(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-523176
(P2017-523176A)
(43)公表日　平成29年8月17日(2017.8.17)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4C085
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4H045
C12N 15/00	(2006.01)	C12N	15/00	ZNA	
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18		
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 254 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-504058 (P2017-504058)
(86)(22)出願日　平成27年7月24日 (2015.7.24)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月24日 (2017.3.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/042053
(87)国際公開番号　WO2016/014974
(87)国際公開日　平成28年1月28日 (2016.1.28)
(31)優先権主張番号　62/029,325
(32)優先日　平成26年7月25日 (2014.7.25)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　514270641
シトムクス　セラピューティクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア　９４０８０，サウス　サンフランシスコ，オイスター　ポイント　ブールバード　１５１，スイート　４００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗－ＣＤ３抗体、活性化可能抗－ＣＤ３抗体、多重特異的抗－ＣＤ３抗体、多重特異的活性化可能抗－ＣＤ３抗体、及びそれらの使用方法

(57)【要約】
本発明は一般的に、少なくともＣＤ３に対して特異的に結合する、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体、並びに種々の治療的、診断的及び予防的適用のためのそれらの抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の製造方法及び使用方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含む可変重鎖相補性決定領域１（ＶＨ　ＣＤＲ１）；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含む可変重鎖相補性決定領域２（ＶＨ　ＣＤＲ２）；アミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含む可変重鎖相補性決定領域３（ＶＨ　ＣＤＲ３）；アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含む可変軽鎖相補性決定領域１（ＶＬ　ＣＤＲ１）；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含む可変軽鎖相補性決定領域２（ＶＬ　ＣＤＲ２）；及び、アミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含む可変軽鎖相補性決定領域３（ＶＬ　ＣＤＲ３）を含む、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項２】
前記ＡＢが配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）と、配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）とを含む、請求項１に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項３】
前記ｓｃＦｖフラグメントが、配列番号６のアミノ酸配列、又は配列番号３０のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項４】
前記ＡＢが配列番号５８７のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項５】
前記ＡＢが配列番号５８８のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項６】
前記抗体に結合される剤を含む、請求項１に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項７】
前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤である、請求項６に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項８】
前記剤が、リンカーを介して前記抗体に結合される、請求項６に記載の単離された単鎖可変抗体フラグメント。
【請求項９】
請求項１～８の何れか１項に記載の抗体と担体とを含む医薬組成物。
【請求項１０】
請求項１～５の何れか１項に記載の抗体と担体とを含む医薬組成物。
【請求項１１】
活性化された状態で、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する活性化可能抗体であって、前記活性化可能抗体が、以下：
ＣＤ３εに対して特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）；
前記活性化可能抗体が未切断状態にある場合、前記ＣＤ３εへのＡＢの結合を阻害するマスキング部分（ＭＭ）；及び
前記ＡＢにカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）であって、ここで前記ＣＭがプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであるＣＭ
を含む、活性化可能抗体。
【請求項１２】
前記ＭＭが、ＣＤ３εに対するＡＢの解離定数よりも高い；ＣＤ３εに対するＡＢの解離定数と同等；及び、ＣＤ３εに対するＡＢの解離定数よりも低い、から成る群から選択される、ＡＢに対する結合の解離定数を有する、請求項１１に記載の活性化可能抗体。

【請求項１３】
前記ＭＭが、前記活性化可能抗体が切断された状態にある場合に、ＣＤ３εへ結合する前記ＡＢを妨害しない、又は競合しない、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１４】
前記ＭＭが４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１５】
前記ＭＭポリペプチド配列が、ＣＤ３εのポリペプチド配列とは異なっている、且つ、前記ポリペプチド配列が、前記ＡＢの任意の天然の結合パートナーと５０％以下同一である、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１６】
前記ＭＭが、表７又は表８に示される配列から成る群から選択された配列を含む、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１７】
前記プロテアーゼは、組織においてＣＤ３εを発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び／又は、組織においてＣＤ３εと共局在する腫瘍により生成されるものであって、並びに、前記プロテアーゼは、前記活性化可能抗体が前記プロテアーゼに暴露される場合に、前記活性化可能抗体におけるＣＭを切断する、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１８】
前記ＣＭが１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項１９】
前記ＣＭが、表３に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である、又は、前記ＣＭが、配列番号６７～８６、３２１～３４１及び８９６～９２６から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２０】
前記その抗原結合フラグメントが、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２１】
未切断状態の前記活性化可能抗体が、以下のＮ－末端からＣ－末端への構造配列：ＭＭ－ＣＭ－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ－ＭＭを有する、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２２】
前記活性化可能抗体が、前記ＭＭと前記ＣＭとの間に結合ペプチドを含む、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２３】
前記活性化可能抗体が、前記ＣＭと前記ＡＢとの間に結合ペプチドを含む、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２４】
前記活性可化能抗体が、第１結合ペプチド（ＬＰ１）及び第２結合ペプチド（ＬＰ２）を含み、且つ、未切断状態の前記活性化可能抗体が、以下のＮ－末端からＣ－末端への構造配置：ＭＭ－ＬＰ１－ＣＭ－ＬＰ２－ＡＢ又はＡＢ－ＬＰ２－ＣＭ－ＬＰ１－ＭＭを有する、請求項１１に記載の活性化可能抗体。
【請求項２５】
前記２つの結合ペプチドが互いに同一ではない、請求項２４に記載の活性化可能抗体。
【請求項２６】
ＬＰ１及びＬＰ２のそれぞれが、約１～２０個の長さのアミノ酸のペプチドである、請求項２４に記載の活性化可能抗体。
【請求項２７】

前記ＡＢが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２；アミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３；アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項２８】

前記ＡＢが、配列番号５８７のアミノ酸配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項２９】

前記ＡＢが、配列番号５８８のアミノ酸配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３０】

前記活性化可能抗体が、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択される重鎖配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３１】

前記活性化可能抗体が、配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択される軽鎖配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３２】

前記活性化可能抗体が、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択される重鎖配列；及び、配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択される軽鎖配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３３】

前記活性化可能抗体が、配列番号５０６のアミノ酸配列を含む、請求項１１～２６の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３４】

前記ＡＢに結合される剤を含む、請求項１１～３３の何れか１項に記載の活性化可能抗体。

【請求項３５】

前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤である、請求項３４に記載の活性化可能抗体。

【請求項３６】

前記剤が、リンカーを介して前記ＡＢに結合される、請求項３４に記載の活性化可能抗体。

【請求項３７】

前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）と、配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）とを含む、請求項１１に記載の活性化可能抗体。

【請求項３８】

前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、ｓｃＦｖフラグメントを含む、請求項１１

に記載の活性化可能抗体。
【請求項３９】
前記ｓｃＦｖフラグメントが、配列番号６のアミノ酸配列、又は、配列番号３０のアミノ酸配列を含む、請求項３８に記載の活性化可能抗体。
【請求項４０】
請求項１１～３３又は３７～３９の何れか１項に記載の活性化可能抗体と、担体とを含む医薬組成物。
【請求項４１】
請求項１１～３９の何れか１項に記載の活性化可能抗体と、担体とを含む医薬組成物。
【請求項４２】
請求項１～５の何れか１項に記載の単離された単鎖可変抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子。
【請求項４３】
請求項１１～３３又は３７～３９の何れか１項に記載の活性化可能抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子。
【請求項４４】
請求項４２又は４３に記載の単離された核酸分子を含むベクター。
【請求項４５】
抗体又は活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、細胞を培養することにより、単離された単鎖可変抗体又は活性化可能抗体を産生する方法であって、ここで、前記細胞が、請求項４２又は４３に記載の核酸分子を含む、方法。
【請求項４６】
活性化された状態において、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する活性化可能抗体の製造方法であって、前記方法が：
（ａ）前記活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、前記活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養することであって、ここで前記活性化可能抗体が、マスキング部分（ＭＭ）と、切断可能部分（ＣＭ）と、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）を特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）とを含む、及び、
（ｂ）前記活性化可能抗体を回収すること
を含む、方法。
【請求項４７】
前記ＣＭが、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記ＣＭは、前記活性化可能抗体が未切断状態である場合に、前記ＭＭがＣＤ３εへのＡＢの特異的結合を妨害し、且つ、前記活性化可能抗体が切断状態下にある場合、前記ＭＭはＣＤ３εへのＡＢの特異的結合を妨害しない、又は競合しないように、前記活性化可能抗体に配置されている、請求項４６に記載の方法。
【請求項４９】
前記ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する単離された多重特異的抗体であって、ここで前記抗体が、前記ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）と、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）とを含み、並びに、ここで前記ＡＢ１が、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２；アミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３；アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む、多重特異的抗体。
【請求項５０】

前記ＡＢ１が、配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）と、配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）とを含む、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５１】
前記ＡＢ１が、ｓｃＦｖフラグメントを含む、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５２】
前記ｓｃＦｖフラグメントが、配列番号６のアミノ酸配列、又は配列番号３０のアミノ酸配列を含む、請求項５１に記載の多重特異的抗体。
【請求項５３】
前記ＡＢが、配列番号５８７のアミノ酸配列を含む、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５４】
前記ＡＢが、配列番号５８８のアミノ酸配列を含む、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５５】
前記抗体に結合される剤を含む、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５６】
前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤である、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５７】
前記剤が、リンカーを介して前記抗体に結合される、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項５８】
前記リンカーが、切断可能リンカーである、請求項５７に記載の多重特異的抗体。
【請求項５９】
前記リンカーが、非切断可能リンカーである、請求項５７に記載の多重特異的抗体。
【請求項６０】
前記多重特異的抗体が：
前記ＡＢ２にカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）であって、ここで前記ＣＭがプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであるＣＭと；
前記ＣＭが未切断状態にある場合、前記第２標的への前記ＡＢ２の結合を阻害するマスキング部分（ＭＭ）と
を含む、多重特異的抗体；及び、
ＡＢ１にカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）であって、ここで前記ＣＭがプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドであるＣＭと；
前記ＣＭが未切断状態にある場合、ＣＤ３εへの前記ＡＢ１の結合を阻害するマスキング部分（ＭＭ）と
を含む多重特異的抗体
から選択される、請求項４９に記載の多重特異的抗体。
【請求項６１】
前記ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する単離された多重特異的活性化可能抗体であって、前記多重特異的活性化可能抗体が、
ＣＤ３εに特異的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、及び第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）であって、ここで前記ＡＢ１が、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２；アミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３；アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む；
前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合、第２標的へのＡＢ２の結合を

阻害するマスキング部分（ＭＭ）；及び
ＡＢ２にカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）であって、ここで前記ＣＭはプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、
を含む、多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６２】
前記ＡＢ２の標的が、表１に列挙される標的群から選択される、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６３】
前記ＡＢ２が、表２に列挙される抗体群から選択される抗体、又はそれに由来するものである、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６４】
前記その抗原結合フラグメントが、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６５】
前記ＭＭが、前記ＡＢの前記標的に対する解離定数よりも高い；前記ＡＢのＣＤ３εに対する解離定数と同等；及び、前記ＡＢのＣＤ３εに対する解離定数よりも低い、から成る群から選択される、前記ＡＢに対する結合の解離定数を有する、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６６】
前記ＭＭが、前記多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、前記標的へ結合する前記ＡＢを妨害しないが、又は競合しない、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６７】
前記ＭＭが４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６８】
前記ＭＭポリペプチド配列が、ＡＢ２の標的とは異なり、且つ、前記ＭＭポリペプチド配列がＡＢ２の任意の天然の結合パートナーと５０％以下同一である、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項６９】
前記ＣＭが１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７０】
前記プロテアーゼが、組織においてＣＤ３εを発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び／又は組織においてＡＢの標的と共局在される腫瘍により生成されるものであって、ここで、前記プロテアーゼは、前記多重特異的活性化可能抗体が前記プロテアーゼに暴露される場合、前記多重特異的活性化可能抗体における前記ＣＭを切断する、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７１】
前記多重特異的活性化可能抗体が、ＭＭとＣＭとの間に結合ペプチドを含む、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７２】
前記多重特異的活性化可能抗体が、ＣＭとＡＢとの間に結合ペプチドを含む、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７３】
前記多重特異的活性可化能抗体が、第１結合ペプチド（ＬＰ１）と第２結合ペプチド（ＬＰ２）とを含み、及び、ここで、未切断状態における前記多重特異的活性化可能抗体が、次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置：ＭＭ－ＬＰ１－ＣＭ－ＬＰ２－ＡＢ又はＡＢ－ＬＰ２－ＣＭ－ＬＰ１－ＭＭを有する、請求項６１～７２の何れか１項に記載の

多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７４】
前記２つの結合ペプチドが互いに同一ではない、請求項７３に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７５】
ＬＰ１及びＬＰ２のそれぞれが、約１～２０個の長さのアミノ酸のペプチドである、請求項７３に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７６】
ＬＰ１又はＬＰ２の少なくとも１つが、（ＧＳ）ｎ、（ＧＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ（配列番号５９）及び（ＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６０）、ＧＧＳＧ（配列番号６１）、ＧＧＳＧＧ（配列番号６２）、ＧＳＧＳＧ（配列番号６３）、ＧＳＧＧＧ（配列番号６４）、ＧＧＧＳＧ（配列番号６５）、及びＧＳＳＳＧ（配列番号６６）（式中、ｎは少なくとも１の整数である）から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む、請求項７３に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７７】
前記ＣＭが、表３に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である、又は、前記ＣＭが、配列番号６７～８６、３２１～３４１、及び８９６～９２６から成る群から選択されるアミノ酸を含む、請求項６１に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７８】
活性化された状態で、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する多重特異的活性化可能抗体であって、前記特異的活性化可能抗体が：
ＣＤ３εを特異的に結合する、少なくとも１つの第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）；
第２標的又はエピトープを特異的に結合する、第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）；
前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に、前記ＡＢ１のＣＤ３εへの結合を阻害する少なくとも１つの第１マスキング部分（ＭＭ１）；及び
前記ＡＢ１にカップリングされる少なくとも１つの第１切断部分（ＣＭ１）であって、ここで前記ＣＭ１はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、
を含む、多重特異的活性化可能抗体。
【請求項７９】
活性化された状態で、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する多重特異的活性化可能抗体であって、
ＣＤ３εを特異的に結合する、少なくとも１つの第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）；
前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合、前記ＡＢ１のＣＤ３εへの結合を阻害する少なくとも１つの第１マスキング部分（ＭＭ１）；
前記ＡＢ１にカップリングされる少なくとも１つの第１切断部分（ＣＭ１）であって、ここで前記ＣＭ１はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである；
第２標的又はエピトープを特異的に結合する、少なくとも１つの第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）；
前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合、前記第２標的又はエピトープへの前記ＡＢ２の結合を阻害する少なくとも１つの第２マスキング部分（ＭＭ２）；及び
前記ＡＢ２にカップリングされる少なくとも１つの第２切断可能部分（ＣＭ２）であって、ここで前記ＣＭ２がプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、
を含む、多重特異的活性化可能抗体。
【請求項８０】
前記ＭＭ１及び／又はＭＭ２が、ＣＤ３εへの前記ＡＢ１の解離定数及び／又は前記第２標的若しくはエピトープへの前記ＡＢ２の解離定数よりも高い；ＣＤ３εへの前記ＡＢ

１の解離定数及び／又は前記第２標的若しくはエピトープへの前記ＡＢ２の解離定数と同等；並びに、ＣＤ３εへの前記ＡＢ１の解離定数及び／又は前記第２標的又はエピトープへのＡＢ２の解離定数よりも低い、から成る群から選択される、前記ＡＢ１及び／又は前記ＡＢ２に結合するための解離定数を有する、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８１】

前記ＭＭ１ポリペプチド配列がＣＤ３εの配列と異なり、前記ＭＭ２ポリペプチド配列が前記第２標的又はエピトープの配列とは異なり、ここで、前記ＭＭ１ポリペプチド配列及び／又はＭＭ２ポリペプチド配列が、ＡＢ１及び／又はＡＢ２の任意の天然の結合パートナーと５０％以下同一である、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８２】

前記ＭＭ１及び／又はＭＭ２は、前記多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、ＣＤ３εに結合する前記ＡＢ１及び／又は前記第２標的若しくはエピトープに結合する前記ＡＢ２を妨害しない、又は競合しない、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８３】

前記ＭＭ１が、表７又は表８に示される配列から成る群から選択される配列を含む、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８４】

ＣＭ１及び／又はＣＭ２を切断する前記プロテアーゼが、組織においてＣＤ３εを発現する細胞に近接する腫瘍により生成される、及び／又は組織においてＣＤ３ε及び／又は前記第２標的又はエピトープと共局在される腫瘍により生成されるものであって、ここで、前記プロテアーゼは、前記多重特異的活性化可能抗体が前記プロテアーゼに暴露される場合、前記多重特異的活性化可能抗体のＣＭ１及び／又はＣＭ２を切断する、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８５】

未切断状態の前記多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部が、次のようなＮ－末端からＣ－末端の構造配置：ＭＭ１－ＣＭ１－ＡＢ１、ＡＢ１－ＣＭ１－ＭＭ１、ＭＭ２－ＣＭ２－ＡＢ２、又はＡＢ２－ＣＭ２－ＭＭ２を有する、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８６】

前記多重特異的活性化可能抗体が、前記ＭＭ１と前記ＣＭ１との間、及び／又は前記ＭＭ２と前記ＣＭ２との間に結合ペプチドを含む、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８７】

前記多重特異的活性化可能抗体が、前記ＣＭ１と前記ＡＢ１との間、及び／又は前記ＣＭ２と前記ＡＢ２との間に結合ペプチドを含む、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８８】

前記多重特異的活性化可能抗体が、第１結合ペプチド（ＬＰ１）と第２結合ペプチド（ＬＰ２）とを含み、ここで、未切断状態の前記多重特異的活性化可能抗体が、次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置：ＭＭ１－ＬＰ１－ＣＭ１－ＬＰ２－ＡＢ１、ＡＢ１－ＬＰ２－ＣＭ１－ＬＰ１－ＭＭ１、ＭＭ２－ＬＰ１－ＣＭ２－ＬＰ２－ＡＢ２、又はＡＢ２－ＬＰ２－ＣＭ２－ＬＰ１－ＭＭ２を有する、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項８９】

前記２つの結合ペプチドが互いに同一である必要はない、請求項８８に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９０】

ＬＰ１及びＬＰ２のそれぞれが、約１～約２０個の長さのアミノ酸のペプチドである、請求項８８に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９１】

前記ＭＭ１及び／又は前記ＭＭ２が、４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９２】

前記ＣＭ１及び／又はＣＭ２が、１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９３】

前記ＣＭ１及び／又はＣＭ２が、表３に示されるプロテアーゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である、又は、前記ＣＭ１及び／又はＣＭ２が、配列番号６７～８６、３２１～３４１及び８９６～９２６から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９４】

ＡＢ１及び／又はＡＢ２の前記その抗原結合フラグメントが、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される、請求項６１、７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９５】

前記ＡＢ１が、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２；アミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３；アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３を含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９６】

前記ＡＢ１が、配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９７】

前記ＡＢ１及び／又はＡＢ２が、ｓｃＦｖフラグメントを含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９８】

前記ＡＢ１が、ｓｃＦｖフラグメントを含み、ここで、前記ｓｃＦｖフラグメントが、配列番号６のアミノ酸配列、又は配列番号３０のアミノ酸配列を含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項９９】

前記ＡＢ１が、配列番号５８７のアミノ酸配列を含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項１００】

前記ＡＢ１が、配列番号５８８のアミノ酸配列を含む、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項１０１】

前記ＡＢ２の標的が、表１に列挙される標的群から選択される、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項１０２】

前記ＡＢ２が、表２に列挙される抗体群から選択される抗体である、又はそれに由来するものである、請求項７８～９４の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体。

【請求項１０３】

ＡＢ１及びＡＢ２の少なくとも１つに結合される剤を含む、請求項７８又は７９に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項１０４】
前記剤が、治療剤、抗腫瘍剤、トキシン又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤である、請求項１０３に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項１０５】
前記剤が、リンカーを介してＡＢ１及びＡＢ２の少なくとも１つに結合される、請求項１０３に記載の多重特異的活性化可能抗体。
【請求項１０６】
請求項４９～５５又は６０～７７の何れか１項に記載の多重特異的抗体、或いは請求項７８～１０２の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体、及び担体を含む医薬組成物。
【請求項１０７】
請求項４９～７７の何れか１項に記載の多重特異的抗体、或いは請求項７８～１０２の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体、及び担体を含む医薬組成物。
【請求項１０８】
請求項４９～５４の何れか１項に記載の多重特異的抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子。
【請求項１０９】
請求項９５～１００の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子。
【請求項１１０】
請求項１０８又は１０９に記載の単離された核酸分子を含むベクター。
【請求項１１１】
少なくともＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）を特異的に結合する多重特異的活性化可能抗体の生成方法であって、前記方法が、多重特異的抗体又は多重特異的活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、細胞を培養することを含むものであって、ここで、前記細胞が、請求項１０８又は１０９に記載の核酸分子を含む、方法。
【請求項１１２】
活性化された状態において、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する多重特異的活性化可能抗体の製造方法であって、前記方法が：
（ａ）多重特異的活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、多重特異的活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を培養することであって、ここで前記活性化可能抗体が、下記群から選択される：
（ｉ）ＣＤ３εを特異的に結合する少なくとも１つの第１抗体若しくはその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、第２標的若しくはエピトープを特異的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）、前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に前記ＡＢ１のＣＤ３εへの結合を阻害する少なくとも１つの第１マスキング部分（ＭＭ１）、及び、前記ＡＢ１にカップリングされる少なくとも１つの第１切断部分（ＣＭ１）を含む活性化可能抗体、並びに
（ｉｉ）ＣＤ３εを特異的に結合する少なくとも１つの第１抗体若しくはその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、第２標的若しくはエピトープを特異的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）、前記多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に前記ＡＢ１のＣＤ３εへの結合を阻害する第１マスキング部分（ＭＭ１）、多重特異的活性化可能抗体が未切断状態にある場合に前記ＡＢ２のその標的への結合を阻害する第２マスキング部分（ＭＭ２）、前記ＡＢ１にカップリングされた第１切断可能部分（ＣＭ１）、及び、前記ＡＢ２にカップリングされた第２切断可能部分（ＣＭ２）を含む活性化可能抗体；並びに、
（ｂ）活性化可能抗体を回収すること、
を含む方法。

【請求項１１３】
前記ＣＭ１、ＣＭ２、又は、ＣＭ１及びＣＭ２の両者が、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
前記ＣＭ１は、前記活性化可能抗体が未切断状態にある場合には前記ＭＭ１がＣＤ３εへの前記ＡＢ１の特異的結合を妨害し、及び、前記活性化可能抗体が切断状態にある場合には前記ＭＭ１がＣＤ３εへの前記ＡＢ１の特異的結合を妨害しない、又は競合しないように、前記活性化抗体中に配置されるものであって、並びに
前記ＣＭ２は、前記活性化可能抗体が未切断状態下にある場合には前記ＭＭ２がその標的への前記ＡＢ２の特異的結合を妨害し、及び、活性化可能抗体が切断状態下にある場合には前記ＭＭ２はその標的への前記ＡＢ２の特異的結合を妨害しない、又は競合しないように、前記活性化抗体中に配置される、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１５】
対象における障害に関連する臨床学的徴候の症状を緩和するための方法であって、前記方法は、請求項１～５の何れか１項に記載の単離された単鎖可変抗体、又は請求項１１～３３又は３７～３９の何れか１項に記載の活性化可能抗体、又は請求項４９～５４若しくは６０の何れか１項に記載の多重特異的抗体、又は請求項６１～１０２の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体を、前記障害に関連する臨床学的徴候を緩和するのに十分な量、その必要な対象に投与すること、を含む方法。
【請求項１１６】
対象における障害に関連する臨床学的徴候の症状を緩和するための方法であって、前記方法は、請求項１～８の何れか１項に記載の単離された単鎖可変抗体、又は請求項１１～３９の何れか１項に記載の活性化可能抗体、又は請求項４９～６０の何れか１項に記載の多重特異的抗体、又は請求項６１～１０５の何れか１項に記載の多重特異的活性化可能抗体を、前記障害に関連する臨床学的徴候を緩和するのに十分な量、その必要な対象に投与すること、を含む方法。
【請求項１１７】
前記対象がヒトである、請求項１１５又は１１６に記載の方法。
【請求項１１８】
前記障害が癌である、請求項１１５又は１１６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
【０００２】
本出願は、２０１４年７月２５日に提出された米国特許仮出願第６２／０２９，３２５号に対する利益を主張し、その内容は参照により全体が本明細書に組み込まれる。
開示の分野
【０００３】
本発明は一般的に、少なくともＣＤ３に対して特異的に結合する、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体、並びに種々の治療的、診断的及び予防的適用のためのそれらの抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の製造方法及び使用方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
開示の背景
【０００５】
ＣＤ３（表面抗原分類３（Ｃｌｕｓｔｅｒ　ｏｆ　Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ　３））Ｔ－細胞共受容体（ｃｏ－ｒｅｃｅｐｔｏｒ）は、ε、γ、δ及びζ鎖として言及される、４種の異なるポリペプチド鎖から構成される多量体タンパク質である。ＣＤ３複

合体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の抗原結合ａ／ｂ鎖と非共有的に会合するＴ細胞受容体のシグナル伝達モジュールとして働く。

【０００６】

ＣＤ３の直接的な関与がＴ細胞活性化をもたらすので、それは種々の治療的及び／又は診断的指標のための所望する標的である。従って、ＣＤ３／ＴＣＲ経路を標的とする抗体及び治療剤が必要とされる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本開示は、ＣＤＢεとしても知られている、ＣＤ３のイプシロン鎖を特異的に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを提供する。本開示の抗－ＣＤ３ε抗体及びその抗原結合フラグメントは、Ｔ細胞上のＣＤ３εの関与を介してＴ細胞を活性化する。すなわち、そのような抗体は、ＣＤ３媒介性Ｔ細胞活性化を、作動し、刺激し、活性化し、そして／又は増強する。それらの抗体及びその抗原結合フラグメントは、「抗－ＣＤ３ε抗体」又は「抗－ＣＤ３抗体」として、本明細書に言及される。本開示の抗－ＣＤ３ε抗体及びその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、例えば哺乳類モノクローナル抗体、霊長類モノクローナル抗体、完全ヒトモノクローナル抗体、並びにヒト化モノクローナル抗体及びキメラ抗体、並びにその抗原結合フラグメントを包含する。いくつかの実施形態によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、ＩｇＧアイソタイプである。いくつかの実施態様によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ１アイソタイプである。いくつかの実施態様によれば、抗体及びその抗原結合フラグメントは、本明細書に開示されるアイソタイプの何れか１つを有する。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【０００９】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００１０】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含みあわせであって、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、並びに、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ

１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、を含む。

【００１１】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【００１２】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００１３】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００１４】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、並びに、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、

アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、を含む。

【００１５】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ３配列、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【００１６】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸を含む可変重鎖（Ｈｖ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【００１７】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）及び配列番号２に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【００１８】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体は、ＣＤ３εに結合するｓｃＦｖ抗体フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号６のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様

によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号６のアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

【００１９】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体はまた、抗体に結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して抗－ＣＤ３ε抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能をリンカーである。

【００２０】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３εは天然に１又は２以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体は、１又は２以上のジスルフィド結合を含むよう構築され得る。

【００２１】

本開示はまた、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子、及び／又は本明細書に記載される抗－ＣＤ３εをコードする１又は２以上の核酸分子、例えば、少なくとも、前記抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第１核酸及び前記抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第２核酸、並びにそれらの単離された核酸配列を含むベクターを提供する。本開示は、抗－ＣＤ３ε抗体の発現をもたらす条件下で、そのような核酸分子（単数又は複数）を含む細胞を培養することによる、抗－ＣＤ３ε抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施態様によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

【００２２】

本開示はまた、ＭＭのカップリングがＣＤ３εに結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）の能力を低減させるように、マスキング成分（ＭＭ）へカップリングされた、又は他方では、結合させたＣＤ３εを特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）を含む、活性化可能抗体及び活性化可能抗体組成物も提供する。それらの活性化可能抗体は、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体として本明細書において、集合的に言及され、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体又はＣＤ３εを活性化可能抗体としても本明細書において言及される。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、プロテアーゼの基質を含む配列を介してカップリングされる。例えば、プロテアーゼは、ＣＤ３εを発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、ＣＤ３εを発現する細胞と共局存する腫瘍により生成される。本明細書において提供される活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、血液循環において安定し、治療及び／又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康な組織においては活性化されず、そして活性化される場合、対応する非修飾抗体に少なくとも匹敵するＣＤ３εへの結合を示す。

【００２３】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００２４】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００２５】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択されるものであり、及び、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、を含む。

【００２６】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【００２７】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００２８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％

、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００２９】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここで、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、及び、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せであって、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択されるもの、を含む。

【００３０】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ３配列、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【００３１】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、可変重鎖相補性決定領域１（ＶＨ　ＣＤＲ１、本明細書においては、ＣＤＲＨ１としても言及される）配列、可変重鎖相補性決定領域２（ＶＨ　ＣＤＲ２、本明細書においては、ＣＤＲＨ２としても言及される）配列、可変重鎖相補性決定領域３（ＶＨ　ＣＤＲ３、本明細書においては、ＣＤＲＨ３としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域１（ＶＬ　ＣＤＲ１、本明細書においては、ＣＤＲＬ１としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域２（ＶＬ　ＣＤＲ２

、本明細書においては、ＣＤＲＬ２としても言及される）配列、可変軽鎖相補性決定領域３（ＶＬ　ＣＤＲ３、本明細書においては、ＣＤＲＬ３としても言及される）配列の組み合わせを含み、ここで、少なくとも１つのＣＤＲ配列は、表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ１配列；表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ２；表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３；表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ１配列；表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ２配列；及び表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ３配列から成る群から選択される。

【００３２】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組み合わせを含み、ここで、少なくとも１つのＣＤＲ配列は、表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ１配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ２配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；表１８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ１配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ２配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及び表１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ３配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から成る群から選択される。

【００３３】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組み合わせを含み、ここで前記組み合わせは、表１８に示される組み合わせである。

【００３４】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＶＨ　ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組み合わせを含み、ここで前記組み合わせの各ＣＤＲ配列は、表１８に示される組み合わせのその対応するＣＤＲ配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含む。

【００３５】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸を含む可変重鎖（Ｈｖ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【００３６】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗

体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）及び配列番号２に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【００３７】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、ＣＤ３εに結合するｓｃＦｖ抗体フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号６のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号６のアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ抗体フラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

【００３８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される重鎖配列から成る群から選択された重鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される軽鎖配列から成る群から選択された軽鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される重鎖配列から成る群から選択された重鎖アミノ配列、及び表１７に示される軽鎖配列から成る群から選択された軽鎖アミノ配列を含む。

【００３９】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される重鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である重鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される軽鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である軽鎖アミノ配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、表１７に示される重鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である重鎖アミノ配列、及び、表１７に示される軽鎖配列から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である軽鎖アミノ配列を含む。

【００４０】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、解離定数、すなわちＣＤ３εへのＡＢの結合のＫｄよりも高いＡＢへの結合のＫｄである、平衡状態での解離定数を有する。

【００４１】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のK_d以下である、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【００４２】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のK_d以上である、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【００４３】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のK_dにほぼ等しい、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【００４４】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のK_d未満である、Ａ

ＢへのＫ$_d$を有する。
【００４５】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$の２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍以下である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫｄよりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍、高い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。
【００４６】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性よりも低い、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【００４７】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性以下である、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【００４８】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性にほぼ等しい、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【００４９】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性以上である、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【００５０】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性よりも大きい、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【００５１】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合の親和性よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合の親和性よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合の親和性の２～２０倍低いＡＢへの結合の親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ＡＢに共有結合されず、ＡＢに等モル濃度でのＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合を阻害しない。
【００５２】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、ＣＤ３εに結合するためにＡＢを妨害しないか、又は競合しない。
【００５３】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。
【００５４】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＣＤ３εのその配列とは異なる。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して５０％以下同一である。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して２５％以下同一である。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して１０％以下同一である。
【００５５】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、表７又は８に示される配列から成る群から選択された配列を含む。
【００５６】

いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、組織においてＣＤ３εを発現する細胞の近傍に存在する腫瘍により生成され、及び／又は、組織においてＣＤ３εを発現する細胞と共局在する腫瘍により生成されるものであって、ここで前記プロテアーゼは、活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、活性化可能抗体においてＣＭを切断する。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、表３に列挙されるプロテアーゼから選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡ、レグマイン、マトリプターゼ（また、本明細書においては、ＭＴ－ＳＰ１又はＭＴＳＰ１としても言及される）、ＡＤＡＭ１７、ＢＭＰ－１、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２、ＭＭＰ－１３、ＭＭＰ－１４、及び表３に示されるそれらのいずれかから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）の基質である。

【００５７】

いくつかの実施態様によれば、前記その抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ フラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$ フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から選択される。

【００５８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、切断されていない状態で、次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＣＭ－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ－ＭＭ。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＭＭとＣＭとの間に連結ペプチドを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＣＭとＡＢとの間に連結ペプチドを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、第１連結ペプチド（ＬＰ１）及び第２連結ペプチド（ＬＰ２）を含み、ここで活性化可能抗体は、切断されていない状態で、次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＬＰ１－ＣＭ－ＬＰ２－ＡＢ又はＡＢ－ＬＰ２－ＣＭ－ＬＰ１－ＭＭ。いくつかの実施態様によれば、それらの２種の連結ペプチドは、お互い同一である必要はない。いくつかの実施態様によれば、ＬＰ１及びＬＰ２の個々は、約１～２０個の長さのアミノ酸のペプチドである。

【００５９】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体はまた、抗体に結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して抗－ＣＤ３ε抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能をリンカーである。

【００６０】

本開示はまた、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する多重特異的抗体を提供し、ここで前記抗体は、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、及び第２標的に結合する、第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含み、ここでＡＢ１は、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及び、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【００６１】
いくつかの実施態様によれば、本明細書に記載される活性化可能抗体は、活性化された状態で、ＣＤ３εを結合し、そして（ｉ）ＣＤ３εに対して特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）；（ｉｉ）活性化可能抗体が切断されていない状態で存在する場合、ＣＤ３εへのＡＢの結合を阻害するマスキング部分（ＭＭ）；及び（ｉｉｉ）ＡＢにカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）（該ＣＭはプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＭを介してＡＢにカップリングされる。
【００６２】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、切断されていない状態下で、次の通りにＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＣＭ－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ－ＭＭ。
【００６３】
いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、ＭＭとＣＭとの間に連結ペプチドを含む。
【００６４】
いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、ＣＭとＡＢとの間に連結ペプチドを含む。
【００６５】
いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、第１連結ペプチド（ＬＰ１）及び第２連結ペプチド（ＬＰ２）を含み、そして活性化可能抗体が、切断されていない状態で次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＬＰ１－ＣＭ－ＬＰ２－ＡＢ又はＡＢ－ＬＰ２－ＣＭ－ＬＰ１－ＭＭ。いくつかの実施形態によれば、前記２つの連結ペプチドはお互い同一である必要はない。
【００６６】
いくつかの実施形態によれば、ＬＰ１又はＬＰ２の少なくとも１つは、$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$（配列番号５９）及び$(GGGS)_n$（配列番号６０）（ｎは少なくとも１つの整数である）から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態によれば、ＬＰ１又はＬＰ２の少なくとも１つは、ＧＧＳＧ（配列番号６１）、ＧＧＳＧＧ（配列番号６２)、ＧＳＧＳＧ（配列番号６３)、ＧＳＧＧＧ（配列番号６４)、ＧＧＧＳＧ（配列番号６５)、及びＧＳＳＳＧ（配列番号６６)から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。
【００６７】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、ＣＤ３εを特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＤ３εに結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体、一本鎖、Ｆａｂフラグメント、$F(ab')_2$フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃＡｂ，ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体である。いくつかの実施態様によれば、ＣＤ３εに結合する、そのような抗体又はその抗原結合フラグメントは、齧歯類（例えば、マウス又はラット）、キメラ、ヒト化又は完全ヒトモノクローナル抗体である。
【００６８】
いくつかの実施態様によれば、ＡＢはＣＤ３εへの結合のために約１００ｎＭｍ又はそれ以下の解離定数を有する。
【００６９】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、解離定数、すなわちＣＤ３εへのＡＢの結合のＫｄよりも高いＡＢへの結合のK_dである、平衡状態での解離定数を有する。
【００７０】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のK_d以下である、ＡＢへの結合のK_dを有する。
【００７１】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$以上である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【００７２】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$にほぼ等しい、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【００７３】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$未満である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【００７４】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍以下のＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のＫ$_d$よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍高い、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【００７５】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性よりも低い、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【００７６】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性以下である、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【００７７】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性にほぼ等しい、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【００７８】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性以上である、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【００７９】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性よりも大きい、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【００８０】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合の親和性よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合の親和性よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合のための親和性の２～２０倍低い、ＡＢへの結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ＡＢに共有結合されず、そしてＡＢに等モル濃度でのＭＭは、ＣＤ３εへのＡＢの結合を阻害しない。

【００８１】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、ＣＤ３εに結合するＡＢを妨害しない、又は競合しない。

【００８２】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、約２０～４０個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは４０個以上の長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【００８３】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＣＤ３εのその配列とは異なる。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配置は、ＡＢの任意の天然の結合パ

ートナーに対して５０％以下、同一である。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＣＤ３εのその配列とは異なり、そしてＭＭポリペプチド配列は、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して２５％以下、同一である。いくつかの実施態様によれば、ＭＭポリペプチド配列は、ＣＤ３εのその配列とは異なり、そしてＭＭポリペプチド配列は、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して１０％以下、同一である。

【００８４】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭのカップリングは、ＣＤ３εに向かってＭＭにカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、ＣＤ３εに向かってＭＭにカプリングされない場合のＡＢのK_dよりも、少なくとも２０倍高いように、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００８５】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭのカップリングは、ＣＤ３εに向かってＭＭにカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、ＣＤ３εに向かってＭＭにカプリングされない場合のＡＢのK_dよりも、少なくとも４０倍高いように、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００８６】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭのカップリングは、ＣＤ３εに向かってＭＭにカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、ＣＤ３εに向かってＭＭにカプリングされない場合のＡＢのK_dよりも、少なくとも１００倍高いように、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００８７】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭのカップリングは、ＣＤ３εに向かってＭＭにカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、ＣＤ３εに向かってＭＭにカプリングされない場合のＡＢのK_dよりも、少なくとも１０００倍高いように、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００８８】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭのカップリングは、ＣＤ３εに向かってＭＭにカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、ＣＤ３εに向かってＭＭにカプリングされない場合のＡＢのK_dよりも、少なくとも１０，０００倍高いように、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００８９】

いくつかの実施態様によれば、ＣＤ３εの存在下で、標的置換アッセイ、例えば、国際公開第２０１０／０８１１７３号（この内容は、その全体を参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるアッセイを用いて、インビトロでアッセイされる場合、ＭＭは、ＣＭが切断される場合に比較して、ＣＭが切断されていない場合、少なくとも９０％、ＣＤ３εに結合するＡＢの能力を低下させる。

【００９０】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、ＣＤ３ε標的に結合するために、切断された状態で、活性化可能抗体のＡＢを妨害せず、又はそれと競合しない。

【００９１】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、表７又は８に示される配列から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

【００９２】

いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、組織においてＣＤ３εを発現する細胞近傍に存在する腫瘍により生成され、及び／又は組織においてＣＤ３εを発現する細胞と共局存する腫瘍により生成され、そして前記プロテアーゼは、活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、活性化可能抗体においてＣＭを切断する。

【００９３】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にＣＤ３εへの活性化可能抗体の結合が、ＣＤ３εに結合する修飾されていないＡＢの解離定

数よりも少なくとも２０倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはＡＢ３εに結合するように、ＣＭは活性化可能抗体中に配置される。

【００９４】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にＣＤ３εへの活性化可能抗体の結合が、ＣＤ３εに結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも４０倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはＡＢ３εに結合するように、ＣＭは活性化可能抗体中に配置される。

【００９５】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にＣＤ３εへの活性化可能抗体の結合が、ＣＤ３εに結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも５０倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはＡＢ３εに結合するように、ＣＭは活性化可能抗体中に配置される。

【００９６】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にＣＤ３εへの活性化可能抗体の結合が、ＣＤ３εに結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも１００倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはＡＢ３εに結合するように、ＣＭは活性化可能抗体中に配置される。

【００９７】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合にＣＤ３εへの活性化可能抗体の結合が、ＣＤ３εに結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも２００倍高い解離定数を伴って生じるよう低められ、一方で、活性化可能抗体が切断された状態にある場合にはＡＢ３εに結合するように、ＣＭは活性化可能抗体中に配置される。

【００９８】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【００９９】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）を含む。いくつかの実施態様によれば、切断可能部分は、特定のプロテアーゼ、例えば活性化可能抗体の標的、例えばＣＤ３εを発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は活性可能抗体の標的と共局存する腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の使用のために適切な切断可能部分は、少なくともプロテアーゼ、例えばウロキナーゼ、レグマイン及び／又はマトリプターゼ（本明細書においては、ＭＴ－ＳＰ１又はＭＴＳＰ１とも呼ばれる）により切断される。いくつかの実施態様によれば、適切な切断可能部分は、次の配列の少なくとも１つを含む：ＴＧＲＧＰＳＷＶ（配列番号６８）；ＳＡＲＧＰＳＲＷ（配列番号６９）；ＴＡＲＧＰＳＦＫ（配列番号７０）；ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）；ＧＧＷＨＴＧＲＮ（配列番号７１）；ＨＴＧＲＳＧＡＬ（配列番号７２）；ＰＬＴＧＲＳＧＧ（配列番号７３）；ＡＡＲＧＰＡＩＨ（配列番号７４）；ＲＧＰＡＦＮＰＭ（配列番号７５）；ＳＳＲＧＰＡＹＬ（配列番号７６）；ＲＧＰＡＴＰＩＭ（配列番号７７）；ＲＧＰＡ（配列番号７８）；ＧＧＱＰＳＧＭＷＧＷ（配列番号７９）；ＦＰＲＰＬＧＩＴＧＬ（配列番号８０）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号８１）；ＳＰＬＴＧＲＳＧ（配列番号８２）；ＳＡＧＦＳＬＰＡ（配列番号８３）；ＬＡＰＬＧＬＱＲＲ（配列番号８４）；ＳＧＧＰＬＧＶＲ（配列番号８５）；及び／又はＰＬＧＬ（配列番号８６）。

【０１００】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＴＧＲＧＰＳＷＶ（配列番号６８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＡＲＧＰＳＲＷ（配列番号６９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＴＡＲＧＰＳＦＫ（配列番号７０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＧＧＷＨＴＧＲＮ（配列番号７１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＨＴＧＲＳＧＡＬ（配列番号７２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＰＬＴＧＲＳＧＧ（配列番号７３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＡＡＲＧＰＡＩＨ（配列番号７４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＲＧＰＡＦＮＰＭ（配列番号７５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＳＲＧＰＡＹＬ（配列番号７６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＲＧＰＡＴＰＩＭ（配列番号７７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＲＧＰＡ（配列番号７８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＧＧＱＰＳＧＭＷＧＷ（配列番号７９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＦＰＲＰＬＧＩＴＧＬ（配列番号８０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号８１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＰＬＴＧＲＳＧ（配列番号８２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＡＧＦＳＬＰＡ（配列番号８３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＡＰＬＧＬＱＲＲ（配列番号８４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＧＧＰＬＧＶＲ（配列番号８５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＰＬＧＬ（配列番号８６）を含む。

【０１０１】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ＭＭＰの基質であり、配列ＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号３２１）；ＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号３２２）；ＡＱＮＬＬＧＭＶ（配列番号３２３）；ＳＴＦＰＦＧＭＦ（配列番号３２４）；ＰＶＧＹＴＳＳＬ（配列番号３２５）；ＤＷＬＹＷＰＧＩ（配列番号３２６）；ＭＩＡＰＶＡＹＲ（配列番号３２７）；ＲＰＳＰＭＷＡＹ（配列番号３２８）；ＷＡＴＰＲＰＭＲ（配列番号３２９）；ＦＲＬＬＤＷＱＷ（配列番号３３０）；ＬＫＡＡＰＲＷＡ（配列番号３３１）；ＧＰＳＨＬＶＬＴ（配列番号３３２）；ＬＰＧＧＬＳＰＷ（配列番号３３３）；ＭＧＬＦＳＥＡＧ（配列番号３３４）；ＳＰＬＰＬＲＶＰ（配列番号３３５）；ＲＭＨＬＲＳＬＧ（配列番号３３６）；ＬＡＡＰＬＧＬＬ（配列番号３３７）；ＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号３３８）；ＬＬＡＰＳＨＲＡ（配列番号３３９）；ＰＡＧＬＷＬＤＰ（配列番号３４０）；及び／又はＩＳＳＧＬＳＳ（配列番号３４１）を含む。

【０１０２】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号３２１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号３２２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＡＱＮＬＬＧＭＶ（配列番号３２３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＴＦＰＦＧＭＦ（配列番号３２４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＰＶＧＹＴＳＳＬ（配列番号３２５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＤＷＬＹＷＰＧＩ（配列番号３２６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＭＩＡＰＶＡＹＲ（配列番号３２７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＲＰＳＰＭＷＡＹ（配列番号３２８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＷＡＴＰＲＰＭＲ（配列番号３２９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＦＲＬＬＤＷＱＷ（配列番号３３０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＫＡＡＰＲＷＡ（配列番号３３１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列

ＧＰＳＨＬＶＬＴ（配列番号３３２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＰＧＧＬＳＰＷ（配列番号３３３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＭＧＬＦＳＥＡＧ（配列番号３３４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＰＬＰＬＲＶＰ（配列番号３３５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＲＭＨＬＲＳＬＧ（配列番号３３６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＡＡＰＬＧＬＬ（配列番号３３７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号３３８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＬＬＡＰＳＨＲＡ（配列番号３３９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＰＡＧＬＷＬＤＰ（配列番号３４０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＩＳＳＧＬＳＳ（配列番号３４１）を含む。

【０１０３】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、トロンビンの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、トロンビンの基質であり、配列ＧＰＲＳＦＧＬ（配列番号８９６）又はＧＰＲＳＦＧ（配列番号８９７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＧＰＲＳＦＧＬ（配列番号８９６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭはアミノ酸配列ＧＰＲＳＦＧ（配列番号８９７）を含む。

【０１０４】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ＮＴＬＳＧＲＳＥＮＨＳＧ（配列番号８９８）；ＮＴＬＳＧＲＳＧＮＨＧＳ（配列番号８９９）；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９００）；ＴＳＧＲＳＡＮＰ（配列番号９０１）；ＶＡＧＲＳＭＲＰ（配列番号９０２）；ＶＶＰＥＧＲＲＳ（配列番号９０３）；ＩＬＰＲＳＰＡＦ（配列番号９０４）；ＭＶＬＧＲＳＬＬ（配列番号９０５）；ＱＧＲＡＩＴＦＩ（配列番号９０６）；ＳＰＲＳＩＭＬＡ（配列番号９０７）；及びＳＭＬＲＳＭＰＬ（配列番号９０８）から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

【０１０５】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＮＴＬＳＧＲＳＥＮＨＳＧ（配列番号８９８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＮＴＬＳＧＲＳＧＮＨＧＳ（配列番号８９９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９００）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＴＳＧＲＳＡＮＰ（配列番号９０１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＶＡＧＲＳＭＲＰ（配列番号９０２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＶＶＰＥＧＲＲＳ（配列番号９０３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＩＬＰＲＳＰＡＦ（配列番号９０４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＭＶＬＧＲＳＬＬ（配列番号９０５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＱＧＲＡＩＴＦＩ（配列番号９０６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＰＲＳＩＭＬＡ（配列番号９０７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、アミノ酸配列ＳＭＬＲＳＭＰＬ（配列番号９０８）を含む。

【０１０６】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、セリンプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、レグマインの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、マトリプターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、システインプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、システインプロテアーゼ、例えばカテプシンの基質である。

【０１０７】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ＣＭ１－ＣＭ２基質であり、配列ＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９０９）；ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１０）；ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１１）

；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１２）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１３）；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１４）；ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１５）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１６）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１７）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１８）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９１９）；ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９２０）；ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２１）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２２）；ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９２３）；ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２４）；ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２５）及び／又はＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２６）を含む。

【０１０８】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９０９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１６）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１７）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１８）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９１９）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９２０）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２１）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２２）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９２３）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２４）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２５）を含む。いくつかの実施態様によれば、ＣＭ１－ＣＭ２基質は、配列ＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２６）を含む。

【０１０９】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、表３に示されるそれらから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡ、レグマイン、マトリプターゼ、ＡＤＡＭ１７、ＢＭＰ－１、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２、ＭＭＰ－１３、及びＭＭＰ－１４から成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、カテプシンである。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡ（ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子）、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されたプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡである。いくつかの実施態様によれば、

プロテアーゼは、レグマインである。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを含む。いくつかの実施態様によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）を含む。

【０１１０】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、少なくとも２つのプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、各プロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、少なくとも２種のプロテアーゼの基質であり、ここでプロテアーゼの１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして他のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択れた少なくとも２つのプロテアーゼの基質である。

【０１１１】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、少なくとも第１ＣＭ及び第２ＣＭを含む。いくつかの実施態様によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭは、それぞれ１５個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体における第１ＣＭ及び第２ＣＭは、切断されていない状態下で、次の通りに、Ｎ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＣＭ１－ＣＭ２－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ２－ＣＭ１－ＭＭ。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭの少なくとも１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質としても機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭは、標的組織において、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される第１切断剤により切断され、そして第２ＣＭは、標的組織において、第２切断剤により切断される。いくつかの実施形態によれば、他のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第１ＣＭ及び第２ＣＭは、該プロテアーゼとは異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、表３に列挙される群から選択される同一のプロテアーゼである。いくつかの実施態様によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、異なったプロテアーゼである。いくつかの実施態様によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は標的組織に共局存する腫瘍により生成される。いくつかの実施態様によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭは、標的組織において少なくとも１つの切断剤により切断される。

【０１１２】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体が活性化された状態又は切断された状態にある場合に、活性化された抗体が、プロテアーゼがＣＭを切断した後のＬＰ２及び／又はＣＭ配列の少なくとも一部を含む軽鎖アミノ酸を含むように、活性可能抗体は、プロテアーゼに暴露され、それにより切断される。

【０１１３】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ及びＣＭは、本明細書に提供されるそれらの配列から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体はまた、シグナルペプチドも含む。いくつかの実施形態によれば、シグナルペプチドは、スペーサーを介して活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、シグナルペプチドの不在下で活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、活性化可能抗体のＭＭに直接的に結合される。

【０１１５】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下での活性化可能抗体は、ＭＭに直接連結され、Ｎ末端からＣ末端側にスペーサー－ＭＭ－ＣＭ－ＡＢの構造配置を有するスペーサーを含む。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、少なくともアミノ酸配

列ＱＧＱＳＧＱ（配列番号４０７）を含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸配列ＱＧＱＳＧＱ（配列番号８７）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸配列ＱＧＱＳＧ（配列番号４０８）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸配列ＱＧＱＳ（配列番号４０９）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸配列ＱＧＱ（配列番号４１０）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸配列ＱＧ（配列番号４１１）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーはアミノ酸残基Ｑを少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、ＭＭ及びスペーサーは、表７又は８に列挙される配列から選択されたアミノ酸配列を含む。

【０１１６】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択された重鎖を含む。

【０１１７】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択された軽鎖を含む。

【０１１８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択された重鎖、及び配列番号：４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択された軽鎖を含む。

【０１１９】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖配列を含む。

【０１２０】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖配列を含む。

【０１２１】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２、５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖配列、及び配列番号：４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択されたアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％

、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖配列を含む。
【０１２２】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５０６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５０６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。
【０１２３】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５８７又は５８８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５８７又は５８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。
【０１２４】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、ＡＢに結合される剤も含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は治療剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は検出可能部分である。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介してＡＢに結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは切断できないリンカーである。
【０１２５】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、検出可能部分も含む。いくつかの実施態様によれば、前記検出可能部分は診断剤である。
【０１２６】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体のＡＢは天然において、１又は２以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施態様によれば、ＡＢは、１又は２以上のジスルフィド結合を含むよう構築され得る。
【０１２７】
いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期よりも長く；例えば、多重特異的活性化可能抗体のｐＫは、その対応する多重特異的抗体のｐＫよりも長い。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期に類似する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１５日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１２日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１１日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１０日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも９日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも８日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも７日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも６日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも５日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも４日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも３日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２０時間である。いくつかの実施形態に

よれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１８時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１６時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１２時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１０時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも８時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも６時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも３時間である。

【０１２８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、単一特異的である。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、多重特異的、例えば、非限定的な例として、二重特異的又は三重特異的である。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、プロ－二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（ＢＩＴＥ）分子の一部として処方される。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、プロ－キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）修飾Ｔ細胞又は他の操作された受容体の一部として処方される。

【０１２９】

本明細書に提供される組成物及び方法は、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の活性（例えば、マスキング、活性化又は結合活性）を損なわないで、ＡＢにおける１又は２以上のシステイン残基への１以上の剤の結合を可能にする。いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法は、ＭＭ内の１又は２以上のジスルフィド結合を減じないで又は他方では妨害しないで、１又は２以上のシステイン残基への１又は２以上の剤の結合を可能にする。本明細書に提供される組成物及び方法は、１又は２以上の剤、例えば種々の治療、診断及び／又は予防剤の何れかに結合される活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体を生成し、好ましくは、前記剤の何れも活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のＭＭに結合されていない。本明細書に提供される組成物及び方法は、ＭＭが切断されていない状態下で活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のＡＢを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体を生成する。本明細書に提供される組成物及び方法は、活性可能抗体が、ＣＭを切断できるプロテアーゼの存在下で、まだ活性化されている、すなわち切断されている、結合された活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体を生成する。

【０１３０】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、１又は２以上の追加の剤又は追加の剤の組合せと共に使用される。適切な追加の剤は、意図される用途、例えば癌のための現医薬品及び／又は外科的治療剤を包含する。例えば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、追加の化学療法又は抗腫瘍剤と共に使用され得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別々の治療組成物に製剤化され、そして抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－Ｃ

Ｄ３ε抗体は、追加の剤の投与の前、投与され、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、交互に投与される。本明細書において記載される場合、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、及び追加の剤は、単回用量又は複数回用量で投与される。

【０１３２】

本開示はまた、本明細書に記載される活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の少なくとも一部をコードする単離された核酸分子、及びそれらの単離された核酸配列及び／又は本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体をコードする１又は２以上の核酸分子、例えば活性化可能抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第１核酸、及び活性化可能抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第２核酸を含むベクターも提供する。本開示は、活性化可能抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、活性化可能抗体を生成するための方法を提供する。いくつかの実施態様によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

【０１３３】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４５、４５１、４５３、４５５、４５９、４６１、４６３、４６５、４６９、４７１、４７５、４７７、４７９、４８５、４８７、４８９、４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５１１、５１３、５１７、５２２、５２５、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、５４１、５４３及び５４５から成る群から選択された重鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３４】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４７、４４９、４５７、４６７、４７３、４８１、４８３、５０７、５１５及び５１９から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３５】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４５、４５１、４５３、４５５、４５９、４６１、４６３、４６５、４６９、４７１、４７５、４７７、４７９、４８５、４８７、４８９、４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５１１、５１３、５１７、５２２、５２５、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、５４１、５４３及び５４５から成る群から選択された重鎖核酸配列、及び配列番号：４４７、４４９、４５７、４６７、４７３、４８１、４８３、５０７、５１５及び５１９から成る群から選択された軽鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３６】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４５、４５１、４５３、４５５、４５９、４６１、４６３、４６５、４６９、４７１、４７５、４７７、４７９、４８５、４８７、４８９、４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３、５１１、５１３、５１７、５２２、５２５、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、５４１、５４３及び５４５から成る群から選択された配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３７】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４７、４４９、４５７、４６７、４７３、４８１、４８３、５０７、５１５及び５１９から成る群から選択された配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３８】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号：４４５、４５１、４５３、４５５、４５９、４６１、４６３、４６５、４６９、４７１、４７５、４７７、４７９、４８５、４８７、４８９、４９１、４９３、４９５、４９７、４９９、５０１、５０３

、５１１、５１３、５１７、５２２、５２５、５２９、５３１、５３３、５３５、５３７、５３９、５４１、５４３及び５４５から成る群から選択された配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖核酸配列、及び配列番号：４４７、４４９、４５７、４６７、４７３、４８１、４８３、５０７、５１５及び５１９から成る群から選択された配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖核酸配列によりコードされる。

【０１３９】

いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５０５の核酸配列を含む核酸によりコードされる。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体は、配列番号５０５の配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である核酸配列を含む。

【０１４０】

本開示はまた、（ａ）活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養すること（前記活性化可能抗体は、マスキング部分（ＭＭ）、切断可能部分（ＣＭ）、及びＣＤ３εを特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）を含む）、及び（ｂ）前記活性化可能抗体を回収することによって、活性化された状態でＣＤ３εに結合する活性化可能抗体の製造方法を提供する。

【０１４１】

本開示はまた、（ａ）活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養することであって、ここで前記活性化可能抗体が、マスキング部分（ＭＭ）、切断可能部分（ＣＭ）、及びＣＤ３εを特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）を含み、（ｉ）ここで前記ＣＭは、プロテアーゼの基質として機能するアミノ酸配列を含むポリペプチドであり；及び、（ｉｉ）ここで前記ＣＭは、活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、ＭＭはＣＤ３εへのＡＢの特異的結合を妨害しないか、又はそれと競合しないように、活性化可能抗体に配置され；そして（ｂ）活性化可能抗体を回収することによって、活性化された状態でＣＤ３εに結合する活性化可能抗体の製造方法も提供する。

【０１４２】

本開示はまた、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）及び第２標的に結合する多重特異的抗体も提供し、ここで前記抗体は、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、及び第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含み、ここでＡＢ１は、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、及び、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つが、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３

％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列から選択される。

【０１４３】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、アミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を少なくとも含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、アミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；アミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及びアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を少なくとも含むＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む。

【０１４４】

いくつかの実施態様によれば、ＡＢ１は配列番号４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）、及び配列番号２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【０１４５】

いくつかの実施態様によれば、ＡＢ１は、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変重鎖（Ｈｖ）、及び配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む可変軽鎖（Ｌｖ）を含む。

【０１４６】

いくつかの実施態様によれば、ＡＢ１はｓｃＦｖフラグメントを含む。いくつかの実施態様によれば、ｓｃＦｖフラグメントは、配列番号６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、ｓｃＦｖフラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、ｓｃＦｖフラグメントは、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、ｓｃＦｖフラグメントは、配列番号３０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む。

【０１４７】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体は、抗体に結合される剤を含む。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、治療剤、検出可能部分、又は診断剤である。いくつかの実施態様によれば、前記剤は、リンカーを介して前記抗体に結合される。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施態様によれば、前記リンカーは非切断可能をリンカーである。

【０１４８】

本開示はまた、少なくともＣＤ３εに結合する多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を提供する。本明細書において提供される多重特異的抗体は、複数の抗原又はエピトープを認識する抗体であり、ここで少なくとも１つの抗原又はエピトープがＣＤ３εである。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、ＭＭのカップリングが、抗原－又はエピトープ－結合ドメインのその標的に結合する能力を低減させるように、多重特異的抗体の少なくとも１つの抗原－又はエピトープ結合ドメインに連結された少なくとも１つのマスキング部分（ＭＭ）を含む多重特異的抗体である。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、プロテアーゼの基質として機能する切断可能部分（ＣＭ）を介して、多重特異的抗体の抗原－又はエピトープ－結合ドメインにカップリングされる。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、血液循環において安定し、治療及び／又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常な、すなわち健康な組織においては活性化されず、活性化される場合はその対応する修飾されていない多重特異的抗体に

少なくとも匹敵する標的への結合を示す。

【０１４９】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書中で免疫エフェクター結合（ｅｎｇａｇｉｎｇ）多重特異的抗体及び／又は免疫エフェクター従事多重特異的活性化可能抗体とも呼ばれる、免疫エフェクター細胞に結合するよう設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、白血球結合多重特異的抗体及び／又は白血球結合多重特異的活性化可能抗体として本明細書においても呼ばれる、白血球に結合するよう設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体及び／又はＴ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体としても本明細書において呼ばれる、Ｔ－細胞に結合するように設計される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、白血球、例えばＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、骨髄単核細胞、マクロファージ、及び／又は別の免疫エフェクター細胞上の表面抗原に結合する。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、白血球である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、ＮＫ細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、単核細胞、例えば骨髄単核細胞である。いくつかの実施態様によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体及び／又はＴ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体はＣＤ３εに結合する。

【０１５０】

いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントを含む免疫エフェクター細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び免疫エフェクター細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体は、癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメント、及び免疫エフェクター細胞結合ｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、白血球である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、ＮＫ細胞である。いくつかの実施形態によれば、免疫エフェクター細胞は、骨髄単核細胞である。

【０１５１】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメント、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメント、及び癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε抗体又は、その抗原結合フラグメント、及び癌標的化ＩｇＧ抗体又は、その抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ、及び癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的抗体は、ＯＫＴ３由来の抗－ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）ｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態によれば、Ｔ細胞結合多重特異的抗体は、ＳＰ３４（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能、カタログ番号５５６６１０）由来の抗－ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）ｓｃＦｖを含む。

【０１５２】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合部分を含み、こ

こで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び／又は抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合ラグメントは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含むものであり、ここで、マスキング部分（ＭＭ１）のカップリングが、ＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はその抗原結合フラグメントを含むものであり、ここで、ＭＭ２のカップリングが、第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように前記ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメントを含むものであって、ここで、マスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されるものであり、及び、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含むものであって、ここで、マスキング成分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング成分（ＭＭ２）に結合されるものである。

【０１５３】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合部分を含み、ここで癌標的化抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は抗－ＣＤ３ε抗体若しくはその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここで、マスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合される。いくつかの実施形態によれば、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含み、ここでマスキング成分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング成分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されているものであり、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング成分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング成分（ＭＭ２）に結合されているものである。

【０１５４】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメント、及び抗－ＣＤ３ε又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメント、及び／又は抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＣＤ３εに結合する、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合される。いくつかの実施形態によれば、癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する、第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマ

スキング成分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング成分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε又はその抗原結合フラグメントは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されるものであり、及び、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する、第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング成分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング成分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１５５】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されており、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１５６】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び癌標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び癌標的化抗体、又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されており、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１５７】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び癌標的化ＩｇＧ抗体、又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び癌標的化ＩｇＧ抗体、又はその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する、第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する、第１抗体又はその抗原フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又は抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１５８】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＯＫＴ３由来の抗－ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）ｓｃＦｖを含み、ここで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント、及び／又はＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１５９】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖ、及び標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖ及び／又は癌標的化抗体又はその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキン

グ部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１６０】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖ、及び標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖ及び／又は癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合部分の少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＯＫＴ３　ｓｃＦｖ又はＯＫＴ３由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１６１】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＳＰ３４由来の抗－ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）ｓｃＦｖを含み、ここで標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメント、及びＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下

させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。
【０１６２】
いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖ及び癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖ及び／又は癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。
【０１６３】
いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖ及び癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここでＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖ及び／又は癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記ＳＰ３４　ｓｃＦｖ又はＳＰ３４由来のｓｃＦｖは、ＣＤ３εに結合する、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。
【０１６４】
いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、次の相補性決定領域（ＣＤＲ）配列：少なくともアミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；少なくともアミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ

酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及び少なくともアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列、を含む抗－ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）ｓｃＦｖを含み、ここで標的化抗体又はその抗原結合フラグメント及び／又は抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、上記に示されるＣＤＲ配列、すなわち配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８を有する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１６５】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ、及び癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び／又は癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１６６】

いくつかの実施形態によれば、Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体は、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ、及び癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖ及び／又は癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも１つはマスキングされている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む第１抗体又はその抗原結

合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。いくつかの実施形態によれば、前記抗－ＣＤ３ε　ｓｃＦｖは、配列番号５３、５４、５５、５６、５７及び５８のＣＤＲ配列を含む第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここでマスキング部分（ＭＭ１）のカップリングがＣＤ３εに結合するＡＢ１の能力を低下させるように、ＡＢ１はマスキング部分（ＭＭ１）に結合されている、及び、前記癌標的化ＩｇＧ抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２癌関連標的に結合する、第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を含む、第２抗体又はそのフラグメントを含み、ここでマスキング部分（ＭＭ２）のカップリングが第２癌関連標的に結合するＡＢ２の能力を低下させるように、ＡＢ２はマスキング部分（ＭＭ２）に結合されている。

【０１６７】

いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び／又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、第１標的及び／又は第１エピトープに結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント、及び第２標的及び／又は第２エピトープに結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメントを少なくとも含み、ここで標的及び／又はエピトープの少なくとも１つはＣＤ３εである。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び／又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、２又はそれ以上の異なった標的に結合するものであり、ここで少なくとも１つの標的がＣＤ３εである。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び／又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、ＣＤ３ε上の２又はそれ以上の異なったエピトープに結合する。いくつかの実施形態によれば、多重抗原標的化抗体及び／又は多重抗原標的化活性化可能抗体は、２又はそれ以上の異なった標的及び同じ標的上の２又はそれ以上の異なったエピトープの組合せを結合し、ここで標的及び／又はエピトープの少なくとも１つはＣＤ３εである。

【０１６８】

本開示の多重特異的活性化可能抗体の種々の実施形態が、図５Ａ～５Ｄ、６Ａ～６Ｆ、７Ａ～７Ｊ、８Ａ～８ｊ、９Ａ～９Ｊ、１０Ａ～１０Ｊ、１１Ａ～１１ｊ及び１２Ａ～１２Ｄに示されている。いくつかの実施形態によれば、ＩｇＧを含む多重特異的活性化可能抗体は、マスキングされたＩｇＧ可能ドメインを有する。いくつかの実施形態によれば、ｓｃＦｖを含む多重特異的活性化可能抗体は、マスキングされたｓｃＦｖドメインを有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＩｇＧ可変ドメイン及びｓｃＦｖドメインの両者を有し、ここでＩｇＧ可変ドメインの少なくとも１つは、マスキングの部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＩｇＧ可変ドメイン及びｓｃＦｖドメインの両者を有し、ここでｓｃＦｖドメインの少なくとも１つはマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＩｇＧ可変ドメイン及びｓｃＦｖドメインの両者を有し、ここでＩｇＧ可変ドメインの少なくとも１つは、マスキング部分にカップリングされ、そしてｓｃＦｖドメインの少なくとも１つはマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＩｇＧ可変ドメイン及びｓｃＦｖドメインの両者を有し、ここでＩｇＧ可変ドメイン及びｓｃＦｖドメインの個々は、それ自体のマスキング部分にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の１つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、Ｔ－細胞表面抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の１つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、別の標的抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の１つの抗体ドメインは、標的抗原のエピト

ープに対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、標的抗原の別のエピトープに対する特異性を有する。

【０１６９】

多重特異的活性化可能抗体においては、ｓｃＦｖは、ＩｇＧ活性化可能抗体の重鎖のカルボキシル末端に、ＩｇＧ活性化可能抗体の軽鎖のカルボキシル末端に、又はＩｇＧ活性化可能抗体の重鎖及び軽鎖の両鎖のカルボキシル末端に融合され得る。多重特異的活性化可能抗体においては、ｓｃＦｖは、ＩｇＧ活性化可能抗体の重鎖のアミノ末端に、ＩｇＧ活性化可能抗体の軽鎖のアミノ末端に、又はＩｇＧ活性化可能抗体の重鎖及び軽鎖の両鎖のアミノ末端に融合され得る。多重特異的活性化可能抗体においては、ｓｃＦｖは、ＩｇＧ活性可能性抗体の１又は２以上のカルボキシル末端及び１又は２以上のアミノ末端の何れかの組合せに融合され得る。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分（ＣＭ）に連結されるマスキング部分（ＭＭ）は、ＩｇＧの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分（ＣＭ）に連結されるマスキング部分（ＭＭ）は、少なくとも１つのｓｃＦｖの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。いくつかの実施形態によれば、切断可能部分（ＣＭ）に連結されるマスキング部分（ＭＭ）は、ＩｇＧの抗原結合ドメインに連結され、そしてそのドメインをマスキングし、そして切断可能部分（ＣＭ）に連結されるマスキング部分（ＭＭ）は、少なくとも１つのｓｃＦｖの抗原結合ドメインに結合され、そしてそのドメインをマスキングする。

【０１７０】

いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３εに結合するために特異的な単鎖可変ドメインは、細胞表面抗原に結合する完全ヒトＩｇＧ抗体（標的化抗体）のカルボキシル末端に融合される。ｓｃＦｖの融合は、重鎖のカルボキシル末端、軽鎖のカルボキシル末端、又は両鎖に対してであり得る。いくつかの実施形態によれば、ＣＤ３εに結合するために特異的な単鎖可変ドメインは、細胞表面抗原に結合する完全ヒトＩｇＧ１抗体（標的化抗体）のアミノ末端に融合される。ｓｃＦｖの融合は、重鎖のアミノ末端、軽鎖のアミノ末端、又は両鎖に対してであり得る。融合は、単一の遺伝子コンストラクトとして構築され、そして培養細胞において発現される。標的化抗体は、１又は２以上の腫瘍表面抗原、又は除去の標的となる任意の細胞への結合に対して特異的であり得る。ｓｃＦｖは、同一の又は異なる抗原に対して特異的である。

【０１７１】

多重特異的活性化可能抗体構造の他の例は、下記のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：

（ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＬ－ＣＬ）$_2$：（ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ

－Ｌ２－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊）$_2$：（ＭＭ－Ｌ１－ＣＭ－Ｌ２－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）２；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$；又は（ＶＬ－ＣＬ－Ｌ４－ＶＬ＊－Ｌ３－ＶＨ＊－Ｌ２－ＣＭ－Ｌ１－ＭＭ）$_2$：（ＶＨ＊－Ｌ３－ＶＬ＊－Ｌ４－ＶＨ－ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３）$_2$、であり、ここでＶＬ及びＶＨは、ＩｇＧに含まれる、第１特異性の軽及び重可変ドメインを表し；ＶＬ＊及びＶＨ＊は、ｓｃＦｖに含まれる、第２特異性の可変ドメインを表し；Ｌ１は、マスキング部分（ＭＭ）及び切断可能部分（ＣＭ）を連結するリンカーペプチドであり；Ｌ２は、切断可能部分（ＣＭ）及び抗体を連結するリンカーペプチドであり；Ｌ３は、ｓｃＦｖの可変ドメインを連結するリンカーペプチドであり；Ｌ４は、第２特異性の抗体に、第１特異性の抗体を連結するリンカーペプチドであり；ＣＬは、軽鎖定常ドメインであり；及び、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３は、重鎖定常ドメインである。前記第１及び第２特異性は、任意の抗原又はエピトープに対するものであってもよい。

【０１７２】

Ｔ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体のいくつかの実施形態によれば、１つの抗原は典型的には、ＣＤ３εであり、そして他は、腫瘍細胞又は疾患に関連する他の細胞型の表面上に存在する抗原、例えば表１に列挙される任意の標的、例えば、ＥＧＦＲ、ｅｒｂＢ２、ＥｐＣＡＭ、Ｊａｇｇｅｄ、ＰＤ－Ｌ１、Ｂ７Ｈ３又はＣＤ７１（トランスフェリン受容体）であるが、但しそれらだけには限定されない。

【０１７３】

いくつかの実施形態によれば、標的化抗原は、抗－ＥＧＦＲ抗体である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ＥＧＦＲへの結合に対して特異的であるＣ２２５ｖ５である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ＥＧＦＲへの結合に対して特異的であるＣ２２５である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ＥＧＦＲへの結合に対して特異的であるＣ２２５ｖ４である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ＥＧＦＲへの結合に対して特異的であるＣ２２５ｖ６である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、抗－Ｊａｇｇｅｄ抗体である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ヒト及びマウスＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２への結合に対して特異的である４Ｄ１１である。いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、ヒト及びマウスＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２への結合に対して特異的である４Ｄ１１ｖ２である。

【０１７４】

いくつかの実施形態によれば、標的化抗体は、活性化可能抗体の形で存在することができる。いくつかの実施形態によれば、ｓｃＦｖは、プロ－ｓｃＦｖの形で存在することができる（例えば、国際公開第２００９／０２５８４６号、国際公開第２０１０／０８１１

７３号を参照のこと）。

【０１７５】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＤ３εを特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１７６】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＤ３εを特異的に結合し、そしてＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１７７】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＤ３εを特異的に結合し、そして少なくともアミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、少なくともアミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及び少なくともアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含む。

【０１７８】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＤ３εを特異的に結合し、そして少なくともアミノ酸配列ＴＹＡＭＮ（配列番号５３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一であるＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤ（配列番号５４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹ（配列番号５５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列、少なくともアミノ酸配列ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ（配列番号５６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＧＴＮＫＲＡＰ（配列番号５７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；及び少なくともアミノ酸配列ＡＬＷＹＳＮＬＷＶ（配列番号５８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配

列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列を含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＳＹＡＭＳ（配列番号８８）を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＳＩＤＰＥＧＲＱＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号８９）を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＤＩＧＧＲＳＡＦＤＹ（配列番号９０）を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８０】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＹ（配列番号９１）を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号９２）を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＱＱＴＶＶＡＰＰＬ（配列番号９３）を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８１】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＳＹＡＭＳ（配列番号８８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＳＩＤＰＥＧＲＱＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号８９）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＤＩＧＧＲＳＡＦＤＹ（配列番号９０）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８２】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＹ（配列番号９１）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号９２）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＱＱＴＶＶＡＰＰＬ（配列番号９３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９

７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８３】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＶＨ　ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＳＹＡＭＳ（配列番号８８）を含み、ＶＨ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＳＩＤＰＥＧＲＱＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号８９）を含み、ＶＨ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＤＩＧＧＲＳＡＦＤＹ（配列番号９０）を含み、ＶＬ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＹ（配列番号９１）を含み、ＶＬ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号９２）を含み、そしてＶＬ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＱＱＴＶＶＡＰＰＬ（配列番号９３）を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２を特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＶＨ　ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＳＹＡＭＳ（配列番号８８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＨ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＳＩＤＰＥＧＲＱＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号８９）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＨ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＤＩＧＧＲＳＡＦＤＹ（配列番号９０）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＬ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＹ（配列番号９１）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＬ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号９２）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；そしてＶＬ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＱＱＴＶＶＡＰＰＬ（配列番号９３）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）を特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＮＹＧＶＨ（配列番号９４）を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＶＩＷＳＧＧＮＴＤＹＮＴＰＦＴＳ（配列番号９５）を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＡＬＴＹＹＤＹＥＦＡＹ（配列番号９６）を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８６】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＥＧＦＲを特異的に結合し、そしてＶＬ　ＣＤＲ１配列

、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨ（配列番号９７）を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号９８）を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＱＱＮＮＮＷＰＴＴ（配列番号９９）を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８７】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＥＧＦＲ特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、及びＶＨ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＮＹＧＶＨ（配列番号９４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＶＩＷＳＧＧＮＴＤＹＮＴＰＦＴＳ（配列番号９５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＡＬＴＹＹＤＹＥＦＡＹ（配列番号９６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８８】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はＥＧＦＲを特異的に結合し、そしてＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の少なくとも１つは、少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨ（配列番号９７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１配列；少なくともアミノ酸配列ＫＹＡＳＥＳＩＳ（配列番号９８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２配列；少なくともアミノ酸配列ＱＱＮＮＮＷＰＴＴ（配列番号９９）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３配列；及びそれらの組合せから選択される。

【０１８９】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＥＧＦＲを特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＶＨ　ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＮＹＧＶＨ（配列番号９４）を含み、ＶＨ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＶＩＷＳＧＧＮＴＤＹＮＴＰＦＴＳ（配列番号９５）を含み、ＶＨ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＡＬＴＹＹＤＹＥＦＡＹ（配列番号９６）を含み、ＶＬ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨ（配列番号９７）を含み、ＶＬ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＫＹＡＳＥＳＩＳ（配列番号９８）を含み、そしてＶＬ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＱＱＮＮＮＷＰＴＴ（配列番号９９）を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＥＧＦＲを特異的に結合し、そしてＶＨ　ＣＤＲ１配列

、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、ＶＨ　ＣＤＲ３配列、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列及びＶＬ　ＣＤＲ３配列の組合せを含む、第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を少なくとも含み、ここでＶＨ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＮＹＧＶＨ（配列番号９４）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＨ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＶＩＷＳＧＧＮＴＤＹＮＴＰＦＴＳ（配列番号９５）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＨ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＡＬＴＹＹＤＹＥＦＡＹ（配列番号９６）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＬ　ＣＤＲ１配列は少なくともアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＧＴＮＩＨ（配列番号９７）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；ＶＬ　ＣＤＲ２配列は少なくともアミノ酸配列ＫＹＡＳＥＳＩＳ（配列番号９８）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含み；そしてＶＬ　ＣＤＲ３配列は少なくともアミノ酸配列ＱＱＮＮＮＷＰＴＴ（配列番号９９）に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である配列を含む。

【０１９１】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される重鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される重鎖アミノ酸配列、及び本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択される軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、本明細書において提供される多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である重鎖アミノ酸配列、及び本明細書に提供される表に示されるそれらの配列から成る群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれ以上同一である軽鎖アミノ酸配列を少なくとも含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、ＡＢに結合される剤も含む。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、治療剤であ

る。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、検出可能部分である。いくつかの実施形態によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。前記剤は、リンカーを介して多重特異的抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、前記リンカーは、切断可能リンカーである。いくつかの実施形態によれば、前記リンカーは、非切断性リンカーである。

【０１９４】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、検出可能部分も含むことができる。いくつかの実施形態によれば、前記検出可能部分は、診断剤である。

【０１９５】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、天然に、１又は２以上のジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、１又は２以上のジスルフィド結合を含むよう操作され得る。

【０１９６】

本開示はまた、本明細書に記載される多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の一部を少なくともコードする単離された核酸分子、例えば多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の重鎖の一部を少なくともコードする第１核酸、及び多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の軽鎖の一部を少なくともコードする第２核酸、並びにそれらの単離された核酸分子を含むベクターも提供する。本開示は、抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、多重特異的抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

【０１９７】

本開示はまた、第１標的又は第１エピトープを特異的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、及び第２標的又は第２エピトープに結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を少なくとも含む多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体組成物も提供するものであり、ここで、マスキング部分（ＭＭ１）のカップリングが、ＡＢ１のその標的に結合する能力を低下させるように、少なくともＡＢ１がマスキング部分（ＭＭ１）にカップリングされている、又は別な方法で結合されている（ａｔｔａｃｈｅｄ）。いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、プロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される、及び／又は対象における治療部位又は診断部位でＡＢ１の標的と共局在する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を含む第１切断可能部分（ＣＭ１）配列を介してＡＢ１にカップリングされる。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体は、血液循環において安定し、治療及び／又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康組織においては活性化されず、そして活性化される場合、その対応する修飾されていない多重特異的抗体に少なくとも匹敵するＡＢ１の標的への結合を示す。

【０１９８】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＭＭ１とＣＭ１との間に連結ペプチドを含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＣＭ１とＡＢ１との間に連結ペプチドを含む。

【０２００】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、第１連結ペプチド（ＬＰ１）及び第２連結ペプチド（ＬＰ２）を含み、そして多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部が、切断されていない状態で次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ１－ＬＰ１－ＣＭ１－ＬＰ２－ＡＢ１又はＡＢ１－ＬＰ２－ＣＭ１－ＬＰ１－ＭＭ１。いくつかの実施形態によれば、前記２つの連結ペプチドは互いに同一である必要はない。

【０２０１】

いくつかの実施形態によれば、ＬＰ１又はＬＰ２の少なくとも１つは、（ＧＳ）$_n$、（ＧＧＳ）$_n$、（ＧＳＧＧＳ）$_n$（配列番号５９）及び（ＧＧＧＳ）$_n$（配列番号６０）（ｎは少なくとも１つの整数である）から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態によれば、ＬＰ１又はＬＰ２の少なくとも１つは、ＧＧＳＧ（配列番号６１）、ＧＧＳＧＧ（配列番号６２）、ＧＳＧＳＧ（配列番号６３）、ＧＳＧＧＧ（配列番号６４）、ＧＧＧＳＧ（配列番号６５）、及びＧＳＳＳＧ（配列番号６６）から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、第１標的又は第１エピトープを特異的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、及び第２標的又は第２エピトープを特異的に結合する第２抗体又はその抗体結合フラグメント（ＡＢ２）を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＡＢは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体、一本鎖、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃＡｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、及び単一ドメイン軽鎖抗体から成る群から独立して選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＡＢは、齧歯類（例えば、マウス又はラット）、キメラ、ヒト化又は完全ヒトモノクローナル抗体である。

【０２０３】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＡＢは、その対応する標的又はエピトープに結合するために、約１００ｎＭ又はそれ以下の解離定数を有する。

【０２０４】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、解離定数、すなわちその対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$よりも高いＡＢへの結合のＫ$_d$である、平衡状態での解離定数を有する。

【０２０５】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$以下である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【０２０６】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$以上である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【０２０７】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$にほぼ等しい、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【０２０８】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$未満である、ＡＢへの結合のＫ$_d$を有する。

【０２０９】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍高くない、ＡＢへの結合のＫｄを有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫ$_d$よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍高い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。

【０２１０】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性よりも低い、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２１１】

いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの

結合のための親和性以下である、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【０２１２】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性にほぼ等しい、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【０２１３】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性以上である、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【０２１４】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性よりも大きい、ＡＢに結合するための親和性を有する。
【０２１５】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合の親和性よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合の親和性よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍低い、ＡＢへの結合のＫｄを有する。いくつかの実施態様によれば、ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性の２～２０倍低い、ＡＢへの結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ＡＢに共有結合されず、そしてＡＢに等モル濃度でのＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合を阻害しない。
【０２１６】
いくつかの実施態様によれば、ＭＭ１は、多重活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、その対応する標的又はエピトープに結合するためにその対応するＡＢを妨害しないか、又は競合しない。
【０２１７】
いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、約２～４０個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。
【０２１８】
いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、その対応するＡＢの標的の配列とは異なるポリペプチド配列を有する。
【０２１９】
いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して５０％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して２５％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して１０％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。
【０２２０】
いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも２０倍高いように、ＭＭ１のカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。
【０２２１】
いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも４０倍高いように、ＭＭ１のカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の

能力を減少させる。
【０２２２】
いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１００倍高いように、ＭＭ１のカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。
【０２２３】
いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１０００倍高いように、ＭＭ１のカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。
【０２２４】
いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合のＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１０，０００倍高いように、ＭＭ１のカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。
【０２２５】
いくつかの実施形態によれば、ＭＭ１は、本明細書に提供される実施例に示されるＭＭから選択されるアミノ酸配列である。
【０２２６】
いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、その多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、ＡＢ２のその標的への結合を阻害する、第２マスキング部分（ＭＭ２）、及び第２プロテアーゼの基質として機能する、ＡＢ２にカップリングされる第２切断可能部分（ＣＭ２）を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭ２は、１５個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、前記第２プロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は組織において第２標的若しくはエピトープと共局存する腫瘍により生成され、そして第２プロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体が第２プロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ２を切断する。いくつかの実施形態によれば、第１プロテアーゼ及び第２プロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は組織において第２標的若しくはエピトープと共局存する腫瘍により生成される。いくつかの実施形態によれば、第１プロテアーゼ及び第２プロテアーゼは、同一のプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、ＣＭ１及びＣＭ２は、同一のプロテアーゼの異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第１プロテアーゼ及び第２プロテアーゼは、異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第１プロテアーゼ及び第２プロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される異なったプロテアーゼである。
【０２２７】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、解離定数、すなわちその対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_dよりも高いＡＢへの結合のＫｄである、平衡状態での解離定数を有する。
【０２２８】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_d以下である、ＡＢへの結合のK_dを有する。
【０２２９】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のＫｄ以上である、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【０２３０】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_dにほぼ等しい、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【０２３１】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_d未満である、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【０２３２】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_dよりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍高くない、ＡＢへの結合のK_dを有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のK_dよりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍高い、ＡＢへの結合のK_dを有する。

【０２３３】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性よりも低い、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２３４】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性以下である、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２３５】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性にほぼ等しい、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２３６】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性以上である、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２３７】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性よりも大きい、ＡＢに結合するための親和性を有する。

【０２３８】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合の親和性よりも２、３、４、５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００又は１，０００倍低い、ＡＢへの結合のK_dを有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合の親和性よりも、１～５、２～５、２～１０、５～１０、５～２０、５～５０、５～１００、１０～１００、１０～１，０００、２０～１００、２０～１０００、又は１００～１，０００倍低い、ＡＢへの結合のK_dを有する。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合のための親和性の２～２０倍低い、ＡＢへの結合のための親和性を有する。いくつかの実施態様によれば、ＡＢに共有結合されず、そしてＡＢに等

モル濃度でのＭＭは、その対応する標的又はエピトープへのＡＢの結合を阻害しない。

【０２３９】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、多重活性化可能抗体が切断された状態で存在する場合、その対応する標的又はエピトープに結合するためにその対応するＡＢを妨害しないか、又は競合しない。

【０２４０】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、約２～４０個の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、４０個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【０２４１】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応するＡＢの標的の配列とは異なるポリペプチド配列を有する。

【０２４２】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して５０％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して２５％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＭＭは、その対応するＡＢの任意の天然結合パートナーに対して１０％以下、同一であるポリペプチド配列を有する。

【０２４３】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも２０倍高いように、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【０２４４】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも４０倍高いように、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【０２４５】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１００倍高いように、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【０２４６】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１０００倍高いように、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【０２４７】

いくつかの実施形態によれば、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢの解離定数（K_d）が、その対応する標的又はエピトープに向かってＭＭ１にカップリングされない場合のＡＢのK_dよりも少なくとも１０，０００倍高いように、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープへの結合の能力を減少させる。

【０２４８】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも２０倍高い。いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも２０倍低い。
【０２４９】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも４０倍高い。いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも４０倍低い。
【０２５０】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１００倍高い。いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１００倍低い。
【０２５１】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１，０００倍高い。いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１，０００倍低い。
【０２５２】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１０，０００倍高い。いくつかの実施形態によれば、各ＭＭのカップリングは、その対応するＡＢのその標的又はエピトープに結合する能力を低め、結果的に、ＭＭ１にカップリングされる場合、ＡＢ１の解離定数（K_d）は、ＭＭ２にカップされる場合のＡＢ２のK_dよりも少なくとも１０，０００倍低い。
【０２５３】
いくつかの実施形態によれば、各ＭＭは、本明細書に提供される実施例に示されるＭＭから選択されるアミノ酸配列である。
【０２５４】
いくつかの実施形態によれば、第１切断可能部分（ＣＭ１）配列を切断するプロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は組織において多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢ１の標的と共局存する腫瘍により生成され、そして前記プロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体がそのプロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ１を切断する。
【０２５５】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、複数の切断可能部分配列を含み、そして少なくとも１つの切断可能部分配列を切断するプロテアーゼは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は組織において多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの標的と共局存する腫瘍により生成され、そしてプロテアーゼは、多重特異的活性化可能抗体がプロテアーゼに暴露される場合、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭを切断する。

【０２５６】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、ＡＢ領域中の１つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも２０倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、ＡＢがその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各ＣＭ、例えばＣＭ１及び少なくともＣＭ２が配置される。

【０２５７】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、ＡＢ領域中の１つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも４０倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、ＡＢがその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各ＣＭ、例えばＣＭ１及び少なくともＣＭ２が配置される。

【０２５８】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、ＡＢ領域中の１つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも５０倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、ＡＢがその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各ＣＭ、例えばＣＭ１及び少なくともＣＭ２が配置される。

【０２５９】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、ＡＢ領域中の１つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも１００倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、ＡＢがその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各ＣＭ、例えばＣＭ１及び少なくともＣＭ２が配置される。

【０２６０】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下では、ＡＢ領域中の１つの領域の標的への多重特異的活性化可能抗体の結合が、その標的に結合する修飾されていないＡＢの解離定数よりも少なくとも２００倍高い解離定数を伴って生じるよう減少されており、一方で切断された状態下では、ＡＢがその標的に結合するように、多重特異的活性化可能抗体中に各ＣＭ、例えばＣＭ１及び少なくともＣＭ２が配置される。

【０２６１】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＣＭは、１５個までの長さのアミノ酸のポリペプチドである。

【０２６２】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも１つのＣＭは、アミノ酸配列ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）を含む。いくつかの実施形態によれば、少なくとも１つの切断可能部分が、特定のプロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも１つの標的と共局存する腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の多重特異的活性化可能抗体に使用するための適切な切断可能部分は、少なくともプロテアーゼ、例えばウロキナーゼ、レグマイン及び／又はマトリプターゼ（また、ＭＴ－ＳＰ１又はＭＴＳＳＰ１として本明細書において言及される）により切断される。いくつかの実施形態によれば、適切な切断可能部分は、次の配列の少なくとも１つを含む：ＴＧＲＧＰＳＷＶ（配列番号６８）；ＳＡＲＧＰＳＲ

Ｗ（配列番号６９）；ＴＡＲＧＰＳＦＫ（配列番号７０）；ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）；ＧＧＷＨＴＧＲＮ（配列番号７１）；ＨＴＧＲＳＧＡＬ（配列番号７２）；ＰＬＴＧＲＳＧＧ（配列番号７３）；ＡＡＲＧＰＡＩＨ（配列番号７４）；ＲＧＰＡＦＮＰＭ（配列番号７５）；ＳＳＲＧＰＡＹＬ（配列番号７６）；ＲＧＰＡＴＰＩＭ（配列番号７７）；ＲＧＰＡ（配列番号７８）；ＧＧＱＰＳＧＭＷＧＷ（配列番号７９）；ＦＰＲＰＬＧＩＴＧＬ（配列番号８０）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号８１）；ＳＰＬＴＧＲＳＧ（配列番号８２）；ＳＡＧＦＳＬＰＡ（配列番号８３）；ＬＡＰＬＧＬＱＲＲ（配列番号８４）；ＳＧＧＰＬＧＶＲ（配列番号８５）；及び／又はＰＬＧＬ（配列番号８６）。

【０２６３】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＣＭは、表３に示されるそれらから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡ、レグマイン、マトリプターゼ、ＡＤＡＭ１７、ＢＭＰ－１、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４、好中球エラスターゼ、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２、ＭＭＰ－１３及びＭＭＰ－１４から成る群から選択される。プロテアーゼは、カテプシン、例えば、カテプシンＳであるが、但しそれだけには限定されない。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＣＭは、ｕＰＡ（ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子）、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼはレグマインを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを包含する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）を包含する。

【０２６４】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも１つのＣＭは、少なくとも２つのプロテアーゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、各プロテアーゼは、表３に示されるそれらからなる群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも１つのＣＭは、少なくとも２つのプロテアーゼの基質であり、ここでプロテアーゼの１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして他のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも１つのＣＭは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択され少なくとも２種のプロテアーゼの基質である。

【０２６５】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＣＭを切断できるプロテアーゼの少なくとも１つは、同一のプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両ＣＭを切断できる同一のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両ＣＭを切断できる同一のプロテアーゼは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。

【０２６６】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における各ＣＭを切断できるプロテアーゼの少なくとも２つは、同一の２つのプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両ＣＭを切断できる同一の２つのプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両ＣＭを切断できる少なくとも２つのプロテアーゼのうち少なくとも１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択され、そして前記少なくとも２つのプロテアーゼのうち他のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体における両ＣＭを切断できる少なくとも２つのプロテアーゼは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。

【０２６７】
いくつかの実施形態によれば、ＣＭ１を切断できるプロテアーゼの少なくとも１つは、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ２を切断できるプロテアーゼの少なくとも１つとは異なる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ１を切断できるが、しかしＣＭ２は切断できないプロテアーゼの少なくとも１つが存在する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ２を切断できるが、しかしＣＭ１は切断できないプロテアーゼの少なくとも１つが存在する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ１を切断できるが、しかしＣＭ２は切断できないプロテアーゼの少なくとも１つは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＣＭ１を切断できるが、しかしＣＭ２は切断できないプロテアーゼの少なくとも１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される。
【０２６８】
いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、第１ＣＭ（ＣＭ１）及び第２ＣＭ（ＣＭ２）を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭ１及びＣＭ２は、ＭＭをＡＢに連結する単一の切断可能リンカーの一部である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭ１は、ＭＭ１をＡＢ１に連結する切断可能リンカーの一部であり、そしてＣＭ２は、ＭＭ２をＡＢ２に連結する別の切断可能リンカーの一部である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、２以上のＣＭを含む。いくつかの実施形態によれば、そのような多重特異的活性化可能抗体は、２つ以上のＣＭ及び２つ以上のＭＭを含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭ１及びＣＭ２は、それぞれ、１５個以下の長さのアミノ酸のポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭの少なくとも１つは、表３に列挙されるそれらから成る群から選択されるプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭの少なくとも１つは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択されるプロテアーゼの基質としても機能するポリペプチドである。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭは、標的組織において、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される第１切断剤により切断され、そして第２ＣＭは、標的組織において、第２切断剤により切断される。いくつかの実施形態によれば、他のプロテアーゼは、表３に示されるそれらから成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、表３に列挙されるそれらから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第１ＣＭ及び第２ＣＭは、プロテアーゼのための異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼから成る群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第１ＣＭ及び第２ＣＭは、プロテアーゼのための異なった基質である。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、表３に列挙される群から選択される同一のプロテアーゼであり、そして第１ＣＭ及び第２ＣＭは同じ基質である。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、表３に示されるそれらから成る群から選択される異なったプロテアーゼである。いくつかの実施形態によれば、第１切断剤及び第２切断剤は、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は標的組織において共局存する腫瘍により生成される。いくつかの実施形態によれば、第１ＣＭ及び第２ＣＭは、標的組織において少なくとも１つの切断剤により切断される。
【０２６９】
いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体が活性化された状態又は切断された状態下で、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼがＣＭを切断した後のＬＰ２及び／又はＣＭ配列の少なくとも一部を含む軽鎖アミノ酸配列を含むよう、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼに暴露され、切断される。
【０２７０】
いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体はまた、シグナルペプチドも

含む。いくつかの実施形態によれば、シグナルペプチドは、スペーサーを介して多重特異的活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、シグナルペプチドの不在下で多重特異的活性化可能抗体に結合される。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、多重特異的活性化可能抗体のＭＭの少なくとも１つに直接的に結合される。

【０２７１】

いくつかの実施形態によれば、切断されていない状態下での多重特異的活性化可能抗体は、第１ＭＭに直接結合され、そしてＮ末端からＣ末端側にスペーサー－ＭＭ１－ＣＭ－ＡＢ１の構造配置を有するスペーサーを含む。いくつかの実施形態によれば、スペーサーは、少なくともアミノ酸配列ＱＧＱＳＧＱ（配列番号８７）を含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期よりも長い；例えば、多重特異的活性化可能抗体のｐＫは、その対応する多重特異的抗体のｐＫよりも長い。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、その対応する多重特異的抗体の半減期に類似する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１５日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１２日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１１日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１０日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも９日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも８日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも７日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも６日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも５日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも４日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも３日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２日である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも２０時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１８時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１６時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１２時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも１０時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも８時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも６時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも４時間である。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の血清半減期は、生物に投与される場合、少なくとも３時間である。

【０２７３】

本開示はまた、標的を特異的に結合する第１抗体又はフラグメント（ＡＢ１）、及び第

２抗体又はフラグメント（ＡＢ２）を少なくとも含む多重特異的活性化可能抗体を包含する組成物及び方法も提供するものであり、ここで少なくとも多重特異的活性化可能抗体における第１ＡＢは、ＡＢ１のその標的に結合する能力を低下させるマスキング部分（ＭＭ１）にカップリングされている。いくつかの実施形態によれば、各ＡＢは、その対応するＡＢの各標的に結合する能力を低下させるＭＭにカップリングされる。例えば二重特異的活性化可能抗体の実施形態によれば、ＡＢ１は、ＡＢ１のその標的に結合する能力を低下させる第１マスキング部分（ＭＭ１）にカップリングされ、そしてＡＢ２は、ＡＢ２のその標的に結合する能力を低下させる第２マスキング部分（ＭＭ２）にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、２つ以上のＡＢ領域を含み；そのような実施形態によれば、ＡＢ１は、ＡＢ１のその標的に結合する能力を低下させる第１マスキング部分（ＭＭ１）にカップリングされ、ＡＢ２は、ＡＢ２のその標的に結合する能力を低下させる第２マスキング部分（ＭＭ２）にカップリングされ、ＡＢ３は、ＡＢ３のその標的に結合する能力を低下させる第３マスキング部分（ＭＭ３）にカップリングされ、そして多重特異的活性化可能抗体における各ＡＢについても同様である。

【０２７４】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼの基質である少なくとも１つの切断可能部分（ＣＭ）をさらに含み、ここでＣＭはＭＭをＡＢに連結する。例えば、いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的を特異的に結合する第１抗体又は抗体フラグメント（ＡＢ１）及び第２抗体又は抗体フラグメント（ＡＢ２）を少なくとも含み、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも第１ＡＢは、ＡＢ１のその標的に結合する能力を低下させるマスキング部分（ＭＭ１）に、切断可能部分（ＣＭ１）を介してカップリングされる。いくつかの二重特異的活性化可能抗体の実施形態によれば、ＡＢ１はＣＭ１を介してＭＭ１にカップリングされ、そしてＡＢ２は、ＡＢ２のその標的に結合する能力を低下させる第２マスキング部分（ＭＭ２）に、第２切断可能部分（ＣＭ２）を介してカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、２以上のＡＢ領域を含み；それらの実施形態のいくつかによれば、ＡＢ１はＣＭ１を介してＭＭ１にカップリングされ、ＡＢ２はＣＭ２を介してＭＭ２にカップリングされ、そしてＡＢ３は第３切断可能部分（ＣＭ３）を介して、ＡＢ３のその標的に結合する能力を低下させる第３マスキング部分（ＭＭ３）にカップリングされ、そして多重特異的活性化可能抗体における各ＡＢについても同様である。

【０２７５】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載される多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、１又は２以上の追加の剤又は追加の剤の組合せと共に使用される。適切な追加の剤は、意図される用途、例えば癌のための現医薬品及び／又は外科的治療剤を包含する。例えば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の化学療法又は抗腫瘍剤と共に使用され得る。

【０２７６】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、そして多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、互いに別々であり、例えば個々は、別々の治療組成物に製剤化され、そして多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の剤の投与の前、投与され、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、交互に投与される。本明細書において記載される場合、抗－多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤は、単回用量又は複数回用量で投与される。

【０２７７】
本開示はまた、本明細書に記載される多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部、例えば多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の重鎖の少なくとも一部をコードする第１核酸、及び／又は例えば多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の軽鎖の少なくとも一部をコードする第２核酸をコードする単離された核酸分子、及びそれらの単離された核酸配列を含むベクターも提供する。本開示は、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の発現を導く条件下で、そのような核酸分子を含む細胞を培養することによる、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の生成方法を提供する。いくつかの実施形態によれば、前記細胞は、そのようなベクターを含む。

【０２７８】
本開示はまた、（ａ）多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体をコードする核酸コンストラクトを含む細胞を、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の発現を導く条件下で培養し、そして（ｂ）多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体を回収することによる、本開示の多重特異的抗体及び／又は本開示の多重特異的活性化可能抗体の製造方法も提供する。

【０２７９】
本開示はまた、ＣＤ３εを特異的に結合する本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、ＣＤ３εを特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体を、治療又は予防が所望される対象に投与することにより、１又は２以上の病状の症状を治療するか、予防するか、その進行を遅延するか、又は他方では、軽減するか、又はその病状に関連する症状を改善する方法も提供する。治療されるべき対象は、例えばヒト又は他の哺乳類である。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

【０２８０】
本開示はまた、標的依存性Ｔ－細胞活性化及び標的細胞の死滅の誘発が所望される対象に、本開示の多重特異的活性化可能抗体を投与することによる、そのような誘発方法も提供するものであり、ここで、多重特異的活性化可能抗体が切断された状態にある場合、例えば多重特異的活性化可能抗体中の各マスキング部分がもはや結合されていないか、又は他方では、その対応するＡＢドメインに会合されていない場合、及び、多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態にある場合、例えば多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも１つのマスキング部分が、その対応するＡＢドメインと結合されている、又は他方で会合されている場合、標的細胞の標的依存性Ｔ－細胞活性化及び死滅が減少し、又は他方で阻害される。本明細書に記載されるいずれかの多重特異的活性化可能抗体は、そのような方法への使用に適切である。治療されるべき対象は、例えばヒト又は他の哺乳類である。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

【０２８１】
それらの方法及び使用の実施形態の何れかに使用される抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、ＣＤ３εを特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又はＣＤ３εを特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、患者の任意の段階で投与され得る。例えば、そのような抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、早期から転移までの任意の段階の癌に罹患している患者に投与され得る。用語、対象及び患者は本明細書においては、交換可能的に使用される。

【０２８２】
抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、ＣＤ３εを特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又はＣＤ３εを特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、ネオアジュバント療法を包含する治療レジメンに使用され得る。

【０２８３】
抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、ＣＤ３εを特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又はＣＤ３εを特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体は、単独で、１又は２以上の追加の剤、例えば小分子阻害剤、他の抗体ベースの治療剤、ポリペプチド又はペプチドベースの治療剤、核酸ベースの治療剤及び／又は他の生物製剤と組合して投与され得る。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、１又は２以上の追加の剤、例えば化学療法剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗物資、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞障害性抗生物質及び任意の他の核酸阻害剤（但し、それらだけには限定されない）と組合して投与される。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、タキサン、例えばパクリタキセル（例えば、Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、代謝拮抗物質、例えばゲムシタビンである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、アルキル化剤、例えば白金ベースの化学療法剤、例えばカルボプラチン又はシスプラチンである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、標的化剤、例えばキナーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ又はエルロチニブである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、標的化剤、例えば別の抗体、例えばモノクローナル抗体（例えば、ベバシズマブ）、二重特異的抗体、又は多重特異的抗体である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ又はカルフィルゾミブである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、免疫調節剤、例えばレナリドマイド又はＩＬ－２である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、放射線である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、当業者によるケアの標準と考えられる剤である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、当業者に周知の化学療法剤である。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、単一の組成物中に処方される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、２つ以上の別々の組成物として投与される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、同時に投与される。いくつかの実施態様によれば、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体、及び追加の剤（単数又は複数）は、別々に投与される。

【０２８４】
いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、化学療法剤、例えばドセタキセル、パクリタキセル、アブラキサン（すなわち、アルブミン結合パクリタキセル）、ドキソルビシン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、イリノテカン、及びゲムシタビンから成る群から選択された化学療法剤である。

【０２８５】
いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、チェックポイント阻害剤、キナーゼ阻害剤、腫瘍微小環境における阻害剤を標的化する剤、及び／又はＴ細胞又はＮＫアゴニストである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、単独で、又は別の追加の剤（単数又は複数）、例えば化学療法剤又は抗新生物剤の組み合わせの放射線療法である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、ワクチン、オンコウイルス、及び／又はＣＤ－活性化剤、例えばトール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト及び／又はα－ＣＤ４０（但し、それらだけには限定されない）である。いくつかの実施態様によれば、追加の剤（単数又は複数）は、ＡＤＣＣを介して、又は毒素への直接的結合（例えば、抗体薬物結合体（ＡＤＣ））を介して腫瘍を死滅させるよう設計された腫瘍標的化抗体である。

【０２８６】
いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、ＰＤ－１、ＰＤＬ１、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、Ｂ７Ｈ４、及びＶｉｓｔａから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、キナーゼ阻害剤は、Ｂ－ＲＡＦｉ、ＭＥ

Ｋｉ、及びＢｔｋ阻害剤、例えば、イブルチニブから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、キナーゼ阻害剤は、クリゾチニブである。いくつかの実施態様によれば、腫瘍微小環境阻害剤は、ＩＤＯ阻害剤、α－ＣＳＦ１Ｒ阻害剤、α－ＣＣＲ４阻害剤、ＴＧＦ－ベータ、骨髄由来サプレッサー細胞、又はＴ－調節細胞から成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、前記アゴニストは、Ｏｘ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ２７、及びＨＶＥＭから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、及び／又はＰＤ－Ｌ１から選択された標的に結合する抗体である。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗－ＣＴＬＡ４抗体、抗－ＰＤ－１抗体、及び抗－ＰＤ－Ｌ１抗体、及び／又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗－ＣＴＬＡ４抗体、例えばＹｅｒｖｏｙ（商標）である。いくつかの実施態様によれば、チェックポイント阻害剤は、抗－ＰＤ－１抗体、例えば、Ｏｐｄｉｖｏ（商標）及び／又はＫｅｙｔｒｕｄａ（商標）である。

【０２８７】

いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＣＴＬＡ－４阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＬＡＧ－３阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＰＤ－１阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＰＤＬ１阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＴＩＧＩＴ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＴＩＭ－３阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Ｂ７Ｈ４阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Ｖｉｓｔａ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Ｂ－ＲＡＦｉ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、ＭＥＫｉ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、Ｂｔｋ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は、イブルチニブである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はクリゾチニブである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はＩＤＯ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はα－ＣＳＦ１Ｒ阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はα－ＣＣＲ４阻害剤である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はＴＧＦ－βである。いくつかの実施態様によれば、阻害剤は骨髄由来サプレッサー細胞である。いくつかの実施態様によれば、阻害剤はＴ－制御性細胞である。

【０２８８】

いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、Ｏｘ４０である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ＧＩＴＲである。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ＣＤ１３７である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ＩＣＯＳである。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ＣＤ２７である。いくつかの実施態様によれば、アゴニストは、ＨＶＥＭである。

【０２８９】

いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の結合された抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、第１の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、第１の結合された抗体若しくはそのフラグメント、活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントと同じ標的に対する、例えばＰＤＬ１に対する、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の結合された抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。いくつかの実施態様によれば、追加の剤は、第１の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、第１の結合された抗体若しくはそのフラグメント、活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントの標的とは異なる標的に対する、別の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、別の結合された抗体若しくは

その抗原結合フラグメント、別の活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメント、及び／又は別の結合された活性化可能抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。

【０２９０】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体は、１又は２以上の追加の剤、例えば化学療法剤、抗炎症剤、及び／又は免疫抑制剤と組合わせて、治療の間及び／又は治療の後、投与される。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の治療組成物に製剤化され、そして抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時に投与される。他方では、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別の治療組成物に製剤化され、そして抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は同時に投与されるか、又は抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体は、追加の剤の投与の前に投与される、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体は、追加の剤の投与に続いて投与される、又は抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、交互に投与される。本明細書に記載されるように、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単回投与、又は複数回投与される。

【０２９１】

いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、同時投与される。例えば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、単一の組成物に製剤化され、又は複数の別々の組成物として投与され得る。いくつかの実施態様によれば、抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体、及び追加の剤は、連続的に投与され、又は治療レジメンの間、異なった時点で投与される。

【０２９２】

本開示はまた、種々の診断及び／又は予防徴候への抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体、ＣＤ３εを特異的に結合する多重特異的抗体、及び／又はＣＤ３εを特異的に結合する本開示の多重特異的活性化可能抗体の使用のための方法及びキットも提供する。例えば、本開示は、（ｉ）少なくとも第１マスキング部分（ＭＭ１）と、切断剤により切断される第１切断可能部分（ＣＭ１）と、所望の標的を特異的に結合する第１抗原結合ドメイン若しくはそのフラグメント（ＡＢ１）とを含む活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体を、対象又はサンプルと接触させることであって、（ａ）ここで該ＭＭ１は標的へのＡＢ１の結合を阻害するペプチドであり、ここで該ＭＭ１はＡＢ１の天然に存在する結合パートナーのアミノ酸配列を有さず、ＡＢ１の天然の結合パートナーの修飾形ではない；及び（ｂ）ここで、切断されていない、非活性化状態下においては、該ＭＭ１は標的へのＡＢ１の特異的結合を干渉するものであり、切断された、活性化状態下においては、該ＭＭ１は標的へのＡＢ１の特異的結合を干渉しない、又はそれと競合しない；及び、（ｉｉ）対象又はサンプルにおける活性化された抗体、又は活性化された多重特異的活性化可能抗体のレベルを測定することであって、ここで、該対象又はサンプルにおける活性化された抗体又は活性化された多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルは、切断剤及び標的が対象又はサンプルに存在することを示唆するものであり、及び、該対象又はサンプルにおける活性化された抗体又は活性化された多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルの不在は、切断剤、標的、又は切断剤及び標的の両者が該象又はサンプルにおいて不在であり、及び／又は十分には存在しないことを示唆する、ことによって、対象又はサンプルにおける切断剤及び目的の標的の存在又は不在を検出するための方法及びキットを提供する。

【０２９３】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、治療剤が結合される活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体である。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、剤に結合されない。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は

活性化可能多重特異的活性化可能抗体は、検出可能な標識を含む。いくつかの実施形態によれば、検出可能な標識は、ＡＢ１上に配置される。いくつかの実施形態によれば、対象又はサンプル中の活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体のレベルの測定は、活性化可能抗体、又は活性化可能多重特異的活性化可能抗体に対して特異的に結合する、検出可能な標識を含む二次試薬を用いて達成される。いくつかの実施形態によれば、前記二次試薬は、検出可能な標識を含む抗体である。

【０２９４】

それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体は、検出可能な標識を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、検出可能な標識は、イメージング剤、造影剤、酵素、蛍光標識、発色団、色素、１又は２以上の金属イオン、又はリガンドベースの標識を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、イメージング剤は、放射性同位体を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、放射性同位体は、インジウム又はテクネチウムである。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、造影剤は、ヨウ素、ガドリニウム又は酸化鉄を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、酵素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ又はβ－ガラクトシダーゼを含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、蛍光標識は、黄色蛍光タンパク質（ＹＦＰ）、シアン蛍光タンパク質（ＣＦＰ）、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、修飾された赤色蛍光タンパク質（ＭＲＦＰ）、赤色蛍光タンパク質ｔダイマー２（ＲＦＰ　ｔｄｉｍｅｒ２）、ＨＣＲＥＤ、又はユーロピウム誘導体を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、発光標識は、Ｎ－メチルアクリジウム誘導体を含む。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、標識は、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）標識、例えばＡｌｅｘ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６８０又はＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）７５０を含む。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、リガンドベースの標識は、ビオチン、アビジン、ストレプタビジン又は１又は２以上のハプテンを含む。

【０２９５】

それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、対象は哺乳類である。それらの方法及びキットのいくつかの実施形態によれば、対象はヒトである。いくつかの実施形態によれば、対象は、非ヒト哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、農業用動物、作業用動物又は動物園の動物である。いくつかの実施形態によれば、対象は齧歯動物である。

【０２９６】

それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）の方法である。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、インサイチュ（ｉｎ　ｓｉｔｕ）の方法である。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、エクスビボ（ｅｘ　ｖｉｖｏ）の方法である。それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）の方法である。

【０２９７】

それらの方法のいくつかの実施形態によれば、前記方法又はキットは、本開示の多重特異的活性化可能抗体による治療のために適切な患者集団を同定するか又は他方では、さらに絞り込む（ｒｅｆｉｎｅ）ために使用される。例えば、それらの方法において試験される多重特異的活性化可能抗体中の第１の切断可能部分（ＣＭ１）において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陽性である患者は、そのようなＣＭ１を含む活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体による治療に適切な候補として同定される。同様に、それらの方法を用いて試験される、活性化可能抗体又は多重特異的活性化可能抗体中のＣＭ１において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陰性である患者は、別の形の治療のための適切な候補として同定され得る。

【０２９８】

いくつかの実施形態によれば、本開示の活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可

能抗体による治療、それに続く、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体を、その必要な対象に投与することによる治療に適切な患者集団を同定する又は他方では、絞り込むために使用される方法又はキットが使用される。例えば、それらの方法において試験される活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体中の第１の切断可能部分（ＣＭ１）において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の両者について陽性である患者は、そのようなＣＭ１を含む活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体による治療のための適切な候補として同定され、そして次に、該患者は、治療的有効量の試験された活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が投与される。同様に、それらの方法を用いて試験される、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体中のＣＭ１において基質を切断するプロテアーゼ及び標的の何れか又は両者について陰性である患者は、別の形の治療のための適切な候補として同定され得る。

【０２９９】

いくつかの実施形態によれば、そのような患者は、治療のための適切な活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体が同定されるまで、他の活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体、例えば、疾患の部位で患者により切断されるＣＭを含む、活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体により試験され得る。いくつかの実施形態によれば、次に、患者は、治療的有効量の陽性であることが試験されている患者のための活性化可能抗体、又は結合された活性化可能抗体、又は多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体を投与される。

【０３００】

本開示の医薬組成物は、本開示の多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体及び担体を含むことができる。それらの医薬組成物は、キット、例えば診断キットに含まれ得る。

【０３０１】

当業者は、本開示の抗体が種々の用途を有することを認識するであろう。例えば、本開示のタンパク質は、種々の障害のための治療剤として使用される。本開示の抗体はまた、診断キットにおける試薬として、又は診断ツールとしても使用される、又はそれらの抗体は、治療用試薬を生成するために、競合アッセイに使用され得る。

【図面の簡単な説明】

【０３０２】

【図１】図１は、本明細書で使用される一般的マスク選択集団命名法を示す図である。

【図２】図２Ａ及び２Ｂは、カニクイザルＣＤ３εに結合するＳＰ３４のｓｃＦｖ形式の能力を示す一連のグラフである。図２Ａは、Ｆｃ融合タンパク質濃度の関数としてのＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ結合を示す。図２Ｂは、濃度の関数としてのマウスｓＰ３４－２　ＩｇＧ１結合を示す。

【図３】図３Ａ～３Ｄは、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞上のＣＤ３εに結合する、本開示のマスキング部分を含む活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の能力を低下させる、そのようなマスキング部分の能力を示す一連のグラフである。各活性化可能抗体は、そのマスキング部分名称により標識される。抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃは、ＬｖＨｖにより同定される。

【図４】図４Ａ、４Ｂ及び４Ｃは、本開示の種々の抗体及び活性化可能抗体を示す一連の図である。図４Ａは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ抗体についての構成断片を示す。図４Ｂは、本開示のｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ抗体を示す。図４Ｃは、本開示のｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ又はｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ抗体を含む活性化抗体を示す。

【図５】図５Ａ、５Ｂ、５Ｃ及び５Ｄは、本開示の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を示す一連の図である。図５Ａは、Ｉｇ抗体及びｓｃＦｖを含む本開示の多重特

異的抗体を示す。図５Ｂは、一次抗体部分がマスキングされている、本開示の多重特異的抗体を示す。図５Ｃは、二次ｓｃＦｖ部位がマスキングされている、本開示の多重特異的活性化可能抗体を示す。図５Ｄは、一次抗体及び二次ｓｃＦｖ部位がマスキングされている、本開示の多重特異的活性化可能抗体を示す。

【図６】図６Ａ、６Ｂ、６Ｃ、６Ｄ、６Ｅ及び６Ｆは、本開示の多重特異的活性化可能抗体の種々の実施形態を示す一連の図である。

【図７】図７Ａ、７Ｂ、７Ｃ、７Ｄ、７Ｅ、７Ｆ、７Ｇ、７Ｈ、７Ｉ及び７Ｊは、本開示の多重特異的抗体の可能な順序の選択されたセットの一連の概略図である。

【図８】図８Ａ、８Ｂ、８Ｃ、８Ｄ、８Ｅ、８Ｆ、８Ｇ、８Ｈ、８Ｉ及び８Ｊは、本開示の多重特異的抗体の可能な順序の選択されたセットの一連の概略図である。特に、この図は、一次抗原結合部位がマスキングされ（すなわち、活性化可能）、そして追加の抗原結合ドメインがマスキングされている多重特異的活性化可能抗体を示す。

【図９】図９Ａ、９Ｂ、９Ｃ、９Ｄ、９Ｅ、９Ｆ、９Ｇ、９Ｈ、９Ｉ及び９Ｊは、すべての抗原結合ドメインがマスキングされている多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図１０】図１０Ａ、１０Ｂ、１０Ｃ、１０Ｄ、１０Ｅ、１０Ｆ、１０Ｇ、１０Ｈ、１０Ｉ及び１０Ｊは、二次抗原結合ドメインがマスキングされ、そして追加の抗原結合ドメイン（単数又は複数）がマスキングされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図１１】図１１Ａ、１１Ｂ、１１Ｃ、１１Ｄ、１１Ｅ、１１Ｆ、１１Ｇ、１１Ｈ、１１Ｉ及び１１Ｊは、すべてではないが、大部分の抗原結合ドメインがマスキングされ、かつ、少なくとも１つの追加の抗原結合ドメインがマスキングされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図１２】図１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃ及び１２Ｄは、一次抗原結合ドメイン及び別の抗原結合ドメインがマスキングされ、かつ、残る抗原結合ドメイン（単数又は複数）がマスキングされていない多重特異的活性化可能抗体のアレイの一連の概略図である。

【図１３】図１３Ａ及び１３Ｂは、ＣＤ３ε陽性Ｊｕｒｋａｔ細胞に結合するＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃを示す一連のグラフである。図１３Ａは、ＣＤ３εＪｕｒｋａｔ細胞に結合するＳＰ３４　ｓｃＦｖの両者の配向の能力を示すグラフである。図１３Ｂは、ＳＰ３４－２ＩｇＧの結合を示すグラフである。ＳＰ３４の全ての形式は、同様のEC_{50}値で結合する。

【図１４】図１４Ａ及び１４Ｂは、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞上のＣＤ３εに結合する、本開示のマスキング部分を含む活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の能力を低下させる、そのようなマスキング部分の能力を示す一連のグラフである。

【図１５】図１５Ａ、１５Ｂ、１５Ｃ及び１５Ｄは、ＣＤ３εマスキングペプチドが、効果的なＥＧＦＲマスキングを保持しながら、ＳＰ３４　ｓｃＦｖの２つのバージョンを利用するＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体のＣＤ３ε結合のEC_{50}を変えることを示す一連のグラフである。

【図１６】図１６Ａ及び１６Ｂは、ＣＤ３ε及びＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性EC_{50}が、マスキングされていない対照と比較して変えられていることを示す一連の図である。これは、ＳＰ３４　ｓｃＦｖの２つのバージョン、すなわちＣＩ０２３及びＣＩ０２４におけるｓｃＦｖ対ＣＩ０１１及びＣＩ０１０におけるｓｃＦｖより明らかであった。

【図１７】図１７Ａ及び１７Ｂは、多重特異的活性化可能抗体において、ＥＧＦＲ結合EC_{50}が両ＣＤ３εマスクの存在又は不在により影響されず；同様に、ＣＤ３ε　EC_{50}がＥＧＦＲマスクの存在又は不在により影響されないことを示す一連のグラフである。

【図１８】図１８Ａ及び１８Ｂは、細胞毒性EC_{50}の最大の変化がＥＧＦＲ及びＣＤ３結合の両者をマスキングすることにより得られることを示す一連のグラフである。さらに、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性は、ＥＧＦＲ依存性である。

【図１９】図１９は、活性化EC_{50}の最大の変化が、ＥＧＦＲ及びＣＤ３結合の両者をマ

スキングすることにより得られることを示すグラフである。
【図２０】図２０Ａ及び２０Ｂは、ＣＤ３マスキングされた多重特異的抗体が、図２０Ａに示されるＣＤ６９＋頻度分析及び図２０Ｂに示されるＣＤ６９平均蛍光強度により証明されるように、無視できる標的非依存活性化を示す。
【図２１】図２１Ａ、２１Ｂ、２１Ｃ及び２１Ｄは、ｕＰＡ活性化が多重特異的活性化可能ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ/Ｍ－ｈＣＤ３）抗体の結合を回復させることを示す一連のグラフである。すべての多重特異的活性化可能抗体の細胞死滅化は、ｕＰＡ活性化により回復される。
【図２２】図２２は、EC_{50}細胞毒性を変える、異なった基質を含む、二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の能力を示すグラフである。
【図２３】図２３は、７日間で２度、０．１ｍｇ／ｋｇで投与される二重特異的ＣＩ００５、及び８日間、０．５ｍｇ／ｋｇ／日で投与されるＣＩ０５９（ＢｉＴＥ）が、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を妨げたことを示すグラフである。
【図２４】図２４は、ＣＩ０４８抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の確立を制限し、そしてＣＩ０１１がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を阻害したことを示すグラフである。ＰＢＳとＣＩ０１１との間の効果の差異は有意である（ｐ＜０．０５）。
【図２５】図２５は、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の排除のためのＣＩ０４８二重特異的抗体の用量応答性を示すグラフである。
【図２６】図２６は、０．３ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４８二重特異的抗体が異種移植腫瘍を排除し、そして０．１ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４０二重特異的活性可能抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を制限したことを示すグラフである。
【図２７】図２７は、１．０ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４０二重特異的活性可能抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍を排除し、そして０．３ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４８二重特異的抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を制限したことを示すグラフである。
【図２８】図２８は、１．０ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０１１二重特異的活性化可能抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を有意に阻害した（ｐ＜０．０５）ことを示すグラフである。
【図２９】図２９は、投与後４８時間の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）濃度についてのＣＩ０４８、ＣＩ０１１及びＣＩ０４８の用量応答プロットを示すグラフである。
【図３０】図３０は、ＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中に組み込まれるマウスＣＤ３εマスクが、効果的なＥＧＦＲマスキングを保持しながら、マウスＣＤ３への結合のEC_{50}を変化させることを示す。
【図３１】図３１は、ＩＬ６Ｒ＋Ｍｏｌｐ－８細胞の死滅化が、ＩＬ６Ｒ及びＣＤ３結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを示す。
【発明を実施するための形態】
【０３０３】
本発明の開示は、ＣＤ３のイプシロン鎖（ＣＤ３ε）を少なくとも結合する、抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体を提供する。本明細書において使用される場合、活性化可能抗体は、ＭＭのカップリングが、抗原－又はエピトープ－結合ドメインのその標的に結合する能力を低下させるように、抗体の抗原－又はエピトープ－結合ドメインに結合されるマスキング部分（ＭＭ）を含む抗体である。本明細書において使用される場合、多重特異的抗体は、複数の異なった抗原又はエピトープを認識する抗体であり、そして多重特異的活性化可能抗体は、ＭＭのカップリングが抗原－又はエピトープ－結合ドメインのその標的に結合する能力を低下させるように、多重特異的抗体の少なくとも１つの抗原－又はエピトープ－結合ドメインに結合される少なくとも１つのマスキング部分（ＭＭ）を含む多重特異的抗体である。本明細書において提供される活性化可能抗体、及び／又は活性化可能多重特異的抗体は、血液循環において安定し、治療及び／又は診断の意図される部位で活性化されるが、しかし正常、すなわち健康組織においては活性化されず、そして活性化される場合は、その対応する修飾されていない多

重特異的抗体と少なくとも同等の標的への結合を示す。

【０３０４】

本開示の、抗体、活性化された活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は活性化された多重特異的活性化可能抗体は、≦μ１Ｍ、いくつかの実施態様によれば、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ又は≦１ｎＭの結合定数（K_d）で、ＣＤ３εに結合する。

【０３０５】

本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、Ｔ細胞上のＣＤ３εの結合を介してＴ細胞を活性化するよう作用する。すなわち、そのような抗体は、ＣＤ３介在Ｔ細胞活性化をアゴナイズし（ａｇｏｎｉｚｅ）、刺激し、活性化し、及び／又は増強する。ＣＤ３の生物学的活性は、例えばＣＤ３と、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の抗原結合サブユニットとの間の相互作用を通してのＴ細胞活性化及び他のシグナル伝達を包含する。例えば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化された活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は活性化された多重特異的活性化可能抗体は、ＣＤ３介在Ｔ細胞活性化をアゴナイズし、刺激し、活性化し、又は他方では、増強することにより、Ｔ細胞上のＣＤ３εの結合を介して完全に又は部分的に、Ｔ細胞を活性化する。

【０３０６】

多重特異的抗体の非制限的例は、二重特異的抗体、三重特異的抗体、四重特異的抗体、及び他の多重特異的抗体を包含する。本明細書に提供される多重特異的抗体は、また、多価であり；本明細書において使用される場合、多価とは、結合部位が同じ又は異なった抗原又はエピトープを認識するかどうかにかかわらず、抗体上の結合部位の総数を意味する。多重特異的活性化可能抗体の非制限的例は、二重特異的活性化可能抗体、三重特異的活性化可能抗体、四重特異的活性化可能抗体、及び他の多重特異的活性化可能抗体を包含する。本明細書において提供される多重特異的活性化可能抗体はまた、多価である。

【０３０７】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメント及び／又は多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、Ｔ細胞及び／又は他の免疫エフェクター細胞と結合するよう設計される。Ｔ細胞と結合する多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントはまた、Ｔ細胞結合多重特異的抗体又はそのフラグメント及び／又はＴ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントとして、本明細書において言及される。免疫得エフェクター細胞と結合する多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、免疫エフェクター細胞結合多重特異的抗体又はそのフラグメント及び／又は免疫エフェクター細胞結合多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントとして本明細書において言及される。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメント及び／又は多重特異的活性化可能抗体又はそのフラグメントは、複数の標的及び／又は複数のエピトープに結合するか、又は他方では、それと相互作用するよう設計され、また、多抗原標的化抗体又はそのフラグメント及び／又は多抗原標的化活性化可能抗体又はそのフラグメントとして、本明細書において言及される。

【０３０８】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントは、ＩｇＧドメイン及びｓｃＦｖドメインを含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントは、ＩｇＧ可変ドメイン及びｃｓＦｖドメインを含む。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの１つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは、Ｔ－細胞表面抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの１つの抗体ドメインは、標的抗原に対する特異性を有し、そして別の抗体ドメインは別の標的抗原に対する特異性を有する。いくつかの実施形態によれば、多重特異的抗体又はそのフラグメントの１つの抗体ドメインは標的抗原の別のエピトープに対する特異性を有する。

【０３０９】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、非切断可能リンカーを介して抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）にカップリングされるマスキング部分（

ＭＭ）を含むよう構築される。例えば、いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメント及びＴ－細胞結合抗体又はその抗原結合部分を含むＴ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体であり、ここでＴ－細胞結合抗体又はその抗原結合フラグメントは、第１のＴ－細胞結合標的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここで、ＭＭのカップリングがＡＢ１の第１標的に結合する能力を低めるように、ＡＢ１は非切断可能リンカーを介してマスキング部分（ＭＭ１）に結合されるものであり、並びに、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、第２標的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで、ＭＭのカップリングがＡＢ２の第２標的に結合する能力を低下させるように、ＡＢ２は、マスキング部分（ＭＭ２）に切断可能リンカーを介して結合されている。

【０３１０】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントと、Ｔ－細胞結合抗体又はその抗原結合部分とを含むＴ－細胞結合多重特異的活性化可能抗体であり、ここでＴ－細胞結合抗体又はその抗原結合フラグメントは、第１のＴ－細胞結合標的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）を含み、ここで、ＭＭのカップリングがＡＢ１の第１標的に結合する能力を低めるように、ＡＢ１は非切断可能リンカーを介してマスキング部分（ＭＭ１）に結合されるものであり、及び、標的化抗体又はその抗原結合フラグメントは、マスクされていない。

定義

【０３１１】

特に定義されない限り、本開示に関連して使用される科学技術用語は、当業者により通常、理解される意味を有するであろう。用語「１つの（ａ）」実体又は、「１つの（ａｎ）」実体とは、１又はそれ以上の実体を言及する。例えば、１つの化合物は、１又はそれ以上の化合物を言及する。従って、用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「１又はそれ以上の（ｏｎｅ　ｏｒ　ｍｏｒｅ）」及び「少なくとも１つの（ａｔ　ｌｅａｓｔ　ｏｎｅ）」とは、互換的に使用され得る。さらに、文脈により必要とされない限り、単数形の用語は、複数形も含み、そして複数形の用語は単数形も含むであろう。一般的に、本明細書に記載される細胞及び組織培養、分子生物学、及びタンパク質及びオリゴ－又はポリヌクレオチド化学及びハイブリダイゼーションに関連して及びそれらの技法に関連して使用される命名法は、当該技術分野において良く知られており、そして通常使用されるものである。組換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、及び組織培養及び形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に関しては、標準技法が使用される。酵素反応及び精製技法は、製造業者の仕様に従って、又は当核技術分野において通常に達成されるようにして、又は本明細書に記載されるようにして、実施される。前述の技法及び手順は、一般的に、当該技術分野において良く知られている従来の技法に従って、及び本明細書を通して引用され、そして議論される種々の一般的な及びより具体的な参考文献に記載されるようにして実施される。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ＣｌｏｎｉｎｇＡ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　（２ｄ　ｅｄ．，　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（１９８９））を参照のこと。本明細書に記載される、分析化学、合成有機化学、及び医薬品及び製薬化学に関連して使用される命名法、及びそれらの実験手順及び技法は、良く知られており、そして一般的に当該技術分野において使用される。化学合成、化学分析、医薬製剤、製剤化及びデリバリー、及び患者の治療についての標準技法が用いられる。

【０３１２】

本開示に従って使用される場合、次の用語は、特に指示されない限り、次の意味を有することが理解されるであろう。

【０３１３】

本明細書において使用される場合、用語「抗体（ａｎｔｉｂｏｄｙ）」とは、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン（Ｉｇ）分子の免疫学的活性部分、すなわち抗原を特異

的に結合する（抗原と免疫反応する）抗原結合部位を含む分子を意味する。「特異的に結合する（ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ　ｂｉｎｄ）」又は「～と免疫反応する（ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｓ　ｗｉｔｈ）」、又は「免疫特異的に結合する（ｉｍｍｕｎｏｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ　ｂｉｎｄ）」とは、抗体が所望の抗原の１又は２以上の抗原決定基と反応し、そして他のポリペプチドとは反応しないか、又はより低い親和性（$K_d > 10^{-6}$）で結合することを意味する。抗体とは、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、完全なヒト、ドメイン抗体、一本鎖、Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ｓｃＦｖ及びＦａｂ発現ライブラリーを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【０３１４】

基本的抗体構造単位は、テトラマーを含むことが知られている。各テトラマーは、２つの同一対のポリペプチド鎖から構成され、各対は１つの「軽鎖」（約２５ｋＤａ）及び１つの「重鎖」（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担当する約１００～１１０又はそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシル末端部分は、エフェクター機能を主に担当する不変領域を定義する。一般的に、ヒトから得られる抗体分子は、クラスＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ及びＩｇＤのいずれかに関し、それらは分子に存在する重鎖の性質により互いに異なる。特定のクラスは、サブクラス、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$及び他のものを有する。さらに、ヒトにおいては、軽鎖は、κ鎖又はλ鎖であり得る。

【０３１５】

用語「モノクローナル抗体（ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」（ｍＡｂ）又は「モノクローナル抗体組成物（ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ）」とは、本明細書において使用される場合、ユニーク軽鎖遺伝子生成物及びユニーク重鎖遺伝子生成物から成る抗体分子の１つの分子種のみを含む抗体分子の集団をいう。特に、モノクローナル抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）は、前記集団の分子全てにおいて同一である。ＭＡｂは、それに対するユニーク結合親和性により特徴づけられる抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる抗原結合部位を含む。

【０３１６】

用語「抗原－結合部位（ａｎｔｉｇｅｎ－ｂｉｎｄｉｎｇ　ｓｉｔｅ）」又は「結合部分（ｂｉｎｄｉｎｇ　ｐｏｒｔｉｏｎ）」とは、抗原結合に関与する免疫グロブリン分子の一部をいう。抗原結合部位は、重（Ｈ）鎖及び軽（Ｌ）鎖のＮ－末端可変（Ｖ）領域のアミノ酸残基により形成される。「超可変領域（ｈｙｐｅｒｒａｒｉａｂｌｅ　ｒｅｇｉｏｎｓ）」として言及される、Ｈ及び軽鎖のＶ領域内の３つの高度に分岐したストレッチが、「フレームワーク領域（ｆｒａｍｅｗｏｒｋ　ｒｅｇｉｏｎｓ）」又はＦＲとして知られている、より保存されたフランキングストレッチ間に介在する。従って、用語「ＦＲ」とは、免疫グロブリンにおける超可変領域間に天然において見出され、そしてその領域に隣接して存在するアミノ酸配列をいう。抗体分子においては、軽鎖の３つの超可変領域及び重鎖の３つの超可変領域が、抗原－結合表面を形成するために、立体空間でお互いに対して配置される。抗原結合表面は、結合される抗原の立体表面に相補的であり、そして重鎖及び軽鎖の個々の３つの超可変領域は、「相補性－決定領域（Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ－ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ　ｒｅｇｉｏｎｓ）」又は「ＣＤＲ」と呼ばれる。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Ｋａｂａｔ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９８７　ａｎｄ　１９９１））又はＣｈｏｔｈｉａ　＆　Ｌｅｓｋ　Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７），Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　３４２：８７８－８８３（１９８９）の定義に従う。

【０３１７】

本明細書において使用される場合、用語「エピトープ（ｅｐｉｔｏｐｅ）」は、免疫グロブリン、ｓｃＦｖ又はＴ－細胞受容体に対して特異的結合できる任意のタンパク質決定因子を包含する。用語「エピトープ」は、免疫グロブリン又はＴ－細胞受容体に対して特

異的結合できる任意のタンパク質決定因子を包含する。エピトープ決定因子は通常、分子、例えばアミノ酸又は糖側鎖の化学的活性表面基から成り、そして通常、特異的立体構造特性、及び特異的電荷特性を有する。例えば、抗体は、ポリペプチドのＮ－末端又はＣ－末端ペプチドに対して高められる。抗体は、解離定数が≦１μＭである場合、例えば、いくつかの実施形態によれば、≦１００ｎＭ、及びいくつかの実施形態によれば、≦１０ｎＭである場合、抗原を特異的に結合すると言われる。

【０３１８】

本明細書において使用される場合、用語「特異的結合（ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｂｉｎｄｉｎｇ）」、「免疫学的結合（ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｂｉｎｄｉｎｇ）」及び「免疫学的結合性質（ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ）」とは、免疫グロブリン分子と、免疫グロブリンが特異的である抗原との間で生じるタイプの非共有相互作用をいう。免疫学的結合相互作用の強度又は親和性は、相互作用の解離定数（Ｋｄ）で表され得、ここでより小さなK_dがより高い親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合性質は、当該技術分野において良く知られている方法を用いて定量化され得る。１つのそのような方法は、抗原結合部位／抗原複合体形成及び解離の速度の測定を必要とし、ここでそれらの速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性及び両方向にその速度に等しく影響を及ぼす幾何学的パラメーターに依存する。従って、「オン速度定数（ｏｎ ｒａｔｅ ｃｏｎｓｔａｎｔ）」（K_{on}）及び「オフ速度定数（「ｏｆｆ ｒａｔｅ ｃｏｎｓｔａｎｔ」）（K_{off}）の両者は、濃度、及び会合及び解離の実際の速度の計算により決定され得る。（Ｎａｔｕｒｅ ３６１：１８６－８７（１９９３）を参照のこと）。K_{off}／K_{on}の比率は、親和性に関係しないすべてのパラメーターの取り消しを可能にし、そして解離定数K_dに等しい。（一般的に、Ｄａｖｉｅｓ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ５９：４３９－４７３を参照のこと）。本開示の抗体は、当業者に知られているアッセイ、例えば放射性リガンド結合アッセイ又は類似するアッセイにより測定される場合、平衡結合定数（K_d）が、≦１μＭ、例えば、いくつかの実施形態によれば、≦１００ｎＭ、いくつかの実施形態によれば、≦１０ｎＭ、及びいくつかの実施形態によれば、≦１００ｐＭ～約１ｐＭである場合、ＥＧＦＲに対して特異的に結合すると言われる。

【０３１９】

用語「単離されたポリヌクレオチド（ｉｓｏｌａｔｅｄ ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）」とは、本明細書において使用される場合、ゲノム、ｃＤＮＡ又は合成起源、又はそれらのいくつかの組合せのポリヌクレオチドを意味するものであり、その起源により、「単離されたポリヌクレオチド」とは、（１）「単離されたポリヌクレオチド」が天然で見出される、ポリヌクレオチドのすべて又は一部に関連せず、（２）それが天然において連結されないポリヌクレオチドに操作可能的に連結されるか、又は（３）巨大な配列の一部として、天然において存在しないものである。本開示のポリヌクレオチドは、本明細書に示される重鎖免疫グロブリン分子をコードする核酸分子、及び本明細書に示される軽鎖免疫グロブリン分子をコードする核酸分子を含む。

【０３２０】

本明細書において言及される用語「単離されたタンパク質（ｉｓｏｌａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ）」とは、ｃＤＮＡ、組換えＲＮＡ、又は合成起源又はそれらのいくつかの組合せのタンパク質を意味するものであり、その起源又は誘導源により、「単離されたタンパク質」とは、（１）天然において見出されるタンパク質とは関連せず、（２）同じ源からの他のタンパク質、例えばマウスタンパク質を有さず、（３）異なった種からの細胞により発現されるか、又は（４）天然において存在しないものである。

【０３２１】

用語「ポリペプチド（ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）」とは、天然タンパク質フラグメント又はポリペプチドの配列の類似体を言及するための遺伝子用語として、本明細書において使用される。従って、天然タンパク質フラグメント及び類似体は、ポリペプチド属の種である。本開示のポリペプチドは、本明細書に示される重鎖免疫グロブリン分子、及び本明

細書に示される軽鎖免疫グロブリン分子、並びに、軽鎖免疫グロブリン分子、例えばカッパ軽鎖免疫グロブリンと共に、重鎖免疫グロブリン分子を含む組合せにより形成される抗体分子を含み、そして逆もまた同様に、及びそれらのフラグメント及び類似体も含む。

【０３２２】

本明細書において使用される、用語「天然に存在する（ｎａｔｕｒａｌｌｙ－ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ）」とは、目的に適用される場合、目的が天然において見出され得る事実を意味する。例えば、天然源から単離され得る生物（ウイルスを含む）に存在し、かつ実験室又はその他においてヒトにより意図的に修飾されていないポリペプチド又はポリヌクレオチド配列は、天然に存在するものである。

【０３２３】

用語「操作可能的に連結される（ｏｐｅｒａｂｌｙ　ｌｉｎｋｅｄ）」とは、本明細書において使用される場合、そのように記載される成分の位置が、それらの意図される様式で機能することを可能にする関係にあることを意味する。コード配列に「操作可能的に連結される」制御配列は、そのコード配列の発現が制御配列と適合できる条件下で達成されるような手段で連結される。

【０３２４】

用語「制御配列（ｃｏｎｔｒｏｌ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）」とは、本明細書において使用される場合、連結されるコード配列の発現及びプロセッシングに影響を及ぼすのに必要であるポリヌクレオチド配列を意味する。そのような制御配列の性質は、原核生物における宿主生物に依存して異なり、そのような制御配列は一般的に、真核生物における、プロモーター、リボソーム結合部位及び転写終結配列を含み、一般的に、そのような制御配列はプロモーター及び転写終結配列を含む。用語「制御配列」は、その存在が発現及びプロセッシングのために必須であるすべての成分を、少なくとも含むよう意図され、そしてまた、その存在が好都合である追加の成分、例えばリーダー配列及び融合パートナー配列を含むことができる。用語「ポリヌクレオチド（ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）」とは、本明細書において使用される場合、少なくとも１０個の長さの塩基のヌクレオチド、リボヌクレオチド又はデオキシヌクレオチド、又は何れかのタイプのヌクレオチドの修飾形を意味する。この用語は、単鎖及び二本鎖形のＤＮＡを包含する。

【０３２５】

本明細書において言及される用語、ポリヌクレオチドとは、天然に存在する、及び、天然に存在しないオリゴヌクレオチド結合により、一緒に連結される、天然に存在する及び修飾されたヌクレオチドを包含する。オリゴヌクレオチドは、２００個又はそれよりも少ない長さの塩基を一般的に含むポリヌクレオチドサブセットである。いくつかの実施形態によれば、オリゴヌクレオチドは、１０～６０個の長さの塩基、例えば、いくつかの実施形態によれば、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０～４０個の長さの塩基である。オリゴヌクレオチドは通常、例えばプローブについては一本鎖であるが、例えば遺伝子変異体の構成への使用に関しては、オリゴヌクレオチドは二本鎖であり得る。本開示のオリゴヌクレオチドは、センス又はアンチセンスの何れかのオリゴヌクレオチドである。

【０３２６】

本明細書において言及される用語「天然に存在するヌクレオチド（ｎａｔｕｒａｌｌｙ　ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ　ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ）」は、デオキシリボヌクレオチド及びリボヌクレオチドを包含する。本明細書において言及される用語「修飾されたヌクレオチド（ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ）」は、修飾されたか又は置換された糖基等を有するヌクレオチドを含む。本明細書において言及される用語「オリゴヌクレオチド結合（ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ｌｉｎｋａｇｅｓ）」は、オリゴヌクレオチド結合、例えばホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホラニラデート、ホスホロンミデート及び同様のものを包含する。例えば、ＬａＰｌａｎｃｈｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１４：９０８１（１９８６）；Ｓｔｅｃ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ａｍ

．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０６：６０７７（１９８４），Ｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：３２０９（１９８８），Ｚｏｎ ｅｔ ａｌ．Ａｎｔｉ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ６：５３９（１９９１）；Ｚｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ ＡｎａｌｏｇｕｅｓＡ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ｐｐ．８７－１０８（Ｆ．Ｅｃｋｓｔｅｉｎ，Ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｅｎｇｌａｎｄ（１９９１））；Ｓｔｅｃ ｅｔ ａｌ．米国特許第５，１５１，５１０号；Ｕｈｌｍａｎｎ ａｎｄ Ｐｅｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ９０：５４３（１９９０）を参照のこと。オリゴヌクレオチドは、所望には、検出のための標識を含むことができる。

【０３２７】

本明細書において使用される場合、２０種の従来のアミノ酸及びそれらの略語は、慣用的用法に従う。Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ－Ａ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｓ．Ｇｏｌｕｂ ａｎｄ Ｄ．Ｒ．Ｇｒｅｎ，Ｅｄｓ．，Ｓｉｎａｕｅｒ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｓｕｎｄｅｒｌａｎｄ７ Ｍａｓｓ．（１９９１））を参照のこと。２０種の従来のアミノ酸、非天然アミノ酸、例えばα－置換されたアミノ酸、Ｎ－アルキルアミノ酸、乳酸及び他の非従来型アミノ酸の立体異性体（例えば、Ｄ－アミノ酸）もまた、本開示のポリペプチドのための適切な成分であり得る。非従来型アミノ酸の例は、次のものを包含する：４－ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、ε－Ｎ、Ｎ、Ｎ、Ｎ－トリメチルリジン、ε－Ｎ－アセチルリジン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ－アセチルセリン、Ｎ－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリジン、δ－Ｎ－メチルアルギニン及び他の類似するアミノ酸、及びイミノ酸（例えば、４－ヒドロキシプロリン）。本明細書において使用されるポリペプチド表記においては標準の使用法及び慣習によれば、左方向はアミノ末端方向であり、そして右方向はカルボキシ末端方向である。

【０３２８】

同様に、特にことわらない限り、一本鎖ポリヌクレオチド配列の左側端は、５’末端であり、そして二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側方向は、５’方向として言及される。新生ＲＮＡ転写体の５’から３’への付加の方向は、ＲＮＡと同じ配列を有するＤＮＡ鎖との転写方向配列と称され、そしてＲＮＡ転写体の５’から５’末端への方向は、「上流配列（ｕｐｓｔｒｅａｍ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ）」、すなわちＲＮＡと同じ配列を有するＤＮＡ鎖上の配列領域と称され、そしてＲＮＡ転写体の３’から３’末端への方向は、「下流配列（ｄｏｗｎｓｔｒｅａｍ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ）」と称される。

【０３２９】

ポリペプチドに適用される場合、用語「実質的な同一性（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌ ｉｄｅｎｔｉｔｙ）」とは、２種のペプチド配列が、デフォルトギャップウェイト（ｄｅｆａｕｌｔ ｇａｐ ｗｅｉｇｈｔｓ）を用いてプログラムＧＡＰ又はＢＥＳＴＦＩＴにより最適に整列される場合、少なくとも８０％の配列同一性、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも９０％の配列同一性、いくつかの実施形態によれば、少なくとも９５％の配列同一性、及びいくつかの実施形態によれば、少なくとも９９％の配列同一性を共有することを意味する。

【０３３０】

いくつかの実施形態によれば、同一でない残基位置は、保存アミノ酸置換により異なる。

【０３３１】

本明細書において論じられる場合、抗体又は免疫グロブリン分子のアミノ酸配列における小さな変動が、本開示により包含されるよう意図され、但しアミノ酸配列における変動が少なくとも７５％、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも８０％、９０％、９５％、及びいくつかの実施形態によれば、９９％、維持されるべきである。特に、保存アミノ酸置換が意図される。保存置換は、それらの側鎖に関連するアミノ酸ファミリー内で生じるものである。遺伝子的にコードされるアミノ酸は一般的に、次のファミリーに

分けられる：（１）酸性アミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；（２）塩基性アミノ酸は、リシン、アルギニンヒスチジンであり；（３）非極性アミノ酸は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファンであり；そして（４）非荷電極性アミノ酸は、グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシンである。親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、リシン、セリン及びトレオニンを包含する。疎水性アミノ酸は、アラニン、システイン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシン及びバリンを包含する。アミノ酸の他のファミリーは、次のものを包含する：（ｉ）脂肪族－ヒドロキシファミリーである、セリン及びトレオニン；（ｉｉ）アミド含有ファミリーである、アスパラギン及びグルタミン；（ｉｉｉ）脂肪族ファミリーである、アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン；及び（ｉｖ）芳香族ファミリーである、フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン、例えば、イソロイシン又はバリンによるロイシンの単離された置換、グルタミン酸によるアスパラギン酸、セリンによるトレオニン、又は構造的に関連するアミノ酸によるアミノ酸の類似する置換が、特に、その置換が骨格部位内にアミノ酸を含まない場合、その得られる分子の結合又は性質に対して主要な影響を与えないであろうことを予測するのは合理的である。アミノ酸変化が機能的ペプチドをもたらすかどうかは、ポリペプチド誘導体の比活性をアッセイすることにより、容易に決定され得る。アッセイは、本明細書において詳細に記載されている。抗体又は免疫グロブリン分子のフラグメント又は類似体は、当業者により容易に調製され得る。いくつかの実施形態によれば、フラグメント又は類似体のアミノ－及びカルボキシ－末端は、機能的ドメインの境界近くに存在する。構造及び機能ドメインは、公的又は独自の配列データベースに、ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列を比較することにより、同定され得る。コンピューター化された比較方法が、既知構造及び／又は機能の他のタンパク質に存在する配列モチーフ又は予測されるタンパク質立体構造ドメインを同定するために使用され得る。既知の三次元構造に折りたたむタンパク質を同定する方法は知られている（Ｂｏｗｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５３：１６４（１９９１））。従って、前述の例は、当業者が本開示に従って構造的及び機能的ドメインを定義するために使用され得る配列モチーフ及び構造コンホメーションを認識できることを示す。

【０３３２】

いくつかの実施形態によれば、アミノ酸置換は、（１）タンパク質分解に対する感受性を低減させ、（２）酸化に対する感受性を低減させ、（３）タンパク質複合体を形成するために結合親和性を変更し、（４）結合親和性を変更し、そして（５）そのような類似体の他の物理化学的又は機能的性質を付与するか、又は修飾するそれらの置換である。類似体は、天然に存在するペプチド配列以外の配列の種々の変異を含むことができる。例えば、単一又は複数のアミノ酸置換（例えば、保存アミノ酸置換）が、天然に存在する配列において（分子間接触を形成するドメイン外のポリペプチドの部分において）、行われ得る。保存アミノ酸置換は、親配列の構造特性を実質的に変えるべきではない（例えば、アミノ酸置換は、親配列に存在するヘリックスを破壊するか又は親配列を特徴づける他のタイプの二次構造を分裂する傾向があるべきではない）。当技術分野で認識されるポリペプチドの二次及び三次構造の例は、タンパク質、構造及び分子の原則（Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４））；タンパク質構造の紹介（Ｃ．Ｂｒａｎｄｅｎ ａｎｄ Ｊ．Ｔｏｏｚｅ，ｅｄｓ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９９１））；及びＴｈｏｒｎｔｏｎ ｅｔ ａｔ．Ｎａｔｕｒｅ ３５４：１０５（１９９１）に記載されている。

【０３３３】

用語「ポリペプチドフラグメント（ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ｆｒａｇｍｅｎｔ）」とは、本明細書において使用される場合、アミノ末端及び／又はカルボキシ末端欠失及び／又は１又は２以上の内部欠失を有するが、しかし残るアミノ酸配列が、例えば完全な長さ

のｃＤＮＡ配列から推定される天然に存在する配列におけるその対応する位置と同一である、ポリペプチドを意味する。フラグメントは典型的には、少なくとも５、６、８又は１０個の長さのアミノ酸、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも１４個の長さのアミノ酸、いくつかの実施形態によれば、少なくとも２０個の長さのアミノ酸、通常、少なくとも５０個の長さのアミノ酸、及びいくつかの実施形態によれば、７０個の長さのアミノ酸である。用語「類似体（ａｎａｌｏｇ）」とは、本明細書において使用される場合、推定されるアミノ酸配列の一部に対して実質的な同一性を有し、そして適切な結合条件下でＥＧＦＲに対する特異的結合を有する、少なくとも２５個のアミノ酸のセグメントから構成されるポリペプチドを意味する。典型的には、ポリペプチド類似体は、天然に存在する配列に対して保存アミノ酸置換（又は付加又は欠失）を含む。類似体は、典型的には、少なくとも２０個の長さのアミノ酸、例えば、いくつかの実施形態によれば、少なくとも５０個又はそれ以上の長さのアミノ酸であり、そしてしばしば、完全な長さの天然に存在するポリペプチドと同じ長さであり得る。

【０３３４】

用語「剤（ａｇｅｎｔ）」は、化合物、化合物の混合物、生体高分子、又は生体材料から製造される抽出物を示すために、本明細書において使用される。

【０３３５】

本明細書において使用される場合、用語「標識（ｌａｂｅｌ）」又は「標識された（ｌａｂｅｌｅｄ）」とは、例えば放射性標識されたアミノ酸の組込み、又はマーキングされたアビジン（例えば、光学的又は比色法により検出され得る蛍光マーカー又は酵素活性を含むストレプタビジン）により検出され得るビオチニル部分のポリペプチドへの結合による、検出可能マーカーの組込みを意味する。ポリペプチド及び糖タンパク質を標識する種々の方法が当該技術分野において知られており、そして使用され得る。ポリペプチドのための標識の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：放射性同位体又は放射性核種（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光標識（例えば、フルオロフォア、ローダミン、ランタニド蛍光体）、酵素標識（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光、ビオチニル基、二次レポーターにより認識される所定のポリペプチドエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープ標識）。いくつかの実施形態によれば、標識は、潜在的な立体障害を低減させるために、種々の長さのスペーサーアームにより結合される。用語「薬剤又は薬物（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ａｇｅｎｔ　ｏｒ　ｄｒｕｇ）」とは、本明細書において使用される場合、患者に正しく投与される場合、所望の治療効果を誘発できる化合物又は組成物を意味する。

【０３３６】

本明細書において使用される場合、「実質的に純粋な（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ　ｐｕｒｅ）」とは、目的種が存在する主要種であり（すなわち、モル基準で、組成物中のいずれか他の個々の種よりも豊富である）、そして実質的に精製された画分が組成物であり、ここで、目的種が存在するすべての高分子種の少なくとも約５０％（モル基準で）を占めることを意味する。

【０３３７】

一般的に、実質的に純粋な組成物は、組成物の存在するすべての高分子種の約８０％以上、いくつかの実施形態によれば、約８５％、９０％及び９９％以上を占めるであろう。いくつかの実施形態によれば、目的種は、本質的に均質に精製され（組成物中の汚染種は、従来の検出法によっては検出され得ない）、ここで組成物は単一の高分子種から本質的に成る。

【０３３８】

用語「患者（ｐａｔｉｅｎｔ）」とは、ヒト及び獣医学的対象を含む。

【０３３９】

本明細書における他の化学用語は、Ｔｈｅ　ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎ

ａｒｙ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｔｅｒｍｓ（Ｐａｒｋｅｒ，Ｓ．，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ（１９８５））により例示されるように、当該技術分野における従来の用法に従って使用される。

多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体

【０３４０】

本開示の典型的な多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、例えば、本明細書に提供される実施例に示されるもの、及びそれらの変異体を包含する。

【０３４１】

いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的抗体におけるＡＢの少なくとも１つは、ＣＤ３εに対して特異的であり、かつ、少なくとも１つの他のＡＢは、表１に列挙される任意の標的のための結合パートナーである。

【表１－１】

表１：典型的な標的

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LAG-3	STEAP1
α-4インテグリン	CD56	DLK1	ヒアルロニダーゼ	LIF-R	STEAP2
α-Vインテグリン	CD64	DLL4	ICOS	ルイス X	TAG-72
α4β1インテグリン	CD70	DPP-4	IFNα	LIGHT	TAPA1
α4β7インテグリン	CD71	DSG1	IFNβ	LRP4	TGFβ
AGR2	CD74	EGFR	IFNγ	LRRC26	TIGIT
抗-ルイス-Y		EGFRviii	IgE	MCSP	TIM-3
アペリンJ受容体	CD80	エンドセリンB受容体(ETBR)	IgE受容体(FceRI)	メソテリン	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MRP4	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	MUC1	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	ムチン-16(MUC16, CA-125)	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	Na/K ATPアーゼ	TLR8
C5補体	CD125	ERBB3	IL2	好中球エラスターゼ	TLR9
C-242	CD132(IL-2RG)	F protein of RSV	IL11	NGF	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	ニカストリン	TNFα
CA19-9(ルイス a)	CD137	FGF-2	IL12p40	ノッチ受容体	TNFR
炭酸脱水酵素9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12Rβ	ノッチ 1	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	ノッチ 2	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	ノッチ 3	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	ノッチ 4	トランスフェリン
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	NOV	トランスフェリン受容体
CD11a	CEACAM5(CEA)	葉酸受容体	IL18	OSM-R	TRK-A
CD19	CEACAM6(NCA-90)	GAL3ST1	IL21	OX-40	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PAR2	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-AA	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R(wsx1)	PDGF-BB	VCAM-1
CD25	コラーゲン	GITR	IL29	PDGFRα	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PDGFRβ	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L1	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	PD-L2	VEGF-D

【表１－２】

CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受容体	IL4R	ホスファチジルーセリン	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	P1GF	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	インスリン受容体	PSCA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged リガンド	PSMA	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAAG12	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	RAGE	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF		SLC44A4	WISP-3
CD51	CYR61	hGH		スフィンゴシン1リン酸	

【０３４２】
いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的抗体のＡＢの少なくとも１つは、本明細書において提供される実施例に示される配列に由来する。
【０３４３】
いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的抗体のＡＢの少なくとも１つは、表２に列挙される抗体に由来する。

【表２－１】

表２：ＡＢのための典型的な源

抗体の商品名(抗体名)	標的
Avastin（商標）（ベバシズマブ）	VEGF
Lucentis（商標）（ラニビズマブ）	VEGF
Erbitux（商標）（セツキシマブ）	EGFR
Vectibix（商標）（パニツムマブ）	EGFR
Remicade（商標）（インフリキシマブ）	TNFα
Humira（商標）（アダリムマブ）	TNFα
Tysabri（商標）（ナタリズマブ）	インテグリンα4
Simulect（商標）（バシリキシマブ）	IL2R
Soliris（商標）（エクリズマブ）	補体 C5
Raptiva（商標）（エファリズマブ）	CD11a
Bexxar（商標）（トシツモマブ）	CD20
Zevalin（商標）（イブリツモマブチウキセタン）	CD20
Rituxan（商標）（リツキシマブ）	CD20
オクレリズマブ	CD20
Arzerra（商標）（オファツムマブ）	CD20
オビヌツズマブ（Obinutuzumab）	CD20
Zenapax（商標）（ダクリズマブ）	CD25
Adcentris（商標）（ブレンツキシマブベドチン）	CD30
Myelotarg（商標）（ゲムツズマブ）	CD33
Mylotarg（商標）（ゲムツズマブオゾガミシン）	CD33
Campath（商標）（アレムツズマブ）	CD52
ReoPro（商標）（アブシキシマブ）	糖タンパク質受容体IIb/IIIa
Xolair（商標）（オマリズマブ）	IgE
Herceptin（商標）（トラスツズマブ）	Her2
Kadcyla（商標）（トラスツズマブエムタシン）	Her2
Synagis（商標）（パリビズマブ）	RSVのFタンパク質
Yervoy （商標）（イピリムマブ）	CTLA-4
（トレメリムマブ）	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
（ペルツズマブ）	Her2-neu
（エルタマキソマブ）	CD3/Her2-neu
Orencia（商標）（アバタセプト）	CTLA-4
（タネズマブ）	NGF
（バビツキシマブ）	ホスファチジルセリン
（ザルツムマブ）	EGFR
（マパツムマブ）	EGFR
（マツズマブ）	EGFR
（ニモツズマブ）	EGFR

【表２－２】

ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(エドレコロマブ)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel（商標）（エタネルセプト)	TNF-R
Amevive（商標）(アレファセプト)	1-92-LFA-3
Antril（商標）, Kineret（商標）（アナキンラ)	IL-1Ra
GC1008	TGFβ
	ノッチ、例えば ノッチ 1
	Jagged 1又はJagged 2
(アデカツムマブ)	EpCAM
(フィギツムマブ)	IGF1R
(トシリズマブ)	IL-6受容体
Stelara（商標）(アステキヌマブ)	IL-12/IL-23
Prolia（商標）（デノスマブ)	RANKL
Keytruda（ペンブロリズマブ)	PD-1
Opdivo（ニボルムマブ)	PD-1
アテゾリズマブ(MPDL3280A)	PD-L1

【０３４４】

本開示のＣＤ３εに結合する典型的な抗体、活性化可能抗体及びその抗原結合フラグメントは、実施例、例えば実施例２及び４に記載されるＣＤ３ε結合配列を含む。典型的な多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体は、実施例、例えば実施例４に記載される多重特異的活性化可能抗体を含む。

【０３４５】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択された重鎖配列を含む。

【０３４６】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択された軽鎖配列を含む。

【０３４７】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択された重鎖配列；及び配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５

１６及び５２０から成る群から選択された軽鎖配列を含む。
【０３４８】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖配列を含む。
【０３４９】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖配列を含む。
【０３５０】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号４４６、４５２、４５４、４５６、４６０、４６２、４６４、４６６、４７０、４７２、４７６、４７８、４８０、４８６、４８８、４９０、４９２、４９４、４９６、４９８、５００、５０２、５０４、５１０、５１２、５１４、５１８、５２４、５２６、５３０、５３２５３４、５３６、５３８、５４０、５４２、５４４及び５４６から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である重鎖配列；及び配列番号４４８、４５０、４５８、４６８、４７４、４８２、４８４、５０８、５１６及び５２０から成る群から選択されたアミノ酸に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一である軽鎖配列を含む。
【０３５１】
いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号５０６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体は、配列番号５０６のアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一であるアミノ酸配列を含む。
【０３５２】
本開示のＣＤ３εに結合する典型的なＡＢは、下記に示されるＣＤ３ε結合配列を含む：

ＣＤ３ＨｖＬｖ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＮＫＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤＲＦＴＩＳＲＤＤＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＮＬＫＴＥＤＴＡＶＹＹＣＶＲＨＧＮＦＧＮＳＹＩＳＹＷＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＴＶＶＴＱＥＰＳＬＴＶＳＰＧＧＴＶＴＬＴＣＧＳＳＴＧＡＶＴＳＧＹＹＰＮＷＶＱＱＫＰＧＱＡＰＲＧＬＩＧＧＴＫＦＬＡＰＧＴＰＡＲＦＳＧＳＬＬＧＧＫＡＡＬＴＬＳＧＶＱＰＥＤＥＡＥＹＹＣＡＬＷＹＳＮＲＷＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ（配列番号５８７）

ＣＤ３ＬｖＨｖ
ＱＴＶＶＴＱＥＰＳＬＴＶＳＰＧＧＴＶＴＬＴＣＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮＷＶＱＱＫＰＧＱＡＰＲＧＬＩＧＧＴＮＫＲＡＰＧＴＰＡＲＦＳＧＳＬＬＧＧＫＡＡＬＴＬＳＧＶＱＰＥＤＥＡＥＹＹＣＡＬＷＹＳＮＬＷＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＮＴＹＡＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＲＩＲＳＫＹＮＮＹＡＴＹＹＡＤＳＶＫＤＲＦＴＩＳＲＤＤＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＮＬＫＴＥＤＴＡＶＹＹＣＶＲＨＧＮＦＧＮＳＹＶＳＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号５８８）

【０３５３】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７に示される重鎖アミノ酸配列を含むか、又はそれらの配列に由来する重鎖を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７に示される軽鎖アミノ酸配列を含むか、又はそれらの配列に由来する軽鎖を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７に示される重鎖アミノ酸配列を含むか、又はそれらの配列に由来する重鎖、及び表１７に示される軽鎖アミノ酸配列を含むか、又はそれらの配列に由来する軽鎖を含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＡに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＢに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＣに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＤに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＥに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＦに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＧに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＨに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＩに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＪに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＫに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＬに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＭに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＮに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＯに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＰに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１７におけるグループＱに示される組合せからの、重鎖可変領域配列、及び軽鎖可変領域配列の組合せを含む。

【０３５４】
表１７．ＣＤ３ε結合する活性化可能抗体のための可変重鎖領域（ＶＨ）及び可変軽鎖領域（ＶＬ）配列

【表３－１】

グループ A	
VH	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGM EAEDAATYYCQQWSSNPFT（配列番号589）
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQG（配列番号590）
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDRFTISTDKSKS TAFLQMDSLRPEDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS（配列番号591）
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWVAYINPSRGYTNYNQKFKDRFTISRDNSKN TLFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS（配列番号592）
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFT（配列番号593）
VL	QIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITR（配列番号594）
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSL QPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITR（配列番号595）
グループ B	
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS（配列番号596）
VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKN LLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMVTVSS（配列番号597）
VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEINR（配列番号598）
VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGM EAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINR（配列番号599）
VL	DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISS LESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKR（配列番号600）
グループ C	
VH	MGWSWIFLFLLSGTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYT HYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYYDYDGFAYWGQGTLVTVSS（配列番号601）
VL	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIK（配列番号602）
グループ D	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYTMNWVRQAPGKGLEWVALINPYKGVSTYNQKFKDRFTISVDKSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTLVTVSS（配列番号603）
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK（配列番号604）

【表３－２】

HC	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGG TSHNQRFMDRFTISVDKSTSTAYMQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGM EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK（配列番号605）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSYADSVKGRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号606）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号607）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTLAVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号608）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKST STAYMQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号609）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKST STAYMQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPP（配列番号610）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYMELRSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号611）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLTSEDSGIYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号612）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号613）

【表３－３】

HC	EVQLQQSGPELVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号614）
HC	EVQLVESGGGLVKPGASLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号615）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKISCKTSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号616）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMKQSHGKSLEWVAGINPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号617）
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYTMHWMRQAPGKGLEWIGGFNPKNGGTSHNQRFMDRFTISVDKSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWRGLNYGFDVRYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT（配列番号618）
LC	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHSG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC（配列番号619）
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号620）
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNTLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号621）
グループ E	
HC	MERHWIFLLLLSVTAGVHSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNH HTTKSFSRTPGK（配列番号622）
LC	MDFQVQIFSFLLISASVIISRGQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLA SGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINRADTAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC（配列番号623）

【表３－４】

グループ F	
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGRTYYRDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGTLVTVSS（配列番号624）
VL	DFMLTQPHSVSESPGKTVIISCTLSSGNIENNYVHWYQQRPGRAPTTVIFDDDKRPDGVPDRFSGSIDRSSNSASL TISGLQTEDEADYYCHSYVSSFNVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQ（配列番号625）
グループ G	
HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGRTYYRDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号626）
VL	QAVVTQANSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDGVPDRFSGSIDRSSNSAFL TIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFGGGTKLTVLR（配列番号627）
LC	QAVVTQANSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDGVPDRFSGSIDRSSNSAFL TIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS（配列番号62 8）
グループ H	
VH	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSSLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号629）
VH	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号630）
VH	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSILYLQMNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号631）
VH	EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSILYLQMNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS（配列番号632）
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALT ITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号633）
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALT ITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号634）
VL	QAVVTOEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSILGNKAALT ITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号635）
グループ I	
VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAK KSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDNSGYGHYYYGMDVWGQGTTVTVAS（配列番号636）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTFDDFTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYVDSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDNSGYGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS（配列番号637）
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSYAMHWVRQAPGKGLEWVAMVYYDGNNQYYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRADDTAVYFCARGPGYNWLDPWGQGTLVTVSS（配列番号638）

【表３－５】

VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACVASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLQWVAMIYYDGKNKYYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNNLRVEDTAMYFCARGPGYNWLDPWGQGTLVTVSS（配列番号639）
VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKST STAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTVTVSS（配列番号640）
VL	AEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGTKVEIK（配列番号641）
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASHSVSRNSAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAIYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK（配列番号642）
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQHYINWPLTFGGGTKVEIK（配列番号643）
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVVIK（配列番号644）
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQRISSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGSPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQSEDVAVYYCQQHHNWPLTFGGGTKVEIK（配列番号645）
VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINS LEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIK（配列番号646）
グループ J	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS（配列番号647）
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGTLVTVSS（配列番号648）
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDYTLTISS LEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKVEIK（配列番号649）
グループ K	
VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS（配列番号596）
VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISG MEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN（配列番号650）
グループ L	
VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDRATLTTDKST STAYMQLSSLRSEDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGTLVTVSS（配列番号651）
VL	QIVLTQSPATLSLSPGERATMSCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFRGSGSGTDYTLTISS LQPEDFATYYCQQWSSNPFTFGGGTKVEIK(配列番号652)
グループ M	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号653）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号654）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号655）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号656）

【表３－６】

VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号657）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号658）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRNKYNNYATEYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号659）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号660）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号661）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRNKYNNYATEYADSVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号662）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARTRSKANSYTTYYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号663）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRTRSKANSYTTYYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号664）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATEYAASVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号665）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRNKYNNYATEYAASVKDRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号666）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRTRSKANSYTTYYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号667）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARTRSKANSYTTYYAASVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号668）
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKST STAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS（配列番号669）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWFQQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号670）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号671）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWFQEKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号672）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWFQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号673）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRTLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号674）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号675）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWFQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号676）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号677）

【表３－７】

VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT ITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG（配列番号678）
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK（配列番号679）
VL	DVVMTQSPAIMSAFPGEKVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK（配列番号680）
グループ N	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRSTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDKATLTADKSS STAYMQLSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS（配列番号681）
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDKATLTADKSK NTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS（配列番号682）
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSK STAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSS（配列番号683）
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSK STAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSS（配列番号684）
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQRLEWMGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITRDTSA STAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS（配列番号685）
VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRSTMHWVRQAPGKGLEWVSYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS（配列番号686）
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKLLIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK（配列番号687）
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLIYDSSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK（配列番号688）
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQIT（配列番号689）
VL	AQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCQQWSRNPPTFGQGTKLQIT（配列番号690）
グループ O	
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS（配列番号691）
VH	QVQLVQSGGGVVQSGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS（配列番号692）
VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSKKNYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTGYNWFDPWGQGTLVTVSS（配列番号693）
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAAIWYNGRKQDYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGTGYNWFDPWGQGTLVTVSS（配列番号694）
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGTKVEIK（配列番号695）
VL	EIVLTQSPRTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLDPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK（配列番号696）
VL	DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK（配列番号697）

【表３－８】

VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK（配列番号698）
VL	DIQMTQSPFSLSASVGDRVTITCWASQGISSYLAWYQQKPAKAPKLFIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK（配列番号699）
VL	DIEMTQSPFSLSASVGDRVTITCWASQGISSYLAWYQQKPAKAPKLFIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYSTLTFGGGTKVEIK（配列番号700）
VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIK（配列番号701）
VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK（配列番号702）
グループ P	
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTADKSA STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYYDYDGFAYWGQGTLVTVSS（配列番号703）
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIK（配列番号704）
グループ Q	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号705）
VH	EVQLVESGGGDVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号706）
VH	EVQLVESGGGKVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号707）
VH	EVQLVESGGGNVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号708）
VH	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号709）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号710）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号711）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号712）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号713）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号714）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号715）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号716）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号717）

【表３－９】

VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号718）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号719）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDT SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV（配列番号720）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号721）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号722）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRKEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号723）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号724）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号725）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号726）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号727）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号728）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNTYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号729）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFDYWGQGTLVTVSS（配列番号730）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSS（配列番号731）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKSLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号732）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号733）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号734）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号735）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号736）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS（配列番号737）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS（配列番号738）

【表３－１０】

VH	EVQLVESGGEVKKPGESLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号739）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSNGGSTYYADSVKGRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号740）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号741）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号742）
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS（配列番号743）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号744）
VL	QAVVTQPPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号745）
VL	QAVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号746）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGATVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号747）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGQTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号748）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号749）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号750）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIYDTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号751）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号752）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRASGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号753）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号754）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号755）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSKSGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号756）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSSSGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号757）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号758）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQAEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号759）

【表３－１１】

VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQSEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号760）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号761）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCLLWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号762）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号763）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLEIKGS（配列番号764）
VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS（配列番号765）
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPKGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS（配列番号766）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT DSGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号767）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号768）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLT（配列番号769）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGTAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号770）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGSPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号771）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号772）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQGPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号773）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号774）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQDPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号775）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号776）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号777）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号778）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号779）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号780）

【表３－１２】

VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号781）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号782）
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALT ISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL（配列番号783）

【０３５５】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、市販の抗体、例えばＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ Ｃｏｒｐ．（Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，Ｉｎｄ．；カタログ番号１２７３ ４８５）からの抗－ＣＤ３抗体を含むか又はその抗体に由来する。
【０３５６】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、ハイブリドーマ、例えば米国特許第４，３６１，５４９号及び／又は第４，６５８，０１９号に開示され、そして受託番号ＡＴＣＣ ＣＲＬ８００１ＯＫＴ－３としてＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎに寄託されたハイブリドーマにより、製造され、分泌され又は他方では、生成される抗体を含むか又はその抗体に由来する。
【０３５７】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、ハイブリドーマ、例えばＰＣＴ国際公開第１９９５／１６０３７号に開示され、そして受託番号ＤＳＭ ＡＣＣ２１５２としてＬｅｉｂｎｉｚ－Ｉｎｓｔｉｔｕｔ ＤＳＭＺ－Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨに寄託されたハイブリドーマにより製造され、分泌され、又は他方では、生成される抗体を含むか、又はその抗体に由来する。
【０３５８】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、ハイブリドーマ、例えばＰＣＴ国際公開第１９９１／０１７５２号に開示され、そして受託番号ＨＢ１０，１６６としてＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎに寄託されたハイブリドーマにより、製造され、分泌され又は他方では、生成される抗体を含むか又はその抗体に由来する。
【０３５９】
いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８に示されるＣＤＲ配列、表１８に示されるそれらの組み合わせから成る群から選択されたＶＬ ＣＤＲ配列の組み合わせ、及び／又は表１８に示されるそれらの組み合わせから成る群から選択されたＶＨ ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＲに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＲに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＳに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＳに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＴに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗

－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＴに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＵに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＵに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＶに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＶに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＷに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＷに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＸに示される組み合わせから成る群から選択された重鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、表１８におけるグループＸに示される組み合わせから成る群から選択された軽鎖ＣＤＲ配列の組み合わせを含む。

【０３６０】

表１８．ＣＤ３εに結合する抗体及び活性化可能抗体についての追加のＣＤＲ配列

【表４－１】

グループ R					
VH			VL		
CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）	CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）
TLSSGNIENYVH (784)	DDDKRPD (785)	HSYVSSFNV (786)	SFPMA (787)	TISTSGGRTYYRD SVKG (788)	FRQYSGGFDY (789)
グループ S					
VH			VL		
CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）	CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）
TLSSGNIENNYVH (790)	DDDKRPD (785)	HSYVSSFNV (786)	SFPMA (787)	TISTSGGRTYYRD SVKG (788)	FRQYSGGFDY (789)
グループ T					
VH			VL		
CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）	CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）
GFTFNTYA (791)	IRSKYNNYAT (792)	VRHGNFGNSYVS WFAY (793)	TGAVTTSNY (794)	GTN (795)	ALWYSNLWV (58)
グループ U					
VH			VL		
CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）	CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）
RYTMH (796)	YINPSRGYTNYNQ KFKD (797)	YYDDHYSLDY (798)	SASSSVSYMN (799)	DTSKLAS (800)	QQWSSNPFT (801)

グループ V					
VH			VL		
CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）	CDR1（配列番号）	CDR2（配列番号）	CDR3（配列番号）
SYGMH (802)	VISYDGSNKYYAD SVKG (803)	LSPYCTNGVCWD AFDI (804)	RASQTISNYLN (805)	AASTLQS (806)	QQFNSYPRT (807)
DYAMS (808)	FIRSKAYGGTTEY AASVKG (809)	QLWLLQDAFDI (810)	RASQGISNYLA (811)	AASTLQS (806)	QQSYSTPPT (812)
SRNWWS (813)	DIYHSGSTNYNPS LKS (814)	GYTSCRDAFDI (815)	RASQGIGNYLA (816)	WASIRES (817)	QQYYSNPQT (818)
GYYWS (819)	EINHSGSTNYNPS LKS (820)	GRGRFLGWLLGG SNWFDP (821)	RASQGISNYLN (822)	DASNLET (823)	QQSYSTPYT (824)
GYYWS (819)	EINHSGSTNYNPS LKS (820)	GPDRMGHGFDI (825)	RASQSISSYLN (826)	AASSLQS (92)	QQSYSSP (827)
SNSAAWN (828)	RTYYRSKWYNDYA VSVKS (829)	DRRRIAARQYYG MDV (830)	RASQSVSSNYLA (831)	GASSRAT (832)	QKYNSAP (833)

【表４－２】

SYAMG (834)	AVSGSGGSTYYADSVKG (835)	AKFLGHYYGMDV (836)	RASQSISSYLN (826)	AASSLQS (92)	LQHNAYPYT (837)
NPRMGVS (838)	HIFPSDAKAHSASLKS (839)	ILGEYYPPAWFDP (840)	KSSQSVLYSSNNKNYLA (841)	WASTRES (842)	QQYLKIPYT (843)
グループ W					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
IYAMN (844)	RIRSKYNNYATYYADSVKS (845)	HGNFGNSYVSFFAY (846)	GSSTGAVTSGYYPN (847)	GTKFLAP (848)	ALWYSNRWV (849)
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYYADSVKD (54)	HGNFGNSYISYWAY (851)	RSSTGAVTSGYYPN (852)	ATDMRPS (853)	ALWYSNRWV (849)
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (855)	HGNFGNSYLSFWAY (856)	GSSTGAVTSGNYPN (857)	GTKFLAP (848)	VLWYSNRWV (858)
RYAMN (859)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (855)	HGNFGNSYLSYFAY (860)			
VYAMN (861)	RIRSKYNNYATYYADSVKK (862)	HGNFGNSYLSWWAY (863)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYYADSVKS (845)	HGNFGNSYTSYYAY (864)			
GYAMN (865)	RIRSKYNNYATYYADSVKE (866)	HRNFGNSYLSWFAY (867)			
VYAMN (861)	RIRSKYNNYATYYADSVKK (862)	HGNFGNSYISWWAY (868)			
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (855)	HGNFGNSYVSWWAY (869)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYYADSVKD (54)	HGNFGNSYISYWAY (851)			
IYAMN (844)	RIRSKYNNYATYYADSVKS (845)	HGNFGNSYVSFFAY (846)			
KYAMN (850)	RIRSKYNNYATYYADSVKD (54)	HGNFGNSYISYWAY (851)			
SYAMN (854)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (855)	HGNFGNSYLSFWAY (856)			
			GSSTGAVTSGYYPN (847)	GTKFLAP (848)	ALWYSNRWV (849)
			RSSTGAVTSGYYPN (852)	ATDMRPS (853)	ALWYSNRWV (849)
			GSSTGAVTSGNYPN (857)	GTKFLAP (848)	VLWYSNRWV (858)

【表４－３】

グループ X					
VH			VL		
CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)	CDR1 (配列番号)	CDR2 (配列番号)	CDR3 (配列番号)
GYGMH (870)	VIWYDGSKKYYVD SVKG (871)	QMGYWHFDL (872)	RASQSVSSYLA (873)	DASNRAT (874)	QQRSNWPPLT (875)
SYGMH (802)	IIWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQSVSSSYLA (874)	GASSRAT (832)	QQYGSSPIT (875)
SYGMH (802)	IIWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	YASSLQS (877)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	IIWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	DASSLGS (889)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	IIWYDGSKKNYAD SVKG (872)	GTGYNWFDP (873)	WASQGISSYLA (890)	YASSLQS (877)	QQYYSTLTF (888)
SYGMH (802)	AIWYNGRKQDYAD SVKG (891)	GTGYNWFDP (873)	RASQSVSSYLA (873)	DASNRAT (874)	QQRSNWPWT (892)
SYGMH (802)	AIWYNGRKQDYAD SVKG (891)	GTGYNWFDP (873)	RASQGISSALA (876)	DASSLES (893)	QQFNSYPIT (894)

【０３６１】

本開示の多重特異的活性化可能抗体中のＡＢは、少なくとも哺乳類標的を特異的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢは哺乳類ＣＤ３εに結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢはヒト標的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢは、非ヒト霊長類標的に結合する。本開示の抗体及び／又は本明細書に記載される活性化された、活性化可能抗体と同じエピトープに結合するＡＢもまた、本開示に含まれる。標的、例えばヒト標的に結合するための本明細書に記載される抗体及び／又は活性化された、活性化可能抗体と競合するＡＢがまた、本開示に含まれる。標的、例えばヒト標的に結合するための本明細書に記載される抗体及び／又は活性化された、活性化可能抗体と交差競合するＡＢがまた、本開示に含まれる。

【０３６２】

いくつかの実施態様によれば、本開示の多重特異的活性化可能抗体中のＡＢは、少なくともＣＤ３ε標的、例えば哺乳類ＣＤ３εを特異的に結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢは哺乳類ＣＤ３εに結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢは、ヒトＣＤ３εに結合する。いくつかの実施態様によれば、そのようなＡＢは、非ヒト霊長類ＣＤ３εに結合する。本開示の抗体及び／又は本明細書に記載される活性化された、活性化可能抗体と同じＣＤ３εエピトープに結合するＡＢがまた本開示に含まれる。ＣＤ３ε標的、例えばヒトＣＤ３εに結合するために、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化された抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体と競合するＡＢがまた、本開示に含まれる。ＣＤ３ε標的、例えばヒトＣＤ３εに結合するために、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化された抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体と交差競合するＡＢもまた、本開示に含まれる。

【０３６３】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体中のＡＢの少なくとも１つが、上皮増殖因子（ＥＧＦＲ）に結合する。いくつかの実施態様によれば、ＥＧＦＲに結合するＡＢは、下記に示される１又はそれ以上の重鎖及び／又は軽鎖配列を含む。

【０３６４】

Ｃ２２５ｖ５　抗体重鎖ヌクレオチド配列：

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTT
TAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCG
GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTT
AAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGC
GTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号
１００）

Ｃ２２５ｖ５抗体重鎖アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF
KMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号１０１）

【０３６５】

Ｃ２２５ｖ５抗体軽鎖ヌクレオチド配列：

CAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号１０２）

Ｃ２２５ｖ５抗体軽鎖アミノ酸配列：

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号１０３）

【０３６６】

Ｃ２２５ｖ４抗体重鎖ヌクレオチド配列：

CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTT
TAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCG
GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTT
AAAATGAACAGCCTGCAAAGCAACGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGC

GTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号
１０４）

Ｃ２２５ｖ４抗体重鎖アミノ酸配列：
QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF
KMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号１０５）
【０３６７】
Ｃ２２５ｖ６抗体重鎖ヌクレオチド配列：
CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTT
TAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCG
GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTT
AAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGC
GTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAACTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA]（配列番
号１０６）

Ｃ２２５ｖ６抗体重鎖アミノ酸配列
QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF
KMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号１０７）

【０３６８】

Ｃ２２５抗体重鎖アミノ酸配列

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF
KMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号５２３）

【０３６９】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体中のＡＢの少なくとも１つは、インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）に結合する。いくつかの実施態様によれば、ＩＬ－６Ｒに結合するＡＢは、下記に示される１又はそれ以上の重鎖及び／又は軽鎖配列を含む。

【０３７０】

Ａｖ１　抗体重鎖アミノ酸配列：

QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１０８）

【０３７１】

Ａｖ１抗体軽鎖アミノ酸配列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号１０９）

【０３７２】

いくつかの実施態様によれば、ＡＢは、Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１、Ｊａｇｇｅｄ２、又はそれらの両者に結合する。いくつかの実施態様によれば、Ｊａｇｇｅｄ標的に結合するＡＢは、下記に示される１又はそれ以上の重鎖及び／又は軽鎖配列を含む。

【０３７３】

４Ｄ１１軽鎖配列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号１１０）

【０３７４】

４Ｄ１１重鎖配列：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１１１）

【０３７５】

４Ｄ１１ｖ２重鎖配列：

EVHLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１１２）

【０３７６】

４Ｄ１１ｖ２軽鎖配列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLXKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号１１３）

【０３７７】

いくつかの実施態様によれば、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＡＢの少なくとも１つは、Ｊａｇｇｅｄ標的を結合し、そして下記に記載される１又はそれ以上の可変重鎖及び／又は可変軽鎖配列を含む。

【０３７８】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ４

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１１４）

【０３７９】

可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ４

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１１５）

【０３８０】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ５

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１１６）

【０３８１】

可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ５

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１１７）

【０３８２】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ７

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１１８）

【０３８３】

可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ７

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１１９）

【０３８４】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ８

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１２０）

【０３８５】

可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ８

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１２１）

【０３８６】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ１３

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１２２）

【０３８７】

可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ１３

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYADSVKGRFTISRDNSKNTLY

LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１２３）
【０３８８】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ１６
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１２４）
【０３８９】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ１６
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYYGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１２５）
【０３９０】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ１９
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１２６）
【０３９１】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ１９
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１２７）
【０３９２】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ２１
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１２８）
【０３９３】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ２１
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１２９）
【０３９４】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ２４
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１３０）
【０３９５】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ２４
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１３１）
【０３９６】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ２６
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１３２）
【０３９７】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ２６
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１３３）
【０３９８】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ２７
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１３４）
【０３９９】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ２７
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFYGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１３５）
【０４００】

可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ２８
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１３６）
【０４０１】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ２８
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１３７）
【０４０２】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ３０
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１３８）
【０４０３】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ３０
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１３９）
【０４０４】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ３１
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１４０）
【０４０５】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ３１
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１４１）
【０４０６】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ３２
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１４２）
【０４０７】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ３２
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１４３）
【０４０８】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ３７
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１４４）
【０４０９】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ３７
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１４５）
【０４１０】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ３９
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１４６）
【０４１１】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ３９
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１４７）
【０４１２】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ４０
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP

EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１４８）
【０４１３】
重鎖アミノ酸配列　Ｈｃ４０
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１４９）
【０４１４】
可変軽鎖アミノ鎖配列　Ｌｃ４７
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１５０）
【０４１５】
可変重鎖アミノ鎖配列　Ｈｃ４７
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１５１）
【０４１６】
可変　４Ｂ２　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR（配列番号１５２）
【０４１７】
可変　４Ｂ２　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１５３）
【０４１８】
可変　４Ｄ１１　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR（配列番号１５４）
【０４１９】
可変　４Ｄ１１　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１５５）
【０４２０】
可変　４Ｅ７　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１５６）
【０４２１】
可変　４Ｅ７　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTKYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１５７）
【０４２２】
可変　４Ｅ１１　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR（配列番号１５８）
【０４２３】
可変　４Ｅ１１　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１５９）
【０４２４】
可変　６Ｂ７　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１６０）
【０４２５】

可変　６Ｂ７　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１６１）
【０４２６】
可変　６Ｆ８　軽鎖
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR（配列番号１６２）
【０４２７】
可変　６Ｆ８　重鎖
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS（配列番号１６３）
【０４２８】
本開示の抗体及び／又は活性化可能抗体は、所定の標的、例えばヒト標的タンパク質、例えばヒトＣＤ３εを特的に結合する。本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と同じエピトープに結合する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体がまた、本開示に含まれる。ＣＤ３ε、例えばヒトＣＤ３εに結合するために抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と競合する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体がまた、本開示に含まれる。ＣＤ３εを、例えばヒトＣＤ３εに結合するために、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と競合する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体もまた、本開示に含まれる。ＣＤ３εを、例えばヒトＣＤ３εに結合するために、本明細書に記載される抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と交差－競合する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体もまた、本開示に含まれる。
【０４２９】
当業者は、抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と同じか又は類似する特異性を有する場合、前者が後者による標的への結合を防止するかどうかを確認することにより、過度の実験なしに決定することが可能であることを認識するであろう。試験される抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体による結合の低下により示されるように、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と競合する場合、抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、それらの２種の多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、同じか、又は密接に関連するエピトープに結合する。
【０４３０】
抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と同じか又は類似する特異性を有するかどうかを決定するための１つの実施形態は、通常、反応性である可溶性標的と共に、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体をプレインキュベートし、そして次に、試験される抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、標的に結合するその能力を阻害するかどうかを決定するために、試験される抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体

を添加することである。試験される抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が阻害される場合、おそらく、それは、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と同じか、又は機能的に等しいエピトープ特異性を有する。

【０４３１】

抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、例えば、下記に提供される実施例に記載される手順を用いて生成される。抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、抗体生成及び／又は精製のための多くの当技術分野で認識されている技術の何れを用いても生成され得る。

【０４３２】

抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体への使用のための抗体フラグメント、例えばＦｖ、Ｆ（ａｂ’）$_2$及びＦａｂは、例えばプロテアーゼ又は化学的切断による完全なタンパク質の切断により調製され得る。他方では、切断された遺伝子が設計される。例えば、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントの一部をコードするキメラ遺伝子は、切断された分子を生成するために、ＣＨ１ドメイン及び重鎖のヒンジ領域、続いて翻訳停止コドンをコードするＤＮＡ配列を含むであろう。

【０４３３】

発現ベクターは、プラスミド、レトロウイルス、ＹＡＣ、ＥＢＶ由来のエピソーム、及び同様のものを含む。便利なベクターは、任意のＶＨ又はＶＬ配列が容易に挿入され、かつ、発現されるよう構築された適切な制限部位と共に、機能的に完全なヒトＣＨ又はＣＬ免疫グロブリン配列をコードするベクターである。そのようなベクターにおいては、スプライシングが、挿入されたＪ領域におけるスプライスドナー部位と、ヒトＣ領域に続くスプライス受容体部位との間、及び、ヒトＣＨエクソン内に存在するスプライス領域でも生じる。ポリアデニル化及び転写停止は、コード領域の下流の生来の染色体部位で生じる。得られる抗体は、何れかの強いプロモーター、例えばレトロウイルスＬＴＲ、例えばＳＶ－４０初期プロモーター（Ｏｋａｙａｍａ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏ．３：２８０（１９８３））、ラウス肉腫ウイルスＬＴＲ（Ｇｏｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．７９：６７７７（１９８２））、及びモロニーマスウ白血病ウイルスＬＴＲ（Ｇｒｏｓｓｃｈｅｄｌ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ ４１：８８５（１９８５））に連結され得る。また、認識されるように、生来のＩｇプロモーター及び同様のものも使用され得る。

【０４３４】

さらに、抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、当該技術分野において良く知られている技法を用いて、ディスプレイタイプ技術、例えばファージディスプレイ、レトロウイルスディスプレイ、リボソームディスプレイ及び他の技法（但し、それらだけには限定されない）を介して生成され得、そしてその得られる分子は、さらなる成熟、例えば親和性成熟、例えば当該技術分野において良く知られている技法に供され得る。Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．Ｃｒｉｔ，Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２１２５－１６８（１９９２），Ｈａｎｅｓ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ＰＮＡＳ ＵＳＡ ９４：４９３７－４９４２（１９９７）（リボソームディスプレイ），Ｐａｒｍｌｅｙ ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ Ｇｅｎｅ ７３：３０５－３１８（１９８８）（ファージディスプレイ），Ｓｃｏｔｔ，ＴＩＢＳ，ｖｏｌ．１７：２４１－２４５（１９９２），Ｃｗｉｒｌａ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８７：６３７８－６３８２（１９９０），Ｒｕｓｓｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２１：１０８１－１０８５（１９９３），Ｈｏｇａｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖｉｅｗｓ １３０：４３－６８（１９９２），Ｃｈｉｓｗｅｌｌ ａｎｄ ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ＴＩＢＴＥＣＨ；１０：８０－８Ａ（１９９２）、及び米国特許第５，７３３，７４３号。

【０４３５】
治療される疾患に関連する１又は２以上の標的、例えば腫瘍細胞上に発現される標的に対して、ＣＤ３＋細胞のリクルートにおいて抗体の有効性を改善するそのような機能を増強するか、又は低減するために、エフェクター機能に関して、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体を修飾することが所望される。例えば、システイン残基がＦｃ領域中に導入され、それにより、この領域における鎖間ジスルフィド結合の形成を可能にされる。このようにして生成されたヘテロダイマー抗体は、改善された内在化（ｉｎｔｅｒｎａｌｉｚａｔｉｏｎ）能力及び／又は高められた補体媒介細胞死滅化及び抗体依存性細胞傷害活性（ＡＤＣＣ）を有する。（Ｃａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ Ｍｅｄ．，１７６：１１９１－１１９５（１９９２）及びＳｈｏｐｅｓ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８：２９１８－２９２２（１９９２）を参照のこと）。いくつかの実施形態によれば、二重Ｆｃ領域を有し、そしてそれにより、増強された補体溶解及びＡＤＣＣ能力を有することができる抗体が、構築され得る。（Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，３：２１９－２３０（１９８９）を参照のこと）。いくつかの実施形態によれば、Ｆｃ成熟が行われ、グリコシル化部位が除去され、それにより、Ｆｃ機能を低減する。

活性化可能抗体及び多重特異的活性化可能抗体

【０４３６】
本明細書に提供される活性化可能抗体は、標的及び／又はエピトープを特異的に結合する抗体又はその抗体フラグメント（本開示を通してＡＢと総称される）を含み、ここで前記ＡＢはマスキング部分（ＭＭ）により修飾される。本明細書に提供される多重活性化可能抗体は、第１標的及び／又は第１エピトープを特異的に結合する第１抗体又はその抗体フラグメント（本開示を通してＡＢ１と総称される）、及び第２標的及び／又は第２エピトープを特異的に結合する第２抗体又はその抗体フラグメント（本開示を通してＡＢ２と総称される）を少なくとも含み、ここでＡＢの少なくとも１つはマスキング部分（ＭＭ）により修飾される。いくつかの実施態様によれば、多重特異的活性化可能抗体中の各ＡＢは、それ自体のマスキング部分により修飾される。

【０４３７】
活性化可能抗体のＡＢ又は多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つがＭＭにより修飾され、そしてその標的の存在下にある場合、ＡＢのその標的への特異的結合は、ＭＭにより修飾されていないＡＢの特異的結合又は親ＡＢの標的への特異的結合に比べて、低減される又は阻害される。

【０４３８】
標的に対する、ＭＭにより修飾されたＡＢのK_dは、ＭＭにより修飾されていないＡＢ、又は標的に対する親ＡＢのK_dよりも、少なくとも５、１０、２０、２５、４０、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、５０，０００、１００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００又はそれ以上、又は５～１０、１０～１００、１０～１，０００、１０～１０，０００、１０～１００，０００、１０～１，０００，０００、１０～１０，０００，０００、１００～１，０００、１００～１０，０００、１００～１００，０００、１００～１，０００，０００、１００～１０，０００，０００、１，０００～１０，０００、１，０００～１００，０００、１，０００～１，０００，０００、１０００～１０，０００，０００、１０，０００～１００，０００、１０，０００～１，０００，０００、１０，０００～１０，０００，０００、１００，０００～１，０００，０００又は１００，０００～１０，０００，０００倍、高い。逆に、ＭＭにより修飾されたＡＢの標的に対する結合親和性は、ＭＭにより修飾されていないＡＢ又は親ＡＢの標的に対する結合親和性によも少なくとも５、１０、２０、２５、４０、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、５０，０００、１００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１

０，０００，０００、５０，０００，０００又はそれ以上，又は５～１０、１０～１００、１０～１，０００、１０～１０，０００、１０～１００，０００、１０～１，０００，０００、１０～１０，０００，０００、１００～１，０００、１００～１０，０００、１００～１００，０００、１００～１，０００，０００、１０～１０，０００，０００、１，０００～１０，０００、１，０００～１００，０００、１，０００～１，０００，０００、１０００～１０，０００，０００、１０，０００～１００，０００、１０，０００～１，０００，０００、１０，０００～１０，０００，０００、１００，０００～１，０００，０００又は１００，０００～１０，０００，０００倍、低い。

【０４３９】

活性化可能抗体におけるＡＢに対するＭＭの解離定数（K_d）は一般的に、標的に対するＡＢのK_dよりも高い。多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つに対するＭＭの解離定数（K_d）は、一般的に標的に対するＡＢのK_dよりも高い。ＡＢに対するＭＭのK_dは、標的に対するＡＢのK_dよりも少なくとも５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、１００，０００、１，０００，０００又はさらに１０，０００，０００倍、高い。逆に、ＡＢに対するＭＭの結合親和性は、一般的に標的に対するＡＢの結合親和性よりも低い。ＡＢに対するＭＭの結合親和性は、標的に対するＡＢの結合親和性よりも少なくとも５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、１００，０００、１，０００，０００又はさらに１０，０００，０００倍、低い。

【０４４０】

活性化可能抗体におけるＡＢがＭＭにより修飾され、そしてその標的の存在下にある場合、ＡＢのその標的への特異的結合は、ＭＭにより修飾されていないＡＢの特異的結合又は親ＡＢの標的への特異的結合に比べて、低減されるか又は阻害される。多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つがＭＭにより修飾され、そしてその標的の存在下にある場合、ＡＢのその標的への特異的結合は、ＭＭにより修飾されていないＡＢの特異的結合又は親ＡＢの標的への特異的結合に比べて、低減されるか又は阻害される。ＭＭにより修飾されていないＡＢの標的への結合又は親ＡＢの標的への結合に比較される場合、ＭＭにより修飾される場合の標的に結合するＡＢの能力は、インビボ又はインビトロアッセイで測定される場合、少なくとも２、４、６、８、１２、２８、２４、３０、３６、４８、６０、７２、８４又は９６時間、又は５、１０、１５、３０、４５、６０、９０、１２０、１５０又は１８０日、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２か月又はそれ以上で、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％及びさらに１００％、低減され得る。

【０４４１】

ＭＭは、活性化可能抗体中のＡＢのその標的への結合を阻害する。ＭＭは、多重特異的活性化可能抗体中のＡＢの少なくとも１つのその標的への結合を阻害する。ＭＭはＡＢ中の抗原結合ドメインを結合し、そしてＡＢのその標的への結合を阻害する。ＭＭは、ＡＢのその標的への結合を立体的に阻害することができる。ＭＭは、ＡＢのその標的への結合をアロステリックに阻害する。それらの実施形態によれば、ＡＢが修飾されるか又はＭＭにカップリングされ、そして標的の存在下にある場合、インビボ又はインビトロアッセイで測定される場合、少なくとも２、４、６、８、１２、２８、２４、３０、３６、４８、６０、７２、８４又は９６時間、又は５、１０、１５、３０、４５、６０、９０、１２０、１５０又は１８０日、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２か月又はそれ以上での間、ＭＭにより修飾されていないＡＢ、親ＡＢ、又はＭＭにカップリングされていないＡＢの標的に対する結合に比べて、ＡＢの標的への結合は存在しないか、又は実質的に存在しないか、又はわずか０．００１％、０．０１％、０．１％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％又は５０％の標的に対するＡＢの結合が存在する。

【０４４２】

活性化可能抗体中のＡＢがＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、ＭＭは、ＡＢのその標的への特異的結合を「マスキングするか」、又は低下させるか、又は他方では、阻害する。活性化可能抗体中のＡＢがＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、そのようなカップリング、又は修飾は、ＡＢのその標的に特異的に結合する能力を低下させるか、又は阻害する構造変化をもたらすことができる。

【０４４３】

多重特異的活性化可能抗体中のＡＢの少なくとも１つがＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、ＭＭは、ＡＢのその標的への特異的結合を、「マスキングするか」、又は低下させるか、又は他方では、阻害する。多重特異的活性化可能抗体中のＡＢの少なくとも１つが、ＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、そのようなカップリング又は修飾は、ＡＢのその標的を特異的に結合する能力を低下させるか又は阻害する構造変化をもたらすことができる。

【０４４４】

活性化可能抗体においては、少なくとも１つのＡＢがＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ（Ｎ）末端領域からカルボキシル（Ｃ）末端領域の順に、次の式により表され得る：

（ＭＭ）－（ＡＢ）
（ＡＢ）－（ＭＭ）
（ＭＭ）－Ｌ－（ＡＢ）
（ＡＢ）－Ｌ－（ＭＭ）

ここで、ＭＭはマスキング部分であり、ＡＢは抗体又はその抗体フラグメントであり、そしてＬはリンカーである。多くの実施形態によれば、柔軟性を提供するために、組成物中に１又は２以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。

【０４４５】

多重特異的活性化可能抗体においては、少なくとも１つのＡＢがＭＭにカップリングされるか、又はＭＭにより修飾される場合、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ（Ｎ）末端領域からカルボキシル（Ｃ）末端領域の順に、次の式により表され得る：

（ＭＭ）－（ＡＢ）
（ＡＢ）－（ＭＭ）
（ＭＭ）－Ｌ－（ＡＢ）
（ＡＢ）－Ｌ－（ＭＭ）

ここで、ＭＭはマスキング部分であり、ＡＢは抗体又はその抗体フラグメントであり、そしてＬはリンカーである。多くの実施形態によれば、柔軟性を提供するために、組成物中に１又は２以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。

【０４４６】

特定の実施形態によれば、ＭＭはＡＢの天然の結合パートナーではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーを含まないか又はそのパートナーに対する相同性を含まない。他の実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、せいぜい５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％又は８０％しか、同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％又は８０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか２５％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか５０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか２０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか１０％しか同一ではない。

【０４４７】
いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＭＭにより修飾され、そしてまた、１又は２以上の切断可能部分（ＣＭ）も含むＡＢを含む。そのような活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＡＢの標的への活性化可能／スイッチング可能結合を示す。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は一般的に、マスキング部分（ＭＭ）及び修飾可能又は切断可能部分（ＣＭ）により修飾されるか又はそれにカップリングされる少なくとも１つの抗体又は抗体フラグメント（ＡＢ）を含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、目的のプロテアーゼの基質として作用するアミノ酸配列を含む。

【０４４８】
活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体中のエレメントは、各ＭＭ及びＣＭが、切断された（又は比較的活性）状態下且つ標的の存在下では、その対応するＡＢが標的に結合するが、標的の存在下で切断されていない（又は相対的に不活性）状態下では、ＡＢのその標的への特異的結合が低減されるか又は阻害されるように配置されるように、位置決定される。ＡＢのその標的への特異的結合は、ＭＭによりその標的を特異的に結合するＡＢの能力の阻害又はマスキングにより、低減され得る。

【０４４９】
標的に対する、ＭＭ及びＣＭにより修飾された各ＡＢのK_dは、ＭＭ及びＣＭにより修飾されていないＡＢ、又は標的に対する親ＡＢのK_dよりも、少なくとも５、１０、２０、２５、４０、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、５０，０００、１００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００又はそれ以上、又は５～１０、１０～１００、１０～１，０００、１０～１０，０００、１０～１００，０００、１０～１，０００，０００、１０～１０，０００，０００、１００～１，０００、１００～１０，０００、１００～１００，０００、１００～１，０００，０００、１００～１０，０００，０００、１，０００～１０，０００、１，０００～１００，０００、１，０００～１，０００，０００、１０００～１０，０００，０００、１０，０００～１００，０００、１０，０００～１，０００，０００、１０，０００～１０，０００，０００、１００，０００～１，０００，０００又は１００，０００～１０，０００，０００倍、高い。逆に、ＭＭ及びＣＭにより修飾された各ＡＢの標的に対する結合親和性は、ＭＭ及びＣＭにより修飾されていないＡＢ又は標的に対する親ＡＢの結合親和性よりも少なくとも５、１０、２０、２５、４０、５０、１００、２５０、５００、１，０００、２，５００、５，０００、１０，０００、５０，０００、１００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００又はそれ以上、又は５～１０、１０～１００、１０～１，０００、１０～１０，０００、１０～１００，０００、１０～１，０００，０００、１０～１０，０００，０００、１００～１，０００、１００～１０，０００、１００～１００，０００、１００～１，０００，０００、１００～１０，０００，０００、１，０００～１０，０００、１，０００～１００，０００、１，０００～１，０００，０００、１０００～１０，０００，０００、１０，０００～１００，０００、１０，０００～１，０００，０００、１０，０００～１０，０００，０００、１００，０００～１，０００，０００又は１００，０００～１０，０００，０００倍、低い。

【０４５０】
少なくとも１つのＡＢがＭＭ及びＣＭにより修飾され、かつ、その標的の存在下にあるが、修飾剤（例えば、プロテアーゼ）の存在下でない場合、ＡＢのその標的への特異的結合は、ＭＭ及びＣＭにより修飾されていないＡＢの特異的結合又は親ＡＢの標的への特異的結合に比べて、低減されるか又は阻害される。親ＡＢの結合、又はＭＭ及びＣＭにより修飾されていないＡＢの標的への結合と比較した場合、ＭＭ及びＣＭにより修飾される場合の標的に結合するＡＢの能力は、インビボ又はインビトロアッセイで測定される場合、少なくとも２、４、６、８、１２、２８、２４、３０、３６、４８、６０、７２、８４又

は９６時間、又は５、１０、１５、３０、４５、６０、９０、１２０、１５０又は１８０日、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２か月又はそれ以上で、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％及びさらに１００％、低下され得る。

【０４５１】

本明細書において使用される場合、用語、切断された状態とは、プロテアーゼによりＣＭの修飾後の、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。用語、切断されていない状態とは、本明細書において使用される場合、プロテアーゼによるＣＭの切断の不在下での活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。上記で論じられたように、用語「活性化可能抗体（ａｃｔｉｖａｔａｂｌｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）」とは、その切断されていない（生来の（ｎａｔｉｖｅ））状態及びその切断された状態の両者での活性化可能抗体を言及するように本明細書において使用される。いくつかの実施形態によれば、切断された活性化可能抗体は、プロテアーゼによるＣＭの切断のために、ＭＭを欠いており、少なくともＭＭの放出をもたらす（例えば、ＭＭは、共有結合（例えば、システイン残基間のジスルフィト結合）により活性化可能抗体に結合されていない場合）ことは、当業者に明らかであろう。本明細書において使用される場合、用語、切断された状態とは、プロテアーゼによりＣＭの修飾後の多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。用語、切断されていない状態とは、本明細書において使用される場合、プロテアーゼによるＣＭの切断の不在下での多重特異的活性化可能抗体の状態を意味する。上記で論じられたように、用語「多重特異的活性化可能抗体（ｍｕｌｔｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｃｔｉｖａｔａｂｌｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）」とは、その切断されていない（生来）状態及びその切断された状態の両者での多重特異的活性化可能抗体を言及するように本明細書において使用される。いくつかの実施形態によれば、切断された多重特異的活性化可能抗体は、プロテアーゼによるＣＭの切断のために、ＭＭを欠いており、少なくともＭＭの放出をもたらす（例えば、ＭＭは、共有結合（例えば、システイン残基間のジスルフィト結合）により多重特異的活性化可能抗体に結合されていない場合）ことは、当業者に明らかであろう。

【０４５２】

活性化可能又はスイッチング可能とは、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、阻害された、マスキングされた、又は切断されていない状態下（第１コンホメーション）にある場合の標的への結合の第１レベル、及び活性化可能抗体が阻害されていない、マスキングされていない、及び／又は切断された状態（すなわち、第２コンホメーション）下にある場合の標的への結合の第２レベルを示し、ここで標的結合の第２レベルは、結合の第１レベルよりも大きいことを意味する。一般的に、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のその対応するＡＢへの標的のアクセスは、ＣＭを切断できる切断剤の存在下において、そのような切断剤の不在下よりも高い。従って、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が切断されていない状態下にある場合、少なくとも１つのＡＢが標的結合から阻害され、そして標的結合からマスキングされ得（すなわち、第１コンホメーションは、ＡＢが標的を結合できないようなものである）、そして活性化可能抗体が切断された状態下にある場合、ＡＢは阻害されないか、又は標的結合にマスキングされない。

【０４５３】

活性化可能抗体のＣＭ及びＡＢは、第１のＡＢがＣＤ３εのための結合部分を表し、そしてＣＭが、ＣＤ３εを発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成される、及び／又は対象における治療部位又は診断部位でＣＤ３εと共局存する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を表すよう選択される。本明細書に開示される活性化可能抗体が特定の使用を見出し、ここで、例えばＣＭにおける部位を切断できるプロテアーゼが、非治療部位の組織（例えば、健康な組織）よりも、治療部位又は診断部位のＣＤ３ε含有組織において、比較的高レベルで存在する。

【０４５４】

活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＣＭ及びＡＢは、第１のＡＢが第１の標的及び／又はエピトープのための結合部分を表し、そしてＣＭが、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍により生成され、及び／又は対象における治療部位又は診断部位で標的と共局存する腫瘍により生成されるプロテアーゼの基質を表すよう選択される。本明細書に開示される活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が特定の使用を見出し、ここで、例えばＣＭにおける部位を切断できるプロテアーゼが、非治療部位の組織（例えば、健康な組織）よりも、治療部位又は診断部位の標的含有組織において、比較的高レベルで存在する。

【０４５５】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、ＡＢがマスキングされないか、又は他方では、ＣＤ３εの結合から阻害される場合、非治療部位でのＡＢの結合に起因する、毒性及び／又は有害な副作用の低下をもたらす。

【０４５６】

一般的に、活性化可能抗体は、コンホメーション的に制約される場合、ＭＭがＡＢのマスキング、又はＡＢのＣＤ３εへの結合の低減を提供するように、最初に目的のＡＢを選択し、そして活性化可能抗体の残りを構築することにより設計され得る。構築設計基準は、この機能的特徴を提供するよう考慮されるべきである。

【０４５７】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体は、ＡＢがマスキングされないか、又は他方では、その標的の結合から阻害される場合、非治療部位での第１ＡＢの結合に起因する、毒性及び／又は有害な副作用の低下をもたらす。

【０４５８】

一般的に、多重特異的活性化可能抗体は、コンホメーション的に制約される場合、ＭＭがＡＢのマスキング、又はＡＢのその標的への結合の低減を提供するように、最初は目的のＡＢを選択し、そして活性化可能抗体の残りを構築することにより設計され得る。構築設計基準は、この機能的特徴を提供するよう考慮されるべきである。

【０４５９】

阻害されていないコンホメーションと比較して阻害されたコンホメーションにおいて、標的結合する所望のダイナミック範囲のスイッチング可能表現型を示す活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が提供される。ダイナミック範囲とは一般的に、（ｂ）第２組の条件下でのパラメーターの最小検出レベルに対する（ａ）第１組の条件下でのパラメーターの最大検出レベルの比率を意味する。例えば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の場合、ダイナミック範囲は、（ｂ）プロテアーゼの不在下で活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体に結合する標的タンパク質の最小検出レベルに対する（ａ）活性化可能抗体のＣＭを切断できるプロテアーゼの存在下で活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体に結合する標的タンパク質の最大検出レベルの比率を意味する。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のダイナミック範囲は、活性化可能抗体切断剤治療の解離定数に対する、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体切断剤（例えば、酵素）治療の解離定数の比率として計算され得る。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のダイナミック範囲が大きいほど、活性化可能抗体のスイッチング可能表現型がより良好である。比較的高いダイナミック範囲値（例えば、１よりも高い）を有する活性化可能抗体は、活性化可能抗体により結合する標的タンパク質が、切断剤の不在下よりも、活性化可能抗体のＣＭを切断できる切断剤（例えば、酵素）の存在下において、より高頻度に発生する（例えば、主に発生する）ような、より所望されるスイッチング表現型を示す。

【０４６０】

多重特異的活性化可能抗体は、種々の構造的配置構成で提供され得る。多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部についての典型的な式が、下記に提供される。ＡＢのＮ－からＣ－末端への順に、その対応するＭＭ及びＣＭが活性化可能抗体内で逆になされ得ることが特に考えられる。ＣＭ及びＭＭが、例えばＣＭがＭＭ内に含まれるよう、アミノ酸配

列においてオーバーラップすることができることがまた、特に考えれる。

【０４６１】

例えば、活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ（Ｎ）末端領域からカルボキシル（Ｃ）末端領域の順に、次の式により表され得る：

（ＭＭ）－（ＣＭ）－（ＡＢ）

（ＡＢ）－（ＣＭ）－（ＭＭ）

ここで、ＭＭはマスキング成分であり、ＣＭは切断可能部分であり、そしてＡＢは抗体又はそのフラグメントである。ＭＭ及びＣＭは上記式において異なる成分として示されるが、本明細書において開示されるすべての典型的な実施形態（式を含む）によれば、ＭＭ及びＣＭのアミノ酸配列は、ＣＭがＭＭ内に完全に又は部分的に含まれるよう、オーバーラップできると考えられる。さらに、上記式は、活性化可能抗体要素に対してＮ末端又はＣ末端に位置決定され得る追加のアミノ酸配列を提供する。

【０４６２】

例えば、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部がアミノ（Ｎ）末端領域からカルボキシル（Ｃ）末端領域の順に、次の式により表され得る：

（ＭＭ）－（ＣＭ）－（ＡＢ）

（ＡＢ）－（ＣＭ）－（ＭＭ）

ここで、ＭＭはマスキング成分であり、ＣＭは切断可能部分であり、そしてＡＢは第１抗体又はそのフラグメントである。ＭＭ及びＣＭは上記式において異なる成分として示されるが、本明細書において開示されるすべての典型的な実施形態（式を含む）によれば、ＭＭ及びＣＭのアミノ酸配列は、ＣＭがＭＭ内に完全に又は部分的に含まれるよう、オーバーラップできると考えられる。さらに、上記式は、活性化可能抗体要素に対してＮ末端又はＣ末端に位置決定され得る追加のアミノ酸配列を提供する。

【０４６３】

特定の実施形態によれば、ＭＭはＡＢの天然の結合パートナーではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーを含まないか又はそのパートナーに対する相同性を含まない。他の実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、せいぜい５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％又は８０％しか、同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％又は８０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか５０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか２５％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか２０％しか同一ではない。いくつかの実施形態によれば、ＭＭは、ＡＢの任意の天然の結合パートナーに対して、わずか１０％しか同一ではない。

【０４６４】

多くの実施形態によれば、１又は２以上のＭＭ－ＣＭ結合、ＣＭ－ＡＢ結合、又は両者で柔軟性を提供するために、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体コンストラクト中に、１又は２以上のリンカー、例えば柔軟リンカーを挿入することが所望される。例えば、ＡＢ、ＭＭ及び／又はＣＭは、所望する柔軟性を提供するために、十分な数の残基（例えば、Ｇｌｙ，Ｓｅｒ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、特にＧｌｙ及びＳｅｒ、特にＧｌｙ）を含まなくてもよい。そのような活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体コンストラクトのスイッチング可能表現型は、柔軟リンカーを提供するために、１又は２以上のアミノ酸の導入から利益を得ることができる。さらに、下記のように、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体がコンホメーション的に制約されたコンストラクトとして提供される場合、柔軟リンカーは、切断されていない活性化可能抗体及び／又は切断されていない多重特異的活性化可能抗体における環状構造の形成及び維持を促進す

るために、操作可能的に導入され得る。

【０４６５】

例えば、特定の実施形態によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、次の式の１つを含む（ここで、下記式は、Ｎ－からＣ－末端方向に、又はＣ－からＮ－末端方向に、アミノ酸配列を表す）：

（ＭＭ）－Ｌ１－（ＣＭ）－（ＡＢ）

（ＭＭ）－（ＣＭ）－Ｌ２－（ＡＢ）

（ＭＭ）－Ｌ１－（ＣＭ）－Ｌ２－（ＡＢ）

ここで、ＭＭ、ＣＭ及びＡＢは、上記に定義された通りであり；Ｌ１及びＬ２は、それぞれ独立して、及び任意には、存在しても又は不在であっての良く、少なくとも１つの柔軟アミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）を含む同一又は異なった柔軟リンカーである。さらに、上記式は、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体要素に対してＮ末端又はＣ末端に配置され得る追加のアミノ酸配列を提供する。例として、次のものを挙げることができるが、但しそれらだけには限定されない：標的化部分（例えば、標的組織に存在する細胞の受容体のためのリガンド）及び血清半減期延長部分（例えば、血清タンパク質、例えば免疫グロブリン（すなわち、ＩｇＧ）又は血清アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＡＳ））に結合するポリペプチド。

【０４６６】

いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つは、表１に列挙される任意の標的のための結合パートナーである。

【０４６７】

いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つは、本明細書に提供される実施例に示される配列を含み、その配列であるか、又はその配列に由来する。

【０４６８】

いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つは、本明細書に提供される実施例中の実施例２及び／又は実施例４に示される配列を含み、その配列であるか、又はその配列に由来する。

【０４６９】

いくつかの非制限的実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体におけるＡＢの少なくとも１つは、表２に列挙される抗体であるか、又はその抗体に由来する。

【０４７０】

いくつかの実施形態によれば、マスキング部分は、特異的抗体又は抗体フラグメントとの使用のために選択される。例えば、ＥＧＦＲに結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、配列ＣＩＳＰＲＧ（配列番号１６４）を含むＭＭを含む。非制限的な例として、ＭＭは、配列、例えばＣＩＳＰＲＧＣ（配列番号１６５）；ＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１６６）；ＣＩＳＰＲＧＣＰＤＧＰＹＶＭＹ（配列番号１６６））；ＣＩＳＰＲＧＣＰＤＧＰＹＶＭ（配列番号１６８）；ＣＩＳＰＲＧＣＥＰＧＴＹＶＰＴ（配列番号１６９）及びＣＩＳＰＲＧＣＰＧＱＩＷＨＰＰ（配列番号１７０）を含むことができる。他の適切なマスキング部分は、ＰＣＴ国際公開番号第２０１０／０８１１７３号に開示されるＥＧＦＲ－特異的マスクの何れか、例えば、非制限的例によれば、下記配列を含む：ＧＳＨＣＬＩＰＩＮＭＧＡＰＳＣ（配列番号１７１）；ＣＩＳＰＲＧＣＧＧＳＳＡＳＱＳＧＱＧＳＨＣＬＩＰＩＮＭＧＡＰＳＣ（配列番号１７２）；ＣＮＨＨＹＦＹＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７３）；ＡＤＨＶＦＷＧＳＹＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７４）；ＣＨＨＶＹＷＧＨＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７５）；ＣＰＨＦＴＴＴＳＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７６）；ＣＮＨＨＹＨＹＹＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７７）；ＣＰＨＶＳＦＧＳＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７８）；ＣＰＹＹＴＬＳＹＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１７９）；ＣＮＨＶＹＦＧＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１８０）；ＣＮＨＦＴＬＴＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１８１）；ＣＨＨＦＴＬＴＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１８２）；ＹＮＰＣ

ＡＴＰＭＣＣＩＳＰＲＧＣＰＧ（配列番号１８３）；ＣＮＨＨＹＦＹＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８４）；ＣＮＨＨＹＨＹＹＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８５）；ＣＮＨＶＹＦＧＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８６）；ＣＨＨＶＹＷＧＨＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８７）；ＣＰＨＦＴＴＴＳＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８８）；ＣＮＨＦＴＬＴＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１８９）；ＣＨＨＦＴＬＴＴＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９０）；ＣＰＹＹＴＬＳＹＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９１）；ＣＰＨＶＳＦＧＳＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９２）；ＡＤＨＶＦＷＧＳＹＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９３）；ＹＮＰＣＡＴＰＭＣＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９４）；ＣＨＨＶＹＷＧＨＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９５）；Ｃ（Ｎ／Ｐ）Ｈ（Ｈ／Ｖ／Ｆ）（Ｙ／Ｔ）（Ｆ／Ｗ／Ｔ／Ｌ）（Ｙ／Ｇ／Ｔ／Ｓ）（Ｔ／Ｓ／Ｙ／Ｈ）ＣＧＣＩＳＰＲＧＣＧ（配列番号１９６）；ＣＩＳＰＲＧＣＧＱＰＩＰＳＶＫ（配列番号１９７）；ＣＩＳＰＲＧＣＴＱＰＹＨＶＳＲ（配列番号１９８）；及び／または　ＣＩＳＰＲＧＣＮＡＶＳＧＬＧＳ（配列番号１９９）。

【０４７１】

Ｊａｇｇｅｄ標的、例えばＪａｇｇｅｄ１及び／又はＪａｇｇｅｄ２に結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、非制限的例によれば、次の配列を含むマスキング部分を含む：ＱＧＱＳＧＱＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＱＧ（配列番号２００）；ＱＧＱＳＧＱＧＱＱＱＷＣＮＩＷＩＮＧＧＤＣＲＧＷＮＧ（配列番号２０１）；ＰＷＣＭＱＲＱＤＦＬＲＣＰＱＰ（配列番号２０２）；ＱＬＧＬＰＡＹＭＣＴＦＥＣＬＲ（配列番号２０３）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＧＧＬＱＧ（配列番号２０４）；ＳＣＳＬＷＴＳＧＳＣＬＰＨＳＰ（配列番号２０５）；ＹＣＬＱＬＰＨＹＭＱＡＭＣＧＲ（配列番号２０６）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＳＹＷＮＮＴ（配列番号２０７）；ＰＷＣＭＱＲＱＤＹＬＲＣＰＱＰ（配列番号２０８）；ＣＮＬＷＩＳＧＧＤＣＲＧＬＡＧ（配列番号２０９）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＲＧＶＱＧ（配列番号２１０）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＲＧＬＲＧ（配列番号２１１）；ＣＮＬＷＩＳＧＧＤＣＲＧＬＰＧ（配列番号２１２）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＲＤＡＰＷ（配列番号２１３）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＲＤＬＬＧ（配列番号２１４）；ＣＮＬＷＶＳＧＧＤＣＲＧＬＱＧ（配列番号２１５）；ＣＮＬＷＬＨＧＧＤＣＲＧＷＱＧ（配列番号２１６）；ＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＱＧ（配列番号２１７）；ＣＴＴＷＦＣＧＧＤＣＧＶＭＲＧ（配列番号２１８）；ＣＮＩＷＧＰＳＶＤＣＧＡＬＬＧ（配列番号２１９）；ＣＮＩＷＶＮＧＧＤＣＲＳＦＥＧ（配列番号２２０）；ＹＣＬＮＬＰＲＹＭＱＤＭＣＷＡ（配列番号２２１）；ＹＣＬＡＬＰＨＹＭＱＡＤＣＡＲ（配列番号２２２）；ＣＦＬＹＳＣＧＤＶＳＹＷＧＳＡ（配列番号２２３）；ＣＹＬＹＳＣＴＤＳＡＦＷＮＮＲ（配列番号２２４）；ＣＹＬＹＳＣＮＤＶＳＹＷＳＮＴ（配列番号２２５）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＳＹＷ（配列番号２２６）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＡＹＷＮＳＡ（配列番号２２７）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＳＹＷＧＤＴ（配列番号２２８）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＳＹＷＧＮＳ（配列番号２２９）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＡＹＷＮＮＴ（配列番号２３０）；ＣＦＬＹＳＣＧＤＶＳＹＷＧＮＰＧＬＳ（配列番号２３１）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＡＹＷＳＧＬ（配列番号２３２）；ＣＹＬＹＳＣＴＤＧＳＹＷＮＳＴ（配列番号２３３）；ＣＦＬＹＳＣＳＤＶＳＹＷＧＮＩ（配列番号２３４）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＡＹＷ（配列番号２３５）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＳＹＷＧＳＴ（配列番号２３６）；ＣＦＬＹＳＣＴＤＶＡＹＷＧＤＴ（配列番号２３７）；ＧＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＧＷＶＤＰＬＱＧ（配列番号２３８）；ＧＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＩＧＤＴＮＧ（配列番号２３９）；ＧＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＩＥＤＳＮＧ（配列番号２４０）；ＧＣＮＩＷＡＮＧＧＤＣＲＧＷＩＤＮＩＤＧ（配列番号２４１）；ＧＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＬＧＥＡＶＧ（配列番号２４２）；ＧＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＧＷＬＥＥＡＶＧ（配列番号２４３）；ＧＧＰＡＬＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＧＷＳＧ（配列番号２４４）；ＧＡＰＶＦＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＧＷＭＧ（配列番号２４５）；ＧＱＱＱＷＣＮＩＷＩＮＧＧＤＣＲＧＷＮＧ（配列番号２４６）；ＧＫＳＥＦＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＧＷＩＧ（配列番号２４７）；ＧＴＰＧＧＣＮＩＷＡＮＧＧＤＣＲＧＷＥＧ（配列番号２４８）；ＧＡＳＱＹＣＮＬＷＩＮＧＧＤＣＲＧＷＲＧ（配列番号２４９）；ＧＣＮＩＷＬＶＧＧＤＣＲＰＷＶＥＧＧ（配列番号２５０）；Ｇ

ＣＮＩＷＡＶＧＧＤＣＲＰＦＶＤＧＧ（配列番号２５１）；ＧＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＡＷＶＤＴＧ（配列番号２５２）；ＧＣＮＩＷＩＶＧＧＤＣＲＰＦＩＮＤＧ（配列番号２５３）；ＧＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＰＶＶＦＧＧ（配列番号２５４）；ＧＣＮＩＷＬＳＧＧＤＣＲＭＦＭＮＥＧ（配列番号２５５）；ＧＣＮＩＷＶＮＧＧＤＣＲＳＦＶＹＳＧ（配列番号２５６）；ＧＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＧＷＥＡＳＧ（配列番号２５７）；ＧＣＮＩＷＡＨＧＧＤＣＲＧＦＩＥＰＧ（配列番号２５８）；ＧＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＴＦＶＡＳＧ（配列番号２５９）；ＧＣＮＩＷＡＨＧＧＤＣＲＧＦＩＥＰＧ（配列番号２６０）；ＧＦＬＥＮＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＴＧ（配列番号２６１）；ＧＩＹＥＮＣＮＩＷＬＮＧＧＤＣＲＭＧ（配列番号２６２）；及び／又はＧＩＰＤＮＣＮＩＷＩＮＧＧＤＣＲＹＧ（配列番号２６３）。

【０４７２】

インターロイキン６標的、例えばインターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）に結合する抗体との使用のための適切なマスキング部分は、非制限的な例によれば、下記配列を含むマスキング部分を含む：ＱＧＱＳＧＱＹＧＳＣＳＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号２６４）；ＱＧＱＳＧＱＧＤＦＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＩＴ（配列番号２６５）；ＱＧＱＳＧＱＭＧＶＰＡＧＣＶＷＮＹＡＨＩＦＭＤＣ（配列番号２６６）；ＹＲＳＣＮＷＮＹＶＳＩＦＬＤＣ（配列番号２６７）；ＰＧＡＦＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＮＴ（配列番号２６８）；ＥＳＳＣＶＷＮＹＶＨＩＹＭＤＣ（配列番号２６９）；ＹＰＧＣＫＷＮＹＤＲＩＦＬＤＣ（配列番号２７０）；ＹＲＴＣＳＷＮＹＶＧＩＦＬＤＣ（配列番号２７１）；ＹＧＳＣＳＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号２７２）；ＹＧＳＣＳＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２７３）；ＹＧＳＣＮＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２７４）；ＹＴＳＣＮＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号２７５）；ＹＰＧＣＫＷＮＹＤＲＩＦＬＤＣ（配列番号２７６）；ＷＲＳＣＮＷＮＹＡＨＩＦＬＤＣ（配列番号２７７）；ＷＳＮＣＨＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２７８）；ＤＲＳＣＴＷＮＹＶＲＩＳＹＤＣ（配列番号２７９）；ＳＧＳＣＫＷＤＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２８０）；ＳＲＳＣＩＷＮＹＡＨＩＨＬＤＣ（配列番号２８１）；ＳＭＳＣＹＷＱＹＥＲＩＦＬＤＣ（配列番号２８２）；ＹＲＳＣＮＷＮＹＶＳＩＦＬＤＣ（配列番号２８３）；ＹＧＳＣＳＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号２８４）；ＳＧＳＣＫＷＤＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２８５）；ＹＫＳＣＨＷＤＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２８６）；ＹＧＳＣＴＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号２８７）；ＦＳＳＣＮＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２８８）；ＷＲＳＣＮＷＮＹＡＨＩＦＬＤＣ（配列番号２８９）；ＹＧＳＣＱＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２９０）；ＹＲＳＣＮＷＮＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２９１）；ＮＭＳＣＨＷＤＹＶＨＩＦＬＤＣ（配列番号２９２）；ＦＧＰＣＴＷＮＹＡＲＩＳＷＤＣ（配列番号２９３）；ＸＸｓＣＸＷＸＹｖｈＩｆＸｄＣ（配列番号２９４）；ＭＧＶＰＡＧＣＶＷＮＹＡＨＩＦＭＤＣ（配列番号２９５）；ＲＤＴＧＧＱＣＲＷＤＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号２９６）；ＡＧＶＰＡＧＣＴＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号２９７）；ＶＧＶＰＮＧＣＶＷＮＹＡＨＩＦＭＥＣ（配列番号２９８）；ＤＧＧＰＡＧＣＳＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号２９９）；ＡＶＧＰＡＧＣＷＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号３００）；ＣＴＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣＧＥＧＥＧＰ（配列番号３０１）；ＧＧＶＰＥＧＣＴＷＮＹＡＨＩＦＭＥＣ（配列番号３０２）；ＡＥＶＰＡＧＣＷＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号３０３）；ＡＧＶＰＡＧＣＴＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣ（配列番号３０４）；ＳＧＡＳＧＧＣＫＷＮＹＶＨＩＦＭＤＣ（配列番号３０５）；ＭＧＶＰＡＧＣＶＷＮＹＡＨＩＦＭＤＣ（配列番号３０６）；ＴＰＧＣＲＷＮＹＶＨＩＦＭＥＣＥＡＬ（配列番号３０７）；ＶＧＶＰＮＧＣＶＷＮＹＡＨＩＦＭＥＣ（配列番号３０８）；ＰＧＡＦＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＮＴ（配列番号３０９）；ＲＧＡＣＤＩＰＦＰＡＨＷＩＰＮＴ（配列番号３１０）；ＱＧＤＦＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＩＴ（配列番号３１１）；ＸＧａｆＤＩＰＦＰＡＨＷｖＰｎＴ（配列番号３１２）；ＲＧＤＧＮＤＳＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＲＴ（配列番号３１３）；ＳＧＶＧＲＤＲＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＲＴ（配列番号３１４）；ＷＡＧＧＮＤＣＤＩＰＦＰＡＨＷＩＰＮＴ（配列番号３１５）；ＷＧＤＧＭＤＶＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＶＴ（配列番号３１６）；ＡＧＳＧＮＤＳＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＲＴ（配列番号３１７）；ＥＳＲＳＧＹＡＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＲＴ（配列番号３１８）；及び

／又はＲＥＣＧＲＣＧＤＩＰＦＰＡＨＷＶＰＲＴ（配列番号３１９）。

【０４７３】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の切断可能部分（ＣＭ）は、プロテアーゼ、通常細胞外プロテアーゼの基質として作用することができるアミノ酸を含む。ＣＭは、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍、及び／又は多重特異的活性化可能抗体中の少なくとも１つのＡＢの所望する標的と共に、組織に共局存する腫瘍により生成されるプロテアーゼに基づいて選択され得る。目的の標的が、標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍、及び／又はプロテアーゼと共に共局存する腫瘍により生成される種々の異なった状態は知られており、ここで前記プロテアーゼの基質は当該技術分野において知られている。癌の例によれば、標的組織は、癌性組織、特に固形腫瘍の癌性組織であり得る。多くの癌、例えば固形腫瘍において、既知基質を有する高められたレベルのプロテアーゼが文献に報告されている。例えば、Ｌａ　Ｒｏｃｃａ　ｅｔ　ａｌ，（２００４）Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊ．ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ　９０（７）：１４１４－１４２１を参照のこと。疾患の非制限的例は、次のものを包含する：すべてのタイプの癌（乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、黒色腫、頭部及び頸部、膵臓、等）、リウマチ性関節炎、クローン病、ＳＬＥ、心血管障害、虚血、等。例えば、指標は、白血病、例えばＴ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、リンパ芽球性疾患、例えば多発性骨髄腫、及び固形腫瘍、例えば肺、結腸直腸、前立腺、膵臓及び乳房、例えばトリプルネガティブ乳癌を包含する。例えば、指標は、初期腫瘍起源にかかわらず、骨疾患又は癌における転移；乳癌、例えば非制限的例によれば、ＥＲ／ＰＲ＋乳癌、Ｈｅｒ２＋乳癌、トリプルネガティブ乳癌；結腸直腸癌；子宮体癌；胃癌；神経膠芽腫；頭頸部癌、例えば食道癌；肺癌、例えば、非制限的例によれば、非小細胞肺癌。多発性骨髄腫、卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；肉腫、例えば骨肉腫；腎臓癌、例えば、非制限的例によれば、腎細胞癌及び／又は皮膚癌、例えば、非制限的例によれば、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、又は黒色腫を包含する。いくつかの実施形態によれば、癌は、扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、皮膚扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、頭頸部扁平上皮癌である。いくつかの実施形態によれば、癌は、肺扁平上皮癌である。

【０４７４】

ＣＭは、約０．００１～１５００×$10^{4}$$M^{-1}$$S^{-1}$又は少なくとも０．００１、０．００５、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１、２．５、５、７．５、１０、１５、２０、２５、５０、７５、１００、１２５、１５０、２００、２５０、５００、７５０、１０００、１２５０又は１５００×$10^{4}$$M^{-1}$$S^{-1}$の速度で酵素により特異的に切断される。

【０４７５】

酵素による特異的切断のためには、酵素とＣＭとの間の接触が行われる。ＭＭ及びＣＭにカップリングされるＡＢを含む活性化可能抗体が、標的及び十分な酵素活性の存在下にある場合、ＣＭは切断され得る。ＭＭ及びＣＭにカップリングされる第１ＡＢを少なくとも含む多重特異的活性化可能抗体が、標的及び十分な酵素活性の存在下にある場合、ＣＭは切断され得る。十分な酵素活性とは、ＣＭと接触し、そして切断をもたらす酵素の能力を意味する。酵素はＣＭの近傍にあっても良いが、しかし他の細胞因子又は酵素のタンパク質修飾のために切断できないことが容易に想定される。

【０４７６】

典型的な基質は、表３における次の酵素又はプロテアーゼにより切断できる基質を包含するが、但しそれらだけには限定されない：

【表５】

表３：典型的なプロテアーゼ及び／又は酵素

ADAMS、ADAMTS、例えば	システインプロテイナーゼ、例えば	セリンプロテアーゼ、例えば
ADAM8	クルジパイン	活性化プロテインC
ADAM9	レグマイン	カテプシン A
ADAM10	オツバシン-2 (Otubain-2)	カテプシン G
ADAM12		キマーゼ
ADAM15	KLKs, 例えば	凝固因子プロテアーゼ(例えば, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa)
ADAM17/TACE	KLK4	エラスターゼ
ADAMDEC1	KLK5	グランザイムB
ADAMTS1	KLK6	グアニジノベンゾエターゼ
ADAMTS4	KLK7	HtrA1
ADAMTS5	KLK8	ヒト好中球エラスターゼ
	KLK10	ラクトフェリン
スパラギン酸プロテアーゼ, 例えば	KLK11	マラプシン(Marapsin)
BACE	KLK13	NS3/4A
レニン	KLK14	PACE4
		プラスミン
アスパラギン酸カテプシン, 例えば	メタロプロテイナーゼ、例えば	PSA
カテプシン D	メプリン	tPA
カテプシン E	ネプリライシン	トロンビン
	PSMA	トリプターゼ
カスパーゼ, 例えば	BMP-1	uPA
カスパーゼ 1		II型トランスメンブランセリンプロテアーゼ(TTSPs), 例えば
カスパーゼ 2	MMPs, 例えば	DESC1
カスパーゼ 3	MMP1	DPP-4
カスパーゼ 4	MMP2	FAP
カスパーゼ 5	MMP3	ヘプシン
カスパーゼ 6	MMP7	マトリプターゼ-2
カスパーゼ 7	MMP8	MT-SP1/マトリプターゼ
カスパーゼ 8	MMP9	TMPRSS2
カスパーゼ 9	MMP10	TMPRSS3
カスパーゼ 10	MMP11	TMPRSS4
カスパーゼ 14	MMP12	
	MMP13	
システィン カテプシン, 例えば	MMP14	
カテプシン B	MMP15	
カテプシン C	MMP16	
カテプシン K	MMP17	
カテプシン L	MMP19	
カテプシン S	MMP20	
カテプシン V/L2	MMP23	
カテプシン X/Z/P	MMP24	
	MMP26	
	MMP27	

【０４７７】

例えば、いくつかの実施形態によれば、基質は、１又は２以上の次の酵素又はプロテアーゼにより切断できる：ｕＰＡ、レグマイン、マトリプターゼ、ＡＤＡＭ１７、ＢＭＰ－１、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２、ＭＭＰ－１３及び／

又はＭＭＰ－１４。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡ、レグマイン及びマトリプターゼの群から選択される。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリックスメタロプロテイナーゼである。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、ｕＰＡを含む。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、レグマインを含む。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼは、マトリプターゼを含む。

【０４７８】

いくつかの実施形態によれば、ＣＭは特定プロテアーゼとの使用のために選択される。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、ＡＤＡＭ１７、ＢＭＰ－１、システインプロテアーゼ、例えばカテプシン、ＨＴＲＡ１、レグマイン、マトリプターゼ（ＭＴ－ＳＰ１）、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、好中球エラスターゼ、ＴＭＰＲＳＳ、例えばＭＰＲＳＳ３又はＴＭＰＲＳＳ４、トロンビン、及びｕ型プラスミノーゲン活性化因子（ｕＰＡ、また、ウロキナーゼとも呼ばれる）から成る群から選択された少なくとも１つのプロテアーゼの基質である。

【０４７９】

いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、ＡＤＡＭ１７の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＢＭＰ－１の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはカテプシンの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはシステインの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＨｔｒＡ１の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはレグマインの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはマトリプターゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＭＭＰの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはトロンビンの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＴＭＰＲＳＳの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＴＭＰＲＳＳ３の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＴＭＰＲＳＳ４の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはｕＰＡの基質である。

【０４８０】

いくつかの実施形態によれば、切断可能部分は、特定プロテアーゼ、例えば標的を発現する細胞に近接して存在する腫瘍及び／又は活性化可能抗体の標的と共に共存することが知られている腫瘍により生成されることが知られているプロテアーゼとの使用のために選択される。例えば、本開示の活性化可能抗体への使用のための適切な切断可能部分は、ＴＧＲＧＰＳＷＶ（配列番号６８）；ＳＡＲＧＰＳＲＷ（配列番号６９）；ＴＡＲＧＰＳＦＫ（配列番号７０）；ＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号６７）；ＧＧＷＨＴＧＲＮ（配列番号７１）；ＨＴＧＲＳＧＡＬ（配列番号７２）；ＰＬＴＧＲＳＧＧ（配列番号７３）；ＡＡＲＧＰＡＩＨ（配列番号７４）；ＲＧＰＡＦＮＰＭ（配列番号７５）；ＳＳＲＧＰＡＹＬ（配列番号７６）；ＲＧＰＡＴＰＩＭ（配列番号７７）；ＲＧＰＡ（配列番号７８）；ＧＧＱＰＳＧＭＷＧＷ（配列番号７９）；ＦＰＲＰＬＧＩＴＧＬ（配列番号８０）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号８１）；ＳＰＬＴＧＲＳＧ（配列番号８２）；ＳＡＧＦＳＬＰＡ（配列番号８３）；ＬＡＰＬＧＬＱＲＲ（配列番号８４）；ＳＧＧＰＬＧＶＲ（配列番号８５）；及び／又はＰＬＧＬ（配列番号８６）を包含する。

【０４８１】

いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、少なくとも１つのマトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）の基質である。ＭＭＰの例は、ＭＭＰ１；ＭＭＰ２；ＭＭＰ３；ＭＭＰ７；ＭＭＰ８；ＭＭＰ９；ＭＭＰ１０；ＭＭＰ１１；ＭＭＰ１２；ＭＭＰ１３；ＭＭＰ１４；ＭＭＰ１５；ＭＭＰ１６；ＭＭＰ１７；ＭＭＰ１９；ＭＭＰ２０；ＭＭＰ２３；ＭＭＰ２４；ＭＭＰ２６；及びＭＭＰ２７を包含する。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１７、ＭＭＰ１１及びＭＭＰ１９の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＭＭＰ７の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＭＭＰ９の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭはＭＭＰ１４の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは複数のＭＭＰの基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは複数の少なくともＭＭＰ９及びＭＭ

Ｐ１４の基質である。いくつかの実施形態によれば、ＣＭｌは同じＭＭＰのための複数の基質を含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは少なくとも複数のＭＭＰ９基質を含む。いくつかの実施形態によれば、ＣＭは少なくとも複数のＭＭＰ１４基質を含む。

【０４８２】

いくつかの実施形態によれば、ＣＭは、ＭＭＰの基質であり、そして配列ＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号３２１）；ＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号３２２）；ＡＱＮＬＬＧＭＶ（配列番号３２３）；ＳＴＦＰＦＧＭＦ（配列番号３２４）；ＰＶＧＹＴＳＳＬ（配列番号３２５）；ＤＷＬＹＷＰＧＩ（配列番号３２６）；ＭＩＡＰＶＡＹＲ（配列番号３２７）；ＲＰＳＰＭＷＡＹ（配列番号３２８）；ＷＡＴＰＲＰＭＲ（配列番号３２９）；ＦＲＬＬＤＷＱＷ（配列番号３３０）；ＬＫＡＡＰＲＷＡ（配列番号３３１）；ＧＰＳＨＬＶＬＴ（配列番号３３２）；ＬＰＧＧＬＳＰＷ（配列番号３３３）；ＭＧＬＦＳＥＡＧ（配列番号３３４）；ＳＰＬＰＬＲＶＰ（配列番号３３５）；ＲＭＨＬＲＳＬＧ（配列番号３３６）；ＬＡＡＰＬＧＬＬ（配列番号３３７）；ＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号３３８）；ＬＬＡＰＳＨＲＡ（配列番号３３９）；ＰＡＧＬＷＬＤＰ（配列番号３４０）；及び／又はＩＳＳＧＬＳＳ（配列番号３４１）を含む。

【０４８３】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、トロンビンの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、トロンビンの基質であり、そして配列ＧＰＲＳＦＧＬ（配列番号８９６）又はＧＰＲＳＦＧ（配列番号８９７）を含む。

【０４８４】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、下記から成る群から選択されたアミノ酸配列を含む：ＮＴＬＳＧＲＳＥＮＨＳＧ（配列番号８９８）；ＮＴＬＳＧＲＳＧＮＨＧＳ（配列番号８９９）；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９００）；ＴＳＧＲＳＡＮＰ（配列番号９０１）；ＶＡＧＲＳＭＲＰ（配列番号９０２）；ＶＶＰＥＧＲＲＳ（配列番号９０３）；ＩＬＰＲＳＰＡＦ（配列番号９０４）；ＭＶＬＧＲＳＬＬ（配列番号９０５）；ＱＧＲＡＩＴＦＩ（配列番号９０６）；ＳＰＲＳＩＭＬＡ（配列番号９０７）；及びＳＭＬＲＳＭＰＬ（配列番号９０８）。

【０４８５】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、好中球エラスターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、セリンプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ｕＰＡの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、レグマインの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、マトリプターゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、システインプロテアーゼの基質である。いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、システインプロテアーゼ、例えばカテプシンの基質である。

【０４８６】

いくつかの実施態様によれば、ＣＭは、ＣＭ１－ＣＭ２基質であり、そして次の配列を含む：ＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９０９）；ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１０）；ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１１）；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１２）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧ（配列番号９１３）；ＴＳＴＳＧＲＳＡＮＰＲＧＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１４）；ＡＶＧＬＬＡＰＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１５）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＡＶＧＬＬＡＰＰ（配列番号９１６）；ＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰＧＧＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９１７）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＶＨＭＰＬＧＦＬＧＰ（配列番号９１８）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９１９）；ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＩＳＳＧＬＬＳＳ（配列番号９２０）；ＩＳＳＧＬＬＳＳＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２１）；ＬＳＧＲＳＤＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２２）；ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＤＮＨ（配列番号９２３）；ＬＳＧＲＳＧＮＨＧＧＳＧＧＳＱＮＱＡＬＲＭＡ（配列番号９２４）；ＱＮＱＡＬＲＭＡＧＧＳＧＧＳＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２５）及び／又はＩＳＳＧＬＬＳＧＲＳＧＮＨ（配列番号９２６）。

【０４８７】
いくつかの実施形態によれば、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、組換えＤＮＡ技法及び真核生物又は原核生物種における発現を用いて、生合成的に製造され得る。活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体に関しては、マスキング部分、リンカー配列（切断可能部分（ＣＭ）及び抗体鎖（重鎖又は軽鎖）を含むことができる）をコードするｃＤＮＡが、５’から３’（翻訳された生成物においてＮ－からＣ－末端）の順序で連結され、核酸コンストラクトが創造され、これは、従来の抗体発現工程に従い、活性化可能抗体タンパク質、及び／又は多重特異的活性化可能抗体タンパク質として発現される。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＭ－抗体を発現し、そして次に、前記タンパク質のＮ－末端で又はその近くで、マスクを化学的にカップリングすることにより、半合成的に生成され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、切断されていない状態の活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の少なくとも一部が、ＭＭ－ＣＭ－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ－ＭＭのようにＮ－末端からＣ－末端側への構造配置を有するように、抗体を発現し、その後、タンパク質のＮ－末端又はその近くで、マスク及びＣＭを化学的にカップリングすることにより生成され得る。

【０４８８】
本明細書に記載される組成物への使用のために適切なリンカーは一般的に、標的への少なくとも第１ＡＢの結合の阻害を促進するために、修飾されたＡＢ又は多重特異的活性化可能抗体の柔軟性を提供するリンカーである。適切なリンカーは、容易に選択され、そして何れかの適切な異なった長さのものであり得、例えば１個のアミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）～２０個のアミノ酸、２個のアミノ酸～１５個のアミノ酸、３個のアミノ酸～１２個のアミノ酸、４個のアミノ酸～１０個のアミノ酸、５個のアミノ酸～９個のアミノ酸、６個のアミノ酸～８個のアミノ酸、又は７個のアミノ酸～８個のアミノ酸であり得、そして１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の長さのアミノ酸であり得る。

【０４８９】
典型的な柔軟リンカーは、グリシンポリマー（Ｇ）ｎ、グリシン－セリンポリマー（例えば、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ（配列番号５９）及び（ＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６０）[式中、ｎは、少なくとも１の整数である]）、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟リンカーを包含する。グリシン及びグリシン－セリンポリマーは、比較的構造化されておらず、従って、構成成分間で中立的なつなぎ鎖（ｎｅｕｔｒａｌ　ｔｅｔｈｅｒ）として作用することができる。グリシンは、アラニンよりも著しくファイ・プサイ空間にアクセスし、より長い側鎖を有する残基よりもはるかに低く制限される（Ｓｃｈｅｒａｇａ，Ｒｅｖ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｃｈｅｍ．１１１７３－１４２（１９９２）を参照のこと）。典型的な柔軟リンカーは、次の配列を含むが、但しそれらだけには限定されない：ＧＧＳＧ（配列番号６１）、ＧＧＳＧＧ（配列番号６２）、ＧＳＧＳＧ（配列番号６３）、ＧＳＧＧＧ（配列番号６４）、ＧＧＧＳＧ（配列番号６５）、ＧＳＳＳＧ（配列番号６６）、及び同様のもの。当業者は、リンカーが柔軟リンカー並びに所望する活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体構造を提供するために低柔軟性の構造を付与する１又は２以上の部分を含むことができるように、活性化可能抗体の設計がすべて又は部分的に柔軟であるリンカーを含み得ることを認識するであろう。

【０４９０】
上記に記載される要素の他に、活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、追加の要素、例えば活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＮ－又はＣ－末端アミノ酸配列を含むことができる。例えば活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、目的の細胞又は組織への送達を促進する標的部分を含むことができる。活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、剤、例えば治療剤、抗

腫瘍剤、毒素又はそのフラグメント、検出可能部分又は診断剤に結合され得る。剤の例は、本明細書に開示される。

【０４９１】

活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、結合された剤、リンカー及び本開示の活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体に関連して本明細書に記載される他の成分の何れか、例えば非制限的例によれば、表４に列挙される剤の何れか、及び／又は表５及び／又は表６に列挙されるリンカーの何れかを含むことができる。

結合された抗体、結合された活性化可能抗体、結合された多重特異的抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体

【０４９２】

いくつかの実施態様によれば、本開示の抗体及び／又は活性化可能抗体は、剤、例えば治療剤、検出部分又は診断剤に結合され得る。適切な治療剤は、非限定的な例によれば、Ｔ細胞由来のリンパ腫の標的への使用のための治療剤を含む。適切な検出可能標識は、蛍光色素（例えば、蛍光団、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、ローダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標））、近赤外（ＮＩＲ）色素（例えば、Ｑｄｏｔ（登録商標）ナノクリスタル）、コロイド金属、ハプテン、放射性マーカー、ビオチン、及び増幅試薬、例えばストレプトアビジン、又は酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ及びアルカリホスファターゼ）であり得る。

【０４９３】

活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体は、剤のための少なくとも１つの結合点を有するが、本明細書に提供される方法及び組成物においては、すべて未満の可能な結合点が剤への結合のために利用できる。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、鎖間ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、鎖間スルフィド結合に含まれる硫黄原子であるが、しかし鎖内ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子ではない。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、システイン、又は硫黄原子を含む他のアミノ酸残基の硫黄原子である。そのような残基は、抗体構造において天然で存在することができるか、又は部位特異的突然変異誘発、化学的変換、又は非天然アミノ酸の誤取り込みにより抗体中に組込まれ得る。

【０４９４】

ＡＢに、１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合及びＭＭに１又は２以上の鎖内ジスルフィド結合を有する活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の結合体の調製方法がまた提供され、そして遊離チオールと反応性の薬剤が提供される。前記方法は一般的に、活性化可能抗体における鎖間ジスルフィド結合を、還元剤、例えばＴＣＥＰにより部分的に還元し；そしてその部分的に還元された活性化可能抗体に、遊離チオールと反応性の薬物を結合することを包含する。本明細書において使用される場合、用語「部分的還元」とは、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体が、還元剤と接触され、そしてすべて未満ジスルフィド結合、例えばすべて未満の可能な結合部位が還元される状況を意味する。いくつかの実施形態によれば、９９％、９８％、９７％、９６％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％又は５％未満のすべての可能な結合部位が還元される。

【０４９５】

さらなる他の実施形態によれば、剤、例えば薬剤を還元し、そして前記剤の置換下で選択をもたらす活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体に結合する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体のマスキング部分又は他の非－ＡＢ部分の何れかにおける任意の結合部位が還元されないように還元剤により活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体を部分的に還元すること、及び、ＡＢにおける鎖間チオールに剤を結合することを包含する。結合部位は、所望する部位での結合の発生を可能にする剤の所望する置換を可能にするよう選択される。例えば

、還元剤は、ＴＣＥＰである。還元反応条件、例えば、還元剤対活性化可能抗体の比、インキュベーションの長さ、インキュベーションの間の温度、還元反応溶液のｐＨ、等は、ＭＭが切断されていない状態下で活性化可能抗体のＡＢを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持する、結合された活性化可能抗体を生成する条件を同定することにより決定される。還元剤対活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の比は、活性化可能抗体に依存して変化するであろう。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の比は、約２０：１～１：１、約１０：１～１：１、約９：１～１：１、約８：１～１：１、約７：１～１：１、約６：１～１：１、約５：１～１：１、約４：１～１：１、約３：１～１：１、約２：１～１：１、約２０：１～１：１．５、約１０：１～１：１．５、約９：１～１：１．５、約８：１～１：１．５、約７：１～１：１．５、約６：１～１：１．５、約５：１～１：１．５、約４：１～１：１．５、約３：１～１：１．５、約２：１～１：１．５、約１．５：１～１：１．５又は約１：１～１：１．５の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約５：１～１．５：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１．４：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約８：１～約１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約２．５：１～１：１の範囲にある。

【０４９６】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のＡＢ中の鎖間ジスルフィド結合を還元し、得られる鎖間チオールに、剤、例えばチオール含有剤、例えば薬剤を結合し、前記ＡＢ上に剤（単数又は複数）を選択的に配置させる方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体中のすべての可能な鎖間チオールを形成することなく、少なくとも２つの鎖間チオールを形成するために、ＡＢを還元剤により部分的に還元し；そして前記部分的に還元されたＡＢの鎖間チオールに、前記剤を結合することを一般的に包含する。例えば、活性化可能抗体のＡＢは、還元剤対活性化可能抗体の所望する比で、約３７℃で約１時間、部分的に還元される。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗体の比は、約２０：１～１：１、約１０：１～１：１、約９：１～１：１、約８：１～１：１、約７：１～１：１、約６：１～１：１、約５：１～１：１、約４：１～１：１、約３：１～１：１、約２：１～１：１、約２０：１～１：１．５、約１０：１～１：１．５、約９：１～１：１．５、約８：１～１：１．５、約７：１～１：１．５、約６：１～１：１．５、約５：１～１：１．５、約４：１～１：１．５、約３：１～１：１．５、約２：１～１：１．５、約１．５：１～１：１．５又は約１：１～１：１．５の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約５：１～１．５：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１．４：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約８：１～約１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約２．５：１～１：１の範囲にある。

【０４９７】

チオール含有試薬は、例えばシステイン又はＮ－アセチルシステインであり得る。還元剤は、例えばＴＣＥＰであり得る。いくつかの実施形態によれば、還元された活性化可能抗体は、結合の前、例えばカラムクロマトグラフィー、透析又はダイアフィルトレーションを用いて精製され得る。他方では、還元された抗体は、部分的還元の後、及び結合の前、精製されない。

【０４９８】

本開示はまた、活性化可能抗体における何れの鎖内ジスルフィド結合も妨害しないで、活性化可能抗体における少なくとも１つの鎖間ジスルフィド結合が還元剤により還元されている、部分的に還元された活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体も提供し、ここで前記活性化可能抗体は、ＣＤ３ε標的に対して特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ）、切断されていない状態下で、活性化可能抗体のＡＢの前記ＣＤ３εへの結合を阻害するマスキング成分（ＭＭ）、ＡＢにカップリングされる切断可能部分（ＣＭ）（前記

ＣＭはプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである）を含む。いくつかの実施形態によれば、前記ＭＭは、ＣＭを介してＡＢにカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体中の１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体内のＭＭの１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、未切断状態での活性化可能抗体は、次のようなＮ－末端からＣ－末端への構造配置を有する：ＭＭ－ＣＭ－ＡＢ又はＡＢ－ＣＭ－ＭＭ。いくつかの実施形態によれば、還元剤はＴＣＥＰである。

【０４９９】

本明細書に提供される組成物及び方法は、多重特異的活性化可能抗体の活性（例えば、マスキング、活性化又は結合活性）を損なわないで、ＡＢ領域の何れかにおける１又は２以上のシステイン残基への１又は２以上の剤の結合を可能にする。いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法は、ＭＭのいずれか内の１又は２以上のジスルフィド結合を減じるか又は他方では、妨害しないで、ＡＢ領域の何れかにおける１又は２以上のシステインへの１又は２以上の剤の結合を可能にする。本明細書に提供される組成物及び方法は、１又は２以上の剤、例えば種々の治療、診断及び／又は予防剤の何れかに結合される多重特異的活性化可能抗体を生成し、好ましくは、前記剤の何れも多重特異的活性化可能抗体のＭＭの何れにも結合されていない。本明細書に提供される組成物及び方法は、各ＭＭが切断されていない状態下で多重特異的活性化可能抗体のその対応するＡＢを効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された多重特異的活性化可能抗体を生成する。本明細書に提供される組成物及び方法は、活性可能抗体が、ＣＭを切断できるプロテアーゼの存在下で、まだ活性化されている、すなわち切断されている、結合された多重特異的活性化可能抗体を生成する。

【０５００】

多重特異的活性化可能抗体は、剤のための少なくとも１つの結合点を有するが、本明細書中で提供される方法及び組成物において、すべての可能な結合点に満たないものが剤への結合に利用できる。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、鎖間ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子である。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、鎖間スルフィド結合に含まれる硫黄原子であるが、しかし鎖内ジスルフィド結合に含まれる硫黄原子ではない。いくつかの実施形態によれば、１又は２以上の結合点は、システイン、又は硫黄原子を含む他のアミノ酸残基の硫黄原子である。そのような残基は、抗体構造で天然に存在することができるか、又は部位特異的突然変異誘発、化学的変換、又は非天然アミノ酸の誤取り込みにより抗体中に組込まれ得る。

【０５０１】

１又は２以上のＡＢに、１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合及び対応するＭＭに１又は２以上の鎖内ジスルフィド結合を有する多重特異的活性化可能抗体の結合体の調製方法がまた提供され、そして遊離チオールと反応性の薬剤が提供される。前記方法は一般的に、活性化可能抗体における鎖間ジスルフィド結合を、還元剤、例えばＴＣＥＰにより部分的に還元し；そしてその部分的に還元された活性化可能抗体に、遊離チオールと反応性の薬物を結合することを包含する。本明細書において使用される場合、用語「部分的還元」とは、多重特異的活性化可能抗体が、還元剤と接触され、そしてすべて未満ジスルフィド結合、例えばすべて未満の可能な結合部位が還元される状況を意味する。いくつかの実施形態によれば、９９％、９８％、９７％、９６％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％又は５％未満のすべての可能な結合部位が還元される。

【０５０２】

さらなる他の実施形態によれば、剤、例えば薬剤を還元し、そして前記剤の置換下で選択をもたらす多重特異的活性化可能抗体に結合する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体のマスキング部分又は他の非－ＡＢ部分の何れかにおける任意の結合部位が還

元されないように、還元剤により多重特異的活性化可能抗体を部分的に還元すること、及び、多重特異的活性化可能抗体の１又は２以上のＡＢ領域における鎖間チオールに剤を結合することを包含する。結合部位は、所望する部位での結合の発生を可能にする剤の所望する置換を可能にするよう選択される。例えば、還元剤は、ＴＣＥＰである。還元反応条件、例えば還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比、インキュベーションの長さ、インキュベーションの間の温度、還元反応溶液のｐＨ、等が、ＭＭが切断されていない状態下で活性化可能抗体のＡＢを抗体を効果的且つ効率的にマスキングする能力を保持している、結合された活性化可能抗体を生成する条件を同定することにより決定される。還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比は、活性化可能抗体に依存して変化するであろう。いくつかの実施形態によれば、還元剤対多重特異的活性化可能抗体の比は、約２０：１～１：１、約１０：１～１：１、約９：１～１：１、約８：１～１：１、約７：１～１：１、約６：１～１：１、約５：１～１：１、約４：１～１：１、約３：１～１：１、約２：１～１：１、約２０：１～１：１．５、約１０：１～１：１．５、約９：１～１：１．５、約８：１～１：１．５、約７：１～１：１．５、約６：１～１：１．５、約５：１～１：１．５、約４：１～１：１．５、約３：１～１：１．５、約２：１～１：１．５、約１．５：１～１：１．５又は約１：１～１：１．５の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約５：１～１．５：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１．４：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約８：１～約１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約２．５：１～１：１の範囲にある。

【０５０３】

いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体の１又は２以上のＡＢ領域中の鎖間ジスルフィド結合を還元し、そして得られる鎖間チオールに、剤、例えばチオール含有剤、例えば薬剤を結合し、前記ＡＢ上に剤を選択的に配置する方法が提供される。前記方法は、活性化可能抗体中のすべての可能な鎖間チオールを形成することなく、少なくとも２つの鎖間チオールを形成するために、１又は２以上のＡＢ領域を還元剤により部分的に還元し；そして前記部分的に還元されたＡＢの鎖間チオールに、前記剤を結合することを一般的に包含する。例えば、多重特異的活性化可能抗体の１又は２以上のＡＢ領域は、還元剤対活性化可能抗体の所望する比で、約３７℃で約１時間、部分的に還元される。いくつかの実施形態によれば、還元剤対活性化可能抗体の比は、約２０：１～１：１、約１０：１～１：１、約９：１～１：１、約８：１～１：１、約７：１～１：１、約６：１～１：１、約５：１～１：１、約４：１～１：１、約３：１～１：１、約２：１～１：１、約２０：１～１：１．５、約１０：１～１：１．５、約９：１～１：１．５、約８：１～１：１．５、約７：１～１：１．５、約６：１～１：１．５、約５：１～１：１．５、約４：１～１：１．５、約３：１～１：１．５、約２：１～１：１．５、約１．５：１～１：１．５又は約１：１～１：１．５の範囲下にあるであろう。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約５：１～１．５：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約４：１～１．４：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約８：１～約１：１の範囲にある。いくつかの実施形態によれば、前記比は、約２．５：１～１：１の範囲にある。

【０５０４】

チオール含有試薬は、例えばシステイン又はＮ－アセチルシステインであり得る。還元剤は、例えばＴＣＥＰであり得る。いくつかの実施形態によれば、還元された活性化可能抗体は、結合の前、例えばカラムクロマトグラフィー、透析又はダイアフィルトレーションを用いて精製され得る。他方では、還元された抗体は、部分的還元の後、及び結合の前、精製されない。

【０５０５】

本開示はまた、多重特異的活性化可能抗体における何れかの鎖内ジスルフィド結合も妨

害しないで、多重特異的活性化可能抗体における少なくとも１つの鎖間ジスルフィド結合が還元剤により還元されている、部分的に還元された多重特異的活性化可能抗体も提供し、ここで前記多重特異的活性化可能抗体は、標準に対して特異的に結合する第１抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ１）、切断されていない状態下で、多重特異的活性化可能抗体のＡＢの前記標的への結合を阻害する第１マスキング成分（ＭＭ１）、ＡＢ１にカップリングされる第１切断可能成分（ＣＭ１）（前記ＣＭ１はプロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである）、及び第２標的に対して特異的に結合する第２抗体又はその抗原結合フラグメント（ＡＢ２）を少なくとも含む。いくつかの実施形態によれば、前記ＭＭ１は、ＣＭ１を介してＡＢ１にカップリングされる。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体中の１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、多重特異的活性化可能抗体内のＭＭ１の１又は２以上の鎖間ジスルフィド結合は、還元剤により妨害されない。いくつかの実施形態によれば、還元剤は、ＴＣＥＰである。

【０５０６】

本開示はまた、細胞毒性剤、例えば毒素（例えば、細菌、菌類、植物又は動物起源の酵素的活性毒素、又はそのフラグメント）、又は放射性同位体（すなわち、放射性結合体）に結合される、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体を含む免疫結合体にも関連する。疾患Ｔ細胞の標的化、例えばＴ細胞由来のリンパ腫への使用のための適切な細胞毒性剤は、例えばドラスタチン及びその誘導体（例えば、アウリスタチンＥ、ＡＦＰ、ＭＭＡＤ、ＭＭＡＦ、ＭＭＡＥ）を含む。例えば、細胞毒性剤は、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）である。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）である。いくつかの実施形態によれば、前記剤は、表４に列挙される群から選択された剤である。いくつかの実施形態によれば、剤はドラスタチンである。いくつかの実施形態によれば、剤はアウリスタチン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤は、アウリスタチンＥ又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）である。いくつかの実施形態によれば、剤はメイタンシノイド又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はＤＭ１又はＤＭ４である。いくつかの実施形態によれば、剤はデュオカルマイシン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤はカリケアマイシン又はその誘導体である。いくつかの実施形態によれば、剤は、ピロロベンゾジアゼピンである。

【０５０７】

使用され得る酵素的活性毒素及びそのフラグメントは、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、外毒素Ａ鎖（緑膿菌からの）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、α－サルシン、シナアブラギリ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ（Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ及びＰＡＰ－Ｓ）、ニガウリ（Ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ）阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ（Ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン（ｒｅｓｔｒｉｃｔｏｃｉｎ）、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテセンを包含する。種々の放射性核種が放射性物質結合抗体の生成のために利用できる。例としては、^{212}Ｂｉ、^{64}Ｃｕ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{131}Ｉｎ、^{99m}Ｔｃ、^{90}Ｙ、^{186}Ｒｅ及び^{89}Ｚｒを挙げることができる。

【０５０８】

抗体及び細胞毒性剤の結合体は、種々の二官能タンパク質－カップリング剤、例えばＮ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能誘導体（例えば、ジメチルアジピミデートＨＣＬ）、活性エステル（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えば、ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス－ジアゾニウム誘導体（例えば、ビス－（ｐ－ジアゾニウムベ

ンゾイル）－エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えば、トルエン２，６－ジイソシアネート）、及びビス－活性フッ素化合物（例えば、１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）を用いて製造される。例えば、リシン免疫毒素がＶｉｔｅｔｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３８：１０９８（１９８７）に記載のようにして調製され得る。^{14}Ｃ－標識された１－イソチオシアネートベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、抗体への放射性核種の結合のための典型的なキレート剤である。（国際公開第９４／１１０２６号を参照のこと）。

【０５０９】

表４は、本明細書に記載される開示に使用され得る典型的な薬剤のいくつかを列挙するが、しかし決して網羅的な列挙を意味するものではない。

【表６－１】

表４：結合のための典型的な薬剤

細胞毒性剤

アウリスタチン
アウリスタチンE
モノメチルアウリスタチンD (MMAD)
モノメチルアウリスタチン(MMAE)
デスメチルアウリスタチンE (DMAE)
アウリスタチン F
モノメチルアウリスタチンF (MMAF)
デスメチルアウリスタチン F (DMAF)
アウリスタチン誘導体、例えばそのアミド
アウリスタチンチラミン
アウリスタチンキノリン
ドラスタチン
ドラスタチン誘導体
ドラスタチン16 DmJ
ドラスタチン 16 Dpv
メイタンシノイド，例えばDM-1；DM-4
メイタンシノイド誘導体
デュオカルマイシン
デュオカルマイシン誘導体
α－アマニチン
アントラサイクリン
ドキソルビシン

ダウノルビシン
ブリオスタチン
カンプトテシン
カンプトテシン誘導体
7-置換カンプトテシン
10，11-ジフルオロメチレンジオキシカンプトテシン
コンブレタスタチン
デブロモアプリシアトキシン
カハラリド-F
ディスコデルモライド
エクチナサイジン

抗ウイルス薬

アシクロビル
ビラA
シンメトレル
ツルボスタチン（Turbostatin）
フェンスタチン（Phenstatins）
ヒドロキシフェンスタチン
スポンギスタチン5
スポンギスタチン7
ハリスタチン1
ハリスタチン2
ハリスタチン3
修飾されたブリオスタチン
ヘイロースタチン
ピロロベンズイミダゾール(PBI)
シブロスタチン６（Cibrostatin6）
ドキサリホルム（Doxaliform）
アントラサイクリン類似体

セマドチン類似体(CemCH2-SH)
シュードモナス毒素A（PE38）変異体
シュードモナス毒素A（ZZ-PE38）変異体
ZJ-101
OSW-1
06-ベンジルグアニンの4-ニトロベンジルオキシカルボニル誘導体
トポイソメラーゼ阻害剤
ヘミアステルリン（Hemiasterlin）
セファロタキシン
ホモハリングトニン
ピロロベンゾジアゼピンダイマー(PBDs)
官能化ピロロベンゾジアゼピン

カリケアマイシン
ポドフィロトキシン
タキサン
ビンカアルカロイド

結合可能な検出試薬

フルオレセイン及びその誘導体
フルオレセインイソチオシアネート(FITC)

放射性医薬

^{125}I

【表６－２】

抗真菌剤
ナイスタチン

追加の抗腫瘍薬
アドリアマイシン
セルビジン（Cerubidine）
ブレオマイシン
アルケラン
ベルバン
オンコビン
フルオロウラシル
メトトレキサート
チオテパ
ビサントレン
ノバントロン
チオグアニン
プロカルバジン
シタラビン

抗菌薬
アミノグリコシド
ストレプトマイシン
ネオマイシン
カナマイシン
アミカシン
ゲンタマイシン
トブラマイシン
Ｓストレプトマイシン Ｂ
スペクチノマイシン
アンピシリン
スルファニルアミド
ポリミキシン
クロラムフェニコール

^{131}I
^{89}Zr
^{111}In
^{123}I
^{131}I
^{99}mTc
^{201}Tl
^{133}Xe
^{11}C
^{62}Cu
^{18}F
^{68}Ga
^{13}N
^{15}O
^{38}K
^{82}Rb
^{99}mTc（テクネチウム）

重金属
バリウム
金
白金

抗-マイコプラズマ
タイロシン
スペクチノマイシン

【０５１０】
当業者は、多くの種類の可能性ある部分が、得られる本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体にカップリングされ得ることを認識するであろう（例えば、“Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｖａｃｃｉｎｅｓ”，Ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｉｏｎｓ ｔｏ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊ．Ｍ．Ｃｒｕｓｅ ａｎｄ Ｒ．Ｅ．Ｌｅｗｉｓ，Ｊｒ（ｅｄｓ），Ｃａｒｇｅｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，（１９８９）を参照のこと、この全内容は、引用により本明細書に組込まれる）。
【０５１１】
カップリングは、抗体及び他の部分がそれらのそれぞれの活性をできるだけ長く保持するよう、２つの分子を結合するであろう任意の化学反応により達成される。この結合は、多くの化学機構、例えば共有結合、親和性結合、インターカレーション、配位結合及び錯体形成を包含することができる。しかしながら、いくつかの実施形態によれば、好ましい

結合は共有結合である。共有結合は、既存の側鎖の直接的縮合により又は外部架橋分子の取り組みにより達成され得る。多くの二価又は多価結合剤が、タンパク質分子、例えば本開示の抗体を、他の分子にカップリングすることにおいて有用である。例えば、代表的なカップリング剤は、有機化合物、例えばチオエステル、カルボジイミド、スクシンイミドエステル、ジイソシアネート、グルタルアルデヒド、ジアゾベンゼン及びヘキサメチレンジアミンを包含することができる。この列挙は、当該技術分野において知られている種々の種類のカップリング剤を網羅することを意図するものではなく、むしろ、より一般的なカップリング剤の例である。（Ｋｉｌｌｅｎ ａｎｄ Ｌｉｎｄｓｔｒｏｍ，Ｊｏｕｒ．Ｉｍｍｕｎ．１３３：１３３５－２５４９（１９８４）；Ｊａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６２：１８５－２１６（１９８２）；及びＶｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）を参照のこと）。

【０５１２】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に提供される組成物及び方法の他に、結合された活性化可能抗体はまた、活性化可能抗体配列に挿入されるか、又は他方では、含まれる修飾されたアミノ酸配列を通して、部位特異的結合のために修飾され得る。それらの修飾されたアミノ酸配列は、結合された活性化可能抗体内での結合された剤の制御された置換及び／又は投与を可能にするよう設計される。例えば、活性化可能抗体は、反応性チオール基を提供し、そしてタンパク質の折りたたみ及びアセンブリーに負の影響を与えず、又は抗原結合も変更しない、軽鎖及び重鎖上の位置でのシステイン置換を含むよう操作され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、結合のための適切な部位を提供するために、活性化可能抗体内に１又は２以上の非天然のアミノ酸残基を含むか又は他方では、導入するよう操作され得る。いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体は、その活性化可能抗体配列内に酵素的に活性化可能ペプチド配列を含むか又は他方では、導入するよう操作され得る。

【０５１３】

適切なリンカーは、文献に記載されている。（例えば、ＭＢＳ（Ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）の使用を記載する、Ｒａｍａｋｒｉｓｈｎａｎ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４４：２０１－２０８（１９８４）を参照のこと）。また、オリゴペプチドリンカーにより抗体にカップリングされる、ハロゲン化されたアセチルヒドラジド誘導体の使用を記載する米国特許第５，０３０，７１９号も参照のこと。特に適切なリンカーは、次のものを包含する：（ｉ）ＳＭＰＴ（４－スクシンイミジルオキシカルボニル－α－メチル－α－（２－ピリジル－ジチオ）－トルエン（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．，カタログ番号（２１５５８Ｇ））；（ｉｉ）ＳＰＤＰ（スクシンイミジル－６－［３－（２－ピリジルジチオ）プロピオンアミド］ヘキサノエート（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．カタログ番号２１６５１Ｇ）；及び（ｉｉｉ）スルホ－ＬＣ－ＳＰＤＰ（スルホスクシンイミジル－６－［３－（２－ピリジルジチオ）－プロピオンアミド］－ヘキサノエート（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．カタログ番号２１６５－Ｇ）。追加のリンカーは、ＳＭＣＣ、スルホ－ＳＭＣＣ、ＳＰＤＢ又はスルホ－ＳＰＤＢを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【０５１４】

上記に記載されるリンカーは、異なった属性を有する成分を含み、従って、異なった物理－化学性質を有する結合体を導く。例えば、リンカーＳＭＰＴは、立体的にヒンダードされたジスルフィド結合を含み、そして高められた安定性を有する結合体を形成することができる。ジスルフィド結合は一般的に、ジスルフィド結合がインビトロで切断され、低い利用可能な結合体をもたらすので、他の結合よりも安定性が低い。

【０５１５】

試薬ＥＤＣ（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩は、カルボン酸及び第１又は第２アミンにより出発してカルボキサミドを創造するのに有用である。従って、ＥＤＣは、リンカー又は毒素におけるカルボン酸と、抗体におけるリ

シン残基とを連結するか、又はリンカー又は毒素におけるアミンと、抗体におけるアスパラギン酸又はグルタミン酸残基とを連結するために、使用され得る。ＥＤＣを使用する、そのような結合反応は、ＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド）又はスルホ－ＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシ－３－オキシスルホニルスクシンイミド）の添加により増強され得る。そのような結合反応へのＮＨＳ又はスルホ－ＮＨＳの添加は、結合反応の速度、完全性、選択性及び再現性を増強することができる。

【０５１６】

いくつかの実施形態によれば、リンカーは切断可能である。いくつかの実施形態によれば、リンカーは非切断可能である。いくつかの実施形態によれば、複数のリンカーが存在する。それらの複数のリンカーはすべて同じである。例えば切断可能か又は非切断可能であり、又はそれらの複数のリンカーは異なっており、例えば、少なくとも１つは切断可能であり、そして少なくとも１つは非切断可能である。

【０５１７】

本開示は、次のように、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＡＢに剤を結合するためのいくつかの方法を利用する：（ａ）ＡＢの炭水化物部分への結合、又は（ｂ）ＡＢのスルフヒドリル基への結合、又は（ｃ）ＡＢのアミノ基への結合、又は（ｄ）ＡＢのカルボキシル基への結合。本開示によれば、ＡＢは、少なくとも２つの反応性基を有する中間リンカーを通して剤に共有結合され得、ここで１つの反応性基はＡＢと反応し、そして１つの基は剤と反応する。任意の適合性有機化合物を含むことができるリンカーは、ＡＢ（又は剤）との反応がＡＢ反応性及び選択性に悪影響を及ぼさないよう選択される。さらに、剤へのリンカーの結合は、剤の活性を破壊しない。酸化された抗体又は酸化された抗体フラグメントとの反応のための適切なリンカーは、第１アミン、第２アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシルアミン、フェニルヒドラジン、セミカルバジド及びチオセミフルバジド基から成る群から選択されたアミンを含むそれらのリンカーである。そのような反応性官能基は、リンカーの構造の一部として存在するか、又はそのような基を含まないリンカーの適切な化学的修飾により導入され得る。

【０５１８】

本開示によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の還元されたＡＢへの結合のための適切なリンカーは、還元された抗体又はフラグメントのスルフヒドリル基と反応できる特定の反応性基を有するそれらのリンカーを包含する。そのような反応性基は次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：反応性ハロアルキル基（例えば、ハロアセチル基を包含する）、ｐ－マーキュリー安息香酸基及びマイケル型付加反応することができる基（例えば、マレイミド、及びＭｉｔｒａ ａｎｄ Ｌａｗｔｏｎ，１９７９，Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０１：３０９７－３１１０により記載されるタイプの基を包含する）。

【０５１９】

本開示によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の酸化も又は還元もされていないＡＢへの結合のための適切なリンカーは、ＡＢにおける修飾されていないリシン残基に存在する第１アミンと反応することができる特定の官能基を有するそれらのリンカーである。そのような反応性基は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：ＮＨＳカルボン酸又は炭酸エステル、スルホ－ＮＨＳカルボン酸又は炭酸エステル、４－ニトロフェニルカルボン酸又は炭酸エステル、ペンクフルオロフェニルカルボン酸又は炭酸エステル、アシルイミダゾール、イソシアネート及びインチオシアネート。

【０５２０】

本開示によれば、酸化も、還元もされていないＡＢへの結合のための適切なリンカーは、適切な試薬により活性化された、ＡＢにおけるアスパラギン酸又はグルタミン酸残基に存在するカルボン酸基と反応することができる特定の官能基を有するそれらのリンカーを包含する。適切な活性化試薬は、付加されたＮＨＳ又はスルホ－ＮＨＳを有するか又は有さないＥＤＣ、及びカルボキサミド形成のために利用される他の脱水剤を包含する。それ

らの場合、適切なリンカーに存在する官能基は、第１及び第２アミン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン及びヒドラジドを包含する。

【０５２１】

剤は、リンカーがＡＢに結合される前又は後、リンカーに結合され得る。特定の用途によれば、リンカーが関連する剤を有さないＡＢ－リンカー中間体を、最初に生成することが所望される。特定の用途に依存して、特定の剤がリンカーに共有結合され得る。他の実施形態によれば、ＡＢが、ＭＭ、ＣＭ及び関連するリンカーに、まず結合され、そして次に、結合する目的のためにリンカーに結合される。

【０５２２】

分枝状リンカー：特定の実施形態によれば、剤の結合のための複数の部位を有する分枝状リンカーが使用される。複数部位リンカーに関しては、ＡＢへの単一の共有結合が、多数の部位で剤を結合できるＡＢ－リンカー中間体をもたらす。前記部位は、アルデヒド又はスルフヒドリル基であり得るか、又は剤が結合され得る任意の化学部位であり得る。

【０５２３】

いくつかの実施態様によれば、より高い比活性（又はＡＢに対する剤の高い比率）が、ＡＢ上の複数の部位での単一の部位リンカーの結合により達成され得る。この複数の部位は、２種の方法の何れかによりＡＢ中に導入され得る。最初に、１つの方法は、同じＡＢに複数のアルデヒド基及び／又はスルフヒドリル基を生成することができる。第２に、１つの方法は、リンカーへの続く結合のために複数の官能部位を有する「分枝状リンカー」を、ＡＢのアルデヒド又はスルフヒドリルに結合することができる。分枝状リンカー又は複数部位リンカーの官能部位は、アルデヒド又はスルフヒドリル基であり得るか、又はリンカーが結合され得る任意の化学部位であり得る。さらに高い比活性がそれらの２種のアプローチを組合すことにより、すなわちＡＢ上のいくつかの部位で複数部位リンカーを結合することにより得られる。

【０５２４】

切断可能リンカー：補体系の酵素、例えばウロキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性化因子、トリプシン、プラスミン、又はタンパク質分解活性を有する別の酵素（但し、それだけには限定されない）による切断に対して感受性であるペプチドリンカーが、本開示の１つの実施形態に使用され得る。本開示の１つの方法によれば、剤が補体による切断に感受性のリンカーを介して結合される。抗体は、補体を活性化できる種類から選択される。従って、抗体－剤結合体は、補体カスケードを活性化し、そして標的部位で剤を開放する。本開示の別の方法によれば、剤は、タンパク質分解活性を有する酵素、例えばウロキナーゼ、組織プラスミノーゲン、活性化因子、プラスミン又はトリプシンによる切断に対して感受性のリンカーを介して結合される。それらの切断可能リンカーは、細胞外毒素、例えば非制限的例によれば、表４に示される細胞外毒性の何れかを含む、結合された活性化可能抗体において有用である。

【０５２５】

切断可能リンカー配列の非制限的な例が、表５に提供される。

【表７】

表５：結合のための典型的なリンカー配列

切断可能配列のタイプ	アミノ酸
プラスミン切断可能配列	
プローウロキナーゼ	PRFKIIGG（配列番号３４２）
	PRFRIIGG（配列番号３４３）
TGFβ	SSRHRRALD（配列番号３４４）
プラスミノーゲン	RKSSIIIRMRDVVL（配列番号３４５）
スタフィロキナーゼ	SSSFDKGKYKKGDDA（配列番号３４６）
	SSSFDKGKYKRGDDA（配列番号３４７）
第Xa因子切断可能配列	IEGR（配列番号３４８）
	IDGR（配列番号３４９）
	GGSIDGR（配列番号３５０）
MMP 切断可能配列	
ゼラチナーゼA	PLGLWA（配列番号３５１）
コラゲナーゼ切断可能配列	
ウシ皮膚コラーゲン(α1(I) 鎖)	GPQGIAGQ（配列番号３５２）
ウシ皮膚コラーゲン（α2(I) 鎖)	GPQGLLGA（配列番号３５３）
ウシ軟骨コラーゲン(α1(II)鎖)	GIAGQ（配列番号３５４）
ヒト肝臓コラーゲン(α1(III) 鎖)	GPLGIAGI（配列番号３５５）
ヒトα$_2$ M	GPEGLRVG（配列番号３５６）
ヒトＰＺＰ	YGAGLGVV（配列番号３５７）
	AGLGVVER（配列番号３５８）
	AGLGISST（配列番号３５９）
ラットα$_1$ M	EPQALAMS（配列番号３６０）
	QALAMSAI（配列番号３６１）
ラットα$_2$ M	AAYHLVSQ（配列番号67３６２）
	MDAFLESS（配列番号３６３）
ラットα$_1$ I$_3$ （２Ｊ）	ESLPVVAV（配列番号３６４）
ラットα$_1$ I$_3$ （２７Ｊ）	SAPAVESE（配列番号３６５）
ヒト線維芽細胞コラゲナーゼ	DVAQFVLT（配列番号３６６）
(自己分解切断)	VAQFVLTE（配列番号３６７）
	AQFVLTEG（配列番号３６８）
	PVQPIGPQ（配列番号３６９）

【０５２６】

さらに、剤は、ジスルフィド結合（例えば、システイン残基上のジスルフィド結合）を介してＡＢに結合され得る。多くの腫瘍は天然において、高レベルのグルタチオン（還元剤）を放出するので、これがジスルフィド結合を還元し、送達の部位での剤の続く放出を引き起す。特定の実施形態によれば、ＣＭを修飾する還元剤はまた、結合された活性化可能抗体のリンカーを修飾するであろう。

【０５２７】

スペーサー及び切断可能要素：さらに別の実施形態によれば、剤と、活性可能抗体のＡＢとの間の空間を最適化するような手段でリンカーを構成する必要がある。これは、下記一般構造のリンカーの使用により達成され得る：

Ｗ－（ＣＨ$_2$）ｎ－Ｑ

（式中、Ｗは、－－ＮＨ－－ＣＨ$_2$－－又は－－ＣＨ$_2$－－のいずれかであり；

Ｑは、アミノ酸、ペプチドであり；及び

ｎは、０～２０の整数である）

【０５２８】

さらに他の実施形態によれば、リンカーはスペーサー要素及び切断可能要素を含むことができる。スペーサー要素は、切断可能要素が切断を担当する酵素により接近できるようＡＢのコアから離れて、切断可能要素を配置するよう作用する。上記に記載される特定の分枝リンカーが、スペーサー要素として作用することができる。

【０５２９】

この議論を通して、剤へのリンカーの結合（又は切断可能要素へのスペーサー要素の、又は剤への切断可能要素の結合）は、結合又は反応の特定のモードである必要はないことが理解されるべきである。適切な安定性及び生物学的適合性の生成物を提供する任意の反応が許容できる。

【０５３０】

血清補体及びリンカーの選択：本開示の１つの方法によれば、剤の放出が所望される場合、補体を活性化できる種類の抗体であるＡＢが使用される。その得られる結合体は、抗原を結合し、そしてカスケードを活性化する両能力を保持する。従って、本開示のこの実施形態によれば、剤は、切断可能リンカー又は切断可能要素の一端に連結され、そしてリンカー基の他端がＡＢ上の特異的部位に結合される。例えば、剤がヒドロキシ基又はアミノ基を有する場合、それは、ペプチド、アミノ酸又は他の適切に選択されたリンカーのカルボキシ末端に、それぞれ、エステル又はアミド結合を介して結合され得る。例えば、そのような剤は、カルボジイミド反応を介してリンカーペプチドに結合され得る。剤が、リンカーへの結合を妨げる官能基を含む場合、それらの妨害官能基は、結合の前、ブロックされ、そして生成物の結合体又は中間体が製造されるとすぐに、脱ブロックされる。次に、リンカーの反対又はアミノ末端が、直接、又は補体を活性化できるＡＢへの結合のために、さらなる修飾の後、使用される。

【０５３１】

リンカー（又はリンカーのスペーサー要素）は何れかの所望する長さのものであり、その一端は、活性化可能抗体のＡＢ上の特異的部位に共有結合される。リンカー又はスペーサー要素の他の末端は、アミノ酸又はペプチドリンカーに結合され得る。

【０５３２】

従って、それらの結合体が補体の存在下で抗原に結合する場合、剤をリンカーに結合するアミド又はエステル結合が切断され、その活性形での剤の放出がもたらされる。それらの結合体は、対象に投与される場合、標的部位での剤の送達又は放出を達成し、そして表４のそれら（但し、それらに制限されない）に提示されるように、薬剤、抗生物質、代謝拮抗剤、抗増殖剤及び同様のもののインビボ送達のために特に効果的である。

【０５３３】

補体活性化を伴わない放出のためのリンカー：標的化された送達のさらなる別の用途によれば、補体活性化を伴わない剤の放出は、補体カスケードの活性化が最終的には、標的細胞を溶解するので、所望される。従って、このアプローチは、剤の送達及び放出が標的細胞を死滅しないで、達成されるべきである場合、有用である。これらは、細胞メディエーター、例えばホルモン、酵素、副腎皮質ステロイド、神経伝達物質、遺伝子又は酵素の標的細胞への送達が所望される場合が目的である。それらの結合体は、血清プロテアーゼによる切断に対して軽度に感受性であるリンカーを介して、補体を活性化できないＡＢに剤を結合することにより調製され得る。この結合体が個人に投与される場合、抗原－抗体補体がすばやく形成するが、剤の切断はゆっくり生じ、従って、標的部位での化合物の放出がもたらされる。

【０５３４】

生化学架橋剤：他の実施形態によれば、活性化可能抗体は、特定の生化学的架橋剤を用いて、１又は２以上の治療剤に結合され得る。架橋試薬は、２種の異なった分子の官能基を一緒に結合する分子橋を形成する。段階的に２つの異なったタンパク質を連結するためには、所望しないホモポリマー形成を排除するヘテロ－二官能性架橋剤が使用され得る。

【０５３５】
リソソームプロテアーゼにより切断可能なペプチジルリンカー、例えばＶａｌ－Ｃｉｔ、Ｖａｌ－Ａｌａ又は他のジペプチドがまた有用である。さらに、リソソームの低ｐＨ環境下で切断可能な酸－不安定性リンカー、例えばビス－シアリルエーテルが使用され得る。他の適切なリンカーは、カテプシン－不安定性基質、特に酸性ｐＨで最適な機能を示すそれらを包含する。
【０５３６】
典型的なヘテロ－二官能性架橋剤が表６に参照される。
【表８】

表６：典型的なヘテロ－二官能性架橋剤

	ヘテロ-二官能性架橋剤		
リンカー	以下に対する反応性	利点及び用途	架橋結合後のスペーサーアームの長さ(Å)
SMPT	第一アミン スルフヒドリル	高い安定性	11.2 Å
SPDP	第一アミン スルフヒドリル	チオール化 切断可能な架橋	6.8 Å
LC-SPDP	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム	15.6 Å
スルホ-LC-SPDP	第一アミン スルフヒドリル	エキステンダースペーサーアーム 水溶性	15.6 Å
SMCC	第一アミン スルフヒドリル	安定したマレイミド反応基 酵素 - 抗体結合 ハプテン－キャリアタンパク質結合	11.6 Å
スルホ-SMCC	第一アミン スルフヒドリル	安定したマレイミド反応基 水溶性 酵素－抗体結合	11.6 Å
MBS	第一アミン スルフヒドリル	酵素－抗体結合 ハプテン－キャリアタンパク質結合	9.9 Å
スルホ-MBS	第一アミン スルフヒドリル	水溶性	9.9 Å
SIAB	第一アミン スルフヒドリル	酵素－抗体結合	10.6 Å
スルホ-SIAB	第一アミン スルフヒドリル	水溶性	10.6 Å
SMPB	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム 酵素－抗体結合	14.5 Å
スルホ-SMPB	第一アミン スルフヒドリル	拡張スペーサーアーム 水溶性	14.5 Å
EDE/スルホ-NHS	第一アミン カルボキシル基	ハプテン－キャリア結合	0
ABH	炭水化物 非選択性	糖基と反応する	11.9 Å

【０５３７】
非切断可能リンカー又は直接的結合：本開示のさらに他の実施形態によれば、結合体は、剤が標的に送達されるが、しかし放出されないよう設計され得る。これは、ＡＢに剤を、直接的に又は非切断可能リンカーを介して結合することにより達成され得る。
【０５３８】
それらの非切断リンカーは、続いて、本明細書に記載される方法によりＡＢへの結合に利用され得る官能基を含むよう修飾され得る、アミノ酸、ペプチド、Ｄ－アミノ酸又は他の有機化合物を含むことができる。そのような有機リンカーのための一般式は、下記式であり得る：

$$W-(CH_2)n-Q$$

（式中、Ｗは、－－ＮＨ－－CH_2－－又は－－CH_2－－のいずれかであり；
Ｑは、アミノ酸、ペプチドであり；及び
ｎは、０～２０の整数である）
【０５３９】
非切断可能結合体：他方では、化合物は、補体を活性化できないＡＢに結合され得る。補体活性化することができないＡＢを用いる場合、この結合は、活性化された補体による切断に感受性であるリンカーを用いて、又は活性化された補体による切断に感受性ではないリリンカーを用いて、達成され得る。
【０５４０】
本明細書に開示される抗体はまた、免疫リポソームとして製剤化され得る。抗体を含むリポソームは、当該技術分野において知られている方法、例えばＥｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８（１９８５）；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４０３０（１９８０）；及び米国特許第４，４８５，０４５号及び米国特許第４，５４４，５４５号に記載される方法により調製される。向上された循環時間を有するリポソームが、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。
【０５４１】
特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びＰＥＧ－誘導体化されたホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いて、逆相蒸発方法により生成され得る。リポソームは、所望する直径を有するリポソームを生成するために、定義された孔サイズのフィルターを通して押出される。本開示の抗体のＦａｂ’フラグメントは、ジスルフィド－交換反応を介して、Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５７：２８６－２８８（１９８２）に記載されるリポソームに結合され得る。

非結合立体部分又は非結合立体部分のための結合パートナーを有する活性化可能抗体及び多重特異的活性化可能抗体

【０５４２】
本開示はまた、非結合立体部分（ＮＢ）、又は非結合立体部分のための結合パートナー（ＢＰ）を含む活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体を提供し、ここでＢＰは、活性化可能抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体にＮＢをリクルートするか、又は他方では、引き付ける。本明細書に提供される活性化可能抗体は、例えば、非結合立体部分（ＡＢ）、切断可能リンカー（ＣＬ）及び第１標的又はエピトープに結合する抗体又は抗体フラグメント（ＡＢ）を含む活性化可能抗体；非結合立体部分（ＢＰ）のための結合パートナー、ＣＬ及びＡＢを含む多重特異的活性化可能抗体；及びＮＢがリクルートされているＢＰ、ＣＬ、及び第１標的又はエピトープに結合するＡＢを含む多重特異的活性化可能抗体を包含する。本明細書に提供される多重特異的活性化可能抗体は例えば、非結合立体部分（ＡＢ）、切断可能リンカー（ＣＬ）及び第１標的又はエピトープに結合する少なくとも第１抗体又は抗体フラグメント（ＡＢ１）を含む多重特異的活性化可能抗体；非結合立体部分（ＢＰ）のための結合パートナー、ＣＬ及びＡＢ１を含む多重特異

的活性化可能抗体；及びＮＢがリクルートされているＢＰ、ＣＬ、及び第１標的又はエピトープに結合するＡＢ１を含む多重特異的活性化可能抗体を包含する。ＮＢがＣＬ及びＡＢに共有結合されているか、又はＣＬ及びＡＢに共有結合されるＢＰとの相互作用により会合される活性化可能抗体が、「ＮＢ－含有活性化可能抗体」として、本明細書において言及される。ＮＢがＣＬ及びＡＢ１に共有結合されているか、又はＣＬ及びＡＢ１に共有結合されるＢＰとの相互作用により会合される多重特異的活性化可能抗体は、「ＮＢ－含有多重特異的活性化可能抗体」として、本明細書において言及される。活性化可能又はスイッチング可能とは、活性化可能抗体が、阻害され、マスキングされ、又は切断されていない状態下にある場合、標的への結合の第１レベル（第１コンホメーション）、及び阻害されていない、マスキングされていない、及び／又は切断された状態下にある場合、標的への結合の第２レベル（すなわち、第２コンホメーション）を示し、ここで標的結合の第２レベルは、結合の第１レベルよりも大きいことを意味する。活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体組成物は、従来の抗体療法に比べて、高められた生物学的利用能及びより良好な生体分布を示すことができる。

【０５４３】

いくつかの実施形態によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体がマスキングされていないか、又は他方では、そのような部位への結合から阻害されていない場合、非治療部位及び／又は非診断部位での活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の結合に起因する、低減された毒性及び／又は有害な副作用を提供する。

【０５４４】

非結合立体部分（ＮＢ）を含む抗－ＣＤ３ε活性化可能抗体は、ＰＣＴ国際公開第２０１３／１９２５４６号（この内容は、それらの全体を引用により本明細書に組み込まれる）に示される方法を用いて製造され得る。

抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の使用

【０５４５】

本開示に従っての治療実態の投与が、改善された伝達、送達、耐性及び同様のものを提供するために製剤中に組込まれる、適切な担体、賦形剤及び他の剤と共に投与されるであろうことは理解されるであろう。多数の適切な製剤は、全ての薬剤師に知られている処方に見出され得る：Ｂｌａｕｇ，Ｓｅｙｍｏｕｒによる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１５ｔｈ ｅｄ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９７５）），特に、Ｃｈａｐｔｅｒ８７。それらの製剤は例えば、粉末、ペースト、軟膏、ジェリー、ワックス、オイル、脂質、脂質（カチオン又はアニオン性）含有小胞（例えば、リポフェクチン（商標））、ＤＮＡ結合体、無水吸収性ペースト、水中油及び油中水エマルジョン、エマルジョンカーボワックス（種々の分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル及び半固体混合物含有カーボワックスを包含する。前述の混合物の何れでも、本開示に従っての治療及び療法において適切であるが、但し、製剤中の活性成分は、製剤により不活性化されず、そして製剤は投与経路と生理学的に適合し、且つ許容できるべきである。また、薬剤師に良く知られている、製剤、賦形剤及び担体に関連する追加の情報については、またＢａｌｄｒｉｃｋ Ｐ.“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：ｔｈｅ ｎｅｅｄ ｆｏｒ ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ｇｕｉｄａｎｃｅ.”Ｒｅｇｕｌ.Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ.３２（２）：２１０－８（２０００），Ｗａｎｇ Ｗ.“Ｌｙｏｐｈｉｌｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓｏｌｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ.”Ｉｎｔ.Ｊ.Ｐｈａｒｍ.２０３（１－２）：１－６０（２０００），Ｃｈａｒｍａｎ ＷＮ“Ｌｉｐｉｄｓ，ｌｉｐｏｐｈｉｌｉｃ ｄｒｕｇｓ，ａｎｄ ｏｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ－ｓｏｍｅ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｃｏｎｃｅｐｔｓ.”Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ.８

９（８）：９６７－７８（２０００），Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．“Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ｆｏｒ ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ”ＰＤＡ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ Ｔｅｃｈｎｏｌ．５２：２３８－３１１（１９９８）及びその引用文献を参照のこと。

【０５４６】

１つの実施形態によれば、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、治療剤として使用され得る。そのような剤は一般的に、対象における疾患又は病状を診断し、予後を予測し、モニターし、治療し、軽減し、及び／又は予防するために使用されるであろう。治療レジメンは、対象、例えばヒト患者、又は障害を罹患している（又は進行の危険性下での）他の哺乳類を、標準方法を用いて同定することにより実施される。抗－ＣＤ３ε抗体及び／又は活性化可能抗体製剤は、対象に投与され、そして一般的に、ＣＤ３εとのその結合に起因する効果を有するであろう。多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体製剤、例えば、いくつかの実施形態によれば、その複数の標的抗原のための高い特異性及び高い親和性を有する製剤が、対象に投与され、そして一般的に、標的とのその結合に起因する効果を有するであろう。抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の投与は、Ｔ細胞上のＣＤ３εの結合を介してＴ細胞を活性化することができる。抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の投与は、ＣＤ３－介在Ｔ細胞活性化を、アゴナイズするか、刺激するか、活性化するか、及び／又は結合することができる。

【０５４７】

一般的に、疾患又は障害の緩和又は治療は、疾患又は障害に関連する１又は２以上の症状又は医学的問題の軽減を包含する。例えば、癌の場合、治療的有効量の薬剤が、次の現象の１つ又は組合せを達成することができる：癌細胞の数を低減させ；腫瘍サイズを低減させ；末梢器官中への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで低減させ、及び／又は停止するために）；腫瘍増殖を、ある程度まで阻害し；及び／又は癌に関連する１又は複数の症状を、ある程度まで軽減する。いくつかの実施形態によれば、本開示の組成物は対象、例えばヒト又は他の哺乳類、例えば非ヒト霊長類、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、家畜、作業動物又は動物園の動物における疾患又は障害の開始又は再発を妨げるために使用され得る。用語、対象及び患者は、本明細書においては、交換可能的に使用される。

【０５４８】

本開示の治療的有効量の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体とは、一般的に、治療目的を達成するのに必要な量に関する。上述のように、これは、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体と、その標的抗原との間の結合相互作用であり得るものであり、特定の場合、ＣＤ３－介在Ｔ細胞活性化をアゴナイズし、刺激し、活性化し、及び／又は増強する。投与される必要がある量は、さらに、その特異的抗原に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の結合親和性に依存し、そしてまた、投与される抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、それが投与される他の対象の自由体積から枯渇される速度に依存するであろう。本開示の多抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の治療的有効用量の通常の範囲は、非制限的例によれば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。いくつかの実施態様によれば、本開示の多抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体の治療的有効用量は、非制限的例によれば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重から約５～１０ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。通常の投与頻度は例えば、週２度～週１度であり得る。

【０５４９】

治療の有効性は、特定の障害を診断するか又は治療するための何れか既知の方法に対応

して決定される。所望の特異性を有する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体のスクリーニング方法は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）及び当該技術分野において知られている他の免疫学的媒介技法を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【０５５０】

別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、標的の局在化及び／又は定量化に関する当核分野で公知の方法に使用される（例えば、適切な生理学的サンプル内の１又は２以上の標的のレベルの測定への使用、診断方法への使用、タンパク質のイメージングへの使用、等）。所定の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体、又は抗体由来の抗原結合ドメインを含むその誘導体、フラグメント、類似体若しくは相同体は、薬理学的活性化合物（この後、「治療剤」と称する）として使用される。

【０５５１】

別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、標準技法、例えば免疫親和性、クロマトグラフィー又は免疫沈降により、１又は２以上の標的を単離するために使用される。二以上の標的に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体（又はそのフラグメント）は、例えば所定の治療レジメンの効率を決定するために、臨床学的試験手順の一部として組織におけるタンパク質レベルをモニターするために、診断的に使用される。検出は、検出可能物質への抗体のカップリング（すなわち、物理的結合）により促進され得る。検出可能物質の例は、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、発光物質、及び放射性物質を包含する。適切な酵素の例は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼを包含し；適切な補欠分子族複合体の例は、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンを包含し；適切な蛍光物質の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジンアミンフルオレセイン、塩化ダンシル又はフィコエリトリンを包含し；発光物質の例は、ルミノールを包含し；生物発光物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンを包含し；及び、適切な放射性物質の例は、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓは又は^{3}Ｈを包含する。

【０５５２】

さらなる別の実施形態によれば、二以上の標的に対する抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける１又は２以上の標的（又はそのフラグメント）の存在を検出するための剤として使用され得る。いくつかの実施形態によれば、前記抗体は、検出可能標識を含む。抗体はポリクローナル又はいくつかの実施形態によれば、モノクローナルである。損なわれていない抗体又はそのフラグメント（例えば、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ、又はＦ（ａｂ）$_2$）が使用される。プローブ又は抗体に関しての用語「標識された」とは、プローブ又は抗体に検出可能物質をカップリングする（すなわち、物理的に連結する）ことによるプローブ又は抗体の直接的標識化、及び直接的に標識される別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接的標識化を包含することが意図される。関接的標識化の例は、蛍光標識された二次抗体を用いての一次抗体の検出、及び蛍光標識されたストレプタビジンにより検出され得るよう、ビオチンによる抗体の末端標識化を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、対象から単離された組織、細胞及び生物学的流体、並びに対象内に存在する組織、細胞及び流体を包含することが意図される。従って、血液、及び血液の画分又は成分、例えば血清、血漿又はリンパ液は、用語「生物学的サンプル」の使用法内に含まれる。すなわち、本開示の検出方法は、インビトロで及びインビボで生物学的サンプルにおけるタンパク質を検出するために使用され得る。例えば、分析タンパク質の検出のためのインビトロ技法は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット、免疫沈降、及び免疫蛍光を包含

する。イムノアッセイを行うための手順は、例えば“ＥＬＩＳＡ：Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ”，Ｖｏｌ．４２，Ｊ．Ｒ．Ｃｒｏｗｔｈｅｒ（Ｅｄ．）Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，１９９５；“Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ”，Ｅ．Ｄｉａｍａｎｄｉｓ ａｎｄ Ｔ．Ｃｈｒｉｓｔｏｐｏｕｌｕｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，１９９６；及び“Ｐｒａｃｔｉｃｅ ａｎｄ Ｔｈｅｏｒｙ ｏｆ Ｅｎｚｙｍｅ Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙｓ”，Ｐ．Ｔｉｊｓｓｅｎ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，１９８５に記載される。さらに、分析タンパク質の検出のためのインビボ技法は、標識された抗－分析タンパク質抗体を、対象中に導入することを包含する。例えば、抗体は、対象におけるその存在及び位置が標準のイメージング技法により検出され得る放射性マーカーにより標識され得る。

【０５５３】

本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、種々の診断及び予防製剤において有用である。１つの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、１又は２以上の前述の障害を発症する危険性がある患者に投与される。１又は２以上の障害に対する患者又は器官の素因は、遺伝子型、血清学的または生化学マーカーを用いて決定され得る。

【０５５４】

本開示の別の実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、１又は２以上の前述の障害に関連する臨床学的徴候を有するものとして診断されたヒト個人に投与される。診断に基づいて、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、臨床学的徴候の効果を軽減するか、又は逆転するために結合される。

【０５５５】

抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、患者サンプルにおける１又は２以上の標的の検出に有用であり、従って、診断剤としても有用である。例えば、本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、患者サンプルにおける１又は２以上の標的レベルを検出するために、インビトロアッセイ、例えばＥＬＩＳＡに使用される。

【０５５６】

１つの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、固体支持体（例えば、マイクロタイタープレートのウェル）上に固定される。固定された抗体及び／又は活性化可能抗体は、試験サンプルに存在することができる任意の標的のための捕捉抗体として作用する。固定された抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体と患者サンプルとの接触の前、固体支持体は、分析物の非特異的吸着を妨げるために、ブロッキング剤、例えば乳タンパク質により洗浄され、かつ、処理される。

【０５５７】

続いて、ウェルが、抗原を含むことが疑われる試験サンプルにより、又は標準量の抗原を含む溶液により処理される。そのようなサンプルは、例えば病理診断であると思われる循環抗原のレベルを有する疑いのある対象からの血清サンプルである。試験サンプル又は標準を洗い流した後、固体支持体が、検出的に標識される二次抗体により処理される。標識された二次抗体は、検出抗体として作用する。検出可能標識のレベルが測定され、そして試験サンプル中の標的抗原の濃度が、標準サンプルから得られる標準曲線との比較により決定される。

【０５５８】

インビトロ診断アッセイにおいて抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体

、及び／又は多重特異的活性化可能抗体を用いて得られる結果に基づいて、標的抗原の発現レベルに基づいて患者における疾患を分類することが可能であることが理解されるであろう。所定の疾患に関して、血液サンプルが、疾患の進行での種々の段階で、及び／又は、疾患の治療処理における種々の点で、診断される対象から採取される。進行又は治療の各段階のために統計学的に有意な結果を提供するサンプル集団を用いて、各段階で特徴的であると思われる抗原の濃度範囲が指定される。

【０５５９】

抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、診断及び／又はイメージング方法に使用され得る。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インビトロ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インビボ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、インサイチュ方法である。いくつかの実施形態によれば、そのような方法は、エクスビボ方法である。例えば、酵素的に切断可能なＣＭを有する活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、ＣＭを切断できる酵素の存在又は不在を検出するために使用され得る。そのような活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、所定の宿主生物の所定の細胞又は組織における多重特異的活性化可能抗体（すなわち、多重特異的活性化可能抗体の切断に起因する抗体）の測定される蓄積を通して、酵素活性（又は、いくつかの実施形態によれば、増加された還元ポテンシャルの環境、例えばジスルフィド結合の還元を提供できる環境）のインビボ検出（例えば、定性的又は定量的）を包含する診断に使用される。活性化された多重特異的抗体のそのような蓄積は、組織が酵素活性（又はＣＭの性質に依存して、高められた還元ポテンシャル）を発現するのみならず、また組織が、活性化された抗体が結合する少なくとも１つの標的を発現することを示唆する。

【０５６０】

例えば、ＣＭは、腫瘍の部位で、ウイルス又は細菌感染の部位で、生物学的に限られた部位（例えば、膿瘍、器官等において）で、及び同様の部位で見出されるプロテアーゼのためのプロテアーゼ基質であるよう選択され得る。ＡＢの少なくとも１つは、標的抗原に結合するものである。当業者に知られている方法を用いて、検出可能標識（例えば、蛍光標識又は放射性標識又は放射性トレーサー）が、多重特異的抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＡＢ又は他の領域に結合され得る。適切な検出可能標識は、上記スクリーニング方法に論じられており、そして追加の特定の例が下記に提供される。その活性が目的の疾患組織において高められているプロテアーゼと共に、疾患状態のタンパク質又はペプチドに対して特異的な少なくとも１つのＡＢを用いて、活性化可能抗体は、組織への疾患組織の高められた相対的結合速度を示し、ここでＣＭ特異的抗体は、検出レベルで存在しないか、又は疾患組織においてよりも低いレベルで存在するか、又は不活性である（例えば、酵素前駆体（ｚｙｍｏｇｅｎ）形で、又は阻害剤との複合体形で）。小タンパク質及びペプチドは腎濾過システムにより血液から急速にクリアランスされるので、ＣＭに対して特異的な酵素は検出レベルで存在しない（又は非疾患組織においては低レベルで存在するか、又は不活性コンホメーションで存在する）ので、疾患組織における活性化された多重特異的抗体の蓄積が、非疾患組織と比較して増強される。

【０５６１】

別の例によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける切断剤の存在又は不在を検出するために使用され得る。例えば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が酵素による切断に対して感受性なＣＭを含む場合、多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける還元状態の存在を検出するために（定性的に又は定量的に）使用され得る。別の例においては、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が還元剤による切断に対して感受性なＣＭを含む場合、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、サンプルにおける還元状態の存在を検出するために（定性的に又は定量的に）使用され得る。それらの方法での分析を促進するために、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、検出可能に標識され得、そして支持体（例えば、固体支持体、例えばスライド又はビーズ）に結合され得る。検出可能

標識は、切断に続いて放出されない活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の一部に配置され得、例えば検出可能標識は、クエンチされる蛍光標識、又は切断が生じるまで、検出できない他の標識であり得る。アッセイは例えば、固定された、検出可能的に標識された活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と、酵素及び／又は還元剤を含むことが疑われるサンプルとを、切断が生じるのに十分な時間、接触し、次に、過剰のサンプル及び混入物を除去するために洗浄することにより実施され得る。次に、サンプルにおける切断（例えば、酵素又は還元剤）の存在又は不在が、サンプルとの接触の前、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の検出可能シグナルの変化、例えばサンプルにおける切断剤による活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体の切断のために検出可能シグナルの存在及び／又は上昇により評価される。

【０５６２】

そのような検出方法は、切断される場合、多重特異的活性化可能抗体の少なくとも１つのＡＢを結合できる標的の存在又は不在の検出を提供するよう適合され得る。従って、アッセイは、切断剤の存在又は不在、及び目的の標的の存在又は不在を評価するよう適合され得る。接断剤の存在又は不在は、上記のような多重特異的活性化可能抗体の検出可能レベルの存在及び／又は不在により検出され得、そして標的の存在又は不在は、標的－ＡＢ複合体の検出により、例えば検出可能に標識された抗－標的抗体の使用により検出され得る。

【０５６３】

活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体はまた、例えばプロテアーゼ切断による活性化可能抗体の活性化の検証のために現場イメージング、及び特定の標的への結合においても有用である。現場イメージングは、生物学的サンプル、例えば細胞培養物又は組織切片におけるタンパク質分解活性及び標的の局在化を可能にする技法である。この技法を用いて、検出可能標識（例えば、蛍光標識）の存在に基づいて、所定の標的への結合及びタンパク質分解活性の両者を認識することが可能である。

【０５６４】

それらの技法は、疾患部位（例えば、腫瘍組織）又は健康組織に由来する何れかの凍結された細胞又は組織において有用である。それらの技法はまた、新鮮な細胞又は組織サンプルにおいても有用である。

【０５６５】

それらの技法によれば、活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体は、検出可能標識により標識される。検出可能標識は、蛍光色素（例えば、蛍光団、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、ローダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標））、近赤外（ＮＩＲ）色素（例えば、Ｑｄｏｔ（登録商標）ナノクリスタル）、コロイド金属、ハプテン、放射性マーカー、ビオチン、及び増幅試薬、例えばストレプトアビジン、又は酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ及びアルカリホスファターゼ）であり得る。

【０５６６】

標識された活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体と共にインキュベートされたサンプルにおける標識の検出は、サンプルが標的を含み、そして多重特異的活性化可能抗体のＣＭに対して特異的であるプロテアーゼを含むことを示唆する。いくつかの実施形態によれば、プロテアーゼの存在は、広範囲のプロテアーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されるそれらを用いて、及び／又はプロテアーゼに対して特異的である剤、例えばプロテアーゼマトリプターゼ（ＭＴ－ＳＰ１）に対して特異的であり、そしてＭＴ－ＳＰ１のタンパク質分解活性を阻害する、抗体、例えばＡ１１を用いて、確認され得る；例えば、２０１０年１１月１１日に公開された国際公開第２０１０／１２９６０９号を参照のこと。広範囲のプロテアーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されるそれらを使用すること、及び／又はより選択的阻害剤を用いることによる同じアプローチが、プロテアーゼ、又は活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体のＣＭに対して特異的な種類のプロテアーゼを同定するために使用され得る。いくつかの実施形態によれば、標的の存在は

、標的に対して特異的である剤を用いて確かめられ得るか、又は検出可能標識が標識されていない標的と競合され得る。いくつかの実施形態によれば、標識されていない活性化可能抗体及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、標識された二次抗体又はより複雑な検出システムによる検出と共に使用され得る。

【０５６７】

類似する技法がまた、インビボイメージングのためにも有用であり、ここで対象、例えば哺乳類、例えばヒトにおける蛍光シグナルの検出は、疾患部位が標的を含み、そして多重特異的活性化可能抗体のＣＭに対して特異的であるプロテアーゼを含むことを示唆する。

【０５６８】

それらの技法はまた、多重特異的活性化可能抗体におけるプロテアーゼ特異的ＣＭに基づいて、種々の細胞、組織及び生物におけるプロテアーゼ活性の検出、同定又は特徴づけのために、キットに、及び／又は試薬としても有用である。

抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び/又は多重特異的活性化可能抗体の治療的投与及び製剤

【０５６９】

本開示に従った治療実体の投与が、改善された移転、送達、耐性及び同様のものを提供するために製剤中に組込まれる、適切な担体、賦形剤及び他の剤と共に投与されるであろうことは理解されるであろう。多数の適切な製剤は、全ての薬剤師に知られている処方に見出され得る：Ｂｌａｕｇ，Ｓｅｙｍｏｕｒによる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１５ｔｈ ｅｄ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９７５）），特に、Ｃｈａｐｔｅｒ８７。それらの製剤は例えば、粉末、ペースト、軟膏、ジェリー、ワックス、オイル、脂質、脂質（カチオン又はアニオン性）含有小胞（例えば、リポフェクチン（商標））、ＤＮＡ結合体、無水吸収性ペースト、水中油及び油中水エマルジョン、エマルジョンカーボワックス（種々の分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル及び半固体混合物含有カーボワックスを包含する。前述の混合物の何れでも、本開示に従っての治療及び療法において適切であるが、但し、製剤中の活性成分は、製剤により不活性化されず、そして製剤は投与経路と生理学的に適合し、且つ許容できるべきである。また、薬剤師に良く知られている、製剤、賦形剤及び担体に関連する追加の情報については、またＢａｌｄｒｉｃｋ Ｐ.“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：ｔｈｅ ｎｅｅｄ ｆｏｒ ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ｇｕｉｄａｎｃｅ.”Ｒｅｇｕｌ.Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ.３２（２）：２１０－８（２０００），Ｗａｎｇ Ｗ.“Ｌｙｏｐｈｉｌｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓｏｌｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ.”Ｉｎｔ.Ｊ.Ｐｈａｒｍ.２０３（１－２）：１－６０（２０００），Ｃｈａｒｍａｎ ＷＮ“Ｌｉｐｉｄｓ，ｌｉｐｏｐｈｉｌｉｃ ｄｒｕｇｓ，ａｎｄ ｏｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ－ｓｏｍｅ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｃｏｎｃｅｐｔｓ.”Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ.８９（８）：９６７－７８（２０００），Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ.“Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ｆｏｒ ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ”ＰＤＡ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ Ｔｅｃｈｎｏｌ.５２：２３８－３１１（１９９８）及びそこにおける引用文献を参照のこと。

【０５７０】

いくつかの実施形態によれば、抗－ＣＤ３ε抗体、結合された抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物（本明細書において集合的に治療薬（単数又は複数）と称する）は、１又は２以上の追加の剤と共に、又は追加の剤の組合せと共に投与される。適切な追加の剤は、意図される用途のための現医薬品及び／又は外科的療法を包含する。例えば、治療薬（単数又は複数）は、追加の化学療法剤又は抗－腫瘍

剤と共に使用され得る。例えば、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、単一の治療組成物中に配合され、そして治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、同時に投与される。いくつかの実施態様では、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、お互い別々であり、例えば個々は、別々の治療用組成物中に配合され、そして治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、同時に投与され、又は治療薬及び追加の剤は、治療レジメンの間、異なった時点で投与される。例えば、治療薬（単数又は複数）は、追加の剤の投与の前に投与され、治療薬（単数又は複数）は、追加の剤の投与に続いて投与されるか、又は治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、交互に投与される。本明細書に記載される場合、治療薬（単数又は複数）及び追加の剤は、単回投与又は複数回投与で投与される。

【０５７１】

いくつかの実施形態によれば、追加の剤は、治療薬（単数又は複数）にカップリングされるか、又は他方では、結合される。

【０５７２】

適切な追加の剤は、意図される用途（すなわち、死滅化、細胞増殖の防止、ホルモン療法又は遺伝子療法）によって選択される。そのような剤は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：医薬剤、毒素、毒素のフラグメント、アルキル化剤、酵素、抗生物質、代謝拮抗剤、抗増殖剤、ホルモン、神経伝達物質、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、オリゴヌクレオチド、アンチセンスＲＮＡ、アプタマー、診断薬、放射線不透過性色素、放射性同位体、蛍光性化合物、磁気標識、ナノ粒子、マーカー化合物、レクチン、細胞膜透過性を変化させる化合物、光化学化合物、小分子、リポソーム、遺伝子治療ベクター、ウイルスベクター、及び同様のもの。最終的に、剤の組合せ、又は異なった種類の剤の組合せが使用され得る。

【０５７３】

本開示の抗－ＣＤ３ε抗体、結合された抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物（また、本明細書においては、「治療薬（単数又は複数）」又は「活性化合物」と称する）、及びその誘導体、フラグメント、類似体及び相同体が、投与のために適切な医薬組成物中に組込まれ得る。そのような組成物の調製に包含される原理及び考慮、並びに成分の選択の手引きは、例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ Ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ １９ｔｈ ｅｄ．（Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｉｔｏｒｓ）Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：１９９５；Ｄｒｕｇ Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ：Ｃｏｎｃｅｐｔｓ，Ｐｏｓｓｉｂｉｌｉｔｉｅｓ，Ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ，Ａｎｄ Ｔｒｅｎｄｓ，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｌａｎｇｈｏｒｎｅ，Ｐａ．，１９９４；及びＰｅｐｔｉｄｅ Ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（Ａｄｖａｎｃｅｓ Ｉｎ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．４），１９９１，Ｍ．Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに提供されている。

【０５７４】

そのような組成物は典型的には、抗－ＣＤ３ε抗体、結合された抗－ＣＤ３ε抗体、活性化可能抗体、結合された活性化可能抗体、多重特異的抗体、多重特異的活性化可能抗体及び／又は結合された多重特異的活性化可能抗体組成物、並びに医薬的に許容できる担体を含む。抗体、活性化可能抗体、多重特異的抗体、及び／又は多重特異的活性化可能抗体が、ＡＢドメインのフラグメントを含む場合、標的タンパク質の結合ドメインに対して特異的に結合するＡＢの最小フラグメントが使用され得る。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合するＡＢの能力を保持するペプチド分子が設計され得る。そのようなペプチドは、化学的に合成され得、及び／又は組換えＤＮＡ技法により生成され得る（例えば、Ｍａｒａｓｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：７８８９－７８９３（１９９３）を参照のこと）。

【０５７５】

本明細書において使用される場合、用語「医薬的に許容できる担体（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｃａｒｒｉｅｒ）」とは、医薬投与に適合できる、何れか及びすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びに同様のものを含むことが意図される。適切な担体は、この分野において標準的参考テキストであるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅの最新版に記載されており、それらは参照により本明細書に組込まれる。そのような担体又は希釈剤の適切な例は、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、及び５％ヒト血清アルブミンを包含するが、但しそれらだけには限定されない。リポソーム及び非水性媒体、例えば固定油がまた使用され得る。医薬活性物質のためのそのような媒体及び剤の使用は、当該技術分野においては良く知られている。任意の従来の媒体又は剤が活性化合物と不適合である場合を除き、組成物へのその使用が設計される。

【０５７６】

インビボ投与のために使用される製剤は、無菌であるべきである。これは、無菌濾過膜を通しての濾過により容易に達成される。

【０５７７】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路と適合できるよう製剤化される。投与経路の例は、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（すなわち、局所）、経粘膜、及び直腸投与を包含する。非経口、皮内又は皮下適用のために使用される溶液又は懸濁液は次の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）；緩衝液、例えば酢酸塩、硝酸塩又はリン酸塩、及び張性の調整のための薬、例えば塩化ナトリウム及びデキストロース。ｐＨは、酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムにより調節され得る。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス又はプラスチックから製造される複数回投与バイアルに封入され得る。

【０５７８】

注射使用に適した医薬組成物は、無菌注射溶液又は分散液の即時調製のための無菌水溶液（水溶性）又は分散液、及び無菌粉末を含む。静脈内投与のためには、適切な担体は、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、又はリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）を包含する。すべての場合、組成物は、容易な注射針通過まで無菌で且つ流体であるべきである。それは、製造及び貯蔵の条件下で安定すべきであり、そして微生物、例えば細菌及び菌類の汚染作用に対して保存されるべきである。担体は、例えば水エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール及び同様のもの）及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えばコーティング、例えばレシチンの使用により、分散液の場合、必要とされる粒度の維持により、及び界面活性剤の使用により維持され得る。微生物の活動の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサール及び同様のものにより達成され得る。多くの場合、等張剤、例えば糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを組成物に含むことが適切であろう。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延する剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを、組成物に含むことによりもたらされ得る。

【０５７９】

無菌注射用溶液は、適切な溶媒中、必要とされる量での活性成分を、上記に列挙される成分の１つ又は組み合わせと共に組込むことにより、必要な場合、続いて、濾過滅菌により調整され得る。一般的に、分散液は、基本的分散媒及び上記の列挙されるそれらからの必要とされる他の成分を含む無菌ビークル中に活性化合物を組込むことにより調製される。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合、調製方法は、活性成分及びその前もって滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望する成分を生成する、真空乾燥及び凍結乾

燥である。

【０５８０】

経口組成物は一般的に不活性希釈剤又は食用担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入されるか、又は錠剤に圧縮され得る。経口治療投与のためには、活性化合物は、賦形剤と共に組込まれ、そして錠剤、トローチ又はカプセルの形で使用される。経口組成物はまた、マウスウォッシュとして使用のための液体担体を用いて調製され得、ここで液体担体中の化合物は、経口適用され、そしてスウィッシュされ、そして吐き出されるか、又は飲み込まれる。医薬的に適合できる結合剤、及び／又はアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、ピル、カプセル、トローチ及び同様のものは、次の成分の何れか、又は類似する性質の化合物を含むことができる：結合剤、例えば微晶性セルロース、トラガカントガム又はゼラチン；賦形剤、例えば澱粉又はラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル又はコーンスターチ；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステロート（Ｓｔｅｒｏｔｅｓ）；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化珪素；甘味剤、例えばスクロース又はサッカリン；又は風味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料。

【０５８１】

吸入による投与のためには、化合物は、適切な噴霧剤、例えばガス、例えば二酸化炭素を含む加圧された容器若しくはディスペンサー、又はネブライザーからエアロゾル噴霧の形で送達される。

【０５８２】

全身性投与はまた、経粘膜又は経皮手段によるものであっても良い。経粘膜又は経皮投与のためには、浸透されるべきバリアに適切な浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は一般的に当該技術分野において知られており、そして例えば、経粘膜投与のためには、界面活性剤、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を包含する。経粘膜投与は、鼻腔内スプレー又は坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与のためには、活性化合物は、当該技術分野において一般的に知られているように、軟膏、膏薬、ゲル又はクリーム中に配合される。

【０５８３】

化合物はまた、直腸送達のために、坐剤（例えば、従来の製剤基材、例えばココアバター及び他のグリセリドを含む）又は保持浣腸剤の形で調製され得る。

【０５８４】

１つの実施形態によれば、活性化合物は、身体からの急速な排除に対して化合物を保護するであろう担体、例えば持続／制御放出製剤、例えばインプラント及びマイクロカプセル化送達システムを用いて調製される。生分解性、生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸が使用され得る。そのような製剤の調製方法は、当業者に明らかであろう。

【０５８５】

例えば、活性成分は、例えばコアセルベーション技法により、又は界面重合により調製されるマイクロカプセル、例えばそれぞれコロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）又はマイクロエマルジョン中、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに封入され得る。

【０５８６】

徐放性製剤が調製され得る。徐放性製剤の適切な例は、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを包含し、ここで前記マトリックスは成形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形で存在する。徐放性マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸及びγエチル－Ｌ－グルタノートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－クリコール酸コポリマー、例えばＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール

酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能マイクロスフェア）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸を包含する。ポリマー、例えばエチレン－酢酸ビニル及び乳酸－グリコール酸は１００日間にわたって分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルはより短い期間、タンパク質を放出する。

【０５８７】

材料はまた、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃから市販されている。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体により、感染された細胞に標的化されたリポソームを含む）がまた、医薬的に許容される担体として使用され得る。それらは、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されるように、当業者に知られている方法に従って調製され得る。

【０５８８】

投与の容易性及び投与量の均一性のための単位剤形で経口又は非経口組成物を製剤化することが特に好都合である。単位剤形とは、本明細書において使用される場合、治療される対象のための単位用量として適した物理的に別個の単位を意味し；各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望する治療効果を生成するよう計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の単位剤形の仕様は、活性化合物のユニーク特徴及び達成されるべき特定の治療効果、及び個体の治療のためのそのような活性化合物を配合する技術的に固有の制限により決定され、そしてそれらに直接的に依存する。

【０５８９】

医薬組成物は、投与のための説明書と共に、容器、パック又はディスペンサーに含まれる。

【０５９０】

製剤はまた、治療される特定の徴候のために必要な場合、お互い悪影響を与えない補完的活性を有する、複数の活性化合物を含むことができる。１つの実施形態によれば、又はさらに、組成物は、その機能を増強する剤、例えば細胞毒性剤、サイトカイン、化学療法剤又は増殖阻害剤を含むことができる。そのような分子は、意図される目的のために効果的である量で、組み合わせて適切に存在する。

【０５９１】

１つの実施形態によれば、活性化合物は、併用治療で投与され、すなわち病理学的状態又は障害、例えば自己免疫疾患及び炎症疾患の治療のために有用である他の剤と組合される。用語「組合して（ｃｏｍｉｎａｔｉｏｎ　ｉｎ）」とは、剤が実質的に同時に、すなわち同時に又は連続的に与えられることを意味する。連続的に与えられる場合、第２化合物の投与の開始で、２種の化合物のうち第１の化合物は、治療の部位において効果的濃度でまだ検出できる。

【０５９２】

例えば、併用療法は、１又は２以上の追加の治療剤、例えば下記により詳細に記載されるように、１又は２以上のサイトカイン及び成長因子阻害剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、代謝阻害剤、酵素阻害剤、及び／又は細胞毒性又は細胞増殖抑制剤と共に同時製剤化され、及び／又は同時投与される本開示の１又は２以上の抗体を含むことができる。さらに、本明細書に記載される１又は２以上の治療剤が、本明細書に記載される複数の治療剤と組合して使用され得る。そのような併用治療法は、好都合には、低用量で投与される治療剤を利用し、従って、種々の単独療法に関連する可能な毒性又は合併症を回避する。

【０５９３】

他の実施形態によれば、本開示の１又は２以上の抗体が、１又は２以上の抗炎症剤、免疫抑制剤又は代謝又は酵素阻害剤と同時製剤化され、及び／又は同時投与され得る。本明細書に記載される抗体と組み合わせて使用され得る薬剤又は阻害剤の非制限的例は、１又は２以上の次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：非ステロイド性抗炎症薬剤（ＮＳＡＩＤ）、例えば、イブプロフェン、テニダップ、ナプロキセン、メロキシカム、ピロキシカム、ジクロフェナク、及びインドメタシン；スルファサラジン；コルチコステロイド、例えばプレドニゾロン；サイトカイン抑制性抗炎症薬剤（ＮＳＡＩＤ）

；ヌクレオチド生合成の阻害剤、例えばプリン生合成の阻害剤、葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキサート（Ｎ－［４－［［（２，４－ジアミノ－６－ピリジル）メチル］メチルアミノ］ベンゾイル］－Ｌ－グルタミン酸）；及びピリミジン生合成の阻害剤、例えばジヒドロデヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）阻害剤。

【０５９４】

追加の阻害剤の例は、１又は２以上の次のものを包含する：コルチコステロイド（経口、吸入及び局所注射）；免疫抑制、例えば、シクロスポリン、タクロリムス（ＦＫ５０６）；及びｍＴＯＲ阻害剤、例えば、シロリムス（ラパマイシン－ＲＡＰＡＭＵＮＥ（商標））又はラパマイシン誘導体、例えば、可溶性ラパマイシン誘導体（例えば、エステルラパマイシン誘導体、例えば、ＣＣＩ－７７９）；炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する剤、例えばＴＮＦα又はＩＬ－１（ＥＩＲＡＫ、ＮＩＫ、ＩＫＫ、ｐ３８又はＭＡＰキナーゼ阻害剤）；ＣＯＸ２阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびその変異体；ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばＲ９７３４０１（ホスホジエステラーゼＩＶ型阻害剤）；ホスホリパーゼ阻害剤、例えば細胞質ゾルホスホリパーゼ２の阻害剤（ｃＰＬＡ２）（例えば、トリフルオロメチルケトン類似体）；血管内皮細胞増殖因子又は成長因子受容体の阻害剤、例えばＶＥＧＦ阻害剤及び／又はＶＥＧＦＲ阻害剤；及び血管新生の阻害剤。本開示の抗体と組み合わせて使用するための適切な治療剤は、免疫抑制、例えば、シクロスポリン、タクロリムス（ＦＫ５０６）；ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、シロリムス（ラパマイシン）又はラパマイシン誘導体、例えば可溶性ラパマイシン誘導体（例えば、エステルラパマイシン誘導体、例えば、ＣＣＩ－７７９）；ＣＯＸ２阻害剤、例えば、セレコキシブ及びその変異体；及びホスホリパーゼ阻害剤、例えば細胞質ゾルホスホリパーゼ２の阻害剤（ｃＰＬＡ２）、例えば、トリフルオロメチルケトン類似体２である。

【０５９５】

本開示の抗体と組み合わされ得る治療剤の追加の例は、１又は２以上の次のものを包含する：６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）；アザチオプリンスルファサラジン；メサラミン；オルサラジン；クロロキン／ヒドロキシクロロキン（ＰＬＡＱＵＥＮＩＬ（登録商標））；ペニシラミン；アウロチオマレイン（筋肉内及び経口）；アザチオプリン；コルヒチン；β－２アドレナリン受容体アゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール）；キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）；クロモグリケート；ネドクロミル；ケトチフェン；イプラトロピウム及びオキシトロピウム；ミコフェノール酸モフェチル；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体阻害剤；及びアドレナリン作動薬。

【０５９６】

本明細書において引用されるすべての出版物及び特許文献は、そのような各出版物又は文書が具体的且つ個別に参照により本明細書に組込まれることが示されているかのように、参照により本明細書に組込まれる。出版物及び特許文献の引用は、何れか関連先行技術であり、それが内容又は日付に関する承認を構成するものではない。本発明は現在、書面による説明により記載されてきたが、当業者は、本発明が様々な実施形態で実施され得、そして前述の記載及び下記実施例が例示の目的であって、特許請求の範囲を制限するものではないことを理解するであろう。

【実施例】

【０５９７】

実施例１．活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体マスキング部分

【０５９８】

この実施は、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のそれらの標的への結合を低減するためのマスキング部分（ＭＭ）の同定を記載する。

ＭＡＣＳ１及びＭＡＣＳ２選択

【０５９９】

抗－ＣＤ３ε抗体ＳＰ３４（また、本明細書においては、ＳＰ３４抗体とも称する）を、２００５年５月２６日に公開されたＰＣＴ国際公開第２００５／０４７４６１号、及び

２００９年１月２９日に公開された国際公開第２００９／０１４７２６号に記載される細菌ディスプレイ技法に類似する方法を用いて、６×１０^{10}個のメンバーを有する大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）中の円形に順列変異した外膜タンパク質ＯｍｐＸ中に挿入されるペプチドライブラリーをスクリーンするために使用した。選択は、２回の磁気活性化細胞分離（ＭＡＣＳ）、続く２種の異なった蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）に基づく選択ストラテジーを包含した。図１は、選択工程の間、ＭＡＣＳ及びＦＡＣＳ集団についての一般的な命名方法を示す磁気活性化細胞分離（ＭＡＣＳ）は、「Ｍ」により示され、そして蛍光活性化細胞分別（ＦＡＣＳ）選択は、「Ｆ」により示される。略号の順序は、選択／分別の順序であり、そして番号は、集団が受ける選択／分別のタイプの回数を示す。例えば、Ｍ２Ｆ３集団は、２回のＭＡＣＳ選択、続いて３回のＦＡＣＳ選択を受けた。所定の集団を得るために選択を受ける出発集団は、命名法における最も右のソートインジケーターのＮ－１であると想定される。例えば、Ｍ２Ｆ３集団を生成するために分別された集団は、Ｍ２Ｆ２集団であったと想定される。

【０６００】

初期ＭＡＣＳ（Ｍ１）を、１００ｎＭの濃度で、プロテイン－Ｇ Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ カタログ番号 １０００３Ｄ）及びＳＰ３４抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手できる、カタログ番号５５６６１０）を用いて行った。Ｍ１については、６×１０^{11}個の細胞を、結合するためにスクリーンし、そして６．６×１０^{7}個の細胞を収集した。２回目のＭＡＣＳ分別（Ｍ２）を、次の相違点を伴って、第１回目と同様の方法で行った。ＳＰ３４抗体を添加し、５０ｎＭの最終濃度にし、そして合計４．５×１０^{11}個の細胞を、結合のためにスクリーンし、そして３．１×１０^{5}個の細胞を収集した。

ＦＡＣＳ選択

選択番号１

【０６０１】

すべてのＦＡＣＳ選択に関して、５０μｌの誘発された培養物を、回転沈降し（５分@３０００×ｇ）、示される濃度の抗体により標識した。Ｍ２に関しては、ＭＡＣＳ２ＦＡＣＳ１（Ｍ２Ｆ１）、及びＭＡＣＳ２ＦＡＣＳ２（Ｍ２Ｆ２）選択細胞を、５００μｌのＰＢＳ、０．５％ＢＳＡ中、１ｎＭのＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ カタログ番号 ５３０２５）により標識し、そして陽性細胞の上位０．５％を、ＦＡＣＳＡＲＩＡＩ装置（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて、蛍光活性化細胞分別（ＦＡＣＳ）により分別した。Ｍ２分別に関しては、３×１０^{6}個の細胞を分別し、そして５０００個の細胞を集めた。続く分別に関しては、少なくとも１×１０^{6}個の細胞を分別した。ＭＡＣＳ２ＦＡＣＳ３（Ｍ２Ｆ３）集団を、本明細書に記載のようにして分別し、但し、１００ｎＭの非標識アイソタイプ対照抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ カタログ番号 ５５６６５７）の添加を伴う。最終回のＭＡＣＳ２ＦＡＣＳ４（Ｍ２Ｆ４）のＦＡＣＳ選択を、以前と同様に分別し、但し抗－マウスＩｇＧ－４８８二次１１００（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ カタログ番号 ３１５－４８６－０４５）により標識された非標識ＳＰ３４抗体を用いて標識し、ＭＡＣＳ２ＦＡＣＳ５（Ｍ２Ｆ５）集団をもたらした。最終Ｍ２Ｆ５集団は、１００ｎＭの可溶性ヒトＣＤ３εタンパク質（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ カタログ番号 １０９７７－Ｈ０８Ｈ）の存在下で、１ｎＭのＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８結合の阻害を実証することにより、ＳＰ３４を特異的に結合することが確証された。１００個の個々のクローンを、配列分析のために選択し、そして９１個の解釈可能なデータを得た。結果は、表７に要約される。

【表９】

表７．選択番号１　Ｍ２Ｆ５配列

ペプチド名称	ペプチド配列（出現率（occurrence)）
14995	YSLWGCEWGCDRGLY(73)（配列番号371）
15003	GYRWGCEWNCGGITT(8)（配列番号372）
15253	YSACEMFGEVECCFC(7)（配列番号373）
15263	WYSGGCEAFCGILSS(2)（配列番号374）
15286	GYSGGCEFRCYQLYS(1)（配列番号375）

選択番号２

【０６０２】

すべてのＦＡＣＳ選択に関して、５０μｌの誘発された培養物を、回転沈降し（５分@３０００×ｇ）、そして示される濃度の抗体により標識した。Ｍ２、Ｍ２Ｆ１及びＭ２Ｆ１及びＭ２Ｆ２分別に関しては、細胞を、５００μｌのＰＢＳ、０．５％ＢＳＡ中、１０ｎＭのＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８により標識し、本明細書に記載されるような１００ｎＭの非標識アイソタイプ対照抗体、及び結合剤の上位１０％、３８％、及び６０％を、それぞれ分別した。それぞれの場合、約3×10^{6}個の細胞を分別した。２０個の個々のクローンを、配列分析のために選択し、そして１９個の解釈可能なデータを得た。結果は、表８に要約される。

【表１０】

表８．選択番号２　Ｍ２Ｆ２配列

配列名称	ペプチド配列
15855	KFCHCGYYCRVCTLK(1)（配列番号376）
15856	LGCNNLWGNEFCHPV(1)（配列番号377）
15858	GHPCWGNESYCHTHS(1)（配列番号378）
15859	GNNKWCNKPCKCWNK(1)（配列番号379）
15860	VYYCGGNESLCGERR(1)（配列番号380）
15861	WMTFGCEFSCGTDEW(1)（配列番号381）
15862	VYHWGCEYDCFFNDM(1)（配列番号382）
15863	FSGCCRGWYNCCHRG(1)（配列番号383）
15864	FMCQQRMWGNEFCHQ(1)（配列番号384）
15865	MMYCGGNEVLCGPRV(1)（配列番号385）
15866	TYSKCRYTVKCTKHN(1)（配列番号386）
15867	WYSGGCEAFCGILSS(2)（配列番号387）
15868	KYHCTRTSACCTKHH(1)（配列番号388）
15869	NCFDPYMLLTYSCNS(1)（配列番号389）
15870	GMCGNLWGDESRCWW(1)（配列番号390）
15857	SCWDPYMMMNYICNI(3)（配列番号391）

細胞ペプチド特徴づけに基づいて

【０６０３】

８個のペプチド（選択番号１　Ｍ２Ｆ５から５個及び選択番号　Ｍ２Ｆ２集団から３個）を、細胞に対するさらなる特徴づけのために選択した。個々のクローンを、本明細書に

記載されるような１００ｎＭの非標識アイソタイプ対照抗体の存在下で、１００、１０、１及び０．１ｎＭのＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８により標識した。各クローンを、別々に、ｙＰｅｔＭｏｎａにより標識し、ペプチドの細胞表面発現レベルを定量化し、発現基準化結合の計算を可能にした。

発現基準化結合＝平均Ｆａｂ蛍光／平均ｙＰｅｔＭｏｎａ蛍光

そして、それは、

平均ｙＰｅｔＭｏｎａ蛍光＝ペプチド発現レベル

とされる。

【０６０４】

ヒトＣＤ３εとのＳＰ３４の相互作用を阻害する結合ペプチドの能力を確証するために、各クローンを、１００ｎＭのヒトＣＤ３εの存在下で、１ｎＭのＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８により標識した。結果は、表９に要約される。評価されたすべてのペプチドは、ＳＰ３４－ｄｙｌｉｇｈｔ－４８８に対して特異的に結合し、そして過剰の遊離ヒトＣＤ３εにより結果が阻害された。

【表１１】

表９．個々のＳＰ３４結合クローンの発現基準化結合

標識	14995	15003	15253	15263	15286	15860	15864	15865
100 nM SP34	0.51	0.69	2.53	2.28	1.72	4.55	1.88	2.24
10 nM SP34	0.11	0.39	0.98	0.69	0.66	1.72	0.63	1.08
1 nM SP34	0.13	0.20	0.68	0.35	0.42	0.52	0.36	0.79
0.1 nM SP34	0.08	0.11	0.55	0.24	0.28	0.48	0.15	0.21
1 nM SP34 + 100 nM hCD3ε	0.08	0.12	0.53	0.34	0.34	0.51	0.30	0.26

実施例２．活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体

【０６０５】

この実施例は、本開示の活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の生成を記載する。

【０６０６】

ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合コンストラクトのための発現ベクターを、標準分子生物学技法を用いて、アセンブリーした。簡単に述べると、ＳＰ３４　ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）領域をコードするＤＮＡフラグメントを、鋳型として、合成されたＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）配列を用いて、プライマーＣＸ２００５及びＣＸ２００８により増幅した。Ｆｃドメインをコードするを、プライマーＣＸ２００７及びＣＸ２００６を用いて、ｐＦＩＬ－ＣＨＩｇ－ｈＧ１ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）から増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そしてプライマーＣＸ２００５及びＣＸ２００６により増幅し、続けて、ＥｃｏＲＩ及びＮｏｔＩ制限部位を用いて、ｐＯＰ　Ｈｙｇ発現ベクター（修飾されたｐＣＤＮＡ３．１発現ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ））中にクローニングし、抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃを形成した。抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－ＦｃをコードするＤＮＡフラグメントを、次の差異を伴って、類似する態様で生成した。ＰＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）をコードするＤＮＡフラグメントを、プライマーＣＸ２００１及びＣＸ２００４を用いて増幅し、そしてＦｃフラグメントをコードするＤＮＡを、プライマーＣＸ２００２及びＣＸ２００３を用いて増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そしてプライマーＣＸ２００１及びＣＸ２００２を用いて増幅した。すべてのプライマー配列は、表１０に示される。抗体Ｓ

Ｐ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃは、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞に結合するＳＰ３４ＩｇＧの能力に類似する親和性を伴って、Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞に結合することが見出された。図４Ａ－４Ｃは、ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ抗体及び本開示の活性化可能抗体を示す。

【０６０７】

抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃをまた、カニクイザル（また、Ｃｙｎｏとして本明細書において言及される）ＣＤ３εに結合するそれらの能力について試験した。抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－ＦｃがカニクイザルＣＤ３εに結合できるかどうかを決定するために、ＥＬＩＳＡに基づく結合アッセイを実施した。Ｃ末端でポリヒスチジン親和性標識を有する組換えカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ＣＤ３ε（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、カタログ　９００４７－Ｃ０８Ｈ）を、９６ウェル平底プレート（Ｍａｘｉｓｏｒｂ　Ｎｕｎｃ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ１２－５６５－２２６）上で５０μｌのＰＢＳ（ＰＢＳ、Ｇｉｂｃｏ　Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ２００１２－０４３）に、０．１μｇ／ｍｌの濃度で一晩、４℃で被覆した。プレートを、ウェル当たり２５０μｌのＰＢＳ－Ｔ（０．０５％でのＴｗｅｅｎ２０）により、３度洗浄し、２００μｌのＰＢＳ－Ｔ　２％ＢＳＡ（ＢＳＡ　Ｆｒａｃｔｉｏｎ　Ｖ、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、製品ＢＰ１６００－１）により、周囲温度で１時間ブロックし、そしてウェル当たり２５０μｌのＰＢＳ－Ｔにより３度洗浄した。５０μｌ／ウェルを用いて、抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ（９５％以上のモノマーに精製された）を、ＰＢＳ－Ｔ２％ＢＳＡ中に３７ｎＭ～０．０１７ｎＭに希釈された濃度範囲で、１時間、周囲温度でインキュベートした。プレートを、ウェル当たり２５０μｌのＰＢＳ－Ｔにより３度洗浄し、ＰＢＳ－Ｔ　２％ＢＳＡ（Ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ　ＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ　Ｍｏｕｓｅ　Ａｎｔｉ－Ｈｕｍａｎ　ＩｇＧ、Ｆｃγ　Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、カタログ　２０９－０３５－０９８）中に、１／５０００希釈度で希釈された二次抗－ヒトＦｃ－ＨＲＰと共に、周囲温度で３０分間インキュベートし、そしてウェル当たり２５０μｌのＰＢＳ－Ｔにより３度洗浄した。ＨＲＰ基質（ＴＭＢ－ＥＬＩＳＡ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、製品　３４０２９）を、ウェル当たり５０μｌでプレートに２分間にわたって添加し、そして次にウェル当たり５０μｌの１ＭのＨＣｌにより急冷し、その後、Ｔｅｃａｎ　ｉｎｆｉｎｉｔｅ　２００Ｐｒｏ上で４５０ｎＭでの吸光度を読み取り、そしてデータを対数（アゴニスト）－対－応答（３パラメーター）に適合することにより、Ｐｒｉｓｍ　６（Ｇｒａｐｈｐａｄ）により分析した。別のｃｙｎｏ　ＣＤ３ε被覆されたＥＬＩＳＡプレート上で、ＳＰ３４マウス抗体（ＳＰ３４－２、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ　５５１９１６）を被覆し、そして同じ態様で、及び二次抗－マウスＩｇＧ－ＨＲＰ結合（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、カタログ７１５－０３５－１５０）を用いて被覆した。図２Ａ及び２Ｂは、ｓｃＦｖ抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ及びＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＨｖＬｖ）－Ｆｃ、及び抗体ＳＰ３４－２が、０．１～０．３ｎＭの類似するEC_{50}範囲内でカニクイザルＣＤ３εＨＩＳに結合したことを示す。

【０６０８】

活性化可能抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃをコードするベクターを、次の通りに構成した。オーバーラップするフォワードプライマーＣＸ２０１３及びＣＸ２０１４、及びリバースプライマーＣＸ２０１４が、鋳型としてＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃコンストラクトを用いて、活性化可能ｓｃＦｖ抗体を増幅するために使用された。次に、ＤＮＡフラグメントを、ＥｃｏＲＩ及びＢｓｔＸＩ制限部位を用いてＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃベクター中にクローン化した。鋳型としてＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合ベクターを用いて、マスキングペプチド配列を、それぞれ、ペプチド１５００３、１５２６３、１５８６０、１５８６４、及び１５８６５用のフォワードプライ

マーＣＸ２０４１－ＣＸ２０４５、及びリバースプライマーＣＸ２００２を用いて付加し、続いて、ＳｆｉＩ及びＮｏｔＩ制限部位を用いて、クローニングし、活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体をコードする核酸分子を生成した。

【表１２】

表１０．プライマー配列

プライマー名称	プライマー配列
CX2001	ACTTGTCACGAATTCGGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCT(配列番号392)
CX2002	TAGACTCGAGCGGCCGCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAGGCTCTTC(配列番号393)
CX2003	TCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCA(配列番号394)
CX2004	TGGGCATGTGTGAGTTTTGTCAGATGACTTAGGGTCCAGGGAGCCGCCCAGCACGGTCAGCTTGGTGCCTCCGCCGA(配列番号395)
CX2005	TGCACTTGTCACGAATTCGCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGA(配列番号396)
CX2006	TCTAGACTCGAGCGGCCGCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAGGCTCTTCT(配列番号397)
CX2007	TGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCA(配列番号398)
CX2008	TGGGCATGTGTGAGTTTTGTCAGATGACTTAGGGTCCAGGGAGCCGCCAGCAGACACTGTCACGAGGGTGCCCTGGCCCCA(配列番号399)
CX2012	AGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCA(配列番号400)
CX2013	CTAAGTCTTGCACTTGTCACGAATTCGCAAGGCCAGTCTGGCCAAGGGTACCAAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCT(配列番号401)
CX2014	TCCGGGCCACCCATTCCAGTCCCTTGCCAGGGGCCTGGCGCACCCAATTCATGGCGTAGGTGTT(配列番号402)
CX2041	CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGC(配列番号403)
CX2042	CAAGGCCAGTCTGGCCAATGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTCGTCGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGC(配列番号404)
CX2043	CAAGGCCAGTCTGGCCAAGTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGC(配列番号405)
CX2044	CAAGGCCAGTCTGGCCAATTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGC(配列番号406)
CX2045	CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGC(配列番号370)

【０６０９】

SP34 Lv

ヌクレオチド配列

CAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTG（配列番号1）

アミノ酸配列

QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGA
QTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL（配列番号2）

【０６１０】

SP34 Hv

ヌクレオチド配列

GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTT
CACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCA
AGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATC
CTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAG
CTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCT（配列番号3）

アミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSI
LYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA（配列番号4）

【０６１１】

SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

CAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGG
CGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCA
ACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCC
CAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGAC
AGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG
GACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGG
GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGC
CGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAA
CCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGC
CAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCT（配列番号5）

アミノ酸配列

QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGA
QTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSA（配列番号6）

【０６１２】

抗体SP34scFv(LvHv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列

CAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGG
CGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCA
ACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCC
CAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGAC
AGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG
GACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGG
GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGC
CGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAA
CCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGC
CAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG
CCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA

TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAA（配列番号7)

アミノ酸配列
QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGA
QTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK（配列番号8)
【０６１３】
15003-1204-SP34scFv(LvHv)
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号547)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CT]（配列番号9)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない抗体 15003-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号548)]
[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA]（配列番号10)
【０６１４】
活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号549)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC

GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番号11）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体（配列番号550)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号12）

【０６１５】

15263-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号551)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTCGTCGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CT]（配列番号13）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号552)]

[QGQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR

FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA]（配列番号14）

【０６１６】

活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号553)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTCGTCGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番号15）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号554)]]

[QGQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号16）

【０６１７】

15860-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号555)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT

GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CT]（配列番号17）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号556)]
[QGQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA]（配列番号18）
【０６１８】
活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体（配列番号557)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番号19）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc融合体(配列番号558)]
[QGQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号20）

【０６１９】

15864-1204-SP34scFv(LvHv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号559)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CT]（配列番号21)

アミノ酸

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号560)]

[QGQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA]（配列番号22)

【０６２０】

活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号561)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCG
CCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCC
AACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGC
CAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACT
TTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC
GGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCT
GAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC
TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番

号23)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号562)]
[QGQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号24)
【０６２１】
15865-1204-SP34scFv(LvHv)
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号563)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCT]（配列番号25)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(LvHv)（配列番号564)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA]（配列番号26)
【０６２２】
活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(LvHv)-Fc 融合体(配列番号565)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGCAGATCTAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCAGCCTGATTGGCGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGAC

TGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTCACC
ATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTG
CGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTG
CTGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番
号27)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(L
vHv)-Fc融合体（配列番号566)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号28)
【０６２３】
SP34scFv(HvLv)
ヌクレオチド配列
GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTT
CACCTTCAACACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCA
AGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATC
CTGTACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAG
CTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTG
GTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTG
ACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCAC
CGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCG
CCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTC
GGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG（配列番号29)

アミノ酸配列
EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSI
LYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTL
TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVF
GGGTKLTVL（配列番号30)
【０６２４】
抗体 SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体
ヌクレオチド配列
GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTT
CACCTTCAACACCTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCA
AGTACAACAATTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATC
CTGTACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAG

CTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTG
GTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGCTGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTG
ACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCGTGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCAC
CGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAAAGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCG
CCCTGACAATCACTGGCGCCCAGACCGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTC
GGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG
CCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAA（配列番号31）

アミノ酸配列
EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSI
LYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTL
TCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVF
GGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK（配列番号32）
【０６２５】
15003-1204-SP34scFv(HvLv)
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15003-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号567)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TG（配列番号33）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15003-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号568)]
[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL]（配列番号34）
【０６２６】

活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号569)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA（配列番号35）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15003-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体（配列番号570)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号36）

【０６２７】

15263-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号571)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTCGTCGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA

AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TG]（配列番号37）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15263-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号572)]
[QGQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL]（配列番号38）
【０６２８】
活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体（配列番号573)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGTATTCGGGTGGGTGCGAGGCTTTTTGCGGTATTTTGTCGTCGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番号39)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15263-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体（配列番号574)]
[QGQSGQ][WYSGGCEAFCGILSSGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号40)
【０６２９】
15860-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号575)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TG]（配列番号41)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15860-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号576)]
[QGQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL]（配列番号42)
【０６３０】
活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体(配列番号577)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTTTATTATTGCGGTGGGAATGAGAGTCTGTGCGGTGAGAGGAGGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番号43)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15860-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体（配列番号578)]
[QGQSGQ][VYYCGGNESLCGERRGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号44)

【０６３１】
15864-1204-SP34scFv(HvLv)
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号579)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TG]（配列番号45)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15864-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号580)]
[QGQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL]（配列番号46)

【０６３２】
活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc 融合体（配列番号581)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTTATGTGCCAGCAGCGGATGTGGGGGAATGAGTTTTGCCATCAGGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC

TGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番
号47)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15864-1204-SP34scFv(H
vLv)-Fc融合体(配列番号582)]
[QGQSGQ][FMCQQRMWGNEFCHQGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号48)

【０６３３】

15865-1204-SP34scFv(HvLv)

ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番
号583)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TG]（配列番号49)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない15865-1204-SP34scFv(HvLv)（配列番号
584)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL]（配列番号50)

【０６３４】

活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(HvLv)-Fc融合体

ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(

HvLv)-Fc 融合体（配列番号585)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG
GCGGACTGGTGCAGCCTAAGGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAAC
TGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAAGTACAACAATTACGCCACCTACTA
CGCCGACAGCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGATGAACAACCTGA
AAACCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTCTGCCGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCAGGCGGTGGCGGTAGCCAGGC
TGTCGTGACACAGGAAAGCGCCCTGACCACCAGCCCTGGCGAGACAGTGACCCTGACCTGTAGAAGCAGCACAGGCGCCG
TGACCACAAGCAACTACGCCAATTGGGTGCAGGAAAAGCCCGACCACCTGTTCACCGGCCTGATCGGCGGCACCAACAAA
AGGGCTCCAGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCCTGATCGGAGATAAGGCCGCCCTGACAATCACTGGCGCCCAGAC
CGAGGACGAGGCCATCTACTTTTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC
TGGGCGGCTCCCTGGACCCTAAGTCATCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA]（配列番
号51)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さない活性化可能抗体15865-1204-SP34scFv(H
vLv)-Fc融合体(配列番号586)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFA
YWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGT
NKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGSLDPKSSDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号52)

実施例３．性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のインビトロ特徴づけ
【０６３５】
この実施例は、本開示のマスキング部分を含む、本開示の活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体のＣＤ３εに結合する能力を低下させるためのマスキング部分の能力を記載する。
【０６３６】
前述の実施例に記載されるマスキングペプチドがＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃにおける結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞（クローンＥ６－１、ＡＴＣＣ、ＩＢ－１５２）を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，カタログ７２４００－１２０）、１０％熱不活性化－ウシ胎仔血清（ＨＩ－ＦＢＳ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１０４３８－０２６）、１００Ｕ／ｍｌペニシリン及び１００μｇ／ｍｌストレプトマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１５１４０－１２２）において、ＡＴＣＣガイドラインに従って培養した。細胞を遠心分離（２００×ｇ、４℃、５分）により収穫し、そして２％ＨＩ－ＦＢＳ（ＦＡＣＳ緩衝液）を補充されたＰＢＳに再懸濁した。ウェル当たり約１８０，０００個のＪｕｒｋａｔを、９６ウェルＵ底プレートに移し、収穫し、そして５０μｌの一次抗体に再懸濁した。

活性化可能抗体の開始濃度は１μＭであり、続いて１２種の濃度に、３倍連続希釈を実施した。次の活性化可能抗体を試験した：１５００３－１２０４－ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合体；１Ｖ８６０－１２０４－ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合体；１５８６４－１２０４－ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合体；及び１５８６５－１２０４－ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃ融合体；抗体ＳＰ３４ｓｃＦｖ（ＬｖＨｖ）－Ｆｃも同様であった。

【０６３７】

細胞を、振盪しながら、４℃で約１時間インキュベートし、収穫し、そして３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄した。Ｊｕｒｋａｔを、５０μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｅｒ　４８８結合抗－ヒトＩｇＧ　Ｆｃ（１：１００希釈度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品１０９－５４６－０９８）に再懸濁し、そして振盪しながら、４℃で約３０分間インキュベートした。細胞を収穫し、３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄し、そして１２０μｌの最終体積のＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。サンプルを、ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）上に集め、そして生存細胞の中央蛍光強度（ＭＦＩ）を、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を用いて計算した。EC_{50}値を、データを対数（アゴニスト）－対－応答（３パラメーター）に適合する曲線により、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６において計算した。

【０６３８】

図３Ａ～３Ｄは、活性化可能抗体を生成するための、ＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｖ中へのマスキングペプチドの組み込みが、ＣＤ３ε結合のEC_{50}値を、一桁から三桁ｎＭへシフトさせたことを示している。

実施例４．二重特異的活性化可能抗体

【０６３９】

この実施例は、本開示の二重特異的活性化可能抗体の生成、発現及び特徴づけを記載する。

【０６４０】

ベクター構成：重鎖及び軽鎖を別々に、標準分子生物学技法を用いて、哺乳類発現ベクター中にクローニングした。簡単に述べると、目的の領域をコードするＤＮＡフラグメントを、末端に結合するプライマーを用いて増幅した。オーバーラップするフラグメントを組み合わせ、そして必要に応じて隣接プライマーを用いて増幅し、所望の完全領域を構築した。続いて、ＤＮＡフラグメントを、市販の相同組換えキット（ＭＣＬａｂｓ，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）を用いて、発現ベクター中にクローニングした。内部哺乳類発現ベクターは、Ｇ４１８又はヒグロマイシンの選択マーカーを有する、ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎからのｃＤＮＡ３．１（＋）の修飾バージョンである。突然変異は、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ　キット（Ａｇｉｌｅｎｔ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）を用いて導入された。

【０６４１】

二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体を、標準トランスフェクトションキット（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を用いて、哺乳類細胞において発現した。簡単に述べると、２９３細胞を、脂質ベースのシステムを用いて、製造業者により推薦されるプロトロコルに従って、核酸によりトランスフェクトした。二重特異的活性化可能抗体及び二重特異的抗体を、プロテインＡビーズ（ＧＥ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を用いて、細胞を含まない上清液から精製し、そして標準の緩衝液交換カラム（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｔｅｍｅｃｕｌａ，ＣＡ）を用いて濃縮した。

【０６４２】

下記表１１は本開示の種々の二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体についての重鎖及び軽鎖を記載する。

【表１３－１】

表１１．二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体

分子名称	分子	重鎖	軽鎖
CI005	C225v5N297Q-CD3-H-N	pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N	OPP007: LC C225
CI007	3954-1204-C225v5N297Q-CD3-H-N	pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI009	C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N	OPP007: LC C225
CI010	3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3LvHv-H-N	pLW022: HC C225v5N297Q-15003-CD3LvHv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI011	3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI012	C225v5N297Q	pLW006: HC C225v5N297Q	OPP021: LC C225
CI015	C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N	pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N	OPP021: LC C225
CI016	3954-1204-C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N	pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI021	C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N	pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N	OPP021: LC C225
CI022	C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N	pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N	OPP021: LC C225
CI023	3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N	pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI024	3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N	pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI025	IL6RN297Q	pLW078: HC IL6RN297Q	pLW077: LC IL6R
CI026	IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N	pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N	pLW077: LC IL6R

【表１３－２】

CI027	IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW077: LC IL6R
CI028	IL6R 4792 Nsub N297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW079: LC IL6R 4792 Nsub
CI029	4792-1204-IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204 (C040)
CI030	IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW077: LC IL6R
CI031	IL6R 4792 NsubN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW079: LC IL6R 4792 Nsub
CI032	4792-1204-IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204
CI036	4792-1204-IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N	pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N	pLW080: LC IL6R 4792 1204
CI039	3954-2001-C225v5 N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N	pLW101: HC C225v5N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N	LC C225-3954-2001
CI040	3954-2001C225v5 N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N	pLW101: HC C225v5N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N	LC C225-3954-2001
CI048	活性化された二重特異的活性化可能抗体 C225N297Q-*CD3LvHv-H-N	pLW023: HC C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI049	3954-1204-C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N	pLW121: HC C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI050	3954-1204-C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N	pLW122: HC C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204

【表１３－３】

CI051	3954-1204-C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N	pLW123: HC C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI052	C225v5N297Q-mCD3-H-N	pLW100: HC C225v5N297Q-mCD3-H-N	OPP021: LC C225
CI053	3954-1204-C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N	pLW117: HC C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI054	3954-1204-C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N	pLW118: HC C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI055	3954-1204-C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N	pLW119: HC C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI056	3954-1204-C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N	pLW120: HC C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI057	3954-1204-C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N	pLW124: HC C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI058	3954-1204-C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N	pLW125: HC C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N	OPP022: LC C225 3954-1204
CI059	BiTE	BiTE	

【０６４３】

表１２Ａは、各コンストラクトのために使用されるプライマーを提供し、そして表１２Ｂは、使用されるプライマーの配列を提供する。

【表１４Ａ】

表１２Ａ、プライマー

コンストラクト名称	構成に使用されるプライマー
BiTE	oLW017, oLW018
pLW006	oLW006, oLW007
pLW019	oLW048, oLW049, oLW050, oLW051
pLW022	oLW048, oLW061, oLW062, oLW063
pLW023	oLW048, oLW061, oLW062, oLW063
pLW047	oLW048, oLW049, oLW051, oLW098, oLW101, oLW102
pLW048	oLW048, oLW049, oLW051, oLW098, oLW101, oLW103
pLW057	oLW048, oLW056, oLW063, oLW109
pLW077	oLW048, oLW056, oLW115, oLW116
pLW078	oLW048, oLW049, oLW117, oLW118, oLW119, oLW120
pLW080	oLW048, oLW121
pLW083	oLW048, oLW123, oLW124, oLW125
pLW085	oLW048, oLW123, oLW124, oLW125
pLW101	oLW048, oLW151, oLW062, oLW063
pLW117	oLW048, oLW049, oLW178
pLW118	oLW048, oLW049, oLW178
pLW119	oLW048, oLW049, oLW178
pLW120	oLW048, oLW049, oLW178
pLW121	oLW048, oLW049, oLW178
pLW122	oLW048, oLW049, oLW178
pLW123	oLW048, oLW049, oLW178
pLW124	oLW048, oLW049, oLW178
pLW125	oLW048, oLW049, oLW178

【表１４Ｂ】

表１２Ｂ．プライマー配列

プライマー名称	プライマー配列	配列番号
oLW001	CATACACTGGTATCAGCAAAGAACACAGGGTTCTCCAAGGC	412
oLW002	GCCTTGGAGAACCCTGTGTTCTTTGCTGATACCAGTGTATG	413
oLW003	TTTAAAATGAACAGTCTGCAATCTCAGGACACAGCCATATATTACTGTGCC	414
oLW004	GGCACAGTAATATATGGCTGTGTCCTGAGATTGCAGACTGTTCATTTTAAA	415
oLW006	CGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTG	416
oLW007	CACACGGTACGTGCTCTGGTACTGCTCCTCCCG	417
oLW017	CACCCCATTGACGTCAATGGGAG	418
oLW018	GAGGGGCAAACAACAGATGGCTG	419
oLW048	TGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGC	420
oLW049	TGGATGTGCACCAGGTGTGACAGC	421
oLW050	CTGGCTGTCACACCTGGTGCACATCCAGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGG	422
oLW051	AGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTAGGACAGTCAGTTTGGTTCCTCCACC	423
oLW056	ACATCTAGCACCACGCAGCCATAGTAGC	424
oLW061	GTGACCACGGTCTGAGAACCGCCGCCATGATTATCGG	425
oLW062	GGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCC	426
oLW063	CTCTGTTTCAGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTGAGGAGACGGTGACCAGTGTCCC	427
oLW098	AGAACCGCCGCCATGATTATCG	428
oLW101	CGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGG	429
oLW102	CTGGCTGTCACACCTGGTGCACATCCACAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTTATC	430
oLW103	CTGGCTGTCACACCTGGTGCACATCCACAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATG	431
oLW109	CTCCTGCTACTATGGCTGCGTGGTGCTAGATGTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCC	432
oLW115	CTCCTGCTACTATGGCTGCGTGGTGCTAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCC	433
oLW116	GAAGACAGATGGTGCAGCCACCG	434
oLW117	CTGGCTGTCACACCTGGTGCACATCCACAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCG	435
oLW118	GCTAGCACCAAGGGCCCATCG	436
oLW119	GGAAGACCGATGGGCCCTTGG	437
oLW120	GCCCTCTAGACTCGAGCGGCCGCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAG	438
oLW121	GCAGGACCCATACTGGCCAGACTGGCCTTGACATCTAGCACCACGCAGCCATAGTAGC	439
oLW123	GGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCG	440
oLW124	CAGCTGCACCTGGGATCCACCACCTCCTGAGGAGACG	441
oLW125	ACCGATGGGCCCTTGGTGCTAG	442
oLW151	GACCACGGTCTGAGAACCGCCG	443
oLW178	CACCTGGTGCACATCCACAAGGC	444

【０６４４】

二重特異的抗体及び二重特異的活性化可能抗体についての配列が下記に示されている。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体はまた、スペーサー配列も含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、活性化可能抗体のＭＭに直接結合される。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、スペーサー－ＭＭ－ＣＭ－ＡＢのＮ末端からＣ末端への構造配置における活性化可能抗体のＭＭに直接結合される。いくつかの実施態様によれば、活性化可能抗体のＭＭのＮ－末端に直接結合されるスペーサーは、ＱＧＱＳＧＱＧ（配列番号４０７）、ＱＧＱＳＧＱ（配列番号８７）、ＱＧＱＳＧ（配列番号４０８）、

ＱＧＱＳ（配列番号４０９）、ＱＧＱ（配列番号４１０）、ＱＧ（配列番号４１１）及びＱから成る群から選択される。いくつかの実施態様によれば。スペーサーは、アミノ配列ＱＧＱＳＧＱＧ（配列番号４１２）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧＱＳＧＱＧ（配列番号４０７）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧＱＳＧＱ（配列番号８７）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧＱＳＧ（配列番号４０８）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧＱＳ（配列番号４０９）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧＱ（配列番号４１０）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸配列ＱＧ（配列番号４１１）を少なくとも含む。いくつかの実施態様によれば、スペーサーは、アミノ酸残基Ｑを少なくとも含む。

【０６４５】

下記に示される配列のいくつかは、配列番号３６２のスペーサー配列を含むが、当業者は、本開示の多重特異的活性化可能抗体が任意の適切なスペーサー配列、例えばＱＧＱＳＧＱＧ（配列番号４０７）、ＱＧＱＳＧＱ（配列番号８７）、ＱＧＱＳＧ（配列番号４０８）、ＱＧＱＳ（配列番号４０９）、ＱＧＱ（配列番号４１０）、ＱＧ（配列番号４１１）及びＱから成る群から選択されたスペーサー配列を含むことができることを理解している。

【０６４６】

CI005: C225v5N297Q-CD3-H-N

pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATT
CACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTA
AATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACT
GCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAG
CTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCG
GCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTC
ACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCG
TGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTG
CCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTC
GGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCA
GCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGA
GCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGC
CTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTA
TTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号445）

アミノ酸配列
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT
AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL
TCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVF
GGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号446）

【０６４７】

OPP007: LC C225 IL2ss
ヌクレオチド配列
GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号447）

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号448）

【０６４８】

CI007: 3954-1204-C225v5N297Q-CD3-H-N

pLW019: HC C225v5N297Q-CD3HvLv-H-N
ヌクレオチド配列
GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATT
CACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTA
AATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACT
GCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAG
CTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCG
GCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTC
ACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCG
TGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTG
CCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTC
GGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCA
GCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGA
GCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGC
CTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTA
TTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT

ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号445）

アミノ酸配列
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT
AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTL
TCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVF
GGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号446）

【０６４９】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサーを有さない(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列
[スペーサーを有さない（配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)

【０６５０】

CI009: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

pLW023: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW023（配列番号511)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG

CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号451）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW023（配列番号512)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号452）

【０６５１】

OPP007: LC C225 IL2ss

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG

GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号447）

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号448）
【０６５２】
CI010: 3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3LvHv-H-N

pLW022: C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW022（配列番号895)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号453）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW022（配列番号510)]
[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS

ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号454）

【０６５３】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*]（配列番号450）

【０６５４】

CI011: 3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

pLW023: HC C225v5N297Q-15865-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW023（配列番号511)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT

CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号451）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW023（配列番号512)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]（配列番号452）
【０６５５】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]（配列番号450）
【０６５６】
CI012: C225v5N297Q

pLW006: C225v5N297Q
ヌクレオチド配列
CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTT
TAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCG
GCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTT
AAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGC
GTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号455）

アミノ酸配列
QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFF
KMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号456）
【０６５７】
OPP021: LC C225
ヌクレオチド配列
GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号457）

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号458）
【０６５８】
CI015: C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGG
CGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTA
ATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTG
CAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGAC
CGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGG
GTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGC
TGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGA
CCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGA
CAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCA
GCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGA
GCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGC
CTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTA
TTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号459）

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号460）

【０６５９】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT

GTTAG（配列番号457）

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号458）

【０６６０】

CI016: 3954-1204-C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGG
CGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTA
ATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTG
CAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGAC
CGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGG
GTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGC
TGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGA
CCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGA
CAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCA
GCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGA
GCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGC
CTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTA
TTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号459）

アミノ酸配列

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号460）

【０６６１】

OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列
[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０６６２】
CI025: IL6RN297Q

pLW078: HC IL6RN297Q
ヌクレオチド配列
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTA
CAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTT
ATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACTCTAAAAATACACTGTAT
CTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGA
CTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号
465)

アミノ酸配列
QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号466）

【０６６３】

pLW077: LC IL6R

ヌクレオチド配列

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCA
GGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGC
TGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCA
GAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号467）

アミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号468）

【０６６４】

CI026: IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

pLW083: HC IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGG
CGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTA
ATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTG
CAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGAC
CGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGG
GTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGC
TGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGA
CCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGA
CAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCG
GCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGC
AGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGT
CGAGTGACCATTTCCAGAGACAACTCTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGT
GTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC

AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号469）

アミノ酸配列
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS
RVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号470）
【０６６５】
pLW077: LC IL6R
ヌクレオチド配列
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCA
GGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGC
TGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCA
GAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号467）

アミノ酸配列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号468）
【０６６６】
CI027: IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号513)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA
TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC

AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号471）

アミノ酸配列
[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号514)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号472)
【０６６７】
pLW077: LC IL6R
ヌクレオチド配列
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCA
GGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGC
TGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCA
GAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号467)

アミノ酸配列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号468)
【０６６８】
CI029: 4792-1204-IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー（配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号513)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA
TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC
AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号471）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号514)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号472）

【０６６９】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号515)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGAACTATGTACACATATTCATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTA
GCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTT

CAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTC
AGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号473）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号516)]
[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号474）
【０６７０】
CI036: 4792-1204-IL6RN297Q-CD3LvHv-H-N

pLW083: HC AV1N297Q-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGG
CGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTA
ATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTG
CAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGAC
CGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGG
GTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGC
TGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGA
CCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGA
CAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCG
GCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACATGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGC
AGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATGGATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGT
CGAGTGACCATTTCCAGAGACAACTCTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGT
GTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCCAGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号469）

アミノ酸配列
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG

QGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKS
RVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号470）

【０６７１】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号515)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGAACTATGTACACATATTCATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTA
GCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTT
CAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTC
AGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号473）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号516)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号474）

【０６７２】

CI039: 3954-2001-C225v5 N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N

pLW101: HC C225v5N297Q-15865-2001-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号: 507)][スペーサーを有さないpLW101（配列番号517)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTATCTCTTCCGGACTGCTGTCCGGCAGATCCGACAATCACGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGG
TCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACT
ACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGC
ACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGG
ACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGA
GGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCA
GCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGG
CACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTG
AAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATAC
AGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACAC
TGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAG
AGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAA
AGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTA
ACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCG
CGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA
CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号479）

アミノ酸配列

[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないpLW101（配列番号518)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA
VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTV
LGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD
SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQP
SQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYY
CARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号480）

【０６７３】

LC C225-3954-2001

ヌクレオチド配列

[スペーサー（配列番号507)][スペーサーを有さない3954-2001-C225v5（配列番号519)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCC
AGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAG
CATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCG
AAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAA
CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG
AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG
AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG
TTAG]（配列番号481）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号520)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRA
SQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE
LKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号482）

【０６７４】

CI040: 3954-2001-C225v5 N297Q-CD3LvHv-H-N

pLW057: HC C225v5N297Q-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
CAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGG
CGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTA
ATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTG
CAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGAC
CGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGG
GTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGC
TGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGA
CCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGA
CAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCA
GCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGA
GCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGC
CTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTA
TTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGG
CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC
CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号882）

アミノ酸配列
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV
QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG
QGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号883）

【０６７５】
LC C225-3954-2001
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さない3954-2001-C225v5（配列番号519)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCC
AGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAG
AGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAG
CATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCG
AAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAA

CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG
AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG
AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG
TTAG]（配列番号481）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号520)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRA
SQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLE
LKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号482）

【０６７６】

CI021: C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW047（配列番号522)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG
GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTA
TGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGA
AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG
GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGAC
TGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG
TTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC
CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCC
AGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC
TAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号461）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW047（配列番号524)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWA
YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT
KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号462）

【０６７７】

OPP021: LC C225

ヌクレオチド配列

GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号457）

アミノ酸配列

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号458）

【０６７８】

CI022: C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW048（配列番号525)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG
GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTA
TGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGA
AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG
GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGAC
TGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG
TTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC
CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCC
AGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC
TAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC

CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号463）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW048（配列番号526)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWA
YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT
KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号464）
【０６７９】
OPP021: LC C225
ヌクレオチド配列
GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号457）

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号458）
【０６８０】
CI023: 3954-1204-C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N

pLW047: HC C225v5N297Q-15003-CD3HvLv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW047（配列番号522)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GGTTATCGGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGTGGGATTACTACTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG

GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTA
TGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGA
AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG
GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGAC
TGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG
TTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC
CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCC
AGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC
TAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号461）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW047（配列番号524)]

[QGQSGQ][GYRWGCEWNCGGITTGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWA
YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT
KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号462)

【０６８１】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA

CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０６８２】
CI024: 3954-1204-C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N

pLW048: HC C225v5N297Q-15865-CD3HvLv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW048（配列番号525)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG
GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTA
TGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGA
AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG
GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGAC
TGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTG
TTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC
CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCC
AGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC
TAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACC
TGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCT
GGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCA
AAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTAT
TATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号463)

アミノ酸配列
[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないpLW048（配列番号526)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWA
YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT
KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLS
ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARAL
TYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号464）

【０６８３】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)

【０６８４】

CI028: IL6R 4792 Nsub N297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N

pLW085: HC IL6RN297Q-15865_1204-CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号513)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA

TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC
AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号471）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW085（配列番号514)]

[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号472)

【０６８５】

pLW079: LC IL6R 4792 Nsub

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW079（配列番号527)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGAACTATGTACACATATTCATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGCTCAGGTGGAGGCTCGGGCGGTGGGAGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTA
GCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTT
CAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTC
AGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号880)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW079（配列番号528)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号881）
【０６８６】
CI030: IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号529)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGGCGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA
TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC
AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号477）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号530)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号478）
【０６８７】

pLW077: LC IL6R
ヌクレオチド配列
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCA
GGATATTTCTAGTTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGC
TGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTTCAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCA
GAGGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号467）

アミノ酸配列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号468）
【０６８８】
CI031: IL6R 4792 Nsub N297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号529)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGGCGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC
ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA
TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC
AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TAAATGA]（配列番号477）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号530)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号478)
【０６８９】
pLW079: LC IL6R 4792 Nsub
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW079（配列番号527)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGAACTATGTACACATATTCATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGCTCAGGTGGAGGCTCGGGCGGTGGGAGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTA
GCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTT
CAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTC
AGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号880)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW079（配列番号528)]
[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号881)
【０６９０】
CI032: 4792-1204-IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N

pLW087: HC IL6RN297Q-15865_Nsub-CD3LvHv-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号529)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGGCGGTGGGAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCT
CACTGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCT
AACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGC
AAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACT
ATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCT
GAAGCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGAC
TGGAATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACC

ATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTG
CGTCAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCT
CAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTCCGGCCCTCACAGACTCTGAGCCTGACA
TGCACTGTGTCAGGCTACAGCATCACCTCCGATCACGCCTGGAGCTGGGTCAGGCAGCCACCTGGACGCGGCCTGGAATG
GATCGGCTACATTTCTTATAGTGGGATCACCACATACAACCCCTCTCTGAAGAGTCGAGTGACCATTTCCAGAGACAACT
CTAAAAATACACTGTATCTGCAGATGAATAGTCTGCGGGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGCACGGTCTCTGGCC
AGAACTACCGCTATGGACTATTGGGGGCAGGGAAGCCTGGTGACCGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA]（配列番号477）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号530)]
[QGQSGQ][MMYCGGNEVLCGPRVGSSGGSGGSGGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSN
YANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS
LTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS
LARTTAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号478)

【０６９１】

pLW080: LC IL6R 4792 1204

ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号515)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TATGGGTCCTGCAGTTGGAACTATGTACACATATTCATGGATTGCGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCTA
GCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGGGACCGAGTCACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGATATTTCTAGTTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACTATACCTCCAGGCTGCACTCTGGCGTGCCCAGTCGGTT
CAGTGGCTCAGGGAGCGGAACCGACTTCACTTTTACCATCTCAAGCCTGCAGCCAGAGGATATTGCCACATACTATTGTC
AGCAGGGCAATACACTGCCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号473)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW080（配列番号516)]

[QGQSGQ][YGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号474）

【０６９２】

CI048：活性化された CI011

HC C225v5N297Q-*CD3LvHv-H-N

ヌクレオチド配列

CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGCGGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAG
CGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCAC
TGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATTACGCTAAC
TGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAG
GTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATT
GCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGA
GGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAA
GCTGTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGGACTGG
AATGGGTCGCCCGGATCAGATCTAAATACAATAACTATGCCACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTCACCATT
TCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGT
CAGACACGGCAATTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAG
GAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGC
ACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGG
CGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAA
GCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTAT
GATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAC
TCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
ATGA（配列番号878）

アミノ酸配列

SDNHGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGK
AALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT
FNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY
VSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTD
YNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番
号879）

【０６９３】
活性化された軽鎖
ヌクレオチド配列
TCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACG
TGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGC
GCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
ACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTT
TGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT
TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（配列番号483）

アミノ酸配列
SDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号484）
【０６９４】
CI052: C225v5N297Q-mCD3-H-N

pLW100: HC C225v5N297Q-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTT
CACCTTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCA
GCAGCATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTC
CTGCAGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGG
CCAGGGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTG
GTGGTGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGC
CAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA
CACCAACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCT
CCCTGGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAG
CTGGAAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAG
CCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAG
GCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAC
AAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCG
CGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC
CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA（配列番号491）

アミノ酸配列
EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLF
LQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYWGQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINC
QASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTK
LEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSIN
KDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*（配列番号492）

【０６９５】
OPP021: LC C225
ヌクレオチド配列
GATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCA
GAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAA
GCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGC
GAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAATCAA
ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG（配列番号457）

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*（配列番号458）

【０６９６】
CI053: 3954-1204-C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N

pLW117: HC C225v5N297Q-MC01-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW117（配列番号531)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TTGCATCCTATGTGCCATCCTGAGGGTCTGTGCAAGTTTACTCCTGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号493）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW117（配列番号532)]
[QGQSGQ][LHPMCHPEGLCKFTPGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号494）
【０６９７】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450）
【０６９８】
CI054: 3954-1204-C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N

pLW118: HC C225v5N297Q-MC02-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号521)][スペーサーを有さないpLW118（配列番号533)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGT][GCTTGCTCTGATATGGTTTATTGGGGTTCGTGCAGTTGGTTGGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号495)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さないpLW118（配列番号534)]
[QGQSGQG][ACSDMVYWGSCSWLGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号496)
【０６９９】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG

CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０７００】
CI055: 3954-1204-C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N

pLW119: HC C225v5N297Q-MC03-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW119（配列番号535)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GATTGCATTGGATTGGATCATTATTTTCTTGGACCGTGCAGTTCTGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号497）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW119（配列番号536)]
[QGQSGQ][DCIGLDHYFLGPCSSGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号498）
【０７０１】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450）
【０７０２】
CI056: 3954-1204-C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N

pLW120: HC C225v5N297Q-MC04-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW120（配列番号537)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TCTATGTGCACTGAGCAGCAGTGGATTGTGAATCATTGCATTAGTGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG

TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA（配列番号499）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW120（配列番号538)]

[QGQSGQ][SMCTEQQWIVNHCISGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号500）

【０７０３】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０７０４】
CI049: 3954-1204-C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N

pLW121: HC C225v5N297Q-MC05-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW121（配列番号539)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][ATTCATCCGATGTGCCATCCTGAGGGTGTTTGCGTTGCTCTGGATGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号485)

アミノ酸配列
[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないpLW121（配列番号540)]
[QGQSGQ][IHPMCHPEGVCVALDGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA

RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号486）

【０７０５】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]

[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)

【０７０６】

CI050: 3954-1204-C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N

pLW122: HC C225v5N297Q-MC06-2001-mCD3-H-N

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW122（配列番号541)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GATTGCTTTGTGCCTGGGTGGTATTTGGCGGGTCCGTGCGCTCAGGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号487）

アミノ酸配列
[スペーサー（配列番号87)][スペーサーを有さないpLW122（配列番号542)]
[QGQSGQ][DCFVPGWYLAGPCAQGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号488）
【０７０７】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450）
【０７０８】
CI051: 3954-1204-C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N

pLW123: HC C225v5N297Q-MC07-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号521)][スペーサーを有さないpLW123（配列番号543)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGT][GTGTGCCATTCTCGGTTGGAGTGGCTTCTGGGTTGCCAAGGAGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号489)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号407)][スペーサーを有さないpLW123（配列番号544)]
[QGQSGQG][VCHSRLEWLLGCQGGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号490)
【０７０９】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG

CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０７１０】
CI057: 3954-1204-C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N

pLW124: HC C225v5N297Q-MC08-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW124（配列番号545)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][GTGGGTGAGTGCGTTCCGGGTCCGCATGGGTGCTGGATGGCTTATGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG
TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号501）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW124（配列番号546)]
[QGQSGQ][VGECVPGPHGCWMAYGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号502)
【０７１１】
OPP022: LC C225 3954-1204
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449)

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０７１２】
CI058: 3954-1204-C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N

pLW125: HC C225v5N297Q-MC09-2001-mCD3-H-N
ヌクレオチド配列
[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないpLW125（配列番号475)]
[CAAGGCCAGTCTGGCCAA][TGGACGTGCGGAGGTATGGTGTATCTTGCGGGATTCTGCATGGCGGGAGGTGGCTCGAG
CGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATTAGCAGTGGTCTGTTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCGGCGGTTCTGAAG
TGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAAGTCTCTGAAGCTGAGCTGCGAGGCCAGCGGCTTCACC
TTTAGCGGCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAGAGGCCTGGAAAGCGTGGCCTACATCACCAGCAGCAG
CATCAACATTAAGTACGCCGACGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAACGCCAAGAACCTGCTGTTCCTGC
AGATGAACATCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATTCGACTGGGACAAGAACTACTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACAGTGTCCAGCGGTGGAGGTGGTAGTGGTGGAGGAAGTGGAGGTTCAGGAGGTGGAAGCGGTGGTGG

TGGTAGTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGCCTGCCTCTCTGGGCGATAGAGTGACCATCAACTGCCAGG
CCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACC
AACAAGCTGGCCGACGGTGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGTAGCGGCAGAGACAGCAGCTTCACCATCAGCTCCCT
GGAATCCGAGGATATCGGCAGCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACTACCCCTGGACCTTCGGCCCTGGCACCAAGCTGG
AAATCAAAAGAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTG
AGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCT
GGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAG
ATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCG
CTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA]（配列番号503）

アミノ酸配列

[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないpLW087（配列番号476)]

[QGQSGQ][WTCGGMVYLAGFCMAGGGSSGGSGGSGGISSGLLSGRSDNHGGGSEVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCEASG
FTFSGYGMHWVRQAPGRGLESVAYITSSSINIKYADAVKGRFTVSRDNAKNLLFLQMNILKSEDTAMYYCARFDWDKNYW
GQGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQ
SLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCA
RALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK]*（配列番号504）

【０７１３】

OPP022: LC C225 3954-1204

ヌクレオチド配列

[スペーサー(配列番号507)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号509)]

[CAAGGCCAGTCTGGCCAG][TGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTACGGCTCGAGCGGTGG
CAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCC
AGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAAC
ATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCC
GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATT
ATTATTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACTGAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT
CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC
AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG]（配列番号
449）

アミノ酸配列
[スペーサー(配列番号87)][スペーサーを有さないOPP022（配列番号508)]
[QGQSGQ][CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG
TNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC]*（配列番号450)
【０７１４】
CI059: BiTE420

BiTE420
ヌクレオチド配列
GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGTCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCA
GAGCATTGGCACAAACATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGT
CTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCT
GAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAATAATAACTGGCCAACCACATTTGGTGCAGGAACAAAGCTGGAACTGAA
AGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAG
TGCAGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACTAACTATGGAGTACACTGGGTTCGC
CAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGTGGTGGAAACACAGACTATAATACACCTTTCACATC
CAGACTGAGCATCAACAAGGACAATTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAATCTAATGACACAGCCA
TATATTACTGTGCCAGAGCCCTGACCTATTATGACTACGAGTTCGCCTATTGGGGTCAGGGAACCCTGGTTACCGTGTCT
TCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTC
ATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG
TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA
GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACA
TGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTG
GTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCT
GGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAA
ACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCC
TGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTAC
AGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTACACCATCACCACCATCATCACCACTAG（配列番
号505)

アミノ酸配列
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVR
QSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVS
SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR
DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWY
SNRWVFGGGTKLTVL*（配列番号506)
【０７１５】
実施例５．ＣＤ３ε陽性Ｊｕｒｋａｔ細胞に結合するＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃ
【０７１６】
　ＳＰ３４　ｓｃＦｃ　Ｆｖ融合体がＣＤ３ε陽性Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞に結合できるかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞（クローンＥ６－１、ＡＴＣＣ、ＴＩＢ－１５２）を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ７２４００－１２０）、１０％熱不活性化－ウシ胎仔血清（ＨＩ－ＦＢＳ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１０４３８－０２６）、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン及び１００μｇ

／ｍｌのストレプトマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１５１４０－１２２）において、ＡＴＣＣガイドラインに従って培養した。細胞を遠心分離（２００ｘｇ、４℃、５分）により収穫し、そして２％ＨＩ－ＦＢＳ（ＦＡＣＳ緩衝液）により補充されたＰＢＳに再懸濁した。ウェル当たり約２５０，０００個のＪｕｒｋａｔを、９６ウェルＵ底プレートに移し、収穫し、そして５０μｌの一次抗体に再懸濁した。抗体の開始濃度は２００ｎＭであり、続いて、合計８の濃度に、５倍連続希釈を実施した。次の抗体を試験した：ＳＰ３４　ＬｖＨｖ　ｓｃＦｖ　Ｆｃ、ＳＰ３４　ＨｖＬｖ　ｓｃＦｖ　Ｆｃ及びＳＰ３４－２。

【０７１７】

細胞を、振盪しながら、４℃で約２時間インキュベートし、収穫し、そして３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄した。ＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合体により処理されたＪｕｒｋａｔを、５０μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｅｒ　４８８結合　抗－ヒトＩｇＧ　Ｆｃ（１：１００の希尺度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品１０９－５４６－０９８）に再懸濁した。ＳＰ３４－２及びマウスアイソタイプにより処理された細胞を、５０μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７結合抗－マウス　ＩｇＧ（１：１００の希尺度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品７１５－６０５－１５０）に再懸濁した。Ｊｕｒｋａｔを、振盪しながら、４℃で約３０分インキュベートし、収穫し、３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄し、そして最終体積１２０μｌのＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。サンプルをＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）上で分析し、生存細胞の中央蛍光強度（ＭＦＩ）を、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を用いて計算した。EC_{50}値を、データを対数（アゴニス）－対－応答（３パラメーター）に適合する曲線により、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６において計算した。

【０７１８】

図１３Ａ及び１３Ｂは、すべてのＳＰ３４の形式が、類似するEC_{50}値を伴って、ＣＤ３ε　Ｊｕｒｋａｔ細胞に結合することを示す。

実施例６．ＣＤ３εＪｕｒｋａｔ細胞への活性化可能抗－ＣＤ３ε抗体の結合

【０７１９】

前の実施例に記載されるマスキングペプチドがＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃにおける結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を記載のようにして培養し、そしてＦＡＣＳ緩衝液において処理した。ウェル当たり約１００，０００個のＪｕｒｋａｔを、９６ウェルＵ底プレートに移し、収穫し、そして５０μｌの一次抗体に再懸濁した。タイトレーションは、１μＭ又は３３３ｎＭの何れかで開始し、続いて、ＦＡＣＳ緩衝液中で３倍連続希釈した。次の抗体及び活性化可能抗体を試験した：１５００３　１２０４　ＳＰ３４　ＬｖＨｖ　Ｆｃ；１５８６０　１２０４　ＳＰ３４　ＬｖＨｖ　Ｆｃ；１５８６５　１２０４　ＳＰ３４　ＬｖＨｖ、ＳＰ３４　ＬｖＨｖ、１５００３　１２０４　ＳＰ３４　ＨｖＬｖ；１５８６０　１２０４　ＳＰ３４　ＨｖＬｖ　Ｆｃ；１５８６５　１２０４　ＳＰ３４　ＨｖＬｖ、ＳＰ３４　ＨｖＬｖ　Ｆｃ及びマウスＳＰ３４。

【０７２０】

細胞を、振盪しながら、４℃で約１時間インキュベートし、収穫し、そして３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄した。ＳＰ３４　Ｆｃ融合体により処理されたＪｕｒｋａｔを、５０μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｅｒ　６４７結合　抗－ヒトＩｇＧ　Ｆｃ（１：１００の希尺度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品１０９－６０６－００８）に再懸濁した。マウスＳＰ３４により処理された細胞を、５０μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７結合抗－マウスＩｇＧ（１：１００の希尺度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品７１５－６０５－１５０）に再懸濁した。Ｊｕｒｋａｔを、振盪しながら、４℃で約３０分インキュベートし、収穫し、３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄し、そして最終体積１００μｌの２．５μｇ／ｍｌ　７－ＡＡＤ

（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ　５５９９２５）含有ＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。サンプルをＭＡＣＳＱｕａｎｔ（登録商標）Ａｎａｌｙｚｅｒ　１０（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）上に集め、生存細胞の中央蛍光強度（ＭＦＩ）を、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を用いて計算した。EC_{50}値を、データを対数（アゴニス）－対－応答（３パラメーター）に適合する曲線により、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６において計算した。

【０７２１】

図１４Ａ及び１４Ｂは、活性化可能抗体を生成するために、ＳＰ３４　ｓｃＦｖ－Ｆｃ中へのマスキングペプチドの組み込みが、ＣＤ３ε結合についてのEC_{50}値を、１桁から３ケタｎＭにシフトさせたことを示す。

実施例７．ＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞及びＣＤ３ε＋Ｊｕｒｋａｔ細胞への二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合

【０７２２】

前の実施例に記載されるＣＤ３εマスキングペプチドがＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体における結合を阻害できたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーベースの結合アッセイを実施した。

【０７２３】

ＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９－ｌｕｃ２（Ｃａｌｉｐｅｒ）を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ　７２４００－１２０）、０％熱不活性化－ウシ胎仔血清（ＨＩ－ＦＢＳ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１０４３８－０２６）、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、及び１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１５１４０－１２２）において、製造業者のガイドラインに従って培養した。細胞を、細胞解離緩衝液（Ｓｉｇｍａ、カタログＣ５７８９）を用いて解除し、洗浄し、そして５０μｌの一次抗体に再懸濁した。タイトレーションは、図１５Ａ～１５Ｄに示される濃度で開始し、続いてＦＡＣＳ緩衝液中で３倍連続希釈を実施した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を試験した：ＣＩ００５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ０２３（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０２４（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１０（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）。ＳＰ３４　ｓｃＦｖの２つのバージョン、すなわちＣＩ００５、ＣＩ０２３、ＣＩ０２４中、ｓｃＦｖ－対－ＣＩ０１５、ＣＩ０１１、ＣＩ０１０中、ｓｃＦｖを用いる。多重特異的抗体の結合特異性を、抗原名称（この実施例においては、ＥＧＦＲ及びＣＤ３）により示し、そして文字Ｍは、抗原結合のマスキングを示す。

【０７２４】

ＨＴ２９－ｌｕｃ２細胞を、振盪しながら、４℃で約１時間インキュベートし、収穫し、そして３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄した。細胞を、５００μｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７結合抗－ヒトＩｇＧ　Ｆｃ（１：１００の希尺度、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、製品１０９－６０６－００８）に懸濁し、そして振盪しながら、４℃で約３０分インキュベートした。ＨＴ２９－ｌｕｃ２を収穫し、３×２００μｌのＦＡＣＳ緩衝液により洗浄し、そして２．５μｇ／ｍｌの７－ＡＡＤ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ　５５９９２５）を含む、最終体積１００μｌのＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。サンプルを、ＭＡＣＳＱｕａｎｔ（登録商標）Ａｎａｌｙｚｅｒ１０（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）上に集め、そして生存細胞の中央蛍光強度（ＭＦＩ）を、ＦｌｏｗＪｏ　Ｖ１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を用いて計算した。EC_{50}値を、データを対数（アゴニスト）－対－応答（３パラメーター）に適合する曲線により、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６において計算した。

【０７２５】

ＣＤ３εＪｕｒｋａｔへの多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体の結合を、前述のようにして試験した。

【０７２６】
図１５Ａ～１５Ｃは、ＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中へのＣＤ３εマスキングペプチドの組み込みが、ＣＤ３ε結合についてのＥＣ$_{50}$値を、１桁から３桁ｎＭにシフトさせたことを示す。この結合シフトは、ＳＰ３４　ｓｃＦｖの２つのバージョン（すなわち、ＣＩ００５、ＣＩ０２３、ＣＩ０２４中、ｓｃＦｖ－対－ＣＩ０１５、ＣＩ０１１、ＣＩ０１０中、ｓｃＦｖ）を利用する多重特異的活性化可能抗体において明らかであった。さらに、ＥＧＦＲマスキングは、ＥＧＦＲ及びＣＤ３結合の両者について、マスキングされる多重特異的活性化可能抗体においてなお有効である。

実施例８．ＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞及びＣＤ３ε＋Ｊｕｒｋａｔ細胞に対する二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の細胞毒性
【０７２７】
前の実施例に記載されるＣＤ３εマスキングペプチドがＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体において機能できたかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。
【０７２８】
ヒトＰＢＭＣを、凍結アリコート（ＨｅｍａＣａｒｅ，Ｃａｔａｌｏｇ　ＰＢ００９Ｃ－１）として購入するか、又はフィコール密度勾配遠心分離（Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　ｃｅｌｌｓ　ａｎｄ　ｇｒａｎｕｌｏｃｙｔｅｓ　ｆｒｏｍ　ｈｕｍａｎ　ｂｌｏｏｄ．Ｂｏｙｕｍ，Ａ．，Ｓｃａｎｄ．Ｊ．，Ｃｌｉｎ．Ｌａｂ．Ｉｎｖｅｓｔ．２１　Ｓｕｐｐｌ，９７，７７－８９（１９６８）を参照のこと）を通して、健康なドナー（Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒ）から入手された軟膜から単離した。ヒトＰＢＭＣを、白壁の９６ウェルプレート中、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス、５％熱不活性化ヒト血清（Ｓｉｇｍａ、カタログＨ３６６７）及び１００Ｕ／ｍｌのペニシリン及び１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンにおいて、ＥＧＦＲ発現ＨＴ２９－ｌｕｃ２細胞と共に、１０：１のＰＢＭＣ：ＨＴ２９－ｌｕｃ比で同時培養した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを試験した：ＣＩ００５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ０２３（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０２４（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１０（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）。さらに、ＥＧＦＲ抗体（ＣＩ０１２）及びアイソタイプを、単一濃度で陰性対照として使用した。エフェクター細胞、標的細胞及び抗体の添加の後の合計体積は、１５０μｌであった。４８時間後、ＣｙｔｏＴｏｘ－Ｇｌｏ（商標）Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ　Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）の発酵性ペプチド基質をプレートに直接添加し、放出されるプロテアーゼ活性を測定した。発光を、Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｍ２００　Ｐｒｏ（Ｔｅｃａｎ）上で、基質添加の５０分後に測定した。結果は、未処理の値のバックグラウンドで差し引いた後の発光で表され、そして対数（アゴニスト）－対－応答（３パラメーター）の曲線適合分析を用いてプリズムにプロットされた。
【０７２９】
図１６Ａ及び１６Ｂは、ＥＧＦＲ及びＣＤ３εマスキングされた多重特異的活性化可能抗体が、非マスキング対照と比較して細胞毒性ＥＣ$_{50}$をシフトさせることを示す。このシフトは、ＳＰ３４　ｓｃＦｖの２つのバージョン、すなわちＣＩ０２３及びＣＩ０２４中、ｓｃＦｖ－対－ＣＩ００１及びＣＩ０１０中、ｓｃＦｖを利用する多重特異的活性化可能抗体においては明らかであった。

実施例９．ＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞及びＣＤ３ε＋Ｊｕｒｋａｔ細胞への一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合
【０７３０】
ＣＤ３ε及びＥＧＦＲマスキングが多重特異的活性化可能抗体における結合を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。ＣＤ

３ε＋Ｊｕｒｋａｔ細胞及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞への結合は、以下の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体について、以前に記載されたように実施した：ＣＩ００５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００７（Ｍ－ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００８（ＥＧＦＲ／Ｍ１－ｈＣＤ３）、ＣＩ００９（ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１０（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ１－ｈＣＤ３）及びＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）。

【０７３１】

図１７Ａ及び１７Ｂは、ＥＧＦＲマスキングが、ＣＤ３εマスキングの存在（ＣＩ０１０、ＣＩ０１１）及び不在（ＣＩ００７）下でＥＧＦＲ結合のEC_{50}をシフトさせることができることを示す。両ＣＤ３εマスキングが、ＥＧＦＲマスキングの存在（ＣＩ０１０、ＣＩ０１１）及び不在（ＣＩ００８、Ｃ００９）下で、ＣＤ３ε結合のEC_{50}をシフトさせることができる。

実施例１０．一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体のＥＧＦＲ依存性細胞毒性

【０７３２】

ＣＤ３ε及びＥＧＦＲマスキングが多重特異的活性化可能抗体における細胞死滅化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。ＥＧＦＲ依存性細胞死滅化を、前述のようにして、ＰＢＭＣ及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９ｌｕｃ細胞を同時培養することにより評価した。ＥＧＦＲ非依存性細胞死滅化を、ＰＢＭＣと、ＥＧＦＲ陰性Ｕ２６６細胞系（ＡＴＣＣ、カタログＴＩＢ－１９６）とを同時培養することにより評価した。Ｕ２６６細胞を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス、０％熱不活性化－ウシ胎仔血清、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン及び１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンにおいて、ＡＴＣＣガイドラインに従って培養した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを試験した：ＣＩ００５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００７（Ｍ－ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００９（ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）。同時培養条件及び細胞毒性の定量化は、前の実施例に記載されている。

【０７３３】

図１８Ａ及び１８Ｂは、ＥＧＦＲ＋ＨＴ２９－ｌｕｃ２細胞の死滅化が、多重特異的活性抗体におけるＥＧＦＲ及びＣＤ３結合の両者をマスキングすることにより、最大限弱められることを示す。対照的に、ＥＧＦＲ陰性Ｕ２６６細胞の死滅化は、同一の同時培養条件下で検出不可能であった。

実施例１１．一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体のＥＧＦＲ依存性初代Ｔ細胞活性化

【０７３４】

ＣＤ３ε及びＥＧＦＲマスキングが多重特異的活性化可能抗体における初代Ｔ細胞活性化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。ＰＢＭＣ及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９ｌｕｃ２の同時培養条件は前の実施例に記載されている。２４時間のインキュベーションの後、培養物を、Ｕ底プレートに移し、そして残存する細胞を、０．２５％トリプシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ２５２００－０５６）により分離した。トリプシン活性を、３体積のＦＡＣＳ緩衝液の添加により停止し、そしてその細胞懸濁液を、同じＵ底プレートに移した。収穫の後、細胞を、５０μｌの抗－ＣＤ６９　ＰＥ／抗－ＣＤ８　ＡＰＣ－Ｖｉｏ７７０カクテル（抗－ＣＤ６９　ＰＥ、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ５５５５３１；抗－ＣＤ８　ＡＰＣ－Ｖｉｏ７７０、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、カタログ１３０－０９６－５６Ｉ）、ＡＰＣ－Ｖｉｏ７７０アイソタイプ対照（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、カタログ１３０－０９９－６３ＶＩＩ）、又はＰＥアイソタイプ対照（ＢＤ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ３４０７６１）の何れかに再懸濁した。すべての抗体は、製造業者の推薦する濃度で使用された。細胞を、振盪しながら、４℃で１時間、染色し、収穫

し、そして２．５μｇ／ｍｌの７－ＡＡＤを有する１００μｌの最終体積のＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。サンプルを、ＭＡＣＳＱｕａｎｔ（登録商標）Ａｎａｌｙｚｅｒ １０（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）上に集め、そして活性化を、ＰＥアイソタイプ対照以上にＣＤ６９の発現を有するＣＤ８＋Ｔ細胞の百分率として、ＦｌｏｗＪｏ Ｖ１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）において定量化した。EC_{50}値を、データ対数（アゴニスト）－対－対応（３パラメーター）に適合する曲線により、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ６において計算した。

【０７３５】

図１９は、初代ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化が、多重特異的活性化可能抗体におけるＥＧＦＲ及びＣＤ３結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを示す。

実施例１２．一重及び二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体のＥＧＦＲ非依存性初代Ｔ細胞活性化

【０７３６】

ＣＤ３εマスキングが多重特異的活性化可能抗体におけるＥＧＦＲ非依存性活性化を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。ＰＢＭＣ及びＥＧＦＲ陰性Ｕ２６６同時培養条件は、前の実施例に記載されている。初代ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を、前に記載のようにして、ＣＤ６９染色により評価した。次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を評価した：ＣＩ００５（ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００７（Ｍ－ＥＧＦＲ／ｈＣＤ３）、ＣＩ００９（ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）、ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ２－ｈＣＤ３）。

【０７３７】

図２０Ａ及び２０Ｂは、マスキングされていない二重特異的抗体による標的－非依存性Ｔ細胞活性化がごくわずかであり、そしてこの低い活性度が、抗－ＣＤ３部分のマスキングに基づいて排除されることを示す。

実施例１３．多重特異的活性化可能抗体のｕＰＡ消化がＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９ｌｕｃ２細胞及びＣＤ３＋Ｊｕｒｋａｔ細胞への結合及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９ｌｕｃ２細胞に対する細胞毒性を回復する

【０７３８】

多重特異的活性化可能抗体の活性化を、次の通りに実施した：ＰＢＳ中、多重特異的活性化可能抗体を、ｕＰＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ１３１０－ＳＥ）の添加により切断し、約１μＭの最終濃度にした。消化物を、３７℃で一晩インキュベートし、そして切断を、キャピラリー電気泳動分析（ＧＸ－ＩＩ Ｃａｐｉｌｌａｒｙ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）又はＳＤＳ－ＰＡＧＥのためのアリコートを除くことにより確認した。プロテアーゼ及び切断されたマスキング部分を、プロテインＡ精製により除いた。簡単に述べると、消化されたサンプルを、ＰＢＳにより２ｍｌに希釈し、そして平衡化されたＭａｂＳｅｌｅｃｔ ＳｕＲｅ（商標）ビーズ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、製品１１－００２６－０１ ＡＤ）上に負荷した。ビーズを、５カラム体積（ＣＶ）の１×ＰＢＳ、続いて、５ＣＶの５×ＰＢＳ（５％イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）により補充された）、及び最終的に、５ＣＶの１×ＰＢＳにより洗浄した。抗体を、１０ＣＶの０．１Ｍのグリシン（ｐＨ３．０）により溶出し、そして画分を１Ｍのトリス（ｐＨ８．０）により中和し、プールし、濃縮し、そして緩衝液をＰＢＳに交換した。ＣＤ３ε＋Ｊｕｒｋａｔ細胞及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞への結合、及びＨＴ－２９ｌｕｃ細胞に対する細胞死滅化を、前述のようにして実施した。

【０７３９】

図２１Ａ～２１Ｄは、ｕＰＡ活性化がＥＧＦＲ＋ＨＴ２９－ｌｕｃ２細胞及びｃＤ３＋Ｊｕｒｋａｔ細胞の両者への多重特異的活性化可能ＣＩ０１１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ－ｈＣＤ３）抗体の結合を回復することを示す。さらに、すべての多重特異的活性化可能抗体の

細胞死滅化が、ｕＰＡ活性化により回復される。

実施例１４．異なる基質を取り込む二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体

【０７４０】

異なった基質が二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体のＥＧＦＲ依存性死滅化に影響を及ぼすかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。ＨＴ－２９ｌｕｃ２細胞に対する細胞死滅化を、前述のようにして実施した。

【０７４１】

図２２は、異なった基質を含む、二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体がEC_{50}細胞毒性をシフトさせることを示す。

実施例１５．本実施形態の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体はマウスにおけるＨＴ－２９Ｌｕｃ２腫瘍増殖を妨げる

【０７４２】

この実施例においては、ＥＧＦＲ及びＣＤ３εを標的化する多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体をまた、免疫欠損ＮＯＤ－ｓｃｉｄマウスにおけるＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を妨げる能力について分析した。

【０７４３】

ヒト結腸癌細胞係ＨＴ－２９Ｌｕｃ２を、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ（以前のＣａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）から入手した。新鮮なヒトＰＢＭＣ及びＴ細胞を濃縮したＰＢＭＣを、Ｈｅｍａｃａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｖａｎ Ｎｕｙｓ，ＣＡを通して、ヒトドナーから入手し、そして一晩かけて、ＣｙｏｍＸに輸送した。ＨＴ－２９Ｌｕｃ２細胞を、ＮＯＤ ｓｃｉｄ（ＮＯＤ．ＣＢ１７－Ｐｒｋｄｃ^{ｓｃｉｄ}／Ｊ）マウス（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ，ＭＥ）の右脇膜中に、ヒトＰＢＭＣ及びＴ細胞を濃縮した新鮮なＰＢＭＣと共に皮下移植した。ＨＴ－２９Ｌｕｃ２細胞を、１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ－ｂｒａｎｄ，ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｉｎｃ．Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を含むＭｏＣｙ’ｓ５ｎ培地（ＡＴｃｃ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）において、空気中、５％CO_2の雰囲気下で３７℃にて増殖した。腫瘍細胞を毎週２回、定期的に継代培養した。対数増殖期に細胞を収穫し、そして腫瘍誘発のために周囲温度に保った。

【０７４４】

１つの予防研究において、マウスを、2×10^6個の腫瘍細胞と共に、新鮮な刺激されていないＰＢＭＣ（０日目）を含む、又はそれを含まない細胞懸濁液１００μｌにより皮下接種した。同日、マウスは、静脈内注射により試験又は対照物の第１回投与を受けた（０日目）。腫瘍体積を、デジタルキャリパーを用いて二次元的に、週２度、測定し、そしてその体積を、次の式：$V=0.5a\times b^2$（ここで、ａ及びｂは、それぞれ腫瘍の長径及び短径である）を用いて、mm^3で表した。

【０７４５】

マウスは、表１３に示されるように、グループ分けされ、そして投与された。

表１３．ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植研究についてのグループ及び用量。＊ＢｉＴＥは、０．５ｍｇ／ｋｇ／日で投与された。

【表１５】

グループ	数	腫瘍	PBMC	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	--	PBS	--	q7dx2, iv
2	8	HT-29Luc2	ドナーA	PBS	--	q7dx2, iv
3	8	HT-29Luc2	ドナーA	CI005	0.10	q7dx2, iv
4	8	HT-29Luc2	ドナーA	CI059(BiTE)	0.5*	qdx8, iv

【０７４６】
初期用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２３は、０．１ｍｇ／ｋｇでの多重特異的抗体ＣＩ００５を７日間隔で２回投与し、そして０．５ｍｇ／ｋｇ／日での連続８日間のＣＩ０５９（ＢｉＴＥ）の投与が、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を妨げたことを実証した。
【０７４７】
別の研究において、ＥＧＦＲ及びＣＤ３εを標的化する、多重特異的ＣＩ０４８及び多重特異的活性化可能抗体ＣＩ０１１を、上記方法に類似する方法を用いて、ＨＴ－２９Ｌｕｃ異種移植腫瘍の増殖を妨げるか又は阻害する能力について試験した。グループ及び用量は表１４に示される。この研究におけるエフェクター細胞は、ＰＢＭＣから濃縮された、新鮮な刺激されていないＣＤ３＋Ｔ細胞であり、そして１：１のエフェクター細胞：腫瘍細胞の比で同時に注入された。

表１４．ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植予防研究のためのグループ及び用量
【表１６】

グループ	数	腫瘍	エフェクター細胞	投与の経路/体積	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	ドナーA	SC、5ml/kgのIV投与によるd0での腫瘍への同時投与	PBS	--	d0, d7
2	9	HT-29Luc2	ドナーA		CI048	0.10	d0, d7
3	10	HT-29Luc2	ドナーA		CI011	0.10	d0, d7

【０７４８】
初期用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２４は、ＣＩ０４８多重特異的抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の確立を制限し、そしてＣＩ０１１多重特異的活性化可能抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖を阻害したことを実証した。２６日目でのＰＢＳとＣＩ０１１との効果の差異は、統計学的に有意である（ｐ＜０．０５）。

実施例１６．本実施形態の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体は、マウスにおける確立されたＨＴ－２９Ｌｕｃ２腫瘍の退縮を誘発した
【０７４９】
この実施例においては、ＥＧＦＲ及びＣＤ３εを標的とする、多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体を、ヒトＴ細胞移植ＮＳＧマウスにおける確立されたＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の退縮又は増殖低下を生成する能力について分析した。
【０７５０】
ヒト結腸癌細胞係ＨＴ－２９Ｌｕｃ２を、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｗａ

ｌｔｈａｍ，ＭＡ（以前はＣａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）から入手し、そして実施例１５に記載のようにして培養した。精製された凍結ヒトＰＢＭＣを、Ｈｅｍａｃａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｖａｎ Ｎｕｙｓ，ＣＡを通して、ヒトドナーから入手した。ＮＳＧ（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ Ｉｌ２ｒｇ^{ｔｍ１Ｗｊ１}／ＳｚＪ）マウスを、Ｔｈｅ Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ，ＭＥから入手した。

【０７５１】

腫瘍介入研究の準備のために、各マウスを、１００μｌのＲＰＭＩ＋グルタマックス、血清フリー培地中、２×１０^{6}個のＨＴ－２９Ｌｕｃ２細胞により、右脇腹に皮下接種した。単一ドナー（「Ａ」）由来の以前凍結されたＰＢＭＣを分析し、％ＣＤ３＋Ｔ細胞を決定した。この値を用いて、２：１のＣＤ３＋Ｔ細胞：腫瘍細胞比を達成するのに必要とされるＰＢＭＣの合計数を計算した。このＰＢＭＣの合計数（１，０２０万）を、腫瘍細胞移植の日、各マウスの腹膜中に注入した。

【０７５２】

血液（約１００μｌ）を、ＰＢＭＣ接種の１１日後、すべてのマウスから採血し、フローサイトメトリーにより各マウス内のヒトＴ細胞移植の程度を評価した。完全血液（抗凝固剤、リチウムヘパリン）を、ヒトＣＤ３＋の存在、及び％ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞について分析した。

【０７５３】

腫瘍体積及び体重を、週２度測定し、そして腫瘍体積を実施例１５に記載のようにして計算した。腫瘍接種の１３日後、適切なＴ細胞移植、及び標的サイズ範囲（５０～１００ｍｍ^{3}；平均約７０ｍｍ^{3}）での腫瘍を有するマウスを、ランダムに８のグループに分けた。次の日、処理グループに割り当てられたマウスに、表１５に従ってＩＶ（４ｍｌ／ｋｇ）投与した。

表１５．用量依存性ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植研究のためのグループ及び用量

【表１７】

グループ	数	腫瘍[1]	エフェクター細胞[2,3]	投与経路エフェクター細胞	投与経路化合物	処置	用量(mg/kg)	スケジュール
1	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス	IP	IV	PBS		d1, d8, d15
2	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.003	
3	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.010	
4	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.030	
5	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.10	
6	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.30	
7	8	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	0.10	

１．２００万個のＨＴ２９－Ｌｕｃ２細胞が移植された。

２．ＰＢＭＣ数は、ＣＤ３＋数に対して、及び１：２の腫瘍：ＣＤ＋３細胞の比により正規化された。

３．凍結されたＰＢＭＣは、前刺激なしで、約１３日間、移植可能にされた。

【０７５４】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２５は、ＨＴ－Ｌｕｃ２異種移植腫瘍の増殖に対するＣＩ０４８多重特異的抗体の用量依存性効果を示した。ＣＩ０４８の最も効果的な用量は、０．３ｍｇ／ｋｇであり、これは１００％マウスにおいて持続的で完

全な腫瘍退縮をもたらした。１．１ｍｇ／ｌｇでのＣＩ０４８はまた、非常に有効であり、大部分のマウスは、腫瘍退縮を示した。

【０７５５】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２６は、０．３ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４８多重特異的抗体がＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍を排除し、そして０．１ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４０多重特異的活性化可能抗体が、ＣＩ０４８よりも効果的でないが、しかしＰＢＳ対照と比較して、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍増殖を制限したことを実証した。

【０７５６】

２つのさらなる有効性研究を、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２腫瘍担持のヒトＴ細胞移植ＮＳＧマウスの同じプールから、割り当てられていない動物を用いて設定した。最初の研究を、腫瘍移植後１８日で開始し、１０７ｍｍ^{3}の平均開始腫瘍体積であった。この研究は、ＣＩ０４８多重特異的抗体及びＣＩ０４０多重特異的活性化可能抗体の活性を比較した。マウスを、表１６、グループ１～４に表されるように、グループ分けし、そして投与された。第２の研究を、腫瘍移植後２６日で開始し、１９０ｍｍ^{3}の平均開始腫瘍体積であった。この研究は、ＣＩ０１１多重特異的活性化可能抗体の有効性を評価した。マウスを、グループ分けし、そして表１６、グループ５及び６に示されるようにＩＶ投与した。

表１６．追加の用量依存性ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植アドオン研究のためのグループ及び用量

【表１８】

グループ	数	腫瘍[1]	エフェクター細胞[2,3]	投与経路エフェクター細胞	投与経路化合物	処置	用量(mg/kg)	スケジュール
1	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス	IP	IV	PBS		d1, d8, d15, d22
2	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI048	0.30	
3	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	0.30	
4	7	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI040	1.0	
6	4	HT-29Luc2	1,020万/マウス			PBS	--	d1, d8
7	4	HT-29Luc2	1,020万/マウス			CI011	1.0	

１．２００万個のＨＴ２９－Ｌｕｃ２細胞が移植された。

２．ＰＢＭＣ数は、ＣＤ３＋数に対して、及び１：２の腫瘍：ＣＤ＋３細胞の比により正規化された。

３．凍結されたＰＢＭＣは、前刺激なしで、約１９～２１日間、移植可能にされた。

【０７５７】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２７は、１．０ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４０多重特異的活性化可能抗体及び０．３ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０４８多重特異的抗体が、処理されたマウスの１００％で完全な腫瘍退縮を生成したことを実証した。腫瘍退縮が、０．３ｍｇ／ｋｇのＣＩ０４０を投与されたマウスの大部分で見られた。

【０７５８】

初期処理用量後の腫瘍体積対日数をプロットする図２８は、１．０ｍｇ／ｋｇでのＣＩ０１１多重特異的活性化可能抗体が、ビークル対照と比較して、ＨＴ－２９Ｌｕｃ２異種移植腫瘍増殖を阻害した（ｐ＜０．０５）ことを実証した。

実施例１７．カニクイザルにおける多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体につい

ての最大耐性用量（ＭＴＤ）の決定

【０７５９】

この実施例においては、漸増する用量研究設計を用いて、雄のカニクイザルへの１回のＩＶボーラス投与に続いて、ＣＩ０４８　ＥＧＦＲｘＣＤ３ε多重特異的抗体、及びＣＩ０１１及びＣＩ０４０の２種の多重特異的活性化可能抗体の最大耐性用量を確立した。サルはカンボジア起源のものであり、そして体重は２．５～４ｋｇの範囲であった。ＣＩ０１１及びＣＩ０４０は、プロテアーゼ切断部位のアミノ酸配列においてのみ変化した。ＣＩ０４８、ＣＩ０１１及びＣＩ０４０は、ＣＩ０４８については０．１μｇ／ｋｇ及びＣＩ０１１及びＣＩ０４０については６０μｇ／ｋｇで開始する用量レベルで１匹の動物に、それぞれ投与された。用量は、各物質についてのＭＴＤに達するか又はそれを超えるまで、２～１０倍で増量された。次に、１匹の追加の動物を用いて、ＭＴＤを確認した。各試験動物に１回投与し、そして最低７日間、モニターした。耐性を、臨床的徴候、体重、食物消費、及び血清化学及び血液学を含む検査分析に基づいて評価した。標準的血清化学及び血液学分析のために、順応中、及び投与後４８時間及び７日間、１回、採血を行った。

【０７６０】

嘔吐、隆肉（hunching)、及び食物摂取の低下を含む異常臨床的徴候が、１０μｇ／ｋｇの用量でのマスキングされていないＣＩ０４８多重特異的抗体、及び２００μｇ／ｋｇ以上の用量でのＣＩ０１１又はＣＩ０４０多重特異的活性化可能抗体で観察された。ＣＩ０４８について２０μｇ／ｋｇ、ＣＩ０４０について２００μｇ／ｋｇ以上、及びＣＩ０１１について６００μｇ／ｋｇ以上のＭＴＤで、それらの発現は、存在する場合、一時的であり、そして一般的に、投与後４８時間に限定された。ＭＴＤでの血清化学的所見は、４８時間で、アラニントランスアミダーゼ（ＡＬＴ、肝臓細胞溶解の後、血清中に見出される肝臓酵素マーカー）の軽度～中程度の上昇が含まれ、これは、８日目までに完全に逆転した。６０μｇ／ｋｇでのＣＩ０４８を投与された一匹の動物は、より重症で長期にわたる臨床学的徴候を示し、これは、投与後４８時間で実質的に上昇したＡＬＴ、ＡＳＴ、ビリルビン及び血液尿素窒素と相関する。この動物はまた、投与後１又は４時間で、ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ及びＴＮＦ－αを包含する血清サイトカインの著しい上昇、及び８日目での大規模に拡大したリンパ球集団を有した。ＭＴＤを超えるＣＩ０４８用量での肝臓及び腎臓傷害の所見は、ＥＧＦＲ×ＣＤ３二重特異的分子（ＰＮＡＳ　２０１０，ｖｏｌ．１０７（２８）１２６０５－１２６１０）を用いたＬｕｔｔｅｒｂｕｅｓｅ及び共同研究者により注目されるそれらのものと類似し、そしてＴ細胞介在性組織傷害に起因する可能性がある。

【０７６１】

図２９は、試験物質用量の関数としてのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の投与後４８時間の血清濃度を示す。ＡＬＴの著しい上昇が、６０μｇ／ｋｇでのＣＩ０４８多重特異的抗体で注目された。２０μｇ／ｋｇでのＣＩ０４８の再投与は、２０μｇ／ｋｇでの耐容用量を確立した。６００μｇ／ｋｇの用量でのＣＩ０１１及びＣＩ０４０多重特異的活性化可能抗体の投与は、１０～２０μｇ／ｋｇのＣＩ０４８に関連する血清ＡＬＴ濃度に匹敵する血清ＡＬＴレベルをもたらした。

実施例１８．ＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞及びマウスＣＤ３ε＋ＴＫ１細胞への二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体の結合

【０７６２】

マウスＣＤ３ε及びＥＧＦＲマスキングが多重特異的活性化可能抗体における結合を弱めることができたかどうかを決定するために、フローサイトメトリーアッセイを実施した。マウスＣＤ３ε＋ＴＫ１細胞（ＡＴＣＣ、カタログＣＲＬ－２３９６）を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス、１０％熱不活性化－ウシ胎仔血清、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、及び１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンにおいて、ＡＴＣＣガイドラインに従って培養した。マウスＣＤ３ε＋ＴＫ１細胞及びＥＧＦＲ＋ＨＴ－２９細胞への結合を、

次の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体に対して、前述のようにして実施した：ＣＩ０５２（ＥＧＦＲ／ｍＣＤ３）、ＣＩ０５３（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０１－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５４（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０２－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５５（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０３－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５６（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０４－ｍＣＤ３）、ＣＩ０４９（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０５－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５０（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０６－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５１（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０７－ｍＣＤ３）、ＣＩ０５７（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０８－ｍＣＤ３）及びＣＩ０５８（Ｍ－ＥＧＦＲ／Ｍ０９／ｍＣＤ３）。図３０は、ＥＧＦＲマスキングされた多重特異的活性化可能抗体中へのマウスＣＤ３εマスキングの組み込みは、効果的ＥＧＦＲマスキングを保持しながら、マウスＣＤ３ε結合のＥＣ$_{50}$値をシフトさせたことを実証した。

実施例１９．二重マスキングされた多重特異的活性化可能抗体を標的化するＩＬ６Ｒの特徴付け

【０７６３】

多重特異的活性化可能抗体のＣＤ３ε及びＩＬ６Ｒマスキングが細胞死滅化を弱めるかどうかを決定するために、細胞毒性アッセイを実施した。細胞死滅化を、精製されたヒトＣＤ８＋細胞とＩＬ６Ｒ＋Ｍｏｌｐ－８細胞とを、６：１の比で同時培養することにより評価した。ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞を、Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（登録商標）Ｕｎｔｏｕｃｈｅｄ（商標）Ｈｕｍａｎ　ＣＤ８　Ｔ　Ｃｅｌｌｓキット（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ１１３４８Ｄ）を用いて、陰性選択により、凍結ＰＢＭＣから単離した。Ｍｏｌｐ－８細胞（ＤＳＭＺ、カタログＡＣＣ　５６９）を、ＲＰＭＩ－１６４０＋グルタマックス、２０％熱不活性化－ウシ胎仔血清、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン及び１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンにおいて、ＣＤＭＺガイドラインに従って培養した。以下の多重特異的抗体及び多重特異的活性化可能抗体のタイトレーションを行った：ＣＩ０２６（ＩＬ６Ｒ／ｈＣＤ３）、ＣＩ０２７（ＩＬ６Ｒ／Ｍ－ｈＣＤ３）、ＣＩ０３６（Ｍ－ＩＬ６Ｒ／ｈＣＤ３）及びＣＩ０２９（Ｍ－ＩＬ６Ｒ／Ｍ－ｈＣＤ３）。同時培養条件及び細胞毒性の定量化は、前記実施例に記載されている。

【０７６４】

図３１は、ＩＬ６Ｒ＋Ｍｏｌｐ－８細胞の死滅化が、多重特異的活性化可能抗体におけるＩＬ６Ｒ及びＣＤ３結合の両者をマスキングすることにより最大に弱められることを実証する。

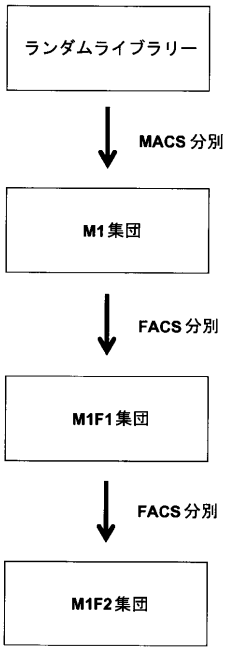
他の実施態様

【０７６５】

本発明はその詳細な説明と併せて説明して来たが、前述の説明は例示であって、特許請求の範囲を限定するものではない。他の側面、利点及び修飾は、添付の特許請求の範囲内である。

【図１】

FIGURE 1



【図２】

FIGURE 2A

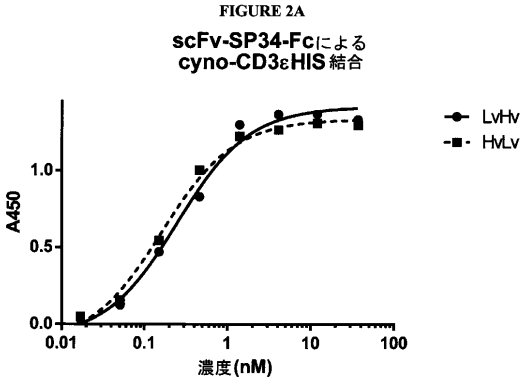
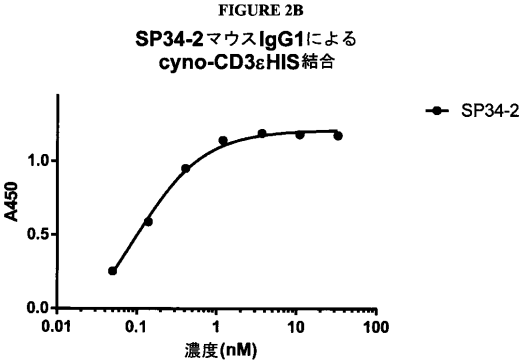
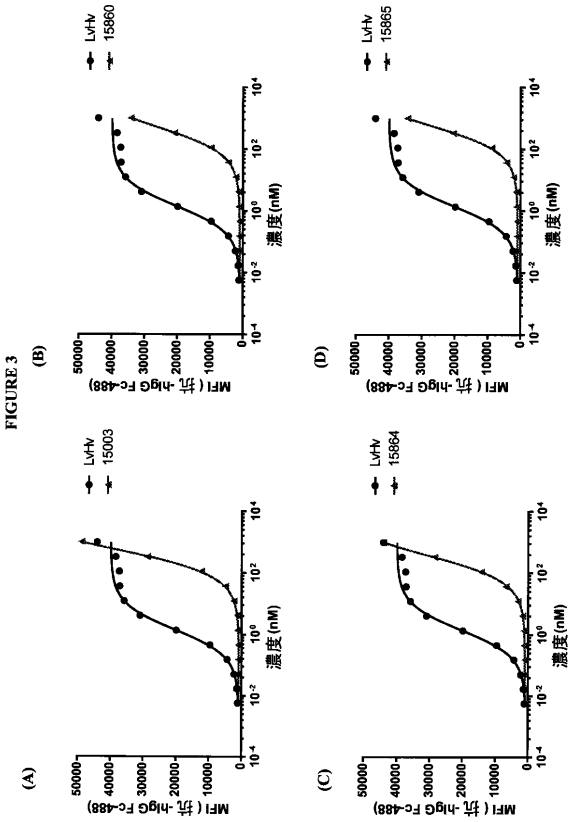


FIGURE 2B



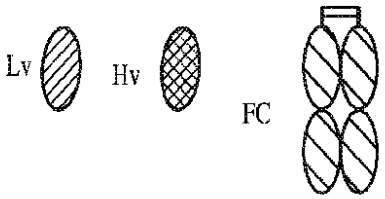
【図３】

FIGURE 3



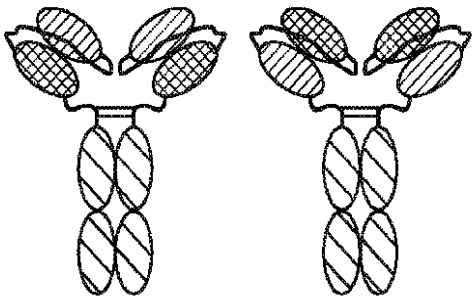
【図４Ａ】

FIGURE 4A



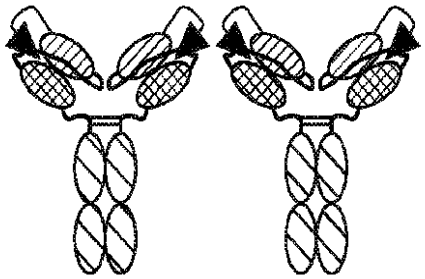
【図４Ｂ】

FIGURE 4B



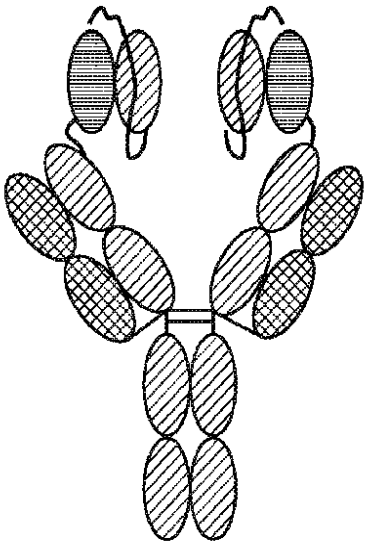
【図４Ｃ】

FIGURE 4C



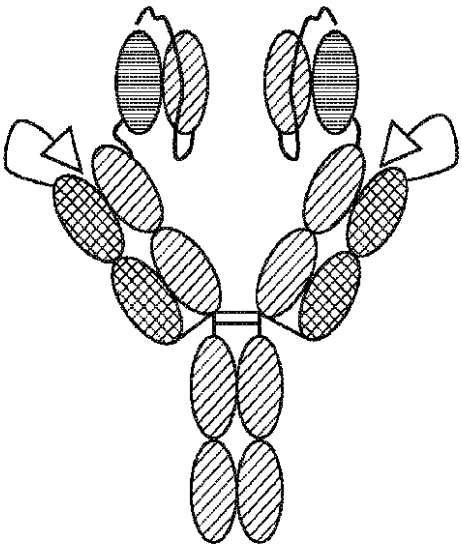
【図５Ａ】

FIGURE 5A



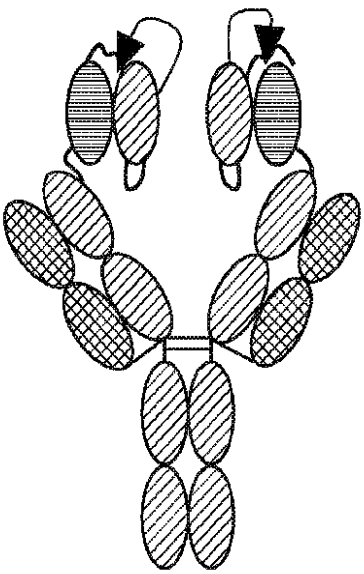
【図５Ｂ】

FIGURE 5B



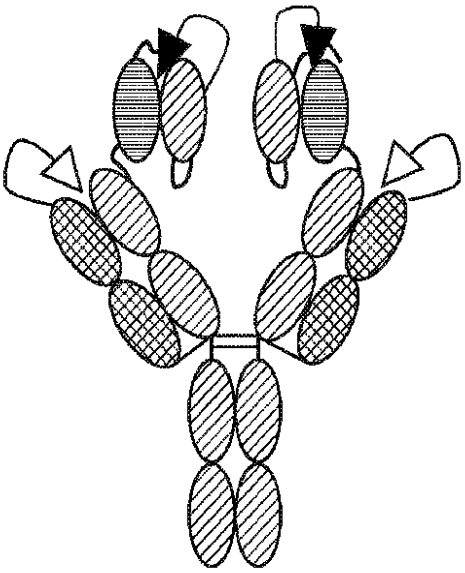
【図５Ｃ】

FIGURE 5C



【図５Ｄ】

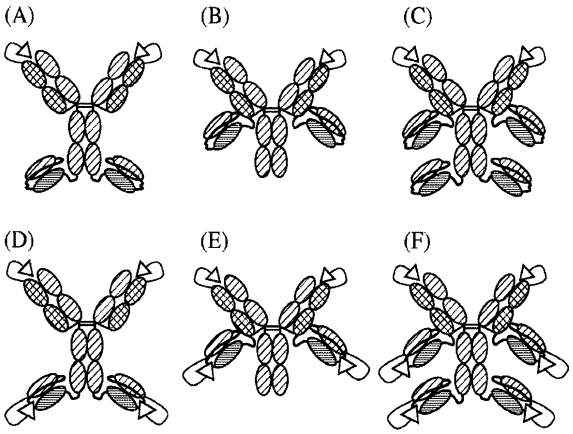
FIGURE 5D



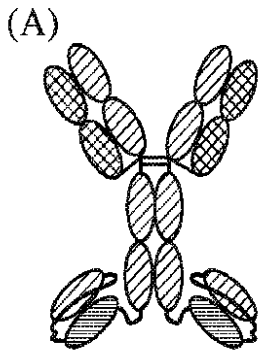
【図６】

FIGURE 6

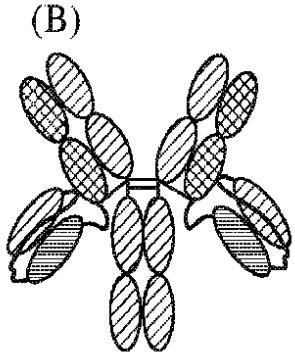
多重特異的活性化可能抗体アレイ：



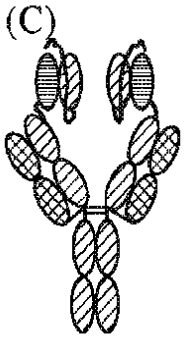
【図７（Ａ）】



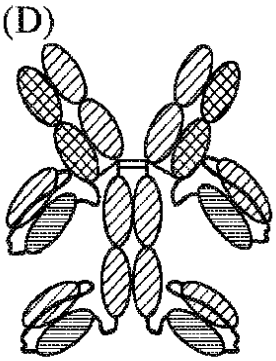
【図７（Ｂ）】



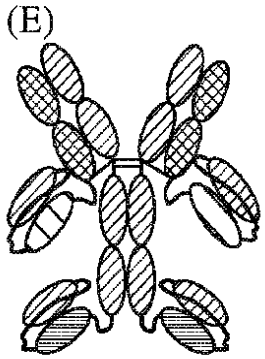
【図７（Ｃ）】



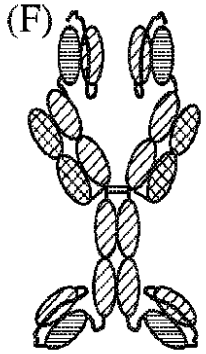
【図７（Ｄ）】



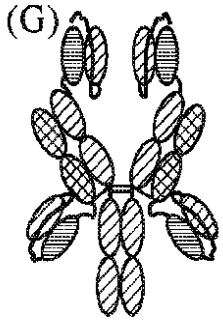
【図７（Ｅ）】



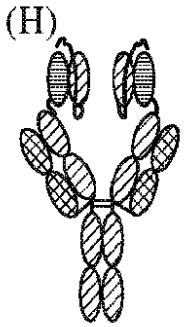
【図７（Ｆ）】



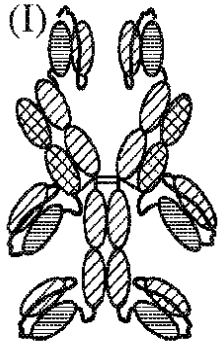
【図７（Ｇ）】



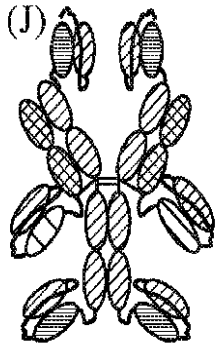
【図７（Ｈ）】



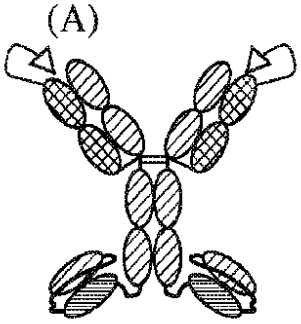
【図７（Ｉ）】



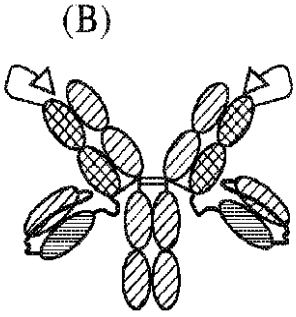
【図７（Ｊ）】



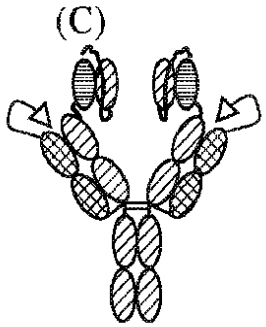
【図８（Ａ）】



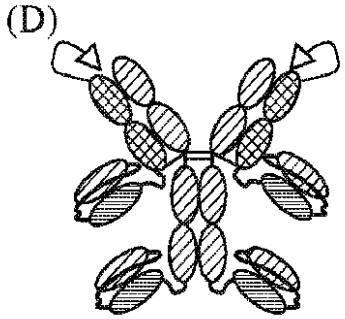
【図８（Ｂ）】



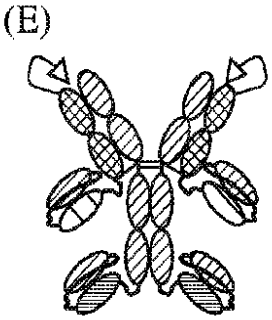
【図８（Ｃ）】



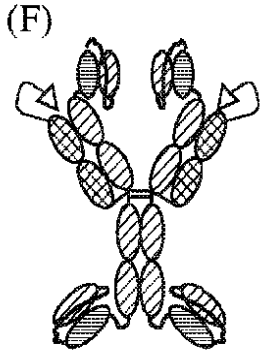
【図８（Ｄ）】



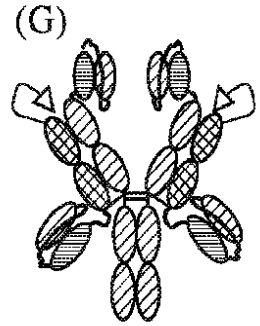
【図８（Ｅ）】



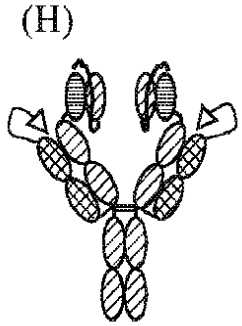
【図８（Ｆ）】



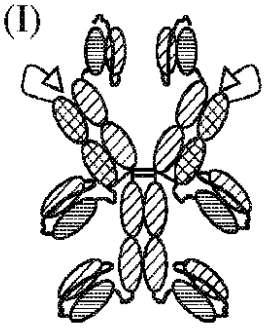
【図８（Ｇ）】



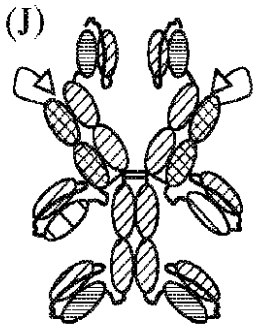
【図８（Ｈ）】



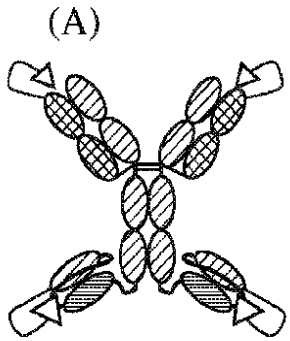
【図８（Ｉ）】



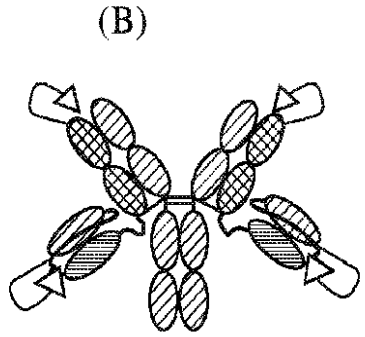
【図８（Ｊ）】



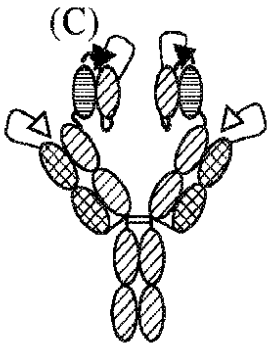
【図９（Ａ）】



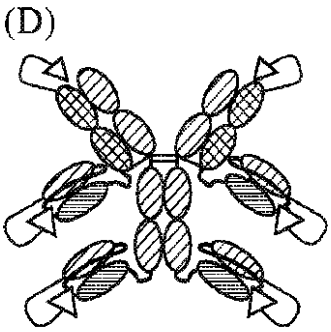
【図９（Ｂ）】



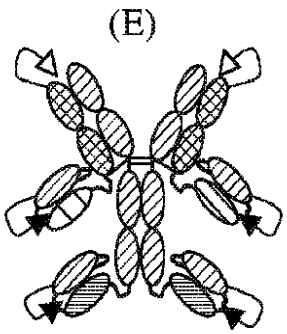
【図９（Ｃ）】



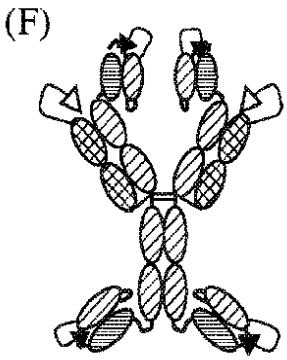
【図９（Ｄ）】



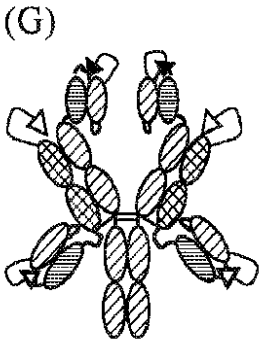
【図９（Ｅ）】



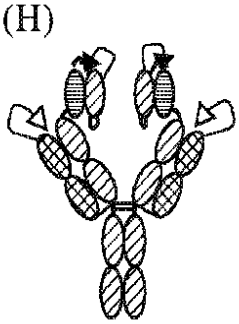
【図９（Ｆ）】



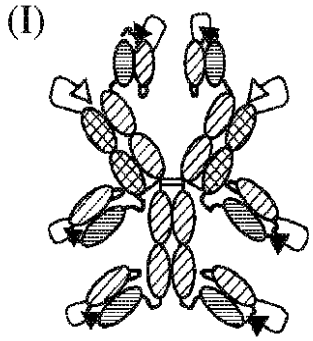
【図９（Ｇ）】



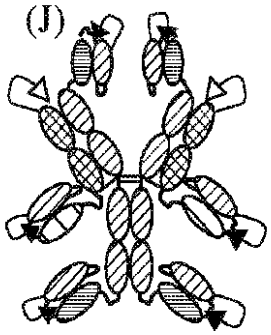
【図９（Ｈ）】



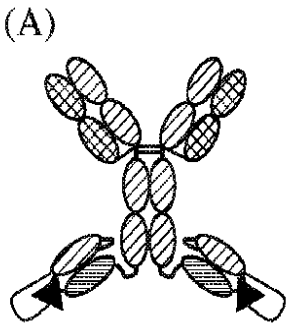
【図９（Ｉ）】



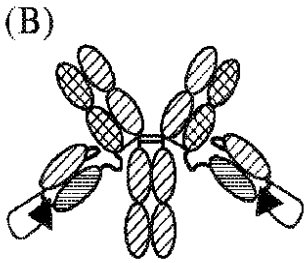
【図９（Ｊ）】



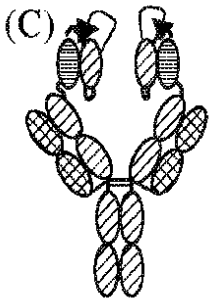
【図１０（Ａ）】



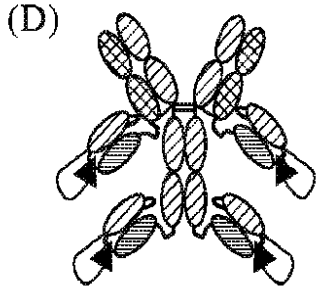
【図１０（Ｂ）】



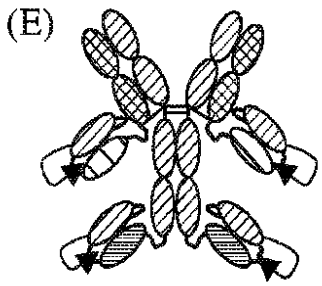
【図１０（Ｃ）】



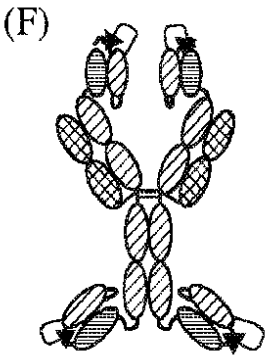
【図１０（Ｄ）】



【図１０（Ｅ）】

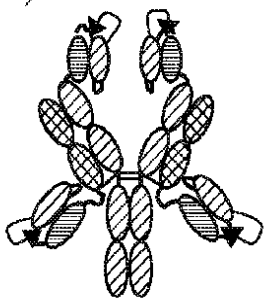


【図１０（Ｆ）】



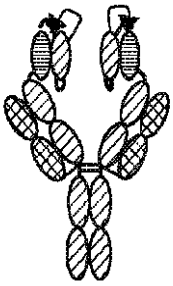
【図１０（Ｇ）】

(G)



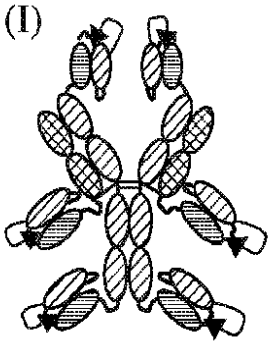
【図１０（Ｈ）】

(H)



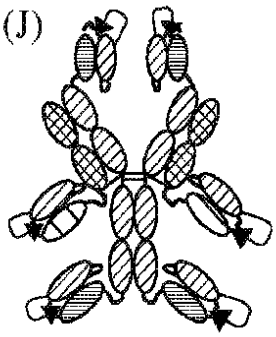
【図１０（Ｉ）】

(I)



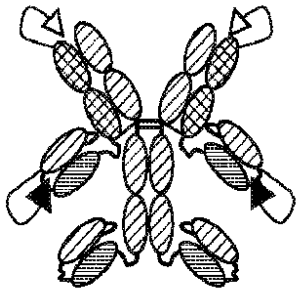
【図１０（Ｊ）】

(J)



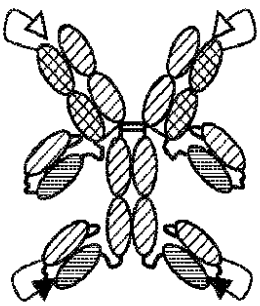
【図１１（Ａ）】

(A)



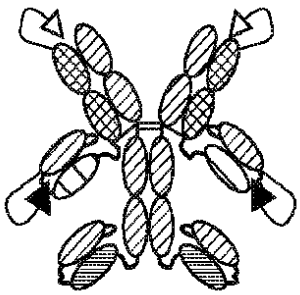
【図１１（Ｂ）】

(B)



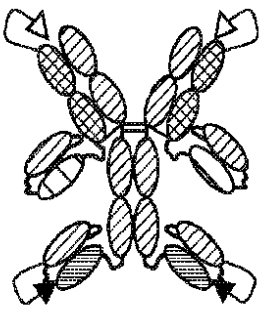
【図１１（Ｃ）】

(C)

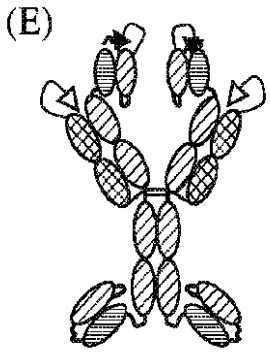


【図１１（Ｄ）】

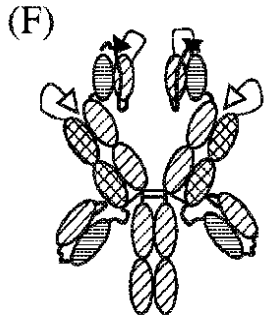
(D)



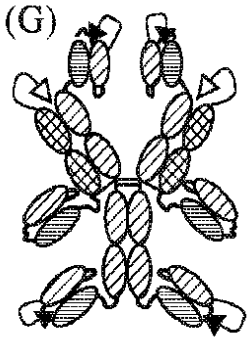
【図１１（Ｅ）】



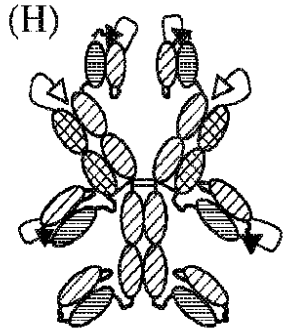
【図１１（Ｆ）】



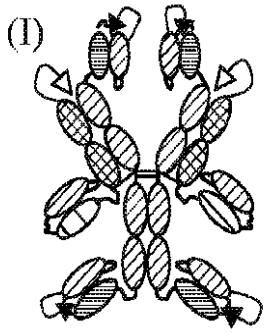
【図１１（Ｇ）】



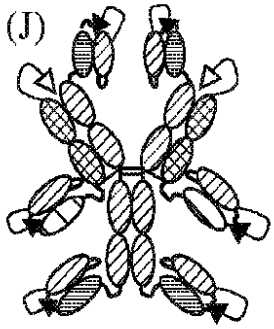
【図１１（Ｈ）】



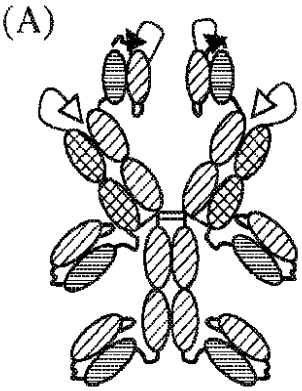
【図１１（Ｉ）】



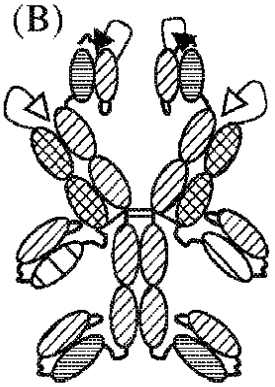
【図１１（Ｊ）】



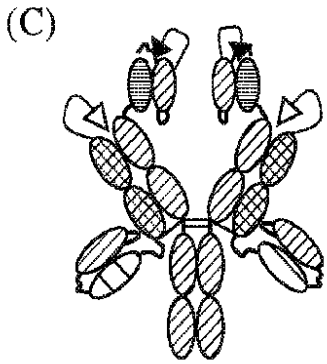
【図１２（Ａ）】



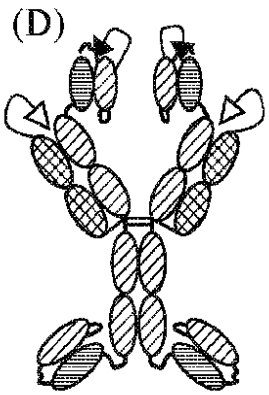
【図１２（Ｂ）】



【図１２（Ｃ）】



【図１２（Ｄ）】



【図１３】

FIGURE 13A

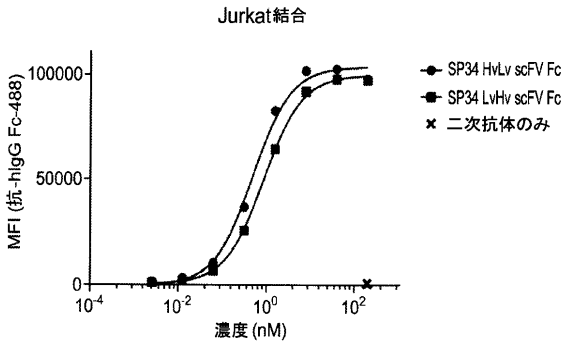
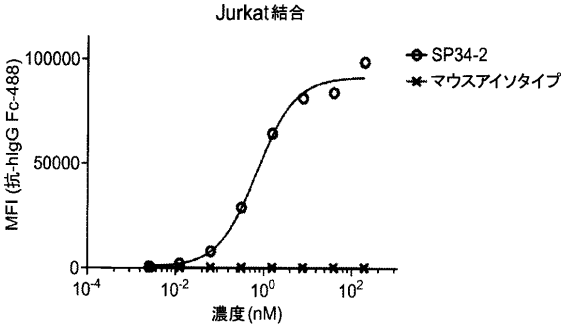


FIGURE 13B



【図１４】

FIGURE 14A

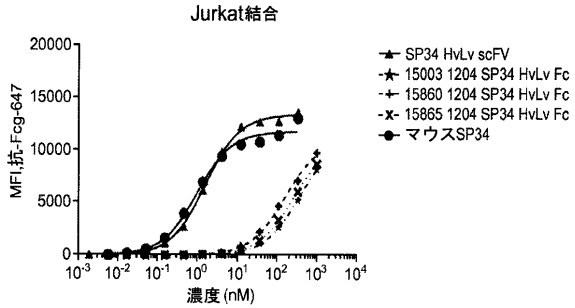
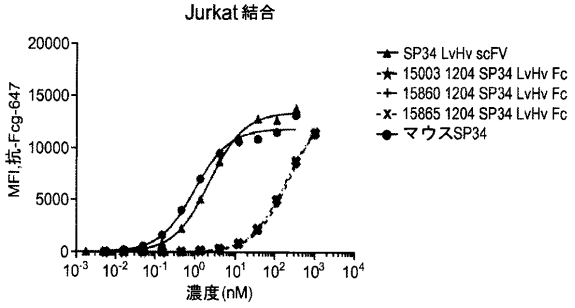
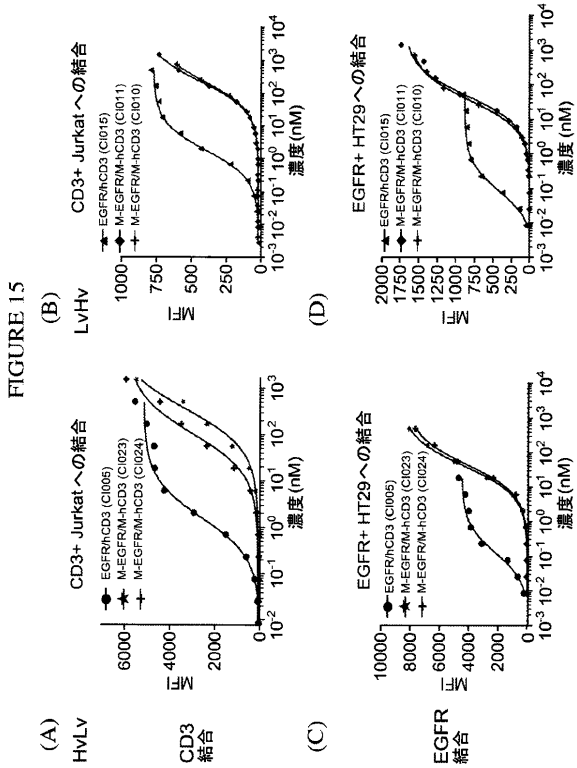


FIGURE 14B



【図１５】

FIGURE 15



【図１６】

FIGURE 16A

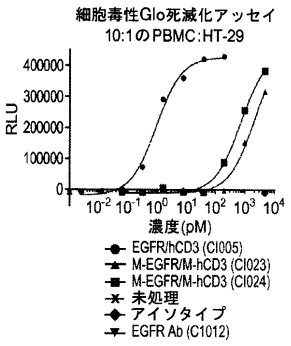
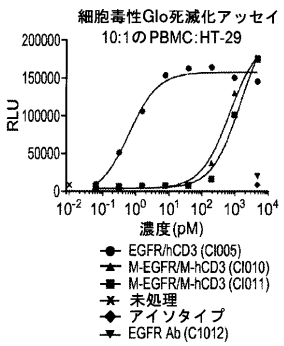


FIGURE 16B



【図１７】

FIGURE 17A

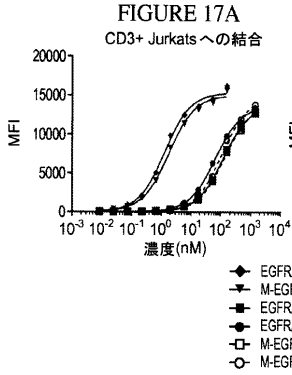
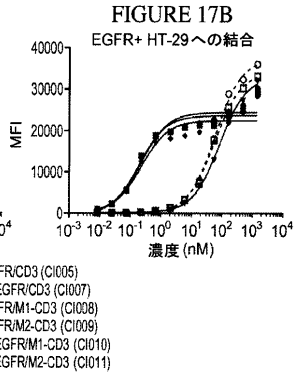


FIGURE 17B



【図１８】

FIGURE 18A

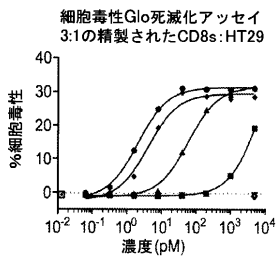
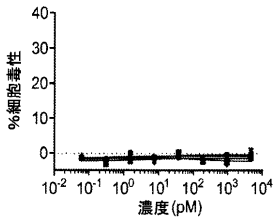
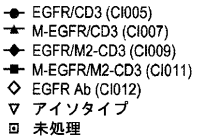


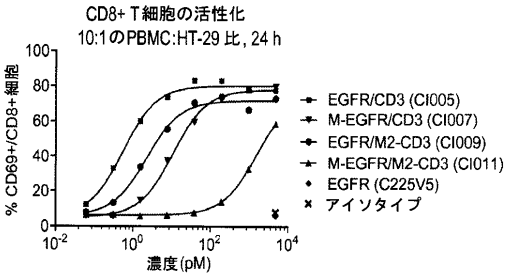
FIGURE 18B





【図１９】

FIGURE 19



【図２０】

FIGURE 20A

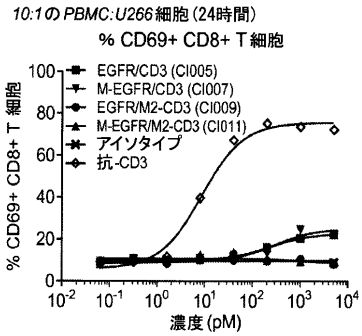
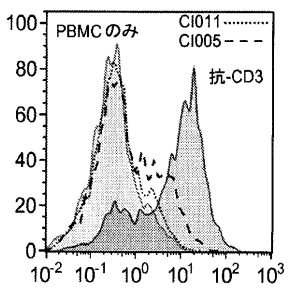
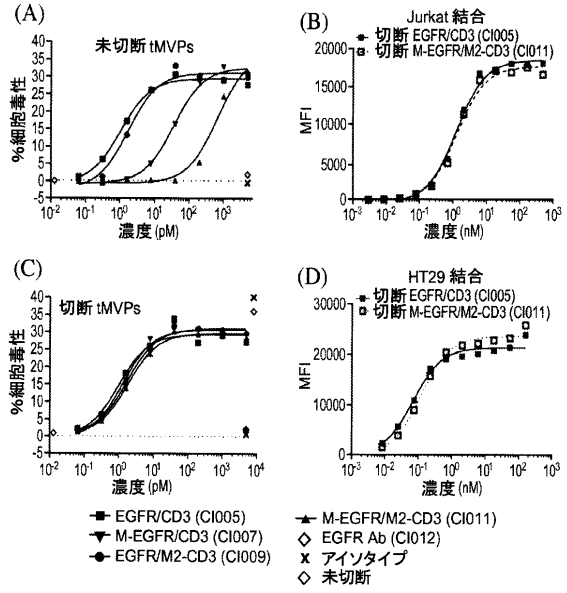


FIGURE 20B



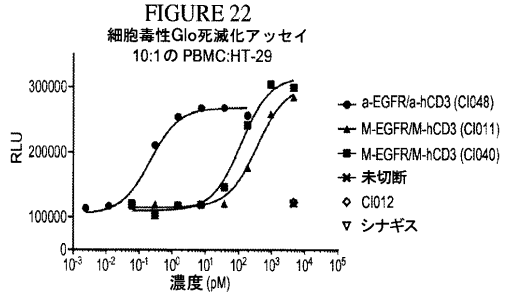
【図２１】

FIGURE 21



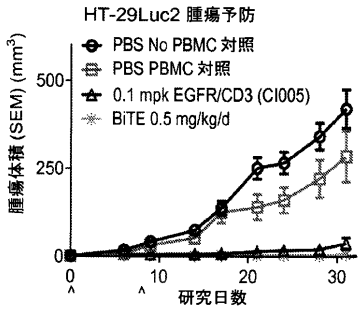
【図２２】

FIGURE 22



【図２３】

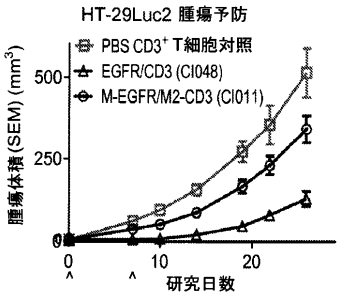
FIGURE 23



^CI005について0及び7日目にIV投与された
BITEについて0～7日間毎日投与された

【図２４】

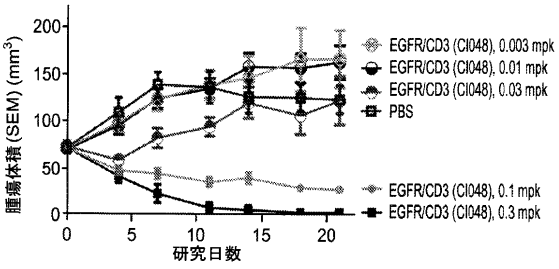
FIGURE 24



^CI048及びCI011が0及び7日目にIV投与された
用量0.1 mg/kg

【図２５】

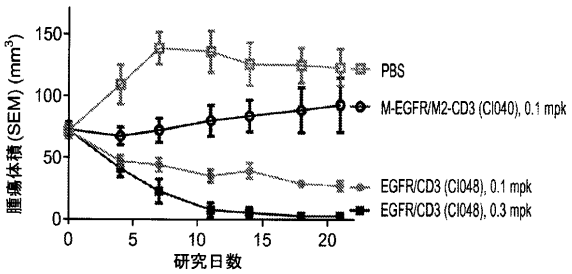
FIGURE 25



8匹のマウス/グループ,グループ割り当て後1,8,15日目のIV投与

【図２６】

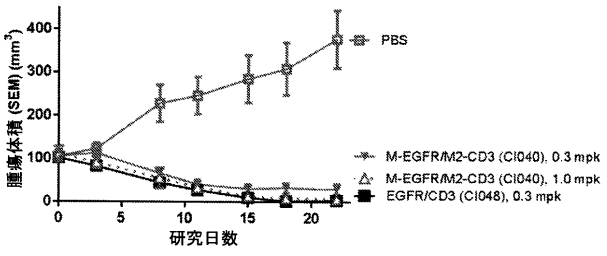
FIGURE 26



8匹のマウス/グループ,グループ割り当て後1,8,15日目のIV投与

【図２７】

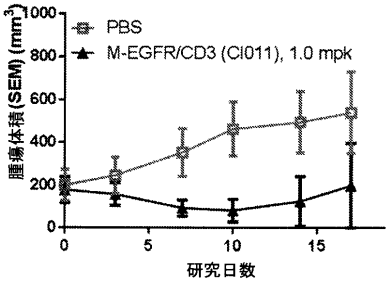
FIGURE 27



7匹のマウス/グループ,グループ割り当て後,1,8,15,22日目でのIV投与

【図２８】

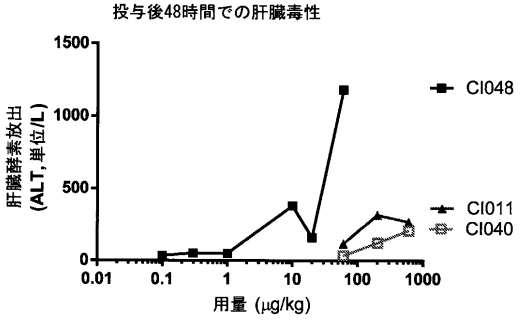
FIGURE 28



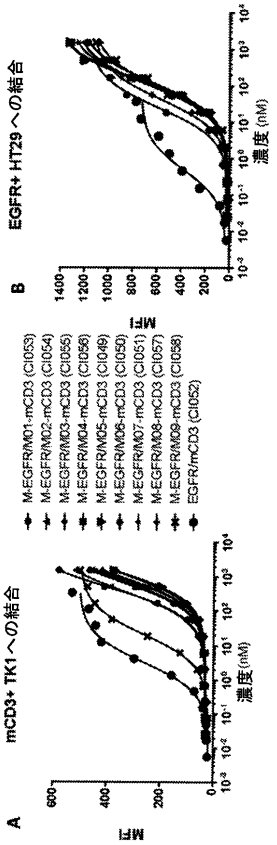
4匹のマウス/グループ,グループ割り当て後,1,8日目でのIV投与

【図２９】

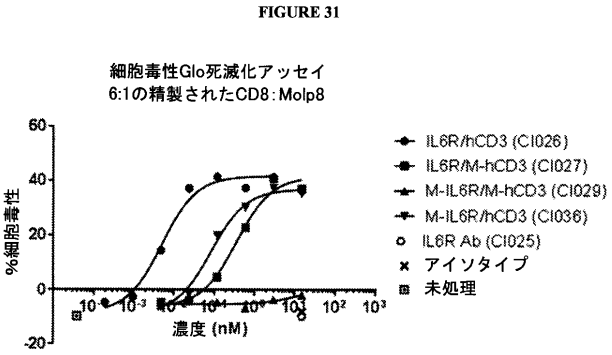
FIGURE 29



【図３０】



【図３１】



【配列表】

2017523176000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/042053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K16/30 A61K39/395
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/042261 A2 (MICROMET AG [DE]; KISCHEL ROMAN [DE]; RAUM TOBIAS [DE]; SCHLERETH BERN) 19 April 2007 (2007-04-19) page 60, lines 15-29 -----	1-10,42, 115-118
X	WO 2010/037836 A2 (MICROMET AG [DE]; KUFER PETER [DE]; RAUM TOBIAS [DE]; KISCHEL ROMAN [D) 8 April 2010 (2010-04-08) sequences 148,168,194,588,12,10,170, 112,114118 -----	1-10,42, 115-118

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 January 2016	28/01/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheffzyk, Irmgard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/042053

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

1-10, 42(completely); 115-118(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2015/ 042053

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 42(completely); 115-118(partially)

ScFv antibody binding the epsilon chain of CD3 comprising SEQ.ID.Nos. 53-58

---

2. claims: 11-41, 43-48(completely); 115-118(partially)

Activatable antibody that in an activated state binds the epsilon chain of CD3 comprising an antibody that specifically binds to CD3 epsilon, a masking moiety that inhibits binding when it is in an uncleaved state and a cleavable moiety that functions as a substrate for a proteaese.

---

3. claims: 49-60

Multispecific antibody that binds epsilon of CD3 and a second target

---

4. claims: 61-77(completely); 80-111, 115-118(partially)

Multispecific activatable antibody that binds epsilon chain of CD3 and a second target containing a masking moiety and a cleavable moiety

---

5. claims: 78(completely); 80-111, 115-118(partially)

A multispecific activatable antibody as defined in claim 78

---

6. claims: 79, 112-114(completely); 80-111, 115-118(partially)

A multispecific activatable antibody as defined in claim 79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/042053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042261 A2	19-04-2007	AU 2006301492 A1	19-04-2007
		CA 2625440 A1	19-04-2007
		EP 1940881 A2	09-07-2008
		JP 5686953 B2	18-03-2015
		JP 2009511521 A	19-03-2009
		US 2009252683 A1	08-10-2009
		US 2013129729 A1	23-05-2013
		WO 2007042261 A2	19-04-2007
WO 2010037836 A2	08-04-2010	AU 2009299792 A1	08-04-2010
		BR PI0919841 A2	18-11-2014
		CA 2738565 A1	08-04-2010
		CN 102171248 A	31-08-2011
		EP 2356153 A2	17-08-2011
		JP 2012504403 A	23-02-2012
		JP 2016000736 A	07-01-2016
		KR 20110066195 A	16-06-2011
		NZ 591134 A	31-08-2012
		RU 2011108687 A	10-11-2012
		SG 194398 A1	29-11-2013
		US 2011293619 A1	01-12-2011
		WO 2010037836 A2	08-04-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100197169
弁理士 柴田 潤二
(72)発明者 ブライアン アレン アービング
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４０６２, ウッドサイド, ウェア ロード １０８
(72)発明者 シェリー リン ラ ポート
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード ３４３, スイート １００
(72)発明者 ジェイソン ゲイリー サガート
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４４０３, サン マテオ, ローリー メドーズ ロード ２３１ アパートメント １５３
(72)発明者 ダニエル ロバート ホステッター
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４３０６, パロ アルト, パーク ブールバード ３９０９
(72)発明者 オリビア ジェニファー ラゾ
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４５６０, ニューアーク, ミラボー ドライブ ６３６４
(72)発明者 クレイトン ホワイト
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード ３４３, スイート １００
(72)発明者 ジェニファー ホープ リチャードソン
アメリカ合衆国, カリフォルニア ９４５３６, フリーモント, ピカリング アベニュ ６４７

Ｆターム(参考) 4C085 AA14 AA16 BB36 BB41 BB43 BB50 CC23 DD62 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 BA50 DA75 EA20 FA74