(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0162597
(43) 공개일자 2023년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7029989
(22) 출원일자(국제) 2022년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/014868
(87) 국제공개번호 WO 2022/210485
국제공개일자 2022년10월06일
(30) 우선권주장
JP-P-2021-055375 2021년03월29일 일본(JP)
JP-P-2021-157580 2021년09월28일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
(72) 발명자
나카야마 마키코
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
나카무라 겐스케
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

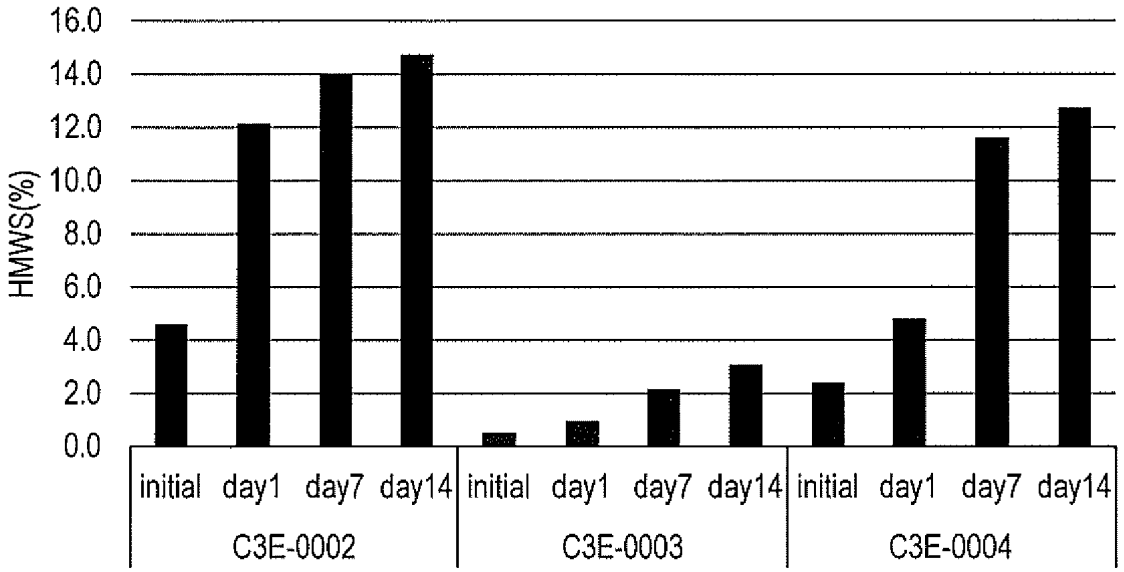
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **안정적인 다중 특이성 분자 및 그 이용**

(57) 요 약

안정적인 이중 특이성 분자의 제공. 하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하는 Fab : 서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ; 서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ; 서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ; 서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ; 서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및 서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자
후루조노 신지
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
마츠모토 료타
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하는 Fab :

서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

서열 번호 1 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 107 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, Fab.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열 번호 1 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩티드 및 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하는, Fab.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 기재된 Fab 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, 다중 특이성 분자.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서,

당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

다중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 8

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 를 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 9

제 4 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

삼중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 10

제 4 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

이중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 11

제 4 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

표적 분자가 GPRC5D, CD98 또는 Trop2 인, 다중 특이성 분자.

청구항 12

제 4 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 (i) 내지 (iii) 에서 선택되는 하나의 폴리펩티드군을 포함하는, 다중 특이성 분자 :

(i) 서열 번호 29 의 20 ~ 718 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

(ii) 서열 번호 30 의 20 ~ 717 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

(iii) 서열 번호 31 의 20 ~ 713 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 13

제 4 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제 13 항에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 15

제 13 항에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 제 14 항에 기재된 벡터를 포함하거나, 또는 제 4 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

청구항 16

제 15 항에 기재된 세포를 배양하는 공정을 포함하는, 제 4 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자의 제조 방법.

청구항 17

제 16 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

청구항 18

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 기재된 Fab, 제 4 항 내지 제 12 항 또는 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자, 제 13 항에 기재된 폴리뉴클레오티드, 제 14 항에 기재된 벡터, 또는 제 15 항에 기재된 세포를 포함하는 조성물.

청구항 19

하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하고, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하여 이루어지는 scFv :

서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 으로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, scFv.

청구항 21

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서,

서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, scFv.

청구항 22

제 19 항에 있어서,

서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 으로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, scFv.

청구항 23

제 19 항 또는 제 22 항에 있어서,

서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, scFv.

청구항 24

제 19 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 scFv 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, 다중 특이성 분자.

청구항 26

제 24 항 또는 제 25 항에 있어서,

당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

다중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 28

제 24 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

taFv-헤테로다이머 Fc 를 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 29

제 24 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

삼중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 30

제 24 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

이중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 31

제 24 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

표적 분자가 GPRC5D, CD98 또는 Trop2 인, 다중 특이성 분자.

청구항 32

제 24 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 (i) ~ (iii) 에서 선택되는 하나의 폴리펩티드쌍을 포함하는, 다중 특이성 분자 :

(i) 서열 번호 21 의 20 ~ 744 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

(ii) 서열 번호 23 의 20 ~ 743 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

(iii) 서열 번호 25 의 20 ~ 739 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 33

제 24 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 34

제 33 항에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 35

제 33 항에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 제 34 항에 기재된 벡터를 포함하거나, 또는 제 24 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

청구항 36

제 35 항에 기재된 세포를 배양하는 공정을 포함하는, 제 24 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자의 제조 방법.

청구항 37

제 36 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

청구항 38

제 19 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 scFv, 제 24 항 내지 제 32 항 또는 제 37 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자, 제 33 항에 기재된 폴리뉴클레오티드, 제 34 항에 기재된 벡터, 또는 제 35 항에 기재된 세포를 포함하는 조성물.

청구항 39

하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하는 Fab :

서열 번호 40 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

서열 번호 41 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

서열 번호 42 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

서열 번호 43 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

서열 번호 44 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

서열 번호 45 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

서열 번호 46 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 47 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 109 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, Fab.

청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

서열 번호 46 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩티드 및 서열 번호 47 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하는, Fab.

청구항 42

제 39 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 기재된 Fab 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, 다중 특이성 분자.

청구항 44

제 42 항 또는 제 43 항에 있어서,

당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 45

제 42 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

다중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 46

제 42 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

이중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 47

제 42 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 48

제 47 항에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 49

제 47 항에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 제 48 항에 기재된 벡터를 포함하거나, 또는 제 42 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

청구항 50

제 49 항에 기재된 세포를 배양하는 공정을 포함하는, 제 34 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자의 제조 방법.

청구항 51

제 50 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

청구항 52

제 39 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 기재된 Fab, 제 42 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자, 제 47 항에 기재된 폴리뉴클레오티드, 제 48 항에 기재된 벡터, 또는 제 49 항에 기재된 세포를 포함하는 조성물.

청구항 53

하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하고, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하여 이루어지는 scFv :

서열 번호 40 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

서열 번호 41 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

서열 번호 42 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

서열 번호 43 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

서열 번호 44 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

서열 번호 45 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

청구항 54

제 53 항에 있어서,

서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, scFv.

청구항 55

제 53 항 또는 제 54 항에 있어서,

서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, scFv.

청구항 56

제 53 항에 있어서,

서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, scFv.

청구항 57

제 53 항 또는 제 56 항에 있어서,

서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, scFv.

청구항 58

제 53 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 기재된 scFv 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

청구항 59

제 58 항에 있어서,

당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, 다중 특이성 분자.

청구항 60

제 58 항 또는 제 59 항에 있어서,

당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, 다중 특이성 분자.

청구항 61

제 58 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 있어서,

다중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 62

제 58 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서,

이중 특이성 항체인, 다중 특이성 분자.

청구항 63

제 58 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 64

제 63 항에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 65

제 63 항에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 제 64 항에 기재된 벡터를 포함하거나, 또는 제 58 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

청구항 66

제 65 항에 기재된 세포를 배양하는 공정을 포함하는, 제 58 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자의 제조 방법.

청구항 67

제 66 항에 기재된 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

청구항 68

제 53 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 기재된 scFv, 제 58 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자, 제 63 항에 기재된 폴리뉴클레오티드, 제 64 항에 기재된 벡터, 또는 제 65 항에 기재된 세포를 포함하는 조성물.

청구항 69

제 4 항 내지 제 12 항, 제 24 항 내지 제 32 항, 제 42 항 내지 제 46 항 및 제 58 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 기재된 다중 특이성 분자를 포함하는 의약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 2 개 이상의 항원을 인식하는 다중 특이성 항체, 다중 특이성 분자, 그 구성 요소 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 복수의 표적에 결합하는 분자로서, 1 분자로 상이한 2 종류 이상의 항원에 결합하는 항체 (이중 특이성 항체나 다중 특이성 항체) 에 관한 연구가 진행되고 있다.

[0003] 이중 특이성 항체의 활용예로는, 1 분자로 T 세포 상의 CD3 과 암 세포 표면에서 발현하는 표적 항원을 인식함으로써 T 세포와 암 세포를 가교하고, T 세포에 의한 암 세포로의 세포 상해를 유도하는 T 세포 리다이렉팅 이중 특이성 항체를 들 수 있다. 대표예인 Blinatumomab 는, BiTE (상표) 형 (scFv-scFv 형) 으로 이루어지는 CD3 과 CD19 에 결합하는 이중 특이성 항체이며, 미국에서는 성인 및 소아의 재발 또는 난치성의 B 세포성 비호지킨 림프종 및 급성 림프성 백혈병의 치료약으로서 승인되어 있다. 그러나, Blinatumomab 는 BiTE (상표) 형이기 때문에 반감기가 짧고, 다른 의약품으로서 승인되어 있는 항체에 비해 일정한 실험 조건 하에 있어서, high molecular weights species (HMWS) 가 많아, 안정성에 과제가 있음이 시사되었다 (비특허문헌 1).

[0004] 의약품의 전임상 시험에서는 동물, 특히 고등 영장류인 게잡이원숭이를 이용하여 실시할 것이 요망되고 있다. 항 CD3 항체를 사용한 후보 의약품의 경우, 인간과 게잡이원숭이 양방의 CD3 에 결합 가능한 항 CD3 항체를 활용할 수 있는 것이 바람직하다. 인간과 게잡이원숭이 양방의 CD3 에 결합하고, X 선 구조 해석으로부터 동정한 신규 에피토프를 인식하는 항 CD3 항체가 창출되며, 당해 항 CD3 항체와 각 표적 항원에 대한 항체를 조합한 이중 특이성 항체는, 표적 항원을 발현하는 암 세포에 대하여 세포 상해 활성을 나타내었다 (특허문헌 1 및 2). 또한, 당해 항 CD3 항체의 일부에 대하여 개변체 등이 창출되었다 (특허문헌 3). 다양한 포맷으로 이루어지는 다중 특이성 항체나 다중 특이성 분자를 의약품으로서 창출하기 위해서, 다양한 종류의 항 CD3 항체 프래그먼트의 창출이 요망되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2018/117237호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2018/147245호

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2019/244107호

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Journal of Chromatography B 1065-1066 (2017) 35-43

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 용액 안정성이 우수하여, 용액 상태로 보존한 경우에, 이량체를 포함하는 high molecular weights species (HMWS) 를 저감할 수 있는, 이중 특이성 분자의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구를 실시하여, 항 CD3scFv 또는 항 CD3Fab 를 포함하는 신규한 이중 특이성 분자를 창출하고, 본 발명을 완성하였다.

[0009] 즉, 본 발명은 이하의 발명을 포함한다.

[0010] [1] 하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하는 Fab :

[0011] 서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

[0012] 서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

[0013] 서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

[0014] 서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

[0015] 서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

[0016] 서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

[0017] [2] 서열 번호 1 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 107 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, [1] 의 Fab.

[0018] [3] 서열 번호 1 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩티드 및 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하는, [1] 또는 [2] 의 Fab.

[0019] [4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나의 Fab 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

[0020] [5] 당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, [4] 의 다중 특이성 분자.

[0021] [6] 당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, [4] 또는 [5] 의 다중 특이성 분자.

[0022] [7] 다중 특이성 항체인, [4] 내지 [6] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0023] [8] scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 를 포함하는, [4] 내지 [7] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0024] [9] 삼중 특이성 항체인, [4] 내지 [8] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0025] [10] 이중 특이성 항체인, [4] 내지 [8] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0026] [11] 표적 분자가 GPRC5D, CD98 또는 Trop2 인, [4] 내지 [10] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0027] [12] 하기 (i) 내지 (iii) 에서 선택되는 하나의 폴리펩티드군을 포함하는, [4] 내지 [11] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자 :

[0028] (i) 서열 번호 29 의 20 ~ 718 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

[0029] (ii) 서열 번호 30 의 20 ~ 717 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

[0030] (iii) 서열 번호 31 의 20 ~ 713 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

[0031] [13] [4] 내지 [12] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0032] [14] [13] 의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0033] [15] [13] 의 폴리뉴클레오티드 또는 [14] 의 벡터를 포함하거나, 또는 [4] 내지 [12] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

[0034] [16] [15] 의 세포를 배양하는 공정을 포함하는, [4] 내지 [12] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자의 제조 방법.

[0035] [17] [16] 의 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

[0036] [18] [1] 내지 [3] 중 어느 하나의 Fab, [4] 내지 [12] 또는 [17] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자, [13] 의 폴리뉴클레오티드, [14] 의 벡터, 또는 [15] 의 세포를 포함하는 조성물.

[0037] [19] 하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하고, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하여 이루어지는 scFv :

[0038] 서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

[0039] 서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

[0040] 서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

[0041] 서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

[0042] 서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

[0043] 서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

[0044] [20] 서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 으로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, [19] 의 scFv.

[0045] [21] 서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, [19] 또는 [20] 의 scFv.

[0046] [22] 서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 으로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, [19] 의 scFv.

[0047] [23] 서열 번호 39 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, [19] 또는 [22] 의 scFv.

[0048] [24] [19] 내지 [23] 중 어느 하나의 scFv 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

[0049] [25] 당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, [24] 의 다중 특이성 분자.

[0050] [26] 당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, [24] 또는 [25] 의 다중 특이성 분자.

[0051] [27] 다중 특이성 항체인, [24] 내지 [26] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0052] [28] taFv-헤테로다이머 Fc 를 포함하는, [24] 내지 [27] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0053] [29] 삼중 특이성 항체인, [24] 내지 [28] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0054] [30] 이중 특이성 항체인, [24] 내지 [28] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0055] [31] 표적 분자가 GPRC5D, CD98 또는 Trop2 인, [24] 내지 [30] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0056] [32] 하기 (i) ~ (iii) 에서 선택되는 하나의 폴리펩티드군을 포함하는, [24] ~ [31] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자 :

[0057] (i) 서열 번호 21 의 20 ~ 744 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

[0058] (ii) 서열 번호 23 의 20 ~ 743 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ;

[0059] (iii) 서열 번호 25 의 20 ~ 739 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

[0060] [33] [24] 내지 [32] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0061] [34] [33] 의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0062] [35] [33] 의 폴리뉴클레오티드 또는 [34] 의 벡터를 포함하거나, 또는 [24] 내지 [32] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

[0063] [36] [35] 의 세포를 배양하는 공정을 포함하는, [24] 내지 [32] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자의 제조 방법.

[0064] [37] [36] 의 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

[0065] [38] [19] 내지 [23] 중 어느 하나의 scFv, [24] 내지 [32] 또는 [37] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자, [33] 의 폴리뉴클레오티드, [34] 의 벡터, 또는 [35] 의 세포를 포함하는 조성물.

[0066] [39] 하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하는 Fab :

[0067] 서열 번호 40 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

[0068] 서열 번호 41 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

[0069] 서열 번호 42 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

[0070] 서열 번호 43 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

[0071] 서열 번호 44 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

[0072] 서열 번호 45 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

[0073] [40] 서열 번호 46 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 47 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 109 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, [39] 의 Fab.

[0074] [41] 서열 번호 46 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩티드 및 서열 번호 47 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하는, [39] 또는 [40] 의 Fab.

[0075] [42] [39] 내지 [41] 중 어느 하나의 Fab 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

[0076] [43] 당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, [42] 의 다중 특이성 분자.

[0077] [44] 당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, [42] 또는 [43] 의 다중 특이성 분자.

[0078] [45] 다중 특이성 항체인, [42] 내지 [44] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0079] [46] 이중 특이성 항체인, [42] 내지 [45] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0080] [47] [42] 내지 [46] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0081] [48] [47] 의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0082] [49] [47] 의 폴리뉴클레오티드 또는 [48] 의 벡터를 포함하거나, 또는 [42] 내지 [46] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

[0083] [50] [49] 의 세포를 배양하는 공정을 포함하는, [34] 내지 [38] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자의 제조 방법.

[0084] [51] [50] 의 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

[0085] [52] [39] 내지 [41] 중 어느 하나의 Fab, [42] 내지 [46] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자, [47] 의 폴리뉴클레오티드, [48] 의 벡터, 또는 [49] 의 세포를 포함하는 조성물.

[0086] [53] 하기 CDRH1 ~ 3 및 CDRL1 ~ 3 을 포함하는, CD3 에 특이적으로 결합하고, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하여 이루어지는 scFv :

[0087] 서열 번호 40 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1 ;

[0088] 서열 번호 41 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 ;

[0089] 서열 번호 42 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 ;

[0090] 서열 번호 43 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1 ;

[0091] 서열 번호 44 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 ; 및

[0092] 서열 번호 45 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3.

[0093] [54] 서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는, [53] 의 scFv.

[0094] [55] 서열 번호 48 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, [53] 또는 [54] 의 scFv.

[0095] [56] 서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 로 이루어지는 중사슬 가변 영역 및 서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함

하는, [53] 의 scFv.

[0096] [57] 서열 번호 49 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는, [53] 또는 [56] 의 scFv.

[0097] [58] [53] 내지 [57] 중 어느 하나의 scFv 를 포함하고, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 다중 특이성 분자.

[0098] [59] 당해 MHC 가 인간 백혈구 항원 (HLA) 인, [58] 의 다중 특이성 분자.

[0099] [60] 당해 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는, [58] 또는 [59] 의 다중 특이성 분자.

[0100] [61] 다중 특이성 항체인, [58] 내지 [60] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0101] [62] 이중 특이성 항체인, [58] 내지 [61] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자.

[0102] [63] [58] 내지 [62] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0103] [64] [63] 의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0104] [65] [63] 의 폴리뉴클레오티드 또는 [64] 의 벡터를 포함하거나, 또는 [58] 내지 [62] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자를 산생하는 세포.

[0105] [66] [65] 의 세포를 배양하는 공정을 포함하는, [58] 내지 [62] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자의 제조 방법.

[0106] [67] [66] 의 방법에 의해 얻어지는 다중 특이성 분자.

[0107] [68] [53] 내지 [57] 중 어느 하나의 scFv, [58] 내지 [62] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자, [63] 의 폴리뉴클레오티드, [64] 의 벡터, 또는 [65] 의 세포를 포함하는 조성물.

[0108] [69] [4] 내지 [12], [24] 내지 [32], [42] 내지 [46] 및 [58] 내지 [62] 중 어느 하나의 다중 특이성 분자를 포함하는 의약 조성물.

[0109] 본 명세서는 본원의 우선권의 기초가 되는 일본 특허출원번호 2021-055375호, 2021-157580호의 개시 내용을 포함한다.

발명의 효과

[0110] 본 발명에 의하면, CD3 에 결합하는 scFv 로서 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합으로 결합한 scFv 또는 CD3 에 결합하는 Fab, 그리고 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 결합하는 신규한 이중 특이성 항체 (이중 특이적 분자) 가 얻어진다. 그 항체는 용액 안정성이 높아, 용액 상태로 열화되지 않고 보존하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1 은 C3E-0002 ~ 0004 의 HMWS (%) 의 경시 변화를 나타내는 도면이다.

도 2a 는 C3E-0002 ~ 0004 의 진탕 열화에 의한 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이고, 도 2b는 C3E-0002 ~ 0004 의 진탕 열화에 의한 피크 면적의 경시 변화를 나타내는 도면이다.

도 3a 는 RX3-0001 ~ 0003 의 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이고, 도 3B 는 CX3-0001 ~ 0003 의 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이며, 도 3C 는 TX3-0001 ~ 0003 의 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이다.

도 4a-A 는 RX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이고, 도 4a-B 는 RX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 피크 면적의 경시 변화를 나타내는 도면이다.

도 4b-A 는 CX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 HMWS (%) 경시 변화를 나타낸 도면이고, 도 4b-B 는 CX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 피크 면적의 경시 변화를 나타낸 도면이다.

도 4c-A 는 TX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 HMWS (%) 경시 변화를 나타내는 도면이고, 도 4c-B 는

TX3-0001 ~ 0003 의 진탕 열화에 의한 피크 면적의 경시 변화를 나타낸 도면이다.

도 5 는 C3E-7085-Fab 의 아미노산 서열 (서열 번호 1)

도 6 은 C3E-7085-LC 의 아미노산 서열 (서열 번호 2)

도 7 은 C3E-7096 의 아미노산 서열 (서열 번호 3)

도 8 은 HC_h 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 4)

도 9 는 C3E-7085-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 5)

도 10 은 C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 6)

도 11 은 C3E-7085-LC 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 7)

도 12 는 C3E-7096-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 8)

도 13 은 HC_h 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 9)

도 14 는 C3E-7085-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 10)

도 15 는 C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 11)

도 16 은 C3E-7085-LC 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 12)

도 17 은 C3E-7096-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 13)

도 18 은 TX3-0001-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 14)

도 19 는 TX3-0003-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 15)

도 20 은 CX3-0001-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 16)

도 21 은 CX3-0003-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 17)

도 22 는 RX3-0001-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 18)

도 23 은 CX3-0001-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 19)

도 24 는 TX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 20)

도 25 는 TX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 21)

도 26 은 CX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 22)

도 27 은 CX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 23)

도 28 은 RX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 24)

도 29 는 RX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 25)

도 30 은 TX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 26)

도 31 은 CX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 27)

도 32 는 RX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (서열 번호 28)

도 33 은 TX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 29)

도 34 는 CX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 30)

도 35 는 RX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (서열 번호 31)

도 36 은 C3E-7085 중사슬의 CDRH1 ~ CDRH3 및 경사슬의 CDRL1 ~ L3 의 아미노산 서열 (서열 번호 32 ~ 37)

도 37 은 펩티드 링커의 아미노산 서열 (서열 번호 38)

도 38a 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (VH 와 VL 사이의 흑색의 바는 양자가 디술파이드 결합을 하고 있는 것을 나타낸다. 이하 동일).

도 38b 는 CD3 에 결합하는 Fab.

도 38c 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위 사선) 과 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 를 포함하는 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. 디술파이드 결합한 scFv 는 VH 와 VL 이 링커를 개재하지 않고 구성되어 있어도 된다.

도 38d 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 를 포함하는 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다.

도 38e 는 CD3 에 결합하는 scFv 와 CD3 이외에 결합하는 scFv 가 링커를 개재하여 결합한 tandem scFv (taFv) 를 나타내는 도면이다. 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다.

도 38f 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 scFv 가 링커를 개재하여 결합하여 이루어지는 scFv-Fab 를 나타낸 도면이다. 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다.

도 39a 는 CD3 에 결합하는 scFv 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 및 Y (「다른 결합 부분」또는 「다른 군」) 를 포함하여 이루어지는 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. X 와 Y 는 scFv, VHH, Fab 등의 각종 항체 단편, 완전 항체의 어느 것이어도 된다. 디술파이드 결합한 scFv 는, VH 와 VL 이 링커를 개재하지 않고 구성되어 있어도 된다. Y 가 「다른 결합 부분」인 경우에는 삼중 특이성 분자가 된다.

도 39b 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 및 Y (「다른 결합 부분」또는 「다른 군」) 를 포함하여 이루어지는 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. X 와 Y (「다른 결합 부분」인 경우) 는 scFv, VHH, Fab 등의 각종 항체 단편, 완전 항체, 면역 글로불린 이외의 분자의 어느 것이어도 된다. Y 가 「다른 결합 부분」인 경우에는 삼중 특이성 분자가 된다.

도 40a 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위 사선) 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 를 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. 또한, 각 도면에 있어서의 X 와 scFv 는 위치가 바뀌어 있어도 된다.

도 40b 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위 사선) 와 CD3 이외에 결합하는 Fab 혹은 scFv 를 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. 왼쪽 아래 도면은, taFv-헤테로다이머 Fc 형을 나타내는 도면이기도 하다 (Fc 가 헤테로다이머인 경우).

도 41a 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위 사선) 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 및 Y (「다른 결합 부분」또는 「다른 군」) 를 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. Y 가 「다른 결합 부분」인 경우에는 삼중 특이성 분자가 된다. 또한, 각 도면에 있어서의 X, Y 와 scFv 는 위치가 바뀌어 있어도 된다.

도 41b 는 CD3 에 결합하는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위 사선) 및 CD3 이외에 결합하는 2 개의 항체 단편 (Fab 혹은 scFv) 을 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 삼중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다.

도 42 는 CD3 에 결합하는 scFv, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합한 scFv (오른쪽 위

사선) 및 CD3 이외에 결합하는 「다른 결합 부분」또는 「다른 군」(각각 X, Y 및 Z 로 나타낸다) 을 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다. X, Y 및 Z 중 2 개 또는 3 개가 「다른 결합 부분」인 경우에는, 각각 삼중 특이성 분자 또는 사중 특이성 분자가 된다. 또한, 각 도면에 있어서의 X, Y, Z 와 scFv 는 위치가 바뀌어 있어도 된다.

도 43a 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 X (다른 결합 부분) 를 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다).

도 43b 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 항체 단편 (scFv 혹은 Fab) 을 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 이중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 왼쪽 위 도면은, scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형을 나타내는 도면이기도 하다 (Fc 가 헤테로다이머인 경우). 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼, 반대의 것이어도 된다.

도 44a 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 X (「다른 결합 부분」) 및 Y (「다른 결합 부분」또는 「다른 군」) 를 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). Y 가 「다른 결합 부분」인 경우에는 삼중 특이성 분자가 된다.

도 44b 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 2 개의 항체 단편 (scFV 혹은 Fab) 을 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 삼중 특이성 분자 (해당 2 개의 항체 단편이 동일하면 이중 특이 분자) 를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). 각 scFv 의 배향성은, VH 와 VL 의 도메인의 연결순을 바꾼 반대의 것이어도 된다.

도 45 는 CD3 에 결합하는 Fab 와 CD3 이외에 결합하는 「다른 결합 부분」또는 「다른 군」(각각 X, Y 및 Z 로 나타낸다. X, Y 및 Z 의 적어도 하나는 「다른 결합 부분」이다) 을 포함하여 이루어지는 Fc 부가형 다중 특이성 분자를 나타낸 도면이다. Fc 는 왼쪽 위 사선으로 나타내는 제 1 폴리펩티드와 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드가 회합한 포맷이다 (Fc 는 야생형, 변이형의 어느 것이어도 된다). X, Y 및 Z 중 2 개 또는 3 개가 「다른 결합 부분」인 경우에는 각각 삼중 특이성 분자 또는 사중 특이성 분자가 된다.

도 46 은 C3E-7097 의 아미노산 서열 (서열 번호 39)

도 47 은 C3E-7093 중사슬의 CDRH1 ~ CDRH3 및 경사슬의 CDRL1 ~ L3 의 아미노산 서열 (서열 번호 40 ~ 45)

도 48 은 C3E-7093-Fab 의 아미노산 서열 (서열 번호 46)

도 49 는 C3E-7093-LC 의 아미노산 서열 (서열 번호 47)

도 50 은 C3E-7098 의 아미노산 서열 (서열 번호 48)

도 51 은 C3E-7099 의 아미노산 서열 (서열 번호 49)

도 38 ~ 45 를 통하여, X, Y 및 Z 는 이웃하는 부분의 말단에 접해 있는 것처럼 보이지만, 말단으로의 결합 또는 융합은 필수적이지 않다. 예를 들어, X, Y 및 Z 가, Fc 에 접해 있는 (것처럼 보이는) 경우, 당해 X, Y 및 Z 는, Fc 의 N 말단 또는 C 말단으로의 결합 또는 융합하고 있거나, Fc 의 N 말단 또는 C 말단 이외의 부분에 결합하고 있거나, 또는 Fc 에 포함되는 아미노산에 부가된 당사슬에 결합 또는 융합하고 있는 등의 어느 것이어도 된다. 이웃하는 부분의 말단에 결합 또는 융합하고 있지 않은 예는, 이것들에 한정되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0113] 1. 정의

[0114] 본 발명에 있어서, 「유전자」란, 단백질의 아미노산을 코드하는 염기 서열이 포함되는 뉴클레오티드 사슬 또는 그 상보 사슬을 의미하고, 예를 들어, 단백질의 아미노산을 코드하는 염기 서열이 포함되는 뉴클레오티드 사슬

또는 그 상보 사슬인 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, DNA, mRNA, cDNA, cRNA 등은 「유전자」의 의미에 포함된다. 이러한 유전자는 1 본 사슬, 2 본 사슬 또는 3 본 사슬 이상의 뉴클레오티드이고, DNA 사슬과 RNA 사슬의 회합체, 1 본의 뉴클레오티드 사슬 상에 리보뉴클레오티드 (RNA) 와 디옥시리보뉴클레오티드 (DNA) 가 혼재하는 것 및 그러한 뉴클레오티드 사슬을 포함하는 2 본 사슬 또는 3 본 사슬 이상의 뉴클레오티드도 「유전자」의 의미에 포함된다. 본 발명에 있어서 염기 서열과 뉴클레오티드 서열은 동일한 의미이다.

[0115] 본 발명에 있어서, 「폴리뉴클레오티드」, 「뉴클레오티드 사슬」, 「핵산」 및 「핵산분자」는 동일한 의미이고, 예를 들어, DNA, RNA, 프로브, 올리고뉴클레오티드, 프라이머 등도 「폴리뉴클레오티드」의 의미에 포함된다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 1 본 사슬, 2 본 사슬 또는 3 본 사슬 이상의 사슬로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이고, DNA 사슬과 RNA 사슬의 회합체, 1 본의 폴리뉴클레오티드 사슬 상에 리보뉴클레오티드 (RNA) 와 디옥시리보뉴클레오티드 (DNA) 가 혼재하는 것 및 그러한 폴리뉴클레오티드 사슬을 포함하는 2 본 사슬 또는 3 본 이상의 사슬의 회합체도 「폴리뉴클레오티드」의 의미에 포함된다.

[0116] 본 발명에 있어서, 「폴리펩티드」, 「펩티드」 및 「단백질」은 동일한 의미이다.

[0117] 본 발명에 있어서, 「항원」을 「면역원」의 의미로 사용하는 경우가 있다.

[0118] 본 발명에 있어서, 「세포」에는, 동물 개체에서 유래하는 각종 세포, 계대 배양 세포, 초대 배양 세포, 세포주, 재조합 세포 및 미생물 등도 포함된다.

[0119] 본 발명에 있어서, 「항체」는, 정상 영역과 가변 영역을 갖는 면역 글로불린의 의미로 사용한다. 항체는 천연의 것인지, 또는 부분적 혹은 완전 합성에 의해 제조된 면역 글로불린인지는 특별히 한정되지 않는다.

[0120] 기본적인 4 사슬 항체의 구조는, 2 개의 동일한 경사슬 (L 사슬) 및 2 개의 동일한 중사슬 (H 사슬) 로 구성된다. 경사슬은 1 개의 디술파이드 결합에 의해 중사슬에 결합한다. 2 개의 중사슬은, 중사슬의 아이소타입에 따라서 1 개 또는 복수의 디술파이드 결합에 의해 서로 결합하고 있다. 각각의 경사슬, 중사슬은 규칙적인 간격을 갖는 사슬 내 디술파이드 결합을 갖는다. 중사슬와 경사슬에는, 아미노산 서열이 매우 높은 유사성을 나타내는 정상 영역과 아미노산 서열의 유사성이 낮은 가변 영역이 존재한다. 경사슬은, 정상 영역 (CL) 이 이어지는 가변 영역 (VL) 을 아미노 말단에 갖는다. 중사슬은 3 개의 정상 영역 (CH1/CH2/CH3) 이 이어지는 가변 영역 (VH) 을 아미노 말단에 갖는다. VL 과 VH 는 쌍이 되고, CL 은 중사슬의 제 1 정상 영역 (CH1) 과 나란히 있다. VL 과 VH 는 쌍이 되어, 단일의 항원 결합 부위를 형성한다.

[0121] 본 발명의 항체의 정상 영역으로는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 인간의 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 항체로는, 바람직하게는 인간 항체의 정상 영역이 사용된다. 인간 항체의 중사슬 정상 영역으로는, 예를 들면, Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cμ, Cδ, Cα1, Cα2, Cε 등을 들 수 있다. 인간 항체의 경사슬 정상 영역으로는, 예를 들면, Cκ, Cλ 등을 들 수 있다.

[0122] Fab 는, 중사슬의 VH 와 그것에 이어지는 CH1, 및 경사슬의 VL 과 그것에 이어지는 CL 로 이루어진다. VH 와 VL 은, 상보성 결정 영역 (CDR) 을 포함한다. VH 와 CH1 및 VL 과 CL 사이에는 링커 또는 연결부가 있어도 된다.

[0123] Fc (Fc 영역이라고도 한다) 는, 중사슬의 정상 영역의 카르복실 말단 영역으로서, CH2 와 CH3 을 포함하고, 이량체이다. 본 발명의 Fc 는, 천연의 서열의 Fc 여도 되고, 천연의 서열에 변이가 이루어진 변이형의 Fc (「변이형 Fc」라고 한다) 여도 되며, 본 발명의 다중 특이성 분자 및 이중 특이성 분자에 있어서, 바람직한 Fc 영역은 변이형 Fc 이고, 보다 바람직하게는 헤테로 이량체를 형성할 수 있는 1 조 (組) 의 Fc 이다. 1 조의 Fc 로는, 후술하는, 제 1 폴리펩티드에 포함되는 Fc (i) 및 제 2 폴리펩티드에 포함되는 Fc (ii) 의 조합을 들 수 있지만, 1 조의 Fc 가 회합 (헤테로 이량체 형성) 할 수 있으면, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0124] 변이형 Fc 로는, WO2013/063702 에 개시되는, 향상된 안정성을 갖는 헤테로 다량체에 포함되는 개변 Fc 영역 (헤테로 이량체 Fc 영역을 포함한다), WO96/27011 에 개시되는, 이종 다량체에 포함되는, 「돌기」 및 「공극」을 갖는 IgG 항체로부터 유도되는 면역 글로불린의 CH3 영역을 포함하는 Fc, WO2009/089004 에 개시되는, 1 이상의 아미노산 잔기를 하전 아미노산으로 치환함으로써 정전적으로 유리한 헤테로 이량체에 포함되는 CH3 도메인을 포함하는 Fc, WO2014/110601 에 개시되는, 입체 구조 변이 및/또는 pI (등전점) 변이를 이용한 이종 이량체에 포함되는 이종 이량체 Fc 영역, WO2010/151792 에 개시되는, 프로테인 A 에 대한 결합을 없애거나 또는 감소시키는 개변을 포함하는 CH3 도메인을 포함하는, 헤테로 이량체의 Fc 등이 예시되지만, 이것들에 한정되는 것은 아니다.

[0125] 가변 영역은, 초가변 영역 (HVR : hypervariable region) 이라고 칭해지는 극도의 가변성을 갖는 영역과, 그 영역에 의해 분리된 프레임워크 영역 (FR : Framework region) 이라고 불리는 비교적 불변의 영역으로 이루어진다. 천연의 중사슬와 경사슬의 가변 영역은, 3 개의 초가변 영역에 의해 접속되는 4 개의 FR 을 포함하고, 각 사슬의 초가변 영역은 FR 에 의해 다른 사슬의 초가변 영역과 함께 극근방에 유지되어, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여하고 있다.

[0126] 항체 분자의 중사슬 및 경사슬에는 각각 3 개 지점의 상보성 결정 영역 (CDR : Complementarity determining region) 이 있는 것이 알려져 있다. 상보성 결정 영역은 초가변 영역이라고도 불리고, 항체의 중사슬 및 경사슬의 가변 영역 내에 있어서 1 차 구조의 변이성이 특히 높은 부위로서, 중사슬 및 경사슬의 폴리펩티드 사슬의 1 차 구조 상에 있어서, 통상 각각 3 개 지점으로 분리되어 있다. 본 발명에 있어서는 항체의 상보성 결정 영역에 대하여, 중사슬의 상보성 결정 영역을 중사슬 아미노산 서열의 아미노 말단측으로부터 CDRH1, CDRH2, CDRH3 으로 표기하고, 경사슬의 상보성 결정 영역을 경사슬 아미노산 서열의 아미노 말단측으로부터 CDRL1, CDRL2, CDRL3 으로 표기한다. 이들 부위는 입체 구조 상에서 서로 근접하여, 결합하는 항원에 대한 특이성을 결정하고 있다.

[0127] 본 발명에 있어서, CDR 의 위치와 길이는, IMGT 의 정의 (Developmental and Comparative Immunology 27 (2003) 55-77) 에 따라 결정하였다.

[0128] FR 은 CDR 잔기 이외의 가변 영역이다. 가변 영역은, 일반적으로 FR1, FR2, FR3, FR4 의 4 개의 FR 을 갖는다.

[0129] 중사슬 및 경사슬에 포함되는 CDR 과 FR 은, 아미노 말단으로부터 카르복실 말단을 향해, FRH1-CDRH1-FRH2-CDRH2-FRH3-CDRH3-FRH4, 그리고, FRL1-CDRL1-FRL2-CDRL2-FRL3-CDRL3-FRL4 의 순서로 각각 배치된다.

[0130] CDR 과 FR 의 위치는, 당기술 분야에서 주지된 다양한 정의, 예컨대 IMGT 이외에도 Kabat, Chothia, AbM, contact 등의 정의에 따라 결정할 수도 있다.

[0131] 본 발명에 있어서, 항체가 결합하는 「부위」, 즉 항체가 인식하는 「부위」란, 항체가 결합 또는 인식하는 항원 상의 부분 펩티드 또는 부분 고차 구조를 의미한다.

[0132] 본 발명에 있어서는, 이러한 부위를 에피토프, 항체의 결합 부위라고도 부른다. 본 발명에 있어서, 「변이 항체」란, 원래의 항체가 갖는 아미노산 서열에 있어서 아미노산이 치환, 결실, 부가 (부가에는 삽입이 포함된다) (이하, 「변이」라고 총칭한다) 되어 이루어지는 아미노산 서열을 갖고, 또한 본 발명의 표적으로 하는 항원에 결합하는 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 변이 항체에 있어서의 변이 아미노산의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40 또는 50 개이다. 이러한 변이 항체도 본 발명의 「항체」에 포함된다.

[0133] 본 발명에 있어서, 「1 또는 수 개」에 있어서의 「수 개」란, 2 ~ 10 개를 가리킨다.

[0134] 본 명세서 중에 있어서, 「분자」는, 상기 서술한 항체, 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 분자이고, 또한 항체 또는 그것들에서 유래하는 복수의 항원 결합 단편으로 형성된 다중 특이적인 분자를 포함한다.

[0135] 본 명세서 중에 있어서, 「다중 특이적인 분자」, 「다중 특이적 (인) 분자」및 「다중 특이성 분자」는 동일한 의미이며, 1 개의 분자 상의 복수의 서로 상이한 에피토프 및/또는 2 개 이상의 분자 상의 서로 상이한 에피토프에 결합하는 것이 가능한 분자이면 특별히 한정되지 않는다. 다중 특이적인 분자로는, 중사슬 가변 영역 (VH) 및 경사슬 가변 영역 (VL) 을 포함하는 항체도 포함된다. 본 발명에 있어서는, 이러한 다중 특이성 분자를, 「다중 특이적 항체」, 「다중 특이성 항체」등이라고도 부르는 경우가 있다. 「2 개 이상의 항원을 인식한다」란 「1 개의 분자 상의 복수의 서로 상이한 에피토프에 결합하는 것」또는 「2 개 이상의 분자 상의 서로 상이한 에피토프에 결합하는」것을 의미한다.

[0136] 본 명세서 중에 있어서는, 응집체란 단백질이 모여 생성된 것으로, 입경에 따라 검출할 수 있는 분석법이 상이하다. 입경 100 nm 정도 이하의 응집체는 HPLC 등의 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가할 수 있다. 입경 100 nm 이상의 Subvisible particles (입경 0.1 ~ 10 ㎛) 나 불용성 미립자 (입경 10 ㎛ 이상) 는 Microflow Imaging 법 등을 이용하여 평가할 수 있다.

[0137] 본 명세서에 있어서, 「HMWS」란, high molecular weight species 의 약어이며, 사이즈 배제 크로마토그래피 등을 사용한 사이즈 분획에 의해, 얻어지는 크로마토그램에 있어서 목적 단백질의 메인 피크 획분보다 사이즈가 크게 분획되는 단백질 응집체 획분을 총칭하는 용어이다. 「HMWS (%)」란, 목적 단백질이 포함되는 용액

샘플을 HPLC 등의 사이즈 배제 크로마토그래피에 제공하고, 용출 패턴을 검출 파장 280 nm 로 모니터하여, 얻어진 크로마토그램에 있어서의 총 피크 면적에서 차지하는, 목적 단백질의 메인 피크 획분으로부터 고분자측에 나타난 피크 획분의 면적의 비율을, 백분율법에 의해 산출한 값을 의미한다.

[0138] 2. 항원

[0139] 2-1. CD3 항원

[0140] 본 발명에 있어서, 「CD3」은, CD3 단백질과 동일한 의미로 사용하고 있다.

[0141] CD3 은, 다분자 T 세포 리셉터 복합체의 일부분으로서 T 세포 상에 발현되고, γ 사슬, δ 사슬, ε 사슬, ζ 사슬, η 사슬의 5 종류의 폴리펩티드 (분자량은 순서대로 25000-28000, 21000, 20000, 16000, 22000) 의 복합체이다.

[0142] CD3 복합체로는, γ, δ, ε, ζ, η 사슬을 들 수 있다. 이것들은 서브 유닛이라고도 칭해진다. 항 CD3 항체가 T 세포에 결합함으로써, T 세포 활성화를 통하여 세포 상해를 유도한다. 대부분의 항 CD3 항체는, CD3ε 에 결합한다.

[0143] 인간 CD3ε 를 코드하는 cDNA 의 뉴클레오티드 서열은, NCBI/GenBank 에 액세션 번호 : NM_000733 (NM_000733.3) 으로, 인간 CD3ε 의 아미노산 서열은 NCBI/GenPept 에 액세션 번호 : NP_000724 (NM_000724.1) 로 각각 등록되어 있다. 게잡이원숭이 CD3 을 코드하는 cDNA 의 뉴클레오티드 서열은, GenBank 에 액세션 번호 NM_001283615.1 로 등록되어 있다.

[0144] 2-2. 표적 분자

[0145] 본 발명에 있어서, 표적 분자는, 생체에 존재하는 CD3 이외의 분자이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는, 치료 표적 세포 (암 세포, 간질 세포, 및 억제성의 면역 세포를 예시할 수 있지만, 그것들에 한정되지 않는다) 의 표면에 발현하고 있고, CD3 발현 T 세포의 리다이렉션에 의해 당해 암 세포에 세포 상해 활성을 발휘시키는 분자이며, 보다 바람직하게는, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아니다.

[0146] 암 정소 항원 펩티드는, 암 세포 표면 항원 펩티드의 1 종이며, 예를 들면, MAGE 펩티드, XAGE 펩티드, LAGE family 펩티드 등을 들 수 있다. MHC 는 인간 백혈구 항원 (HLA), 마우스 H-2 등이 있으며, HLA 는 클래스 1 과 클래스 2 로 분류되고, 클래스 1 은 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C 를, 클래스 2 는 HLA-DR, HLA-DP 및 HLA-DQ 등을 각각 포함한다. 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체로서, 예를 들어, (1) HLA-A2, (2) β2-Microglobulin 및 (3) MAGE-A3, A4, A10 또는 LAGE 펩티드 (예를 들어, UniProtKB-P78358 (CTG1B HUMAN) 의 아미노산 번호 157 ~ 165) 의 삼자 복합체인, HLA-A2/MAGE-A3, A4, A10 또는 HLA-A2/LAGE 를 들 수 있다.

[0147] 본 발명에 있어서, 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 바람직한 표적 분자로서, 바람직하게는 암 항원 펩티드 혹은 암 항원을 들 수 있고, 구체적으로는, WT1, gp100, p53, KRAS, CD19, CD20, CD33, CD37, CD38, CD98, CD123, EGFR, HER2, HER3, HER4, EpCAM, CEA, PSMA, B7-H3, Trop-2, BCMA, GPRC5D 등을 예시할 수 있다. 간질 세포에 대한 표적 분자로는, FAP, CDH17, LRRC15 등을 예시할 수 있다. 골수 유래 면역 억제 세포 (MDSC) 에 대한 표적 분자로는, CD33 을 예시할 수 있다.

[0148] 2-3. 항원의 조제

[0149] 본 발명에서 사용하는 상기 서술한 항원 단백질 ; CD3 및 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자인 그 밖의 항원 단백질은, 동물 조직 (체액을 포함한다), 그 조직 유래의 세포 혹은 그 세포 배양물로부터의 정제 및 단리, 유전자 재조합, 인비트로 번역, 화학 합성 등에 의해 조제할 수 있다.

[0150] 그 항원 단백질의 cDNA 는, 예를 들면, 그 항원 단백질의 mRNA 를 발현하고 있는 장기의 cDNA 라이브러리를 주형으로 하고, 그 항원 단백질의 cDNA 를 특이적으로 증폭하는 프라이머를 이용하여 폴리메라아제 연쇄 반응 (이하 「PCR」이라고 한다) (Saiki, R. K., et al., Science (1988) 239, 487-49) 을 실시하는, 이른바 PCR 법에 의해 취득할 수 있다.

[0151] 인간 또는 래트에 발현하고 있는 그 항원 단백질을 코드하는 뉴클레오티드 서열과 상보적인 뉴클레오티드 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이즈하고, 또한, 그 항원 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질을 코드하는 폴리뉴클레오티드도, 그 항원 단백질의 cDNA 에 포함된다. 또한, 인간

또는 래트에 발현하고 있는 그 항원 단백질 유전자좌로부터 전사되는 스플라이싱 배리언트 또는 이것에 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로서, 또한, 그 항원 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질을 코드하는 폴리뉴클레오티드도, 그 항원 단백질의 cDNA 에 포함된다.

[0152] 인간 또는 래트의 그 항원 단백질의 아미노산 서열, 또는 이들의 서열로부터 시그널 서열이 제외된 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 수 개의 아미노산이, 치환, 결실 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지고, 그 항원 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질을 코드하는 뉴클레오티드 서열도, 그 항원 단백질 유전자의 뉴클레오티드 서열에 포함된다.

[0153] 인간 또는 래트의 그 항원 단백질의 유전자좌로부터 전사되는 스플라이싱 배리언트에 코드되는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 수 개의 아미노산이, 치환, 결실 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지고, 또한, 그 항원 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질도, 그 항원 단백질에 포함된다.

[0154] 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자도 동일한 수법으로 조제할 수 있다.

[0155] 2-4. 항원 단백질에 대한 결합 특이성

[0156] 본 발명의 다중 특이성 분자에 포함되는 항 CD3 항체 및 그 결합 단편 등은, CD3 항원을 인식, 즉 결합한다. 이러한 항 CD3 항체 등은, 바람직하게는 인간 CD3, 원숭이 CD3 등에 결합하고, 보다 바람직하게는 인간 CD3 및 게잡이원숭이 CD3 에 결합한다. 한편, 이러한 바람직한 항 CD3 항체는, 래트 및/또는 마우스의 CD3 에는 결합하지 않는다.

[0157] 또한, 본 발명의 다중 특이성 분자에 포함되는, 표적 분자, 바람직하게는 항암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 항체 및 그 결합 단편 등은, 당해 표적 분자를 인식, 즉 결합한다.

[0158] 본 발명에서 「인식」, 즉 「결합」이란, 비특이적인 흡착이 아닌 결합을 의미한다. 인식하고 있는지의 여부, 즉, 결합하고 있는지의 여부의 판정 기준으로는, 예를 들어, 해리 정수 (Dissociation Constant : 이하, 「KD 라고 한다」) 를 들 수 있다. 본 발명의 바람직한 항체 등의 항원 단백질에 대한 KD 값은 1×10^{-5} M 이하, 5×10^{-6} M 이하, 2×10^{-6} M 이하, 1×10^{-6} M 이하이다.

[0159] 본 발명에 있어서의 항원과 항체의 결합은, SPR 법, BLI 법 등의 생체 분자간 상호 작용 해석 시스템, 혹은 ELISA 법, RIA 법 등에 의해 측정 또는 판정할 수 있다. 세포 표면 상의 발현하고 있는 항원과 항체의 결합은, 플로 사이토메트리법 등에 의해 측정할 수 있다.

[0160] SPR 법 (Surface Plasmon Resonance 해석법) 은, 반응 속도론적 (카이네틱스) 해석에 의해 결합 속도 정수 (Ka 값) 와 해리 속도 정수 (Kd 값) 를 계측함으로써 어피니티의 지표가 되는 해리 정수 (KD 값) 등을 구하는 분석 방법으로서 이용되고 있다. SPR 해석에 사용하는 기기로는, Biacore (상표) (GE 헬스케어사 제조), ProteOn (상표) (BioRad 사 제조), SPR-Navi (상표) (BioNavis 사 제조), Spreeta (상표) (Texas Instruments 사 제조), SPRi-PlexII (상표) (호리바사 제조), Autolab SPR (상표) (Metrohm 사 제조) 등을 예시할 수 있다.

[0161] BLI 법 (BioLayer Interferometry) 은, 바이오레이어 간섭을 이용한 생체 분자간 상호 작용을 계측하는 방법이다. BLI 법을 이용한 상호 작용 해석에 사용하는 기기로는, Octet 시스템 (Pall ForteBio 사 제조) 등을 예시할 수 있다.

[0162] ELISA (Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay) 법은, 시료 용액 중에 포함되는 목적으로 하는 항원 또는 항체를, 특이 항체 또는 항원으로 포착함과 함께, 효소 반응을 이용하여 검출·정량하는 방법이다. 효소 표지된 항원 혹은 항체를 반응계에 삽입하여, 효소 활성을 검출한다. 효소 활성의 검출에는, 반응에 의해 흡광 스펙트럼이 변화하는 기질이 사용되고, 흡광도 측정으로 수치화한다.

[0163] Cell-ELISA 에서는, 세포 표면에 있는 측정 대상을 세포마다 포착함과 함께, 효소 반응을 이용하여 검출·정량하는 방법이다.

[0164] RIA 법 (Radio Immunoassay 법) 에서는, 방사성 물질을 사용하여 항체를 표지하고, 항체로부터의 방사능을 측정함으로써, 항체의 정량을 할 수 있다.

[0165] 플로 사이토메트리법은, 세포를 유체 중에 분산시키고, 그 유체를 가늘게 흐르게 하여, 개개의 세포를 광학적으

로 분석하는 수법이다. 형광 색소로 표지된 항체가, 항원 항체 반응에 의해 세포 표면 항원에 결합하고, 세포에 결합한 표지된 항체에 의한 형광 강도를 측정함으로써, 항체의 항원 결합성을 정량한다.

[0166] 3. 항원 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 결합 단편

[0167] 3-1. CD3 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 결합 단편

[0168] 본 발명의 CD3 에 특이적으로 결합하는 항 CD3 항체 및 그 항체의 항원 결합 단편 (이하, 본 발명의 항체 등이라고도 기재한다) 은, 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체의 어느 것이어도 된다. 본 발명의 모노클로날 항체의 아이소타입은, 특별히 한정되는 것은 아니고, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 등의 IgG, IgM, IgA1, IgA2 등의 IgA, IgD, Ig 등을 들 수 있다. 모노클로날 항체의 아이소타입 및 서브 클래스는, 예를 들어 옥텔로니법, ELISA 법, RIA 법 등으로 결정할 수 있다. 본 발명의 모노클로날 항체로는, 비인간 동물 유래의 항체 (비인간 동물 항체), 인간 항체, 키메라화 항체 (「키메라 항체」라고도 한다), 인간화 항체 등을 들 수 있고, 바람직하게는 인간 항체를 이용할 수 있다. 본 발명의 항체의 범위에는 항체의 변이체 (후술하는 「변이 항체」) 도 포함되고, 예를 들면, 인간 항체의 범위에는 인간 변이 항체도 포함된다.

[0169] 비인간 동물 항체로는, 포유류, 조류 등의 척추 동물에서 유래하는 항체 등을 들 수 있다. 포유류 유래의 항체로는, 마우스 항체, 래트 항체 등의 설치류 유래의 항체 등을 들 수 있다. 조류 유래의 항체로는, 닭 항체 등을 들 수 있다.

[0170] 키메라화 항체로는, 비인간 동물 항체 유래의 가변 영역과 인간 항체 (인간 면역 글로불린) 정상 영역을 결합하여 이루어지는 항체 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0171] 인간화 항체로는, 비인간 동물 항체의 가변 영역 중의 CDR 을 인간 항체 (인간 면역 글로불린의 가변 영역) 에 이식한 것, CDR 에 더하여 비인간 동물 항체의 프레임워크 영역의 서열도 일부 인간 항체에 이식한 것, 그것들 중 어느 비인간 동물 항체 유래의 1 개 또는 2 개 이상의 아미노산을 인간형의 아미노산으로 치환한 것 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0172] 항체는, 공지된 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 공지된 방법으로서, 하이브리도마를 사용하는 방법이나 세포 면역법 등에 의해 제조하고, 유전자 재조합의 수법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 인간 항체 라이브러리로부터 선별한 파지 디스플레이 유래의 인간 항체를 취득하는 방법도 알려져 있다. 예를 들어, 인간 항체의 가변 영역을 scFv 로서 파지 표면에 발현시켜, 항원에 결합하는 파지를 선택하는 파지 디스플레이법을 사용할 수 있다. 항원에 결합함으로써 선택된 파지의 유전자를 해석함으로써, 항원에 결합하는 인간 항체의 가변 영역을 코드하는 DNA 서열을 결정할 수 있다. 항원에 결합하는 scFv 의 DNA 서열이 밝혀지면, 당해 서열을 갖는 발현 벡터를 제조하고, 적당한 숙주에 도입하여 발현시킴으로써 인간 항체를 취득할 수 있다 (WO92/01047, WO92/20791, WO93/06213, WO93/11236, WO93/19172, WO95/01438, WO95/15388, Annu. Rev. Immunol (1994) 12, 433-455).

[0173] 이와 같이 하여 얻어진 고활성을 갖는 항체를 리드 항체로서 사용하고, 그 리드 항체를 코드하는 유전자를 변이시켜, 보다 고활성의 변이체 (후술하는 「변이 항체」) 를 제조할 수도 있다.

[0174] 본 발명의 하나의 양태로서, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 (이하, 간단히 「결합 단편」이라고 한다) 을 제공한다. 본 발명의 항 CD3 항체 또는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 항체의 결합 단편에는 키메라화 항체, 인간화 항체, 또는 인간 항체의 결합 단편이 포함된다.
항체의 결합 단편이란, 그 항체가 갖는 기능 중 적어도 항원 결합성을 유지하는 단편 또는 그 수식물을 의미한다. 이러한 항체의 기능으로는, 일반적으로는 항원 결합 활성, 항원의 활성을 조절하는 활성 (예를 들어 아고니스트 활성), 항원을 세포 내에 내재화시키는 활성, 항원과 상호 작용하는 물질과의 상호 작용을 저해 혹은 촉진하는 활성 등을 들 수 있다.

[0175] 항체의 항원 결합 단편으로는, 그 항체가 갖는 활성 중 적어도 항원 결합성을 유지하고 있는 그 항체의 단편이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, 중사슬 및 경사슬의 Fv 를 적당한 링커로 연결시킨 1 본 사슬 Fv (scFv), 단일 도메인 항체 (sdAb) 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다. 링커 부분을 보유하는 scFv 와 같이, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 이외의 부분을 포함하는 분자도, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편의 의미에 포함된다.

[0176] 이 중에서도 Fab 나 scFv 가 바람직하다.

[0177] Fab 는, 도 38b 에 나타내는 바와 같이, 중사슬의 가변 영역 및 정상 영역 CH1, 그리고 경사슬의 가변 영역 및 정상 영역 CL 을 포함하는 항원 결합 단편이다. Fab 는, 완전 항체로부터 파파인 등의 효소 소화 처리에 의해서도 얻을 수 있다.

[0178] scFv 는 항체의 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역을 폴리펩티드의 링커로 연결함으로써 얻어지는 항체의 항원 결합 단편이다 (Pluckthun A. The Pharmacology of Monoclonal Antibodies113, Rosenburg 및 Moore 편, Springer Verlag, New York, 269-315 (1994), Nature Biotechnology (2005), 23, 1126-1136). 또한, 2 개의 scFv 를 폴리펩티드 링커로 결합시켜 제조되는 텐덤 scFv 도 이중 특이성 분자로서 사용할 수 있다. 또한 3 개 이상의 scFv 로 이루어지는 트리아보디 등도 다중 특이성 분자로서 사용할 수 있다.

[0179] scFv 는, 항체의 가변 영역을 1 본 사슬 항체 (scFv) 로서 파지 표면에 발현시켜, 항원에 결합하는 파지를 선택하는 파지 디스플레이법 (Nature Biotechnology (2005), 23, (9), p. 1105-1116) 에 의해 취득할 수 있다. 항원에 결합함으로써 선택된 파지의 유전자를 해석함으로써, 항원에 결합하는 인간 항체의 가변 영역을 코드하는 DNA 서열을 결정할 수 있다. 항원에 결합하는 scFv 의 DNA 서열이 밝혀지면, 당해 서열을 갖는 발현 벡터를 제조하고, 적당한 숙주에 도입하여 발현시킴으로써 인간 항체를 취득할 수 있다 (WO92/01047, WO92/20791, WO93/06213, WO93/11236, WO93/19172, WO95/01438, WO95/15388, Annu. Rev. Immunol (1994) 12, p. 433-455、Nature Biotechnology (2005) 23 (9), p. 1105-1116).

[0180] 본 발명의 항 CD3scFv 에 있어서, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하고 있다. 이러한 scFv 는, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하고 있지 않은 scFv 와 동일하게, 포유류 배양 세포를 이용하여 발현할 수 있다.

[0181] 경사슬 가변 영역의 위치와 길이는, IMGT 의 정의에 의해 결정하는 경우와 비교하여, IMGT 와는 상이한 정의 (예를 들면, Kabat, Chothia, AbM, contact 등) 를 이용하여 결정한 경우, IMGT 의 정의에 의해 결정한 그 경사슬 가변 영역 아미노산 서열의 카르복실 말단에, 추가로, 1 개 또는 2 개 이상의 아미노산, 예를 들면, 아르기닌이나 글리신이 포함되는 경우가 있다. 이러한 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 결합 단편도 본 발명의 항체 또는 그 결합 단편에 포함된다.

[0182] 항 CD3 항체 또는 그 항원 결합 단편은, 인간 CD3 에 결합하는 항체 또는 그 결합 단편이면 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는 게잡이원숭이 등의 비인간 영장류의 CD3 에도 결합한다. 보다 바람직한 항 CD3 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 32 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH1, 서열 번호 33 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH2, 서열 번호 34 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH3, 서열 번호 35 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL1, 서열 번호 36 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL2, 및, 서열 번호 37 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL3 (이상, 도 36) 을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다.

[0183] 도 36 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 1 (도 5) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7085 중사슬 가변 영역, 서열 번호 3 (도 7) 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7096 중사슬 가변 영역, 서열 번호 39 (도 46) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7097 중사슬 가변 영역을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다. 또한, 7096 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 110 에는, C3E-7096 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 177 과 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되고, 7097 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 44 에는, C3E-7097 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 233 과 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되어 있다.

[0184] 또, 도 36 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 2 (도 6) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 107 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7085 경사슬 가변 영역, 서열 번호 3 (도 7) 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7096 경사슬 가변 영역, 서열 번호 39 (도 46) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 240 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7097 경사슬 가변 영역을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다. 또한, 7096 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 177 에는, 7096 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 110 과 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되고, 7097 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 233 에는, C3E-7097 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 44 와 S-S 결합을 형

성하도록 시스테인이 추가되어 있다.

[0185] 또, 도 36 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 1 (도 5) 로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 서열 번호 2 (도 6) 로 나타내는 1 ~ 107 로 이루어지는 C3E-7085 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합, 서열 번호 3 (도 7) 으로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 134 ~ 240 으로 이루어지는 C3E-7096 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합, 서열 번호 39 (도 46) 로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 134 ~ 240 으로 이루어지는 C3E-7097 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다.

[0186] 또한, 도 36 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 1 (도 5) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 216 의 아미노산 서열과 서열 번호 2 (도 6) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 213 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7085Fab 를 예시할 수 있다.

[0187] 또한, 도 36 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 3 (도 7) 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 240 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7096scFv, 서열 번호 39 (도 46) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 240 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7097scFv 를 예시할 수 있다.

[0188] 또, 다른 바람직한 항 CD3 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 40 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH1, 서열 번호 41 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH2, 서열 번호 42 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역 CDRH3, 서열 번호 43 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL1, 서열 번호 44 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL2, 및, 서열 번호 45 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역 CDRL3 (이상, 도 47) 을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다.

[0189] 도 47 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 46 (도 48) 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7093 중사슬 가변 영역, 서열 번호 48 (도 50) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7098 중사슬 가변 영역, 서열 번호 49 (도 51) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7099 중사슬 가변 영역을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다. 또한, C3E-7098 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 110 에는, C3E-7098 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 177 과 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되고, C3E-7099 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 44 에는, C3E-7099 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 235 와 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되어 있다.

[0190] 또, 도 47 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 47 (도 49) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 118 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7093 경사슬 가변 영역, 서열 번호 48 (도 50) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7098 경사슬 가변 영역, 서열 번호 49 (도 51) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 134 ~ 242 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7099 경사슬 가변 영역을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다. 또한, C3E-7098 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 177 에는, C3E-7098 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 110 과 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되고, C3E-7099 경사슬 가변 영역의 아미노산 번호 235 에는, C3E-7099 중사슬 가변 영역의 아미노산 번호 44 와 S-S 결합을 형성하도록 시스테인이 추가되어 있다.

[0191] 또, 도 47 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 46 (도 48) 으로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 서열 번호 47 (도 49) 로 나타내는 1 ~ 109 로 이루어지는 C3E-7093 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합, 서열 번호 48 (도 50) 로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 134 ~ 242 로 이루어지는 C3E-7098 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합, 서열 번호 49 (도 51) 로 나타내는 아미노산 번호 1 ~ 118 및 134 ~ 242 로 이루어지는 C3E-7099 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 조합을 포함하여 이루어지는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 예시할 수 있다.

[0192] 또한, 도 46 에 나타내는 그 CDRH1 ~ CDRH3 및 CDRL1 ~ CDRL3 을 포함하는 보다 바람직한 항체 또는 그 항원 결합 단편으로는, 서열 번호 46 (도 48) 으로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 216 의 아미노산 서열과 서열 번호 47 (도 49) 로 나타내는 아미노산 서열의 아미노산 번호 1 ~ 215 의 아미노산 서열로 이루어지는 C3E-7093Fab 를 예시할 수 있다.

[0193] 또한, CD3 에 결합하는, VH 와 VL 이 디술파이드 결합하고 있는 scFv 는, VH 와 VL 사이에 링커, 연결부, 또는 그 외 임의의 부분 (portion) 이 포함되어 있어도 되고, 이러한 scFv 가 본 발명의 다중 특이성 분자에 포함되어 있어도 동일하다. 예를 들면, 항 CD3scFv 의 VH 와 VL 사이에, 후술하는 「다른 결합 부분」, 「다른 군」 또는 그것들의 일부가 포함되어 있어도 된다.

[0194] 3-2. 표적 분자에 결합하는 항체 또는 그 결합 단편

[0195] 「2-2. 표적 분자」에 결합하는 항체 또는 그 결합 단편은, 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체의 어느 것이어도 된다. 본 발명의 모노클로날 항체의 아이소타입은, 특별히 한정되는 것은 아니고, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 등의 IgG, IgM, IgA1, IgA2 등의 IgA, IgD, Ig 등을 들 수 있다. 모노클로날 항체의 아이소타입 및 서브 클래스는, 예를 들어 옥텔로니법, ELISA 법, RIA 법 등으로 결정할 수 있다. 본 발명의 모노클로날 항체로는, 비인간 동물 유래의 항체 (비인간 동물 항체), 인간 항체, 키메라화 항체 (「키메라 항체」라고도 한다), 인간화 항체 등을 들 수 있고, 바람직하게는 인간 항체를 이용할 수 있다. 본 발명의 항체의 범위에는 항체의 변이체 (후술하는 「변이 항체」) 도 포함되고, 예를 들면, 인간 항체의 범위에는 인간 변이 항체도 포함된다.

[0196] 비인간 동물 항체로는, 포유류, 조류 등의 척추 동물에서 유래하는 항체 등을 들 수 있다. 포유류 유래의 항체로는, 마우스 항체, 래트 항체 등의 설치류 유래의 항체 등을 들 수 있다. 조류 유래의 항체로는, 닭 항체 등을 들 수 있다.

[0197] 키메라화 항체로는, 비인간 동물 항체 유래의 가변 영역과 인간 항체 (인간 면역 글로불린) 정상 영역을 결합하여 이루어지는 항체 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0198] 인간화 항체로는, 비인간 동물 항체의 가변 영역 중의 CDR 을 인간 항체 (인간 면역 글로불린의 가변 영역) 에 이식한 것, CDR 에 더하여 비인간 동물 항체의 프레임워크 영역의 서열도 일부 인간 항체에 이식한 것, 그것들 중 어느 비인간 동물 항체 유래의 1 개 또는 2 개 이상의 아미노산을 인간형의 아미노산으로 치환한 것 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0199] 항체는, 공지된 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 공지된 방법으로서, 하이브리도마를 사용하는 방법이나 세포 면역법 등에 의해 제조하고, 유전자 재조합의 수법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 인간 항체 라이브러리로부터 선별한 파지 디스플레이 유래의 인간 항체를 취득하는 방법도 알려져 있다. 예를 들어, 인간 항체의 가변 영역을 scFv 로서 파지 표면에 발현시켜, 항원에 결합하는 파지를 선택하는 파지 디스플레이법을 사용할 수 있다. 항원에 결합함으로써 선택된 파지의 유전자를 해석함으로써, 항원에 결합하는 인간 항체의 가변 영역을 코드하는 DNA 서열을 결정할 수 있다. 항원에 결합하는 scFv 의 DNA 서열이 밝혀지면, 당해 서열을 갖는 발현 벡터를 제조하고, 적당한 숙주에 도입하여 발현시킴으로써 인간 항체를 취득할 수 있다 (WO92/01047, WO92/20791, WO93/06213, WO93/11236, WO93/19172, WO95/01438, WO95/15388, Annu. Rev. Immunol (1994) 12, 433-455).

[0200] 이와 같이 하여 얻어진 고활성을 갖는 항체를 리드 항체로서 사용하고, 그 리드 항체를 코드하는 유전자를 변이시켜, 보다 고활성의 변이체 (후술하는 「변이 항체」) 를 제조할 수도 있다.

[0201] 항체의 항원 결합 단편으로는, 그 항체가 갖는 활성 중 적어도 항원 결합성을 유지하고 있는 그 항체의 단편이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, 중사슬 및 경사슬의 Fv 를 적당한 링커로 연결시킨 1 본 사슬 Fv (scFv), 단일 도메인 항체 (sdAb) 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다. 링커 부분을 보유하는 scFv 와 같이, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 이외의 부분을 포함하는 분자도, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편의 의미에 포함된다.

[0202] 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 는, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하고 있어도 된다.

[0203] 3-3. 항체 또는 그 항원 결합 단편의 변이체

[0204] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합 단편의 변이체에는, 바람직하게는 단백질의 분해 혹은 산화에 대한 감수성의 저하, 생물 활성이나 기능의 유지, 개선 혹은 저하나 변화의 억제, 항원 결합능의 개선 혹은 조절, 또는 이화학적 성질 혹은 기능적 성질의 부여 등이 이루어질 수 있다. 단백질은, 그 표면에 있는 특정한 아미노산 측사슬이 변화하여 당해 단백질의 기능이나 활성이 변화하는 것이 알려져 있고, 그러한 예에는, 아스파라긴 측사슬의 탈아미드화, 아스파라긴산 측사슬의 이성화 등이 포함된다. 그러한 아미노산 측사슬의 변화를 방지하기 위해서 별도의 아미노산으로 치환한 것도, 본 발명의 변이체의 범위에 포함된다.

[0205] 본 발명의 변이체의 예로서, 항체 또는 그 항원 결합 단편이 갖는 아미노산 서열에 있어서 보존적 아미노산 치환되어 이루어지는 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 들 수 있다. 보존적 아미노산 치환이란, 아미노산 측사슬에 관련이 있는 아미노산 그룹 내에서 일어나는 치환이다.

[0206] 바람직한 아미노산 그룹은, 이하와 같다 : 산성 그룹 = 아스파라긴산, 글루타민산 ; 염기성 그룹 = 리신, 아르기닌, 히스티딘 ; 비극성 그룹 = 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판 ; 및 비대전 극성 패밀리 = 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신. 다른 바람직한 아미노산 그룹은 다음과 같다 : 지방족 하이드록시 그룹 = 세린 및 트레오닌 ; 아미드 함유 그룹 = 아스파라긴 및 글루타민 ; 지방족 그룹 = 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신 ; 그리고 방향족 그룹 = 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신. 이러한 변이 항체에 있어서의 아미노산 치환은, 원래의 항체가 갖는 항원 결합 활성을 저하시키지 않는 범위에서 실시하는 것이 바람직하다.

[0207] 3-4. 항체 또는 이의 결합 단편의 수식체, 복합체

[0208] 본 발명은 항체 또는 그 결합 단편의 수식체를 제공한다. 본 발명의 항체 또는 그 결합 단편의 수식체란, 본 발명의 항체 또는 그 결합 단편에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는, 아미노산 골격에 대한 화학 부분의 결합, N- 결합 또는 O- 결합 탄수화물 사슬의 화학 수식체 등이 포함된다. 생물학적인 수식체에는, 번역 후 수식 (예를 들어, N- 결합 또는 O- 결합에 대한 당사슬 부가, 아미노 말단 또는 카르복실 말단 영역의 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화) 된 것, 원핵 생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로써 아미노 말단에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 또, 본 발명의 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해 표지된 것, 예를 들어, 효소 표지체, 형광 표지체, 어피니티 표지체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이러한 본 발명의 항체 또는 그 결합 단편의 수식물은, 원래의 본 발명의 항체 또는 그 결합 단편의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 이러한 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.

[0209] 화학적 수식체에 포함되는 화학 부분으로는, 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 에틸렌글리콜/프로필렌글리콜 코폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐알코올 등의 수용성 폴리머를 예시할 수 있다.

[0210] 생물학적인 수식물로는, 효소 처리나 세포 처리 등에 의해 수식이 실시된 것, 유전자 재조합에 의해 태그 등 다른 펩티드가 부가된 융합체, 그리고 내인성 또는 외래성의 당사슬 수식 효소를 발현하는 세포를 숙주로서 조제된 것 등을 들 수 있다.

[0211] 이러한 수식은, 항체 또는 그 결합 단편에 있어서의 임의의 위치에, 또는 원하는 위치에 있어서 실시되어도 되고, 1 개 또는 2 개 이상의 위치에 동일 또는 2 종 이상의 상이한 수식이 이루어져도 된다.

[0212] 그러나, 이들 중사슬 서열의 결실, 또는 중사슬 또는 경사슬 서열의 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 상해 작용 등) 에는 그다지 영향을 미치지 않는다.

[0213] 따라서, 본 발명에는 당해 결실 또는 수식을 받은 항체도 포함된다. 예를 들면, 중사슬 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 개의 아미노산이 결실된 결실체 (Journal of Chromatography A ; 705 ; 129-134 (1995)), 중사슬 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실되고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화된 당해 결실체 (Analytical Biochemistry, 360 : 75-83 (2007)), 항체의 중사슬 또는 경사슬의 아미노 말단의 글루타민 또는 글루타민산 잔기가 피로글루타밀화 수식된 항체 (국제 특허공개 WO2013/147153호) 등을 들 수 있다 (그것들을 통합하여 「결실체」라고 부른다). 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에 관련된 항체의 중사슬 및 경사슬의 카르복실 말단의 결실체는 상기 종류에 한정되지 않는다. 본 발명에 관련된 항체가 2 본 이상의 사슬 (예를 들어 중사슬) 을 포함하는 경우, 당해 2 본 이상의 사슬 (예를 들어 중사슬) 은, 완전 길이 및 상기 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬의 어느 1 종이어도 되고, 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비 또는 분자수비는 본 발명에 관련된 항체를 산생하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있지만, 본 발명에 관련된 항체의 주성

분으로는 2 본의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 1 개의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 경우를 들 수 있다.

[0214] 또한, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합 단편 (본 발명의 분자, 다중 특이적 분자, 이중 특이적 분자 등에 포함되는 것 등) 에, 발현 벡터 및/또는 시그널 서열 등에서 유래하는 1 내지 수 개의 아미노산이 아미노 말단 및/또는 카르복실 말단에 부가되어 (또한 그 일부 또는 전부가 상기와 같이 수식되어) 있어도, 원하는 항원 결합 활성이 유지되고 있으면, 본 발명의 항체의 수식체 또는 그 항원 결합 단편의 수식체의 범위에 포함되고, 그러한 항체 또는 항원 결합 단편의 수식체를 포함하는 분자도 본 발명의 분자의 범위에 포함된다.

[0215] 본 발명에 있어서 「항체 또는 그 결합 단편」은 「항체 또는 그 항원 결합 단편의 수식체」도 그 의미에 포함하는 것이다. 또한, 본 발명의 분자, 다중 특이적인 분자, 이중 특이적인 분자 등에 포함되는 「항체 또는 그 항원 결합 단편」은 이러한 「항체 또는 그 항원 결합 단편의 수식체」도 그 의미에 포함하는 것이다.

[0216] 또, 본 발명의 항체에 결합하고 있는 당사슬 수식을 조절하는 것 (글리코실화, 탈푸코오스화 등) 에 의해, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강시키는 것이 가능하다. 항체의 당사슬 수식의 조절 기술로는, 국제 특허공개 WO99/54342호, WO00/61739호, WO02/31140호 등이 알려져 있지만, 이것들에 한정되는 것은 아니다.

[0217] 본 발명에는, 상기 서술한 항체와 다른 분자가 링커로 연결된 복합체 (Immunoconjugate) 도 포함된다. 그 항체가 방사성 물질이나 약리 작용을 갖는 화합물 (약물) 과 결합하고 있는 항체-약물 복합체의 예로는, ADC (Antibody-Drug Conjugate) 를 들 수 있다 (Methods Mol Biol. (2013) 1045 : 1-27 ; Nature Biotechnology (2005) 23, p. 1137-1146).

[0218] 또한 본 발명에는, 이들 항체와 다른 기능성 폴리펩티드를 연결한 복합체도 포함된다. 이러한 항체-펩티드 복합체의 예로는, 그 항체가 알부민 결합 폴리펩티드와 복합체를 들 수 있다 (Protein Eng Des Sel. (2012) (2) : 81-8).

[0219] 상기 서술한 항체의 수식체, 당사슬 수식이 조절된 항체, 복합체는, 본 발명의 항체에 포함되고, 상기 서술한 항체의 수식체, 당사슬 수식이 조절된 항체, 복합체의 결합 단편은, 본 발명의 항체의 결합 단편에 포함된다.

[0220] 4. 항체 또는 그 항원 결합 단편의 산생 방법

[0221] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합 단편은, 예를 들면, 중사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 또는 경사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 를 발현 벡터에 삽입하고, 발현용 숙주 세포를 그 벡터로 형질 전환하여, 숙주 세포를 배양함으로써, 리콤비넌트 항체로서 세포에 산생시킬 수 있다.

[0222] 항체 또는 그 항원 결합 단편을 코드하는 DNA 는, 중사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 와 중사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 를 연결함으로써 중사슬을 코드하는 DNA 가 얻어지고, 또한 경사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 와 경사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 를 연결함으로써 경사슬을 코드하는 DNA 가 얻어진다.

[0223] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합 단편은, 상기 중사슬을 코드하는 DNA 및 경사슬을 코드하는 DNA 를 발현 벡터에 삽입하고, 숙주 세포를 그 벡터로 형질 전환하여, 그 숙주 세포를 배양하여 산생시킬 수 있다. 이 때, 상기 중사슬을 코드하는 DNA 및 경사슬을 코드하는 DNA 를 동일한 발현 벡터에 도입하고, 그 벡터를 이용하여 숙주 세포를 형질 전환해도 되고, 중사슬을 코드하는 DNA 와 경사슬을 코드하는 DNA 를 각각의 벡터에 삽입하고, 2 개의 벡터를 이용하여 숙주 세포를 형질 전환해도 된다. 이 때, 중사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 및 경사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 를 미리 도입한 벡터에 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 를 도입해도 된다. 또한, 그 벡터는 숙주 세포로부터의 항체의 분비를 촉진하는 시그널 펩티드를 코드하는 DNA 를 포함하고 있어도 되고, 이 경우, 시그널 펩티드를 코드하는 DNA 와 항체 또는 그 항원 결합 단편을 코드하는 DNA 를 인프레임으로 연결해 둔다. 항체 또는 그 항원 결합 단편이 산생된 후에 시그널 펩티드를 제거함으로써, 항체 또는 그 항원 결합 단편을 성숙 단백질로서 얻을 수 있다.

[0224] 이 때, 중사슬 가변 영역을 코드하는 DNA, 경사슬 가변 영역을 코드하는 DNA, 중사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 및 중사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 를 연결한 DNA, 경사슬 가변 영역을 코드하는 DNA 와 경사슬 정상 영역을 코드하는 DNA 를 연결한 DNA 를 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 시그널 등의 엘리먼트와 기능적으로 연결해도 된다. 여기서 기능적으로 연결이란, 엘리먼트가 그 기능을 하도록 연결하는 것을 말한다.

[0225] 발현 벡터는, 동물 세포, 세균, 효모 등의 숙주 중에서 복제 가능한 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들어, 공지된 플라스미드, 파지 등을 들 수 있다. 발현 벡터의 구축에 이용되는 벡터로는, 예컨대, pcDNA (상표) (Thermo Fisher SCIENTIFIC 사), Flexi (등록상표) 벡터 (프로메가사), pUC19, pUEX2 (아머샴사 제조), pGEX-

4T, pKK233-2 (파마시아사 제조), pMAM-neo (클론테크사 제조) 등을 들 수 있다. 숙주 세포로는, 대장균, 고초균 등의 원핵 세포도 효모, 동물 세포 등의 진핵 세포도 사용할 수 있지만, 진핵 세포를 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 동물 세포로서, 인간 태아 신장 세포주인 HEK293 세포, 차이니즈·햄스터·난소 (CHO) 세포 등을 사용하면 된다. 발현 벡터는 공지된 방법으로 숙주 세포에 도입하고, 숙주 세포를 형질 전환하면 된다. 예를 들어, 일렉트로포레이션법, 인산칼슘 침전법, DEAE-덱스트란 트랜스펙션법 등을 들 수 있다. 산생된 항체는, 통상의 단백질에서 사용되고 있는 분리, 정제 방법을 사용하여 정제할 수 있다. 예를 들어, 어피니티 크로마토그래피, 그 밖의 크로마토그래피, 필터, 한외 여과, 염석, 투석 등을 적절히 선택하여 조합하면 된다.

[0226] 5. 다중 특이성 분자

[0227] 본 발명의 다중 특이성 분자는, 본 발명의 CD3 에 결합하는 scFv 로서 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합으로 결합한 scFv, 또는, CD3 에 결합하는 Fab (이하, 「본 발명의 CD3 항체」라고 한다) 를 포함하고, 또한, CD3 이외의 표적 분자, 바람직하게는, 암 정소 항원 펩티드와 주요 조직 적합성 유전자 복합체 (MHC) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 결합하는 부분 (moiety) (이하, 「다른 결합 부분」이라고 한다) 을 포함하는 분자이면 특별히 한정되는 것은 아니며, 「본 발명의 CD3 항체」및 「다른 결합 부분」이외에, 추가로 다른 군 (group) (이하, 「다른 군」이라고 한다) 을 포함하고 있어도 된다. 「다른 결합 부분」으로는, 항체 또는 그 결합 단편, 면역 글로불린 유래가 아닌 단백질 또는 펩티드, 핵산 앱타머 등의 핵산 분자, 저분자 화합물, T 세포 수용체 등을 예시할 수 있다. 「다른 군」으로는, 생물학적 활성, 약리 작용, 치료 효과, 예방 효과, 애주번트 작용, 체내 동태 조절 기능, 또는 표지 기능 등을 발휘하는 화합물 (단백질, 펩티드, 핵산 분자, 저분자 화합물, 방사성 동위 원소를 포함하는 화합물, 표지 물질을 포함하는 화합물, 인공적으로 합성한 것, 의약 성분, 항종양제 등), 그 전구체 (프로드러그 등), 그들의 화합물에 링커 또는 연결부가 결합 또는 융합하여 이루어지는 것을 예시할 수 있다. 「본 발명의 CD3 항체」및 「다른 결합 부분」, 그리고 임의로 「다른 군」은, 서로 직접 결합 또는 융합하고 있어도 되고, 링커나 연결부를 개재하여 간접적으로 결합 또는 융합하고 있어도 된다. 「다른 결합 부분」은 1 개 이상 있으면 되고, 2 개, 3 개, 또는 그 이상이어도 된다. 「다른 군」은 임의로 1 개, 2 개 또는 그 이상이어도 된다. 그것들은 직선적으로 결합 또는 융합하고 있어도 되고, 분지하여 결합 또는 융합하고 있어도 되며, 결합 또는 융합의 순서 및 분지의 위치 등에 전혀 한정은 없다. 그러한 본 발명의 다중 특이성 분자는, 도 38a ~ f, 도 39a 및 b, 도 40a 및 b, 도 41a 및 b, 도 42, 도 43a 및 b, 도 44a 및 b, 그리고, 도 45 에 예시되는 포맷이거나, 또는 예시되는 포맷을 포함하고 있어 되지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0228] 본 발명의 바람직한 다중 특이성 분자로서, 다중 특이성 항체 등의 다중 특이성 단백질 (전체로서 폴리펩티드 및/또는 펩티드로 구성되는 분자) 을 예시할 수 있다. 다중 특이성 항체로는, 이중 특이성 항체, 삼중 특이성 항체, 사중 특이성 항체를 들 수 있다. 「이중 특이성」(또는 「삼중 특이성」, 「사중 특이성」등) 이란, 동일 분자의 2 개 (또는 3 개, 4 개 등) 의 서로 상이한 에피토프 또는 2 개 분자 상 (또는 3 개 분자 상, 4 개 분자 상 등) 의 서로 상이한 에피토프에 결합하는 것이 가능한 것을 의미하며, 이러한 이중 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 이중 특이성 분자는, CD3 에 결합하고, 또한 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 결합한다.

[0229] 본 발명의 다중 특이성 분자로서 이하의 구조 (포맷) 를 갖는 것을 들 수 있다.

[0230] 본 발명의 이중 특이성 분자로서, 이량체의 Fc 의 일방에 제 1 항체의 Fab 와 제 2 항체의 scFv 를 링커를 개재하여 결합시킨 이중 특이성 분자를 들 수 있다. 이 경우, Fc 에 Fab 를 결합시키고, 그 Fab 에 scFv 를 결합시켜도 되고, Fc 에 scFv 를 결합시키고, 그 scFv 에 Fab 를 결합시켜도 된다. 바람직하게는, Fab 를 결합시키고, 그 Fab 에 scFv 를 결합시킨다. Fab 와 scFv 의 결합은, Fab 의 가변 영역에 링커를 개재하여 scFv 를 결합시키면 된다. 그 이중 특이성 분자는, scFv 와 Fab 를 링커로 연결한 하류에 헤테로다이머를 형성하는 변이를 넣은 Fc 가 회합한 포맷이다. 이러한 이중 특이성 분자를 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 또는 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형이라고 부른다 (도 43b 왼쪽 위).

[0231] 본 발명에 있어서는, 예를 들면, 항 CD3Fab 와 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 로 이루어지는 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형을 이용하면 된다.

[0232] 또한, 본 발명의 이중 특이성 분자에 포함되는 항 CD3scFv 는, 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합에 의해 결합하고 있다. 또한, 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 는, 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합하고 있어도 된다.

[0233] 또한, 제 1 항체와 제 2 항체의 2 종류의 scFv 를 링커로 연결한 포맷을 갖는 taFv (도 38e) 를, 이량체의 Fc 의 일방에 링커를 개재하거나 또는 링커를 개재하지 않고 직접 결합시킨 이중 특이성 분자를 들 수 있다. 이러한 이중 특이성 분자를 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 또는 taFv-헤테로다이머 Fc 형이라고 부른다 (도 40b 왼쪽 아래). 그 이중 특이성 분자는, taFv 의 하류에 헤테로다이머를 형성하는 변이를 넣은 Fc 가 헤테로에 회합한 포맷이다. taFv 에 있어서의 제 1 항체와 제 2 항체의 연결 순서는 한정되지 않는다.

[0234] 도 43b 왼쪽 위에 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 구조를 나타낸다. 또, 도 38a 에 scFv, 도 38b 에 Fab, 도 38e 에 taFv, 도 38f 에 scFv-Fab, 도 40b 왼쪽 아래에 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자, 도 41b 오른쪽 위에 taFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 구조를 나타낸다.

[0235] 본 발명의 이중 특이성 분자는, 복수의 폴리펩티드가 회합한 구조를 갖고 있다.

[0236] 본 발명에 있어서는, 예를 들면, taFv 로는, 항 CD3scFv 와 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 의 taFv 를 사용하면 된다. taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자는, 바람직하게는 (a) N 말단으로부터 C 말단을 향해, 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는 scFv, CD3 에 특이적으로 결합하는 scFv 및 면역 글로불린 Fc 영역 (i) 을 그 순서대로 포함하여 이루어지는 제 1 폴리펩티드와, 면역 글로불린의 힌지 영역 및 Fc 영역 (ii) 를 포함하여 이루어지는 제 2 폴리펩티드를 포함하고, 보다 바람직하게는 (b) 제 1 폴리펩티드와 제 2 폴리펩티드가 Fc 영역 (i) 과 Fc 영역 (ii) 에 있어서 회합하여 이루어진다. 제 1 폴리펩티드 및 제 2 폴리펩티드의 Fc 영역은, 헤테로다이머를 형성하는 변이를 포함한다. taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 예를 도 40b 왼쪽 아래에 나타낸다. 도 40b 왼쪽 아래에 나타내는 바와 같이, 제 1 폴리펩티드의 Fc 영역 (i) 부분과 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드의 Fc 영역 (ii) 부분이 결합하여, 제 1 폴리펩티드와 제 2 폴리펩티드가 회합하고 있다. 예를 들면, 도 40b 왼쪽 아래에 있어서, 백색으로 나타낸 scFv 가, 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 이고, 오른쪽 위 사선으로 나타낸 scFv 가 항 CD3scFv 이다 (VH 와 VL 사이의 흑색의 바는 양자가 디술파이드 결합하고 있는 것을 나타낸다).

[0237] 본 발명의 보다 바람직한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 1 폴리펩티드는, 서열 번호 3 으로 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 바람직한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 2 폴리펩티드는, 인간 항체 유래의 힌지 영역 및 야생형 또는 변이형 Fc 를 포함하여 이루어진다.

[0238] scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자는, 바람직하게는, (a) N 말단으로부터 C 말단을 향하여, 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는 scFv, CD3 에 특이적으로 결합하는 항체 중사슬의 가변 영역 및 정상 영역 CH1 그리고 면역 글로불린 Fc 영역 (i) 을 그 순서대로 포함하여 이루어지는 제 1 폴리펩티드, 면역 글로불린의 힌지 영역 및 Fc 영역 (ii) 를 포함하여 이루어지는 제 2 폴리펩티드, 그리고 가변 영역 및 정상 영역으로 이루어지는 항체 경사슬을 포함하는 제 3 폴리펩티드를 포함하고, 보다 바람직하게는, (b) 제 1 폴리펩티드와 제 2 폴리펩티드가 Fc 영역 (i) 과 Fc 영역 (ii) 에 있어서 회합하고, 제 1 폴리펩티드가 항체 중사슬의 가변 영역 및 정상 영역 CH1 에 있어서 제 3 폴리펩티드 (의 항체 경사슬) 와 회합하여 이루어진다. 제 1 폴리펩티드 및 제 2 폴리펩티드의 Fc 영역은, 야생형이어도 되고, 헤테로다이머를 형성하는 변이를 포함하고 있어도 된다. scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 예를 도 43b 왼쪽 위에 나타낸다. 도 43b 왼쪽 위의 우측 절반이 제 1 폴리펩티드 및 제 3 폴리펩티드이며, 좌측 절반이 제 2 폴리펩티드이다. 도 43b 왼쪽 위에 나타내는 바와 같이, 제 1 폴리펩티드의 Fc 영역 (i) 부분과 흑색 처리로 나타내는 제 2 폴리펩티드의 Fc 영역 (ii) 부분이 회합하고, 제 1 폴리펩티드와 제 3 폴리펩티드가 회합하고 있다. 예를 들어, 도 43b 왼쪽 위에 있어서, 흑색 처리로 나타낸 scFv 가 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 이며, 백색 및 체크 무늬 및 가로선으로 표시된 Fab 가 항 CD3Fab 이다.

[0239] 적합한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 1 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열로는, 서열 번호 1 로 나타내는 아미노산 서열을 예시할 수 있다.

[0240] 본 발명의 바람직한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 2 폴리펩티드는, 인간 항체 유래의 힌지 영역 및 변이형 Fc 를 포함하여 이루어지고, 더욱 바람직한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 2 폴리펩티드는, 인간 항체 유래의 힌지 영역 및 야생형 또는 변이형 Fc 를 포함하여

이루어진다.

[0241] 본 발명의 바람직한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 3 폴리펩티드는, 인간 항체 유래의 경사슬을 포함하여 이루어지고, 보다 바람직한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 3 폴리펩티드로는, 서열 번호 2 로 나타내는 아미노산 서열을 예시할 수 있다.

[0242] 본 발명의 이중 특이성 분자에 포함되는 1 개, 2 개 또는 3 개 이상의 펩티드는, 전술한 「결실체」여도 되고, 즉, 그 카르복실 말단, 특히 항체 중사슬에서 유래하는 카르복실 말단에 있어서, 1 개 또는 2 개 (또는 그 이상) 의 아미노산이 변이 (결실을 포함한다) 되어 있어도 된다. 예를 들면, 본 발명의 적합한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 하나인 RX3-0002 에 포함되는 제 1 폴리펩티드가 갖는 아미노산 서열의 카르복실 말단은, 서열 번호 31 의 713 번째 Lys, 1 아미노산이 결실되어 이루어지는 712 번째 Gly, 그것들을 포함하는 혼합물의 어느 것이어도 된다. 동일하게, 본 발명의 적합한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자에 포함되는 제 2 폴리펩티드가 갖는 아미노산 서열의 카르복시 말단은, 서열 번호 9 의 246 번째 Lys, 1 아미노산이 결실되어 이루어지는 245 번째 Gly, 그것들을 포함하는 혼합물의 어느 것이어도 된다.

[0243] 본 발명의 이중 특이성 분자에 포함되는 scFv 및 Fab 는, 바람직하게는 인간화 항체 또는 인간 항체의 scFv 및 Fab 이고, Fc 는 바람직하게는 인간 항체의 Fc 이다.

[0244] 본 발명의 이중 특이성 분자에 포함되는 가변 영역에 있어서는, 항체의 아미노 말단측으로부터 중사슬 가변 영역, 경사슬 가변 영역의 순서로 결합하고 있어도 되고, 혹은 경사슬 가변 영역, 중사슬 가변 영역의 순서로 결합하고 있어도 된다. 양 가변 영역의 사이에 링커를 갖고 있어도 된다 (임의로). 또한, 아미노 말단측의 가변 영역의 아미노 말단에 글리신 잔기를 갖고 있어도 된다 (임의로). 텐덤 scFv 형의 이중 특이성 분자에서는, 카르복실 말단측의 가변 영역의 카르복실 말단에 링커, FLAG 태그, 및/또는 His 태그가 결합하고 있어도 된다 (임의로). 바람직한 양태의 하나로서, 아미노 말단으로부터, 중사슬 가변 영역, 제 1 링커, 경사슬 가변 영역, 제 2 링커, FLAG 태그 및 His 태그의 순서로 결합한 것을 예시할 수 있다.

[0245] 링커는, 1 본 사슬 폴리펩티드 또는 1 본 사슬 올리고펩티드, 또는 PEG, 뉴클레오티드, 당사슬, 화합물 등의 합성품도 포함된다. 그 밖에, 2 개의 폴리펩티드를 결합하는 것이면 특별히 한정되지 않고, 공지된 링커를 사용하는 것이 가능하다.

[0246] 링커의 길이로는, 예를 들어 펩티드 링커의 경우 5 ~ 30 아미노산이다. 이중 특이성 분자에 복수의 링커가 포함되는 경우, 모두 동일한 길이의 펩티드 링커를 사용해도 되고, 상이한 길이의 펩티드 링커를 사용해도 된다.

[0247] 펩티드 링커로는, 예를 들면, (Gly·Gly·Gly·Gly·Ser) (서열 번호 38) 의 반복이 예시되지만, 이것들에 1 ~ 수 개의 Gly, Ser 과는 상이한 아미노산 잔기가 부가되어 있어도 된다.

[0248] 상기 서술한 바와 같은, 본 발명의 다중 특이성 항체에 포함될 수 있는 구조 (포맷), 특히 이중 특이성 항체가 취할 수 있는 구조 (포맷) 중 적합한 것은, taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형이고, 보다 적합한 것은 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형이다. taFv-헤테로다이머 Fc 형으로는, N 말단으로부터 C 말단을 향하여, 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv, 항 CD3 scFv 의 순으로 위치하고 있는 형 (taFv-헤테로다이머 Fc 형 : 도 40b 왼쪽 아래) 은 한층 더 바람직하다. 또한, scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형으로는, N 말단에 표적 분자, 바람직하게는 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에 대한 scFv 를 포함하는, scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 (도 43b 왼쪽 위) 도, 본 발명의 이중 특이성 항체가 취할 수 있는 한층 더 바람직한 포맷이다.

[0249] 상기 서술한 바와 같은, 본 발명의 다중 특이성 항체, 특히 이중 특이성 항체 중, scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형을 포함하는 바람직한 것은, (i) 서열 번호 29 의 20 ~ 718 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ; (ii) 서열 번호 30 의 20 ~ 717 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카

르복실 말단에 있어서 1 또는 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ; (iii) 서열 번호 31 의 20 ~ 713 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 12 의 21 ~ 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에서 선택되는 하나의 폴리펩티드군을 포함한다.

[0250] 상기 서술한 바와 같은, 본 발명의 다중 특이성 항체, 특히 이중 특이성 항체 중, taFv-헤테로다이머 Fc 형을 포함하는 바람직한 것은, (i) 서열 번호 21 의 20 ~ 744 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ; (ii) 서열 번호 23 의 20 ~ 743 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ; (iii) 서열 번호 25 의 20 ~ 739 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열 번호 9 의 20 ~ 246 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열 또는 그 아미노산 서열의 카르복실 말단에 있어서 1 혹은 2 아미노산이 결실되어 이루어지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에서 선택되는 하나의 폴리펩티드쌍을 포함한다.

[0251] 또, 본 발명의 다중 특이성 분자가 취할 수 있는 포맷으로는, 도 38 ~ 45 에 예시되는 것 및 그 외 본원이 개시하는 것에 더하여, Godar 외 Expert Opinion on Therapeutic Patents 28 권 (3 호) 251-276 페이지 (2018 년), Brinkmann 및 Knotermann MABS 9 권 (2 호) 182-212 페이지 (2017 년), 그리고, Wu 및 Demarest Methods 154 권 3-9 페이지 (2019 년) 에 기재된 각종 포맷도 예시할 수 있다. 그들 문헌의 전체 기재도 본원의 개시에 포함된다.

[0252] 본 발명에는, 본 발명의 분자에 포함되는 아미노산 서열과 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 또한 CD3 에 결합하며, 또한 암 정소 항원 펩티드와 인간 백혈구 항원 (HLA) 의 복합체가 아닌 표적 분자에도 결합하는 분자도 포함된다.

[0253] 본 발명의 다중 특이성 항체는, 우수한 생물학적 활성, 물리화학적 성질 (이하 「물성」이라고 한다), 안전성, 체내 동태 등을 구비하고 있다. 바이오 의약품에 포함되는 불순물은, 의약품의 안전성에 관여하기 때문에, 제조시 및 보존 중에서의 증가의 유무를 적절하게 규격 설정하여 관리할 것이 요구되고 있다. 그 중에서도 응집물은, 주요한 불순물의 하나로서, 면역원성 리스크나 약효의 저하 등에도 관여하기 때문에, 특히 엄중하게 관리해야 할 항목이다. (Guidance for Industry Immunogenecity Assessment for Therapeutic Protein Products, U. S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), August 2014, p. 15-16). 불순물의 관리는 제조시뿐만 아니라, 제조 공정 중이나 제조 후의 경시적인 안정성 (증가의 유무) 도 포함하여 평가를 실시할 필요가 있다. 장기 안정성 시험의 결과에 기초하여 의약품의 유효 기간이 설정되기 때문에, 경시적으로 안정된 항체 쪽이 보다 긴 유효 기간을 설정할 수 있다. 따라서 바이오 의약품을 목표로 하여 바람직한 항체를 선발할 때의 지표가 되는, 본 발명에 있어서의 물리화학적 성질로는, 용액 안정성, 진탕 안정성 등을 들 수 있다. 용액 안정성, 진탕 안정성 등에 우려가 있는 다중 특이성 항체를 의약품으로서 선택한 경우, 응집물의 양을 저감시키기 위한 정제 공정의 추가 (그것에 의해 수율의 저하가 불가피해진다) 나 응집물이 발생하기 어려운 처방의 확립 등에 다대한 리소스나 비용이 필요해지기 때문에, 이들의 우려가 적은 항체를 선택하는 것이 바람직하다.

[0254] 용액 안정성은, 예를 들어 검체를 20 mg/mL 로 조제하고, 40 ℃ 에서 1 일, 7 일, 14 일간 보존한 후의 HMWS 의 함유량 (%) 을, 사이즈 배제 크로마토그래피에 의해 측정함으로써 평가할 수 있다. 상대적으로 HMWS (%) 의 증가율이 낮은 검체는, 상대적으로 용액 안정성이 높은 것으로 판정할 수 있다.

[0255] 진탕 안정성은, 예를 들어 검체를 2 mg/mL 로 조제하고, 2500 rpm 으로 1 ~ 2 시간 진탕하고, 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 검체의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 산출함으로써 평가할 수 있다. 단, 당해 방법으로 HMWS 로서 검출되는 응집체는 직경 10 ~ 100 nm 정도의 것으로, 입경 100 nm 이상의 Subvisible particles (입경 0.1 ~ 10 ㎛) 나 불용성 미립자 (입경 10 ㎛ 이상) 는 검출할 수 없다. 그러한 사이즈의 입자 형성의 유무를 확인하기 위해서는, 예를 들어, 진탕 전 및 진탕 2 시간 처리의 검체를 사용하여, FlowCAM8100 (DKSH 재팬 제조) 등을 사용한 MicroFlow Imaging 법에 의해 입자수를 평가한다. 진탕 전후에서의 입자수가 증가하고 있으면, 진탕 열화에 의해 목적 단백질의 단량체로부터 HMWS 를 거쳐 입자가 형성되어 있다고 간주할 수 있다. 따라서, 진탕 안정성의 평가에 있어서는, (1) HMWS (%) 의 증가율, (2) 피크 면적의 감소율, 및/또는 (3) MicroFlow Imaging 법에 의한 입자수의 증감의 결과를 바탕으로 해석하고, 평가한다.

예를 들어, 어떤 검체의 HMWS (%) 의 증가율이 다른 검체보다 큰 경우에도, 당해 검체의 피크 면적의 감소율 및/또는 MicroFlow Imaging 법에 의한 입자수의 증가가 당해 다른 검체보다 작은 경우, 당해 검체 쪽이 당해 다른 검체보다 진탕 안정성이 높다고 평가할 수 있다. 그 이유는, 당해 다른 검체의 HMWS 의 증가율 (%) 이 낮은 것은, HMWS 상당의 응집체가 회합하여 더 큰 다량체를 형성하여 사이즈 배제 크로마토그래피에서는 검출 외로 생각되기 때문이다. 또한, 응집체가 목적 단백질로 구성되어 있는 것은, 진탕 전에는 거의 포함되어 있지 않은 응집체가 진탕 후에는 증가하고 있는 것으로부터 확인할 수 있다.

[0256] 본 발명의 다중 특이성 분자, 예를 들면, taFv-헤테로다이머 Fc 형으로서 항 CD3scFv 의 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 다이술파이드 결합에 의해 결합하고 있는 이중 특이성 항체, 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형인 이중 특이성 항체는, 용액 상태에서 장기간에 걸쳐 이량체를 포함하는 HMWS 가 생기기 어려워, 용액 안정성이 높다. 예를 들면, 0137 단락에서 예시한 용액 안정성의 평가 방법에 있어서, taFv-헤테로다이머 Fc 형으로서 항 CD3scFv 의 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합에 의해 결합하지 않은 이중 특이성 항체보다 용액 안정성이 높은 것이 바람직하다.

[0257] 또한, 본 발명의 다중 특이성 분자, 예를 들면, taFv-헤테로다이머 Fc 형으로서 항 CD3scFv 의 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 다이술파이드 결합에 의해 결합하고 있는 이중 특이성 항체, 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형인 이중 특이성 항체는, 이량체를 포함하는 (1) HMWS 의 증가율, (2) 피크 면적의 감소율에 더하여, 및/또는 (3) MicroFlow Imaging 법에 의한 입자수의 증감의 결과를 바탕으로 해석하여, 진탕 안정성이 높다. 예를 들면, 0138 단락에서 예시한 진탕 안정성의 평가 방법에 있어서, taFv-헤테로다이머 Fc 형으로서 항 CD3scFv 의 중사슬 가변 영역과 경사슬 가변 영역이 디술파이드 결합에 의해 결합하고 있지 않은 이중 특이성 항체보다 진탕 안정성이 높은 것이 바람직하다.

[0258] 본 발명은 항 CD3 항체, 그 항원 결합 단편 또는 그 수식체, 및/또는 그것들을 포함하는 다중 특이성 분자 (이하, 「항 CD3 항체 등」이라고 한다) 를 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

[0259] 본 발명에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방에는, 이러한 질환의 발증의 예방, 악화 증가 또는 진행의 억제 또는 저해, 이러한 질환으로 이환된 개체가 나타내는 1 개 또는 2 개 이상의 증상의 경감, 악화 증가 혹은 진행의 억제 또는 관해, 2 차성 질환의 치료 또는 예방 등이 포함되지만, 이것들에 한정되는 것은 아니다. 질환으로는, 예를 들면, 다중 특이성 분자를 포함하는 의약 조성물의 경우, 암을 들 수 있다.

[0260] 본 발명의 의약 조성물에는, 치료 또는 예방에 유효한 양의 항 CD3 항체 등에 더하여, 약학상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 보조제를 함유시킬 수 있다.

[0261] 「치료 또는 예방에 유효한 양」이란, 특정한 질환, 투여 형태 및 투여 경로에 대해 치료 또는 예방 효과를 발휘하는 양을 의미한다.

[0262] 본 발명의 의약 조성물에는, pH, 침투압, 점도, 투명도, 색, 등장성, 무균성, 그 조성물 또는 그것에 포함되는 항체의 안정성, 용해성, 서방성, 흡수성, 침투성, 제형, 강도, 성상, 형상 등을 변화시키거나, 유지하거나, 보지하거나 하기 위한 물질 (이하, 「제제용 물질」이라고 한다) 을 함유시킬 수 있다. 제제용 물질로는, 약리학적으로 허용되는 물질이면 특별히 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 비독성 또는 저독성인 것은, 제제용 물질이 적합하게 구비하는 성질이다.

[0263] 제제용 물질로서, 예를 들어 이하의 것을 들 수 있지만, 이것들에 한정되지 않는다 ; 글리신, 알라닌, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신 등의 아미노산류, 항균제, 아스코르브산, 황산나트륨 또는 아황산수소나트륨 등의 항산화제, 인산, 시트르산, 붕산 버퍼, 탄산수소나트륨, 트리스-염산 (Tris-Hcl) 용액 등의 완충제, 만니톨이나 글리신 등의 충전제, 에틸렌디아민사아세트산 (EDTA) 등의 킬레이트제, 카페인, 폴

리비닐피롤리딘, β-시클로덱스트린이나 하이드록시프로필-β-시클로덱스트린 등의 착화제, 글루코오스, 만노오스 또는 덱스트린 등의 증량제, 단당류, 이당류나 글루코오스, 만노오스나 덱스트린 등의 다른 탄수화물, 착색제, 향미제, 희석제, 유화제나 폴리비닐피롤리딘 등의 친수 폴리머, 저분자량 폴리펩티드, 염 형성 카운터이온, 염화벤잘코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소 등의 방부제, 글리세린, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜 등의 용매, 만니톨 또는 소르비톨 등의 당알코올, 현탁제, 소르비탄에스테르, 폴리소르베이트 20 이나 폴리소르베이트 80 등의 폴리소르베이트, 트리톤 (triton), 트로메타민 (tromethamine), 레시틴 또는 콜레스테롤 등의 계면 활성제, 수크로오스나 소르비톨 등의 안정화 증강제, 염화나트륨, 염화칼륨이나 만니톨, 소르비톨 등의 탄성 증강제, 수송제, 부형제, 및/또는 약학상의 보조제.

[0264] 이들 제제용 물질의 첨가량은, 항 CD3 항체 등의 중량에 대하여 0.001 내지 1000 배, 바람직하게는 0.01 내지 100 배, 보다 바람직하게는 0.1 내지 10 배이다.

[0265] 항 CD3 항체 등을 리포솜 중에 함유시킨 이뮤노리포솜, 항체와 리포솜이 결합하여 이루어지는 항체 수식체 (미국 특허 제6214388호 등) 를 함유하는 의약 조성물도, 본 발명의 의약 조성물에 포함된다.

[0266] 부형제나 담체는, 통상 액체 또는 고체이며, 주사용 물, 생리 식염수, 인공 뇌척수액, 그 밖의 경구 투여 또는 비경구 투여용 제제에 사용되는 물질이면 특별히 한정되지 않는다. 생리 식염수로는, 중성인 것, 혈청 알부민을 포함하는 것 등을 들 수 있다.

[0267] 완충제로는, 의약 조성물의 최종 pH 가 7.0 내지 8.5 가 되도록 조제된 Tris 버퍼, 동일하게 4.0 내지 5.5 가 되도록 조제된 아세트산 버퍼, 동일하게 5.0 내지 8.0 이 되도록 조제된 시트르산 버퍼, 동일하게 5.0 내지 8.0 이 되도록 조제된 히스티딘 버퍼 등을 예시할 수 있다.

[0268] 본 발명의 의약 조성물은, 고체, 액체, 현탁액 등이다. 동결 건조 제제를 들 수 있다. 동결 건조 제제를 성형하기 위해서는, 수크로오스 등의 부형제를 사용할 수 있다.

[0269] 본 발명의 의약 조성물의 투여 경로로는, 경장 투여, 국소 투여 및 비경구 투여의 어느 것이어도 되고, 대상이 되는 질환에 따라 적합한 투여 경로를 선택하면 된다. 구체적으로는, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 피내 투여, 피하 투여, 복강내 투여, 경피 투여, 골내 투여, 관절내 투여 등을 들 수 있다.

[0270] 이러한 의약 조성물의 조성은, 투여 방법, 항체의 CD3 단백질 결합 친화성 등에 따라 결정할 수 있다.

[0271] 항 CD3 항체 등의 투여량은, 개체의 종, 질환의 종류, 증상, 성별, 연령, 지병, 그 항체의 CD3 단백질 결합 친화성 또는 그 생물 활성, 그 밖의 요소에 따라서 적절하게 결정할 수 있지만, 통상 0.01 내지 1000 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg 을, 1 내지 180 일 동안에 1 회, 또는 1 일 2 회 혹은 3 회 이상 투여할 수 있다. 의약 조성물의 형태로는, 주사제 (동결 건조 제제, 점적제를 포함한다), 좌제, 경비형 흡수 제제, 경피형 흡수 제제, 설하제, 캡슐, 정제, 연고제, 과립제, 에어졸제, 환제, 산제, 현탁제, 유제, 점안제, 생체 매입형 제제 등을 예시할 수 있다.

[0272] 항 CD3 항체 등은, 타약제와 조합하여 사용할 수 있다. 항 CD3 항체 등, 또는 그것을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물은, 타약제, 즉 항 CD3 항체 등 이외의 약제를 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물과 동시에 혹은 개별적으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 타약제를 투여한 후에 항 CD3 항체 등을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을 투여하거나, 항 CD3 항체 등을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을 투여한 후에, 타약제를 투여하거나, 또는 항 CD3 항체 등을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물과 타약제를 동시에 투여해도 된다. 단일의 의약 조성물 중에 항 CD3 항체 등 및 타약제의 양방의 유효 성분이 포함되는 경우와, 양 유효 성분이 복수의 의약 조성물로 나뉘어서 포함되는 경우 모두, 본 발명에 있어서는 「항 CD3 항체 등 및 타약제를 포함하는 의약 조성물」이라고 한다. 본 발명에 있어서, 이러한 「의약 조성물」은 「항 CD3 항체 등과 타약제를 조합하여 투여되는 의약 조성물」과 동일한 의미이다.

[0273] 본 발명에 있어서, 항 CD3 항체 등과 타약제를 「조합하여 투여된다」란, 어느 일정 기간에 있어서, 피투여 대상의 체내에 항 CD3 항체 등과 타약제가 도입되는 것을 의미한다. 항 CD3 항체 등과 타약제가 단일 제제 중에 포함된 제제가 투여되어도 되고, 또한 각각이 따로따로 제제화되어, 따로따로 투여되어도 된다. 따로따로 제제화되는 경우, 그 투여 시기는 특별히 한정되지 않으며, 동시에 투여되어도 되고, 시간을 두고 상이한 시간에 또는 상이한 날에 투여되어도 된다. 항 CD3 항체 등과 타약제가, 각각 상이한 시간 또는 날에 투여되는 경우, 그 투여의 순서는 특별히 한정되지 않는다. 통상, 각각의 제제는, 각각의 투여 방법에 따라 투여되기 때문에, 그들의 투여는, 동일 횟수가 되는 경우도 있고, 상이한 횟수가 되는 경우도 있다. 또, 각각이

따로따로 제제화되는 경우, 각 제제의 투여 방법 (투여 경로) 은 동일해도 되고, 상이한 투여 방법 (투여 경로) 으로 투여되어도 된다. 또, 항 CD3 항체 등과 타약제가 동시에 체내에 존재할 필요는 없으며, 어느 일정 기간 (예를 들어 1 개월간, 바람직하게는 1 주간, 더욱 바람직하게는 수일간, 보다 더욱 바람직하게는 1 일간) 동안에 체내에 도입되어 있으면 되고, 어느 투여시에 다른 일방의 유효 성분이 체내로부터 소실되어 있어도 된다.

[0274] 「항 CD3 항체 등과 타약제를 조합하여 투여되는 의약 조성물」의 투여 형태로는, 예를 들어 1) 항 CD3 항체 등과 타약제를 포함하는 단일 제제의 투여, 2) 항 CD3 항체 등과 타약제를 따로따로 제제화하여 얻어지는 2 종의 제제의 동일 투여 경로에서의 동시 투여, 3) 항 CD3 항체 등과 타약제를 따로따로 제제화하여 얻어지는 2 종의 제제의 동일 투여 경로에서의 시간차를 둔 투여, 4) 항 CD3 항체 등과 타약제를 따로따로 제제화하여 얻어지는 2 종의 제제의 상이한 투여 경로에서의 동시 투여, 5) 항 CD3 항체 등과 타약제를 따로따로 제제화하여 얻어지는 2 종의 제제의 상이한 투여 경로에서의 시간차를 둔 투여 등을 들 수 있다. 「항 CD3 항체 등과 타약제를 조합하여 투여되는 의약 조성물」의 투여량, 투여 간격, 투여 형태, 제제 등은, 항 CD3 항체를 함유하는 의약 조성물의 그것들에 준하지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다.

[0275] 이러한 의약 조성물은, 그것이 2 종의 상이한 제제로 된 경우에는, 그것들을 포함하는 키트여도 된다.

[0276] 본 발명에 있어서, 항 CD3 항체 등 및 타약제의 「조합」이란, 항 CD3 항체 등 및 타약제를 「조합하여 투여되는」것을 의미한다.

[0277] 본 발명의 조합 또는 의약 조성물에는, 추가로 다른 의약을 사용할 수 있다.

[0278] 본 발명은 CD3 에 관한 질환의 치료 방법 또는 예방 방법, 그 질환의 치료용 또는 예방용 의약 조성물을 조제하기 위한 본 발명의 항체의 사용, 그 질환의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 항체의 사용도 제공한다. 본 발명의 항체를 포함하는 치료용 또는 예방용 키트도 본 발명에 포함된다.

[0279] 실시예

[0280] 본 발명을 이하의 실시예에 의해 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0281] (참고예 1) C3E-7085 의 용액 안정성 평가

[0282] 국제 공개 제2018/117237호에 기재된 C3E-7085 정제 단백질 (국제 공개 제2018/117237호의 서열표의 서열 번호 64, 도 72 로 나타내는 아미노산 서열을 갖는 scFv 이다) 을 사용하여, 용액 안정성을 평가하였다. C3E-7085 는, Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축하고 25 mM 아세트산나트륨, 5 % 소르비톨, pH 5.5 로 버퍼 교환 후, 농도를 10 mg/mL 로 조제하고, 4 ℃ 에서 2 주간 또는 40 ℃ 에서 2 주간 보존하였다. 보존 후의 샘플은, TSKgel UP-SW3000 2 ㎛ 4.6 X 300 mm 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피 (SEC) 를 실시하였다. 이동상은 3XPBS 를 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석하였다 (검출 파장 280 nm). 각 샘플 중에 포함되는 HMWS (%) 를 피크 해석하고, 면적 백분율법에 의해 산출, 결과를 표 1 에 기재하였다.

표 1

[0283]

C3E-7085 보존 조건	HMWS (%)
40℃、2 주간	24
4℃、2 주간	22

[0284] C3E-7085 는, 4 ℃, 40 ℃ 모두 2 주간 보존 후, 특히 HMWS 중의 이량체 피크는 20 % 까지 증가하였다 (데이터 나타내지 않음). 또, 형성된 이량체는, 희석에 의해 단량체로 되돌아가는 가역적인 성질을 갖고 있었던 (데이터 나타내지 않음) 점으로부터, 이량체를 포함하는 HMWS 가 발생하는 것이 용액 안정성에서의 과제라고 생각되었다.

[0285] (실시예 1) 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 형 분자의 용액 안정성 평가

[0286] 2)-1 항 CD3 항체 프래그먼트의 아미노산 서열의 설계

[0287] C3E-7085 의 용액 안정성에 있어서의 물성 개선을 목표로 하여, 포맷을 변경한 C3E-7085 Fab 포맷의 아미노산 서열로서 C3E-7085-Fab (서열 번호 1, 도 5) 및 C3E-7085-LC (서열 번호 2, 도 6) 를 설계하였다. 또한, 문헌 (Proteins, 1994, May ; 19 (1) : 35-47) 을 참고로 디술파이드 도입 결합을 가한 scFv 를 설계하여 C3E-

7096 으로 명명하였다 (서열 번호 3, 도 7).

[0288] 2)-2 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 발현 벡터의 제조

[0289] pcDNA3.1, pcDNA3.3 또는 pcDNA3.4 (Thermo Fisher Scientific 사) 를 골격으로 한 각종 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 발현용 벡터를 설계하였다. 항 CD3 항체 프래그먼트는 C3E-7085 (WO2018/117237) 및 2)-1 에서 설계한 항 CD3 항체 프래그먼트를 이용하였다. 헤테로다이머 Fc 서열 (HC__h 및 HC__k 로 이하 기재한다) 에는, 문헌 (Nat Biotechnol. 1998 Jul ; 16 (7) 677-81.) 에 보고된 것을 사용하였다.

[0290] 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc (HC__h) 로 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__HC__h」로 명명하였다.

[0291] C3E-7085 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__C3E-7085-HC-k」로 명명하였다.

[0292] C3E-7085 의 중사슬 가변 영역, 및 인간 IgG 유래 CH1 영역, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역의 순서로 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__C3E-7085-Fab-HC-k」로 명명하였다. 또한 C3E-7085 경사슬 가변 영역의 카르복실 말단에 인간 IgLabmda 유래 CL 영역이 부가되어 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__C3E-7085-LC」로 명명하였다.

[0293] C3E-7096 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__C3E-7096-HC-k」로 명명하였다.

[0294] p__HC__h 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, HC__h 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 4 (도 8) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0295] p__C3E-7085-HC-k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, C3E-7085-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 5 (도 9) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0296] p__C3E-7085-Fab-HC-k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 6 (도 10) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0297] p__C3E-7085-LC 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, C3E-7085-LC 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 7 (도 11) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0298] p__C3E-7096-HC-k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, C3E-7096-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 8 (도 12) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0299] 또한, 상기 뉴클레오티드 서열로부터, 당해 서열이 코드하는 HC__h, C3E-7085-HC-k, C3E-7085-Fab-HC-k, C3E-7085-LC, C3E-7096-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열을 확인하였다.

[0300] HC__h 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 20 번째로부터 246 번째의 아미노산 서열이 HC__h 이다.

[0301] C3E-7085-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 10 (도 14) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 260 번째의 아미노산 서열이 C3E-7085 이고, 261 번째로부터 262 번째의 아미노산 서열이 링커, 263 번째로부터 494 번째의 아미노산 서열이 HC-k 이다.

[0302] C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 11 (도 15) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 20 번째로부터 137 번째의 아미노산 서열이 C3E-7085-중사슬 가변 영역이다. 또한, 138 번째로부터 467 번째의 아미노산 서열이 정상 영역이다.

[0303] C3E-7085-LC 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 12 (도 16) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 1 번째로부터 20 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 127 번째의 아미노산 서열이 가변

영역이며, 128 번째로부터 233 번째의 아미노산 서열이 정상 영역이다.

[0304] C3E-7096-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 13 (도 17) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 260 번째의 아미노산 서열이 C3E-7096 이고, 261 번째로부터 262 번째의 아미노산 서열이 링커, 263 번째로부터 494 번째의 아미노산 서열이 HC-k 이다.

[0305] 2)-3 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 의 발현

[0306] Expi293F 세포 (Thermo Fisher Scientific 사) 는 매뉴얼에 따라, 계대, 배양을 실시하였다. 대수 증식기에 있는 Expi293F 세포 배양액을 2.5 × 10^6 cells/mL 가 되도록 Expi293 Expression medium (Thermo Fisher Scientific 사) 으로 희석하여, 각종 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 의 산생에 사용하였다. 300 mL 배양하는 경우는, Polyethyleneimine (Polyscience #24765) 1.44 mg 을 Opti-Pro SFM (Thermo Fisher Scientific 사) 5 mL 에 용해, 이어서 NucleoBond Xtra Midi 키트 (다카라바이오사) 를 사용하여 조제한 벡터 p__C3E-7085-HC-k, p__HC__h 를 혼합한 벡터 혼합물 0.3 mg 을, Opti-Pro SFM (Invitrogen 사) 5 mL 에 첨가하였다. Polyethyleneimine/Opti-Pro SFM 혼합액 5 mL 에, 발현 벡터/Opti-Pro SFM 혼합액 5 mL 를 첨가하여 천천히 교반하고, 또한 5 분간 방치한 후에 Expi293F 세포에 첨가하였다. 37 ℃, 8 % CO_2 인큐베이터에서 6 일간, 135 rpm 으로 진탕 배양하여 얻어진 배양 상청을 0.2 ㎛ filter (Thermo Fisher Scientific 사) 로 여과하여, 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc (C3E-0002) 의 배양 상청을 얻었다. C3E-0002 를 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 10 (도 14) 에 나타낸다.

[0307] 동일한 수법으로, p__C3E-7085-Fab-HC-k, p__HC__h 및 p__C3E-7085-LC 를 이용하여 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc (C3E-0003) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. C3E-0003 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 11 (도 15) 및 12 (도 16) 에 나타낸다.

[0308] 동일한 수법으로 p__C3E-7096-HC-k, p__HC__h 를 사용하여 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc (C3E-0004) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. C3E-0004 를 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 13 (도 17) 에 나타낸다.

[0309] 2)-4 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 의 정제

[0310] 2)-3 에서 얻어진 배양 상청으로부터 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 를 ProteinA 어피니티 크로마토그래피와 겔 여과 크로마토그래피의 2 단계 공정으로 정제하였다.

[0311] PBS pH 7.4 로 평형화한 MabSelectSuRe 칼럼 (Cytiva 사) 에 배양 상청을 어플라이하여, 목적으로 하는 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 를 흡착시켰다. 비흡착 성분을 PBS 로 제거한 후, 아세트산 버퍼 pH 3.5 로 흡착 성분을 용출하였다. 용출 획분은 Tris 버퍼 pH 9.5 로 pH 를 중성으로 조제한 후, 농축하고, 미리 25 mM Histidine, 300 mM NaCl, 5 % Sorbitor, pH 5.5 로 평형화한 겔 여과 칼럼 Superdex 200 10/300 (Cytiva 사) 에 제공하였다. 겔 여과 크로마토그래피로 얻어진 피크 획분으로부터, 목적으로 하는 헤테로다이머에 상당하는 획분을 회수하고, 캐필러리 전기 영동 (LabChip GX Touch, PerkinElmer 사) 에 의해, 목적으로 하는 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 가 형성되어 있는 것을 확인하였다. 정제 단백질 샘플은 분석용 SEC 에 제공하여, 순도와 농도를 결정한 후, 평가에 사용하였다.

[0312] 2)-5 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 의 용액 안정성 평가

[0313] 2)-4 에서 정제한 각 샘플은, Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축하고 PBS 에 buffer 교환 후, PBS 를 첨가하여 샘플 농도를 20 mg/mL 로 조제하고 평가용 샘플로 하였다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출하였다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석하였다 (검출 파장 280 nm). 각 샘플의 가속 열화 시험은, 40 ℃ 에서 1 일, 7 일, 14 일 보존 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 HMWS (%) 를 면적 백분율법으로 산출하였다.

[0314] 각 샘플의 40 ℃ 에서 보존했을 때의 경시 변화를 나타낸 결과를 도 1 에 나타낸다. C3E-0003 의 14 일 보존 후의 HMWS (%) 는 3 % 이며, 15 % 였던 C3E-0002 에 비해 보존 시간 경과에 따른 증가는 현저하게 적었다. C3E-0004 의 14 일 보존 후의 HMWS (%) 는 13 % 이며, C3E-0003 에 비해 증가했지만, C3E-0002

에 비해 감소 경향을 나타내었다.

[0315] 이상의 결과로부터, C3E-7085 를 이용한 헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7085 Fab 포맷을 이용한 헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7096 을 이용한 헤테로다이머 Fc 형 분자는, 용액 안정성이 우수한 것이 나타났다.

[0316] (실시예 2) 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 의 진탕 안정성 평가

[0317] 2)-4 에서 정제한 각 샘플을 Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축 후 2 mg/mL 로 조제하여, 평가용 샘플로 하였다. 또한, 각 평가용 샘플의 개시시의 피크 면적 및 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출하였다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석하였다 (검출 파장 280 nm). 진탕 열화 시험은 각 샘플을 유니버설 고속 믹서 (Waken 제조) 를 사용하여, 실온에서, 2500 rpm 으로 1 시간, 2 시간으로 경시적으로 진탕시킨 후, 상기와 동일 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 산출하였다.

[0318] 각 샘플의 진탕 후의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 도 2a 및 도 2b 에 나타낸다. C3E-0002 는 진탕 후 1 시간의 단계에서 현저하게 HMWS (%) 가 증가하고, 진탕 후 2 시간 처리 검체에서는 피크 면적의 99 % 가 소실되었다. C3E-0003 은, C3E-0002 에 비해 진탕 시간 경과에 따른 피크 면적의 감소 및 HMWS (%) 의 증가가 현저히 적었다. C3E-0004 는, C3E-0002 에 비해 진탕 1 시간 처리 검체에서의 HMWS (%) 가 낮고, 진탕 2 시간 처리 검체의 피크 면적도 74 % 소실에 머물러 있었다. 또한, 진탕 전후로 사이즈 배제 크로마토그래피로는 검출할 수 없는 사이즈의 입자 형성의 유무를 확인하기 위해, 진탕 전 및 진탕 2 시간 처리의 검체를 이용하여, FlowCAM8100 (DKSH 재팬 제조) 으로 입자수를 평가하고, 진탕 전후에서의 입자수가 증가되어 있었던 점으로부터, 진탕 열화에 의해 각 검체는 단량체로부터 HMWS 를 거쳐 입자가 형성되어 있다고 추정되었다. 따라서 HMWS (%) 의 증가율이 낮은 것, 또한 피크 면적의 감소율이 낮은 것이 진탕 열화에 대하여 안정성이 높다고 할 수 있다.

[0319] 이상의 결과로부터, C3E-7085 를 이용한 헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7085 Fab 포맷을 이용한 헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7096 을 이용한 헤테로다이머 Fc 형 분자는, 진탕 안정성이 우수하였다.

[0320] (실시예 3) taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 제조

[0321] 4)-1 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 발현용 벡터의 제조

[0322] pcDNA3.1, pcDNA3.3 혹은 pcDNA3.4 (Thermo Fisher Scientific 사) 를 골격으로 한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 발현용 벡터를 설계하였다. 항 CD3 항체 프래그먼트는 C3E-7085 (WO2018/117237), 또는 C3E-7096 을 사용한 헤테로다이머 Fc 서열 (HC__h 및 HC__k 라고 이하 기재한다) 에는, (Nat Biotechnol. 1998 Jul ; 16 (7) 677-81.) 에 보고된 것을 사용하였다.

[0323] 항 Trop2-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, 국제 공개 제2018/117237호에 기재된 HT1-11scFv 와 C3E-7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p_TX3-0001-HC__k」로 명명하였다. 또한, HT1-11scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__TX3-0003-HC__k」로 명명하였다.

[0324] 항 CD98-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, 일본 특허공개 제2017-114763호에 기재된 hM23-H1 중사슬 가변 영역의 N 말단에 글리신을 가한 서열과 hM23-L1 경사슬 가변 영역 (GGGGS) 을 3 회 반복한 서열로 이루어지는 폴리펩티드 링커를 개재하여 연결한 항 CD98scFv (이하 hM23-H1L1scFv 라고 기재) 와 C3E-7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__CX3-0001-HC__k」로 명명하였다. 또한, hM23-H1L1 scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__CX3-0003-HC__k」로 명명하였다.

[0325] 항 GPRC5D-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, 국제 공개 제2018/147245호에 기재된 C3022scFv 와 C3E-

7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__RX3-0001-HC__k」로 명명하였다. 또한, C3022scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 의 카르복실 말단에, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역을 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__RX3-0003-HC__k」로 명명하였다.

[0326] p__TX3-0001-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, TX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 14 (도 18) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0327] p__TX3-0003-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, TX3-0003-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 15 (도 19) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0328] p__CX3-0001-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, CX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 16 (도 20) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0329] p__CX3-0003-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, CX3-0003-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 17 (도 21) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0330] p__RX3-0001-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, RX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 18 (도 22) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0331] p__RX3-0003-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, RX3-0003-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 19 (도 23) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0332] 또한, 상기 뉴클레오티드 서열로부터, 당해 서열이 코드하는 TX3-0001-HC__k, TX3-0003-HC__k, CX3-0001-HC__k, CX3-0003-HC__k, RX3-0001-HC__k, RX3-0003-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열을 확인하였다.

[0333] TX3-0001-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 20 (도 24) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 510 번째의 아미노산 서열이 HT1-11scFv 와 C3E-7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 511 번째로부터 512 번째의 아미노산 서열이 링커, 513 번째로부터 744 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0334] TX3-0003-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 21 (도 25) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 510 번째의 아미노산 서열이 HT1-11scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 511 번째로부터 512 번째의 아미노산 서열이 링커, 513 번째로부터 744 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0335] CX3-0001-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 22 (도 26) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 509 번째의 아미노산 서열이 hM23-H1L1scFv 와 C3E-7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 510 번째로부터 511 번째의 아미노산 서열이 링커, 512 번째로부터 743 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0336] CX3-0003-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 23 (도 27) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 509 번째의 아미노산 서열이 hM23-H1L1scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 510 번째로부터 511 번째의 아미노산 서열이 링커, 512 번째로부터 743 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0337] RX3-0001-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 24 (도 28) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 505 번째의 아미노산 서열이 C3022scFv 와 C3E-7085 를 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 506 번째로부터 507 번째의 아미노산 서열이 링커, 508 번째로부터 739 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0338] RX3-0003-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 25 (도 29) 에 나타내는 아미노산 서열이다.
당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 505 번째의 아미노산 서열이 C3022scFv 와 C3E-7096 을 GGGGS 링커로 연결한 taFv 이며, 506 번째로부터 507 번째의 아미노산 서열이 링커, 508 번째로부터 739 번째의 아미노산 서열이 HC__k 이다.

[0339] 4)-2 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 발현

[0340] 2)-3 과 동일한 수법으로, p__TX3-0001-HC__k, p__HC__h 를 사용하여 항 Trop2-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (TX3-0001) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. TX3-0001 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 20 (도 24) 에 나타낸다.

[0341] 동일한 수법으로 p__TX3-0003-HC__k, p__HC__h 를 이용하여 항 Trop2-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (TX3-0003) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. TX3-0003 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 21 (도 25) 에 나타낸다.

[0342] 동일한 수법으로, p__CX3-0001-HC__k, p__HC__h 를 사용하여 항 CD98-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (CX3-0001) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. CX3-0001 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 22 (도 26) 에 나타낸다.

[0343] 동일한 수법으로, p__CX3-0003-HC__k, p__HC__h 를 사용하여 항 CD98-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (CX3-0003) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. CX3-0003 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 23 (도 27) 에 나타낸다.

[0344] 동일한 수법으로 p__RX3-0001-HC__k, p__HC__h 를 사용하여 항 GPRC5D-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (RX3-0001) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. RX3-0001 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 24 (도 28) 에 나타낸다.

[0345] 동일한 수법으로, p__RX3-0003-HC__k, p__HC__h 를 사용하여 항 CD98-CD3taFv-헤테로다이머 Fc (RX3-0003) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. RX3-0003 을 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 25 (도 29) 에 나타낸다.

[0346] 4)-3 taFv-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 정제

[0347] 4)-2 에서 얻어진 각 배양 상청은, 2)-4 와 동일한 수법으로 정제하였다. 정제 단백질 샘플은 분석용 SEC 에 제공하여, 순도와 농도를 결정한 후, 각종 평가에 사용하였다.

[0348] 4)-4 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 발현용 벡터의 제조

[0349] pcDNA3.1, pcDNA3.3 혹은 pcDNA3.4 (Thermo Fisher Scientific 사) 를 골격으로 한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자 발현용 벡터를 설계하였다. 항 CD3 항체 프래그먼트는 C3E-7085 (WO2018/117237) 를 Fab 포맷으로 변경하여 사용하였다. 헤테로다이머 Fc 서열 (HC__h 및 HC__k 로 이하 기재한다) 에는, (Nat Biotechnol. 1998 Jul ; 16 (7) 677-81.) 에 보고된 것을 사용하였다.

[0350] 항 Trop2-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, HT1-11scFv, C3E-7085 의 중사슬 가변 영역, 인간 IgG 유래 CH1 영역, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역의 순서로 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__TX3-0002-HC__k」로 명명하였다.

[0351] 항 CD98-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, hM23-H1L1scFv, C3E-7085 의 중사슬 가변 영역, 인간 IgG 유래 CH1 영역, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역의 순서로 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__CX3-0002-HC__k」로 명명하였다.

[0352] 항 GPRC5D-CD3 이중 특이성 분자 발현용 벡터로서, C3022scFv, C3E-7085 의 중사슬 가변 영역, 인간 IgG 유래 CH1 영역, 헤테로 다량체를 형성시키는 변이를 도입한 Fc 영역의 순서로 부가하여 이루어지는 폴리펩티드에 포함되는 아미노산 서열을 코드하는 DNA 단편이 삽입된 포유 동물 세포용 발현 벡터를 제조하고, 「p__RX3-0002-HC__k」로 명명하였다.

[0353] p__TX3-0002-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, TX3-0002-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 26 (도 30) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0354] p__CX3-0002-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, CX3-0002-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 27 (도 31) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0355] p__RX3-0002-HC__k 의 뉴클레오티드 서열은 재해석하여, RX3-0002-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열은 서열표의 서열 번호 28 (도 32) 에 나타내는 뉴클레오티드 서열인 것을 확인하였다.

[0356] 또한, 상기 뉴클레오티드 서열로부터, 당해 서열이 코드하는 TX3-0002-HC__k, CX3-0002-HC__k, RX3-0002-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열을 확인하였다.

[0357] TX3-0002-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 29 (도 33) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 265 번째의 아미노산 서열이 HT1-11scFv 이고, 266 번째로부터 270 번째의 아미노산 서열이 링커이고, 271 번째로부터 388 번째의 아미노산 서열이 C3E-7085-중사슬 가변 영역이다. 또한, 389 번째로부터 718 번째의 아미노산 서열이 정상 영역이다.

[0358] CX3-0002-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 30 (도 34) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 264 번째의 아미노산 서열이 hM23-H1L1scFv 이고, 265 번째로부터 269 번째의 아미노산 서열이 링커이고, 270 번째로부터 387 번째의 아미노산 서열이 C3E-7085-중사슬 가변 영역이다. 또한, 388 번째로부터 717 번째의 아미노산 서열이 정상 영역이다.

[0359] RX3-0002-HC__k 전체 길이의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 31 (도 35) 에 나타내는 아미노산 서열이다. 당해 서열에 있어서, 1 번째로부터 19 번째의 아미노산 서열이 시그널 서열이고, 21 번째로부터 260 번째의 아미노산 서열이 C3022scFv 이고, 261 번째로부터 265 번째의 아미노산 서열이 링커이고, 266 번째로부터 383 번째의 아미노산 서열이 C3E-7085-중사슬 가변 영역이다. 또한, 384 번째로부터 713 번째의 아미노산 서열이 정상 영역이다.

[0360] 4)-5 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 발현

[0361] 2)-3 과 동일한 수법으로, p__TX3-0002-HC__k, p__HC__h 및 p__C3E-7085-LC 를 사용하여 항 Trop2scFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc (TX3-0002) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. TX3-0002 를 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 12 (도 16) 및 29 (도 33) 에 나타낸다.

[0362] 동일한 수법으로 p__CX3-0002-HC__k, p__HC__h 및 p__C3E-7085-LC 를 이용하여 항 CD98scFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc (TX3-0002) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. CX3-0002 를 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 12 (도 16) 및 30 (도 34) 에 나타낸다.

[0363] 동일한 수법으로, p__CX3-0002-HC__k, p__HC__h 및 p__C3E-7085-LC 를 사용하여 항 CD98scFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc (TX3-0002) 의 배양 상청을 발현 조제하였다. RX3-0002 를 구성하는 각 벡터를 발현시켜 얻어지는 아미노산의 서열을 서열표의 서열 번호 9 (도 13) 및 12 (도 16) 및 31 (도 35) 에 나타낸다.

[0364] 4)-6 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 정제

[0365] 4)-5 에서 얻어진 각 배양 상청은, 2)-4 와 동일한 수법으로 정제하였다. 정제 단백질 샘플은 분석용 SEC 에 제공하여, 순도와 농도를 결정한 후 각종 평가에 사용하였다.

[0366] (실시예 4) taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 용액 안정성 평가

[0367] 실시예 3 에서 조제한 각 샘플을 이용하여, Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축하고 PBS 로 buffer 교환 후, PBS 를 첨가하여 샘플 농도를 20 mg/mL 로 조제하고 평가용 샘플로 하였다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출하였다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석하였다 (검출 파장 280 nm). 각 샘플의 가속 열화 시험은, 40 ℃ 에서 1 일, 7 일, 14 일 보존 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 HMWS (%) 를 면적 백분율법으로 산출하였다.

[0368] 각 샘플의 40 ℃ 에서 보존했을 때의 경시 변화를 나타낸 결과를 도 3a ~ c 에 나타낸다.

[0369] RX3-0001 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 양은 13 % 까지 증가하였다. 한편, RX3-0002 및 RX3-0003 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 량은 각각 6 %, 8 % 로 저감되었다 (도 3A).

[0370] TX3-0001 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 양은 23 % 까지 증가하였다. 한편, TX3-0002 및 TX3-0003 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 량은 각각 10 %, 11 % 로 저감되었다 (도 3B).

[0371] CX3-0001 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 량은, hM23-H1L1 scFv 의 용액 안정성 영향이 반영되어 46 %

까지 증가하였다. 한편, CX3-0002 의 보존 시간 경과에 따른 HMWS (%) 량은 28 % 로 감소하고, CX3-0003 의 HMWS (%) 량은 43 % 로 CX3-0001 에 비해 미감 경향을 나타내었다 (도 3C).

[0372] 이상의 결과로부터, C3E-7085 를 사용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7085 Fab 포맷을 사용한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7096 을 사용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자는, 용액 안정성이 우수한 것이 나타났다.

[0373] (실시예 5) taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 진탕 안정성 평가

[0374] 실시예 3 에서 정제한 샘플 중, RX3-0001 ~ 0003, CX3-0001 ~ 0003 및 TX3-0001 ~ 0003 을 Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축 후 2 mg/mL 로 조제하여, 평가용 샘플로 하였다. 또한, 각 평가용 샘플의 개시시의 피크 면적 및 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출하였다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석하였다 (검출 파장 280 nm). 진탕 열화 시험은 각 샘플을 유니버설 고속 믹서 (Waken 제조) 를 사용하여, 실온에서, 2500 rpm 으로 1 시간, 2 시간으로 경시적으로 진탕시킨 후, 상기와 동일 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 산출하였다.

[0375] 각 샘플의 진탕 후의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 도 4a-A 및 B, 도 4b-A 및 B 그리고 도 4c-A 및 B 에 나타낸다. RX3-0001 은 진탕 2 시간 처리 검체의 피크 면적의 잔존율이 2 % 였다. 이에 대하여, RX3-0002 및 RX3-0003 의 피크 면적의 잔존율은 각각 15 %, 17 % 로 RX3-0001 과 비교하여 양호한 결과였다. 또한, RX3-0001 의 진탕 2 시간 처리 검체의 HMWS (%) 는 30 % 였지만, RX3-0002 및 RX3-0003 의 진탕 2 시간 처리 검체의 HMWS (%) 는 모두 5 % 이하로, RX3-0001 과 비교하여 RX3-0002 및 RX3-0003 의 HMWS (%) 는 적은 결과가 되었다.

[0376] CX3-0001 은 진탕 2 시간 처리 검체의 피크 면적의 잔존율이 6 % 였다. 이에 대하여, CX3-0002, CX3-0003 의 피크 면적의 잔존율은 각각 11 %, 26 % 로 CX3-0001 과 비교하여 양호한 결과였다. 또한, CX3-0001, CX3-0002, CX3-0003 의 진탕 2 시간 처리 검체의 HMWS (%) 는, 각각 54 %, 17 %, 41 % 로, CX3-0001 과 비교하여 CX3-0002 및 CX3-0003 의 HMWS (%) 는 적은 결과가 되었다.

[0377] TX3-0001 은 진탕 2 시간 처리 검체의 피크 면적의 잔존율이 22 % 였다. 또한, TX3-0002, TX3-0003 은 진탕 2 시간 처리 검체의 피크 면적의 잔존율이 각각 81 %, 41 % 로, TX3-0001 과 비교하여 피크 면적의 잔존율에 대해 양호한 결과가 얻어졌다. 한편, TX3-0001, TX3-0002, TX3-0003 의 진탕 2 시간 처리 검체의 HMWS (%) 에 대해서는 각각 7 %, 21 %, 13 % 로, TX3-0001 의 HMWS (%) 가 가장 적고, 타항체군 (RX3, CX3) 과는 상이한 경향을 나타내었다.

[0378] 그래서, TX3-0001 ~ 0003 에 있어서, 사이즈 배제 크로마토그래피로는 검출할 수 없는 큰 사이즈의 입자 형성의 유무를 확인하기 위해, 진탕 전 및 진탕 후 2 시간 처리의 검체를 이용하여, FlowCAM8100 (DKSH 재팬 제조) 으로 입자수를 평가하였다. 각 샘플의 입자수의 경시 변화를 표 2 에 나타낸다.

표 2

[0379]

	TX3-0001	TX3-0002	TX3-0003
initial	63	66	332
1 hr	171340	7107	78992
2 hr	1272905	55243	562921

(Particles/mL)

[0380] TX3-0001 은 진탕 2 시간 처리 검체의 입자수가 1272905 개/mL 였다. TX3-0002, TX3-0003 은 진탕 2 시간 처리 검체의 입자수는 각각 55243 개/mL, 562921 개/mL 로, TX3-0001 과 비교하여 응집에 의한 미립자수 형성이 적은 것이 나타났다. HMWS 로서 검출되는 응집체는 직경 10 ~ 100 nm 정도인 데에 반해, FlowCAM 에서는 1 ㎛ 이상의 큰 다량체가 검출된다. TX3-0001 의 입자수가 TX3-0002, 0003 과 비교하여 유의하게 큰 점에서, TX3-0001 의 HMWS (%) 가 낮은 것은, HMWS 상당의 응집체가 회합하여 더 큰 다량체를 형성하고 있기 때문이라

고 추정된다. 이상으로부터 TX3-0002, TX3-0003 은 TX3-0001 보다 진탕 안정성이 양호한 것이 나타났다.

[0381] 이상의 결과로부터, C3E-7085 를 이용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7085 Fab 포맷을 이용한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7096 을 이용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자는 진탕 안정성이 우수하였다.

[0382] 또한, 상기 실시예에 있어서, 항 CD3scFv 를 C3E-7096 으로부터 C3E-7097 (서열 번호 39, 도 46 으로 나타내는 아미노산 서열을 갖는다) 로 치환하여 샘플 조제, 시험 및 평가 등을 실시할 수 있다.

[0383] (실시예 6) 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 용액 안정성 평가

[0384] 실시예 1)-1 ~ 2)-4 에 준하여, C3E-7093 (국제 공개 제2018/117237호의 서열 번호 80, 도 88 로 나타내는 아미노산 서열을 갖는 scFv 이다) 의 용액 안정성에 있어서의 물성 개선을 목표로 하여, 포맷이 Fab 로 변경된 것인 C3E-7093Fab 의 아미노산 서열 (서열 번호 46, 도 48 로 나타내는 C3E-7093-Fab 의 아미노산 서열 및 서열 번호 47, 도 49 로 나타내는 C3E-7093-LC 의 아미노산 서열) 및 디술파이드 결합이 도입된 scFv 인 C3E-7098 의 아미노산 서열 (서열 번호 48, 도 50 으로 나타내는 아미노산 서열) 을 설계한다. 이어서 당해 Fab 및 scFv 를 포함하는 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 형 분자를 조제하기 위한 각 발현 벡터를 제조하고, 당해 양 분자를 발현시켜 정제한다.

[0385] 얻어진 각 샘플은 Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축하고 PBS 로 buffer 교환 후, PBS 를 첨가하여 샘플 농도를 20 mg/mL 로 조제하고 평가용 샘플로 한다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출한다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석한다 (검출 파장 280 nm). 각 샘플의 가속 열화 시험은, 40 ℃ 에서 1 일, 7 일, 14 일 보존 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 HMWS (%) 를 면적 백분율법으로 산출한다.

[0386] 각 샘플의 40 ℃ 에서 보존했을 때의 경시 변화를 비교함으로써, C3E-7093 을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7093 Fab 포맷을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 및 디술파이드 결합이 도입된 scFv 인 C3E-7098 을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 분자는, 용액 안정성이 우수한 것이 나타난다.

[0387] (실시예 7) 항 CD3 항체 프래그먼트-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 진탕 안정성 평가

[0388] 실시예 6 에서 정제되는 각 샘플을 Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축 후 2 mg/mL 로 조제하고, 평가용 샘플로 한다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 피크 면적 및 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출한다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석한다 (검출 파장 280 nm). 진탕 열화 시험은 각 샘플을 유니버설 고속 믹서 (Waken 제조) 를 사용하여, 실온에서, 2500 rpm 으로 1 시간, 2 시간으로 경시적으로 진탕시킨 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 산출한다.

[0389] 각 샘플의 진탕 후의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 비교함으로써, C3E-7093 을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7093 Fab 포맷을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 및 디술파이드 결합이 도입된 C3E-7098 을 사용한 헤테로다이머 Fc 형 분자는, 진탕 안정성이 우수한 것이 나타난다.

[0390] (실시예 8) taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 용액 안정성 평가

[0391] 실시예 3 에 준하여, C3E-7098 을 항 CD3scFv 로서 포함하는 항 Trop2-CD3taFv-헤테로다이머 Fc, 항 CD98-CD3taFv-헤테로다이머 Fc 및 항 GPRC5D-CD3taFv-헤테로다이머 Fc, 그리고, C3E-7093 Fab 를 항 CD3Fab 로서 포함하는 항 Trop2scFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc, 항 CD98scFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc 및 항 GPRC5DscFv-CD3Fab-헤테로다이머 Fc 를 조제한다.

[0392] 조제한 각 샘플을 이용하여, Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축하고 PBS 로 buffer 교환 후, PBS 를 첨가하여 샘플 농도를 20 mg/mL 로 조제하여 평가용 샘플로 한다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출한다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석한다 (검출 파장 280 nm). 각 샘플의 가속 열화 시험은, 40 ℃ 에서 1 일, 7 일, 14 일 보존 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 HMWS (%) 를 면적 백분율

법으로 산출한다.

[0393] 각 샘플의 40 ℃ 에서 보존했을 때의 경시 변화를 비교함으로써, C3E-7093 을 사용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7093 Fab 포맷을 사용한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7098 을 사용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자는, 용액 안정성이 우수한 것이 나타난다.

[0394] (실시예 9) taFv-헤테로다이머 Fc 형 및 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 이중 특이성 분자의 진탕 안정성 평가

[0395] 실시예 8 에서 조제되는 샘플을 Amicon Ultra-4 (Millipore 사) 로 원심 농축 후 2 mg/mL 로 조제하여 평가용 샘플로 한다. 또한 각 평가용 샘플의 개시시의 피크 면적 및 HMWS (%) 는, AdvanceBio SEC 300A 2.7 ㎛ 4.6 × 150 mm (Agilent 사) 를 사용한 사이즈 배제 크로마토그래피를 사용하여 면적 백분율법에 의해 산출한다. 이동상은 0.2 M Ki/200 mM KCl/pH 7.0 을 사용하고, 유속 0.2 mL/min 로 분석한다 (검출 파장 280 nm). 진탕 열화 시험은 각 샘플을 유니버설 고속 믹서 (Waken 제조) 를 사용하여, 실온에서, 2500 rpm 으로 1 시간, 2 시간으로 경시적으로 진탕시킨 후, 상기와 동일한 조건으로 사이즈 배제 크로마토그래피를 실시하여, 각 샘플의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 산출한다.

[0396] 각 샘플의 진탕 후의 피크 면적 및 HMWS (%) 를 비교함으로써, C3E-7093 을 이용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자에 비해, C3E-7093 Fab 포맷을 이용한 scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형 및 C3E-7098 을 이용한 taFv-헤테로다이머 Fc 형 분자는 진탕 안정성이 우수한 것이 나타난다.

[0397] 실시예 6 ~ 9 에 있어서, 항 CD3scFv 를 C3E-7098 로부터 C3E-7099 (서열 번호 49, 도 51 로 나타내는 아미노산 서열을 갖는다) 로 치환하여 샘플 조제, 시험 및 평가 등을 실시할 수 있다.

산업상 이용가능성

[0399] 본 발명의 이중 특이적 항체는, 암 등의 치료제 또는 예방제로서 이용할 수 있다.

[0400] [서열표 프리 텍스트]

[0401] 서열 번호 1 : C3E-7085-Fab 의 아미노산 서열 (도 5)

[0402] 서열 번호 2 : C3E-7085-LC 의 아미노산 서열 (도 6)

[0403] 서열 번호 3 : C3E-7096 의 아미노산 서열 (도 7)

[0404] 서열 번호 4 : HC__h 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 8)

[0405] 서열 번호 5 : C3E-7085-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 9)

[0406] 서열 번호 6 : C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 10)

[0407] 서열 번호 7 : C3E-7085-LC 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 11)

[0408] 서열 번호 8 : C3E-7096-HC-k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 12)

[0409] 서열 번호 9 : HC__h 전체 길이의 아미노산 서열 (도 13)

[0410] 서열 번호 10 : C3E-7085-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 14)

[0411] 서열 번호 11 : C3E-7085-Fab-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 15)

[0412] 서열 번호 12 : C3E-7085-LC 전체 길이의 아미노산 서열 (도 16)

[0413] 서열 번호 13 : C3E-7096-HC-k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 17)

[0414] 서열 번호 14 : TX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 18)

[0415] 서열 번호 15 : TX3-0003-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 19)

[0416] 서열 번호 16 : CX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 20)

[0417] 서열 번호 17 : CX3-0003-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 21)

[0418] 서열 번호 18 : RX3-0001-HC__k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 22)

[0419] 서열 번호 19 : CX3-0001-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 23)

[0420] 서열 번호 20 : TX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 24)

[0421] 서열 번호 21 : TX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 25)

[0422] 서열 번호 22 : CX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 26)

[0423] 서열 번호 23 : CX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 27)

[0424] 서열 번호 24 : RX3-0001-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 28)

[0425] 서열 번호 25 : RX3-0003-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 29)

[0426] 서열 번호 26 : TX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 30)

[0427] 서열 번호 27 : CX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 31)

[0428] 서열 번호 28 : RX3-0002-HC_k 전체 길이의 뉴클레오티드 서열 (도 32)

[0429] 서열 번호 29 : TX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 33)

[0430] 서열 번호 30 : CX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 34)

[0431] 서열 번호 31 : RX3-0002-HC_k 전체 길이의 아미노산 서열 (도 35)

[0432] 서열 번호 32 : C3E-7085 중사슬 CDRH1 아미노산 서열 (도 36)

[0433] 서열 번호 33 : C3E-7085 중사슬 CDRH2 아미노산 서열 (도 36)

[0434] 서열 번호 34 : C3E-7085 중사슬 CDRH3 아미노산 서열 (도 36)

[0435] 서열 번호 35 : C3E-7085 경사슬 CDRL1 아미노산 서열 (도 36)

[0436] 서열 번호 36 : C3E-7085 경사슬 CDRL2 아미노산 서열 (도 36)

[0437] 서열 번호 37 : C3E-7085 경사슬 CDRL3 아미노산 서열 (도 36)

[0438] 서열 번호 38 : 펩티드 링커의 아미노산 서열 (도 37)

[0439] 서열 번호 39 : C3E-7097 의 아미노산 서열 (도 46)

[0440] 서열 번호 40 : C3E-7093 중사슬 CDRH1 아미노산 서열 (도 47)

[0441] 서열 번호 41 : C3E-7093 중사슬 CDRH2 아미노산 서열 (도 47)

[0442] 서열 번호 42 : C3E-7093 중사슬 CDRH3 아미노산 서열 (도 47)

[0443] 서열 번호 43 : C3E-7093 경사슬 CDRL1 아미노산 서열 (도 47)

[0444] 서열 번호 44 : C3E-7093 경사슬 CDRL2 아미노산 서열 (도 47)

[0445] 서열 번호 45 : C3E-7093 경사슬 CDRL3 아미노산 서열 (도 47)

[0446] 서열 번호 46 : C3E-7093-Fab 의 아미노산 서열 (도 48)

[0447] 서열 번호 47 : C3E-7093-LC 의 아미노산 서열 (도 49)

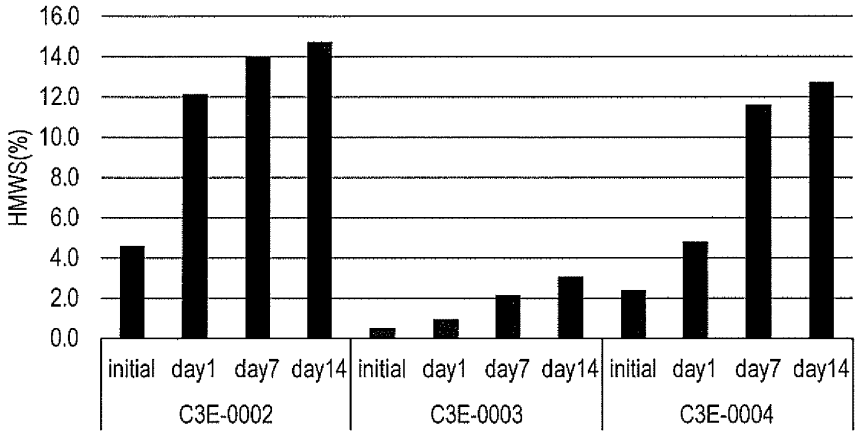
[0448] 서열 번호 48 : C3E-7098 의 아미노산 서열 (도 50)

[0449] 서열 번호 49 : C3E-7099 의 아미노산 서열 (도 51)

[0450] 본 명세서에서 인용한 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 그대로 인용에 의해 본 명세서에 편입되는 것으로 한다.

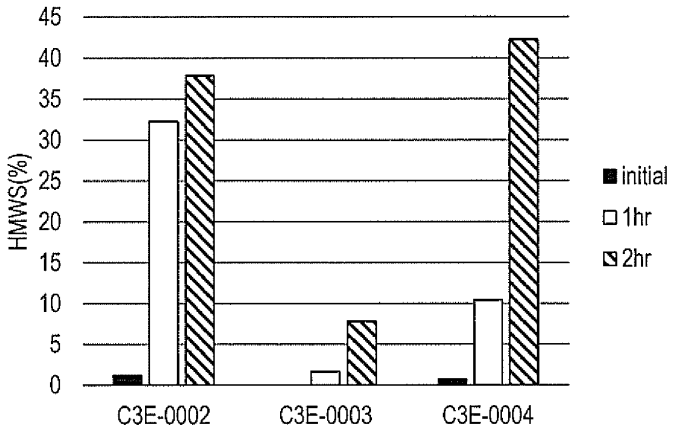
도면

도면1

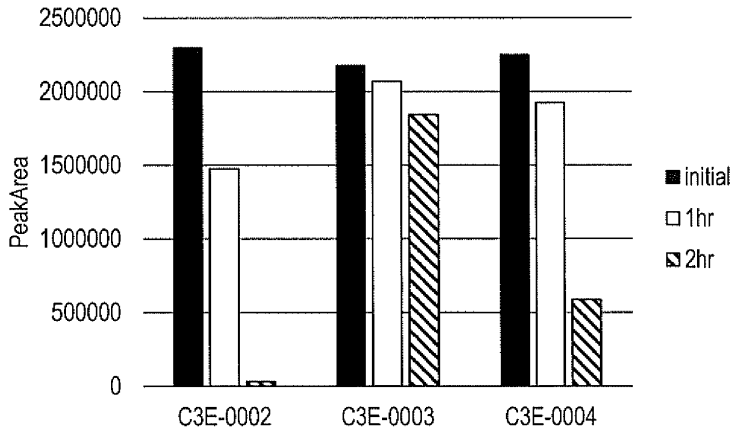

16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
HMWS(%)
initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14
C3E-0002
C3E-0003
C3E-0004

도면2

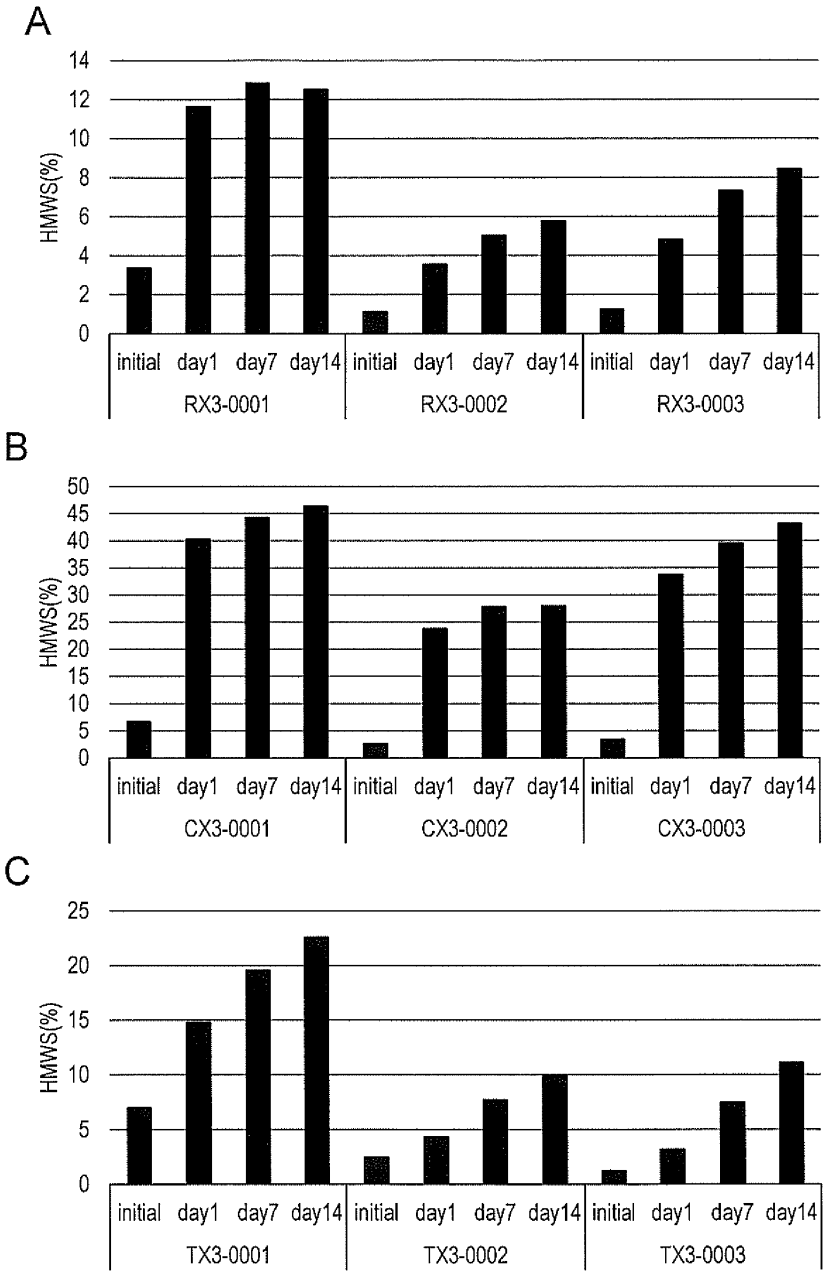
A


45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
HMWS(%)
C3E-0002
C3E-0003
C3E-0004
initial
1hr
2hr

B

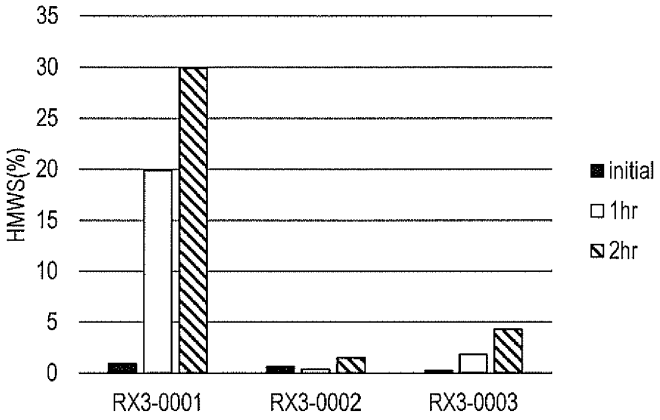

2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
PeakArea
C3E-0002
C3E-0003
C3E-0004
initial
1hr
2hr

도면3

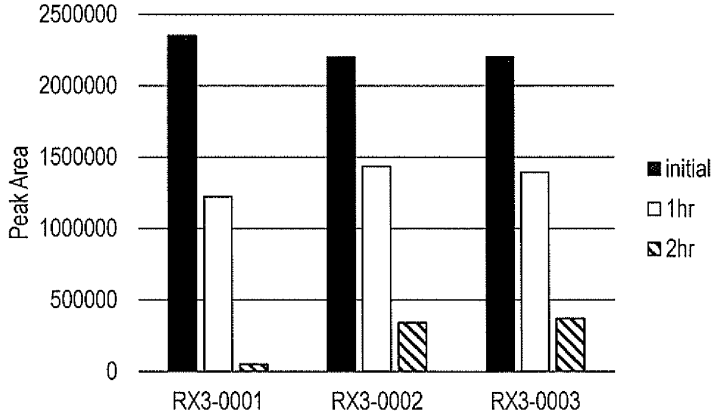

A
HMWS(%)
14
12
10
8
6
4
2
0
initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14
RX3-0001
RX3-0002
RX3-0003
B
HMWS(%)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14
CX3-0001
CX3-0002
CX3-0003
C
HMWS(%)
25
20
15
10
5
0
initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14 initial day1 day7 day14
TX3-0001
TX3-0002
TX3-0003

도면4a

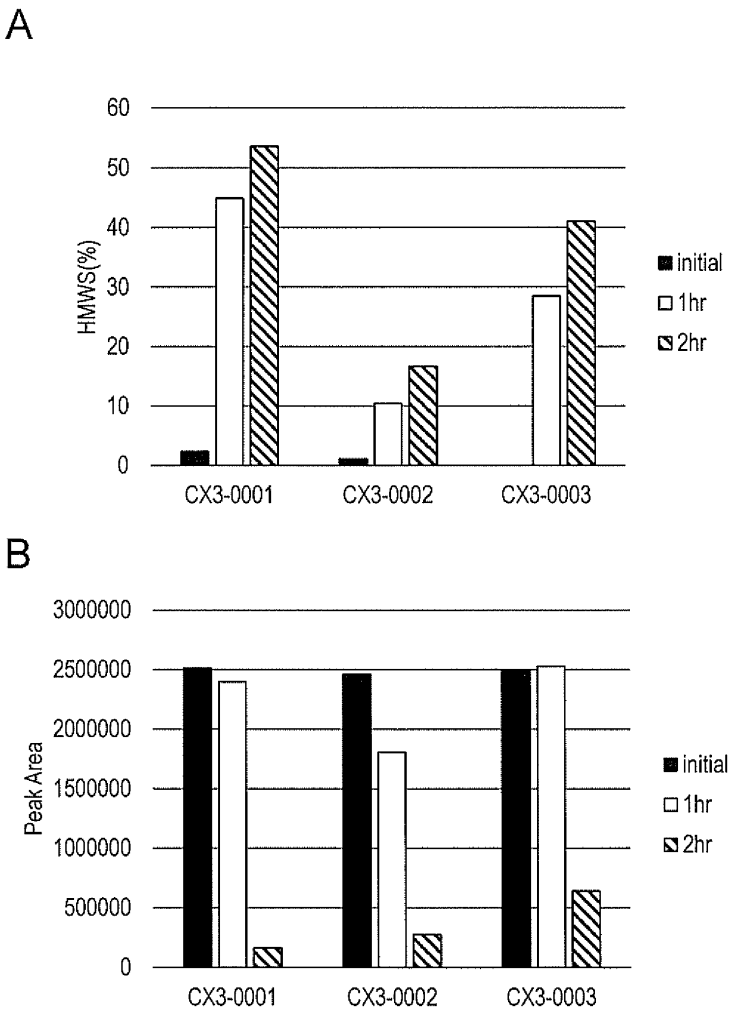
A


35
30
25
20
15
10
5
0
HMWS(%)
RX3-0001
RX3-0002
RX3-0003
initial
1hr
2hr

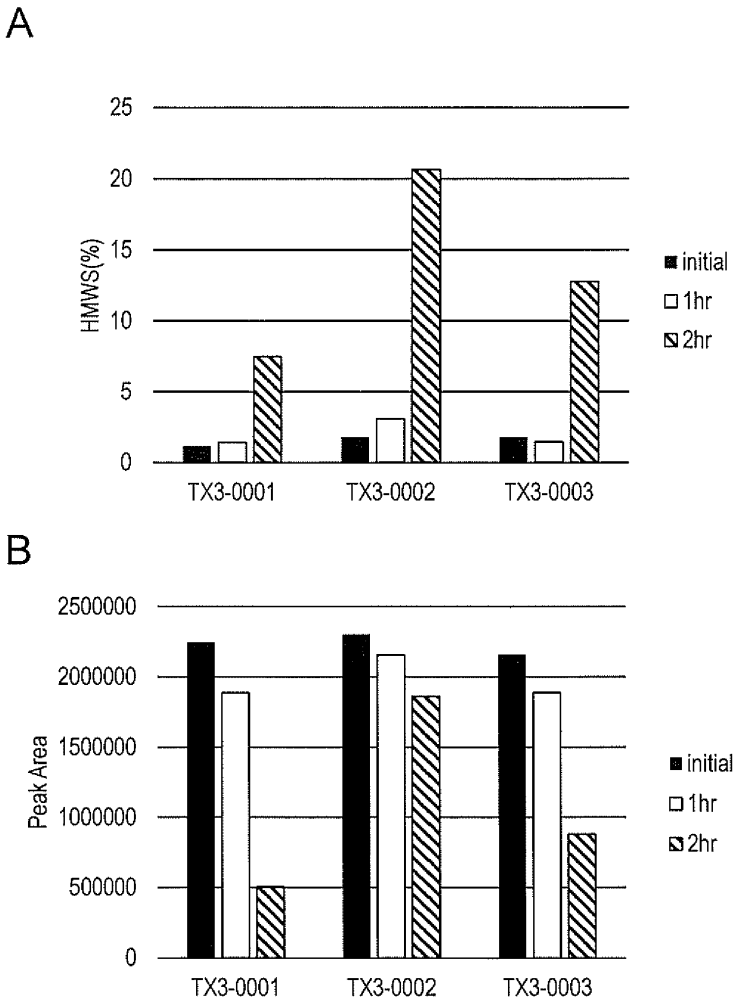
B


2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
Peak Area
RX3-0001
RX3-0002
RX3-0003
initial
1hr
2hr

도면4b


A
60
50
40
30
20
10
0
HMWS(%)
CX3-0001
CX3-0002
CX3-0003
initial
1hr
2hr
B
3000000
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
Peak Area
CX3-0001
CX3-0002
CX3-0003
initial
1hr
2hr

도면4c



도면5

C3E-7085-Fab
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
(서열 번호 1)

도면6

C3E-7085-LC
NFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(서열 번호 2)

도면7

C3E-7096
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGCGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVN
WYQQLPGTCPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQS
YSSGFIFGGGTKLTVL
(서열 번호 3)

도면8

HC_h
ATGAAGCACCTCTGGTTCTTTCTCCTGTTGGTGGCTGCACCAAGATGGGTCCTGAG
CGACAAGACGCACACTTGCCCTCCGTGTCCAGCTCCCGAAGCTGCAGGAGGTCCCA
GCGTTTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCCAAAGACACCCTGATGATCTCCAGGACTCCC
GAGGTGACCTGTGTAGTTGTCGACGTTAGCCATGAGGATCCCGAGGTCAAGTTTAA
CTGGTATGTCGACGGAGTTGAAGTCCACAATGCCAAGACCAAACCACGAGAAGAGC
AGTACAATAGCACATATCGCGTAGTGTCTGTACTGACCGTGTTGCATCAGGATTGG
CTTAATGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAAGCCCTTCCGGCGCCCAT
AGAGAAAACCATCAGCAAGGCAAAGGGGCAACCTCGGGAACCTCAGGTCTGCACAC
TGCCACCTTCTCGTGATGAGCTGACTAAGAACCAGGTGTCACTGTCCTGTGCCGTG
AAAGGCTTTTACCCCTCCGACATTGCCGTGGAATGGGAGTCAAATGGTCAGCCTGA
GAACAACTACAAGACTACACCGCCAGTGCTCGATTCAGATGGCTCTTTCTTCCTGG
TTTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCCAGATGGCAACAGGGCAATGTGTTCAGCTGC
AGTGTGATGCATGAAGCCCTTCACAACCACTATACGCAGAAAAGTCTGAGTCTCTC
TCCTGGAAAA
(서열 번호 4) 시그널 서열(1-57)、Hinge(58-87)、CH2(88-417)、
CH3(418-738)

도면9

C3E-7085-HC-k

ATGAAGCATCTCTGGTTTTTCTTGCTGCTCGTCGCTGCACCTCGATGGGTGCTGTC
AGGCGAAGTCCAGCTGGTTGAATCTGGCGGTGGCCTGGTGCAACCTGGAGGGTCTT
TGAGACTGAGTTGTGCCGCATCAGGAGTCACCTTCAACTACTATGGCATGTCATGG
ATACGCCAAGCTCCCGGGAAAGGGCTCGAATGGGTCGCATCAATCACTCGGTCTGG
GGGGAGAATCTACTATCCAGACTCAGTCAAGGGCCGCTTTACCATCAGCCGTGAGA
ATACCCAGAAAACGCTGTACCTACAGATGAACTCCCTTCGGGCAGAGGACACTGCC
GTGTACTACTGTACACTGGATGGGCGAGATGGGTGGGTTGCCTATTGGGGCCAAGG
TACTCTTGTGACTGTGTCTTCGGGAGGCGGCGGTTCCGGTGGTGGTGGTTCCGGAG
GAGGAGGAAGCAACTTCATGCTGACACAGCCGTCTTCCGTATCTGGCGTACCAGGT
CAACGCGTGACCATTTCTTGCACCGGCAATACAGGGAACATTGGCAGCAACTATGT
GAACTGGTATCAGCAGCTTCCCGGAACTGCTCCTAAACTCCTGATATACAGGGATG
ATAAGCGGCCTTCTGGGGTCCCTGATCGGTTTAGTGGCTCCAAAAGCGGAACCTCG
GCGAGCCTGGCAATCACAGGCTTTCAGGCTGAGGATGAGGCCGACTATTATTGCCA
GAGTTATAGTAGCGGATTCATCTTTGGCGGGGGCACGAAGTTAACCGTGCTTGGTG
GAGAGCCCAAAAGCGCCGACAAGACCCACACCTGTCCACCTTGTCCCGCTCCAGAA
GCCGCTGGGGGGCCTTCCGTCTTTCTCTTTCCCCCGAAACCCAAAGACACACTGAT
GATCTCCAGAACACCCGAAGTAACCTGCGTTGTGGTTGACGTATCCCACGAAGATC
CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTTGAGGTGCACAATGCCAAAACA
AAGCCTAGGGAGGAACAGTACAATTCGACATATAGGGTAGTGTCAGTCCTGACAGT
GTTACACCAGGACTGGTTGAACGGGAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAAG
CGCTTCCAGCGCCAATTGAGAAGACGATTTCCAAAGCCAAAGGACAGCCGAGGGAA
CCGCAGGTCTACACCTTACCCCCATGCAGAGACGAGTTGACCAAGAATCAGGTGAG
TCTATGGTGCCTCGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAAT
CTAATGGCCAACCAGAGAACAACTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGACAGTGAT
GGGAGCTTCTTCCTATACTCCAAGCTCACTGTGGACAAGTCACGTTGGCAACAGGG
AAATGTTTTCAGTTGTAGCGTGATGCATGAGGCCTTGCATAATCACTACACTCAGA
AAAGCCTGTCCCTGTCACCTGGAAAG

(서열 번호 5) 시그널 서열(1-57), C3E-7085(61-780), linker(781-786), Hinge(787-831), CH2(832-1161), CH3(1162-1482)

도면10

C3E-7085-Fab-HC-k
ATGAAACATCTCTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTAGCCGCCCCTAGATGGGTCCTCAG
TGAGGTTCAGCTTGTAGAGTCCGGCGGCGGCTTGGTGCAGCCCGGAGGTTCCCTCC
GGCTTTCTTGCGCTGCTTCAGGAGTTACGTTCAATTACTATGGGATGTCCTGGATA
AGGCAGGCTCCCGGTAAGGGGTTGGAATGGGTGGCCAGTATTACCCGCAGTGGAGG
AAGAATCTACTATCCGGATTCTGTGAAAGGACGGTTCACTATCAGCAGAGAAAATA
CACAGAAAACCCTTTATCTCCAGATGAACTCCCTTCGTGCCGAGGATACCGCTGTG
TACTACTGCACACTGGATGGCCGAGATGGGTGGGTAGCCTACTGGGGTCAAGGAAC
GCTTGTGACAGTTTCCTCAGCCAGCACTAAGGGACCAAGCGTCTTTCCGTTGGCAC
CCAGCAGCAAAAGTACTAGCGGCGGCACAGCTGCACTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC
TATTTCCCTGAACCCGTCACCGTGTCCTGGAACTCCGGTGCCTTGACTTCCGGTGT
TCACACATTCCCCGCAGTGCTCCAGAGTTCCGGGCTCTACTCACTGTCATCTGTGG
TCACCGTGCCTAGCTCAAGTCTGGGGACCCAAACTTACATCTGCAATGTGAACCAT
AAGCCTAGTAACACCAAAGTCGACAAACGCGTCGAGCCCAAGTCATGCGACAAGAC
CCACACATGTCCACCTTGTCCCGCACCTGAGGCGGCTGGTGGCCCATCCGTGTTTC
TGTTTCCACCAAAGCCTAAAGACACCCTGATGATTAGTCGAACACCAGAGGTGACT
TGCGTTGTCGTCGATGTGTCACACGAAGATCCGGAGGTAAAGTTCAACTGGTACGT
CGATGGGGTGGAGGTTCATAACGCCAAGACTAAGCCAAGAGAAGAGCAGTACAACT
CTACGTATAGGGTGGTAAGCGTACTGACAGTGTTGCACCAGGATTGGCTCAATGGC
AAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCTAATAAGGCGCTGCCTGCGCCAATTGAGAAAAC
GATCTCTAAGGCCAAAGGGCAACCAAGGGAGCCCCAAGTCTATACCCTGCCTCCGT
GTCGGGACGAACTGACTAAGAACCAAGTGAGCCTCTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTT
TATCCCAGCGACATAGCAGTGGAATGGGAGAGCAATGGGCAGCCAGAGAACAACTA
CAAGACCACACCTCCCGTTCTGGACTCTGACGGATCATTCTTTCTGTATTCCAAAC
TGACAGTTGACAAGTCTCGCTGGCAGCAGGGAAATGTGTTCAGCTGTAGCGTGATG
CATGAAGCCCTGCACAATCACTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGCAA
A
(서열 번호 6) 시그널 서열(1-57), C3E-7085-VH(58-411), CH1(412-
705), Hinge(706-750), CH2(751-1080), CH3(1081-1401)

도면11

C3E-7085-LC
ATGGTTCTGCAGACTCAGGTGTTCATTTCCCTTCTGCTGTGGATTAGTGGGGCATA
TGGGAATTTCATGCTGACTCAGCCAAGCTCCGTAAGCGGAGTACCCGGCCAAAGAG
TCACAATCAGTTGCACTGGTAACACCGGTAATATCGGCTCTAACTACGTGAATTGG
TACCAGCAGTTGCCAGGAACAGCACCCAAACTCCTGATCTACCGCGATGACAAGCG
ACCATCTGGCGTGCCTGATCGGTTTAGCGGGAGCAAAAGTGGCACAAGTGCCTCAT
TGGCCATAACGGGGTTCCAGGCGGAGGATGAAGCAGACTACTATTGCCAGTCCTAC
TCCTCTGGCTTCATCTTTGGCGGAGGGACCAAGCTCACCGTGCTTGGACAACCCAA
AGCAGCTCCATCAGTGACCCTGTTTCCTCCTTCTTCTGAGGAGCTGCAGGCCAATA
AGGCCACACTGGTGTGTCTCATTAGCGACTTTTATCCGGGTGCGGTCACTGTGGCC
TGGAAAGCCGACTCAAGTCCGGTTAAGGCTGGAGTTGAGACAACCACACCCTCTAA
GCAGAGCAACAACAAGTATGCTGCCTCAAGCTACCTCTCACTGACCCCTGAGCAGT
GGAAATCCCATAGGAGCTATTCCTGCCAAGTCACCCACGAAGGCTCCACCGTCGAA
AAGACTGTGGCTCCCACGGAATGTAGC
(서열 번호 7) 시그널 서열(1-60), C3E-7085_VL(61-381), CL(382-
699)

도면12

C3E-7096-HC-k
ATGAAGCACCTGTGGTTTTTTCTGTTACTCGTTGCTGCTCCCAGATGGGTCTTGAG
CGGAGAAGTACAGCTTGTAGAGTCAGGAGGAGGACTGGTACAACCAGGTGGCTCGT
TACGGCTCAGTTGCGCAGCCTCCGGTGTGACTTTCAACTACTACGGCATGAGCTGG
ATACGGCAAGCGCCTGGAAAGGGGCTCGAATGGGTAGCCTCCATAACACGGAGTGG
GGGTCGCATTTACTACCCCGATTCTGTCAAAGGCCGCTTCACAATCAGCAGAGAAA
ACACGCAGAAAACATTGTACCTCCAGATGAATAGCCTTAGGGCCGAAGATACGGCA
GTCTACTATTGCACCCTGGATGGCAGGGACGGTTGGGTTGCCTATTGGGGTTGTGG
CACCTTAGTGACCGTATCCTCTGGAGGAGGCGGCAGTGGAGGAGGGGGATCAGGGG
GTGGAGGGAGTAACTTCATGCTTACACAGCCAAGTTCTGTTTCAGGTGTTCCTGGG
CAGAGGGTTACCATCTCTTGCACAGGGAATACAGGCAACATTGGCAGCAACTATGT
GAATTGGTATCAGCAGCTACCAGGCACGTGTCCGAAACTGTTGATCTATCGGGATG
ACAAAAGACCGTCCGGAGTGCCTGATCGCTTTTCCGGCTCTAAATCCGGGACTTCA
GCGAGTTTGGCCATTACTGGGTTTCAGGCAGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCCA
GAGCTACTCTAGCGGGTTCATCTTTGGCGGTGGGACCAAGCTGACTGTGCTGGGCG
GCGAACCCAAATCCGCCGACAAAACCCACACTTGTCCGCCATGTCCTGCTCCAGAG
GCAGCTGGTGGCCCCTCTGTCTTTCTGTTTCCCCCTAAGCCCAAGGACACACTGAT
GATTTCGCGTACTCCAGAGGTGACGTGTGTGGTGGTGGATGTGTCTCATGAAGATC
CCGAGGTGAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTGGAAGTCCACAACGCTAAGACA
AAGCCTAGGGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGAGTCGTTAGCGTGCTGACCGT
GCTCCATCAAGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAATAAGG
CCCTTCCTGCTCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGGCGAAAGGACAACCCCGAGAA
CCTCAGGTCTATACCCTACCACCCTGTCGTGACGAGCTGACTAAAAATCAGGTGTC
ACTGTGGTGCCTAGTCAAAGGGTTCTATCCCTCTGACATTGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTCCTGGACTCGGAT
GGCTCCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTCACCGTTGACAAGTCACGATGGCAGCAAGG
GAATGTGTTCTCATGCAGCGTGATGCATGAGGCACTTCACAACCACTATACTCAGA
AGTCCCTGAGCTTGAGTCCGGGGAAA
(서열 번호 8) 시그널 서열(1-57), C3E-7096(61-780), linker(781-
786), Hinge(787-831), CH2(832-1161), CH3(1162-1482)

도면13

HC_h
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 9) 시그널 서열(1-19), Hinge(20-29), CH2(30-139),
CH3(140-246)

도면14

C3E-7085-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSW
IRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPG
QRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPE
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 10) 시그널 서열(1-19), C3E-7085(21-260), linker(261-
262), Hinge(263-277), CH2(278-387), CH3(388-494)

도면15

C3E-7085-Fab-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWI
RQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 11) 시그널 서열(1-19), C3E-7085-VH(20-137), CH1(138-235) Hinge(236-250), CH2(251-360), CH3(361-467)

도면16

C3E-7085-LC
MVLQTQVFISLLLWISGAYGNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNW
YQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSY
SSGFIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
KTVAPTECS
(서열 번호 12) 시그널 서열(1-20), C3E-7085_VL(21-127), CL(128-233)

도면17

C3E-7096-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSW
IRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCTLDGRDGWVAYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPG
QRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTCPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTS
ASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPE
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 13) 시그널 서열(1-19), C3E-7096(21-260), linker(261-262), Hinge(263-277), CH2(278-387), CH3(388-494)

도면18

TX3-0001-HC_k
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTTGTGGCCGCACCACGGTGGGTGCTGTC
AGGTCAGGTGCAGTTAGTGCAGTCAGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGCTTCAG
TGAAGGTCAGTTGCAAGGCTTCTGGGTATACGTTCACTACCGCAGGGATGCAGTGG
GTGCGCCAAGCTCCAGGGCAGGGACTGGAGTGGATGGGGTGGATTAATACCCATAG
CGGGGTCCCAAAGTACGCGGAAGATTTCAAAGGCAGAGTCACCATTTCTGCCGATA
CGAGCACATCGACAGCATACCTCCAGCTTAGTTCCTTGAAGAGTGAGGACACAGCT
GTATACTACTGCGCCAGATCCGGTTTTGGTAGCAGTTACTGGTACTTCGACGTGTG
GGGCCAAGGCACACTCGTGACTGTATCCTCAGGAGGGGGAGGTTCCGGTGGCGGCG
GCTCTGGAGGAGGCGGAAGCGACATTCAGATGACCCAGTCTCCCAGTAGCCTTAGC
GCCAGTGTTGGCGATAGAGTGACAATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACGTGTCGAC
AGCAGTGGCATGGTATCAGCAGAAACCCGGAAAGGCTCCCAAGCTACTGATATATT
CCGCGTCGTATCGGTACACAGGGGTACCATCTCGCTTCTCGGGTTCCGGCAGCGGC
ACCGACTTTACCCTCACAATTAGCTCTTTACAGCCCGAAGACTTCGCAGTGTATTA
TTGCCAGCAACACTATATCACCCCGCTGACTTTTGGGCAGGGTACGAAGCTTGAGA
TCAAACGGACTGGCGGGGGTGGGTCTGAGGTCCAGCTGGTTGAATCCGGCGGGGGA
TTAGTGCAGCCAGGCGGTTCACTGAGGTTGAGCTGTGCAGCCTCTGGAGTCACGTT
TAACTACTATGGCATGTCCTGGATTAGACAAGCCCCAGGCAAAGGCCTGGAGTGGG
TAGCCTCTATCACCCGAAGCGGTGGACGCATCTATTACCCAGATAGCGTGAAGGGC
CGGTTCACAATCAGTAGAGAGAACACCCAGAAGACACTGTACCTACAAATGAACAG
CCTAAGAGCCGAGGATACCGCGGTGTACTACTGTACACTCGATGGAAGGGATGGGT
GGGTGGCTTACTGGGGGCAGGGGACTCTCGTCACCGTTAGTAGTGGCGGTGGCGGT
AGCGGAGGAGGAGGTAGCGGCGGAGGTGGGTCAAATTTCATGCTCACACAGCCCAG
CTCAGTCTCCGGGGTACCTGGCCAGCGTGTGACTATCTCCTGCACTGGCAATACCG
GAAACATAGGAAGCAATTACGTAAACTGGTATCAACAGCTTCCGGGCACTGCCCCT
AAACTCCTGATTTACCGCGATGATAAAAGGCCTTCCGGCGTCCCAGACAGGTTTAG
TGGCTCGAAATCCGGGACAAGCGCCAGTTTGGCAATTACCGGATTTCAAGCCGAAG
ATGAAGCTGACTACTACTGCCAGTCCTATTCATCAGGGTTCATATTTGGCGGTGGA
ACTAAACTGACCGTCCTTGGAGGGGAACCCAAGAGCGCCGACAAAACACACACTTG
TCCTCCGTGTCCCGCGCCCGAAGCTGCTGGGGGGCCCAGTGTGTTCCTATTTCCCC
CCAAGCCAAAGGACACGTTGATGATCTCTCGTACCCCTGAGGTCACGTGCGTTGTG
GTTGACGTCTCCCACGAAGATCCCGAGGTGAAATTCAACTGGTATGTGGACGGCGT
TGAGGTGCACAATGCCAAAACTAAGCCGAGGGAAGAGCAGTACAACTCTACCTATC
GGGTGGTGTCTGTTTTGACAGTTCTCCATCAGGACTGGCTGAATGGAAAAGAGTAC
AAGTGCAAGGTGAGTAACAAAGCTCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCTCCAA
GGCCAAAGGCCAACCACGAGAGCCTCAAGTTTACACCCTCCCTCCTTGTCGAGACG
AGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCTTATGGTGTCTCGTGAAGGGATTTTATCCCTCA
GACATTGCCGTGGAGTGGGAATCTAATGGCCAGCCTGAGAACAATTATAAGACAAC
TCCTCCTGTCCTTGATTCCGATGGCTCCTTTTTCCTGTACTCTAAGTTGACTGTCG
ACAAGTCACGCTGGCAGCAGGGGAATGTTTTCTCTTGCAGCGTTATGCATGAAGCT
CTGCATAACCACTATACTCAGAAAAGCCTGTCACTGTCACCGGGGAAG
(서열 번호 14) 시그널 서열(1-57), HT1-11 scFv(61-795),
linker(796-810), C3E-7085(811-1530), linker(1531-1536),
Hinge(1537-1581), CH2(1582-1911), CH3(1912-2232)

도면19

TX3-0003-HC_k

ATGAAGCATCTCTGGTTTTTCCTGCTCCTGGTGGCGGCTCCAAGATGGGTGTTGAG
CGGTCAGGTGCAACTGGTGCAGTCAGGAGCGGAGGTCAAGAAACCCGGCGCGAGTG
TCAAAGTGAGTTGCAAAGCTTCCGGATATACTTTCACTACCGCTGGAATGCAATGG
GTGAGACAAGCACCAGGGCAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACACACTC
TGGGGTTCCCAAGTATGCCGAAGACTTTAAGGGTAGGGTCACCATATCAGCCGATA
CATCAACCTCGACCGCATACCTCCAGCTGTCCTCCCTTAAGAGCGAGGATACTGCT
GTTTACTATTGCGCTAGGTCAGGATTCGGCTCTTCTTACTGGTACTTTGATGTGTG
GGGGCAGGGCACACTTGTGACGGTTTCCTCTGGCGGCGGCGGGTCAGGAGGTGGTG
GCTCTGGAGGGGGTGGTTCAGACATCCAGATGACCCAGAGTCCTTCCTCCTTGAGT
GCCAGTGTAGGCGACAGAGTCACTATTACCTGCAAGGCCTCTCAGGACGTGTCGAC
AGCGGTTGCATGGTATCAGCAGAAACCTGGGAAGGCTCCAAAGCTCCTGATCTACT
CAGCCAGCTATCGGTACACTGGGGTCCCTTCTCGCTTTAGCGGCTCTGGTAGCGGG
ACCGACTTCACGCTTACCATCAGTTCCCTGCAACCGGAGGACTTTGCAGTGTACTA
CTGTCAGCAGCATTACATCACCCCACTGACATTTGGGCAGGGGACAAAGCTTGAGA
TTAAACGGACAGGCGGCGGAGGAAGCGAGGTGCAGTTAGTGGAGAGCGGAGGGGGT
TTAGTCCAACCGGGCGGGAGCCTCCGTCTGAGCTGTGCTGCTTCCGGCGTTACCTT
CAACTATTATGGAATGAGCTGGATCAGGCAAGCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGG
TTGCATCTATCACTCGATCAGGGGGTCGCATTTATTACCCGGATAGCGTTAAAGGC
AGGTTCACAATCTCTCGGGAGAACACTCAGAAAACCCTCTATCTACAGATGAACTC
TTTACGGGCCGAAGATACAGCCGTCTATTATTGCACTCTAGATGGTCGAGATGGCT
GGGTCGCCTATTGGGGGTGTGGAACCTTGGTCACTGTTAGCAGTGGAGGAGGAGGA
TCAGGAGGGGGCGGGTCCGGCGGTGGGGGTAGCAATTTCATGCTGACACAACCTTC
TTCAGTATCTGGCGTGCCAGGACAGCGCGTCACCATCTCTTGTACCGGCAATACAG
GTAACATTGGCTCCAATTACGTGAATTGGTACCAGCAGCTTCCTGGCACCTGCCCT
AAGCTGCTGATTTACCGGGACGATAAGAGGCCCTCGGGGGGTGCCCGACCGTTTCTC
GGGAAGCAAGTCCGGGACATCCGCCTCACTTGCCATTACGGGGTTTCAGGCCGAGG
ATGAAGCTGATTACTACTGCCAGTCTTACTCCAGTGGCTTCATTTTTGGCGGAGGC
ACCAAGCTGACAGTGCTAGGCGGAGAACCCAAAAGTGCAGACAAGACGCATACTTG
CCCCCCGTGTCCTGCTCCAGAAGCAGCAGGAGGACCCTCTGTTTTCCTCTTTCCAC
CTAAACCCAAGGACACTCTGATGATAAGCAGAACACCTGAAGTGACGTGTGTTGTG
GTAGATGTCTCCCATGAAGATCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCACAATGCCAAAACGAAGCCCAGAGAGGAGCAGTATAACTCCACATACA
GAGTTGTGAGCGTACTGACTGTATTGCACCAAGACTGGCTGAATGGTAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTGTCAAACAAAGCTCTGCCTGCACCCATAGAGAAAACCATCAGTAA
GGCCAAAGGGCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTATACTCTGCCACCATGCCGAGACG
AGCTCACTAAGAATCAGGTGAGCTTGTGGTGTCTCGTAAAGGGCTTTTACCCCTCG
GACATTGCCGTAGAGTGGGAATCCAATGGGCAACCCGAGAACAATTACAAAACCAC
ACCGCCAGTGTTAGACAGCGATGGAAGCTTCTTTCTCTATAGCAAGCTGACCGTCG
ACAAAAGTCGCTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCAGTTGTTCCGTGATGCACGAAGCC
CTACACAACCACTATACCCAGAAATCCCTGTCACTGAGTCCTGGCAAA

(서열 번호 15) 시그널 서열(1-57), HT1-11 scFv(61-795), linker(796-810), C3E-7096(811-1530), linker(1531-1536), Hinge(1537-1581), CH2(1582-1911), CH3(1912-2232)

도면20

CX3-0001-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACGCCTTCAGCAACTACCTGATCGAGTGG
GTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAATGGATGGGCGTGATCAACCCTGGCAG
CGGCGTGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACA
CCAGCACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCC
GTGTACTATTGTGCCAGAGCCGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGCACCCT
GGTCACCGTTAGCTCTGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCG
GGAGTGATATTGTGATGACACAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGTCTCTTGGAGAA
AGAGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCAGCAACCAGAA
GAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCT
ACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACAATTTCTAGCCTGCAAGCCGAGGACGTGGCCGTGTA
CTACTGCCAGAGATATTACGGCTACCCCTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGG
AAATCAAGGGAGGCGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTG
GTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAA
CTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGG
CCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGG
TTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCT
GAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGG
TCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCT
GGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTC
TGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGA
ATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAG
TTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGG
CAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATG
AGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACT
AAGCTGACAGTGTTGGGCGGAGAACCCAAGAGCGCAGACAAGACCCACACCTGTCC
TCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAA
AGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG
GATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA
AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAG
TGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG
TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGC
TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGAT
ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCC
TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA
AGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(서열 번호 16) 시그널 서열(1-57), hM23-H1L1 scFv(61-792), linker(793-807), C3E-7085(808-1527), linker(1528-1533), Hinge(1534-1578), CH2(1579-1908), CH3(1909-2229)

도면21

CX3-0003-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACGCCTTCAGCAACTACCTGATCGAGTGG
GTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAATGGATGGGCGTGATCAACCCTGGCAG
CGGCGTGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACA
CCAGCACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCC
GTGTACTATTGTGCCAGAGCCGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGCACCCT
GGTCACCGTTAGCTCTGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCG
GGAGTGATATTGTGATGACACAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGTCTCTTGGAGAA
AGAGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCAGCAACCAGAA
GAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCT
ACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACAATTTCTAGCCTGCAAGCCGAGGACGTGGCCGTGTA
CTACTGCCAGAGATATTACGGCTACCCCTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGG
AAATCAAGGGAGGCGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTG
GTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAA
CTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGG
CCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGG
TTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCT
GAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGG
TCGCCTATTGGGGGTGTGGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCT
GGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTC
TGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGA
ATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACATGTCCCAAG
TTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGG
CAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATG
AGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACT
AAGCTGACAGTGTTGGGCGGAGAACCCAAGAGCGCAGACAAGACCCACACCTGTCC
TCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAA
AGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG
GATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA
AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAG
TGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG
TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGC
TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGAT
ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCC
TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA
AGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(서열 번호 17) 시그널 서열(1-57), hM23-H1L1 scFv(61-792), linker(793-807), C3E-7096(808-1527), linker(1528-1533), Hinge(1534-1578), CH2(1579-1908), CH3(1909-2229)

도면22

RX3-0001-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGG
GTGCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAG
CGGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA
CCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGCCTGAGAAGCGACGACACCGCC
GTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCTGTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGT
GACCGTGTCCAGCGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGA
GTCAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTG
ACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGCGGCAACATCGTGTCCTGGTA
TCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCTAGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGC
CTAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTG
GCCATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCCTGGGA
CGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGggag
gcggaggatctGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGG
GGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCAT
GTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTA
GGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATTTCC
CGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGA
TACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGG
GGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGC
AGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGT
ACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTA
ACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTAT
CGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGG
TACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACT
ATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTG
TTGGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGC
TCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACA
CCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAC
GAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC
CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGC
TGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC
AACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
TAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGA
CTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGC
AGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC
ACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(서열 번호 18) 시그널 서열(1-57), C3022 scFv(61-780), linker(781-795), C3E-7085(796-1515), linker(1516-1521), Hinge(1522-1566), CH2(1567-1896), CH3(1897-2217)

도면23

RX3-0003-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGG
GTGCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAG
CGGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA
CCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGCCTGAGAAGCGACGACACCGCC
GTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCTGTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGT
GACCGTGTCCAGCGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGA
GTCAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTG
ACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGCGGCAACATCGTGTCCTGGTA
TCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCTAGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGC
CTAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTG
GCCATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCCTGGGA
CGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAG
GCGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGG
GGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCAT
GTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTA
GGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATTTCC
CGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGA
TACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGG
GGTGTGGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGC
AGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGT
ACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTA
ACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACATGTCCCAAGTTGCTGATCTAT
CGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGG
TACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACT
ATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTG
TTGGGCGGAGAACCCAAGAGCGCAGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGC
TCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACA
CCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAC
GAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC
CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGC
TGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC
AACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
TAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGA
CTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGC
AGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC
ACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(서열 번호 19) 시그널 서열(1-57), C3022 scFv(61-780), linker(781-795), C3E-7096(796-1515), linker(1516-1521), Hinge(1522-1566), CH2(1567-1896), CH3(1897-2217)

도면24

TX3-0001-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQW
VRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTA
VYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRTGGGGSEVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAP
KLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGG
TKLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 20) 시그널 서열(1-19), HT1-11 scFv(21-265),
linker(266-270), C3E-7085(271-510), linker(511-1512),
Hinge(513-527), CH2(528-637), CH3(638-744)

도면25

TX3-0003-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQW
VRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTA
VYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRTGGGGSEVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGCGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTCP
KLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGG
TKLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 21) 시그널 서열(1-19), HT1-11 scFv(21-265),
linker(266-270), C3E-7096(271-510), linker(511-1512),
Hinge(513-527), CH2(528-637), CH3(638-744)

도면26

CX3-0001-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNYLIEW
VRQAPGQGLEWMGVINPGSGVTNYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARAEAWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGE
RATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQRYYGYPWTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGR
FTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGS
GGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPK
LLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGT
KLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 22) 시그널 서열(1-19), hM23-H1L1 scFv(21-264),
linker(265-269), C3E-7085(270-509), linker(510-511),
Hinge(512-526), CH2(527-636), CH3(637-743)

도면27

CX3-0003-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNYLIEW
VRQAPGQGLEWMGVINPGSGVTNYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARAEAWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGE
RATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQRYYGYPWTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGR
FTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGCGTLVTVSSGGGGS
GGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTCPK
LLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGT
KLTVLGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 23) 시그널 서열(1-19), hM23-H1L1 scFv(21-264),
linker(265-269), C3E-7096(270-509), linker(510-511),
Hinge(512-526), CH2(527-636), CH3(637-743)

도면28

RX3-0001-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHW
VRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTA
VYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRV
TISCSGSRSNIGGNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPG
GSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTIS
RENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIY
RDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTV
LGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK
(서열 번호 24)시그널 서열(1-19),C3022 scFv(21-260),
linker(261-265),C3E-7085(266-505),linker(506-507),
Hinge(508-522),CH2(523-632),CH3(633-739)

도면29

RX3-0003-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHW
VRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTA
VYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRV
TISCSGSRSNIGGNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPG
GSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTIS
RENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTCPKLLIY
RDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTV
LGGEPKSADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK
(서열 번호 25)시그널 서열(1-19),C3022 scFv(21-260),
linker(261-265),C3E-7096(266-505),linker(506-507),
Hinge(508-522),CH2(523-632),CH3(633-739)

도면30

TX3-0002-HC_k
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAAAAACCTGGCGCCTCCG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTTACCACAGCCGGCATGCAGTGG
GTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGACTCGAGTGGATGGGCTGGATCAATACCCACAG
CGGCGTGCCCAAATACGCCGAGGATTTCAAGGGCAGAGTGACCATCAGCGCCGACA
CCAGCACAAGCACAGCCTACCTGCAGCTGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACCGCC
GTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTTTGGCAGCAGCTACTGGTACTTCGATGTGTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAG
GAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCT
GCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACAATTACATGCAAGGCCAGCCAGGACGTGTCCAC
AGCAGTTGCTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACA
GCGCCAGCTACAGATACACCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGC
ACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTATTA
TTGCCAGCAGCACTACATCACCCCTCTGACCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTCGAGA
TCAAGAGAACAGGTGGCGGCGGATCTGAGGTGCAGCTGGTTGAAAGCGGCGGAGGA
CTTGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCTGCTAGCGGCGTGACCTT
CAACTACTACGGCATGAGCTGGATCCGCCAAGCTCCAGGCAAGGGCCTCGAGTGGG
TTGCCAGCATTACAAGATCTGGCGGCCGCATCTACTACCCCGACTCTGTGAAGGGC
AGATTCACAATCAGCCGCGAGAACACCCAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTC
CCTGAGAGCCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGCACCCTGGACGGCAGAGATGGCT
GGGTTGCATATTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCTCTACAAAG
GGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTAGCAGCAAGAGCACAAGCGGAGGAACAGC
CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGA
ACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTGCAAAGCAGC
GGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCTAGCAGCTCTCTGGGCACCCA
GACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG
TGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCACCTGAA
GCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGAT
GATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGACC
CAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC
AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGT
GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG
CCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAA
CCCCAGGTTTACACCCTTCCTCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGTGGTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGA
GCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGAC
GGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGG
CAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGA
AGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
(서열 번호 26) 시그널 서열(1-57), HT1-11 scFv(61-795),
linker(796-810), C3E-7085-VH(811-1164), CH1(1165-
1458)Hinge(1459-1503), CH2(1504-1833), CH3(1834-2154)

도면31

CX3-0002-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACGCCTTCAGCAACTACCTGATCGAGTGG
GTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAATGGATGGGCGTGATCAACCCTGGCAG
CGGCGTGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACA
CCAGCACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCC
GTGTACTATTGTGCCAGAGCCGAGGCTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGCACCCT
GGTCACCGTTAGCTCTGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCG
GGAGTGATATTGTGATGACACAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGTCTCTTGGAGAA
AGAGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCAGCAACCAGAA
GAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCT
ACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACAATTTCTAGCCTGCAAGCCGAGGACGTGGCCGTGTA
CTACTGCCAGAGATATTACGGCTACCCCTGGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGG
AAATCAAGggaggcggaggatctGAGGTGCAGCTTGTTGAATCAGGTGGCGGACTT
GTGCAGCCTGGCGGAAGCCTCAGACTTAGCTGTGCTGCTTCCGGCGTGACCTTCAA
CTACTACGGCATGAGCTGGATCAGGCAGGCACCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTTG
CCTCTATCACAAGAAGCGGCGGCAGAATCTACTACCCCGACTCTGTGAAAGGCCGG
TTCACCATCTCCAGAGAGAACACCCAGAAAACACTCTATCTCCAGATGAACTCTCT
GCGCGCCGAAGATACAGCCGTCTATTACTGCACCCTGGACGGCAGAGATGGCTGGG
TTGCATATTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCTCTACAAAGGGC
CCTAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGC
TCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCAGTGACAGTGTCCTGGAACT
CTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTGCAAAGCTCCGGC
CTGTACTCTCTGAGCAGCGTGGTCACAGTGCCAAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGAC
CTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTCGACAAGAGAGTGG
AACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCT
GCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT
CAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG
AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG
CCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT
GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCC
TGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCC
CAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCT
GTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCA
ATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGC
TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGT
CCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(서열 번호 27) 시그널 서열(1-57), hM23-H1L1 scFv(61-792), linker(793-807), C3E-7085-VH(808-1161), CH1(1162-1455) Hinge(1458-1500), CH2(1501-1830), CH3(1831-2151)

도면32

RX3-0002-HC_k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCG
TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGG
GTGCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAG
CGGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA
CCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGCCTGAGAAGCGACGACACCGCC
GTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCTGTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGT
GACCGTGTCCAGCGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGA
GTCAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTG
ACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGCGGCAACATCGTGTCCTGGTA
TCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCTAGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGC
CTAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTG
GCCATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCCTGGGA
CGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGAG
GCGGAGGATCTGAGGTGCAGCTTGTTGAATCAGGTGGCGGACTTGTGCAGCCTGGC
GGAAGCCTCAGACTTAGCTGTGCTGCTTCCGGCGTGACCTTCAACTACTACGGCAT
GAGCTGGATCAGGCAGGCACCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTTGCCTCTATCACAA
GAAGCGGCGGCAGAATCTACTACCCCGACTCTGTGAAAGGCCGGTTCACCATCTCC
AGAGAGAACACCCAGAAAACACTCTATCTCCAGATGAACTCTCTGCGCGCCGAAGA
TACAGCCGTCTATTACTGCACCCTGGACGGCAGAGATGGCTGGGTTGCATATTGGG
GACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCTCTACAAAGGGCCCTAGCGTGTTC
CCTCTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCT
GGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCAGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGA
CATCCGGCGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTGCAAAGCTCCGGCCTGTACTCTCTG
AGCAGCGTGGTCACAGTGCCAAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA
TGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTCGACAAGAGAGTGGAACCCAAGAGCT
GCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCT
TCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACC
TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCA
ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA
CAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTG
GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTA
TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACC
CTGCCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGT
TAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAG
AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTG
TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTG
CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGA
GCCCCGGCAAA

(서열 번호 28) 시그널 서열(1-57), C3022 scFv(61-780), linker(781-795), C3E-7085-VH(796-1149), CH1(1150-1443) Hinge(1444-1488), CH2(1489-1818), CH3(1819-2139)

도면33

TX3-0002-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQW
VRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTA
VYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRTGGGGSEVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 29) 시그널 서열(1-19), HT1-11 scFv(21-265),
linker(266-270), C3E-7085-VH(271-388), CH1(389-
486)Hinge(487-501), CH2(502-611), CH3(612-718)

도면34

CX3-0002-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNYLIEW
VRQAPGQGLEWMGVINPGSGVTNYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARAEAWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGE
RATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQRYYGYPWTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGR
FTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 30) 시그널 서열(1-19), hM23-H1L1 scFv(21-264),
linker(265-269), C3E-7085-VH(270-387), CH1(388-
485)Hinge(486-500), CH2(501-610), CH3(611-717)

도면35

RX3-0002-HC_k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHW
VRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTA
VYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRV
TISCSGSRSNIGGNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL
AISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPG
GSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTIS
RENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 번호 31) 시그널 서열(1-19), C3022 scFv(21-260),
linker(261-265), C3E-7085-VH(266-383), CH1(384-
481)Hinge(482-496), CH2(497-606), CH3(607-713)

도면36

C3E-7085의 중사슬 CDR1의 아미노산 서열
GVTFNYYG
(서열 번호 32)

C3E-7085의 중사슬 CDR2의 아미노산 서열
ITRSGGRI
(서열 번호 33)

C3E-7085의 중사슬 CDR3의 아미노산 서열
TLDGRDGWVAY
(서열 번호 34)

C3E-7085의 경사슬 CDR1의 아미노산 서열
TGNIGSNY
(서열 번호 35)

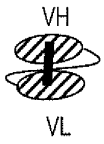
C3E-7085의 경사슬 CDR2의 아미노산 서열
RDD
(서열 번호 36)

C3E-7085의 경사슬 CDR3의 아미노산 서열
QSYSSGFI
(서열 번호 37)

도면37

GGGGS 링커
GGGGS
(서열 번호 38)

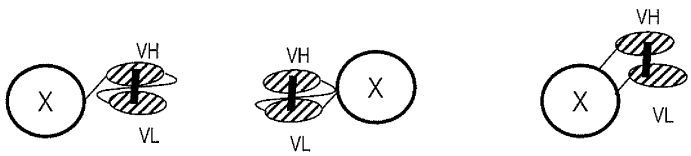
도면38a



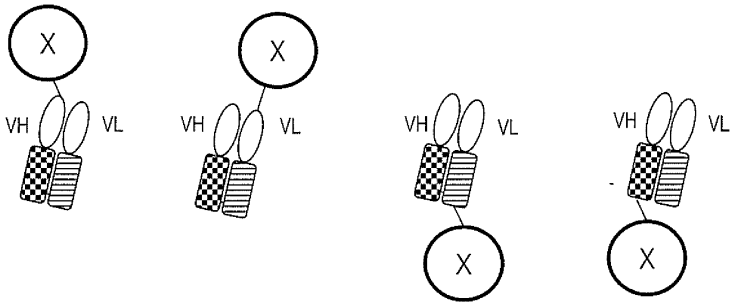
도면38b



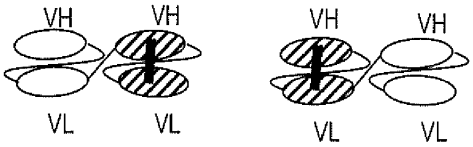
도면38c



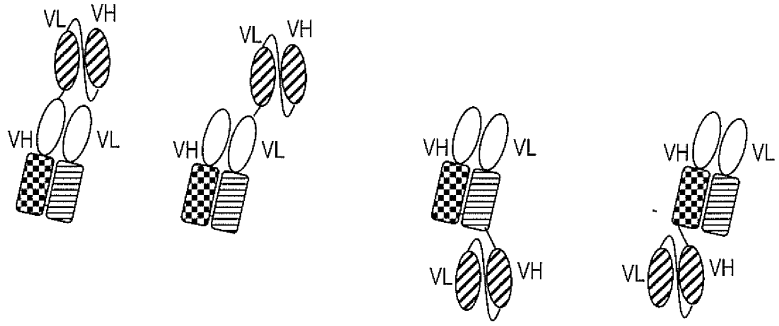
도면38d



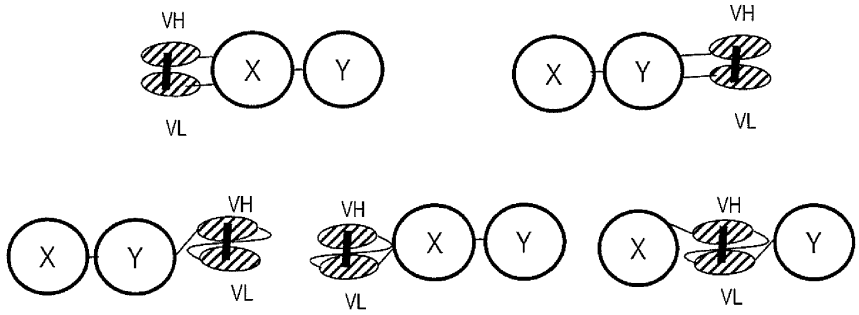
도면38e



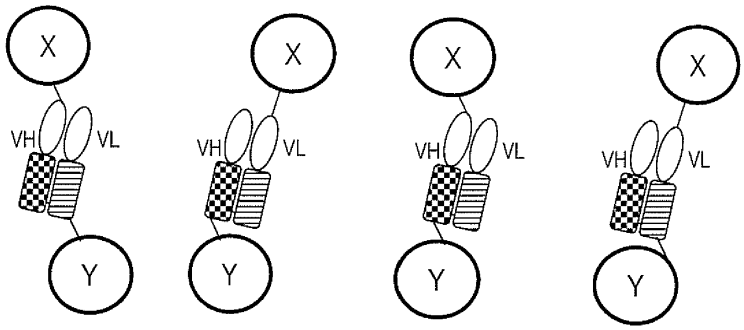
도면38f



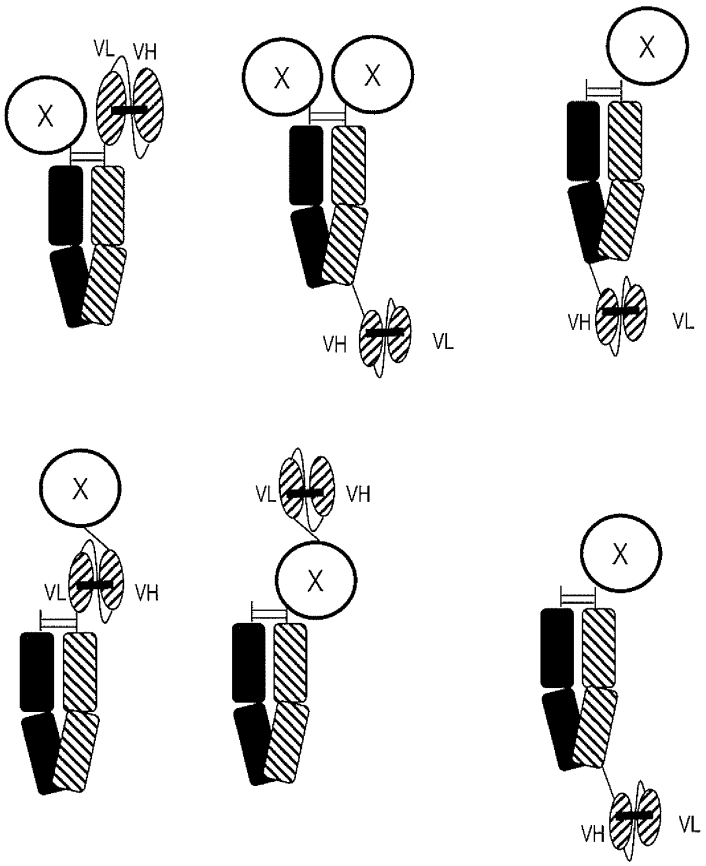
도면39a



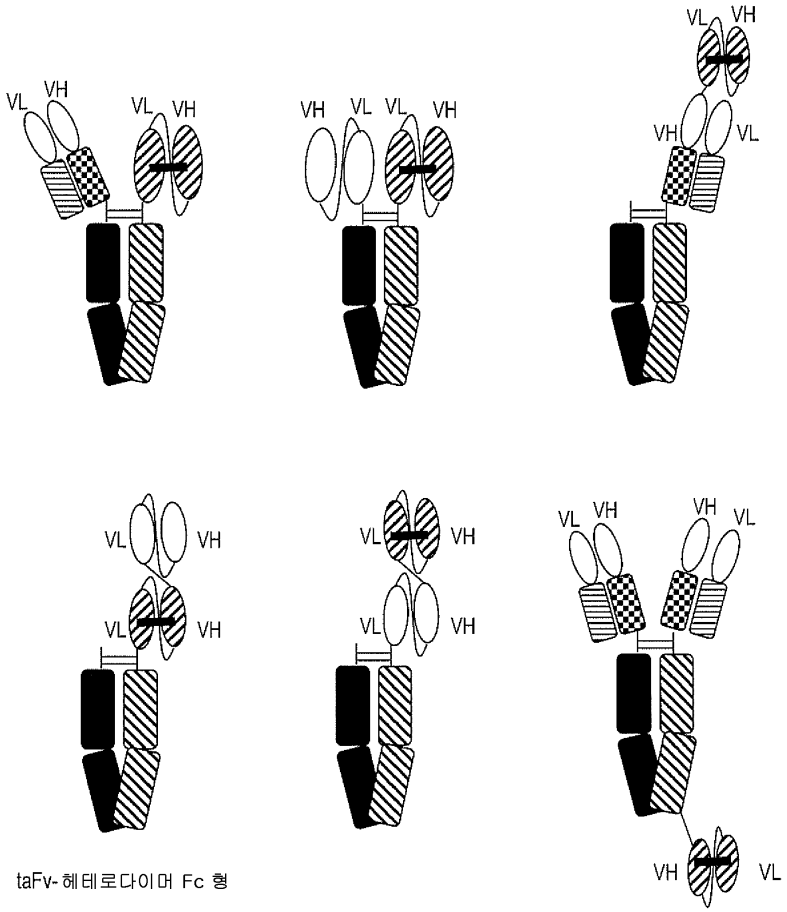
도면39b


X
VH
VL
Y
X
VH
VL
Y
X
VH
VL
Y
X
VH
VL
Y

도면40a

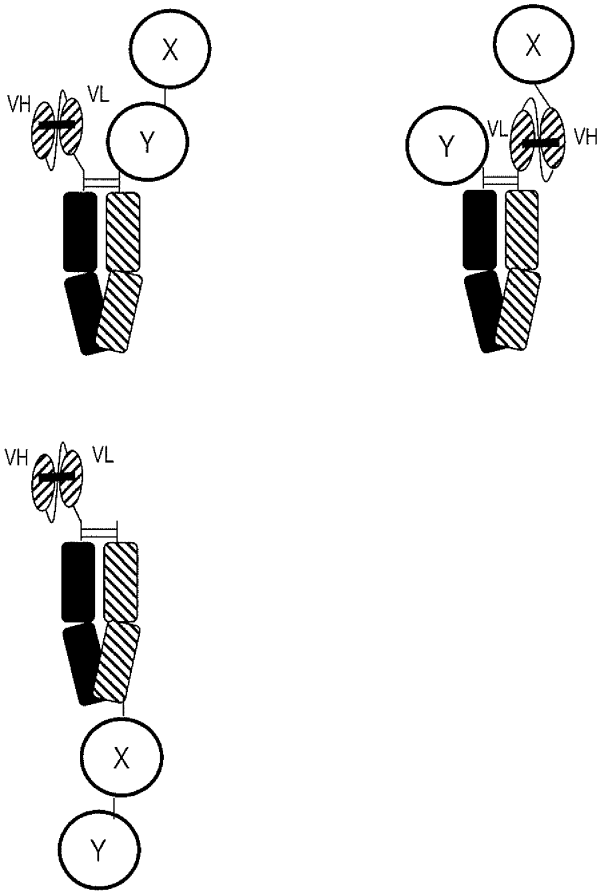

VL
VH
X
X
X
VH
VL
X
VH
VL
X
VL
VH
X
VH
VL

도면40b

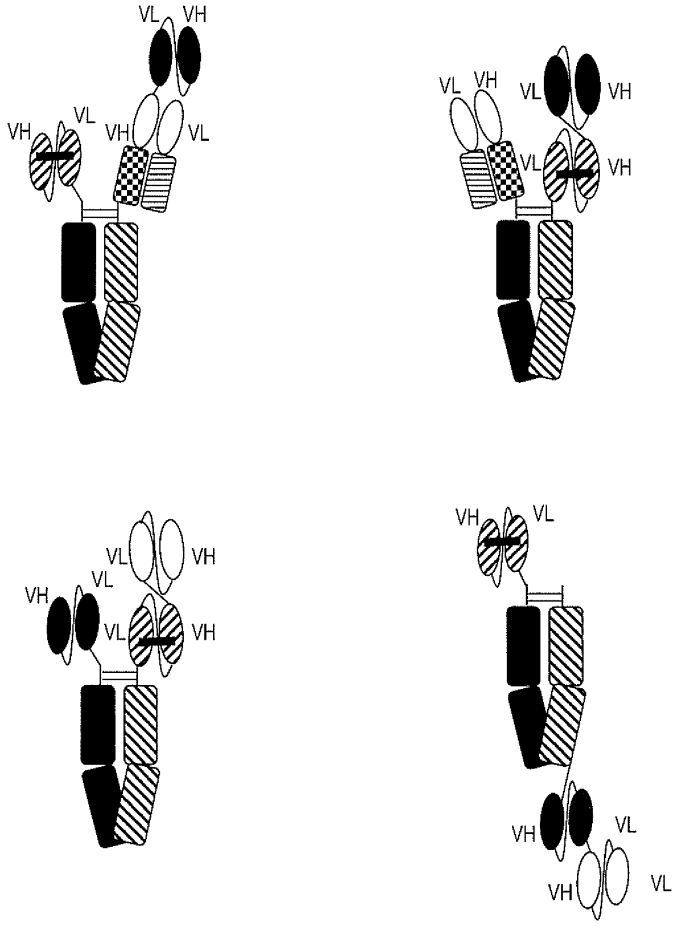


taFv-헤테로다이머 Fc 형

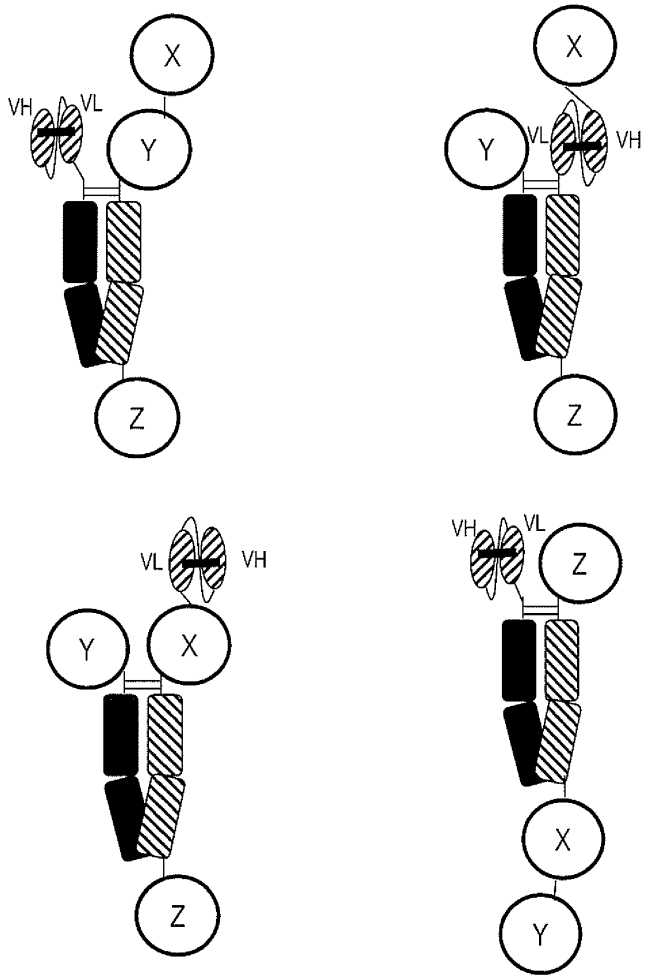
도면41a



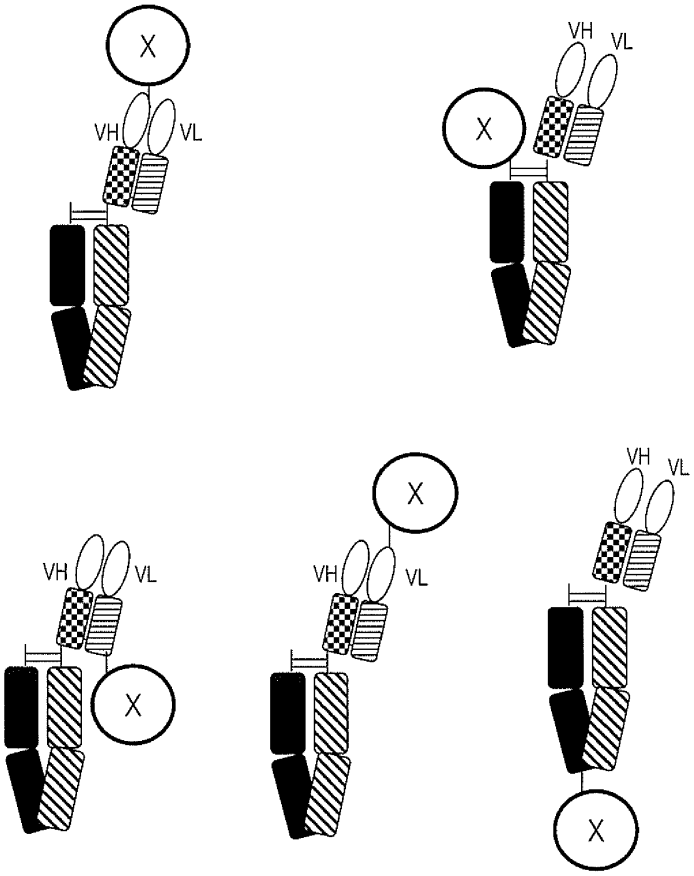
도면41b



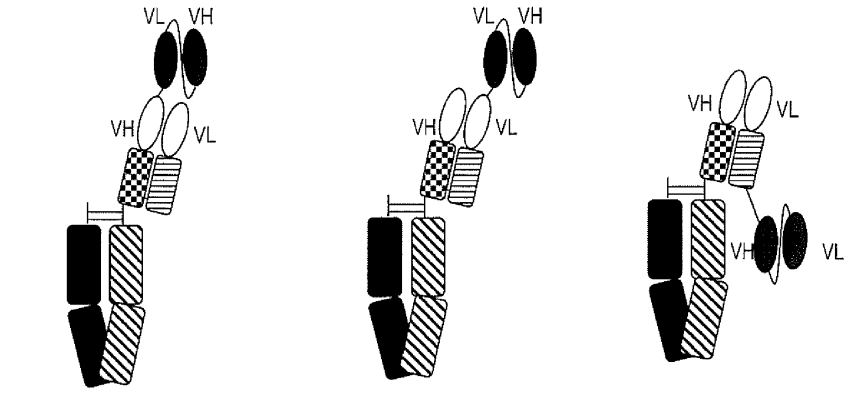
도면42



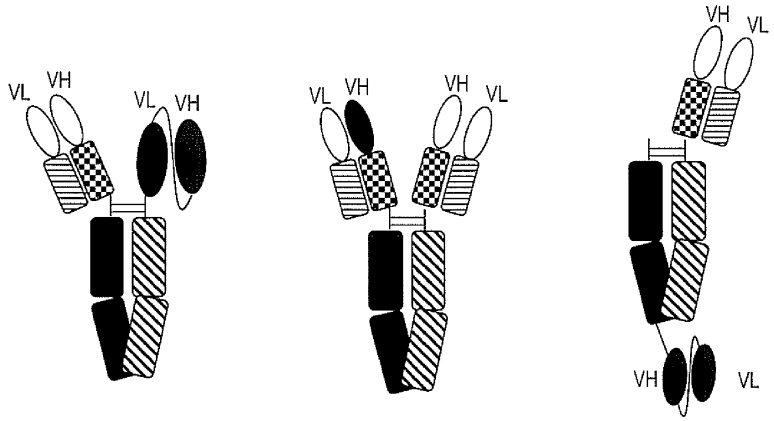
도면43a



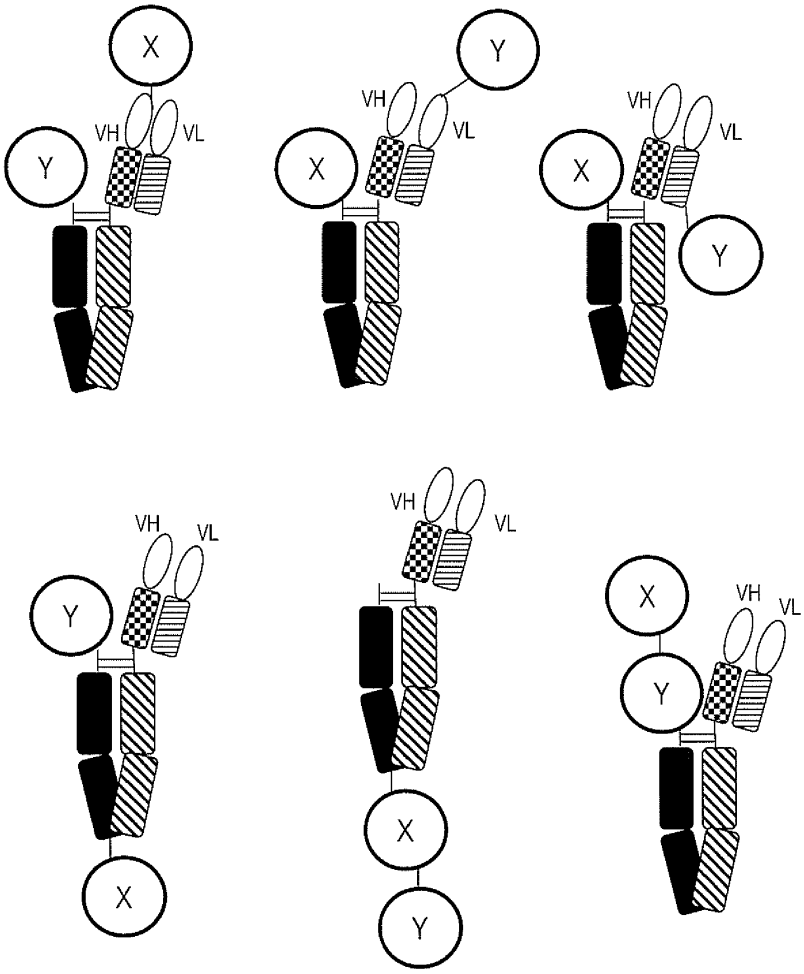
도면43b



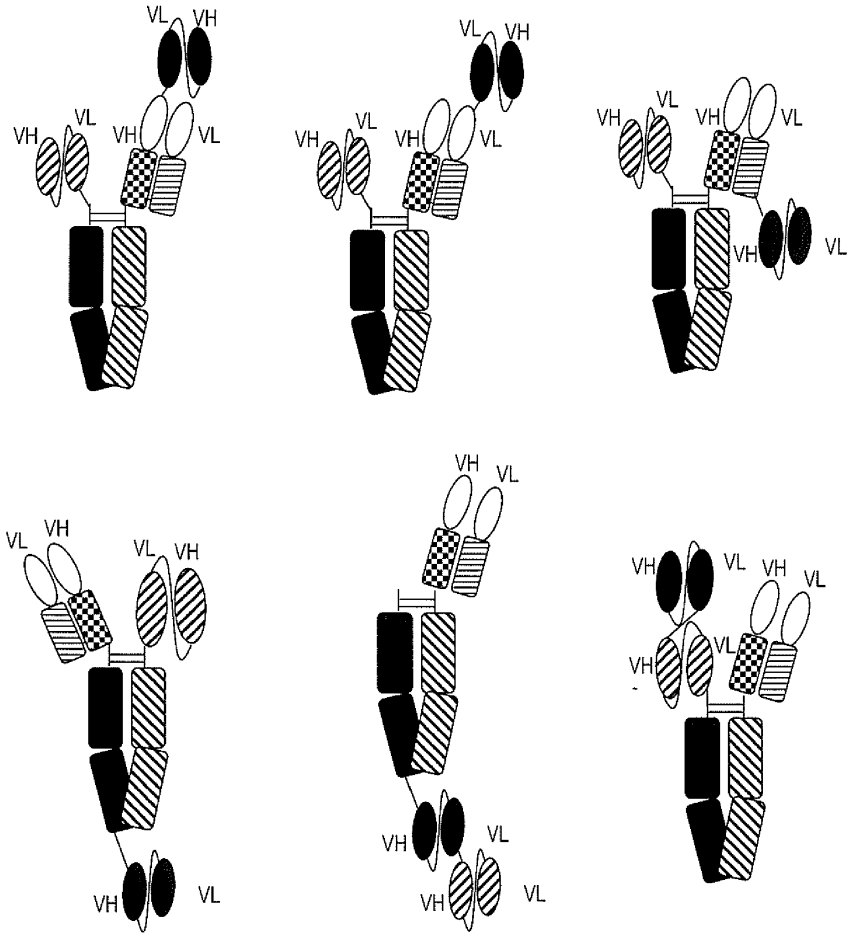
scFv-Fab-헤테로다이머 Fc 형



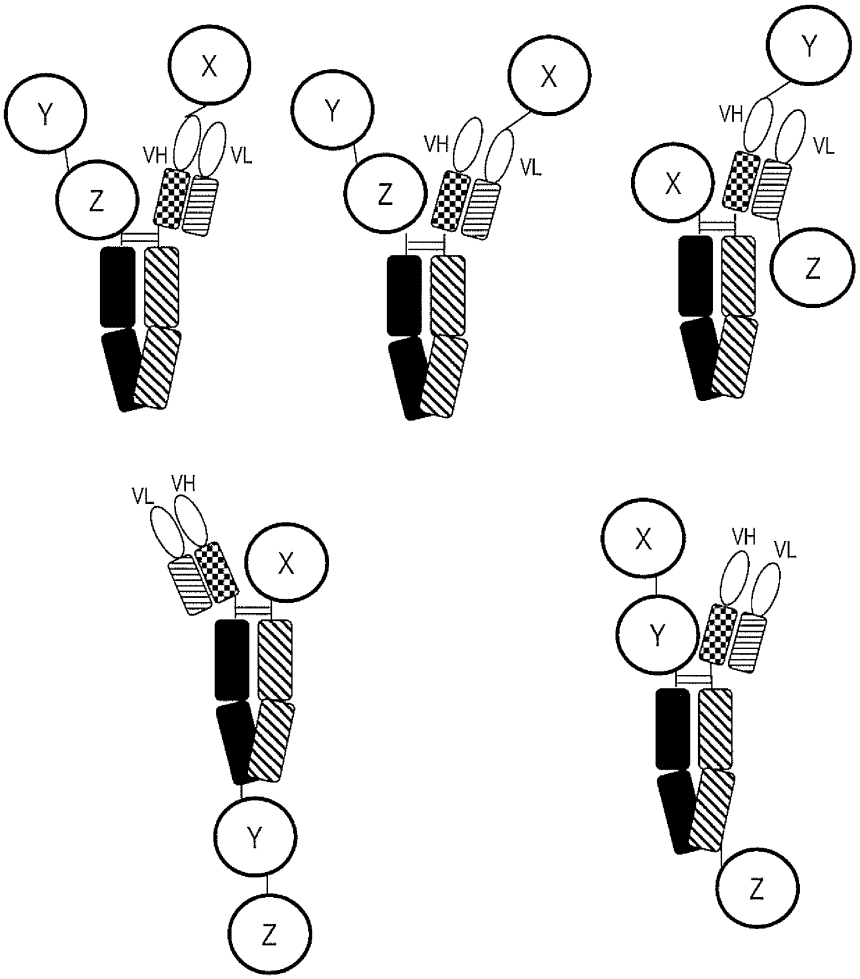
도면44a



도면44b


VL
VH
VH
VL
VH
VL
VL
VH
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VL
VH
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VH
VL
VH
VL

도면45



도면46

C3E-7097
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKCLEWVASITRSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVN
WYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQS
YSSGFIFGCGTKLTVL
(서열 번호 39)

도면47

C3E-7093 의 중사슬 CDR1 의 아미노산 서열
GVTFNYYG
(서열 번호 40)

C3E-7093 의 중사슬 CDR2 의 아미노산 서열
ITSSGGRI
(서열 번호 41)

C3E-7093 의 중사슬 CDR3 의 아미노산 서열
TLDGRDGWVAY
(서열 번호 42)

C3E-7093 의 경사슬 CDR1 의 아미노산 서열
TGNIGSNY
(서열 번호 43)

C3E-7093 의 경사슬 CDR2 의 아미노산 서열
RND
(서열 번호 44)

C3E-7093 의 경사슬 CDR3 의 아미노산 서열
QSYSSGFI
(서열 번호 45)

도면48

C3E-7093-Fab
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITSSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
(서열 번호 46)

도면49

C3E-7093-LC
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRP
DGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGQP
KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS
KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(서열 번호 47)

도면50

C3E-7098
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITSSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGCGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVN
WYQQHEGSCPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVL
(서열 번호 48)

도면51

C3E-7099
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKCLEWVASITSSGG
RIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGT
LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVN
WYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGCGTKLTVL
(서열 번호 49)

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Daiichi Sankyo Company, Limited

<120> Stable Multispecific Antibody and Use Thereof

<130> PH-9341-PCT

<150> JP 2021-055375

<151> 2021-03-29

<150> JP 2021-157580

<151> 2021-09-28

<160> 49

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7085-Fab

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215

<210> 2
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Amino acid sequence of C3E-7085-LC
<400> 2

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
85 90 95
Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

100 105 110
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160
Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser

165 170 175
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205
Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 3
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Amino acid sequence of C3E-7096
<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser

130 135 140

Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly

145 150 155 160

Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr

165 170 175

Cys Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala

195 200 205

Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser

210 215 220

Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

225 230 235 240

<210> 4

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of HC_h

<400> 4

atgaagcacc tctggttctt tctcctgttg gtggctgcac caagatgggt cctgagcgac 60

aagacgcaca cttgccctcc gtgtccagct cccgaagctg caggaggtcc cagcgttttc 120
ctgtttcctc caaagcccaa agacaccctg atgatctcca ggactcccga ggtgacctgt 180
gtagttgtcg acgttagcca tgaggatccc gaggtcaagt ttaactggta tgtcgacgga 240
gttgaagtcc acaatgccaa gaccaaacca cgagaagagc agtacaatag cacatatcgc 300
gtagtgtctg tactgaccgt gttgcatcag gattggctta atgggaagga gtacaagtgc 360
aaagtgagca acaaagccct tccggcgccc atagagaaaa ccatcagcaa ggcaaagggg 420
caacctcggg aacctcaggt ctgcacactg ccaccttctc gtgatgagct gactaagaac 480

caggtgtcac tgtcctgtgc cgtgaaaggc ttttacccct ccgacattgc cgtggaatgg 540
gagtcaaatg gtcagcctga gaacaactac aagactacac cgccagtgct cgattcagat 600
ggctctttct tcctggtttc caagctgaca gtggacaaat ccagatggca acagggcaat 660
gtgttcagct gcagtgtgat gcatgaagcc cttcacaacc actatacgca gaaaagtctg 720
agtctctctc ctggaaaa 738

<210> 5
<211> 1482
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Full-length nucleotide sequence of C3E-7085-HC-k
<400> 5

atgaagcatc tctggttttt cttgctgctc gtcgctgcac ctcgatgggt gctgtcaggc 60
gaagtccagc tggttgaatc tggcggtggc ctggtgcaac ctggagggtc tttgagactg 120
agttgtgccg catcaggagt caccttcaac tactatggca tgtcatggat acgccaagct 180
cccgggaaag ggctcgaatg ggtcgcatca atcactcggt ctgggggggag aatctactat 240
ccagactcag tcaagggccg ctttaccatc agccgtgaga atacccagaa aacgctgtac 300
ctacagatga actcccttcg ggcagaggac actgccgtgt actactgtac actggatggg 360
cgagatgggt gggttgccta ttggggccaa ggtactcttg tgactgtgtc ttcgggaggc 420

ggcggttccg gtggtggtgg ttccggagga ggaggaagca acttcatgct gacacagccg 480
tcttccgtat ctggcgtacc aggtcaacgc gtgaccattt cttgcaccgg caatacaggg 540
aacattggca gcaactatgt gaactggtat cagcagcttc ccggaactgc tcctaaactc 600
ctgatataca gggatgataa gcggccttct ggggtccctg atcggtttag tggctccaaa 660
agcggaacct cggcgagcct ggcaatcaca ggctttcagg ctgaggatga ggccgactat 720

tattgccaga gttatagtag cggattcatc tttggcgggg gcacgaagtt aaccgtgctt 780

ggtggagagc ccaaaagcgc cgacaagacc cacacctgtc caccttgtcc cgctccagaa 840

gccgctgggg ggccttccgt ctttctcttt cccccgaaac ccaaagacac actgatgatc 900

tccagaacac ccgaagtaac ctgcgttgtg gttgacgtat cccacgaaga tcccgaagtg 960

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgttgag gtgcacaatg ccaaaacaaa gcctagggag 1020

gaacagtaca attcgacata tagggtagtg tcagtcctga cagtgttaca ccaggactgg 1080

ttgaacggga aagagtacaa gtgcaaggtg agcaacaaag cgcttccagc gccaattgag 1140

aagacgattt ccaaagccaa aggacagccg agggaaccgc aggtctacac cttaccccca 1200

tgcagagacg agttgaccaa gaatcaggtg agtctatggt gcctcgtgaa gggcttctat 1260

cccagcgata ttgccgtcga gtgggaatct aatggccaac cagagaacaa ctacaagact 1320

acgccacccg ttctggacag tgatgggagc ttcttcctat actccaagct cactgtggac 1380

aagtcacgtt ggcaacaggg aaatgttttc agttgtagcg tgatgcatga ggccttgcat 1440

aatcactaca ctcagaaaag cctgtccctg tcacctggaa ag 1482

<210> 6

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of C3E-7085-Fab-HC-k

<400> 6

atgaaacatc tctggttctt tctgctgctg gtagccgccc ctagatgggt cctcagtgag 60

gttcagcttg tagagtccgg cggcggcttg gtgcagcccg gaggttccct ccggctttct 120

tgcgctgctt caggagttac gttcaattac tatgggatgt cctggataag gcaggctccc 180

ggtaaggggt tggaatgggt ggccagtatt acccgcagtg gaggaagaat ctactatccg 240

gattctgtga aaggacggtt cactatcagc agagaaaata cacagaaaac cctttatctc 300

cagatgaact cccttcgtgc cgaggatacc gctgtgtact actgcacact ggatggccga 360

gatgggtggg tagcctactg gggtcaagga acgcttgtga cagtttcctc agccagcact 420

aagggaccaa gcgtctttcc gttggcaccc agcagcaaaa gtactagcgg cggcacagct 480

gcactgggct gcctggtgaa ggactatttc cctgaacccg tcaccgtgtc ctggaactcc 540

ggtgccttga cttccggtgt tcacacattc cccgcagtgc tccagagttc cgggctctac 600

tcactgtcat ctgtggtcac cgtgcctagc tcaagtctgg ggacccaaac ttacatctgc 660

aatgtgaacc ataagcctag taacaccaaa gtcgacaaac gcgtcgagcc caagtcatgc 720

gacaagaccc acacatgtcc accttgtccc gcacctgagg cggctggtgg cccatccgtg 780

tttctgtttc caccaaagcc taaagacacc ctgatgatta gtcgaacacc agaggtgact 840

tgcgttgtcg tcgatgtgtc acacgaagat ccggaggtaa agttcaactg gtacgtcgat 900

ggggtggagg ttcataacgc caagactaag ccaagagaag agcagtacaa ctctacgtat 960

agggtggtaa gcgtactgac agtgttgcac caggattggc tcaatggcaa ggaatacaag 1020

tgtaaggtgt ctaataaggc gctgcctgcg ccaattgaga aaacgatctc taaggccaaa 1080

gggcaaccaa gggagcccca agtctatacc ctgcctccgt gtcgggacga actgactaag 1140

aaccaagtga gcctctggtg cctggtcaaa ggcttttatc ccagcgacat agcagtggaa 1200

tgggagagca atgggcagcc agagaacaac tacaagacca cacctcccgt tctggactct 1260

gacggatcat tctttctgta ttccaaactg acagttgaca agtctcgctg gcagcaggga 1320

aatgtgttca gctgtagcgt gatgcatgaa gccctgcaca atcactatac ccagaaaagc 1380

ctgagcctgt ctcccggcaa a 1401

<210> 7

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of C3E-7085-LC

<400> 7

atggttctgc agactcaggt gttcatttcc cttctgctgt ggattagtgg ggcatatggg 60

aatttcatgc tgactcagcc aagctccgta agcggagtac ccggccaaag agtcacaatc 120

agttgcactg gtaacaccgg taatatcggc tctaactacg tgaattggta ccagcagttg 180

ccaggaacag cacccaaact cctgatctac cgcgatgaca agcgaccatc tggcgtgcct 240

gatcggttta gcgggagcaa aagtggcaca agtgcctcat tggccataac ggggttccag 300

gcggaggatg aagcagacta ctattgccag tcctactcct ctggcttcat ctttggcgga 360

gggaccaagc tcaccgtgct tggacaaccc aaagcagctc catcagtgac cctgtttcct 420

ccttcttctg aggagctgca ggccaataag gccacactgg tgtgtctcat tagcgacttt 480

tatccgggtg cggtcactgt ggcctggaaa gccgactcaa gtccggttaa ggctggagtt 540

gagacaacca caccctctaa gcagagcaac aacaagtatg ctgcctcaag ctacctctca 600

ctgacccctg agcagtggaa atcccatagg agctattcct gccaagtcac ccacgaaggc 660

tccaccgtcg aaaagactgt ggctcccacg gaatgtagc 699

<210> 8

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of C3E-7096-HC-k

<400> 8

atgaagcacc tgtggttttt tctgttactc gttgctgctc ccagatgggt cttgagcgga 60

gaagtacagc ttgtagagtc aggaggagga ctggtacaac caggtggctc gttacggctc 120

agttgcgcag cctccggtgt gactttcaac tactacggca tgagctggat acggcaagcg 180

cctggaaagg ggctcgaatg ggtagcctcc ataacacgga gtgggggtcg catttactac 240

cccgattctg tcaaaggccg cttcacaatc agcagagaaa acacgcagaa aacattgtac 300

ctccagatga atagccttag ggccgaagat acggcagtct actattgcac cctggatggc 360

agggacggtt gggttgccta ttggggttgt ggcaccttag tgaccgtatc ctctggagga 420

ggcggcagtg gaggaggggg atcagggggt ggagggagta acttcatgct tacacagcca 480

agttctgttt caggtgttcc tgggcagagg gttaccatct cttgcacagg gaatacaggc 540

aacattggca gcaactatgt gaattggtat cagcagctac caggcacgtg tccgaaactg 600

ttgatctatc gggatgacaa aagaccgtcc ggagtgcctg atcgctttc cggctctaaa 660

tccgggactt cagcgagttt ggccattact gggtttcagg cagaagatga ggccgactac 720

tactgccaga gctactctag cgggttcatc tttggcggtg ggaccaagct gactgtgctg 780

ggcggcgaac ccaaatccgc cgacaaaacc cacacttgtc cgccatgtcc tgctccagag 840

gcagctggtg gcccctctgt ctttctgttt ccccctaagc ccaaggacac actgatgatt 900

tcgcgtactc cagaggtgac gtgtgtggtg gtggatgtgt ctcatgaaga tcccgaggtg 960

aagttcaatt ggtatgtgga cggagtggaa gtccacaacg ctaagacaaa gcctagggaa 1020

gagcagtata actccaccta cagagtcgtt agcgtgctga ccgtgctcca tcaagactgg 1080

ctcaatggca aggagtacaa gtgcaaagtc tccaataagg cccttcctgc tcccatcgag 1140

aaaaccatct caaaggcgaa aggacaaccc cgagaacctc aggtctatac cctaccaccc 1200

tgtcgtgacg agctgactaa aaatcaggtg tcactgtggt gcctagtcaa agggttctat 1260

ccctctgaca ttgccgtgga gtgggagagc aatggccagc cagagaacaa ctacaagacc 1320

acacctccag tcctggactc ggatggctcc ttcttcctgt acagcaagct caccgttgac 1380

aagtcacgat ggcagcaagg gaatgtgttc tcatgcagcg tgatgcatga ggcacttcac 1440

aaccactata ctcagaagtc cctgagcttg agtccgggga aa 1482

<210> 9

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of HC_h

<400> 9

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
20 25 30

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
130 135 140

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245

<210> 10

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of C3E-7085-HC-k

<400> 10

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr

35 40 45

Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln

85 90 95

Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro

145 150 155 160

Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
165 170 175
Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg
195 200 205
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
210 215 220

Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255
Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr
260 265 270
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
290 295 300
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
305 310 315 320
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
325 330 335
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
355 360 365
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
370 375 380
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
385 390 395 400
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
420 425 430
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
435 440 445
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
450 455 460
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 11
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Full-length amino acid sequence of C3E-7085-Fab-HC-k
<400> 11
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe
35 40 45
Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro
65 70 75 80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

370 375 380

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 12

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of C3E-7085-LC

<400> 12

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly

20 25 30

Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn

35 40 45

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile

85 90 95

Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr

100 105 110

Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

115 120 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225 230

<210> 13

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of C3E-7096-HC-k

<400> 13

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr

35 40 45

Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln

85 90 95

Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp

115 120 125

Gly Cys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro

145 150 155 160

Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr

165 170 175

Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Leu Pro Gly Thr Cys Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg

195 200 205

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser

210 215 220

Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys

245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr

260 265 270

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
305 310 315 320
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

325 330 335
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
340 345 350
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
355 360 365
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
370 375 380
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

385 390 395 400
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
405 410 415
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
420 425 430
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
435 440 445
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

450 455 460
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
465 470 475 480
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 14
<211> 2232
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Full-length nucleotide sequence of TX3-0001-HC_k
<400> 14
atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctt gtggccgcac cacggtgggt gctgtcaggt 60

caggtgcagt tagtgcagtc aggcgcagaa gtaaagaaac caggagcttc agtgaaggtc 120

agttgcaagg cttctgggta tacgttcact accgcaggga tgcagtgggt gcgccaagct 180

ccagggcagg gactggagtg gatggggtgg attaataccc atagcggggt cccaaagtac 240

gcggaagatt tcaaaggcag agtcaccatt tctgccgata cgagcacatc gacagcatac 300

ctccagctta gttccttgaa gagtgaggac acagctgtat actactgcgc cagatccggt 360

tttggtagca gttactggta cttcgacgtg tggggccaag gcacactcgt gactgtatcc 420

tcaggagggg gaggttccgg tggcggcggc tctggaggag gcggaagcga cattcagatg 480

acccagtctc ccagtagcct tagcgccagt gttggcgata gagtgacaat cacctgtaaa 540

gcctctcagg acgtgtcgac agcagtggca tggtatcagc agaaacccgg aaaggctccc 600

aagctactga tatattccgc gtcgtatcgg tacacagggg taccatctcg cttctcgggt 660

tccggcagcg gcaccgactt taccctcaca attagctctt tacagcccga agacttcgca 720

gtgtattatt gccagcaaca ctatatcacc ccgctgactt ttgggcaggg tacgaagctt 780

gagatcaaac ggactggcgg gggtgggtct gaggtccagc tggttgaatc cggcgggggа 840

ttagtgcagc caggcggttc actgaggttg agctgtgcag cctctggagt cacgtttaac 900

tactatggca tgtcctggat tagacaagcc ccaggcaaag gcctggagtg ggtagcctct 960

atcacccgaa gcggtggacg catctattac ccagatagcg tgaagggccg gttcacaatc 1020

agtagagaga acacccagaa gacactgtac ctacaaatga acagcctaag agccgaggat 1080

accgcggtgt actactgtac actcgatgga agggatgggt gggtggctta ctgggggcag 1140

gggactctcg tcaccgttag tagtggcggt ggcggtagcg gaggaggagg tagcggcgga 1200

ggtgggtcaa atttcatgct cacacagccc agctcagtct ccggggtacc tggccagcgt 1260

gtgactatct cctgcactgg caataccgga aacataggaa gcaattacgt aaactggtat 1320

caacagcttc cgggcactgc ccctaaactc ctgatttacc gcgatgataa aaggccttcc 1380

ggcgtcccag acaggtttag tggctcgaaa tccgggacaa gcgccagttt ggcaattacc 1440

ggatttcaag ccgaagatga agctgactac tactgccagt cctattcatc agggttcata 1500

tttggcggtg gaactaaact gaccgtcctt ggaggggaac ccaagagcgc cgacaaaaca 1560

cacacttgtc ctccgtgtcc cgcgcccgaa gctgctgggg ggcccagtgt gttcctattt 1620

ccccccaagc caaaggacac gttgatgatc tctcgtaccc ctgaggtcac gtgcgttgtg 1680

gttgacgtct cccacgaaga tcccgaggtg aaattcaact ggtatgtgga cggcgttgag 1740

gtgcacaatg ccaaaactaa gccgagggaa gagcagtaca actctaccta tcgggtggtg 1800

tctgttttga cagttctcca tcaggactgg ctgaatggaa aagagtacaa gtgcaaggtg 1860

agtaacaaag ctctgccagc ccctatcgag aaaaccatct ccaaggccaa aggccaacca 1920

cgagagcctc aagtttacac cctccctcct tgtcgagacg agctgaccaa gaaccaagtc 1980

tccttatggt gtctcgtgaa gggattttat ccctcagaca ttgccgtgga gtgggaatct 2040

aatggccagc ctgagaacaa ttataagaca actcctcctg tccttgattc cgatggctcc 2100

tttttcctgt actctaagtt gactgtcgac aagtcacgct ggcagcaggg gaatgttttc 2160

tcttgcagcg ttatgcatga agctctgcat aaccactata ctcagaaaag cctgtcactg 2220

tcaccgggga ag 2232

<210> 15

<211> 2232

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of TX3-0003-HC_k

<400> 15

atgaagcatc tctggttttt cctgctcctg gtggcggctc caagatgggt gttgagcggt 60

caggtgcaac tggtgcagtc aggagcggag gtcaagaaac ccggcgcgag tgtcaaagtg 120

agttgcaaag cttccggata tactttcact accgctggaa tgcaatgggt gagacaagca 180

ccagggcaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacacac actctggggt tcccaagtat 240

gccgaagact ttaagggtag ggtcaccata tcagccgata catcaacctc gaccgcatac 300

ctccagctgt cctcccttaa gagcgaggat actgctgttt actattgcgc taggtcagga 360

ttcggctctt cttactggta ctttgatgtg tgggggcagg gcacacttgt gacggtttcc 420

tctggcggcg gcgggtcagg aggtggtggc tctggagggg gtggttcaga catccagatg 480

acccagagtc cttcctcctt gagtgccagt gtaggcgaca gagtcactat tacctgcaag 540

gcctctcagg acgtgtcgac agcggttgca tggtatcagc agaaacctgg gaaggctcca 600

aagctcctga tctactcagc cagctatcgg tacactgggg tcccttctcg ctttagcggc 660

tctggtagcg ggaccgactt cacgcttacc atcagttccc tgcaaccgga ggactttgca 720

gtgtactact gtcagcagca ttacatcacc ccactgacat ttgggcaggg gacaaagctt 780

gagattaaac ggacaggcgg cggaggaagc gaggtgcagt tagtggagag cggaggggggt 840

ttagtccaac cgggcgggag cctccgtctg agctgtgctg cttccggcgt taccttcaac 900

tattatggaa tgagctggat caggcaagcc cctggcaaag gtcttgaatg ggttgcatct 960

atcactcgat caggggggtcg catttattac ccggatagcg ttaaaggcag gttcacaatc 1020

tctcgggaga acactcagaa aaccctctat ctacagatga actctttacg ggccgaagat 1080

acagccgtct attattgcac tctagatggt cgagatggct gggtcgccta ttgggggtgt 1140

ggaaccttgg tcactgttag cagtggagga ggaggatcag gagggggcgg gtccggcggt 1200

gggggtagca atttcatgct gacacaacct tcttcagtat ctggcgtgcc aggacagcgc 1260

gtcaccatct cttgtaccgg caatacaggt aacattggct ccaattacgt gaattggtac 1320

cagcagcttc ctggcacctg ccctaagctg ctgatttacc gggacgataa gaggccctcg 1380

ggggtgcccg accgtttctc gggaagcaag tccgggacat ccgcctcact tgccattacg 1440

gggtttcagg ccgaggatga agctgattac tactgccagt cttactccag tggcttcatt 1500

tttggcggag gcaccaagct gacagtgcta ggcggagaac ccaaaagtgc agacaagacg 1560

catacttgcc ccccgtgtcc tgctccagaa gcagcaggag gaccctctgt tttcctcttt 1620

ccacctaaac ccaaggacac tctgatgata agcagaacac ctgaagtgac gtgtgttgtg 1680

gtagatgtct cccatgaaga tcccgaagtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1740

gtgcacaatg ccaaaacgaa gcccagagag gagcagtata actccacata cagagttgtg 1800

agcgtactga ctgtattgca ccaagactgg ctgaatggta aggagtacaa gtgcaaggtg 1860

tcaaacaaag ctctgcctgc acccatagag aaaaccatca gtaaggccaa agggcagcca 1920

cgcgagccac aggtgtatac tctgccacca tgccgagacg agctcactaa gaatcaggtg 1980

agcttgtggt gtctcgtaaa gggcttttac ccctcggaca ttgccgtaga gtgggaatcc 2040

aatgggcaac ccgagaacaa ttacaaaacc acaccgccag tgttagacag cgatggaagc 2100

ttctttctct atagcaagct gaccgtcgac aaaagtcgct ggcagcaggg gaacgtcttc 2160

agttgttccg tgatgcacga agccctacac aaccactata cccagaaatc cctgtcactg 2220

agtcctggca aa 2232

<210> 16

<211> 2229

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of CX3-0001-HC_k

<400> 16

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cgccttcagc aactacctga tcgagtgggt ccgacaggcc 180

cctggacaag gacttgaatg gatgggcgtg atcaaccctg gcagcggcgt gaccaactac 240

aacgagaagt tcaagggcag agtgaccatc accgccgaca ccagcacaag caccgcctac 300

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagccgag 360

gcttggtttg cctattgggg acagggcacc ctggtcaccg ttagctctgg tggaggcggt 420

tcaggcggag gtggcagcgg cggtggcggg agtgatattg tgatgacaca gagccccgac 480

agcctggccg tgtctcttgg agaaagagcc accatcaact gcaagagcag ccagagcctg 540

ctgtactcca gcaaccagaa gaactacctg gcctggtatc agcagaagcc cggccagcct 600

cctaagctgc tgatctactg ggccagcacc agagaaagcg gcgtgcccga tagattttct 660

ggctctggca gcggcaccga cttcaccctg acaatttcta gcctgcaagc cgaggacgtg 720

gccgtgtact actgccagag atattacggc tacccctgga cctttggcca gggcaccaag 780

gtggaaatca agggaggcgg aggatctgaa gtgcagctgg tggaatccgg gggggcctg 840

gtgcagcctg gggggagcct gagactgagt tgtgccgcct ctggggtgac atttaactac 900

tatggcatgt cttggatccg ccaggcacct ggaaagggcc tggagtgggt ggccagcatc 960

actaggtccg gcgggcgaat ctactatccc gacagcgtca agggcaggtt cacaatttcc 1020

cgcgagaaca cacagaaaac tctgtacctg cagatgaata gcctgagagc cgaagataca 1080

gctgtgtact attgcactct ggacggcagg gatgggtggg tcgcctattg ggggcaggga 1140

accctggtga cagtcagctc cggaggagga ggatctggcg gaggaggcag tgggggaggc 1200

gggtcaaact ttatgctcac tcagccgtcc tctgtttctg gcgtacctgg ccaacgggtg 1260

accattagct gtacgggtaa taccgggaat atcgggtcta actacgtgaa ctggtatcag 1320

cagcttccag ggacagctcc caagttgctg atctatcgcg acgacaaaag accctcaggg 1380

gtccctgacc gatttagtgg cagcaaaagc ggtacttccg cttccctggc gataaccggc 1440

tttcaggccg aagatgaggc agactactat tgccagtcat attccagcgg cttcatcttc 1500

ggaggcggaa ctaagctgac agtgttgggc ggagaaccca agagcgcaga caagacccac 1560

acctgtcctc catgtcctgc tccagaagct gcaggcggcc cttccgtgtt tctgttccct 1620

ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc cggacacctg aagtgacctg cgtggtggtg 1680

gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 1740

cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagtacaaca gcacctacag agtggtgtct 1800

gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1860

aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcctagg 1920

gaaccccagg tttacaccct gcctccatgc agggatgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 1980

ctgtggtgcc tggttaaggg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaat 2040

ggccagccag agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc tggactccga cggctcattc 2100

ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 2160

tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacacac agaagtccct gtctctgagc 2220

cccggcaaa 2229

<210> 17

<211> 2229

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of p_CX3-0003-HC_k

<400

> 17

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cgccttcagc aactacctga tcgagtgggt ccgacaggcc 180

cctggacaag gacttgaatg gatgggcgtg atcaaccctg gcagcggcgt gaccaactac 240

aacgagaagt tcaagggcag agtgaccatc accgccgaca ccagcacaag caccgcctac 300

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagccgag 360

gcttggtttg cctattgggg acagggcacc ctggtcaccg ttagctctgg tggaggcggt 420

tcaggcggag gtggcagcgg cggtggcggg agtgatattg tgatgacaca gagccccgac 480

agcctggccg tgtctcttgg agaaagagcc accatcaact gcaagagcag ccagagcctg 540

ctgtactcca gcaaccagaa gaactacctg gcctggtatc agcagaagcc cggccagcct 600

cctaagctgc tgatctactg ggccagcacc agagaaagcg gcgtgcccga tagattttct 660

ggctctggca gcggcaccga cttcaccctg acaatttcta gcctgcaagc cgaggacgtg 720

gccgtgtact actgccagag atattacggc tacccctgga cctttggcca gggcaccaag 780

gtggaaatca agggaggcgg aggatctgaa gtgcagctgg tggaatccgg gggggcctg 840

gtgcagcctg gggggagcct gagactgagt tgtgccgcct ctggggtgac atttaactac 900

tatggcatgt cttggatccg ccaggcacct ggaaagggcc tggagtgggt ggccagcatc 960

actaggtccg gcgggcgaat ctactatccc gacagcgtca agggcaggtt cacaatttcc 1020

cgcgagaaca cacagaaaac tctgtacctg cagatgaata gcctgagagc cgaagataca 1080

gctgtgtact attgcactct ggacggcagg gatgggtggg tcgcctattg ggggtgtgga 1140

accctggtga cagtcagctc cggaggagga ggatctggcg gaggaggcag tgggggaggc 1200

gggtcaaact ttatgctcac tcagccgtcc tctgtttctg gcgtacctgg ccaacgggtg 1260

accattagct gtacgggtaa taccgggaat atcgggtcta actacgtgaa ctggtatcag 1320

cagcttccag ggacatgtcc caagttgctg atctatcgcg acgacaaaag accctcaggg 1380

gtccctgacc gatttagtgg cagcaaaagc ggtacttccg cttccctggc gataaccggc 1440

tttcaggccg aagatgaggc agactactat tgccagtcat attccagcgg cttcatcttc 1500

ggaggcggaa ctaagctgac agtgttgggc ggagaaccca agagcgcaga caagacccac 1560

acctgtcctc catgtcctgc tccagaagct gcaggcggcc cttccgtgtt tctgttccct 1620

ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc cggacacctg aagtgacctg cgtggtggtg 1680

gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 1740

cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagtacaaca gcacctacag agtggtgtct 1800

gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1860

aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcctagg 1920

gaaccccagg tttacaccct gcctccatgc agggatgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 1980

ctgtggtgcc tggttaaggg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaat 2040

ggccagccag agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc tggactccga cggctcattc 2100

ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 2160

tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacacac agaagtccct gtctctgagc 2220

cccggcaaa 2229

<210> 18

<211> 2217

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of RX3-0001-HC_k

<400> 18

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360

gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420

ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540

ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660

agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720

gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggaggcggag gatctgaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taggtccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctcactc agccgtcctc tgtttctggc gtacctggcc aacgggtgac cattagctgt 1260

acgggtaata ccgggaatat cgggtctaac tacgtgaact ggtatcagca gcttccaggg 1320

acagctccca agttgctgat ctatcgcgac gacaaaagac cctcaggggt ccctgaccga 1380

tttagtggca gcaaaagcgg tacttccgct tccctggcga taaccggctt tcaggccgaa 1440

gatgaggcag actactattg ccagtcatat tccagcggct tcatcttcgg aggcggaact 1500

aagctgacag tgttgggcgg agaacccaag agcgcagaca agacccacac ctgtcctcca 1560

tgtcctgctc cagaagctgc aggcggccct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 1620

gacaccctga tgatcagccg gacacctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac 1680

gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1740

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtctgt gctgacagtg 1800

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1860

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga accccaggtt 1920

tacaccctgc ctccatgcag ggatgagctg accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg 1980

gttaagggct tctacccctc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 2040

aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtacagc 2100

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg 2160

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2217

<210> 19

<211> 2217

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of RX3-0003-HC_k

<400> 19

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360

gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420

ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540

ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660

agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720

gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggaggcggag gatctgaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taggtccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggtgtggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctcactc agccgtcctc tgtttctggc gtacctggcc aacgggtgac cattagctgt 1260

acgggtaata ccgggaatat cgggtctaac tacgtgaact ggtatcagca gcttccaggg 1320

acatgtccca agttgctgat ctatcgcgac gacaaaagac cctcaggggt ccctgaccga 1380

tttagtggca gcaaaagcgg tacttccgct tccctggcga taaccggctt tcaggccgaa 1440

gatgaggcag actactattg ccagtcatat tccagcggct tcatcttcgg aggcggaact 1500

aagctgacag tgttgggcgg agaacccaag agcgcagaca agacccacac ctgtcctcca 1560

tgtcctgctc cagaagctgc aggcggccct tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag 1620

gacaccctga tgatcagccg gacacctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac 1680

gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1740

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtctgt gctgacagtg 1800

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1860

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga accccaggtt 1920

tacaccctgc ctccatgcag ggatgagctg accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg 1980

gttaagggct tctacccctc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 2040

aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtacagc 2100

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg 2160

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2217

<210> 20

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of TX3-0001-HC_k

<400> 20

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr
65 70 75 80

Ala Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
195 200 205

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ile Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
260 265 270

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
275 280 285
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met
290 295 300
Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser
305 310 315 320
Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln
340 345 350
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu
355 360 365
Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
370 375 380
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val
405 410 415
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile
420 425 430
Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
435 440 445
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
450 455 460

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
465 470 475 480
Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser
485 490 495
Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
500 505 510
Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
515 520 525

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
530 535 540
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
545 550 555 560
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
565 570 575
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
580 585 590

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
595 600 605
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
610 615 620
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
625 630 635 640

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
645 650 655

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
660 665 670

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
675 680 685

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
690 695 700

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
705 710 715 720

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
725 730 735

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 21

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of TX3-0003-HC_k

<400> 21

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr
65 70 75 80

Ala Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe

115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

195 200 205

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ile Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

260 265 270

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

275 280 285

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met

290 295 300

Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser

305 310 315 320

Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln

340 345 350

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu

355 360 365

Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr Leu Val

370 375 380

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val

405 410 415

Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile

420 425 430

Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Cys Pro

435 440 445

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp

450 455 460

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr

465 470 475 480

Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser

485 490 495

Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

500 505 510

Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

515 520 525

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

530 535 540

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

545 550 555 560

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

565 570 575

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

580 585 590

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

595 600 605

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

610 615 620

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

625 630 635 640

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

645 650 655

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

660 665 670

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

675 680 685

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

690 695 700

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

705 710 715 720

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

725 730 735

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740

<210> 22

<211> 743

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of CX3-0001-HC_k

<400> 22

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
35 40 45
Phe Ser Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Val Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser
165 170 175
Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
195 200 205
Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
225 230 235 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Trp Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
260 265 270
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

275 280 285

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser
290 295 300
Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile
305 310 315 320
Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg
325 330 335
Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met
340 345 350

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp
355 360 365
Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
370 375 380
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
385 390 395 400
Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro
405 410 415

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly
420 425 430
Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
435 440 445
Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
450 455 460
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly
465 470 475 480

Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
485 490 495
Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu
500 505 510
Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
515 520 525

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
530 535 540

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
545 550 555 560
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
565 570 575
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
580 585 590
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
595 600 605

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
610 615 620
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
625 630 635 640
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
645 650 655
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
660 665 670

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
675 680 685
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
690 695 700
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
705 710 715 720
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
725 730 735

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 23
<211> 743
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of CX3-0003-HC_k

<400> 23

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Val Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser
165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val

225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Trp Thr Phe Gly

245 250 255

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

260 265 270

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

275 280 285

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser

290 295 300

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile

305 310 315 320

Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg

325 330 335

Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met

340 345 350

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp

355 360 365

Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr Leu Val Thr

370 375 380

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

385 390 395 400

Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro

405 410 415

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly

420 425 430

Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Cys Pro Lys

435 440 445

Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg

450 455 460

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly

465 470 475 480

Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser

485 490 495

Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu

500 505 510

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

515 520 525

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

530 535 540

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

545 550 555 560

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

565 570 575

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

580 585 590

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

595 600 605

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

610 615 620

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

625 630 635 640

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys

645 650 655

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

660 665 670

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

675 680 685

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

690 695 700

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

705 710 715 720

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
725 730 735
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 24
<211> 739
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Full-length amino acid sequence of RX3-0001-HC_k
<400> 24
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly
115 120 125
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg

165 170 175

Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
180 185 190
Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly
195 200 205
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
210 215 220
Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255
Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285
Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly
305 310 315 320
Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335
Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385 390 395 400
Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val
405 410 415

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
420 425 430

Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
435 440 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu Pro Lys Ser Ala
500 505 510

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
515 520 525

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
530 535 540

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
545 550 555 560

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
565 570 575

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
580 585 590

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
595 600 605

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
610 615 620

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
625 630 635 640

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
645 650 655

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

660 665 670

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

675 680 685

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

690 695 700

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

705 710 715 720

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

725 730 735

Pro Gly Lys

<210> 25

<211> 739

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of RX3-0003-HC_k

<400> 25

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg
165 170 175
Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
180 185 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly
195 200 205
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
210 215 220
Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240
Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285
Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
290 295 300
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly
305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335
Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385 390 395 400
Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val
405 410 415
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
420 425 430
Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Cys Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
435 440 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe
485 490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu Pro Lys Ser Ala
500 505 510

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
515 520 525
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
530 535 540
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
545 550 555 560
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
565 570 575

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
580 585 590
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
595 600 605
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

610 615 620

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
625 630 635 640

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
645 650 655

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
660 665 670

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
675 680 685

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
690 695 700

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
705 710 715 720

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
725 730 735

Pro Gly Lys

<210> 26

<211> 2154

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of TX3-0002-HC_k

<400> 26

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaaaaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc acagccggca tgcagtgggt ccgacaggct 180

cctggacaag gactcgagtg gatgggctgg atcaataccc acagcggcgt gcccaaatac 240

gccgaggatt tcaagggcag agtgaccatc agcgccgaca ccagcacaag cacagcctac 300

ctgcagctga gcagcctgaa gtctgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 360

tttggcagca gctactggta cttcgatgtg tggggccagg gcaccctggt cacagtttct 420

agcggaggcg gaggatctgg tggcggagga agtggcggag gcggttctga tatccagatg 480

acacagagcc ccagcagcct gtctgcctct gtgggagaca gagtgacaat tacatgcaag 540

gccagccagg acgtgtccac agcagttgct tggtaccagc agaagcctgg caaggcccct 600

aagctgctga tctacagcgc cagctacaga tacaccggcg tgccaagcag attttccggc 660

tctggcagcg gcaccgattt caccctgacc atatctagcc tgcagccaga ggacttcgcc 720

gtgtattatt gccagcagca ctacatcacc cctctgacct ttggccaggg gaccaagctc 780

gagatcaaga gaacaggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggttgaaag cggcggagga 840

cttgttcagc ctggcggatc tctgagactg agctgtgctg ctagcggcgt gaccttcaac 900

tactacggca tgagctggat ccgccaagct ccaggcaagg gcctcgagtg ggttgccagc 960

attacaagat ctggcggccg catctactac cccgactctg tgaagggcag attcacaatc 1020

agccgcgaga acacccagaa aaccctgtac ctgcagatga actccctgag agccgaggat 1080

acagctgtgt actattgcac cctggacggc agagatggct gggttgcata ttggggacag 1140

ggaaccctcg tgaccgtgtc ctctgcctct acaaagggcc ctagcgtgtt ccctctggct 1200

cctagcagca agagcacaag cggaggaaca gccgctctgg gctgtctggt caaggactac 1260

tttcccgagc ctgtgacagt gtcctggaac tctggcgctc tgacatccgg cgtgcacaca 1320

tttccagccg tgctgcaaag cagcggcctg tactctctga gcagcgtcgt gacagtgcct 1380

agcagctctc tgggcaccca gacctacatc tgcaatgtga accacaagcc tagcaacacc 1440

aaggtggaca agagagtgga acccaagagc tgcgacaaga cccacacctg tcctccatgt 1500

cctgcacctg aagctgctgg cggcccttcc gtgtttctgt tccctccaaa gcctaaggac 1560

accctgatga tcagcagaac ccctgaagtg acctgcgtgg tggtggatgt gtctcacgag 1620

gacccagaag tgaagttcaa ttggtacgtg gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc 1680

aagcctagag aggaacagta caacagcacc tacagagtgg tgtccgtgct gacagtgctg 1740

caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct 1800

gctcctatcg agaaaaccat cagcaaggcc aagggccagc ctagggaacc ccaggtttac 1860

acccttcctc catgccggga tgagctgacc aagaaccagg tgtccctgtg gtgtctcgtg 1920

aagggcttct acccctccga tatcgccgtg gaatgggaga gcaatggcca gcctgagaac 1980

aactacaaga caacccctcc tgtgctggac agcgacggct cattcttcct gtacagcaag 2040

ctgaccgtgg acaagtccag atggcagcag ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac 2100

gaggccctgc acaaccacta cacacagaag tccctgtctc tgagccccgg caaa 2154

<210> 27

<211> 2151

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Full-length nucleotide sequence of CX3-0002-HC_k

<400> 27

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60

caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cgccttcagc aactacctga tcgagtgggt ccgacaggcc 180

cctggacaag gacttgaatg gatgggcgtg atcaaccctg gcagcggcgt gaccaactac 240

aacgagaagt tcaagggcag agtgaccatc accgccgaca ccagcacaag caccgcctac 300

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagccgag 360

gcttggtttg cctattgggg acagggcacc ctggtcaccg ttagctctgg tggaggcggt 420

tcaggcggag gtggcagcgg cggtggcggg agtgatattg tgatgacaca gagccccgac 480

agcctggccg tgtctcttgg agaaagagcc accatcaact gcaagagcag ccagagcctg 540

ctgtactcca gcaaccagaa gaactacctg gcctggtatc agcagaagcc cggccagcct 600

cctaagctgc tgatctactg ggccagcacc agagaaagcg gcgtgcccga tagattttct 660

ggctctggca gcggcaccga cttcaccctg acaatttcta gcctgcaagc cgaggacgtg 720

gccgtgtact actgccagag atattacggc tacccctgga cctttggcca gggcaccaag 780

gtggaaatca agggaggcgg aggatctgag gtgcagcttg ttgaatcagg tggcggactt 840

gtgcagcctg gcggaagcct cagacttagc tgtgctgctt ccggcgtgac cttcaactac 900

tacggcatga gctggatcag gcaggcacct ggaaagggcc tcgagtgggt tgcctctatc 960

acaagaagcg gcggcagaat ctactacccc gactctgtga aaggccggtt caccatctcc 1020

agagagaaca cccagaaaac actctatctc cagatgaact ctctgcgcgc cgaagataca 1080

gccgtctatt actgcaccct ggacggcaga gatggctggg ttgcatattg gggacaggga 1140

accctcgtga ccgtgtcctc tgcctctaca aagggcccta gcgtgttccc tctggctcct 1200

agcagcaagt ctaccagcgg aggaacagcc gctctgggct gtctggtcaa ggactacttt 1260

cccgagccag tgacagtgtc ctggaactct ggcgctctga catccggcgt gcacacattt 1320

ccagccgtgc tgcaaagctc cggcctgtac tctctgagca gcgtggtcac agtgccaagc 1380

tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc aatgtgaacc acaagcctag caacaccaag 1440

gtcgacaaga gagtggaacc caagagctgc gacaagaccc acacctgtcc tccatgtcct 1500

gctccagaag ctgcaggcgg cccttccgtg tttctgttcc ctccaaagcc taaggacacc 1560

ctgatgatca gccggacacc tgaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggat 1620

cccgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 1680
cctagagagg aacagtacaa cagcacctac agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac 1740
caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgct 1800
cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagccta gggaacccca ggtttacacc 1860
ctgcctccat gcagggatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgtggtg cctggttaag 1920
ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagagca atggccagcc agagaacaac 1980
tacaagacaa cccctcctgt gctggactcc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 2040

accgtggaca agagcagatg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 2100
gccctgcaca accactacac acagaagtcc ctgtctctga gccccggcaa a 2151

<210> 28
<211> 2139
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Full-length nucleotide sequence of RX3-0002-HC_k
<400> 28

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctgga 60
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120
tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240
gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300
atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360
gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420
ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480
tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540
ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660
agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720
gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780
ggaggcggag gatctgaggt gcagcttgtt gaatcaggtg gcggacttgt gcagcctggc 840
ggaagcctca gacttagctg tgctgcttcc ggcgtgacct tcaactacta cggcatgagc 900

tggatcaggc aggcacctgg aaagggcctc gagtgggttg cctctatcac aagaagcggc 960

ggcagaatct actaccccga ctctgtgaaa ggccggttca ccatctccag agagaacacc 1020

cagaaaacac tctatctcca gatgaactct ctgcgcgccg aagatacagc cgtctattac 1080

tgcaccctgg acggcagaga tggctgggtt gcatattggg gacagggaac cctcgtgacc 1140

gtgtcctctg cctctacaaa gggccctagc gtgttccctc tggctcctag cagcaagtct 1200

accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagccagtg 1260

acagtgtcct ggaactctgg cgctctgaca tccggcgtgc acacatttcc agccgtgctg 1320

caaagctccg gcctgtactc tctgagcagc gtggtcacag tgccaagctc tagcctgggc 1380

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt cgacaagaga 1440

gtggaaccca agagctgcga caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaagct 1500

gcaggcggcc cttccgtgtt tctgttccct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc 1560

cggacacctg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag 1620

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 1680

cagtacaaca gcacctacag agtggtgtct gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg 1740

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa 1800

accatcagca aggccaaggg ccagcctagg gaaccccagg tttacaccct gcctccatgc 1860

agggatgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgtggtgcc tggttaaggg cttctacccc 1920

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaat ggccagccag agaacaacta caagacaacc 1980

cctcctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 2040

agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 2100

cactacacac agaagtccct gtctctgagc cccggcaaa 2139

<210> 29

<211> 718

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Full-length amino acid sequence of TX3-0002-HC_k

<400> 29

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45
Phe Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr
65 70 75 80
Ala Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
195 200 205
Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ile Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
260 265 270
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

275 280 285

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met

290 295 300

Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser

305 310 315 320

Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln

340 345 350

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu

355 360 365

Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

370 375 380

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

385 390 395 400

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

405 410 415

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

420 425 430

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

435 440 445

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

450 455 460

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

465 470 475 480

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

485 490 495

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

500 505 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

515 520 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
530 535 540
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
545 550 555 560
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
565 570 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
580 585 590
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
595 600 605
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
610 615 620
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
625 630 635 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
645 650 655
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
660 665 670
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
675 680 685
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
690 695 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 30
<211> 717
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Full-length amino acid sequence of CX3-0002-HC_k
<400> 30
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
35 40 45
Phe Ser Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Val Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser
165 170 175
Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
195 200 205
Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
225 230 235 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Trp Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

260 265 270

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

275 280 285

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser

290 295 300

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile

305 310 315 320

Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg

325 330 335

Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met

340 345 350

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp

355 360 365

Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

370 375 380

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

385 390 395 400

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

405 410 415

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

420 425 430

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

435 440 445

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

450 455 460

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

465 470 475 480

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

485 490 495

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

500 505 510

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
515 520 525
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
530 535 540

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
545 550 555 560
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
565 570 575
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
580 585 590
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
595 600 605

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
610 615 620
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
625 630 635 640
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
645 650 655
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
660 665 670

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
675 680 685
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
690 695 700
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 31
<211> 713
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Full-length amino acid sequence of RX3-0002-HC_k
<400> 31

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile

85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala

145 150 155 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg

165 170 175

Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly

180 185 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly

195 200 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu

210 215 220

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala

225 230 235 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

275 280 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln

290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly

305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

325 330 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly

355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

370 375 380

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

385 390 395 400

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

405 410 415

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

420 425 430

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

435 440 445

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

450 455 460

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

465 470 475 480

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

485 490 495

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
500 505 510
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

515 520 525
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
530 535 540
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
545 550 555 560
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
565 570 575
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

580 585 590
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
595 600 605
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu
610 615 620
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
625 630 635 640
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

645 650 655
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
660 665 670
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
675 680 685
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
690 695 700
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710

<210> 32
<211> 8
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR1 of C3E-7085

<400> 32

Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly

1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR2 of C3E-7085

<400> 33

Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile

1 5

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR3 of C3E-7085

<400> 34

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr

1 5 10

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR1 of C3E-7085

<400> 35

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 36

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR2 of C3E-7085

<400> 36

Arg Asp Asp

1

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR3 of C3E-7085

<400> 37

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile

1 5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker

<400> 38

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 39

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7097

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly
145 150 155 160
Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
165 170 175
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
195 200 205

Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
210 215 220
Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
225 230 235 240
<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR1 of C3E-7093
<400> 40
Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly
1 5
<210> 41
<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR2 of C3E-7093

<400> 41

Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile

1 5

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain CDR3 of C3E-7093

<400> 42

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr

1 5 10

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR1 of C3E-7093

<400> 43

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 44

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR2 of C3E-7093

<400> 44

Arg Asn Asp

1

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of light chain CDR3 of C3E-7093

<400> 45

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile

1 5

<210> 46

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7093-Fab

<400

> 46

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215

<210> 47

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7093-LC

<400> 47

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser

85 90 95

Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro

130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr

195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 48

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7098

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Cys Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser

130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly

145 150 155 160

Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser

165 170 175

Cys Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val

180 185 190

Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys

210 215 220

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu

<210> 49

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of C3E-7099

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser

130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly

145 150 155 160

Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser

165 170 175

Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val

180 185 190

Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys

210 215 220

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu