

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7084990号
(P7084990)

(45)発行日 令和4年6月15日(2022.6.15)

(24)登録日 令和4年6月7日(2022.6.7)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	Z N A	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 47/65		

請求項の数 5 (全150頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-520245(P2020-520245)	(73)特許権者	517403846 ハーブーン セラピューティクス, イン ク.
(86)(22)出願日	平成30年10月12日(2018.10.12)		アメリカ合衆国 94080 カリフォル ニア州 サウスサンフランシスコ オイス ター・ポイント・ブルバード 131
(65)公表番号	特表2020-537644(P2020-537644 A)		スイート 300
(43)公表日	令和2年12月24日(2020.12.24)	(74)代理人	100082072
(86)国際出願番号	PCT/US2018/055659		弁理士 清原 義博
(87)国際公開番号	WO2019/075359	(72)発明者	ヴェシェ, ホルガー
(87)国際公開日	平成31年4月18日(2019.4.18)		アメリカ合衆国 94080 カリフォル ニア州 サウスサンフランシスコ オイス ター・ポイント・ブルバード 131
審査請求日	令和3年10月11日(2021.10.11)		スイート 300
(31)優先権主張番号	62/572,381	(72)発明者	レモン, ブライアン ディー.
(32)優先日	平成29年10月13日(2017.10.13)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関			
米国(US)			
早期審査対象出願			

(54)【発明の名称】 三重特異性タンパク質と使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

B細胞成熟剤 (BCMA) 結合三重特異性タンパク質であって、前記BCMA結合三重特異性タンパク質は、

(a)ヒトCD3に特異的に結合する単鎖可変フラグメント (scFv) である第1のドメイン (A)、

(b)ヒト血清アルブミンタンパク質に特異的に結合する単一ドメイン抗体である第2のドメイン (B)、および、

(c)配列番号468の配列を含むヒトBCMAに特異的に結合する単一ドメイン抗体である第3のドメイン (C)を含み、

ここで、前記三重特異性タンパク質は配列番号520の配列を含む、BCMA結合三重特異性タンパク質。

【請求項2】

前記第1のドメイン、前記第2のドメイン、および前記第3のドメインは独立してヒト化される、請求項1に記載のBCMA結合三重特異性タンパク質。

【請求項3】

前記BCMA結合三重特異性タンパク質は、被験体に投与されるとき、少なくとも12時間、少なくとも20時間、少なくとも25時間、少なくとも30時間、少なくとも35時間、少なくとも40時間、少なくとも45時間、少なくとも50時間、あるいは少なくとも100時間の消失半減期を有し、ここで、前記被験体はヒトである、請求項1に記載の

B C M A 結合三重特異性タンパク質。

【請求項 4】

前記第 3 のドメインは B C M A の細胞外ドメインに結合する、請求項 1 に記載の B C M A 結合三重特異性タンパク質。

【請求項 5】

B C M A に関連する腫瘍性疾患を患っている被験体における前記腫瘍性疾患の処置または改善のための薬物の調製における、請求項 1 に記載の B C M A 結合三重特異性タンパク質の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年10月13日に出願された、米国仮特許出願第 62/572,381 号の利益を主張するものであり、該文献はその全体が引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は配列表を包含しており、これは、A S C I I フォーマットで電子的に提出され、その全体を引用することで本明細書に組み込まれる。2018年10月11日に作成された上記 A S C I I のコピーは、47517-723_601_S L . t x t のファイル名であり、752,020 バイトのサイズである。

20

【背景技術】

【0003】

癌は冠動脈疾患の次に多い人間の第 2 位の死因である。世界的にみても毎年数百万人が癌で死んでいる。米国だけでも癌は毎年 50 万人をはるかに超える人々の命を奪っており、毎年約 140 万の新しい症例が診断されている。心臓病による死は大幅に減少しているが、癌に起因する死は一般に増えている。来世紀の初めには、癌は死因の第一位になると予測されている。

【0004】

さらに、原発性の癌を初期に克服した癌患者でさえ、自分たちの生活が劇的に変化するという共通の経験が示されている。多くの癌患者は、再発や治療の失敗の可能性を意識して強い不安を経験する。多くの癌患者は治療後に著しい身体的衰弱を経験する。

30

【0005】

一般的に言えば、最も致命的な癌の管理における根本的な問題は、効果的で毒性のない全身療法が欠けていることである。癌は、制御不能な細胞増殖をもたらす遺伝子変異を特徴とする複合的な疾患である。癌細胞はすべての生物に存在し、通常の状況下では、その過剰な増殖は様々な生理学的因素によって厳重に制御されている。

【発明の概要】

【0006】

個々の細胞あるいは特定の細胞型の選択的な破壊は、様々な臨床設定においてしばしば望まれることである。例えば、腫瘍細胞を特異的に破壊しつつ、健康な細胞と組織を無傷のまま損傷を与えることなく残すことが癌治療の主要な目的である。そのような 1 つの方法は、ナチュラルキラー (N K) 細胞あるいは細胞毒性 T リンパ球 (C T L) などの免疫エフェクター細胞に、腫瘍細胞を攻撃および破壊させるために、腫瘍に対する免疫反応を引き起こすことによるものである。

40

【0007】

三重特異性タンパク質を結合する B 細胞成熟剤 (B C M A) が本明細書で提供され、これは：(a) ヒト C D 3 に特異的に結合する第 1 のドメイン (A) ；(b) 半減期延長ドメインである第 2 のドメイン (B) ；および、(c) B C M A に特異的に結合する第 3 のドメイン (C) を含み、ここで、ドメインは、H 2 N - (A) - (C) - (B) - C O O H

50

、H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH、H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH、H₂N-(C)-(A)-(B)-(C)-COOH、または、H₂N-(B)-(C)-(A)-COOHの順序で結合し、ここで、ドメインはリンカーL₁およびL₂によって結合される。

【0008】

いくつかの実施形態において、第1のドメインは可変軽鎖ドメインと可変重鎖ドメインを含むことができ、その各々はヒトCD3に特異的に結合することができる。第1のドメインはヒト化するか、あるいはヒトになり得る。

【0009】

いくつかの例では、第2のドメインはアルブミンに結合する。第2のドメインは、単鎖可変フラグメント(sCFv)、可変重鎖ドメイン(VH)、可変軽鎖ドメイン(VL)、軽鎖が欠けている単鎖抗体結合ドメイン(VHHドメイン)、ペプチド、リガンド、あるいは小分子を含み得る。

【0010】

第3のドメインは、場合によっては、BCMAに特異的に結合する、軽鎖が欠けている単鎖抗体結合ドメイン(VHHドメイン)、sCFv、VHドメイン、VLドメイン、非Igドメイン、リガンド、ノックン、あるいは、小分子実体である。いくつかの非限定的な例では、第3のドメインはVHHドメインを含む。

【0011】

本明細書では、BCMA結合三重特異性タンパク質が提供され、ここで、VHHドメインは、相補性決定領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ここで、(a)CDR1のアミノ酸配列は、X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇PX₈G(SEQ ID NO:1)に記載されるとおりであり、X₁はTあるいはSであり；X₂はN、D、あるいはSであり；X₃はI、D、Q、H、V、あるいはEであり；X₄はF、S、E、A、T、M、V、I、D、Q、P、R、あるいはGであり；X₅はS、M、R、あるいはNであり；X₆はI、K、S、T、R、E、D、N、V、H、L、A、Q、あるいはGであり；X₇はS、T、Y、R、あるいはNであり；および、X₈はM、G、あるいはYであり；(b)CDR2のアミノ酸配列はAIX₉GX₁₀X₁₁TX₁₂YADSVK(SEQ ID NO:2)に記載される通りであり、ここで、X₉はH、N、あるいはSであり；X₁₀はF、G、K、R、P、D、Q、H、E、N、T、S、A、I、L、あるいはVであり；X₁₁はS、Q、E、T、K、あるいはDであり；および、X₁₂はL、V、I、F、Y、あるいはWであり；ならびに、(c)CDR3のアミノ酸配列はVPWGX₁₃YHPX₁₄X₁₅VX₁₆(SEQ ID NO:3)に記載されるとおりであり、ここで、X₁₃はD、I、T、K、R、A、E、S、あるいはYであり；X₁₄はR、G、L、K、T、Q、S、あるいはNであり；X₁₅はN、K、E、V、R、M、あるいはDであり；および、X₁₆はY、A、V、K、H、L、M、T、R、Q、C、S、あるいはNである。

【0012】

1つの実施形態では、CDR1は、SEQ ID NO:599のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR2は、SEQ ID NO:600のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR3は、SEQ ID NO:601のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR1とCDR2は、それぞれSEQ ID NO:599および600のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR1とCDR3は、それぞれSEQ ID NO:599および601のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR2とCDR3は、それぞれSEQ ID NO:600および601のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、CDR1、CDR2、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO:599、600、および601のアミノ酸配列を含まない。

【0013】

BCMA結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、ここで、VHHドメインは以下の式を含み：f₁-r₁-f₂-r₂-f₃-r₃-f₄；式中、r₁はSEQ ID NO:1であり；r₂はSEQ ID NO:2であり；および、r₃はSEQ ID NO:3であり；f₁、f₂、f₃、f₄はVHHドメインを構成するアミノ酸配列であり。

10

20

30

40

50

O : 3 であり；ここで、f₁、f₂、f₃、およびf₄は、上記のタンパク質がSEQ ID NO : 598あるいは346で記載されるアミノ酸配列に対して約80パーセント(80%)～約99%同一であるように、選択されたフレームワーク残基である。BCMA結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、ここで、VHHドメインは以下の式を含み：f₁-r₁-f₂-r₂-f₃-r₃-f₄；式中、r₁はSEQ ID NO : 1 あり；r₂はSEQ ID NO : 2 あり；および、r₃はSEQ ID NO : 3 あり；ここで、f₁、f₂、f₃、およびf₄は、上記のタンパク質がSEQ ID NO : 598あるいは346で記載されるアミノ酸配列に対して約80%～約90%同一であるように、選択されたフレームワーク残基である。1つの実施形態では、単一ドメインBCMA結合タンパク質のアミノ酸配列は、SEQ ID NO : 598を含まない。

10

【0014】

いくつかの非限定的な例では、r₁はSEQ ID NO : 4-117のいずれか1つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

【0015】

いくつかの非限定的な例では、r₂はSEQ ID NO : 118-231のいずれか1つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

【0016】

いくつかの非限定的な例では、r₃はSEQ ID NO : 232-345のいずれか1つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

20

【0017】

他の非限定的な例では、タンパク質はSEQ ID NO : 346-460のいずれか1つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

【0018】

単一ドメインBCMA結合タンパク質では、f₁は、いくつかの例において、SEQ ID NO : 461あるいは462を含む。

【0019】

単一ドメインBCMA結合タンパク質では、f₂は、いくつかの例において、SEQ ID NO : 463を含む。

【0020】

単一ドメインBCMA結合タンパク質では、f₃は、いくつかの例において、SEQ ID NO : 464あるいは465を含む。

30

【0021】

単一ドメインBCMA結合タンパク質では、f₄は、いくつかの例において、SEQ ID NO : 466あるいは467を含む。

【0022】

非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 76、114、115、116、あるいは117を含む。非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 76を含む。

【0023】

非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 76を含み、r₂はSEQ ID NO : 190であり、および、r₃はSEQ ID NO : 304である。

40

【0024】

非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 114を含み、r₂はSEQ ID NO : 228を含み、および、r₃はSEQ ID NO : 342を含む。

【0025】

非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 115を含み、r₂はSEQ ID NO : 229を含み、および、r₃はSEQ ID NO : 343を含む。

【0026】

非限定的な一実施例では、r₁はSEQ ID NO : 117を含み、r₂はSEQ ID NO : 231を含み、および、r₃はSEQ ID NO : 345を含む。

【0027】

50

非限定的な一実施例では、r 1 は SEQ ID NO : 116 を含み、r 2 は SEQ ID NO : 230 を含み、および、r 3 は SEQ ID NO : 344 を含む。

【0028】

第3のドメインは、場合によっては、ヒトVHHドメイン、ヒト化されたVHHドメイン、親和性成熟VHHドメイン、あるいはこれらの組み合わせである。

【0029】

BCMA結合三重特異性タンパク質は、いくつかの例において、少なくとも12時間、少なくとも20時間、少なくとも25時間、少なくとも30時間、少なくとも35時間、少なくとも40時間、少なくとも45時間、少なくとも50時間、あるいは少なくとも100時間の消失半減期を有する。

10

【0030】

VHHドメインであるBCMA結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、ここで、VHHドメインはCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、ならびに、タンパク質はSEQ ID NO : 346あるいは598として記載される配列を含み、アミノ酸位置、CDR1の26、27、28、29、30、31、32、および/または34；CDR2の位置52、54、55、および/または57；ならびに、CDR3の位置101、105、106、および/または108から選択された1つ以上のアミノ酸残基が置換され、ここで、アミノ酸位置26は、置換される場合、Sで置換され；アミノ酸位置27は、置換される場合、DあるいはSで置換され；アミノ酸位置28は、置換される場合、D、Q、H、V、あるいはEで置換され；アミノ酸位置29は、置換される場合、S、E、A、T、M、V、I、D、Q、P、R、あるいはGで置換され；アミノ酸位置30は、置換される場合、M、R、あるいはNで置換され；アミノ酸位置31は、置換される場合、K、S、T、R、E、D、N、V、H、L、A、Q、あるいはGで置換され；アミノ酸位置32は、置換される場合、T、Y、R、あるいはNで置換され；アミノ酸位置34は、置換される場合、GあるいはYで置換され；アミノ酸位置52は、置換される場合、NあるいはSで置換され；アミノ酸位置54は、置換される場合、G、K、R、P、D、Q、H、E、N、T、S、A、I、L、あるいはVで置換され；アミノ酸位置55は、置換される場合、Q、E、T、K、あるいはDで置換され；アミノ酸位置57は、置換される場合、V、I、F、Y、あるいはWで置換され；アミノ酸位置101は、置換される場合、I、T、K、R、A、E、S、あるいはYで置換され；アミノ酸位置105は、置換される場合、G、L、K、T、Q、S、あるいはNで置換され；アミノ酸位置106は、置換される場合、K、E、V、R、M、あるいはDで置換され；および、アミノ酸位置108は、置換される場合、A、V、K、H、L、M、T、R、Q、C、S、あるいはNで置換される。非限定的な一実施例では、VHHドメインはヒト、ヒト化され、親和性成熟され、あるいはこれらの組み合わせである。

20

【0031】

BCMA結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、ここで、第3のドメインは、SEQ ID NO : 468として記載される配列を含むヒトBCMAタンパク質に結合する。いくつかの例では、第3のドメインはBCMAのエピトープに結合し、上記エピトープはBCMAの細胞外ドメインを含む。いくつかの例では、第3のドメインはBCMAのエピトープに結合し、上記エピトープはSEQ ID NO : 468のアミノ酸残基5-51を含む。

30

【0032】

そのようなBCMA結合三重特異性タンパク質において、リンカーL1とL2はそれぞれ独立して、(GS)_n(SEQ ID NO : 472)、(GGS)_n(SEQ ID NO : 473)、(GGGS)_n(SEQ ID NO : 474)、(GGSG)_n(SEQ ID NO : 475)、(GGSGG)_n(SEQ ID NO : 476)、(GGGGS)_n(SEQ ID NO : 477)、(GGGGG)_n(SEQ ID NO : 478)、または(GGG)_n(SEQ ID NO : 479)から選択され、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。

40

50

【0033】

非限定的な一実施例では、そのような B C M A 結合三重特異性タンパク質において、リンカーリー L 1 と L 2 はそれぞれ独立して、(G G G G S) 4 (SEQ ID NO : 480) あるいは(G G G G S) 3 (SEQ ID NO : 481) である。

【0034】

B C M A 結合三重特異性タンパク質のドメインは、H₂N - (C) - (B) - (A) - C O O H の順に結合される。

【0035】

いくつかの例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は約 80 kDa 未満である。他の例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は約 50 ~ 約 75 kDa であり得る。他の例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は約 60 kDa 未満である。

10

【0036】

本明細書に記載される B C M A 結合三重特異性タンパク質は、いくつかの例では、少なくとも約 50 時間、約 100 時間、またはそれ以上の消失半減期を有する。

【0037】

B C M A 結合三重特異性タンパク質は、いくつかの例では、同じ B C M A に対する IgG と比較して、増大した組織浸透を呈する。

【0038】

B C M A 結合三重特異性タンパク質は、いくつかの例では、SEQ ID NO : 483 - 597 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む。B C M A 結合三重特異性タンパク質は、いくつかの例では、SEQ ID NO : 520 に記載されるアミノ酸配列を含む。

20

【0039】

1つの実施形態では、B 細胞成熟剤 (B C M A) 結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、これは：(a) ヒト C D 3 に特異的に結合する第 1 のドメイン (A) ；(b) 半減期延長ドメインである第 2 のドメイン (B) ；および、(c) B C M A に特異的に結合する第 3 のドメイン (C) を含み、ここで、第 3 のドメインは、SEQ ID NOS : 346 - 460 のいずれか 1 つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

【0040】

1つの実施形態では、B 細胞成熟剤 (B C M A) 結合三重特異性タンパク質が本明細書で提供され、これは：(a) ヒト C D 3 に特異的に結合する第 1 のドメイン (A) ；(b) 半減期延長ドメインである第 2 のドメイン (B) ；および、(c) B C M A に特異的に結合する第 3 のドメイン (C) を含み、ここで、第 3 のドメインは相補性決定領域 C D R 1 、 C D R 2 、および C D R 3 を含み、ここで、 C D R 1 は、SEQ ID NOS : 4 - 1 17 のいずれか 1 つとして記載されるアミノ酸配列を含み、 C D R 2 は SEQ ID NOS : 118 - 231 のいずれか 1 つとして記載されるアミノ酸配列を含み、および、 C D R 3 は、SEQ ID NOS : 232 - 345 のいずれか 1 つとして記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【0041】

本明細書に記載されるような B C M A 結合三重特異性タンパク質および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

40

【0042】

さらに、本明細書に記載される B C M A 結合三重特異性タンパク質の產生のプロセスも本明細書で提供され、上記プロセスは、B C M A 結合三重特異性タンパク質の発現を可能にする条件下で B C M A 結合三重特異性タンパク質をコードする核酸配列を含むベクターで形質転換されたかトランスフェクトされた宿主を培養する工程と、培養物から生成されたタンパク質を回収および精製する工程とを含む。

【0043】

1つの実施形態は、被験体において B C M A に関連する、腫瘍性疾患、自己免疫疾患、あるいは感染症の処置または改善のための方法を提供し、上記方法は、B C M A 結合三重特異性タンパク質を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、B C M A 結合

50

三重特異性タンパク質は、(a)ヒトCD3に特異的に結合する第1のドメイン(A)；(b)半減期延長ドメインである第2のドメイン(B)；および、(c)BCMAに特異的に結合する第3のドメイン(C)を含み、ここで、ドメインは、H2N-(A)-(C)-(B)-COOH、H2N-(B)-(A)-(C)-COOH、H2N-(C)-(B)-(A)-COOH、H2N-(A)-(B)-(C)-COOH、H2N-(B)-(C)-(A)-COOHの順序で結合し、ここで、ドメインはリンク-L1およびL2によって結合される。

【0044】

被験体においてBCMAに関連する、腫瘍性疾患、自己免疫疾患、あるいは感染症の処置または改善のための方法が本明細書で提供され、上記方法は、本明細書に記載される医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。

10

【0045】

処置される被験体は、いくつかの例では、ヒトである。

【0046】

いくつかの例では、上記方法はさらに、BCMA結合三重特異性タンパク質と組み合わせて1つ以上の追加の薬剤の投与を含む。

【0047】

本明細書に記載される方法は、腫瘍性疾患の処置あるいは改善に役立ち、ここで、BCMA結合三重特異性タンパク質は、BCMAを発現する腫瘍細胞へ選択的に結合する。

20

【0048】

上記方法を用いて処置される腫瘍性疾患は、原発性癌あるいはその転移を含む。1つの例では、腫瘍性疾患はB細胞系統の癌を含む。

【0049】

詳述された方法によって処置されるB細胞血統の癌としては、限定されないが、多発性骨髓腫、白血病、リンパ腫、あるいはこれらの転移が挙げられる。

【0050】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により本明細書に具体的かつ個別に組み込まれるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に組み込まれている。

30

【図面の簡単な説明】

【0051】

本発明の新規な特徴はとりわけ添付の請求項で説明される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる例示的実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを引用することによって得られるであろう。

【図1】典型的なBCMA標的三重特異性抗原結合タンパク質の略図であり、上記タンパク質は、抗CD3 単鎖可変フラグメント(scfv)と抗ALB可変重鎖領域を含む定常コア要素、および、VHH、VH、scfv、非Igバインダー、あるいはリガンドであり得る抗BCMA結合ドメインを有する。

【図2】陰性対照と比較してBCMAを発現する精製されたヒトT細胞の死滅における、本開示に係る抗BCMA結合タンパク質を含有する、例示的なBCMA標的分子(01H08、01F07、02F02、およびBH253)の効果を例証する。

40

【図3】代表的な精製されたBCMA三重特異性分子のSDS-PAGEの画像である。

レーン1：01F07-M34Y TriTAC非減少；；レーン2：01F07-M34G-TriTAC非減少；；レーン3：02B05 TriTAC非減少；；レーン4：02G02-M34G TriTAC非減少；；レーン5：02G02-M34G TriTAC非減少；；レーン6：広範囲のSDS-PAGE標準(Bio-Rad #1610317)；；レーン7：01F07-M34Y TriTAC非減少；；レーン8：01F07-M34G-TriTAC非減少；；レーン9：02B05 TriTAC非減少；；レーン10：02G02-M34G-TriTAC非減少；；レーン11：02G02-M34G-TriTAC非減少；；

50

richter T A C 非減少；レーン 1 2：広範囲の SDS - PAGE 基準 (Bio-Rad # 1 610317)

【図 4 A】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 B】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 C】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 D】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 E】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 F】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 G】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 H】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 4 I】陰性対照と比較して、BCMA を発現する Jekoo 1、MOLP - 8、あるいは OPM - 2 の細胞の死滅における、本開示の抗 BCMA 結合タンパク質を含む例示的な BCMA 三重特異性標的分子の効果を例証する。

【図 5】4 つの異なるヒトドナー、ドナー 02 (A)、ドナー 35 (B)、ドナー 81 (C)、ドナー 86 (D) からの精製された T 細胞に対する例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) の結合を例証する。

【図 6】BCMA、NCI - H929 (A)、EJM (B)、OPM2 (D)、RPMI 8226 (E) を発現する細胞に対する、あるいは、BCMA、NCI - H510A (C)、および、DMS - 153 (F) の発現を欠く細胞株に対する、例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) の結合を例証する。

【図 7】ヒト血清アルブミン (HSA) の存在下または不在下における、例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) および BCMA 発現 EJM 細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図 8】変動するエフェクター細胞対標的細胞比率を使用して、例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) と BCMA 発現 EJM 細胞を使用する T D C C アッセイの結果を例証する。

【図 9】変動するエフェクター細胞対標的細胞比率を使用して、例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) と BCMA 発現 OPM2 細胞を使用する T D C C アッセイの結果を例証する。

【図 10】様々な時点と、1 : 1 のエフェクター細胞対標的細胞比率とを使用して、例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05) と BCMA 発現 NCI - H929 細胞を使用する T D C C アッセイの結果を例証する。

【図 11】ヒト血清アルブミン (HSA) の存在下における、4 つの異なるドナーからの例示的な BCMA 三重特異性標的タンパク質 (02B05)、BCMA 発現 EJM 細胞、

10

20

30

40

50

および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図12】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、4つの異なるドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A発現N C I - H 9 2 9細胞、および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図13】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、4つの異なるドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A発現O P M 2細胞、および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図14】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、4つの異なるドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A発現R P M I 8 2 2 6細胞、および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図15】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、4つの異なるドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A非発現O V C A R 8細胞、および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図16】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、4つの異なるドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A非発現N C I - H 5 1 0 A細胞、および、T細胞を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図17】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、2つの異なるカニクイザルドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A発現N C I - H 9 2 9細胞、および、末梢血单核細胞(P B M C)を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図18】ヒト血清アルブミン(H S A)の存在下における、2つの異なるカニクイザルドナーからの例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)、B C M A発現R P M I 8 2 2 6細胞、および、末梢血单核細胞(P B M C)を使用する、T D C C アッセイの結果を例証する。

【図19】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現E J M細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 6 9の発現レベルを例証する。

【図20】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現E J M細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 2 5の発現レベルを例証する。

【図21】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現O P M 2細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 6 9の発現レベルを例証する。

【図22】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現O P M 2細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 2 5の発現レベルを例証する。

【図23】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現R P M I 8 2 2 6細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 6 9の発現レベルを例証する。

【図24】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A発現R P M I 8 2 2 6細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 2 5の発現レベルを例証する。

【図25】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A非発現O V C A R 8細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 6 9の発現レベルを例証する。

【図26】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A非発現O V C A R 8細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカーC D 2 5の発現レベルを例証する。

【図27】例示的なB C M A三重特異性標的タンパク質(0 2 B 0 5)とB C M A非発現N C I - H 5 1 0 A細胞を使用するT D C C アッセイ後の、T細胞活性化バイオマーカー

10

20

30

40

50

C D 6 9 の発現レベルを例証する。

【図 2 8】例示的な B C M A 三重特異性標的タンパク質 (0 2 B 0 5) と B C M A 非発現 N C I - H 5 1 0 A 細胞を使用する T D C C アッセイ後の、 T 細胞活性化バイオマーカー C D 2 5 の発現レベルを例証する。

【図 2 9】濃度を増大させた例示的な B C M A 標的三重特異性 (0 2 B 0 5) タンパク質、あるいは陰性対照 G F P 三重特異性タンパク質を用いて処理された T 細胞と B C M A 発現標的細胞 (E J M 細胞) の共培養中のサイトカイン、 T N F - の発現レベルを例証する。

【図 3 0】様々な濃度の例示的な B C M A 標的三重特異性 (0 2 B 0 5) タンパク質、あるいは対照ビヒクルを用いて処理された R P M I 8 2 2 6 異種移植片モデルにおける腫瘍成長の減少を例証する。

【図 3 1】様々な濃度の例示的な B C M A 標的三重特異性 (0 2 B 0 5) タンパク質、あるいは対照ビヒクルを用いて処理された J e k o 1 異種移植片モデルにおける腫瘍成長の減少を例証する。

【図 3 2】様々な濃度の例示的な B C M A 標的三重特異性 (0 2 B 0 5) タンパク質を投与されたカニクイザルの血清サンプル中の B C M A 標的三重特異性タンパク質の濃度を例証する。

【図 3 3】B C M A 三重特異性標的タンパク質に晒されなかったカニクイザルの血清の存在下において、様々な濃度の例示的な B C M A 標的三重特異性 (0 2 B 0 5) タンパク質、 B C M A 発現 E J M 細胞、および精製されたヒト T 細胞を投与後 1 6 8 時間に採取されたカニクイザルの血清サンプルから得られた B C M A 標的三重特異性タンパク質を使用する T D C C アッセイの結果である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 2 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されるものであることは、当業者に明らかであろう。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者的心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【 0 0 5 3 】

B 細胞成熟抗原 (B C M A) を標的とする三重特異性タンパク質、その医薬組成物 (本明細書では、 B C M A 結合三重特異性タンパク質、 B C M A 標的三重特異性タンパク質、あるいは B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質と呼ばれる) 、同様に、そのようなタンパク質を作るための核酸、組み換え体発現ベクター、および宿主細胞が本明細書に記載される。さらに、疾患、疾病、および障害の予防および / または処置において、開示された B C M A 標的三重特異性タンパク質を使用する方法も提供される。 B C M A 標的三重特異性タンパク質は、 C D 3 と同様に B C M A に特異的に結合することができ、ヒトアルブミン (A L B) に対するドメイン結合などの半減期延長ドメインを有する。図 1 は三重特異性 B C M A 結合タンパク質の非限定的な例を描く。

【 0 0 5 4 】

「抗体」は典型的には、共有的なジスルフィド結合と非共有的な相互作用によってまとめられている、 2 つの重 (H) および 2 つの軽 (L) ポリペプチド鎖を含む Y 字型の四量体タンパク質を指す。ヒト軽鎖は可変ドメイン (V L) と定常ドメイン (C L) を含み、定常ドメインは、アミノ酸配列と遺伝子座位に基づいてカッパまたはラムダとして容易に分類され得る。各重鎖は 1 つの可変ドメイン (V H) と定常領域を含み、これは、 I g G 、 I g A 、および I g D の場合には、 C H 1 、 C H 2 、および C H 3 と呼ばれる 3 つのドメインを含む (I g M と I g E は第 4 のドメイン、 C H 4 を有する) 。 I g G 、 I g A 、および I g D の分類において、 C H 1 と C H 2 のドメインは、可変長のプロリンおよびシス

10

20

30

40

50

テイン豊富なセグメントである（通常 Ig G 中に約 10 ~ 約 60 のアミノ酸）柔軟なヒンジ領域によって離されている。軽鎖と重鎖の両方の可変ドメインは、約 12 以上のアミノ酸の「J」領域によって定常ドメインに結合され、重鎖はさらに約 10 のさらなるアミノ酸の「D」領域を有する。抗体の各クラスは、対になったシステイン残基によって形成された鎖間および鎖内のジスルフィド結合を含む。免疫グロブリン分子には 2 つのタイプの天然のジスルフィド架橋あるいは結合：鎖間および鎖内のジスルフィド結合がある。鎖間ジスルフィド結合の位置と数は、免疫グロブリンのクラスと種によって変わる。鎖間ジスルフィド結合は、免疫グロブリンの表面に位置し、溶剤に利用可能であり、通常比較的容易に還元される。ヒト Ig G 1 アイソタイプでは、4 つの鎖間ジスルフィド結合があり、各重鎖から軽鎖まで 1 つ、および、重鎖間に 2 つある。鎖間ジスルフィド結合は鎖の結合には必要ではない。周知のように、重鎖のシステイン豊富な Ig G 1 ヒンジ領域は一般に、3 つの部分：上部ヒンジ、コアヒンジ、および下部ヒンジからなるように保持されている。当業者は、Ig G 1 ヒンジ領域が、鎖間ジスルフィド結合（2 つの重 / 重、2 つの重 / 軽）を含む重鎖内のシステインを含有しており、これが Fab の移動を促進する構造的な柔軟性をもたらすことを理解するであろう。Ig G 1 の軽鎖と重鎖との間の鎖間ジスルフィド結合は、カッパまたはラムダ軽鎖の C214 と、重鎖の上部ヒンジ領域内の C220 との間で形成される。重鎖間の鎖間ジスルフィド結合は、位置 C226 と C229 にある（すべて、下の Kabat, et al. に従って EU の指標に基づき番号を付された）。

10

【0055】

本明細書で使用されるように、「抗体」との用語は、その突然変異タンパク質および変異体を含む、ポリクローナル抗体、マルチクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化および靈長類化（primatized）抗体、CDR 移植抗体、ヒト抗体、組換え生成された抗体、イントラボディ、多特異性抗体、二重特異性抗体、一価抗体、多価抗体、抗イディオタイプ抗体、合成抗体、免疫特異性抗体フラグメント、例えば、Fd、Fab、F(ab')2、F(ab')断片、单鎖断片（例えば、ScFv と ScFv Fc）、ジスルフィド結合 Fv s (sdFv)、VH と CH1 のドメインからなる Fd 断片、線形抗体、sdAb などの單一ドメイン抗体（VH、VL、あるいは VH H ドメイン）；ならびに、Fc 融合と他の修飾を含むその誘導体、および、それが BCMA タンパク質との優先的な会合または結合のための結合部位を有するドメインを含む限り、任意の他の免疫反応性の分子を含む。さらに、文脈上の制約によって他の方法で指定されない限り、この用語はさらに、すべてのクラスの抗体（つまり、Ig A、Ig D、Ig E、Ig G、および Ig M）とすべてのサブクラス（つまり、Ig G1、Ig G2、Ig G3、Ig G4、Ig A1、および Ig A2）を含む。様々なクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは典型的には、対応する小文字のギリシャ文字、、、、および μ によってそれぞれ表示される。任意の脊椎動物種の抗体の軽鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ（）およびラムダ（）と呼ばれる、2 つの明らかに異なるタイプの 1 つに割り当てられ得る。

20

【0056】

いくつかの実施形態において、本開示の BCMA 標的三重特異性タンパク質の BCMA 結合ドメインは、VH あるいは VH H ドメインなどの重鎖のみの抗体を含む。場合によっては、BCMA 結合三重特異性タンパク質は、操作されたヒト VH ドメインである重鎖のみの抗体を含む。いくつかの例において、操作されたヒト VH ドメインは、ファージディスプレイライブラリのパニングに生成される。いくつかの実施形態において、本開示の BCMA 標的三重特異性タンパク質の BCMA 結合ドメインは、VHH を含む。「VHH」との用語は、本明細書で使用されるように、軽鎖を欠いた单鎖抗体結合ドメインを指す。場合によっては、VHH は、軽鎖を生来欠いているラクダ科あるいは軟骨魚類で見られるタイプの抗体に由来し、あるいは、それに応じて構築することができる合成の非免疫 VHH に派生する。各重鎖は、V、D、および J のエクソンによってコードされた可変領域を含む。VHH は、場合によっては、天然の VHH、例えば、ラクダ科由来の VHH、あるいは

30

40

50

は、重鎖可変ドメインを含む組換え型タンパク質である。いくつかの実施形態において、VHHは、ラクダ、ラマ、ビクーニャ、グアナコ、および軟骨魚類（限定されないが、サメなど）からなる群から選択された種に由来する。別の実施形態では、VHHは、アルパカ（限定されないが、ワカヤ（Huacaya Alpaca）とスージー（Suri alpaca）など）に由来する。

【0057】

本明細書で使用されるように、「可変領域」または「可変ドメイン」とは、可変ドメインの特定の部分が抗体中の配列で大きく異なり、その特定の抗原に対する各々の特定の抗体の結合と特異性で使用されるという事実を指す。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメイン全体に均一に分布していない。それは、軽鎖（VL）と重鎖（VH）の両方の可変ドメイン中の相補性決定領域（CDR）または超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク（FR）と呼ばれる。生来の重鎖および軽鎖の可変ドメインは各々、大部分がβ-シート構成を採用し、3つのCDRによって結合され、ループ接合を形成し、場合によっては、シート構造の一部を形成する、4つのFR領域を含む。各鎖のCDRはFR領域によって極めて近接して一緒に保持され、他の鎖からのCDRとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)を参照）。定常ドメインは抗体を抗原に結合することに直接関与しないが、抗体依存性の細胞毒性における抗体の関与などの様々なエフェクター機能を示す。場合によっては、遺伝子操作によって得られるScFv断片（あるいは、可変の単鎖断片）は、ペプチドリソルバーによって離された抗体のVHとVLの領域と、単一のポリペプチド鎖において会合する。

10

【0058】

本開示のいくつかの実施形態において、BCMA標的三重特異性タンパク質のBCMA結合ドメインは、VHまたはVHHのドメインなどの重鎖のみの抗体を含み、および、3つのCDRを含む。そのような重鎖のみの抗体は、いくつかの実施形態では、最適な結合親和性のために、VL（可変の軽鎖）領域との二量体化に依存しない単量体としてBCMAを結合する。本開示のいくつかの実施形態において、BCMA標的三重特異性タンパク質のCD3結合ドメインは、scFvを含む。本開示のいくつかの実施形態において、BCMA標的三重特異性タンパク質のアルブミン結合ドメインは、VHドメインあるいはVHHドメインを含む單一ドメイン抗体などの重鎖のみの抗体を含む。

20

【0059】

各ドメイン、フレームワーク領域、およびCDRに対するアミノ酸の割り当ては、特段の定めのない限り、実施形態によって、Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242; Chothia et al., 1987, PMID: 3681981; Chothia et al., 1989, PMID: 2687698; MacCallum et al., 1996, PMID: 8876650; あるいは、Dubel, Ed. (2007) Handbook of Therapeutic Antibodies, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH and Co or AbM (Oxford Molecular/MSI Pharmacopia)によって提供される番号付与方法の1つに従う。本開示のCDRはKabatの番号付与の慣習に必ず対応するということを意図するものではない。

30

【0060】

「フレームワーク」または「FR」残基（または領域）との用語は、本明細書で定義されるようなCDRまたは超可変領域の残基以外の可変ドメイン残基を指す。「ヒト・コンセ

40

50

ンサス・フレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンV LまたはV Hフレームワーク配列の選択の際に最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。

【0061】

本明細書で使用されるように、配列に対する「パーセント(%)アミノ酸配列同一性」との用語は、最大のパーセント配列同一性を達成するために配列をアラインメントして、必要に応じてギャップを導入した後に、かつ、いかなる保存的置換も配列同一性の一部として考慮せずに、特定の配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合として定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当該技術分野内の様々な方法で、例えば、EMBOSS MATCHER、EMBOSS WATER、EMBOSS STRETCHER、EMBOSS NEEDLE、EMBOSS LALIGN、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを用いて達成可能である。当業者は、比較されている配列の完全長での最大のアラインメントを達成するために必要とされるあらゆるアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。

10

【0062】

本明細書で使用されるように、「消失半減期」は、GoodmanとGilmanのThe Pharmaceutical Basis of Therapeutics 21-25(Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980)に記載されるように、その通常の意味で使用される。簡潔にいえば、この用語は、薬物消失の時間経過の定量的尺度を包含することを意味している。薬物濃度が通常、消失プロセスの飽和に必要な濃度に達しないため、ほとんどの薬剤の消失は指数関数的なものである(すなわち、一次速度論に従う)。急激なプロセスの速度は、時間の単位当たりの分数変化率を表すその速度定数kによって、または、プロセスの50%の完了に必要な時間であるその半減期 $t_{1/2}$ によって表され得る。これらの2つの定数の単位は、それぞれ時間-1および時間である。一次反応速度定数および反応の半減期は単純に関連づけられ($k \times t_{1/2} = 0.693$)、適宜交換され得る。一次消失速度論は、薬物の一定の割合が時間単位ごとに失われることを規定するため、薬物濃度対時間の対数のプロットは、初期分布段階後(すなわち、薬物吸収と分布が完了した後)の全ての時間で直線状である。薬物消失の半減期は、そのようなグラフから正確に判定され得る。

20

【0063】

本明細書で使用されるように、「結合親和性」との用語は、結合標的に対する本開示に記載されたタンパク質の親和性を指し、「 K_d 」値を数的に使用して表現される。2つ以上のタンパク質が、その結合標的に対して同等の結合親和性を有すると示されている場合、その結合標的に対するそれぞれのタンパク質の結合に関する K_d 値は、互いの ± 2 倍以内である。2つ以上のタンパク質が単一の結合標的に対して同等の結合親和性を有すると示されている場合、上記の単一結合標的に対するそれぞれのタンパク質の結合に関する K_d 値は、互いの ± 2 倍以内である。タンパク質が同等の結合親和性で2つ以上の標的に結合すると示されている場合、2つ以上の標的に対する上記タンパク質の結合に関する K_d 値は、互いの ± 2 倍以内である。一般に、高い K_d 値は弱い結合に相当する。いくつかの実施形態では、「 K_d 」は、BIAcore(商標)-2000あるいはBIAcore(商標)-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.)を使用して放射標識された抗原結合アッセイ(RIA)または表面プラズモン共鳴アッセイによって測定される。ある実施形態では、「on-rate」あるいは「会合速度(rate of associationまたはassociation rate)」あるいは「 k_{on} 」、および「オフ率」あるいは「解離速度(rate of dissociation)または(dissociation rate)」、または「 k_{off} 」もBIAcore(商標)-2000あるいはBIAcore(商標)-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.)を使用して、表面プラズモ

30

40

50

ン共鳴技術で決定される。さらなる実施形態では、「Kd」、「kon」、および「koff」は、OCTET (登録商標) システムズ (Pall Life Sciences) を使用して測定される。OCTET (登録商標) Systems を使用して、結合親和性を測定する例示的な方法では、リガンド、例えば、ビオチン化されたヒトまたはカニクイザルのBCMAは、OCTET (登録商標) ストレプトアビジンキャピラリーセンサー先端表面に固定され、その後、ストレプトアビジンの先端は約20 - 50 μg / mLのヒトまたはカニクイザルのBCMAタンパク質を使用してメーカーの説明書に従って活性化される。PBS / カゼインの溶液も遮断薬として導入される。結合反応速度測定に関して、BCMA結合タンパク質変異体は、約10 ng / mL ~ 約100 μg / mL、約50 ng / mL ~ 約5 μg / mL、または約2 ng / mL ~ 約20 μg / mLの範囲の濃度で導入される。いくつかの実施形態において、BCMA結合単一ドメインタンパク質は、約2 ng / mL ~ 約20 μg / mLの範囲の濃度で使用される。完全解離は、陰性対照である、結合タンパク質を含まないアッセイ緩衝液の場合に観察される。その後、結合反応の速度論的パラメータは、適切なツール、例えば、Fortebioソフトウェアを使用して決定される。

【0064】

用語「約 (about)」または「およそ (approximately)」は、当業者によって決定されるような特定の値の許容可能な誤差範囲内であることを意味し、これは、その値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの制限に部分的に依存している。例えば、「約」とは、任意の値での実践につき1または1を超える標準偏差を意味し得る。特定の値が本出願と請求項に記載されている場合、特段の定めのない限り、「約」との用語は、特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味するものであると仮定されなければならない。

【0065】

「個体」、「患者」、または「被験体」との用語は互換的に使用される。いかなる用語も、医療従事者（例えば、医師、正看護婦、ナース - プラクティショナー、医師助手、病棟勤務員、またはホスピス職員）の監督（例えば、持続的または断続的）を特徴とする状況を必要とせず、またはこれに限定されない。

【0066】

本明細書で使用される用語は、特定の事例のみを記載することを目的としており、本発明を制限することを意図していない。本明細書で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が他に明白に示していない限り、同様に複数形を含むように意図される。さらに、用語「含むこと (including)」、「含む (includes)」、「有すること (having)」、「有する (has)」、「とともに (with)」、またはその変形が、詳細な記載および/または請求項のいずれかで使用される程度まで、そのような用語は、用語「含む (comprising)」に類似した方法で含まれるように意図される。

【0067】

1つの態様において、BCMA標的三重特異性タンパク質は、CD3に特異的に結合するドメイン (A)、ヒトアルブミン (ALB) に特異的に結合するドメイン (B)、およびBCMAに特異的に結合するドメイン (C) を含む。BCMA標的三重特異性タンパク質中の3つのドメインは任意の順序で配置される。したがって、BCMA標的三重特異性タンパク質のドメイン順序は以下のとおりであることが企図される：

H₂N - (A) - (B) - (C) - COOH,
 H₂N - (A) - (C) - (B) - COOH,
 H₂N - (B) - (A) - (C) - COOH,
 H₂N - (B) - (C) - (A) - COOH,
 H₂N - (C) - (B) - (A) - COOH、または、
 H₂N - (C) - (A) - (B) - COOH。

【0068】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (A) - (B) - (C) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (A) - (C) - (B) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (B) - (A) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (B) - (C) - (A) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (C) - (B) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、H₂N - (C) - (A) - (B) - COOH のドメイン順序を有する。いくつかの実施形態において、抗 B C M A ドメイン（抗標的ドメイン T）、抗 C D 3 ドメイン（C）、および抗 A L B ドメイン（A）は、抗 C D 3 : 抗 A L B : 抗 B C M A (C A T) の配向にある。いくつかの実施形態において、抗 B C M A ドメイン（抗標的ドメイン T）、抗 C D 3 ドメイン（C）、および抗 A L B ドメイン（A）は、抗 B C M A : 抗 A L B : 抗 C D 3 (T A C) の配向にある。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、ドメイン順序が H₂N - (A) - (B) - (C) - COOH、あるいは、H₂N - (C) - (B) - (A) - COOH となるように、中央のドメインとして H S A 結合ドメインを有する。A L B 結合ドメインが中間ドメインであるそのような実施形態において、C D 3 と B C M A 結合ドメインは、それぞれの標的に結合するためのさらなる柔軟性を与えられることが企図される。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される B C M A 標的化三重特異性タンパク質は、配列表に記載される配列 (SEQ ID NO: 438-597) およびそのサブ配列を有するポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、三重特異性抗原結合タンパク質は、配列表に記載される配列 (SEQ ID NOS: 483-597) に対して少なくとも 70% - 95% またはそれ以上の相同性を有するポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、三重特異性抗原結合タンパク質は、配列表 1 に記載される配列 (SEQ ID NO: 483-597) に対して少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、それ以上の相同性を有するポリペプチドを含む。

【 0 0 7 1 】

本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、細胞傷害性 T 細胞を補充することにより B C M A を発現する細胞を特異的に標的とすることができるよう設計される。これは、単独の抗原を対象とする完全長の抗体を使用し、細胞傷害性 T 細胞を直接補充することができない A D C C (抗体依存性細胞傷害) と比較して、有効性を改善する。対照的に、これらの細胞上で特異的に発現された C D 3 分子を結合することにより、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、非常に特異的なやり方で細胞傷害性 T 細胞を、B C M A を発現する細胞と架橋することができ、それによって、T 細胞の細胞毒性の可能性を標的細胞へ向けることができる。本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、T C R の一部を形成する、表面発現された C D 3 タンパク質に結合することによって細胞傷害性 T 細胞に結合する。特定の細胞の表面上で発現された C D 3 および B C M A への複数の B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質の同時の結合は、T 細胞活性化を引き起こし、特定の B C M A 発現細胞のその後の溶解を媒介する。したがって、B C M A 標的三重特異性タンパク質は、強力で、特異的で、かつ効率的な標的細胞死滅を表示するように企図される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、病原性細胞（例えば、B C M A を発現する腫瘍細胞）を除去するために細胞傷害性 T 細胞による標的細胞の死滅を刺激する。そのような実施形態のいくつかでは、細胞は選択的に除去され、それによって、毒性の副作用の可能性が減少する。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質はさらに、従来のモノクローナル抗体とより小さな二重特異性の分子を上回る利点を与える。一般に、組換えタンパク質医薬品の有効性は、タンパク質自体の内因性の薬物動態学に極度に依存する。こうした利点の一つは、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質が、H S A に特異的なドメインなどの半減期延長ドメインを持っていることにより、薬物動態学的消失半減期を延長させたことである。この点について、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、実施形態によっては、約 2、3、約 5、約 7、約 10、あるいは約 14 日の延長された血清消失半減期を有する。このことは、消失半減期が比較的非常に短い B i T E または D A R T の分子などの他の結合タンパク質にとは対照的である。例えば、B i T E の C D 1 9 × C D 3 二重特異性 s c F v - s c F v 融合分子は、消失半減期が短いため持続点滴（静脈内）による薬物送達を必要とする。B C M A 標的三重特異性タンパク質のより長い内因性の半減時間はこの問題を解決し、それによって、低用量の医薬製剤、定期的な投与の減少、および / または新規な医薬組成物などの治療可能性を増加させる。

【 0 0 7 3 】

さらに本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質はさらに、組織への浸透と組織への分布を強化するための最適なサイズを有する。サイズが大きければ、標的組織中のタンパク質の浸透あるいは分布が制限されるか妨げられる。本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、組織への浸透と分布を増強する小さなサイズを有することによりこれを回避する。これに応じて、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、いくつかの実施形態では、約 5 0 k D - 約 8 0 k D、約 5 0 k D - 約 7 5 k D、約 5 0 k D - 約 7 0 k D、あるいは約 5 0 k D - 約 6 5 k D のサイズを有する。したがって、B C M A 標的三重特異性タンパク質のサイズは、約 1 5 0 k D である I g G 抗体よりも、および、約 5 5 k D であるが延長された半減期ではなく、ゆえに腎臓で 10 すぐに除去される B i T E と D A R T 二重特異性抗体分子よりも、有利である。

【 0 0 7 4 】

さらなる実施形態では、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、増強された組織への浸透と分布に最適なサイズを有する。これらの実施形態では、B C M A 標的三重特異性タンパク質はできるだけ小さくなるように構築され、その一方で、その標的に対する特異性を保持する。これに応じて、これらの実施形態では、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、約 2 0 k D - 約 4 0 k D、約 2 5 k D - 約 3 5 k D、- 約 4 0 k D、- 約 4 5 k D、- 約 5 0 k D、- 約 5 5 k D、- 約 6 0 k D、- 約 6 5 k D のサイズを有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、約 5 0 k D、4 9 k D、4 8 k D、4 7 k D、4 6 k D、4 5 k D、4 4 k D、4 3 k D、4 2 k D、4 1 k D、4 0 k D、約 3 9 k D、約 3 8 k D、約 3 7 k D、約 3 6 k D、約 3 5 k D、約 3 4 k D、約 3 3 k D、約 3 2 k D、約 3 1 k D、約 3 0 k D、約 2 9 k D、約 2 8 k D、約 2 7 k D、約 2 6 k D、約 2 5 k D、約 2 4 k D、約 2 3 k D、約 2 2 k D、約 2 1 k D、または約 2 0 k D のサイズを有する。小さなサイズに対する典型的な手法は、ドメインの各々について単一ドメイン抗体 (s d A b) フラグメントを使用することによる。例えば、特定の B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質は、B C M A のために抗 C D 3 s d A b 、抗 A L B s d A b 、および s d A b を有する。これは、典型的な B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質のサイズを 4 0 k D 未満に減少させる。したがって、いくつかの実施形態では、B C M A 標的三重特異性タンパク質のドメインはすべて単一ドメイン抗体 (s d A b) フラグメントである。他の実施形態では、本明細書に記載される三重特異性 B C M A 標的タンパク質は、A L B および / または B C M A のための小分子実体 (S M E) バインダーを含む。S M E バインダーは、平均して約 5 0 0 ~ 2 0 0 0 D a のサイズの小分子であり、ソルターゼライゲーションあるいは抱合などの既知の方法によって B C M A 標的三重特異性タンパク質に結合される。これらの例では、B C M A 標的三重特異性抗原結合タンパク質のドメインの 1 つは、ソルターゼ認識配列、例えば、L P E T G (S E Q I D N O : 4 8 2) である。ソルターゼ認識配列を有する B C M A 標的三重特異性抗原結合タンパク質に S M E バインダ 20 40 50

ーを結合させるために、タンパク質はソルターゼとSMEバインダーでインキュベートされ、それによってソルターゼがSMEバインダーを認識配列に結合させる。既知のSMEバインダーは、BCMAに結合するMIP-1072とMIP-1095を含む。

【0075】

さらに他の実施形態において、本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質のBCMAに結合するドメインは、BCMAに結合するためのノッチンペプチドを含む。ノッチンはシスティンノット足場を備えたジスルフィド安定したペプチドであり、約3.5 kDの平均サイズを有する。ノッチンは、BCMAなどの特定の腫瘍分子への結合について企図してきた。さらなる実施形態において、本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質のBCMAに結合するドメインは、天然BCMAリガンドを含む。

10

【0076】

本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質の別の特徴は、それらがドメインの柔軟な結合を有する单一のポリペプチド設計であるということである。これにより、BCMA標的三重特異性タンパク質の容易な產生と製造が可能になる。なぜなら、このタンパク質はベクターに容易に組み入れられる单一のcDNA分子によってコード可能であるからである。さらに、本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質が単量体の単一のポリペプチド鎖であるので、鎖の対形成の問題がなく、二量化のための要件もない。本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質は、Fc免疫グロブリンドメインを有する二重特異性のタンパク質などの他の報告されている分子とは異なり、凝集する傾向が低下している。

20

【0077】

本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質では、ドメインは内部リンカーL1とL2によって結合され、ここで、L1は、BCMA標的三重特異性タンパク質の第1と第2のドメインに結合し、L2はBCMA標的三重特異性タンパク質の第2と第3のドメインに結合する。リンカーL1とL2は最適化された長さおよび/またはアミノ酸組成物を有する。いくつかの実施形態において、リンカーL1とL2は同じ長さとアミノ酸組成物を有する。他の実施形態では、L1とL2は異なる。ある実施形態では、内部リンカーL1および/またはL2は「短い」、つまり、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、あるいは12のアミノ酸残基からなる。したがって、ある例では、内部リンカーは約12以下のアミノ酸残基からなる。0のアミノ酸残基の場合、内部リンカーはペプチド結合である。特定の実施形態では、内部リンカーL1および/またはL2は「長い」、つまり、15、20、あるいは25のアミノ酸残基「からなる」。いくつかの実施形態において、これらの内部リンカーは約3から約15まで、例えば、8、9、あるいは10の連続したアミノ酸残基からなる。内部リンカーL1とL2のアミノ酸組成物に関して、ペプチドは、BCMA標的三重特異性タンパク質に対して柔軟性を与える特性とともに選択され、結合ドメインに干渉せず、同様にプロテアーゼからの切断に抵抗しない。例えば、グリシンとセリンの残基は一般にプロテアーゼ抵抗性を与える。BCMA標的三重特異性タンパク質においてドメインに結合するのに適切な内部リンカーL1の例としては、限定されないが、(GS)_n(SEQ ID NO: 472)、(GGS)_n(SEQ ID NO: 473)、(GGGS)_n(SEQ ID NO: 474)、(GGSG)_n(SEQ ID NO: 475)、(GGSGG)_n(SEQ ID NO: 476)、(GGGGS)_n(SEQ ID NO: 477)、(GGGGG)_n(SEQ ID NO: 478)、または(GGG)_n(SEQ ID NO: 479)が挙げられ、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。1つの実施形態では、内部リンカーL1および/またはL2は、(GGGGS)₄(SEQ ID NO: 480)、あるいは、(GGGGS)₃(SEQ ID NO: 481)である。

30

【0078】

CD3結合ドメイン

T細胞の応答の特異性は、TCRによって（主要組織適合複合体、MHCの文脈で表示された）抗原の認識によって媒介される。TCRの一部として、CD3は、細胞表面に存在

40

50

する、C D 3 (ガンマ)鎖、C D 3 (デルタ)鎖、および2つのC D 3 (イプシロン)鎖を含むタンパク質複合体である。完全なT C Rを含むために、C D 3は、C D 3 (ゼータ)と同様に、T C Rの (アルファ)と (ベータ)鎖と一緒に結合する。固定された抗C D 3抗体によるなどしてT細胞上にC D 3をクラスター形成することで、T細胞受容体の結合に似ているがそのクローンに典型的な特異性とは無関係のT細胞活性化を引き起こす。

【0079】

1つの態様において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、C D 3に特異的に結合するドメインを含む。1つの態様において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、ヒトC D 3に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、C D 3に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、C D 3に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、C D 3に特異的に結合するドメインを含む。

10

【0080】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、T C Rに特異的に結合するドメインを含む。ある例では、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、T C Rの鎖を特異的に結合するドメインを含む。ある例では、本明細書に記載されるB C M A標的三重特異性タンパク質は、T C Rの鎖を特異的に結合するドメインを含む。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、B C M A三重特異性抗原結合タンパク質のC D 3結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体からのドメインを含むC D 3に結合するあらゆるドメインであり得る。例によっては、B C M A三重特異性抗原結合タンパク質が最終的に使用される同じ種に由来することがC D 3結合ドメインにとっては有益である。例えば、ヒトで使用するためには、抗体または抗体フラグメントの抗原結合ドメインからのヒトまたはヒト化残基を含めることが、B C M A三重特異性抗原結合タンパク質のC D 3結合ドメインには有益なことがある。

30

【0082】

したがって、1つの態様では、抗原結合ドメインは、ヒト化抗体またはヒト抗体または抗体フラグメント、あるいはマウスの抗体または抗体フラグメントを含む。1つの実施形態では、ヒト化またはヒト抗C D 3結合ドメインは、本明細書に記載されるヒト化またはヒト抗C D 3結合ドメインの1つ以上(例えば、3つすべて)の軽鎖相補性決定領域1(L C C D R 1)、軽鎖相補性決定領域2(L C C D R 2)、および軽鎖相補性決定領域3(L C C D R 3)、および/または、本明細書に記載されるヒト化またはヒト抗C D 3結合ドメインの1つ以上(例えば、3つすべて)の重鎖相補性決定領域1(H C C D R 1)、重鎖相補性決定領域2(H C C D R 2)、および重鎖相補性決定領域3(H C C D R 3)、例えば1つ以上、例えば、3つすべてのL C C D Rと1つ以上、例えば、3つすべてのH C C D Rを含む。

40

【0083】

いくつかの実施形態において、ヒト化またはヒト抗C D 3結合ドメインは、C D 3に特異的なヒト化またはヒト軽鎖可変領域を含み、C D 3に特異的な軽鎖可変領域は、ヒト軽鎖フレームワーク領域中のヒトあるいはヒト以外の軽鎖C D Rを含む。ある例では、軽鎖フレームワーク領域は(ラムダ)軽鎖フレームワークである。他の例では、軽鎖フレームワーク領域は(カッパ)軽鎖フレームワークである。

【0084】

いくつかの実施形態において、ヒト化またはヒト抗C D 3結合ドメインは、C D 3に特異的なヒト化またはヒト重鎖可変領域を含み、C D 3に特異的な重鎖可変領域は、ヒト重鎖

50

フレームワーク領域のヒトまたはヒト以外の重鎖 C D R を含む。

【 0 0 8 5 】

ある例において、重鎖および / または軽鎖の相補性決定領域は、例えば、ムロモナブ - C D 3 (O K T 3)、オテリキシズマブ (T R X 4)、テプリズマブ (M G A 0 3 1)、ビジリズマブ (N u v i o n)、S P 3 4 、または X 3 5 - 3 、V I T 3 、B M A 0 3 0 (B W 2 6 4 / 5 6)、C L B - T 3 / 3 、C R I S 7 、Y T H 1 2 . 5 、F 1 1 1 - 4 0 9 、C L B - T 3 . 4 . 2 、T R - 6 6 、W T 3 2 、S P v - T 3 b 、1 1 D 8 、X I I I - 1 4 1 、X I I I I - 4 6 、X I I I I - 8 7 、1 2 F 6 、T 3 / R W 2 - 8 C 8 、T 3 / R W 2 - 4 B 6 、O K T 3 D 、M - T 3 0 1 、S M C 2 、F 1 0 1 . 0 1 、U C H T - 1 、および W T - 3 1 などの既知の抗 C D 3 抗体に由来する。

10

【 0 0 8 6 】

1 つの実施形態では、抗 C D 3 結合ドメインは、本明細書で提供されるアミノ酸配列の軽鎖と重鎖を含む単鎖可変フラグメント (s c F v) である。本明細書で使用されるように、「単鎖可変フラグメント」あるいは「 s c F v 」とは、軽鎖の可変領域を含む抗体フラグメントと、重鎖の可変領域を含む少なくとも 1 つの抗体フラグメントを指し、軽鎖と重鎖の可変領域は、短い柔軟なポリペプチドリンカーによって連続的に結合され、単一のポリペプチド鎖として発現可能であり、および s c F v はそれが由来する無傷の抗体の特異性を保持する。実施形態では、抗 C D 3 結合ドメインは以下を含む：本明細書で提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1 つ、2 つ、あるいは 3 つの修飾 (例えば置換) を有するが、せいぜい 3 0 、2 0 、あるいは 1 0 の修飾 (例えば置換) を有するアミノ酸配列、あるいは本明細書で提供されるアミノ酸配列に 9 5 - 9 9 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域；および / または、本明細書で提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の少なくとも 1 つ、2 つ、あるいは 3 つの修飾 (例えば置換) を有するが、せいぜい 3 0 、2 0 、あるいは 1 0 の修飾 (例えば置換) を有するアミノ酸配列、あるいは本明細書で提供されるアミノ酸配列に 9 5 - 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域。1 つの実施形態では、ヒト化またはヒト抗 C D 3 結合ドメインは s c F v であり、本明細書に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域は、 s c F v リンカーによって本明細書に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域に結合される。 s c F v の軽鎖可変領域と重鎖可変領域は、例えば、以下の配向のいずれかであり得る：軽鎖可変領域 - s c F v リンカー - 重鎖可変領域、あるいは重鎖可変領域 - s c F v リンカー - 軽鎖可変領域。

20

【 0 0 8 7 】

いくつかの例では、 C D 3 に結合する s c F v s は、既知の方法に従って調製される。例えば、 s c F v 分子は、柔軟なポリペプチドリンカーを使用して、 V H と V L の領域と一緒に結合することにより、生成可能である。 s c F v 分子は、最適化された長さおよび / またはアミノ酸組成物を備える s c F v リンカー (例えば、 S e r - G l y リンカー) を含む。これに応じて、いくつかの実施形態では、 s c F v リンカーの長さは、 C D 3 結合部位を形成するために、 V H または V L のドメインが他の可変ドメインと分子間で結合することができるような長さである。ある実施形態において、こうした s c F v リンカーは「短い」、つまり、0 、1 、2 、3 、4 、5 、6 、7 、8 、9 、1 0 、1 1 、あるいは 1 2 のアミノ酸残基からなる。したがって、ある例では、 s c F v リンカーは約 1 2 以下のアミノ酸残基からなる。0 のアミノ酸残基の場合、 s c F v リンカーはペプチド結合である。いくつかの実施形態において、これらの s c F v リンカーは約 3 から約 1 5 、例えば、8 、9 、あるいは 1 0 の連続的なアミノ酸残基からなる。 s c F v リンカーのアミノ酸組成物に関して、柔軟性を与え、可変ドメインに干渉せず、同様に、機能的な C D 3 結合部位を形成するために 2 つの可変ドメインを接合する鎖間フォールディングを許可しないペプチドが選択される。例えば、グリシンとセリンの残基を含む s c F v リンカーは一般にプロテアーゼ抵抗性を与える。いくつかの実施形態において、 s c F v 中のリンカーはグリシンとセリンの残基を含む。 s c F v リンカーのアミノ酸配列は、例えば、 C D 3 結合と s c F v の產生収率を改善するファージディスプレー方法によって最適化可能である。 s c F v 中の可変軽鎖ドメインと可変重鎖ドメインを結合するのに適切なペプチド s c

30

40

50

F v リンカーの例としては、限定されないが、(G S)_n (S E Q I D N O : 4 7 2)、(G G S)_n (S E Q I D N O : 4 7 3)、(G G G S)_n (S E Q I D N O : 4 7 4)、(G G S G)_n (S E Q I D N O : 4 7 5)、(G G S G G)_n (S E Q I D N O : 4 7 6)、(G G G G S)_n (S E Q I D N O : 4 7 7)、(G G G G G)_n (S E Q I D N O : 4 7 8)、または(G G G)_n (S E Q I D N O : 4 7 9)が挙げられ、ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは10である。1つの実施形態では、内部リンカーL 1および/またはL 2は、(G G G G S)₄ (S E Q I D N O : 4 8 0)、あるいは、(G G G G S)₃ (S E Q I D N O : 4 8 1)である。リンカー長さの変動は活性を保持あるいは増強し、活性研究で優れた有効性をもたらすこともある。

10

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、1 0 0 0 n M 以下、5 0 0 n M 以下、2 0 0 n M 以下、1 0 0 n M 以下、8 0 n M 以下、5 0 n M 以下、2 0 n M 以下、1 0 n M 以下、5 n M 以下、1 n M 以下、あるいは0 . 5 n M 以下の K D の C D 3 発現細胞上の C D 3 に対する親和性を有する。いくつかの実施形態において、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、1 0 0 0 n M 以下、5 0 0 n M 以下、2 0 0 n M 以下、1 0 0 n M 以下、8 0 n M 以下、5 0 n M 以下、2 0 n M 以下、1 0 n M 以下、5 n M 以下、1 n M 以下、あるいは0 . 5 n M 以下の K D の、C D 3 、、あるいは に対する親和性を有する。さらなる実施形態では、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質の C D 3 結合ドメインは、C D 3 に対する低い親和性(つまり、約1 0 0 n M 以上)を有する。

20

【 0 0 8 9 】

C D 3 に結合するための親和性は、例えば、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインのアッセイプレート上でコーティングされる C D 3 に結合する能力により；微生物細胞表面上で表示されることで；溶液中などで、判定され得る。C D 3 に対する本開示のB C M A 三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインの結合活性は、ビーズ、基質、細胞などに対して、リガンド(例えば、C D 3)、または、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質自体あるいはその C D 3 結合ドメインを固定することにより、分析され得る。薬剤は、所定の温度で一定の期間インキュベートされた適切な緩衝液に結合パートナーに加えることができる。未結合材料を取り除くために洗浄した後、結合タンパク質は、例えば、S D S、高いp Hの緩衝液などで放出可能であり、例えば、表面プラズモン共鳴(S P R)によって分析可能である。

30

【 0 0 9 0 】

半減期延長ドメイン

本明細書では、抗原結合ドメインの半減期を延ばすドメインが企図される。そのようなドメインは、限定されないが、アルブミン結合ドメイン、F c ドメイン、小分子、および、当該技術分野で知られている他の半減期延長ドメインを含むものと企図される。

【 0 0 9 1 】

ヒトアルブミン(A L B) (約 6 7 k D a の分子質量) は、血漿中で最も大量のタンパク質であり、約 5 0 m g / m l (6 0 0 μ M) で存在し、ヒトにおいて約 2 0 日の半減期を有している。A L B は、血漿p Hを維持するように役立ち、膠質の血圧に寄与し、多くの代謝物質と脂肪酸の担体として機能し、および、血漿の主要な薬物輸送タンパク質として役立つ。

40

【 0 0 9 2 】

アルブミンとの非共有結合性会合は、短命のタンパク質の消失半減期を延ばす。例えば、F a b フラグメントに対するアルブミン結合ドメインの組み換え型融合は、F a b フラグメントだけの投与と比較すると、マウスとウサギそれぞれへの静脈内投与時に、2 5 倍および5 8 倍のインビボの除去、ならびに2 6 倍および3 7 倍の半減期延長を結果としてもたらした。別の例において、アルブミンとの会合を促進するためにインスリンが脂肪酸でアシル化されると、ウサギまたはブタに皮下注射した時に、遅延性の効果が観察された。

50

総じて、このような研究は、アルブミン結合と遅延性作用との連係を実証する。

【0093】

1つの態様において、本明細書に記載されるB C M A 標的三重特異性タンパク質は、半減期延長ドメイン、例えば、A L B に特異的に結合するドメインを含む。いくつかの実施形態において、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質のA L B 結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体由来のドメインを含む、A L B に結合する任意のドメインであり得る。いくつかの実施形態において、A L B 結合ドメインは、H S A に特異的な単鎖可変フラグメント (s c F v) 、単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン (V H) 、軽鎖可変ドメイン (V L) 、およびラクダ由来の単一ドメイン抗体の可変ドメイン (V H H) 、ペプチド、リガンド、または小分子実体である。特定の実施形態において、A L B 結合ドメインは単一ドメイン抗体である。他の実施形態において、H S A 結合ドメインはペプチドである。いくつかの実施形態において、H S A 結合ドメインは小分子である。B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質のH S A 結合ドメインはかなり小さく、いくつかの実施形態では、2 5 k D 以下、2 0 k D 以下、1 5 k D 以下、または1 0 k D 以下であることが企図される。特定の例において、A L B 結合は、ペプチドまたは小分子の実体である場合に、5 k D 以下である。

10

【0094】

B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質の半減期延長ドメインは、B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質自体の薬物動力学と薬物動態の変化をもたらす。上記のように、半減期延長ドメインは消失半減期を延長する。半減期延長ドメインは、三重特異性抗原結合タンパク質の組織分布、浸透、および拡散の変化を含む、薬物動態学的特性も変化させる。いくつかの実施形態において、半減期延長ドメインは、半減期延長ドメインのないタンパク質と比較して、改善された組織（腫瘍を含む）標的化、組織分布、組織浸透、組織内での拡散、増強した有効性をもたらす。1つの実施形態において、治療方法は、減少量の三重特異性抗原結合タンパク質を効果的かつ効率的に利用して、その結果、非腫瘍細胞の細胞毒性の減少などの副作用の減少をもたらす。

20

【0095】

さらに、半減期延長ドメインの結合親和性は、特定の三重特異性抗原結合タンパク質の特異的な消失半減期を標的とするように選択され得る。ゆえに、いくつかの実施形態において、半減期延長ドメインには高度な結合親和性がある。他の実施形態では、半減期延長ドメインには中程度の結合親和性がある。さらに他の実施形態において、半減期延長ドメインには、低いまたは最低限の (m a r g i n a l) 結合親和性がある。典型的な結合親和性は、1 0 n M 以下（高）、1 0 n M と1 0 0 n M の間（中）、および1 0 0 n M 超（低）でのK D 濃度を含む。上記のように、A L B に対する結合親和性は、表面プラズモン共鳴 (S P R) など既知の方法により判定される。

30

【0096】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるA L B 結合ドメインは、単一ドメイン抗体を含む。

【0097】

40

B 細胞成熟抗原 (B C M A) 結合ドメイン

B 細胞成熟抗原 (B C M A 、T N F R S F 1 7 、C D 2 6 9) は、最終分化B 細胞上で主として発現する腫瘍壊死ファミリー受容体 (T N F R) スーパーファミリーに属する膜貫通タンパク質である。B C M A 発現はB 細胞血統に制限され、形質細胞と形質芽細胞上に存在し、およびある程度までは記憶B 細胞に存在するが、末梢性のナイーブB 細胞には事实上存在しない。B C M A は、多発性骨髄腫 (M M) 細胞、白血病細胞、およびリンパ腫細胞上で発現される。

【0098】

B C M A は、ヒトの腸のT 細胞性リンパ腫で見られるt (4 ; 1 6) (q 2 6 ; p 1 3) 転座の分子分析によって同定され、インフレーム配列は1 6 p 1 3 . 1 染色体バンドにマ

50

ツピングされた。

【0099】

ヒトBCMA cDNAは、184のアミノ酸ポリペプチドをコードする552bpのオーブンリーディングフレームを有する。BCMA遺伝子は、それぞれがGTドナーとAG受容体コンセンサスプライシング部位とに隣接している2つのイントロンによって離される3つのエクソンへと組織され、1.2kbの転写産物をコードする。BCMAタンパク質の構造は、-ヘリックス構造中の中央の24アミノ酸疎水性領域に基づく不可欠な内在性膜貫通タンパク質を含む。

【0100】

マウスBCMA遺伝子は、ヒト16p13領域にシンテニーな染色体16に位置し、2つのイントロンによって離間された3つのエクソンをさらに含む。遺伝子は185アミノ酸タンパク質をコードする。マウスBCMA mRNAは、形質細胞腫細胞(J558)において最大レベルで、およびA20B細胞リンパ腫株において適度なレベルで、404bpの転写産物として発現される。マウスBCMA mRNA転写産物は、T細胞と樹状細胞起原のヒト細胞株とは対照的に、T細胞性リンパ腫(EL4、BW5147)と樹状細胞(CB1D6、D2SC1)株では低いレベルで検出された。マウスBCMA cDNA配列は、ヒトBCMA cDNA配列に69.3%のスクレオチド同一性を有し、これらの2つのcDNA配列間のコード領域を比較する場合には、わずかに高い同一性(73.7%)を有する。マウスBCMAタンパク質は、ヒトBCMAタンパク質に62%同一であり、ヒトBCMAのように、内部膜貫通セグメントであり得る1つの疎水性領域を含有する。マウスとヒトの両方のBCMAタンパク質のN末端の40アミノ酸ドメインは、TNFRの細胞外のドメインで見られるシステイン反復モチーフの形成と一致する、6つの保存されたシステイン残基を有する。TNFRスーパーファミリーのメンバーに似て、BCMAタンパク質は、第1のシステインからの保存された芳香族残基4-6の残基C末端を含有する。

【0101】

BCMAは細胞表面では発現されず、むしろ、ゴルジ体に位置する。BCMA発現の量は、細胞の分化(形質細胞で最も高い)の段階に比例する。

【0102】

それは、そのリガンドBAFF(B細胞活性化因子、TALL-1あるいはTNFSF13Bとも呼ばれる)とAPRIL(A増殖誘導リガンド)との相互作用により、B細胞の発育とホメオスタシスに関与する。

【0103】

BCMAは、そのファミリーメンバーTACI(膜貫通アクチベーターおよびシクロフィリンリガンド相互作用物質)およびBAFF-R(B細胞活性化因子受容体、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13Cとしても知られている)と共に、体液性免疫、B細胞の発育とホメオスタシスの様々な態様を調節する。BCMAの発現はB細胞分化においてやや遅れて現れ、骨髄中の形質芽細胞と形質細胞の長期生存に寄与する。BCMAはさらに、多発性骨髄腫(MM)細胞の成長および生存を支えている。

【0104】

BCMAは、長期的な体液性免疫を維持する形質細胞の生存を媒介する際のその機能的活性について主に知られている。

【0105】

癌、多発性骨髄腫、白血病、およびリンパ腫などのBCMAの過剰発現と関係する固形腫瘍疾患のための処置の選択肢を持つことに対するニーズがある。本開示は、ある実施形態では、腫瘍標的細胞の表面上のBCMAに特異的に結合する単一ドメインタンパク質を提供する。

【0106】

本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質の設計は、BCMAに対する結合ドメインが、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗

10

20

30

40

50

体、ヒト抗体、ヒト化抗体由来のドメインを含む任意のタイプの結合ドメインになり得るという点で、B C M A タンパク質に対する結合ドメインを柔軟なものとすることができます。いくつかの実施形態において、B C M A に対する結合ドメインは、単鎖可変フラグメント (s c F v)、単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン (V H)、軽鎖可変ドメイン (V L)、およびラクダ由来の単一ドメイン抗体の可変ドメイン (V H H) である。他の実施形態において、B C M A に対する結合ドメインは、非 I g 結合ドメイン、すなわち、アンチカリン (a n t i c a l i n s)、アフィリン (a f f i l i n s)、アフィボディ (a f f i b o d y) 分子、アフィマー (a f f i m e r s)、アフィチン (a f f i t i n s)、アルファボディ (a l p h a b o d i e s)、アヴィマー (a v i m e r s)、D A R P i n s、フィノマー (f y n o m e r s)、クニッツドメインペプチド、およびモノボディなどの抗体模倣物である。さらなる実施形態において、B C M A に対する結合ドメインは、B C M A に結合するか、またはそれに会合するリガンドまたはペプチドである。またさらなる実施形態において、B C M A に対する結合ドメインはノットンである。またさらなる実施形態において、B C M A に対する結合ドメインは小分子実体である。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、S E Q I D N O : 4 6 9、4 7 0、あるいは 4 7 1 の配列を含むタンパク質に結合する。いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、S E Q I D N O : 4 6 9、4 7 0、あるいは 4 7 1 と比較して、切断した配列を含むタンパク質に結合する。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、抗 B C M A の抗体あるいは抗体変異体である。本明細書で使用されるように、「抗体変異体」との用語は、本明細書に記載される抗体の変異体および誘導体を指す。ある実施形態では、本明細書に記載される抗 B C M A 抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、ある実施形態では、本明細書に記載される抗 B C M A 抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体の結合親和性および / または他の生体特性を改善するために企図される。アミノ酸変異体を調製するための例示的な方法は、限定されないが、抗体をコードするヌクレオチド配列へ適切な修飾を導入すること、あるいはペプチド合成を含む。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および / または残基への挿入および / または置換を含む。

【 0 1 0 9 】

最終構築物に到達するために、あらゆる欠失、挿入、および置換の組み合わせをつくることができるが、ただし、最終構築物は所望の特徴（例えば、抗原 - 結合）を有する。ある実施形態では、1 つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換突然変異誘発の対象部位は C D R とフレームワーク領域を含む。そのような置換の例が以下に記載される。アミノ酸置換は、所望の抗体に導入されてもよく、所望の活性、例えば、保持された / 改善された抗原結合、減少した免疫原性、あるいは改善された T 細胞媒介性の細胞毒性 (T D C C) についてスクリーニングされた生成物へ導入されてもよい。保守的および非保存的なアミノ酸置換は抗体変異体の調製について企図される。

【 0 1 1 0 】

変異体抗 B C M A 抗体を作製する置換の別の例では、親抗体の1つ以上の超可変領域残基が置換されている。概して、変異体は、親抗体と比較して、所望の特性の改善、例えば、親和性の増加、親和性の減少、免疫原性の減少、p H 依存性の結合の増加に基づいて、選択される。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、B C M A 標的三重特異性タンパク質の B C M A 結合ドメインは、B C M A に特異的な単一ドメイン抗体、例えば、重鎖可変ドメイン (V H)、ラマ由来の s d A b の可変ドメイン (V H H)、ペプチド、リガンド、または小分子実体である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質の B C M A 結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル

10

20

30

40

50

抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体からのドメインを含む、B C M A に結合する任意のドメインである。特定の実施形態において、B C M A 結合ドメインは単一ドメイン抗体である。他の実施形態において、B C M A 結合ドメインはペプチドである。いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは小分子である。

【 0 1 1 2 】

一般に、単一ドメイン抗体との用語は、その最も広い意味において本明細書で使用されるように、特定の生体源あるいは特定の調製方法に限定されないことに着目されたい。単一ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である抗体である。例として、限定されないが、重鎖抗体、軽鎖を生来欠いている抗体、従来の 4 鎖状抗体に由来する単一ドメイン抗体、操作された抗体、および抗体由来のもの以外の単一ドメインスキャホールドが挙げられる。単一ドメイン抗体は、当該技術分野のいずれかであるか、あるいは、将来の単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、限定されないが、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、ヤギ、ウサギ、ウシを含む任意の種に由来し得る。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の単一ドメイン抗体は、(1) 自然発生の重鎖抗体の V H H ドメインの隔離；(2) 自然発生の V H H ドメインをコードするヌクレオチド配列の発現；(3) 自然発生の V H H ドメインの「ヒト化」、あるいはそのようなヒト化された V H H ドメインをコードする核酸の発現；(4) 任意の動物種に由来する、および、とりわけ人間などからの哺乳動物の種からの自然発生の V H ドメインの「ラクダ化(camelization)」、あるいは、そのようなラクダ化 V H ドメインをコードする核酸の発現；(5) 「ドメイン抗体」または「D a b」の「ラクダ化」、あるいはそのようなラクダ化 V H ドメインをコードする核酸の発現；(6) タンパク質、ポリペプチド、あるいは他のアミノ酸配列を調製するための合成技術または半合成技術の使用；(7) 当該技術分野で知られている技術を使用した単一ドメイン抗体をコードする核酸の調製と、その後の上記のように得られた核酸の発現；および / または、(8) 前述の 1 つ以上の任意の組み合わせ、によって、得られる。

【 0 1 1 3 】

1 つの実施形態では、単一ドメイン抗体は、B C M A に対して向けられた自然発生重鎖抗体の V H H ドメインに対応する。本明細書にさらに記載されるように、そのような V H H 配列は通常、B C M A (つまり、B C M A に対して向けられた免疫応答および / または重鎖抗体を生じさせるために) を有するラマの種を適切に免疫化することによって、上記ラマ由来の適切な生体サンプル (血液サンプル、血清サンプル、または B 細胞のサンプルなど) を得ることによって、および、当該技術分野で知られているあらゆる適切な技術を用いて上記サンプルから始まる B C M A に対して向けられた V H H 配列を生成することにより、生成または入手可能である。

【 0 1 1 4 】

別の実施形態において、B C M A に対するそのような自然発生 V H H ドメインは、ラクダ科の動物の V H H 配列の未処理のライプラリから、例えば、B C M A 、あるいは、当該技術分野で知られている少なくとも 1 つのスクリーニング技術を用いて、その少なくとも 1 つの部分、断片、抗原決定基、あるいはエピトープを使用して、そのようなライプラリをスクリーニングすることによって、得られる。そのようなライプラリおよび技術は、例えば、W O 9 9 / 3 7 6 8 1 、W O 0 1 / 9 0 1 9 0 、W O 0 3 / 0 2 5 0 2 0 、および W O 0 3 / 0 3 5 6 9 4 に記載される。代替的に、未処理の V H H ライプラリに由来する改善された合成または半合成のライプラリが使用される。例えば、W O 0 0 / 4 3 5 0 7 に記載されるような、無作為の突然変異誘発および / または C D R シャッフリングなどの技術によって、未処理の V H H ライプラリから得られた V H H ライプラリなどである。

【 0 1 1 5 】

さらなる実施形態において、B C M A に対して向けられた V H H 配列を得るためにさらに別の技術は、(つまり、B C M A に対して向けられた免疫応答および / または重鎖抗体を产生するために) 重鎖抗体を発現することができるトランスジェニック哺乳動物を適切に免疫化すること、上記トランスジェニック哺乳動物から適切な生体サンプル (血液サンプ

10

20

30

40

50

ル、血清サンプル、またはB細胞のサンプル)を得ること、および、当該技術分野で知られているあらゆる適切な技術を使用して、上記サンプルから開始して、BCMAに対して向けられたVHH配列を生成することを含む。例えば、この目的のために、重鎖抗体発現ラットまたはマウス、およびWO02/085945とWO04/049794に記載されるような方法と技術を使用することができる。

【0116】

いくつかの実施形態において、BCMA標的三重特異性タンパク質の抗BCMA単一ドメイン抗体は、自然発生のVHHドメインのアミノ酸配列に対応するが、「ヒト化している」、つまり、自然発生のVHH配列のアミノ酸配列中(および、とりわけ、フレームワーク配列内)の1つ以上のアミノ酸残基を、(例えば、上に示すような)ヒト由来の従来の4-鎖抗体からのVHドメイン中の対応する位置で生じるアミノ酸残基の1つ以上に置き換えることによって「ヒト化している」アミノ酸配列を有する単一ドメイン抗体を含む。これは、例えば、さらに以下の記載に基づいて、当業者に明らかな当該技術分野で知られているやり方で実施可能である。再度、本開示のそのようなヒト化された抗BCMA単一ドメイン抗体がそれ自体で知られている任意の適切なやり方で得られ(つまり、上のポイント(1)-(8)で示されたように)、従って、出発物質として自然発生のVHHドメインを含むポリペプチドを使用して得られたポリペプチドに厳密には限定されない。いくつかのさらなる実施形態では、単一ドメイン抗BCMA抗体は、本明細書に記載されるように、自然発生のVHドメインのアミノ酸配列に対応するが、「ラクダ化している」、つまり、従来の4-鎖抗体からの自然発生のVHドメインのアミノ酸配列中の1つ以上のアミノ酸残基を、重鎖抗体のVHHドメイン中の対応する位置で生じるアミノ酸残基の1つ以上に置き換えることによって「ラクダ化している」、アミノ酸配列を有する単一ドメイン抗体を含む。そのような「ラクダ化」置換は好ましくは、VH-VL界面および/またはいわゆるラクダ科に顕著な残基を形成するか、ならびに/あるいは、そこに存在する、アミノ酸位置に挿入される(例えば、WO94/04678とDavies and Riechmann(1994と1996)を参照)。好ましくは、ラクダ化単一ドメインを生成または設計するための出発物質または出発点として使用されるVH配列は、好ましくは哺乳動物からのVH配列、より好ましくはVH3配列などのヒトのVH配列である。しかしながら、特定の実施形態では、本開示のそのようなラクダ化された抗BCMA単一ドメイン抗体は、当該技術分野で知られているやり方(つまり、上のポイント(1)-(8)で示されように)で得られ、したがって、出発物質としての自然発生のVHドメインを含むポリペプチドを用いて得られたポリペプチドに厳密には限定されないということに注意されたい。例えば、本明細書にさらに記載されるように、「ヒト化」および「ラクダ化」の両方は、自然発生のVHHドメインあるいはVHドメインをコードするヌクレオチド配列を提供し、および、その後、新しいヌクレオチド配列が「ヒト化」または「ラクダ化」単一ドメイン抗体をそれぞれコードするようなやり方で提供されたヌクレオチド配列中の1つ以上のコドンを変えることによって、実行される。その後、この核酸は、本開示の所望の抗BCMA単一ドメイン抗体を提供するために発現可能である。代替的に、他の実施形態では、自然発生のVHHドメインあるいはVHドメインのアミノ酸配列にそれぞれ基づいて、本開示の所望のヒト化またはラクダ化抗BCMA単一ドメイン抗体のそれぞれのアミノ酸配列がそれぞれ設計され、その後、ペプチド合成の既知の技術を用いてデノボ合成される。いくつかの実施形態において、自然発生のVHHドメインあるいはVHドメインのアミノ酸配列あるいはヌクレオチド配列にそれぞれ基づいて、本開示の所望のヒト化またはラクダ化抗BCMA単鎖抗体をコードするヌクレオチド配列がそれぞれ設計され、その後、核酸合成の既知の技術を用いてデノボ合成され、その後、本開示の所望の抗BCMA単一ドメイン抗体を得るために、このように得られた核酸を、既知の発現技術を用いて発現させる。

【0117】

自然発生のVH配列またはVHH配列から始まる、本開示の抗BCMA単一ドメイン抗体および/またはこの抗BCMA単一ドメイン抗体をコードする核酸を得るために他の適切

10

20

30

40

50

な方法および技術は、例えば、本開示の抗 B C M A 単一ドメイン抗体あるいはこれをコードするスクレオチド配列または核酸を提供するために、適切なやり方で、1つ以上の自然発生の V H 配列の1つ以上の部分（1つ以上のフレームワーク（F R）配列および／または相補性決定領域（C D R）配列など）、1つ以上の自然発生の V H H 配列の1つ以上の部分（1つ以上のF R 配列あるいはC D R 配列など）、および／または、1つ以上の合成または半合成の配列を組み合わせることを含む。

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、重鎖可変相補性決定領域 C D R 1、重鎖可変 C D R 2、重鎖可変 C D R 3、軽鎖可変 C D R 1、軽鎖可変 C D R 2、および軽鎖可変 C D R 3 を含む、抗 B C M A 特異的抗体を含む。いくつかの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、あるいは抗原結合フラグメント、例えば、単一ドメイン抗体（s d A b）、F a b、F a b'、F (a b) 2、および F v フラグメント、1つ以上の C D R で構成されたフラグメント、単鎖抗体（例えば、単鎖 F v フラグメント（s c F v））、ジスルフィド安定化（d s F v）F v フラグメント、ヘテロ共役抗体（例えば、二重特異性抗体）、p F v フラグメント、重鎖単量体または二量体、軽鎖単量体または二量体、ならびに1つの重鎖と1つの軽鎖からなる二量体からのドメインを含む、B C M A に結合する任意のドメインを含む。いくつかの実施形態では、B C M A 結合ドメインは単一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、抗 B C M A 単一ドメイン抗体は、重鎖可変相補性決定領域（C D R）、C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、本開示の B C M A 結合タンパク質は、式：f 1 - r 1 - f 2 - r 2 - f 3 - r 3 - f 4 によって表わされるように、3つの相補性決定領域／配列によって中断された4つのフレームワーク領域／配列（f 1 - f 4）で構成されるアミノ酸配列を含むポリペプチドであり、式中、r 1、r 2、および r 3 はそれぞれ、相補性決定領域 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 であり、f 1、f 2、f 3、および f 4 はフレームワーク残基である。本開示の B C M A 結合タンパク質の r 1 残基は、例えば、アミノ酸残基 2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、および 3 4 を含み；本開示の B C M A 結合タンパク質の r 2 残基は、例えば、アミノ酸残基、例えば、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、および 6 3 を含み；ならびに、本開示の B C M A 結合タンパク質の r 3 残基は、例えば、アミノ酸残基、例えば、9 7、9 8、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、および 1 0 8 を含む。いくつかの実施形態では、B C M A 結合タンパク質は、SEQ ID NO : 3 4 6 - 4 6 0 から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 1 2 0 】

1つの実施形態では、C D R 1 は、SEQ ID NO : 5 9 9 のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、C D R 2 は、SEQ ID NO : 6 0 0 のアミノ酸配列を含まない。1つの実施形態では、C D R 3 は、SEQ ID NO : 6 0 1 のアミノ酸配列を含まない。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態において、C D R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、あるいは 1 0 のアミノ酸置換を有する、SEQ ID NO : 1 に記載のアミノ酸配列あるいはその変異体を含む。例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 4 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 5 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 6 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 7 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 8 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 9 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 1 0 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、SEQ ID NO : 1 1 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

NO : 114 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、 S E Q I D
NO : 115 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、 S E Q I D
NO : 116 で記載されるアミノ酸配列を含む。別の例示的な C D R 1 は、 S E Q I D
NO : 117 で記載されるアミノ酸配列を含む。

【 0 1 2 2 】

【 0 1 2 4 】

様々な実施形態において、本開示の B C M A 結合タンパク質は、S E Q I D N O : 4 - 1 1 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 5 %、約 7 6 %、約 7 7 %、約 7 8 %、約 7 9 %、約 8 0 %、約 8 1 %、約 8 2 %、約 8 3 %、約 8 4 %、約 8 5 %、約 8 6 %、約 8 7 %、約 8 8 %、約 8 9 %、約 9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 %、あるいは約 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する C D R 1 を有する。

【 0 1 2 5 】

様々な実施形態において、本開示の B C M A 結合タンパク質は、S E Q I D N O : 1 1 8 - 2 3 1 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約 7 5 %、約 7 6 %、約 7 7 %、約

78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するCDR2を有する。

【0126】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質の相補性決定領域は、SEQ ID NO: 232-345から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を有する。

10

【0127】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 346-460から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有する。

【0128】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 461あるいはSEQ ID NO: 462で記載されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するフレームワーク1(f1)を有する。

20

【0129】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 463で記載されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するフレームワーク2(f2)を有する。

30

【0130】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 464あるいはSEQ ID NO: 465で記載されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するフレームワーク3(f3)を有する。

40

【0131】

様々な実施形態において、本開示のBCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 466あるいはSEQ ID NO: 467で記載されるアミノ酸配列と少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、あるいは約100%同一であるアミノ酸配列を有するフレームワーク4(f4)を有する。

【0132】

50

配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 441の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 442の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 443の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 444の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 445の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 446の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 447の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 448の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 449の配列を含む單一ドメイン抗体である。

【0142】

いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 450の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 451の配列を含む單一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 452の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 453の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 454の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 455の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 456の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 457の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 458の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 459の配列を含む單一ドomain抗体である。いくつかの実施形態において、BCMA結合タンパク質は、SEQ ID NO: 460の配列を含む單一ドomain抗体である。

【0143】

本明細書に記載されるBCMA結合タンパク質は、約0.1nMから約500nMの範囲のhKdを有するヒトのBCMAに結合することができる。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約450nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約400nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約350nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約300nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約250nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約200nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約150nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約100nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.1nMから約90nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.2nMから約80nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.3nMから約70nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.4nMから約50nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.5nMから約30nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.6nMから約10nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.7nMから約8nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.8nMから約6nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約0.9nMから約4nMである。いくつかの実施形態では、hKdの範囲は約1nMから約2nMである。

10

20

30

40

50

【0144】

いくつかの実施形態において、前述の B C M A 結合ドメインのいずれかは、精製しやすくするためにタグ付けされた親和性ペプチドである。いくつかの実施形態において、親和性ペプチドタグはさらに、Hisタグあるいは6X-his(His-His-His-His-His-His；SEQ ID NO:471)とも呼ばれる、6つの連続するヒスチジン残基である。

【0145】

ある実施形態では、本開示の B C M A 結合ドメインは、溶解可能な B C M A よりも薄膜境界 B C M A に優先的に結合する。細胞膜境界 B C M A は、B C M A を発現する細胞の細胞膜表面中あるいはその表面上での B C M A の存在を指す。溶解可能な B C M A は、表現するか、B C M A を発現するまたは発現した細胞の細胞膜表面中またはその表面上にはもはや存在しない B C M A を指す。ある例では、溶解可能な B C M A は、被験体の血液および/またはリンパ循環の中に存在する。1つの実施形態において、B C M A 結合ドメインは、可溶性 B C M A よりも少なくとも5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍、あるいは1000倍大きい膜結合 B C M A に結合する。1つの実施形態において、本開示の B C M A 標的三重特異性抗原結合タンパク質は、可溶性 B C M A よりも30倍大きい膜結合 B C M A に優先的に結合する。可溶性 B C M A よりも膜結合 B C M A に対する抗原結合タンパク質の優先的な結合の判定は、当該技術分野で周知のアッセイを使用して容易に判定され得る。

10

【0146】

三重特異性タンパク質

B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:483-597からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む。

20

【0147】

一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:483のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:484のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:485のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:486のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:487のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:488のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:489のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:490のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:491のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:492のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:493のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:494のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:495のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:496のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:497のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:498のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:499のアミノ酸配列を含む。

30

【0148】

一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:500のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:501のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:502のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、SEQ ID NO:503のアミノ酸配列を含む。

40

50

【0156】

一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 0 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 1 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 2 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 3 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 4 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 5 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 6 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 7 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 8 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 8 9 のアミノ酸配列を含む。

10

【0157】

一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 0 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 1 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 2 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 3 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 4 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 5 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 6 のアミノ酸配列を含む。一実施例では、B C M A 結合三重特異性タンパク質は、S E Q I D N O : 5 9 7 のアミノ酸配列を含む。

20

【0158】

B C M A 標的三重特異性タンパク質をコードするポリヌクレオチド

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗B C M A三重特異性結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド分子も提供される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、D N A構築物として提供される。他の実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、メッセンジャーR N A転写物として提供される。

30

【0159】

ポリヌクレオチド分子は、ペプチドリンカーにより分離されるか、あるいは他の実施形態ではペプチド結合により直接結合される3つの結合ドメインをコードする遺伝子を、適切なプロモーター、および随意に適切な転写ターミネーターに動作可能に結合された1つの遺伝子構築物に組み合わせることによって、ならびに、細菌または他の適切な発現系、例えば、C H O細胞などにおいてそれを発現させることによってなどの既知の方法によって構築される。B C M A結合ドメインが小分子である実施形態において、ポリヌクレオチドは、C D 3結合ドメインと半減期延長ドメインとをコードする遺伝子を含んでいる。半減期延長ドメインが小分子である実施形態において、ポリヌクレオチドは、C D 3とB C M Aとに結合するドメインをコードする遺伝子を含んでいる。利用されるベクター系および宿主に依存して、構成的および誘導性のプロモーターを含む、任意数の適切な転写および翻訳要素が使用されてもよい。プロモーターは、それぞれの宿主細胞においてポリヌクレオチドの発現を促進するために選択される。

40

【0160】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、さらなる実施形態を表すベクター、好ましくは発現ベクターへと挿入される。この組換えベクターは、既知の方法に従って構築され得る。とりわけ対象のベクターは、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、v i r i i (例えは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルスなど) 、およびコスミドを含む。

【0161】

50

様々な発現ベクター／宿主系は、記載された三重特異性抗原結合タンパク質のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、およびこのポリオヌクレオチドを発現させるために利用され得る。 *E. coli* における発現のための発現ベクターの例は、哺乳動物細胞における発現のための pSKK (Le Gall et al., *J. Immunol. Methods*. (2004) 285 (1): 111-27) または pCDNA5 (In vitro) である。

【0162】

ゆえに、本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質は、いくつかの実施形態において、上述のようなタンパク質をコードするベクターを宿主細胞に導入することにより、および、タンパク質ドメインが発現され、分離され、随意にさらに精製され得る条件下において、上記宿主細胞を培養することにより、生成される。

10

【0163】

キメラ抗原受容体 (CAR) への組込み

本開示のBCMA標的三重特異性抗原結合タンパク質は、特定の例において、キメラ抗原受容体 (CAR) へと組み込むことができる。操作された免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞またはNK細胞は、本明細書に記載されるような抗BCMA単一ドメイン抗体を含有する抗BCMA標的三重特異性タンパク質を含むCARを発現するために使用可能である。1つの実施形態において、本明細書に記載されるような抗BCMA標的三重特異性タンパク質を含むCARは、ヒンジ領域を介して膜貫通ドメインに、さらには共刺激ドメイン、例えば、OX40、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、あるいは4-1BBから得られる機能的シグナル伝達ドメインに結合される。いくつかの実施形態において、CARはさらに、4-1BBおよび/またはCD3ゼータなどの細胞内シグナル伝達ドメインをコードする配列を含む。

20

【0164】

BCMA三重特異性タンパク質の修飾

本明細書に記載されるBCMA三重特異性標的タンパク質は、(i)アミノ酸が遺伝子コードによりコードされたものでないアミノ酸残基で置換され、(ii)成熟ポリペプチドがポリエチレングリコールなどの別の化合物に融合され、または(iii)追加のアミノ酸が、リーダー配列または分泌配列、あるいはタンパク質の精製のための配列などのタンパク質に融合される、誘導体またはアナログを包含する。

30

【0165】

典型的な修飾は、限定されないが、アセチル化、アシル化、ADP-リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋結合、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合の架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、ガンマカルボキシル化、グリコシル化、GPIアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解性の加工、リン酸化、ブレニル化、ラセミ化、セレノイル化 (selenylation)、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移RNA媒介性の付加、例えば、アルギニル化 (arginylation)、およびユビキチン化を含む。

40

【0166】

修飾は、ペプチド骨格、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシル末端を含む、本明細書に記載されるBCMA標的三重特異性タンパク質のあらゆる場所で行われる。BCMA標的三重特異性タンパク質の修飾に有用な特定の一般的なペプチド修飾は、グリコシル化、脂質付着、硫酸化、グルタミン酸残基のガンマ-カルボキシル化、ヒドロキシル化、共有結合性修飾によるポリペプチド中のアミノ基またはカルボキシル基、あるいはその両方の遮断、およびADP-リボシル化を含む。

【0167】

医薬組成物

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗 B C M A 三重特異性結合タンパク質、 B C M A 三重特異性タンパク質のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むベクター、またはこのベクターにより形質転換される宿主細胞、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物も提供される。「薬学的に許容可能な担体」との用語は、限定されないが、成分の生物活性の有効性に干渉せず、および投与される患者に対して毒性ではない担体を含む。適切な薬学的担体の例は、当該技術分野で周知であり、リン酸緩衝食塩水、水、油 / 水エマルジョンなどのエマルジョン、様々なタイプの湿潤剤、無菌液などを含む。そのような担体は、従来の方法によって製剤することができ、適切な用量で被験体に投与することができる。好ましくは、組成物は滅菌される。これらの組成物はまた、防腐剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤を含めることによって確かなものとなり得る。さらなる実施形態は、凍結乾燥された形態で包まれるか、水性媒体で包まれる、上記の B C M A 三重特異性タンパク質の 1 つ以上を提供する。

【 0 1 6 8 】

医薬組成物のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される B C M A 三重特異性標的タンパク質は、ナノ粒子に封入される。いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、フラー・レン、液晶、リポソーム、量子ドット、超常磁性微粒子、デンドリマー、またはナノロッドである。医薬組成物の他の実施形態において、 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質はリポソームに結合される。いくつかの例において、 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質は、リポソームの表面に結合される。いくつかの例において、 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質は、リポソームのシェル内に封入される。いくつかの例において、リポソームはカチオン性リポソームである。

【 0 1 6 9 】

本明細書に記載される B C M A 標的三重特異性タンパク質は、薬剤としての使用について企図される。投与は、異なる方法、例えば静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、または皮内の投与により達成される。いくつかの実施形態において、投与経路は、治療の種類、および医薬組成物に含まれる化合物の種類に依存する。投与レジメンは、主治医および他の臨床学的因子により決定される。1人の患者のための投与量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、性別、投与される特定の化合物、投与の時間と経路、治療の種類、健康状態、および同時に投与される他の薬物を含む多くの要因に依存する。「有効な量」は、疾患の経過と重症度に影響を及ぼし、それによりそのような病状の減少または寛解を引き起こすのに十分な量の活性成分を指し、既知の方法を用いて決定され得る。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態において、本開示の B C M A 標的三重特異性タンパク質は、週一回の頻度で最大 10 mg / kg の用量で投与される。場合によっては、用量は、約 1 ng / kg ~ 約 10 mg / kg および。いくつかの実施形態において、投与量は、約 1 ng / kg ~ 約 10 ng / kg 、約 5 ng / kg ~ 約 15 ng / kg 、約 12 ng / kg ~ 約 20 ng / kg 、約 18 ng / kg ~ 約 30 ng / kg 、約 25 ng / kg ~ 約 50 ng / kg 、約 35 ng / kg ~ 約 60 ng / kg 、約 45 ng / kg ~ 約 70 ng / kg 、約 65 ng / kg ~ 約 85 ng / kg 、約 80 ng / kg ~ 約 1 μg / kg 、約 0.5 μg / kg ~ 約 5 μg / kg 、約 2 μg / kg ~ 約 10 μg / kg 、約 7 μg / kg ~ 約 15 μg / kg 、約 12 μg / kg ~ 約 25 μg / kg 、約 20 μg / kg ~ 約 50 μg / kg 、約 35 μg / kg ~ 約 70 μg / kg 、約 45 μg / kg ~ 約 80 μg / kg 、約 65 μg / kg ~ 約 90 μg / kg 、約 85 μg / kg ~ 約 0.1 mg / kg 、約 0.095 mg / kg ~ 約 10 mg / kg である。場合によっては、用量は、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg ; 約 0.25 mg / kg ~ 約 0.5 mg / kg 、約 0.45 mg / kg ~ 約 1 mg / kg 、約 0.75 mg / kg ~ 約 3 mg / kg 、約 2.5 mg / kg ~ 約 4 mg / kg 、約 3.5 mg / kg ~ 約 5 mg / kg 、約 4.5 mg / kg ~ 約 6 mg / kg 、約 5.5 mg / kg ~ 約 7 mg / kg 、約 6.5 mg / kg ~ 約 8 mg / kg 、約 7.5 mg / kg ~ 約 9 mg / kg 、または約 8.5 mg / kg ~ 約 10 mg / kg であ

10

20

30

40

50

る。投与の頻度は、いくつかの実施形態において、ほぼ毎日 (about less than a n d a i l y) 、隔日、一日一回未満、週に二回、毎週、七日に一回、二週に一回、二週に一回、三週に一回、四週に一回、または月に一回である。場合によっては、投与の頻度は毎週である。場合によっては、投与の頻度は毎週であり、用量は最大 10 mg / kg である。場合によっては、投与の持続期間は約 1 日 ~ 約 4 週間以上である。

【0171】

処置の方法

特定の実施形態において、本開示の B C M A 標的三重特異性タンパク質は、B C M A を発現する腫瘍細胞を有する被験体に投与すると、インビボで腫瘍細胞の成長を減少させる。腫瘍細胞の成長の減少の測定は、当該技術分野で周知の複数の様々な方法によって判定され得る。非限定的な例には、腫瘍寸法の直接測定、切除した腫瘍の測定、および対照被験体との比較、解析の向上のために同位体または発光分子（例えばルシフェラーゼ）を使用する、または使用しない画像処理技術（例えば C T または M R I ）を介した測定などが挙げられる。特異的な実施形態において、本開示の三重特異性タンパク質の投与は結果として、対照の抗原結合剤と比較して、腫瘍成長の少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または 100 % の、腫瘍細胞のインビボ成長の減少をもたらし、腫瘍の完全寛解および消失を示す。更なる実施形態において、本開示の三重特異性タンパク質の投与は結果として、対照の抗原結合剤と比較して、約 50 - 100 %、約 75 - 100 %、または約 90 % - 100 % の、腫瘍細胞のインビボ成長の減少をもたらす。更なる実施形態において、本開示の三重特異性タンパク質の投与は結果として、対照の抗原結合剤と比較して、約 50 - 60 %、約 70 - 80 %、約 80 - 90 %、または約 90 % - 100 % の、腫瘍細胞のインビボ成長の減少をもたらす。

10

20

20

【0172】

本明細書にはまた、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような抗 B C M A 標的三重特異性タンパク質の投与を含む、個体の免疫系を刺激するための方法と使用が提供される。いくつかの例において、本明細書に記載される抗 B C M A 標的三重特異性タンパク質の投与は、標的抗原を発現する細胞への細胞毒性を引き起こす、および / または持続させる。

【0173】

本明細書にはまた、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような B C M A 結合タンパク質の投与を含む、個体の免疫系を刺激するための方法と使用が提供される。いくつかの例において、本明細書に記載される B C M A 結合タンパク質の投与は、標的抗原を発現する細胞への細胞毒性を引き起こす、および / または持続させる。いくつかの例において、標的抗原を発現する細胞は、癌細胞または腫瘍細胞、または転移性の癌細胞または腫瘍細胞である、末端分化された B 細胞である。

30

【0174】

B C M A 結合タンパク質、または本明細書に記載される B C M A 結合タンパク質を含む多特異性結合タンパク質を個体に投与する工程を含む、B C M A に関連する疾患、障害、または疾病の処置のための方法と使用も、本明細書で提供される。

40

【0175】

B C M A に関連する疾患、障害、または疾病は、限定されないが、B 細胞系統の癌または転移を含む。

【0176】

本開示の B C M A 結合タンパク質により、およびそれを使用する方法により処置、予防、または管理され得る癌には、限定されないが、原発性癌または転移性癌が挙げられる。

【0177】

白血病の例としては、限定されないが、急性リンパ球性白血病 (A L L) 、急性骨髓性白血病 (A M L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) および慢性骨髓性白血病 (C M L) 、同様に、多数のあまり一般的でないタイプ、例えば、ヘアリー細胞白血病 (H C L) 、 T 細胞前リンパ球性白血病 (T - P L L) 、大顆粒リンパ球性白血病、および成人 T 細胞白

50

血病などが挙げられる。処置されるべき急性リンパ球性白血病（A L L）亜型には、限定されないが、前駆体B急性リンパ球性白血病、前駆体T急性リンパ球性白血病、バーキット白血病、および急性混合型白血病が挙げられる。処置されるべき慢性リンパ性白血病（C L L）亜型には、限定されないが、B細胞前リンパ球性白血病が挙げられる。処置されるべき急性骨髓性白血病（A M L）亜型には、限定されないが、急性前骨髓球性白血病、急性骨髓芽球白血病、および急性巨核芽球性白血病が挙げられる。処置されるべき慢性骨髓性白血病（C M L）亜型には、限定されないが、慢性骨髓単球性白血病が挙げられる。

【0178】

主題の方法により処置されるべきリンパ腫の例には、限定されないが、ホジキン病、非ホジキン病、または、リンパ腫の任意の亜型が挙げられる。

【0179】

そのような多発性骨髓腫の例には、限定されないが、骨などの組織の多発性骨髓腫、例えば、くすぶり型多発性骨髓腫、非分泌型骨髓腫、骨硬化性骨髓腫などが挙げられる。

【0180】

そのような障害の検討のために、Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America)を参照されたい。

10

20

30

【0181】

本明細書で使用されるように、いくつかの実施形態において、「処置」、「処置すること」、または「処置された」とは、望ましくない生理的な疾病、障害、または疾患を遅らせる（減らす）こと、または、有益なまたは望ましい臨床結果を得ることを目的とする治療的処置を指す。本明細書に記載される目的のために、有益なまたは望ましい臨床結果として、限定されないが、症状の緩和；疾病、障害、または疾患の程度の減少；疾病、障害、または疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しないこと）；疾病、障害、または疾患の発症を遅らせること、またはその進行を遅らせること；疾病、障害、または疾患の状態の改善；および、検出の可否にかかわらず、疾病、障害、または疾患の緩解（部分的または全体）、またはその亢進または改善が挙げられる。処置は、過剰なレベルの副作用のない臨床的に有意な反応の誘発を含む。処置はさらに、処置を受けない場合の予想される生存時間と比較して、生存時間の延長を含む。他の実施形態において、「処置」、「処置すること」、または「処置された」とは、予防的な処置を指し、その目的は、例えば、疾患の素因のある人（例えば、乳癌などの疾患に対する遺伝子マーカーをつけた個体）など、望ましくない生理的な疾病、障害、または疾患の発症を遅らせるか、またはその重症度を低下させることである。

【0182】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載されるようなB C M A 標的三重特異性タンパク質は、特定の疾患、障害、または疾患の処置のための薬剤と組み合わせて投与される。薬剤としては、限定されないが、抗体、小分子（例えば、化学療法剤）、ホルモン（ステロイド、ペプチドなど）、放射線療法（線、X線、および／または、放射性同位体、マイクロ波、U V 放射などの指示された送達）、遺伝子治療（例えば、アンチセンス、レトロウイルス治療など）、および他の免疫療法に関する治療が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような抗B C M A 標的三重特異性タンパク質は、下痢止め薬、制吐剤、鎮痛剤、オピオイド、および／または非ステロイド性抗炎症薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような抗B C M A 標的三重特異性タンパク質は、抗癌剤と組み合わせて投与される。

40

50

【 0 1 8 3 】

本開示の医薬組成物、投薬形態、およびキットを含む、本開示の様々な実施形態に使用され得る抗癌剤の非限定的な例は、以下を含む：アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；バチマスタッツ；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレン塩酸塩；ジメシル酸ビスナフィド；ビセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナーナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルペティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼルシン；セデフィンガル；クロラムブシリ；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；メシル酸クリスナトル；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デクソロマプラチン；デザグアミン；メシル酸デザグアミン；ジアジコン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオニ酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エビルビシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロオシタビン；ホスキドン；ホスストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII（組み換えインターロイキンII、またはrIL2を含む）、インターフェロン-2a；インターフェロン-2b；インターフェロン-n1、インターフェロン-n3；インターフェロン-Ia；インターフェロン-Ib；インターフェロン-2b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトレキサート；メトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトジリン；ミトマルシン；ミトマイシン；ミトスペル；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オクシスラン；パクリタキセル；ペガスバルガーゼ；ペリオマイシン；ペントマスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロクサントロン塩酸塩；ブリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴル；サフィンゴル塩酸塩；セムスチン；シムトラゼーネ；スバルホスエートナトリウム；スバルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸トレクサトロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテバ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシビリン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブロゾール；ウラシルマスター；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンプラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネビジン；硫酸ビングリシネット；硫酸ビンレウロジン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンゾキジン；硫酸ビンゾキジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルビシン。抗癌剤の他の例は、限定されないが以下を含む：20-epi-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アキルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト

10

20

30

40

50

；アルトレタミン；アムバマスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネット；アポトーシス遺伝子モジュレーター；細胞死レギュレーター；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリマスチン；アクシナスタチン1；アクシナスタチン2；アクシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタッフ；BCR/AB-Lアンタゴニスト；ベンゾチロリン；ベンゾイルスタウロスボリン；ベータラクタム誘導体；ベータ-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビサジリジンイルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビセレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリポックスIL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；Carboxylic acid Rest M3；CARNA700；軟骨由来の阻害剤；カルゼルシン；カゼインキナーゼ阻害剤(ICKS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリジン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンブレタスタチンA4；コンブレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン(crambeescidin)816；クリスナトール；クリプトファイシン8；クリプトファイシンA誘導体；クラシンA；シクロペニタンチラキノーズ；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスフェート；細胞傷害性因子；シトスタチン；ダクリズマブ；デシタビン；デヒドロジデミンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド(dexifosfamide)；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデミンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタキソール,9-；ジオクサマイシン；ジフェニルスピロマスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ズオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフール；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルステロン(fluasterone)；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテクサピリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ハプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロニック酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン(idramantone)；イルモホシン；イルモスタッフ；イミダゾアクリドン(imidazoaclidones)；イミキモド；免疫賦活剤ペプチド；インスリン様成長因子I受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール、4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラライドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；線形ポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド(lissoclinamide)7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン

10

20

30

40

50

； H M G - C o A リダクター阻害剤（限定されないが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、スタチン、シンバスタチン、およびアトルバスタチンなど）；ロクソリビン；ラルトテカン；ルテチウムテクサビリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチン A；マリマstattt；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；M I F 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチニ本鎖 R N A ；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトイシンアナログ；ミトナファイド；マイトイシン纖維芽細胞増殖因子・サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン；モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリア細胞壁 s k ；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；外発性腫瘍抑圧遺伝子 1 ベースの治療薬；マスター抗癌剤；ミカペロキサイド B ；ミコバクテリウム細胞壁抽出物；ミラポロン；N - アセチルジナリン；N - 置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ；ナロキソン + ペンタゾシン；ナバピン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ニーリドロニック酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O 6 - ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナブリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オグサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセルアナログ；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイリゾキシン；パミドロニック酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリブチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチン A ；プラセチン B ；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス - アクリドン；プロスタグラジン J 2 ；プロテアソーム阻害剤；タンパク質 A ベースの免疫モジュレーター；プロテインキナーゼ C 阻害剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤、微細藻類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化したヘモグロビン・ポリオキシエチレン抱合体；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s - G A P 阻害剤；脱メチル化レテリブチン；レニウム R e 186 エチドロネート；リゾキシン；リボザイム；R I I レチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ラビジノン B 1 ；ラボキシル；サフィンゴル；セイントピン；S a r C N U ；サルコフィトール A ；サルグラモスチム；S d i 1 模倣物；セムスチン；セネスセンス由来の阻害剤 1 ；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロカブテート；フェニル酢酸ナトリウム；サルバロル；ソマトメジン結合タンパク質；ソナーミン；スバルホシック酸；スピカマイシン D ；スピロマスチン；スプレノベンチン；スponジスタチン 1 ；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；超活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；サラディスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロマスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリプラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン模倣物；チマルファジン；チモボイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプロプリン；チラパザミン；チタノセンニ塩化物；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシビリン；トリメトレキサート；

10

20

30

40

50

トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バブレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療薬；ベラレゾール；ベラミン；アメリカツリスガラ；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンザルチン；VITAXIN（登録商標）；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラマー。追加の抗癌剤は、5-フルオロウラシルおよびロイコボリンである。サリドマイドおよびトポイソメラーゼ阻害剤を利用する方法での使用時、これらの2つの薬剤は特に有用である。いくつかの実施形態において、本開示の抗BCMA標的三重特異性タンパク質は、ゲムシタビンと組み合わせて使用される。

【0184】

10

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような抗BCMA標的三重特異性タンパク質は、手術の前、間、または後に投与される。

【0185】

いくつかの実施形態において、抗癌剤は、三重特異性タンパク質の任意の適切な手段を介して抱合される。

【0186】

BCMA発現の検出方法およびBCMA関連の癌の診断方法

本開示の他の実施形態に従い、インビトロおよび/またはインビボでBCMAの発現を検出するためのキットが提供される。キットは、前述のBCMA標的三重特異性タンパク質（例えば、標識された抗BCMA単一ドメイン抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、三重特異性タンパク質）、および標識を検出するための1つ以上の化合物を含む。いくつかの実施形態において、標識は、蛍光標識、酵素標識、放射性標識、核磁気共鳴活性標識、発光標識、および発色団標識から成る群から選択される。

20

【0187】

場合によっては、BCMA発現は生体サンプルにおいて検出される。サンプルは、生検、剖検、および病態の試料由来の組織を含むがこれらに限定されない、任意のサンプルであり得る。生体サンプルはまた、組織の切片、例えば組織学目的のために得られた凍結切片を含む。生体サンプルは更に、血液、血清、血漿、痰、髄液、または尿などの体液を含む。生体サンプルは、ヒトまたは非ヒト霊長類などの哺乳動物から典型的に得られる。

【0188】

30

本明細書に記載されるアッセイに使用するために得られるべきサンプルは組織を含み、体液は、当該技術分野における従来の手段（例えば均質化、血清単離など）を使用して処理され得る。従って、患者から得たサンプルは、本明細書に記載されるアッセイでの使用前に形質転換される。BCMAは、サンプル中に存在する場合、例えば抗体に結合することにより、本明細書に記載された方法において更に形質転換される。

【0189】

一実施形態において、被験体のサンプルを本明細書に開示されるような抗BCMA単一ドメイン抗体と接触させることにより、および、サンプルへの単一ドメイン抗体の結合を検出することにより、被験体が癌を抱えるかどうかを判定する方法が提供される。対照サンプルへの抗体の結合と比較されるような、サンプルへの抗体の結合の増加は、被験体が癌を抱えていると特定する。

40

【0190】

別の実施形態において、癌と診断された被験体のサンプルを本明細書に開示されるような抗BCMA単一ドメイン抗体と接触させることにより、および、サンプルへの抗体の結合を検出することにより、被験体の癌の診断を確認する方法が提供される。対照サンプルへの抗体の結合と比較されるような、サンプルへの抗体の結合の増加は、被験体の癌の診断を確認する。

【0191】

開示された方法のいくつかの例において、三重特異性タンパク質のBCMA単一ドメイン抗体は直接標識される。

50

【0192】

いくつかの例において、前記方法は更に、抗BCMA単一ドメイン抗体に特異的に結合する第2の抗体をサンプルと接触させる工程；および第2の抗体の結合を検出する工程を含む。対照サンプルへの第2の抗体の結合と比較されるような、サンプルへの第2の抗体の結合の増加は、被験体の癌を検出し、または被験体の癌の診断を確認する。

【0193】

場合によっては、癌は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、または、BCMAを発現する他のあらゆる型の癌である。

【0194】

いくつかの例において、対照サンプルは、癌のない被験体のサンプルである。特定の例において、サンプルは血液または組織のサンプルである。

10

【0195】

場合によっては、BCMAに結合する（例えば特異的に結合する）抗体は、検出可能な標識により直接標識される。別の実施形態において、BCMAに結合する（例えば特異的に結合する）抗体（第1の抗体）は標識されず、BCMAに特異的に結合する抗体に結合可能な第2の抗体または他の分子が標識される。第2の抗体は、第1の抗体の特異的な種およびクラスに特異的に結合できるように選択される。例えば、第1の抗体がラマ IgGである場合、第2の抗体は抗ラマ IgGであり得る。抗体に結合可能な他の分子は、限定されないが、共に市販で入手可能なプロテインAおよびプロテインGを含む。抗体または第2の抗体に適したラベルは上述されており、様々な酵素、補欠分子族団、蛍光体、発光体、磁性薬剤、および放射性物質が挙げられる。適切な酵素の非限定的な例には、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリフェオヌファターゼ、ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる。適切な補欠分子団複合体の非限定的な例には、ストレプトアビシン/ビオチンおよびアビシン/ビオチンが挙げられる。適切な蛍光体の非限定的な例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、またはフィコエリトリンが挙げられる。非限定的で典型的な発光材料はルミノールであり；非限定的で典型的な磁性薬剤はガドリニウムであり、非限定的で典型的な放射性標識には¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、または³Hが挙げられる。

20

【0196】

代替的な実施形態において、BCMAは、検出可能な物質で標識したBCMA標準、およびBCMAに特異的に結合する非標識抗体を利用する、競合イムノアッセイによって、生体サンプル中でアッセイされ得る。このアッセイにおいて、標識されたBCMA標準、およびBCMAに特異的に結合する抗体が組み合わせられ、非標識抗体に結合される標識されたBCMA標準の量が判定される。生体サンプル中のBCMAの量は、BCMAに特異的に結合する抗体に結合される標識されたBCMA標準の量に反比例する。

30

【0197】

本明細書に開示されるイムノアッセイと方法は、多数の目的のために使用可能である。一実施形態において、BCMAに特異的に結合する抗体が、細胞培養における細胞中のBCMAの産生を検出するために使用されてもよい。別の実施形態において、抗体は、組織サンプルや、血液または血清のサンプルなどの生体サンプル中のBCMAの量を検出するために使用可能である。いくつかの例において、BCMAは細胞表面BCMAである。他の例において、BCMAは、可溶性BCMA（例えば、細胞培養上清中のBCMAや、血液または血清のサンプルなどの体液サンプル中の可溶性BCMA）である。

40

【0198】

一実施形態において、キットが、血液サンプルまたは組織サンプルなどの生体サンプル中のBCMAの検出のために提供される。例えば、被験体における癌診断を確認するために、生検を実行して組織学的検査のための組織サンプルを取得できる。代替的に、血液サンプルを得て、可溶性BCMAタンパク質またはフラグメントの存在を検出できる。ポリペプチドを検出するためのキットは典型的に、BCMAに特異的に結合する、本開示に係る

50

単一ドメイン抗体を含む。いくつかの実施形態において、s c F v フラグメント、V H ドメイン、または F a b などの抗体フラグメントが、キットに含まれる。更なる実施形態において、抗体は標識される（例えば、蛍光標識、放射標識、または酵素標識による）。

【 0 1 9 9 】

一実施形態において、キットは、B C M A に結合する抗体の使用手段を開示する教材を含む。教材は、電子的形態（コンピューターディスクまたはコンパクトディスクなど）で書き込まれ、目視でき（ビデオファイルなど）、または、インターネット、ワールドワイドウェブ、インターネット、または他のネットワーク上で電子ネットワークを介して提供され得る。キットはまた、キットの設計対象となる特定用途を容易にするための付加的な構成要素を含んでもよい。故に、例えばキットは、標識を検出する手段（酵素標識用の酵素基質、蛍光標識検出用のフィルターセット、第 2 の抗体などの適切な第 2 の標識など）を付加的に含み得る。キットは付加的に、緩衝剤、および特定の方法の実施に慣例的に使用される他の試薬を含み得る。そのようなキットおよび適切な内容物は、当業者に周知である。

10

【 0 2 0 0 】

一実施形態において、診断キットはイムノアッセイを含む。イムノアッセイの詳細は利用される特定のフォーマットに応じて変動し得るが、生体サンプル中のB C M Aを検出する方法は通常、免疫学的反応条件下でB C M Aポリペプチドに特異的に反応する抗体に生体サンプルを接触させる工程を含む。抗体は、免疫複合体を形成するために免疫学的反応条件下で特異的に結合することを可能とされ、免疫複合体（結合抗体）の存在が直接または間接的に検出される。

20

【 0 2 0 1 】

細胞表面マーカーの有無を判定する方法が、当該技術分野で周知である。例えば、抗体は、酵素、磁気ビーズ、コロイド状磁気ビーズ、ハプテン、蛍光色素、金属化合物、放射性化合物または薬物を含むがこれらに限定されない、他の化合物へと抱合され得る。抗体はまた、限定されないが放射免疫定量法（R I A）、E L I S A、または免疫組織化学アッセイなどのイムノアッセイに利用可能である。抗体はまた、蛍光活性化細胞分類（F A C S）に使用可能である。F A C Sは、細胞を分離または選別するために、より洗練された他の検出レベルの中で、複数の色チャネル、低角度および鈍角の光散乱検出チャネル、およびインピーダンスチャネルを利用する（米国特許 5,061,620 号を参照）。本明細書に開示されるような、B C M A に結合する単一ドメイン抗体の何れかは、これらのアッセイに使用可能である。故に、抗体は、E L I S A、R I A、F A C S、組織免疫組織化学的検査、ウエスタンプロット、または免疫沈降法を含むがこれらに限定されない、従来のイムノアッセイに使用可能である。

30

【 実施例 】

【 0 2 0 2 】

本出願は、以下の非限定的な実施例を参照することでさらに理解され得るものであり、実施例は本出願の典型的な実施形態として提供される。以下の実施例は、実施形態をより詳細に例示するために提示されるものであるが、本出願の広い範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

40

【 0 2 0 3 】

実施例 1

タンパク質產生

【 0 2 0 4 】

本開示に係るB C M A 結合タンパク質を含むB C M A 標的三重特異性分子の配列を、リーダー配列が先行し 6 × ヒスチジンタグが後続する、哺乳動物発現ベクター p C D N A 3 · 4 (I n v i t r o g e n) へとクローニングした (S E Q I D N O : 471) 。 E x p i 2 9 3 細胞 (L i f e T e c h n o l o g i e s A 1 4 5 2 7) を、E x p i 2 9 3 培地中の 0.2 ~ 8 × 1 e 6 細胞 / m l で O p t i m u m G r o w t h F l a s k s (T h o m s o n) 中の懸濁液において維持した。精製されたプラスミドD N Aを、E x

50

pi 293 Expression System Kit (Life Technologies A14635) プロトコルに従ってExp 293細胞へとトランスフェクトし、トランスフェクション後、4-6日間維持した。トランスフェクトされたExp 293細胞からの、調製培地中の試験されている典型的な三重特異性タンパク質の量を、プロテインAチップを備えたOctet器機を使用し、かつ標準曲線に対して対照の三重特異性タンパク質を使用して、定量した。

【0205】

T細胞依存性細胞毒性試験

【0206】

調整培地の滴定をT D C C アッセイ (T細胞依存性細胞細胞毒性試験) に加えて、抗BCMA 単一ドメイン抗体が、T細胞とBCMA 発現細胞株との間にシナプスを形成し、T細胞にBCMA 発現細胞株を死滅させるのかどうかを評価した。このアッセイにおいて (Nazarian et al., 2015. J. Biomol. Screen., 20: 519-27)、T細胞および標的癌細胞株を、384ウェルのプレート内で10:1の比率で混合し、試験されている可変量の三重特異性タンパク質を加えた。腫瘍細胞株を操作して、ルシフェラーゼタンパク質を発現させた。48時間後、残る生存可能な腫瘍細胞を定量するために、STEADY-GLO (登録商標) Luminescent Assay (Promega) を使用した。

10

【0207】

この実施例ではEJM細胞を使用し、これは多発性骨髄腫および形質細胞性白血病に対するインビトロのモデルとして役立つ細胞株である。EJM細胞の生存率を48時間後に測定する。三重特異性タンパク質がT細胞死滅を媒介したことを確認した。図2は、陰性対照と比較した、検査タンパク質01H08、01F07、02F02、およびBH253を用いる細胞生存率アッセイの一例を示す。他の様々な三重特異性タンパク質のT D C C 活性に対するEC50を、以下の表1に列挙する。

20

【0208】

結合親和性

【0209】

本試験において、本開示に係るBCMA 結合タンパク質を含む三重特異性タンパク質を標的とするBCMA のヒトBCMAタンパク質の結合親和性を判定した。親和性測定を表1に列挙する。

30

【0210】

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : 三重特異性タンパク質を標的とする様々な BCMA の結合親和性と TDCC 活性

構築物の名称	ヒト BCMA KD (M)	TDCC EC50 (M)
253BH10	2.77E-08	5.29E-11
01H08	2.86E-09	3.41E-13
01F07	4.18E-09	7.02E-13
01H06	ND	1.00E-12
02G02	5.26E-09	1.08E-12
02B05	5.39E-09	1.22E-12
01C01	6.52E-09	1.33E-12
02F02	6.73E-09	1.36E-12
02E05	6.53E-09	1.37E-12
01E08	5.56E-09	1.50E-12
02C01	5.31E-09	1.55E-12
02E06	6.31E-09	1.57E-12
02B06	6.77E-09	1.65E-12
02F04	6.75E-09	1.72E-12
01G08	6.27E-09	1.91E-12
02C06	6.90E-09	1.95E-12
01H09	5.44E-09	2.21E-12
01F04	6.55E-09	2.21E-12
01D02	7.35E-09	2.25E-12
02D11	6.71E-09	2.35E-12
01A07	6.95E-09	2.49E-12
02C03	7.09E-09	2.52E-12
02F07	7.06E-09	2.59E-12
01E04	7.29E-09	2.67E-12
02H09	6.83E-09	2.88E-12
01E03	6.36E-09	2.98E-12
02F05	7.15E-09	3.00E-12
01B05	6.52E-09	3.01E-12
01C05	6.09E-09	3.07E-12
02F12	7.76E-09	3.14E-12

10

20

30

40

【0 2 1 1】

50

【表 1 - 2】

構築物の名称	ヒト BCMA KD (M)	TDCC EC50 (M)
01H11	7.06E-09	3.17E-12
02G06	7.50E-09	3.39E-12
01E06	8.91E-09	3.77E-12
01G11	9.70E-09	3.98E-12
02A05	7.06E-09	4.21E-12
01A08	1.17E-08	4.25E-12
02G05	7.12E-09	4.33E-12
01B09	1.12E-08	5.27E-12
01G01	1.46E-08	5.83E-12
01B06	9.10E-09	6.97E-12
01F10	1.44E-08	7.44E-12
01E05	1.17E-08	1.08E-11
02G01	1.63E-08	1.08E-11
01A06	1.58E-08	1.10E-11
02B04	1.52E-08	1.13E-11
01D06	1.49E-08	1.35E-11
02B07	1.58E-08	1.42E-11
02B11	1.33E-08	1.44E-11
01H04	1.74E-08	1.47E-11
01D03	2.09E-08	1.49E-11
01A05	1.70E-08	1.51E-11
02F11	2.00E-08	1.52E-11
01D04	1.89E-08	1.60E-11
01B04	1.86E-08	1.61E-11
02C05	1.56E-08	1.62E-11
02E03	1.68E-08	1.65E-11
01D05	1.78E-08	1.66E-11
01C04	2.16E-08	1.75E-11
01E07	1.99E-08	1.92E-11
01G06	1.70E-08	1.92E-11
02F06	2.19E-08	1.93E-11

10

20

30

40

【0 2 1 2】

【表 1 - 3】

構築物の名称	ヒト BCMA KD (M)	TDCC EC50 (M)
01B01	1.99E-08	1.95E-11
01D07	1.93E-08	1.96E-11
02A08	9.51E-09	2.01E-11
01A02	2.15E-08	2.18E-11
02G11	2.05E-08	2.38E-11
01G04	1.17E-08	2.41E-11
02F03	2.57E-08	2.45E-11
01C06	1.88E-08	2.51E-11
01A01	2.13E-08	2.64E-11
01B12	2.07E-08	2.73E-11
02A07	1.84E-08	2.79E-11
02G08	1.80E-08	2.86E-11
02E09	2.09E-08	3.11E-11
02H06	2.33E-08	3.19E-11
01H10	2.48E-08	3.52E-11
01F05	1.67E-08	3.72E-11
01C02	2.00E-08	3.73E-11
02A04	1.76E-08	3.82E-11
02H05	1.96E-08	3.89E-11
02G09	3.44E-08	3.96E-11
02D06	2.33E-08	4.28E-11
02G07	1.93E-08	4.46E-11
01H05	2.74E-08	4.54E-11
01C08	2.83E-08	4.57E-11
01A03	3.08E-08	4.61E-11
01A09	2.39E-08	4.84E-11
02B01	2.14E-08	5.18E-11
02H01	3.56E-08	5.42E-11
02H04	3.11E-08	5.99E-11
02A11	2.52E-08	6.06E-11
01E10	1.85E-08	6.23E-11

10

20

30

40

【 0 2 1 3 】

【表 1 - 4】

構築物の名称	ヒト BCMA KD (M)	TDCC EC50 (M)
02D09	2.89E-08	6.73E-11
01F08	2.14E-08	7.12E-11
01F03	1.50E-08	7.64E-11
02H11	2.75E-08	7.75E-11
01C07	1.98E-08	8.33E-11
01B08	2.56E-08	8.76E-11
01B03	2.62E-08	9.64E-11
01H01	3.59E-08	1.18E-10
02B12	2.52E-08	1.24E-10
01G10	4.19E-08	1.43E-10
01A04	3.75E-08	1.59E-10
01B07	4.39E-08	1.74E-10
01C10	4.64E-08	2.08E-10
01F02	4.13E-08	2.25E-10
01B02	1.88E-08	3.59E-10
01F12	4.05E-08	3.92E-10
01G09	8.78E-08	4.41E-10
01D10	5.39E-08	4.53E-10
01F09	5.28E-08	9.45E-10

10

20

30

【0 2 1 4】

ND : 判定されず。

【0 2 1 5】

分子 01H08、01F07、01H06、02G02、02B05、01C01、02F02、02E05、01E08、02C01、02E06、02B06、02F04、01G08、02C06、01H09、01F04、01D02、02D11、01A07、02C03、02F07、01E04、02H09、01E03、02F05、01B05、01C05、02F12、01H11、02G06、01E06、01G11、02A05、01A08、02G05、01B09、01G01、01B06、01F10、01E05、02G01、01A06、02B04、01D06、02B07、02B11、01H04、01D03、01A05、02F11、01D04、01B04、02C05、02E03、01D05、01C04、01E07、01G06、02F06、01B01、01D07、02A08、01A02、02G11、01G04、02F03、01C06、01A01 では、TDCC の効力が少なくとも 2 倍増加しており、

40

50

また、親 C D R 、 2 5 3 B H 1 0 を持つ分子と比べて親和性の増加が示された。

【 0 2 1 6 】

分子 0 1 H 0 8 、 0 1 F 0 7 、 0 1 H 0 6 、 0 2 G 0 2 、 0 2 B 0 5 、 0 1 C 0 1 、 0 2 F 0 2 、 0 2 E 0 5 、 0 1 E 0 8 、 0 2 C 0 1 、 0 2 E 0 6 、 0 2 B 0 6 、 0 2 F 0 4 、 0 1 G 0 8 、 0 2 C 0 6 、 0 1 H 0 9 、 0 1 F 0 4 、 0 1 D 0 2 、 0 2 D 1 1 、 0 1 A 0 7 、 0 2 C 0 3 、 0 2 F 0 7 、 0 1 E 0 4 、 0 2 H 0 9 、 0 1 E 0 3 、 0 2 F 0 5 、 0 1 B 0 5 、 0 1 C 0 5 、 0 2 F 1 2 、 0 1 H 1 1 、 0 2 G 0 6 、 0 1 E 0 6 、 0 1 G 1 1 、 0 2 A 0 5 、 0 1 A 0 8 、 0 2 G 0 5 、 0 1 B 0 9 では、 T D C C の効力が少なくとも 1 0 倍増加しており、また、親 C D R 、 2 5 3 B H 1 0 を持つ分子と比べて親和性の増加が示された。

10

【 0 2 1 7 】

陰性対照としてこれらアッセイに含まれる抗 G F P 三重特異性分子には、検出可能な B C M A 結合も、 T D C C アッセイにおける細胞生存率に対する効果もなかった（図示せず）。

【 0 2 1 8 】

実施例 2

J e k o 1 、 M O L P 8 、 および O P M 2 細胞に対する、本開示に係る三重特異性タンパク質を標的とする典型的な B C M A の、結合および細胞毒性活性を評価する方法

【 0 2 1 9 】

タンパク質產生

【 0 2 2 0 】

リーダー配列が先行し、 6 × ヒスチジンタグが後続する、本開示に係る B C M A 結合タンパク質を含む B C M A 標的三重特異性分子の配列（ S E Q I D N O : 4 7 1 ）を、前述のベクターと方法を用いて発現させたが（ R u n n i n g D e e r a n d A l l i s o n , 2 0 0 4 . B i o t e c h n o l P r o g . 2 0 : 8 8 0 - 9 ） 、例外として、脂質ベースの試薬と非線形化プラスミド D N A を細胞トランスフェクションに使用した。組み換え三重特異性タンパク質を、親和性クロマトグラフィー、イオン交換、および / またはサイズ排除クロマトグラフィーを使用して精製した。精製されたタンパク質を、理論的な吸光係数と吸光光度法を使用して定量した。クマシ染色された S D S - P A G E の画像は、タンパク質の純度を実証する（図 3 ）。

20

【 0 2 2 1 】

細胞毒性アッセイ

【 0 2 2 2 】

ヒト T 細胞依存性細胞毒性（ T D C C ）アッセイを使用して、 T 細胞に腫瘍細胞を死滅させる、三重特異性分子を含む T 細胞エンゲージャー（ e n g a g e r s ）の能力を測定した（ N a z a r i a n e t a l . , 2 0 1 5 . J . B i o m o l S c r e e n . 2 0 : 5 1 9 - 2 7 ） 、このアッセイにおいて、 T 細胞および標的癌細胞株の細胞を、 3 8 4 ウエルのプレート中で 1 0 : 1 の比率で混合し、試験される可変量の三重特異性タンパク質を加える。腫瘍細胞株を操作して、ルシフェラーゼタンパク質を発現させる。 4 8 時間後、残る生存可能な腫瘍細胞を定量するために、 S t e a d y - G l o (登録商標) L u m i n e s c e n t A s s a y (P r o m e g a) を使用した。

30

【 0 2 2 3 】

本研究において、精製されたタンパク質の滴定を T D C C アッセイ（ T 細胞依存性細胞毒性試験）に加えて、抗 B C M A 単一ドメイン抗体が、 T 細胞と、 B C M A を発現する J e k o 1 、 M O L P 8 、 および O P M 2 がん細胞株との間にシナプスを形成できるかどうかを評価した。 J e k o 1 は B 細胞リンパ腫細胞株である。 M O L P - 8 は骨髄細胞株である。 O P M - 2 はヒト骨髄細胞株である。

【 0 2 2 4 】

細胞の生存率を 4 8 時間後に測定した。三重特異性タンパク質が T 細胞死滅を媒介したことを確認した。図 4 は、陰性対照と比較した、検査タンパク質を用いる細胞生存率アッセイの一例を示す。他の様々な三重特異性タンパク質の T D C C 活性に対する E C 5 0 を、

40

50

以下の表 2 に列挙する。陰性対照としてこれらアッセイに含まれる抗 G F P 三重特異性分子には、細胞生存率に対する効果はなかった（図示せず）。

【0225】

【表2】

表2：TriTAC フォーマット（抗標的（BCMA）：抗アルブミン：抗 CD3 結合ドメイン）中の三重特異性タンパク質を標的とする選択 BCMA に対する 3 つの細胞株の TDCC EC₅₀ 値

構築物の名称	Jeko1 EC ₅₀ (M)	MOLP-8 EC ₅₀ (M)	OPM-2 EC ₅₀ (M)
BH2T TriTAC	3.2E-10	2.0E-10	1.6E-10
01F07 TriTAC	5.3E-12	1.5E-12	4.4E-12
01F07-M34Y TriTAC	5.6E-12	1.5E-12	3.6E-12
01F07-M34G TriTAC	9.0E-12	2.2E-12	5.6E-12
01G08 TriTAC	1.5E-11	2.5E-12	6.9E-12
01H08 TriTAC	4.0E-12	9.4E-13	3.1E-12
02B05 TriTAC	8.3E-12	2.5E-12	6.5E-12
02B06 TriTAC	1.1E-11	2.8E-12	9.7E-12
02E05 TriTAC	1.1E-11	3.3E-12	1.2E-11
02E06 TriTAC	9.1E-12	2.4E-12	7.4E-12
02F02 TriTAC	8.2E-12	3.5E-12	1.0E-11
02F04 TriTAC	1.0E-11	2.5E-12	7.3E-12
02G02 TriTAC	1.1E-11	2.8E-12	6.6E-12
02G02-M34Y TriTAC	1.1E-11	5.6E-12	6.2E-12
02G02-M34G TriTAC	1.2E-11	4.0E-12	7.1E-12

【0226】

結合親和性

【0227】

本試験において、本開示に係る B C M A 結合タンパク質を含む三重特異性タンパク質を標的とする B C M A のヒト B C M A タンパク質の結合親和性を判定した。

【0228】

10

20

30

40

50

【表3】

表3：本開示に係るBCMA結合タンパク質を含む、精製された標的化三重特異性タンパク質の結合親和性

構築物の名称	ヒトBCMA K _D (M)
01F07-M34Y TriTAC	3.0E-09
01F07-M34G TriTAC	6.0E-09
02B05 TriTAC	6.0E-09
02G02-M34Y TriTAC	5.0E-09
02G02-M34G TriTAC	7.0E-09

10

【0229】

図3、図4、表2、および表3のデータは、BCMA標的三重特異性タンパク質が発言され、90%を超える純度に精製され得ることを示す。精製されたタンパク質は、親のBCMA標的配列を持つ三重特異性タンパク質に比べて約13~213倍多くの有力なTDC活性を示す。精製された三重特異性タンパク質は、約3~7nMの親和性を持つBCMAに結合する。

20

【0230】

実施例3

異種移植片腫瘍モデル

【0231】

本明細書に記載される典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質を、異種移植片モデルにおいて評価した。

30

【0232】

0日目、NCGマウスの皮下にRPMI-8226細胞を接種させ、正常ヒト末梢血単核球(PBMC)を腹腔内に移植した。典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質による処置(02B05)(SEQ ID NO:520)も、0日目に開始した(qd×10)(10日間、一日一回)。三重特異性タンパク質02B05、または対照としてビヒクルの投与量は、5μg/kg、50μg/kg、または500μg/kgであった。腫瘍容積を25日間判定した。図30に示すように、平均の腫瘍容積は、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質(02B05)(50μg/kg、または500μg/kg)で処置したマウスのほうが、ビヒクルまたは低量のBCMA三重特異性タンパク質(02B05)(5μg/kg)で処置したマウスよりも著しく少なかった。

【0233】

0日目、NCGマウスの皮下にJekoo1細胞を接種させ、正常ヒト末梢血単核球(PBMC)を腹腔内に移植した。典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質による処置(02B05)(SEQ ID NO:520)を、3日目に開始した(qd×10)(10日間、一日一回)。三重特異性タンパク質02B05、または対照としてビヒクルの投与量は、5μg/kg、50μg/kg、または500μg/kgであった。腫瘍容積を25日間判定した。図31に示すように、平均の腫瘍容積は、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質(02B05)(500μg/kg)で処置したマウスのほうが、ビヒクルまたは低投与量のBCMA三重特異性タンパク質(02B05)(5μg/kgまたは50μg/kg)で処置したマウスよりも著しく少なかった。

40

【0234】

実施例4

多発性骨髄腫への、本開示のBCMA三重特異性抗原結合タンパク質の投与に対する概念

50

実証臨床試験プロトコル

【0235】

これは、多発性骨髄腫に対する処置として、実施例1のBCMA三重特異性抗原結合タンパク質を試験するための第I/I相臨床試験である。

【0236】

研究成果：

【0237】

一次：以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質の最大耐用量

【0238】

二次：以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質のインビボでの反応が臨床反応に関連するかどうかの判定

10

【0239】

第I相

【0240】

最大耐用量(MTD)は、試験の第I相のセクションで判定される。

【0241】

1.1 最大耐用量(MTD)は、試験の第I相のセクションで判定される。

【0242】

1.2 適格基準を満たす患者は、以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質の試験にエントリーする。

20

【0243】

1.3 目標は、参加者に重度または対処不可能な副作用を引き起こすことなく安全に投与可能な、以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質の最大投与量を同定することである。与えられる投与量は、先の試験に登録された参加者の数、および、投与量に対してどれほど十分に耐性があるかに依存する。全ての参加者が同じ投与量を受けるとは限らない。

【0244】

第II相

【0245】

2.1 続く第II相のセクションでは、以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質の治療薬による治療の結果が少なくとも20%の反応率となるかどうかを判定することを目標として、MTDにて処置が行われる。

30

【0246】

第II相に対する一次成果---以前の実施例のBCMA標的三重特異性タンパク質の治療の結果、患者の少なくとも20%が臨床反応（爆発的な反応、軽微な反応、部分的な反応、または完全な反応）を達成するかどうかを判定する

【0247】

適格性

【0248】

試験に参加するための適格基準は以下のとおりである：

40

【0249】

多発性骨髄腫を抱える、および重症のまたは切迫した合併症（例えば、切迫した病的骨折、高カルシウム血症、腎不全）のない、以前に処置されていない患者。低度または中度の腫瘍を抱える無症状の患者はすべて、適格である。

【0250】

高度の腫瘍、徵候的または切迫した骨折、高カルシウム血症（調整カルシウム > 11.5 mg%）、貧血症（Hgb < 8.5 g/m/dl）、腎不全（クレアチニン > 2.0 mg/dl）、高血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ > 300 U/L）、または形質細胞性白血病（ > 1000 / uL）を抱える患者は、不適格である。

【0251】

50

明らかな感染症、または原因不明の発熱は、処置の前に解決されねばならない。適切な肝機能 (SGPT、ビリルビン、およびLDHを含む) が必要とされる。

【0252】

患者は、1以下のZubrodパフォーマンスを有していなければならない。

【0253】

患者は、自身がこの試験の調査性質を承知していることを示すインフォームドコンセントを画面で提供しなければならない。

【0254】

平均余命は1年を超えていなければならない。

【0255】

特発性単一クローニ性高ガンマグロブリン血症および非分泌性多発性骨髄腫を抱える患者は、不適格である。事前の治療が局所的な放射線療法、-IFN、またはATRAによってのみ行われた患者は、適格である。事前に高用量のグルココルチコイドまたはアルキル化剤を受けた患者は、適格ではない。

【0256】

実施例5

本開示の典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質を用いる、ヒトおよびカニクイザルのBCMA、CD3、およびアルブミンに対する親和性測定

【0257】

この試験の目的は、ヒトBCMA、カニクイザルBCMA、ヒトCD3、カニクイザルCD3、ヒトアルブミン、カニクイザルアルブミン、およびマウスアルブミンに対する、本開示の典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質(02B05)(SEQ ID NO:520)の親和性を評価することであった。親和性を、Octetの器機を使用して測定した。これらの測定のために、先ずstreptavidin先端に、2.5nMのヒトBCMA-Fc、2.5nMのカニクイザルBCMA-Fc、2.5nMのヒトCD3-Fc、2.5nMのカニクイザルCD3-Fc、50nMのヒト血清アルブミン(HSA)、50nMのカニクイザル血清アルブミン、または50nMのマウス血清アルブミンを充填した。続いて、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質02B05を、先端によりインキュベートし、会合期間(association period)の後、先端を緩衝液に動かして、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質(02B05)の解離を可能にした。ヒトおよびカニクイザルのBCMAおよびCD3への結合に対する親和性を、15mg/mlのヒト血清アルブミンの存在下で測定した。これらの試験から算出された平均KD値を表4に提供する(nは独立した測定の数を示し、n/dは検査条件下で結合が検出されないことを示す)。ヒトBCMA、ヒトCD3、カニクイザルCD3、ヒト血清アルブミン、カニクイザル血清アルブミン、およびマウス血清アルブミンへの結合が検出された。検査条件下では、カニクイザルBCMAへの結合は検出されなかった。

【0258】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4: タンパク質リガンドへの典型的な BCMA 標的化三重特異性タンパク質 02B05 に対する、測定された KD 値

タンパク質リガンド	種	K _D (nM)	n
BCMA	ヒト	2.4 ± 0.2	2
	カニクイザル	n/d	2
CD3ε	ヒト	8 ± 1	2
	カニクイザル	7.8 ± 0.4	2
アルブミン	ヒト	6 ± 1	3
	カニクイザル	7.5	1
	マウス	76	1

10

20

30

40

【0259】

実施例 6

本開示の典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質のヒト T 細胞結合能力

【0260】

典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質 0 2 B 0 5 (S E Q I D N O : 5 2 0) を、精製された T 細胞に結合する能力について検査した。簡単に、B C M A 三重特異性タンパク質またはリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) を、4 つの異なる匿名のヒトドナーから精製された T 細胞によりインキュベートした。未結合のタンパク質の洗浄後、T 細胞を、A 1 e x a F l u o r 6 4 7 抱合抗体でインキュベートし、この抗体は、0 2 B 0 5 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質中の抗アルブミンのドメインを認識する。その後、T 細胞をフローサイトメトリーにより分析する。0 2 B 0 5 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質でインキュベートされたヒト T 細胞には、P B S でインキュベートされた細胞に比べて、A 1 e x a F l u o r 6 4 7 に関連付けられる顕著な推移があったことが、観察された。結果を図 5 A、5 B、5 C、および 5 D に示す。結論として、この試験は、典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質がヒト T 細胞に結合可能であったことを示した。

【0261】

実施例 7

本開示の典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質が B C M A 発現細胞に結合する能力

【0262】

典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質 0 2 B 0 5 (S E Q I D N O : 5 2 0) を、B C M A 発現細胞に結合する能力について検査した。簡単に、0 2 B 0 5 B C M A の三重特異性抗原結合性タンパク質を、B C M A を発現する細胞株 (N C I - H 9 2 9 ; E J M ; R P M I - 8 2 2 6 ; O P M 2) 、または B C M A を欠く細胞株 (N C I - H 5 1 0 A ; D M S - 1 5 3) でインキュベートした。これら細胞中の B C M A R N A の発現を、図 6 A - F に列挙される F P K M 値 (1 0 0 万 キロベースごとのフラグメント) によ

50

り示す：RNA FPKM値は、Cancer Cell Line Encyclopedia (Broad Institute, Cambridge, MA USA) からのものである。未結合のタンパク質の洗浄後、細胞を、Alexa Fluor 647 抱合抗体でインキュベートし、この抗体は、02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質中の抗アルブミンのドメインを認識する。その後、細胞をフローサイトメトリーにより分析する。陰性対照として、細胞を、三重特異性タンパク質標的化GFPでインキュベートした。BCMA RNAを発現し、かつBCMA三重特異性タンパク質でインキュベートされた細胞には、GFP三重特異性タンパク質でインキュベートされた細胞に比べて Alexa Fluor 647 染色に関連付けられる顕著な推移があった（図6A、6B、6D、および6Eにおけるように）。しかし、BCMA RNAを欠く細胞は、BCMA三重特異性タンパク質およびGFP三重特異性タンパク質による同等の Alexa Fluor 647 染色をもたらした（図6Cと6Fに見られるように）。ゆえに、この試験は、典型的なBCMA三重特異性抗原結合が、BCMAを発現する細胞に選択的に結合可能であったことを示した。

【0263】

実施例8

典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質がBCMAを発現する癌細胞のT細胞死滅を媒介する能力

【0264】

典型的なBCMA三重特異性タンパク質02B05 (SEQ ID NO: 520)を、T細胞にBCMA発現細胞を死滅させる能力について、ヒト血清アルブミン(HSA)の有無にかかわらず、標準TDCCアッセイを使用して検査した。典型的なBCMA三重特異性タンパク質は抗アルブミンドメインを含んでるので、この実験を行い、アルブミンへの結合により、BCMA三重特異性抗原結合タンパク質がT細胞にBCMA発現細胞を死滅させるのを妨げないことを確認した。5つのBCMA発現細胞を検査した：EJM、Jeko、OPM2、MOLP8、およびNCI-H929。EJM細胞の実験に対する代表的なデータを図7に示す。観察されたものは、EJM細胞の生存率が、ヒト血清アルブミン(HSA)の有無にかかわらず典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質の量の増加につれて減少した一方、対照のGFP三重特異性タンパク質は細胞生存率に影響を及ぼさなかつたことであった。アルブミンの存在下で、より高濃度のBCMA三重特異性タンパク質がEJM細胞の生存率の減少に必要であった。HSAの存在下または不在下での、EJM細胞、同様にJeko、OPM2、MOL8、およびNCI-H929細胞に対するBCMA三重特異性タンパク質による細胞死滅に関するEC₅₀値を、表5に提供する。5つすべての細胞株では、典型的な02B05 BCMAの三重特異性抗原結合タンパク質は、HSAの存在下でT細胞に標的細胞を死滅させた。

【0265】

【表5】

表5：5つの異なるBCMA発現細胞株を伴うヒト血清アルブミンの存在下または不在下での典型的なBCMA標的化三重特異性タンパク質のTDCC EC₅₀値

細胞株	HASなしのEC ₅₀ (pM)	HASありのEC ₅₀ (pM)
EJM	1.0	53
Jeko	8.3	662
OPM2	6.5	328
MOLP8	2.5	388
NCI-H929	6.7	194

【0266】

10

20

30

40

50

実施例 9

標的細胞とエフェクター細胞とのより小さな比率を用いた、B C M A を発現する癌細胞の T 細胞死滅を媒介する、典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質の能力

【 0 2 6 7 】

標準 T D C C アッセイ（実施例 1 に記載されるような）において、1 の標的細胞（E J M 細胞または O P M 2 細胞）と 10 のエフェクター細胞（T 細胞）との比率を、48 時間のアッセイに使用する。この実験において、標的細胞とエフェクター細胞とのより小さな比率を用いて T 細胞に標的細胞を死滅させる、典型的な B C M A 三重特異性タンパク質 02 B 05 (SEQ ID NO: 520) の能力を、検査した。より少数のエフェクター細胞の使用時に少数の死滅が観察されることが予測された。B C M A を発現する 2 つの細胞株、E J M と O P M 2 を、1:1、1:3、および 1:10 の標的細胞とエフェクター細胞との比率を用いて検査し、実験を 15 mg / ml の H S A の存在下で行った。三重特異性タンパク質を標的とする G F P は、陰性対照として使用された。この実験のデータを、図 8 (E J M 細胞での T D C C アッセイ) と図 9 (O P M 2 細胞での T D C C アッセイ) に示す。予想通りに、標的細胞のほぼ完全な死滅を、1:10 の標的細胞とエフェクター細胞との比率と共に観察した。死滅の量は、エフェクター細胞の減少により減少した。各比率での細胞死滅に関する E C 50 値を表 6 に列挙する (n / d は、不十分な死滅を観察することで E C 50 値を算出したことを示す)。より少数のエフェクター細胞しか存在しない場合、E C 50 値は増大した。ゆえに、予想通りに、標的細胞に対するエフェクター細胞の数の減少により、B C M A 三重特異性タンパク質の T D C C 活性は減少した。

10

20

【 0 2 6 8 】

【表 6】

表 6: (15mg/ml の HSA の存在下で試験される) 標的細胞 (EJM 細胞) とエフェクター細胞 (T 細胞) との様々な比率での、典型的な BCMA 標的化三重特異性タンパク質 (02B05) に関する TDCC EC₅₀ 値

標的細胞: T 細胞の比率	OPM2 EC ₅₀	
	EJM EC ₅₀ (pM)	(pM)
1:10	154	371
1:3	523	1896
1:1	1147	n/d

30

【 0 2 6 9 】

実施例 10

標的細胞とエフェクター細胞とのより小さな比率を用いた、経時的研究における、B C M A を発現する癌細胞の T 細胞死滅を媒介する、典型的な B C M A 標的三重特異性タンパク質の能力

40

【 0 2 7 0 】

標準 T D C C アッセイ（実施例 1 ）において、1 の標的細胞 O P M 2 と 10 のエフェクター細胞（T 細胞）との比率を、48 時間のアッセイに使用する。この実験において、時間経過を、標的細胞（E J M 細胞）とエフェクター細胞（T 細胞）との 1:1 の比率を使用して実行した。時間の増加により、1:1 の比率が標的細胞死滅をもたらすことが予想された。実験を、15 mg / ml の H S A の存在下で実行した。三重特異性タンパク質を標的とする G F P を、陰性対照として使用した。標的細胞生存率を、1:1 の比率での標的細胞および効果細胞のインキュベーションの後 1 日目、2 日目、3 日目、および 4 日目に、典型的な 02B05 B C M A 三重特異性抗原結合タンパク質および 15 mg / ml の

50

HSA、またはGFP標的三重特異性タンパク質および15mg/mlのHSAの存在下で、測定した。標的細胞死滅を1日目に観察できなかつたが、BCMA三重特異性抗原結合タンパク質の存在下では他のすべての時点で死滅が観察され、死滅の量は時間と共に増加する（図10）。GFP標的三重特異性タンパク質では、死滅は観察されなかつた。各日における細胞死滅に対し算出されたEC₅₀値を表7に提供する（n/dは、不十分な死滅をすることでEC₅₀値を判定したことを示す）。この試験から導いた結論は、典型的な02B05 BCMA三重特異性タンパク質は、少数のエフェクター細胞でT細胞に死滅を導かせることができたが、より完全な死滅にはより多くの時間が必要であった。

【0271】

10

【表7】

表7：様々な時点での、（15mg/mlのHSAの存在下で試験される）標的細胞（EJM細胞）とエフェクター細胞（T細胞）との1:1の比率での、典型的なBCMA標的化三重特異性タンパク質（02B05）に関するTDCC EC₅₀値

EC ₅₀ (pM)	
1日目	n/d
2日目	1859
3日目	1420
4日目	1012

20

【0272】

実施例11

ヒトT細胞にBCMA発現細胞を死滅させる、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質の能力

30

【0273】

典型的なBCMA三重特異性タンパク質02B05（SEQ ID NO: 520）を、4つの異なる匿名のヒトドナー由来のT細胞にBCMA発現細胞を死滅させる能力について、15mg/mlのヒト血清アルブミン（HSA）の存在下で、実施例1に記載されるような標準TDCCアッセイを使用して検査した。BCMA発現細胞株は、EJM、NCI-H929、OPM2、およびRPMI8226であった。陰性対照として、BCMA発現を欠く2つの細胞株、OVCA-R8とNCI-H510Aも、TDCCアッセイにおいて検査された。対照のGFP標的三重特異性タンパク質も陰性対照として使用した。4つのBCMA発現細胞株、および4つすべてのT細胞ドナーでは、細胞生存率は、BCMA三重特異性タンパク質の量の増加により減少したが、GFP三重特異性タンパク質では減少しなかつた（図11、12、13、および14）。細胞死滅に関するEC₅₀値を表8に提供する。典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質は、BCMA発現を欠く細胞株の死滅を導かなかつた（図15および16）。ゆえに、典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質は、多数のドナー由来のT細胞に、様々なBCMA発現細胞株を死滅させることができたことを、推論した。

40

【0274】

50

【表 8】

表 8: 15mg/ml の HSA の存在下での、4つの BCMA 発現細胞株および4つの T 細胞ドナーでの TDCC アッセイからの、典型的な 02B05 BCMA 三重特異性タンパク質の EC₅₀ 値

	EC50 (pM)			
	H929	OPM2	RPMI8226	EJM
ドナー-02	169	250	275	151
ドナー-35	113	199	371	121
ドナー-81	124	265	211	143
ドナー-86	239	416	543	191

【0275】

実施例 12

カニクイザル T 細胞に BCMA 発現細胞を死滅させる、典型的な BCMA 標的三重特異性タンパク質の能力

【0276】

典型的な BCMA 標的三重特異性タンパク質 02B05 (SEQ ID NO: 520) を、15mg/ml のヒト血清アルブミン (HSA) の存在下で、カニクイザル由来の T 細胞に BCMA 発現細胞を死滅させる能力について検査した。実験条件は実施例 1 に記載の条件と同じであるが、例外としてカニクイザル由来の末梢血単核球 (PBMC) を T 細胞のソースとして使用した。2つの BCMA 発現細胞株、RPMI8226 と NCI-H929 を検査した。図 17 と 18 に示されるように、BCMA 三重特異性タンパク質は、カニクイザル PBMC に存在する T 細胞に、2つの BCMA 発現細胞株を死滅させることができた。細胞死滅に関する EC₅₀ 値を表 9 に列挙する。GFP 三重特異性タンパク質は、BCMA 発現細胞の生存率に影響を及ぼさなかった。ゆえに、(実施例 5 に示されるような) カニクイザル CD3 に結合可能な BCMA 発現三重特異性タンパク質は、カニクイザル T 細胞に、ヒト BCMA を発現する細胞を死滅させることができる。

【0277】

【表 9】

表 9: 15mg/ml の HSA の存在下での、2つの細胞株および2つのカニクイザル PMBC ドナーでの TDCC アッセイからの、BCMA 三重特異性タンパク質の EC₅₀ 値

	EC ₅₀ (pM)	
	RPMI8226	NCI-H929
ドナー-G322	3654	1258
ドナー-GA33	1003	288

【0278】

実施例 13

典型的な BCMA 三重特異性抗原結合タンパク質および標的腫瘍細胞に媒介された、T 細

10

20

30

40

50

胞活性化の誘導

【0279】

典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質02B05 (SEQ ID NO: 520)を、BCMA発現細胞の存在下でT細胞を活性化させる能力について検査した。BCMA発現細胞株は、EJM、OPM2、および RPMI 8226 であった。陰性対照として、BCMA発現を欠く2つの細胞株、OVCA8とNCI-H510Aも含めた。T細胞を、4つの異なる匿名のヒトドナーから得た。アッセイを、実施例1に記載されるような標準T D C C アッセイの条件を使用して設定したが、例外として、アッセイを96ウェルのフォーマットに合わせて、15mg/mlのHSAの存在下で実行した。アッセイの48時間後、T細胞活性化を、T細胞表面上のT細胞活性化バイオマーカーCD25およびCD69の発現を測定するためにフローサイトメトリーを使用して、評価した。典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質の増加により、CD69およびCD25の発現の増加が、BCMA発現細胞での共培養時にT細胞上で観察された(図19-24に示されるように)。ゆえに、対照GFP三重特異性タンパク質(図19-24に示されるような)、またはBCMA発現のない標的細胞(図25-28に示されるような)では活性化がほとんど~全く観察されなかったので、観察された発現の増加は、典型的な02B05 BCMAの三重特異性抗原結合タンパク質内のBCMA結合配列とBCMAとの相互作用に依存するものであった。それゆえ、典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質は、BCMA発現細胞を含有する共培養中のT細胞を活性化した。この結論を追加データにより支持する。例えば、サイトカイン、TNFの発現は、濃度を増加させた典型的な02B05 BCMA三重特異性抗原結合タンパク質、または陰性対照GFP三重特異性タンパク質により処置された、T細胞およびBCMA発現標的細胞の共培養から集めた培地で測定された。共培養を、15mg/mlのHSAを補足した、(実施例1に記載されるような)標準T D C C アッセイの条件を使用して設定した。TNFを、電気化学発光アッセイ(Meso Scale Discovery)を使用して測定した。TNF発現の強固な誘導を、GFP三重特異性タンパク質ではなく、典型的な02B05 BCMA標的三重特異性タンパク質において観察した(図29)。この結果によりさらに、典型的な02B05 BCMA標的三重特異性タンパク質が、BCMA発現細胞を含有する共培養中のT細胞を活性化したことが裏付けられる。

【0280】

実施例14

本開示の典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質の薬物動態

【0281】

カニクイザルに、0.01mg/kg、0.1mg/kg、または1mg/kgで、単回静脈内投与量の典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質(02B05) (SEQ ID NO: 520)を投与した。投与群ごとに2匹の動物が含まれた。投与後、結成サンプルを集め、2つの異なる電気化学発光アッセイにより分析した。一方のアッセイは、捕捉試薬としてビオチン化CD3を使用し、スルホタグ付けした(sulfotagged)BCMAにより検出した(機能的アッセイと称される)。他方のアッセイは、捕捉試薬として、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質中の抗アルブミンのドメインを認識するビオチン化抗体、および、検出試薬として、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質中の抗CD3結合ドメインを認識するスルホタグ付けされた抗体(すなわち抗イディオタイプ抗体)を使用した。電気化学発光アッセイの結果を図32にプロットする。図32に見られるように、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質は、投与の504時間後でも、カニクイザル血清サンプル中で検出された。典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質を、スルホタグ付けしたBCMA(図32における用語「機能的」を使用して標識された線)、および、抗イディオタイプ抗体(図32における用語「抗イディオタイプ」を使用して標識された線)の両方によって同定した。

【0282】

典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質が、T細胞にBCMA発現EJM細胞を死滅

10

20

30

40

50

させる能力を保持したことを確認するために、インビボ投与後、168時間の時点の血清サンプルを、BCMA標的三重特異性タンパク質にさらされていないカニクイザル由来の16.7%の血清の存在下で、(実施例1に記載されるような)TDCCAッセイにおいて検査し、(図33に示されるような)電気化学発光アッセイを使用して判定されたタンパク質濃度を使用して、典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質を滴定した。新たに希釈された典型的な02B05 BCMA三重特異性タンパク質を、168時間で検査力ニクイザルから集めたBCMA三重特異性タンパク質と比較した。GFP三重特異性タンパク質を陰性対照として含めた。この試験は、検査カニクイザルの血清から集めた典型的なBCMA標的三重特異性タンパク質が、新たに希釈されたタンパク質と同じ活性を有しており、血清サンプル中のタンパク質が、T細胞にBCMA発現標的細胞を死滅させる能力を保持したことを、実証した。

【0283】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されるものであることは、当業者に明らかであろう。多数の変形、変更、および置き換えは、本発明から逸脱することなく、当業者によって現在想到されるものである。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法と構造は、それにより包含されることが、意図されている。

【0284】

10

20

30

40

50

【表 10 - 1】

配列表

SEQ ID NO:	説明	配列
1.	典型的な CDR1	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ PX ₈ G、ここで X ₁ は T または S で あり ; X ₂ は N, D, または S であり ; X ₃ は I, D, Q, H, V, または E であり ; X ₄ は F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R, または G であり ; X ₅ は S, M, R, または N で あり ; X ₆ は I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, または G であり ; X ₇ は S, T, Y, R, または N であり ; お よび X ₈ は M, G, または Y である
2.	典型的な CDR2	AIX ₉ GX ₁₀ X ₁₁ TX ₁₂ YADSVK、ここで X ₉ は H, N, ま たは S であり ; X ₁₀ は F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, または V であり ; X ₁₁ は S, Q, E, T, K, ま たは D であり ; および X ₁₂ は L, V, I, F, Y, または W である
3.	典型的な CDR3	VPWGX ₁₃ YHPX ₁₄ X ₁₅ VX ₁₆ 、ここで X ₁₃ は D, I, T, K, R, A, E, S, または Y であり ; X ₁₄ は R, G, L, K, T, Q, S, または N であり ; X ₁₅ は N, K, E, V, R, M, または D であり ; および X ₁₆ は Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, または N である
SEQ ID NO:	名称	HCDR1
4.	01A01	TDIFSISPMG
5.	01A02	TNIFSSSPMG
6.	01A03	TNIFSISPGG
7.	01A04	TNIFMISPMG
8.	01A05	TNIFSSSPMG
9.	01A06	TNIFSIRPMG
10.	01A07	TNISSISPMG
11.	01A08	TNIFSSSPMG
12.	01A09	TNIFSITPMG
13.	01B01	TNIPSISPMG
14.	01B02	TNITSISPMG
15.	01B03	TNIFSKSPMG
16.	01B04	TNDFSISPMG
17.	01B05	TNITSISPMG
18.	01B06	TNIFSISPMG
19.	01B07	TNIFSRSPMG

10

20

30

40

【0285】

50

【表 10 - 2】

20.	01B08	TNIESISPMG
21.	01B09	SNIFSISPMG
22.	01B12	TNIFSTSPMG
23.	01C01	TNIVSISPMG
24.	01C02	TNIESISPMG
25.	01C04	TNIPSISPMG
26.	01C05	TNIFSSSPMG
27.	01C06	TNIFSISPMG
28.	01C07	TNIFSIYPMG
29.	01C08	TNIFSNSPMG
30.	01C10	TNISSISPMG
31.	01D02	TNIVSISPMG
32.	01D03	TNIFSNSPMG
33.	01D04	TNITSISPMG
34.	01D05	TNIFSDSPMG
35.	01D06	TNIFSRSPMG
36.	01D07	TNIFSASPMG
37.	01D10	TNIFSASPMG
38.	01E03	TNITSISPMG
39.	01E04	TNIASISPMG
40.	01E05	TNIFSRSPMG
41.	01E06	TNIFSLSPMG
42.	01E07	TNIPSISPMG
43.	01E08	TNIFSQSPMG
44.	01E10	TNIESISPMG
45.	01F02	TNIFSHSPMG
46.	01F03	TNIFSESPMG
47.	01F04	TNIDSISPMG
48.	01F05	TNIFSSSPMG
49.	01F07	TNIFSTSPMG
50.	01F08	TNITSVSPMG
51.	01F09	TNISSISPMG
52.	01F10	SNIFSISPMG
53.	01F12	TNIFRISPMG

10

20

30

40

【0286】

【表 10 - 3】

54.	01G01	TNIVSISPMG
55.	01G04	TNIDSISPMG
56.	01G06	TNIFSRSPMG
57.	01G08	TNIQSISPMG
58.	01G09	TNIFNISPMG
59.	01G10	TNEFSISPMG
60.	01G11	TNIPSISPMG
61.	01H01	TNIGSISPMG
62.	01H04	TNIFSKSPMG
63.	01H05	TNIFSITPMG
64.	01H06	TSDFSISPMG
65.	01H08	TNIMSISPMG
66.	01H09	TNIMSISPMG
67.	01H10	TNIPSISPMG
68.	01H11	TNIFSTSPMG
69.	02A04	TNIFSQSPMG
70.	02A05	TNIASISPMG
71.	02A07	TNIFSKSPMG
72.	02A08	TNIFSRSPMG
73.	02A11	TNHFSISPMG
74.	02B01	TNIFSNSPMG
75.	02B04	TNIFSTSPMG
76.	02B05	TNIFSISPYG
77.	02B06	TNIFSNSPMG
78.	02B07	TNIFSSSPMG
79.	02B11	TNIVSISPMG
80.	02B12	TNISSISPMG
81.	02C01	TNIISISPMG
82.	02C03	TNIASISPMG
83.	02C05	TNIFSESPMG
84.	02C06	TNIFSTSPMG
85.	02D06	TNISSISPMG
86.	02D09	TNVVSISPMG
87.	02D11	TNEFSISPMG

10

20

30

40

【0287】

【表 10 - 4】

88.	02E03	TNIFSNSPMG
89.	02E05	TNIFSRSPMG
90.	02E06	TNIFSDSPMG
91.	02E09	TNDFSISPMG
92.	02F02	TNIFSKSPMG
93.	02F03	TNIFSIYPMG
94.	02F04	TNIFSSSPMG
95.	02F05	TNIFSVSPMG
96.	02F06	TNIFSITPMG
97.	02F07	TNIESISPMG
98.	02F11	TNIFSTSPMG
99.	02F12	TNIESISPMG
100.	02G01	TNIFSINPMG
101.	02G02	TNIFSITPMG
102.	02G05	TNITSISPMG
103.	02G06	TNIFSGSPMG
104.	02G07	TNIFSITPMG
105.	02G08	TNIDSISPMG
106.	02G09	TNIFSDSPMG
107.	02G11	TNIDSISPMG
108.	02H01	TNIFSKSPMG
109.	02H04	TNIFSVSPMG
110.	02H05	TNQFSISPMG
111.	02H06	TNIRSIISPMG
112.	02H09	TNIFSRSPMG
113.	02H11	TNITSISPMG
114.	01F07-M34Y	TNIFSTSPYG
115.	01F01-M34G	TNIFSTSPGG
116.	02G02-M34Y	TNIFSITPYG
117.	02G02-M34G	TNIFSITPGG
	名称	CDR2
118.	01A01	AIHGGSTLYADSVK
119.	01A02	AINGFSTLYADSVK
120.	01A03	AIHGSSTLYADSVK

10

20

30

40

【0288】

【表 10 - 5】

121.	01A04	AIHGDSTLYADSVK
122.	01A05	AIHGFSTLYADSVK
123.	01A06	AIHGFSTVYADSVK
124.	01A07	AIHGTSTLYADSVK
125.	01A08	AIHGESTLYADSVK
126.	01A09	AIHGRSTLYADSVK
127.	01B01	AIHGESTLYADSVK
128.	01B02	AISGFSTLYADSVK
129.	01B03	AIHGKSTLYADSVK
130.	01B04	AIHGKSTLYADSVK
131.	01B05	AIHGFETLYADSVK
132.	01B06	AIHGDSTLYADSVK
133.	01B07	AIHGNSTLYADSVK
134.	01B08	AIHGSSTLYADSVK
135.	01B09	AIHGSSTLYADSVK
136.	01B12	AIHGFQTLYADSVK
137.	01C01	AIHGHSTLYADSVK
138.	01C02	AIHGNSTLYADSVK
139.	01C04	AIHGDSTLYADSVK
140.	01C05	AIHGFKTLYADSVK
141.	01C06	AIHGDSTLYADSVK
142.	01C07	AIHGFSTYYADSVK
143.	01C08	AIHGGSTLYADSVK
144.	01C10	AIHGFSTLYADSVK
145.	01D02	AIHGKSTLYADSVK
146.	01D03	AIHGDSTLYADSVK
147.	01D04	AIHGVSTLYADSVK
148.	01D05	AIHGTSTLYADSVK
149.	01D06	AIHGDSTLYADSVK
150.	01D07	AIHGSSTLYADSVK
151.	01D10	AIHGSSTLYADSVK
152.	01E03	AIHGDSTLYADSVK
153.	01E04	AIHGTSTLYADSVK
154.	01E05	AIHGTSTLYADSVK

10

20

30

40

【0289】

【表 10 - 6】

155.	01E06	AIHGDESTLYADSVK
156.	01E07	AIHGQSTLYADSVK
157.	01E08	AIHGDESTLYADSVK
158.	01E10	AIHGKSTLYADSVK
159.	01F02	AIHGTSTLYADSVK
160.	01F03	AIHGNSTLYADSVK
161.	01F04	AIHGFQTLYADSVK
162.	01F05	AIHGFSTWYADSVK
163.	01F07	AIHGFSTIYADSVK
164.	01F08	AIHGPSTLYADSVK
165.	01F09	AIHGHOSTLYADSVK
166.	01F10	AIHGESTLYADSVK
167.	01F12	AIHGDESTLYADSVK
168.	01G01	AIHGDESTLYADSVK
169.	01G04	AIHGNSTLYADSVK
170.	01G06	AIHGFETLYADSVK
171.	01G08	AIHGFETLYADSVK
172.	01G09	AIHGFSTYYADSVK
173.	01G10	AIHGLSTLYADSVK
174.	01G11	AIHGASTLYADSVK
175.	01H01	AIHGQSTLYADSVK
176.	01H04	AIHGQSTLYADSVK
177.	01H05	AIHGTSTLYADSVK
178.	01H06	AIHGFETLYADSVK
179.	01H08	AIHGFSTVYADSVK
180.	01H09	AIHGNSTLYADSVK
181.	01H10	AIHGESTLYADSVK
182.	01H11	AIHGFSTLYADSVK
183.	02A04	AIHGKSTLYADSVK
184.	02A05	AIHGKSTLYADSVK
185.	02A07	AIHGNSTLYADSVK
186.	02A08	AIHGESTLYADSVK
187.	02A11	AIHGSSTLYADSVK
188.	02B01	AIHGRSTLYADSVK

10

20

30

40

【0290】

【表 10 - 7】

189.	02B04	AIHGFSTIYADSVK
190.	02B05	AIHGTSTLYADSVK
191.	02B06	AIHGFSTLYADSVK
192.	02B07	AIHGHOSTLYADSVK
193.	02B11	AIHGDESTLYADSVK
194.	02B12	AIHGFDTLYADSVK
195.	02C01	AIHGASTLYADSVK
196.	02C03	AIHGSSTLYADSVK
197.	02C05	AIHGFTTLYADSVK
198.	02C06	AIHGTSTLYADSVK
199.	02D06	AIHGFSTVYADSVK
200.	02D09	AIHGKSTLYADSVK
201.	02D11	AIHGDESTLYADSVK
202.	02E03	AIHGPSTLYADSVK
203.	02E05	AIHGISTLYADSVK
204.	02E06	AIHGFSTFYADSVK
205.	02E09	AIHGGSTLYADSVK
206.	02F02	AIHGSSTLYADSVK
207.	02F03	AIHGSSTLYADSVK
208.	02F04	AIHGFSTLYADSVK
209.	02F05	AIHGNSTLYADSVK
210.	02F06	AIHGDESTLYADSVK
211.	02F07	AIHGFSTLYADSVK
212.	02F11	AIHGTSTLYADSVK
213.	02F12	AIHGTSTLYADSVK
214.	02G01	AIHGFDTLYADSVK
215.	02G02	AIHGASTLYADSVK
216.	02G05	AIHGNSTLYADSVK
217.	02G06	AIHGNSTLYADSVK
218.	02G07	AIHGDESTLYADSVK
219.	02G08	AIHGDESTLYADSVK
220.	02G09	AIHGFSTLYADSVK
221.	02G11	AIHGSSTLYADSVK
222.	02H01	AIHGSSTLYADSVK

10

20

30

40

【0291】

【表 10 - 8】

223.	02H04	AIHGNSTLYADSVK
224.	02H05	AIHGKSTLYADSVK
225.	02H06	AIHGSSTLYADSVK
226.	02H09	AIHGSSTLYADSVK
227.	02H11	AIHGESTLYADSVK
228.	01F07-M34Y	AIHGFSTIYADSVK
229.	01F01-M34G	AIHGFSTIYADSVK
230.	02G02-M34Y	AIHGASTLYADSVK
231.	02G02-M34G	AIHGASTLYADSVK
	名称	CDR3
232.	01A01	VPWGDYHPRNVA
233.	01A02	VPWGDYHPRNVH
234.	01A03	VPWGDYHPRNVY
235.	01A04	VPWGRYHPRNVY
236.	01A05	VPWGDYHPRNVY
237.	01A06	VPWGDYHPRNVY
238.	01A07	VPWGDYHPGNVY
239.	01A08	VPWGDYHPRKVY
240.	01A09	VPWGSYHPRNVY
241.	01B01	VPWGDYHPRNVA
242.	01B02	VPWGDYHPRNVY
243.	01B03	VPWGDYHPRNVV
244.	01B04	VPWGDYHPRNVK
245.	01B05	VPWGDYHPGNVY
246.	01B06	VPWGEYHPRNVY
247.	01B07	VPWGIYHPRNVY
248.	01B08	VPWGRYHPRNVY
249.	01B09	VPWGDYHPGNVY
250.	01B12	VPWGDYHPRNVV
251.	01C01	VPWGDYHPGNVY
252.	01C02	VPWGRYHPRNVY
253.	01C04	VPWGDYHPRNVY
254.	01C05	VPWGDYHPGNVY
255.	01C06	VPWGKYHPRNVY

10

20

30

40

【0292】

【表 10 - 9】

256.	01C07	VPWGSYHPRNVY
257.	01C08	VPWGDYHPRNVH
258.	01C10	VPWGYYHPRNVY
259.	01D02	VPWGDYHPGNVY
260.	01D03	VPWGDYHPRNVR
261.	01D04	VPWGDYHPRNVQ
262.	01D05	VPWGDYHPRNVY
263.	01D06	VPWGDYHPRNVT
264.	01D07	VPWGDYHPRNVN
265.	01D10	VPWGRYHPRNVY
266.	01E03	VPWGDYHPGNVY
267.	01E04	VPWGDYHPGNVY
268.	01E05	VPWGKYHPRNVY
269.	01E06	VPWGDYHPRNVY
270.	01E07	VPWGDYHPRNVQ
271.	01E08	VPWGDYHPGNVC
272.	01E10	VPWGDYHPRRVY
273.	01F02	VPWGRYHPRNVY
274.	01F03	VPWGTYHPRNVY
275.	01F04	VPWGDYHPGNVY
276.	01F05	VPWGRYHPRNVY
277.	01F07	VPWGDYHPGNVY
278.	01F08	VPWGDYHPTNVY
279.	01F09	VPWGRYHPRNVY
280.	01F10	VPWGDYHPRNVT
281.	01F12	VPWGRYHPRNVY
282.	01G01	VPWGDYHPRRVY
283.	01G04	VPWGDYHPRMVY
284.	01G06	VPWGDYHPRNVL
285.	01G08	VPWGDYHPGNVY
286.	01G09	VPWGRYHPRNVY
287.	01G10	VPWGAYHPRNVY
288.	01G11	VPWGDYHPRNVA
289.	01H01	VPWGDYHPQNVY

10

20

30

40

【0293】

【表 10 - 10】

290.	01H04	VPWGDYHPRNVT
291.	01H05	VPWGRYHPRNVY
292.	01H06	VPWGDYHPGNVY
293.	01H08	VPWGDYHPGNVY
294.	01H09	VPWGDYHPGNVY
295.	01H10	VPWGDYHPRNVY
296.	01H11	VPWGDYHPGNVY
297.	02A04	VPWGDYHPSNVY
298.	02A05	VPWGDYHPGNVY
299.	02A07	VPWGDYHPREVY
300.	02A08	VPWGRYHPGNVY
301.	02A11	VPWGDYHPRVVY
302.	02B01	VPWGDYHPRNVM
303.	02B04	VPWGDYHPLNVY
304.	02B05	VPWGDYHPGNVY
305.	02B06	VPWGDYHPGNVY
306.	02B07	VPWGDYHPRNVT
307.	02B11	VPWGDYHPRNVS
308.	02B12	VPWGDYHPRNVY
309.	02C01	VPWGDYHPGNVY
310.	02C03	VPWGDYHPGNVY
311.	02C05	VPWGDYHPRNVT
312.	02C06	VPWGDYHPGNVY
313.	02D06	VPWGRYHPRNVY
314.	02D09	VPWGDYHPNNVY
315.	02D11	VPWGDYHPGNVY
316.	02E03	VPWGDYHPRNVT
317.	02E05	VPWGDYHPGNVY
318.	02E06	VPWGDYHPGNVY
319.	02E09	VPWGDYHPRNVA
320.	02F02	VPWGDYHPGNVY
321.	02F03	VPWGDYHPKNVY
322.	02F04	VPWGDYHPGNVY
323.	02F05	VPWGKYHPRNVY

10

20

30

40

【0294】

【表 10 - 11】

324.	02F06	VPWGRYHPRNVY	
325.	02F07	VPWGDYHPGNVY	
326.	02F11	VPWGDYHPRNVQ	
327.	02F12	VPWGDYHPGNVY	
328.	02G01	VPWGDYHPRNVS	
329.	02G02	VPWGDYHPGNVY	
330.	02G05	VPWGDYHPGNVY	10
331.	02G06	VPWGDYHPGNVY	
332.	02G07	VPWGDYHPRDVY	
333.	02G08	VPWGDYHPRNVT	
334.	02G09	VPWGDYHPRNVA	
335.	02G11	VPWGDYHPRNVT	
336.	02H01	VPWGDYHPRNVY	
337.	02H04	VPWGDYHPRNVY	
338.	02H05	VPWGDYHPRNVV	
339.	02H06	VPWGDYHPRNVV	
340.	02H09	VPWGDYHPGNVY	
341.	02H11	VPWGDYHPRNVY	
342.	01F07-M34Y	VPWGDYHPGNVY	
343.	01F01-M34G	VPWGDYHPGNVY	
344.	02G02-M34Y	VPWGDYHPGNVY	
345.	02G02-M34G	VPWGDYHPGNVY	20
			30

【0295】

【表 10 - 12】

SEQ ID NO	構築物の 名称	VHH配列
346.	BH2T	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAIHGFTSLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQVTVSS
347.	01A01	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTDIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
348.	02E09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNDFSISPMGWYRQAPG KQRELVAIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSS
349.	01B03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSISPMGWYRQAPG KQRELVAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSS

【0296】

【表10-13】

350.	01B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNDFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVKGQGTQTVSS
351.	02H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNQFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWQGTQTVSS
352.	01A02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSSPMGWYRQAPG KQRELVAAILGFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHWQGTQTVSS
353.	01A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS
354.	01B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWQGTQTVSS
355.	01G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVLWGQGTQTVSS
356.	02C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSESPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFTTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWQGTQTVSS
357.	02G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVAWGQGTQTVSS
358.	01C08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVHWQGTQTVSS
359.	02B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVMWQGTQTVSS
360.	02E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWQGTQTVSS
361.	01D03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVRWGQGTQTVSS
362.	01D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWQGTQTVSS
363.	01H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSKSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWQGTQTVSS
364.	02B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWQGTQTVSS
365.	01A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRKVVWGQGTQTVSS
366.	01B07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGIYHPRNVYWGQGTQTVSS

【0297】

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

367.	01F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSESPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
368.	02F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
369.	02H04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
370.	02A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSKSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
371.	01D05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
372.	01E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
373.	01F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSHSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
374.	02C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPGNVYWGQGTQTVSS
375.	02F11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVQWGQGTQTVSS
376.	01E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSLSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
377.	01A03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPGGWYRQAPGK QRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
378.	02A11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWGQGTQTVSS
379.	01D07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVWQWGQGTQTVSS
380.	01D10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
381.	01A07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPGNVYWGQGTQTVSS
382.	02F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIESISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPGNVYWGQGTQTVSS
383.	02B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSACCASTNIFSISSPYGWYRQAPGK QRELVAAIHGNTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGTYHPGNVYWGQGTQTVSS

10

20

30

40

【0298】

【表 10 - 15】

384.	01E04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIASISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^T STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
385.	02A05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIASISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^K STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
386.	02C03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIASISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^S STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
387.	01E03	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNITSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^D STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
388.	01H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIMSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^N STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
389.	02G05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNITSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^N STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
390.	01C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIVSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^H STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
391.	01D02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIVSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^K STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
392.	02D09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNVVSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^K STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
393.	02C01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIISISPMGWYRQAPGK} QRELVAAIHG ^A STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
394.	02G02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIFSITPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^A STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
395.	01B05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNITSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F ETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
396.	01G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIQSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F ETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
397.	01H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTSDFSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F ETLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
398.	01F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIDSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F QTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
399.	01H08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIMSISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F STVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
400.	02F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS ^{CAASTNIESISPMGWYRQAPG} KQRELVAAIHG ^F STLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS

10

20

30

40

【0299】

【表 10 - 16】

401.	01C05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSSSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
402.	02F04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSSSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
403.	02B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFNSNSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
404.	01F07	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
405.	02B04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
406.	01H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSTSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
407.	02E06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSDSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
408.	01E08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSQSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
409.	02A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSQSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
410.	02A08	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
411.	02E05	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
412.	02H09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSRSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
413.	02G06	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSGSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
414.	01B09	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSPSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS
415.	02F03	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSIYPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPKNVYWGQGTQTVSS
416.	02F02	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIFSKSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGFKTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWGQGTQTVSS

10

20

30

40

【0300】

【表 10 - 17】

417.	02H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSKSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS	
418.	01G10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNEFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS	
419.	02D11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNEFSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS	
420.	01B01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQTVSS	10
421.	01G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQTVSS	
422.	01H10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQTVSS	
423.	01C04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVWQGQGTQTVSS	
424.	01D04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNITSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWGQGTQTVSS	20
425.	01E07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIPSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWGQGTQTVSS	
426.	02B11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIVSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSWGQGTQTVSS	
427.	01F10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQTVSS	
428.	02G08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIDSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQTVSS	30
429.	02G11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIDSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWGQGTQTVSS	
430.	02H06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIRSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQTVSS	
431.	01B02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNITSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIISGFSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNEVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS	
432.	02H11	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNITSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWGQGTQTVSS	40

【0301】

【表 10 - 18】

433.	01F08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNITSVSPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG PSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
434.	01H01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIGSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG QSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
435.	01E10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIESISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG KSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
436.	01G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIVSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG DSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
437.	01G04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIDSISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG NSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
438.	01A04	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFMISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG DSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
439.	01F12	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFRISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG DSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
440.	01B06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHG DSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR EDTALYYCNKVPWGEYHPTNVYWGQGTQTVSS
441.	01C06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHG DSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR EDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
442.	01B08	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIESISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG SSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
443.	01C02	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIESISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG NSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
444.	01C10	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHG FSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR EDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
445.	01F09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHG HSLT YADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR EDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
446.	02D06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIISSISPMGWYRQAPGK QRELVAAIHG FSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR EDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
447.	01A06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFSIRPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG FSTVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
448.	01C07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFS IYPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG FSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS
449.	01G09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNIFNISPMGWYRQAPG KQRELVAAIHG FSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWGQGTQTVSS

10

20

30

40

【0302】

【表 10 - 19】

450.	01F05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSSPMG WYRQAPG KQRELVAIHFSTWYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
451.	02B12	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNISIISPMG WYRQAPGK QRELVAIHFDTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
452.	02G01	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSINPMG WYRQAPG KQRELVAIHFDTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
453.	01A09	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPMG WYRQAPG KQRELVAIHRSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSL RPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
454.	01H05	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPMG WYRQAPG KQRELVAIHGDTSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
455.	02F06	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPMG WYRQAPG KQRELVAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWGQGTQTVSS
456.	02G07	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPMG WYRQAPG KQRELVAIHGESTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGRYHPRDVYWGQGTQTVSS
457.	01F07- M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSTSPYGV WYRQAPG KQRELVAIHFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGRYHPRDVYWGQGTQTVSS
458.	01F01- M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSTSPGGWYRQAPG KQRELVAIHFSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLR PEDTALYYCNKVPWGRYHPRDVYWGQGTQTVSS
459.	02G02- M34Y	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPYGV WYRQAPGK QRELVAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRDVYWGQGTQTVSS
460.	02G02- M34G	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSITPGGWYRQAPGK QRELVAIHGASTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGRYHPRDVYWGQGTQTVSS
461.	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS
462.	F1	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCVAS
463.	F2	WYRQAPGKQRELVA
464.	F3	GRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNK
465.	F3	GRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNE
466.	F4	WGQGTQTVSS
467.	F4	WGKGTQTVSS

10

20

30

40

【0303】

【表 10 - 20】

468.	ヒト BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCN ASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLK DEFKNTGSGLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCE DCIKSKPKVDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAAL SATEIEKSISAR
469.	マウス BCMA	MAQQCFHSEYFDSLHACKPCHLRCNPPATCQPYCDPSVTS SVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFTISFLLRKMNPEALKDEPQ SPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTVEECTCE DCVKSXPKKGDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTGDYKGSSVPT ALQSVMGMEMKPTHTR
470.	カニクイ ザル BCMA	MLQMARQCSQNEYFDSLHDCKPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNA SMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISLAVFVLTFLRKMSSEPLK DEFKNTGSGLGMANIDLEKGRTGDEIVLPRGLEYTVEECTCE DCIKNPKVDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNLSAA LSVTEIEKSISAR
471.	6x His タ グ	His-His-His-His-His-His

【0304】

10

20

30

40

50

【表 10 - 21】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
472.	典型的なリンカ ー配列	(GS)n
473.	典型的なリンカ ー配列	(GGS)n
474.	典型的なリンカ ー配列	(GGGS)n
475.	典型的なリンカ ー配列	(GGSG)n
476.	典型的なリンカ ー配列	(GGSGG)n
477.	典型的なリンカ ー配列	(GGGGS)n
478.	典型的なリンカ ー配列	(GGGG)n
479.	典型的なリンカ ー配列	(GGG)n
480.	典型的なリンカ ー配列	(GGGGS)4

10

20

30

【0305】

40

50

【表 10 - 22】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
481.	典型的なリンカ ー配列	(GGGGS)3
482.	典型的なリンカ ー配列	LPETG
483.	典型的な BH2T TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRLTLSCAASSTNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGFTSTYADSVKGRFTISRD AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR VYWGQGTQTVTSSGGGGGGSEVQLVESGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
484.	典型的な 01A01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRLTLSCAASSTDIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGFTSTYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVAWGQGTQTVTSSGGGGGGSEVQLVESGGLV VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP

10

20

30

40

【0306】

【表 10 - 23】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
485.	典型的な 02E09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNTNFSISPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGGSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYVRHANFGNSYISYWAYWGQGTQVTVSSGGGSGGGGSGGGSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCASSTGAVTSGNYPNQVQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
486.	典型的な 01B03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNTNFSKSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYVRHANFGNSYISYWAYWGQGTQVTVSSGGGSGGGGSGGGSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCASSTGAVTSGNYPNQVQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0307】

【表 10 - 24】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
487.	典型的な 01B04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CAA STNDFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIHKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVKGQGTQTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAA SGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
488.	典型的な 02H05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CAA STNQFSISPMG WYRQAPGKQRELVAIHKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVVGQGTQTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAA SGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
489.	典型的な 01A02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CAA STNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIINGFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VHWGQGTQTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV

10

20

30

40

【0308】

【表 10 - 25】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
490.	典型的な 01A05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNTLSCAATNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTISRD AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
491.	典型的な 01B12 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNTLSCAATNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFQTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVVWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

10

20

30

40

【0309】

【表 10 - 26】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
492.	典型的な 01G06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CAA STNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAI HGFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPR NVLGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRP EDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GS GGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLS CAA SGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
493.	典型的な 02C05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CAA STNIFSESPMGW YRQAPGKQRELVAI HGFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRP EDTALYYCNKVPWGDYHPR NVLGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRP EDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GS GGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLS CAA SGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0310】

【表 10 - 27】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLT VLHHHHHH
494.	典型的な 02G09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRS LTLSCA A STNIFSDSPMG WYRQAPGKQREL VAAI HGFSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRP EDTAL YYCNKVPWGDYHP RNVAWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGN SRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR DN A KTTLYL QMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLVSSQTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGS GGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGTVTL CASS TGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
495.	典型的な 01C08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRS LTLSCA A STNIFNSPMG WYRQAPGKQREL VAAI HGGSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRP EDTAL YYCNKVPWGDYHP RNVHWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGN SRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR DN A KTTLYL QMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLVSSQTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGS GGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGTVTL CASS TGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLT VLHHHHHH

10

20

30

40

【0311】

【表 10 - 28】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
496.	典型的な 02B01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSNPMG WYRQAPGKQRELVAIHRSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVMWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGG GLVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSG GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
497.	典型的な 02E03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSNPMG WYRQAPGKQRELVAIHPSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVTWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGG GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
498.	典型的な 01D03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFNSNPMG WYRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVRWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG

10

20

30

40

【0312】

【表 10 - 29】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
499.	典型的な 01D06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAIHGDESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
500.	典型的な 01H04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIHGQSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVTWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT

【0313】

10

20

30

40

50

【表 10 - 30】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
501.	典型的な 02B07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHGHTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGGG GSAGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
502.	典型的な 01A08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR KVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGGG GSAGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0314】

【表 10 - 31】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
503.	典型的な 01B07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLSAASSTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
504.	典型的な 01F03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLSAASSTNIFSESPMGW YRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0315】

【表 10 - 32】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
505.	典型的な 02F05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNIIFVSPMG WYRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHP RNVYWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
506.	典型的な 02H04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNIIFVSPMG WYRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
507.	典型的な 02A07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNIIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP REVYWGQGTQTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG

10

20

30

40

【0316】

【表 10 - 33】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARISKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 10
508.	典型的な 01D05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVAIIGTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQTVTSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARISKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 20
509.	典型的な 01E05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAIIGTSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPR NVYWGQGTQTVTSSGGGGGGSEVQLVESGG VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF 30

【0317】

【表 10 - 34】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
510.	典型的な 01F02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCLAASTNIFSHSPMG WYRQAPGKQRELVAIHTSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHP RNVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWFVGGGTKLTVLHHHHHH
511.	典型的な 02C06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCLAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHTSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0318】

【表 10 - 35】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
512.	典型的な 02F11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHGTL YADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
513.	典型的な 01E06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSLSPMGW YRQAPGKQRELVAIHGDTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0319】

【表 10 - 36】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
514.	典型的な 01A03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSISPGGW YRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
515.	典型的な 02A11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNHFISPMG WYRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RVVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
516.	典型的な 01D07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSASPMG WYRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVNWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG

10

20

30

40

【0320】

【表 10 - 37】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCHAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 10
517.	典型的な 01D10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNIFSPMG WYRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHP RNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCHAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 20
518.	典型的な 01A07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNINNISPMGW YRQAPGKQRELVAIHTSTLYADSVKGRFTISR NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCHAASGFTF 30

【0321】

【表 10 - 38】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
519.	典型的な 02F12 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQTVTSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTIVTSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSAACSGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
520.	典型的な 02B05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSISPYGW YRQAPGKQRELVAIHGTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQTVTSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTIVTSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSAACSGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0322】

【表 10 - 39】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
521.	典型的な 01E04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNIASIPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
522.	典型的な 02A05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASNIASIPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGKSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0323】

【表 10 - 40】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
523.	典型的な 02C03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNIASISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGNSSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
524.	典型的な 01E03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGDSSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
525.	典型的な 01H09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNIMSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGNSSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL

10

20

30

40

【0324】

【表 10 - 41】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
526.	典型的な 02G05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
527.	典型的な 01C01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGHTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

【0325】

10

20

30

40

50

【表 10 - 42】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
528.	典型的な 01D02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHKSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
529.	典型的な 02D09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNVVSISPMG WYRQAPGKQRELVAIHKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP NNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGLSVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASS

10

20

30

40

【0326】

【表 10 - 43】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
530.	典型的な 02C01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASSTNIISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
531.	典型的な 02G02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASSTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVAIHGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0327】

【表 10 - 44】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
532.	典型的な 01B05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNITSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
533.	典型的な 01G08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTNQSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
534.	典型的な 01H06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNTSDFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFETLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGL

10

20

30

40

【0328】

【表 10 - 45】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
535.	典型的な 01F04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFQTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
536.	典型的な 01H08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIMSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTVYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

【0329】

【表 10 - 46】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSVGQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
537.	典型的な 02F07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTISRD AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGLV QPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSVGQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
538.	典型的な 01C05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFKTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGLV VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVSSGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0330】

【表 10 - 47】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
539.	典型的な 02F04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSCTLSCAASTNIFSSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGLV QPGNSRLSACASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSACASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
540.	典型的な 02B06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSCTLSCAASTNIFNSSPMG WYRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSACASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSACASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0331】

【表 10 - 48】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
541.	典型的な 01F07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNTIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
542.	典型的な 02B04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNTIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPLN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
543.	典型的な 01H11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCVASTNIFSTSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV

【0332】

10

20

30

40

50

【表 10 - 49】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		QPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT ARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
544.	典型的な 02E06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSDSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG FSTFYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
545.	典型的な 01E08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVA AIHG DSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVCWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGG LVQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT

10

20

30

40

【0333】

【表 10 - 50】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
546.	典型的な 02A04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAATNIFSQSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGKSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP SNVYWGKGTQTVTSSGGGGSGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
547.	典型的な 02A08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAATNIFSRSPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPG NVYWGQGTQTVTSSGGGGSGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASST

10

20

30

40

【0334】

【表 10 - 51】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGT KLT VLHHHHHH
548.	典型的な 02E05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRS LTSCA ASTNIF SRSP MGW YRQAPGKQREL VAAIH GISTLYAD SVKGRFT ISRD N AKNSIYLQMNSLRP EDTA LYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGLV QPGNSRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGS GRDTLYAD SVKGRFT ISRDNAKTTLYLQ MNSLRP EDTA VYYCTIGGSLVSSQGT LTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFT ISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVTQEPSLT VSPGGT VTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGT KLT VLHHHHHH
549.	典型的な 02H09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRS LTSCA ASTNIF SRSP MGW YRQAPGKQREL VAAIH GSS TLYAD SVKGRFT ISRD N AKNSIYLQMNSLRP EDTA LYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGLV QPGNSRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGS GRDTLYAD SVKGRFT ISRDNAKTTLYLQ MNSLRP EDTA VYYCTIGGSLVSSQGT LTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFT ISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVTQEPSLT VSPGGT VTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGT KLT VLHHHHHH

10

20

30

40

【0335】

【表 10 - 52】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
550.	典型的な 02G06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSGSPMG WYRQAPGKQRELVAIIHGNSSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 10
551.	典型的な 01B09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGSSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGSGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH 20
552.	典型的な 02F03 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSIYPMGW YRQAPGKQRELVAIIHGSSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPKN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV 30

【0336】

【表 10 - 53】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
553.	典型的な 02F02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP GNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGG GGGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
554.	典型的な 02H01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSKSPMG WYRQAPGKQRELVAAIHGSSLTYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP RNVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT

10

20

30

40

【0337】

【表 10 - 54】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
555.	典型的な 01G10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNEFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHLSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGSEVQLVESGG VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GS GGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLS CA ASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
556.	典型的な 02D11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLS CA ASTNEFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHLGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGSEVQLVESGG VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GS GGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLS CA ASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCASST

【0338】

10

20

30

40

50

【表 10 - 55】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
557.	典型的な 01B01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVAWGQGTQVTVSSGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAASGFTF NKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
558.	典型的な 01G11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSAASTNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVAWGQGTQVTVSSGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAASGFTF NKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0339】

【表 10 - 56】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
559.	典型的な 01H10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNSIPSPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
560.	典型的な 01C04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNSIPSPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
561.	典型的な 01D04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNSIPSPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL

【0340】

10

20

30

40

50

【表 10 - 57】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
562.	典型的な 01E07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNTLSCAATNIPSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGQSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
563.	典型的な 02B11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNTLSCAATNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGQSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVQWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

10

20

30

40

【0341】

【表 10 - 58】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
564.	典型的な 01F10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHCSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQTVTSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA DSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH
565.	典型的な 02G08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSTNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHCSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVTWGQGTQTVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG

10

20

30

40

【0342】

【表 10 - 59】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
566.	典型的な 02G11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VTWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
567.	典型的な 02H06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIRISISPMGW YRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISRDN AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRN VVWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0343】

【表 10 - 60】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
568.	典型的な 01B02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNTSISPMGW YRQAPGKQRELVAIISGFSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
569.	典型的な 02H11 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNTSISPMGW YRQAPGKQRELVAIIGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
570.	典型的な 01F08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTNTSISPMG WYRQAPGKQRELVAIIGPSTLYADSVKGRFTISR DNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHP TNVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGG

10

20

30

40

【0344】

【表 10 - 61】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFT FNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASS TGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGT PARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 10
571.	典型的な 01H01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRTLSCAASNIGSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGQSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPQ NVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVTQEPLTVSPGGTVTLCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH 20
572.	典型的な 01E10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRTLSCAASNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGKSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR RVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTF 40

【0345】

【表 10 - 62】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
573.	典型的な 01G01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIVSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGDESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR RVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
574.	典型的な 01G04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIDSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR MVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0346】

【表 10 - 63】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
575.	典型的な 01A04 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSTNIFMISPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
576.	典型的な 01F12 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSTNIFRISPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGGGGGSQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0347】

【表 10 - 64】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
577.	典型的な 01B06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGEYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
578.	典型的な 01C06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHDSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWKGKYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
579.	典型的な 01B08 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAIHSSTLYADSVKGRFTISRD AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV

10

20

30

40

【0348】

【表 10 - 65】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH 10
580.	典型的な 01C02 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNIESISPMGW YRQAPGKQRELVAI HGNSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH 20
581.	典型的な 01C10 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAS TNISIISPMGW YRQAPGKQRELVAI HGFSTLYADSVKGRFTISRD AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGYHPRN VYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF 30

【0349】

【表 10 - 66】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
582.	典型的な 01F09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGHTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
583.	典型的な 02D06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAATNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHGFTVYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTIVTSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0350】

【表 10 - 67】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
584.	典型的な 01A06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSTNIFSIRPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTVYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQTVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
585.	典型的な 01C07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSNLTSCAASSTNIFSIPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTYYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPR NVYWGQGTQTVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0351】

【表 10 - 68】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
586.	典型的な 01G09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFNISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTYYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVPSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
587.	典型的な 01F05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTWYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVPSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
588.	典型的な 02B12 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNISSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFDTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL

10

20

30

40

【0352】

【表 10 - 69】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
589.	典型的な 02G01 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSINPMGW YRQAPGKQRELVAIHGFDTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR NVSWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
590.	典型的な 01A09 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVAIHRSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPR NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF

10

20

30

40

【0353】

【表 10 - 70】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
591.	典型的な 01H05 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSIITPMGW YRQAPGKQRELVAIIGTSTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQTVTSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
592.	典型的な 02F06 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASNIFSIITPMGW YRQAPGKQRELVAIIGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPR NVYWGQGTQTVTSSGGGSGGGSEVQLVESGG VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST

10

20

30

40

【0354】

【表 10 - 71】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
593.	典型的な 02G07 TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSITPMGW YRQAPGKQRELVAAIHGESTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPR DVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTF NKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
594.	典型的な 01F07- M34Y TriTAC 配 列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAASSTNIFSTSPYGW YRQAPGKQRELVAAIHGFTIYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL QPGNSRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTF NKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH

10

20

30

40

【0355】

【表 10 - 72】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
595.	典型的な 01F01-M34G TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTCASTNIFSTSPGGW YRQAPGKQRELVAIIGFSTIYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ AKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGN VYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
596.	典型的な 02G02-M34Y TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTCASTNIFSTPYGW YRQAPGKQRELVAIIGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSQVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
597.	典型的な 02G02-M34G TriTAC 配列	EVQLVESGGGLVQPGRSLLSCAAGTCASTNIFSTPGGW YRQAPGKQRELVAIIGASTLYADSVKGRFTISRD NAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPG NVYWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGL

10

20

30

40

【0356】

【表 10 - 73】

SEQ ID NO	構築物の名称	配列
		VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGGSG GGGSGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTSGVQPEDEAEYYCTLWYSN RWVFGGGTKLTVLHHHHHH
598.	253BH10 (ラマ抗 -BCMA抗体)	QVQLVESGGGLVQPGESRLSCAASNIFSISPMGW YRQAPGKQRELVAIHFSTLYADSVKGRFTISRDN AKNTIYLQMNSLKPEDTAVYYCNKVPWGDYHPRN VYWGQGTQTVTSS
599.	253BH10 CDR1	TNIFSISPMG
600.	253BH10 CDR2	AIHGFSTLYADSVK
601.	253BH10 CDR3	VPWGDYHPRNVY

10

20

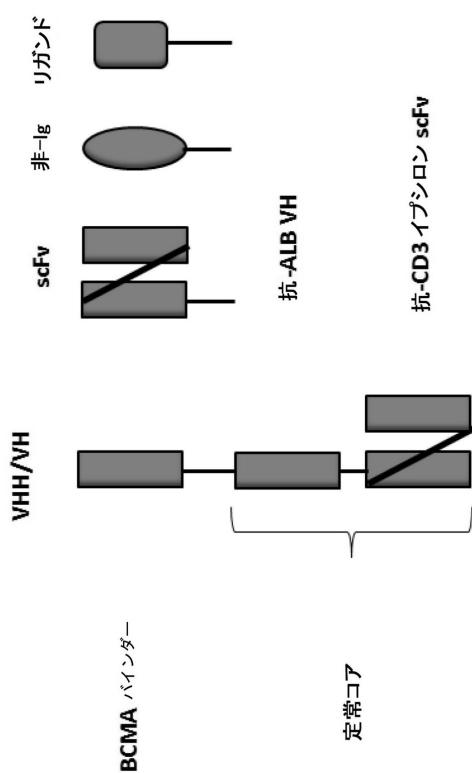
30

40

50

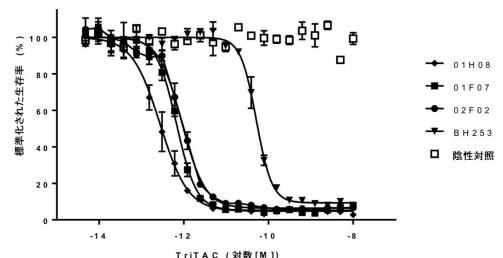
【図面】

【図 1】



【図 2】

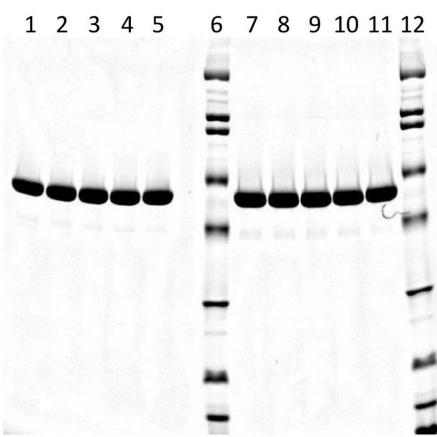
精製されたヒトT細胞により再び導かれたEJM細胞の死滅



10

【図 3】

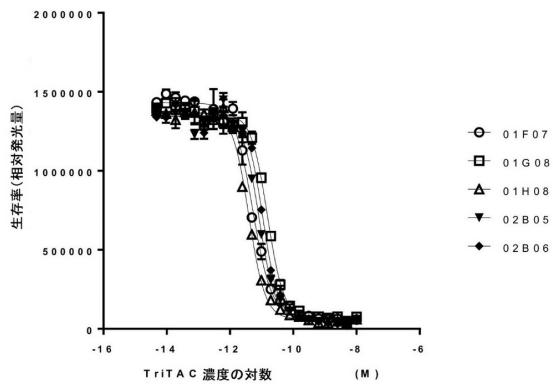
精製された BCMA 標的三重特異性タンパク質の SDS-PAGE



- レーン 1: 01F07-M34Y TriTAC 非減少
 レーン 2: 01F07-M34G-TriTAC 非減少
 レーン 3: 02B05 TriTAC 非減少
 レーン 4: 02G02-M34Y TriTAC 非減少
 レーン 5: 02G02 M34G TriTAC 非減少
 レーン 6: 広範囲の SDS-PAGE 標準 (Bio-Rad #1610317)
 レーン 7: 01F07-M34Y TriTAC 非減少
 レーン 8: 01F07-M34G-TriTAC 非減少
 レーン 9: 02B05 TriTAC 非減少
 レーン 10: 02G02-M34Y TriTAC 非減少
 レーン 11: 02G02 M34G TriTAC 非減少
 レーン 12: 広範囲の SDS-PAGE 標準 (Bio-Rad #1610317)

【図 4 A】

Jekko-1 T D C C アッセイ

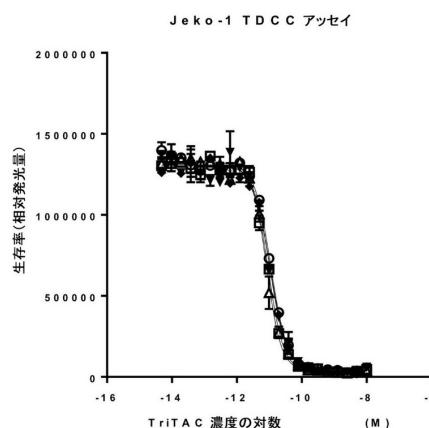


30

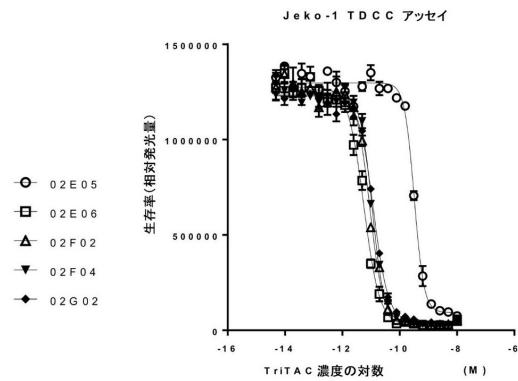
40

50

【図 4 B】

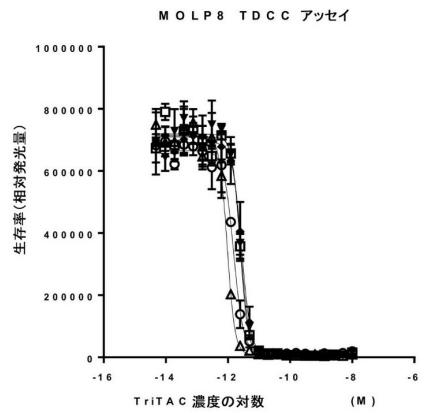


【図 4 C】

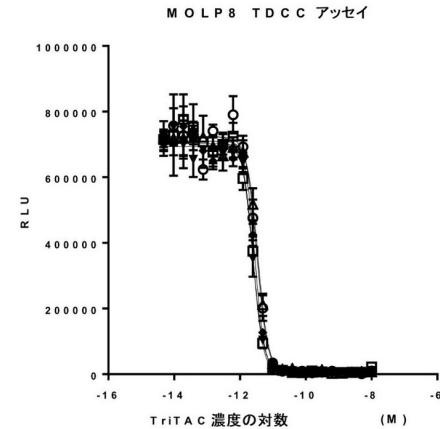


10

【図 4 D】



【図 4 E】



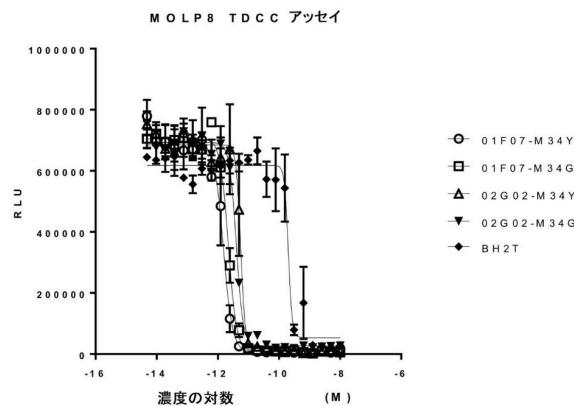
20

30

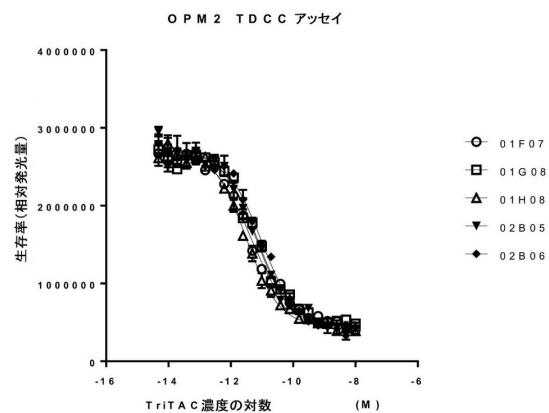
40

50

【図 4 F】

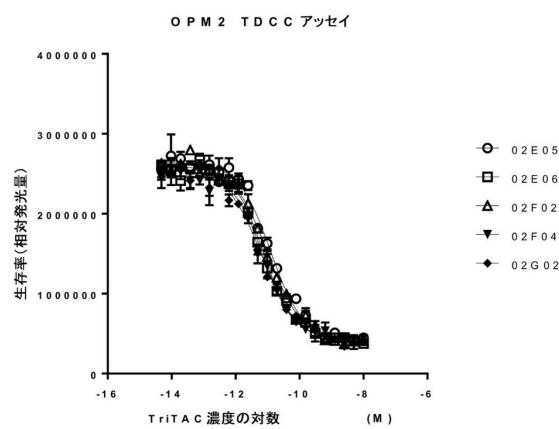


【図 4 G】

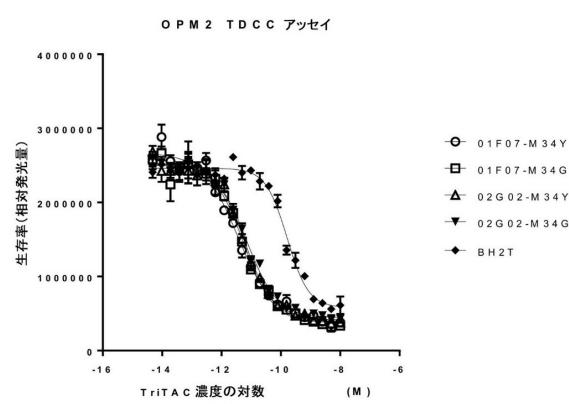


10

【図 4 H】



【図 4 I】



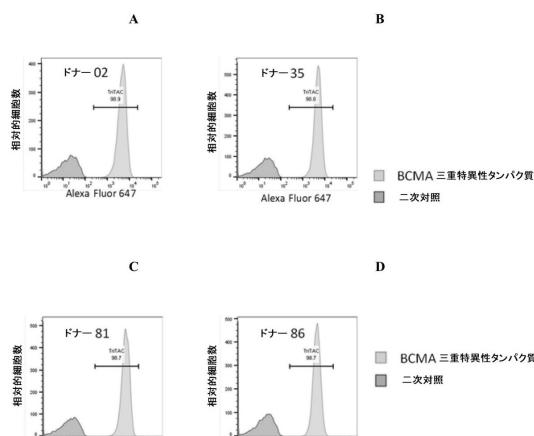
20

30

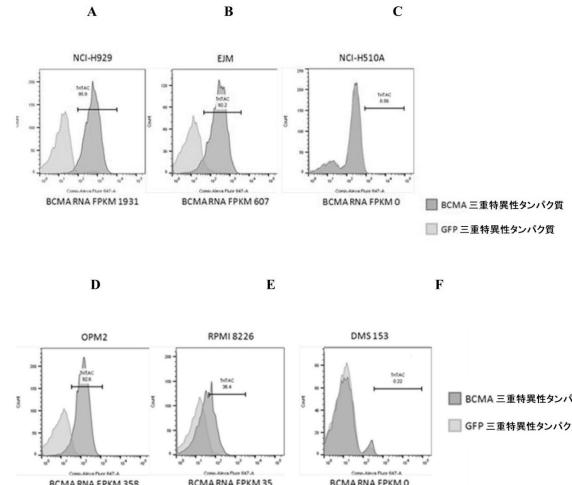
40

50

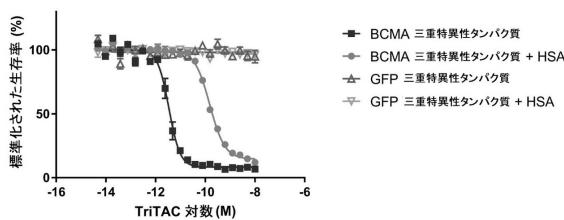
【図 5】



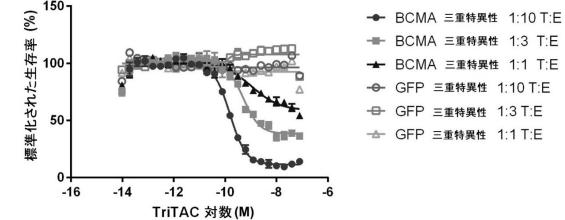
【図 6】



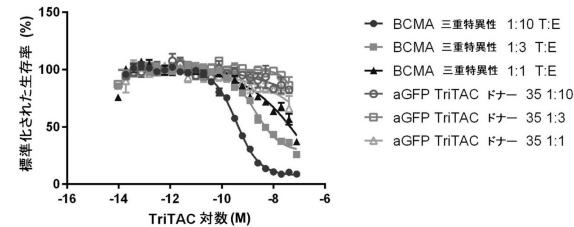
【図 7】



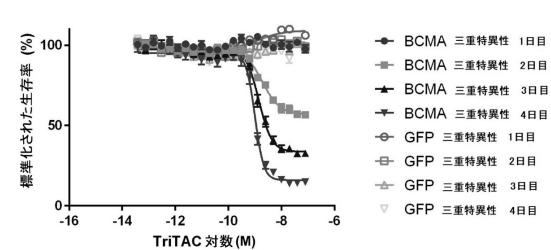
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

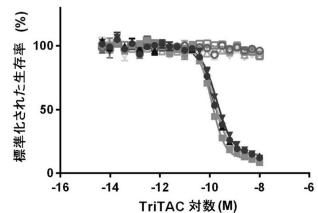
20

30

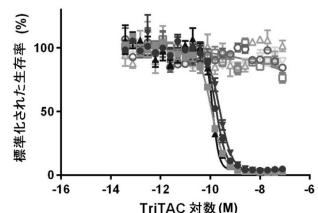
40

50

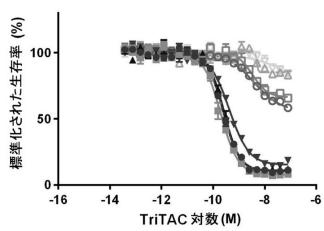
【図 1 1】



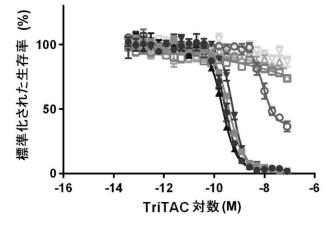
【図 1 2】



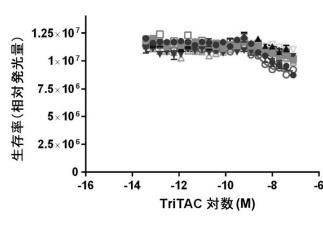
【図 1 3】



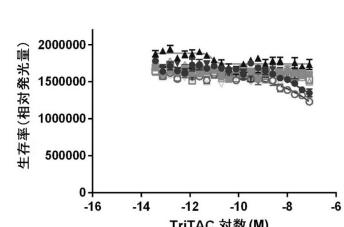
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

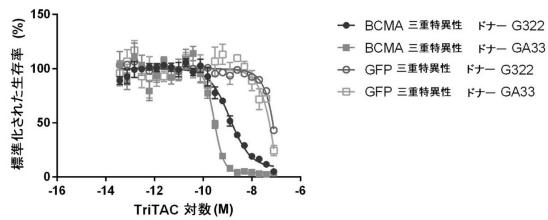
20

30

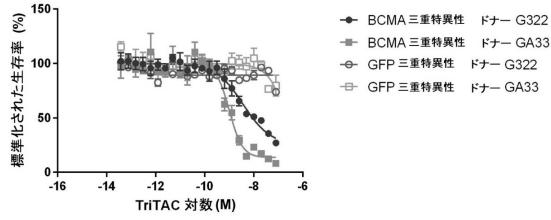
40

50

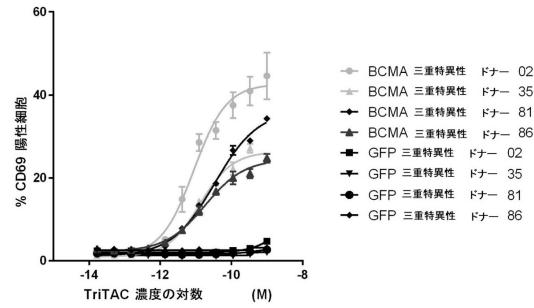
【図 17】



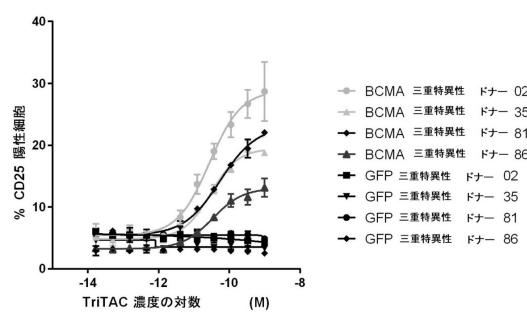
【図 18】



【図 19】



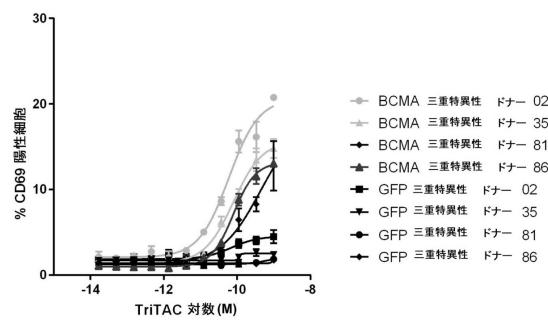
【図 20】



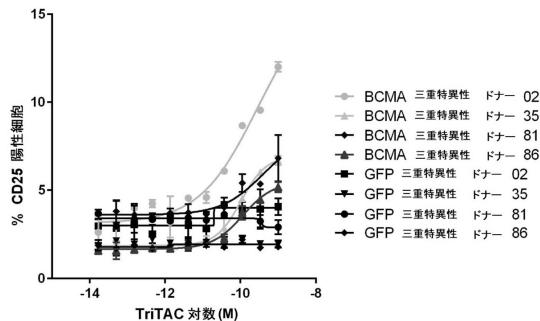
10

20

【図 21】



【図 22】

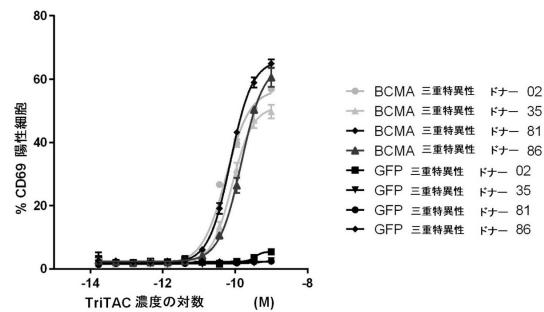


30

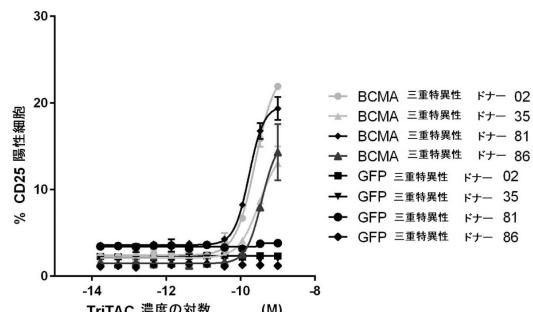
40

50

【図 2 3】

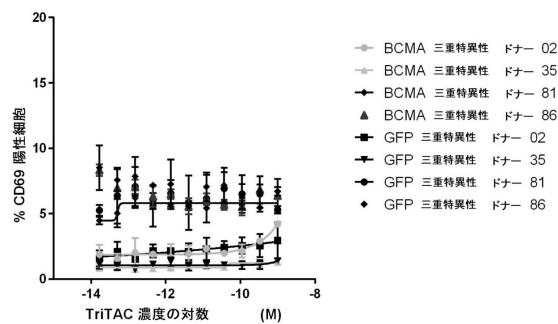


【図 2 4】

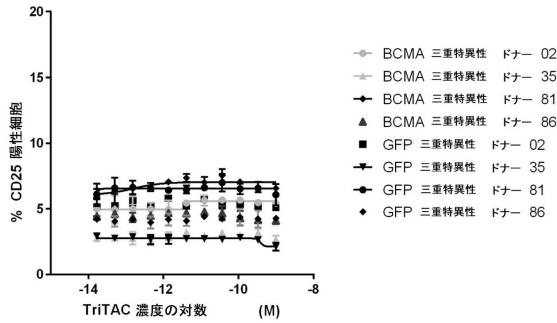


10

【図 2 5】

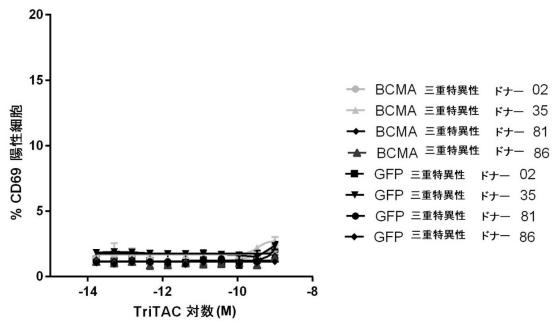


【図 2 6】

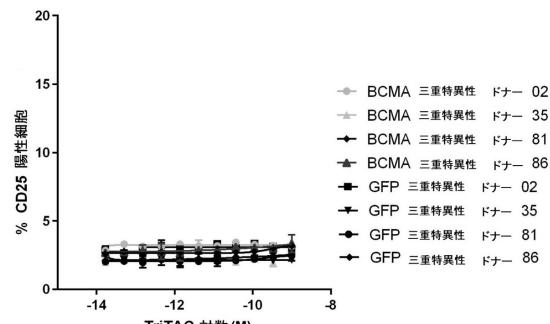


20

【図 2 7】



【図 2 8】

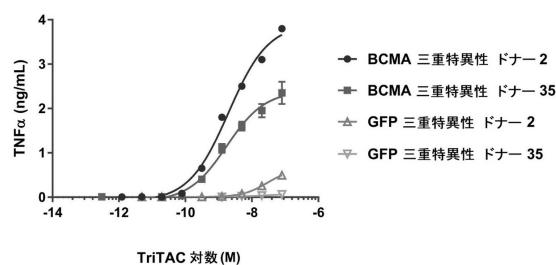


30

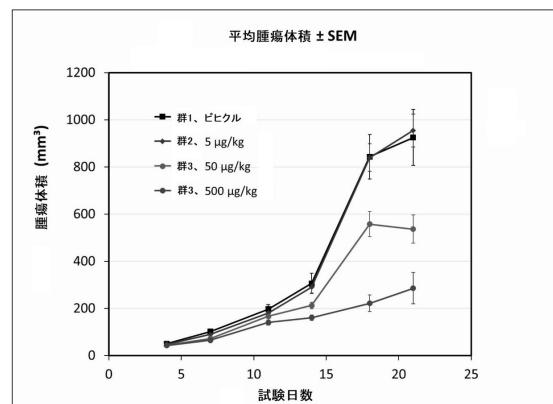
40

50

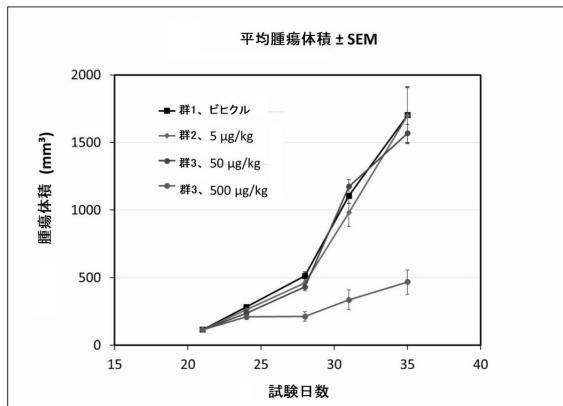
【図 2 9】



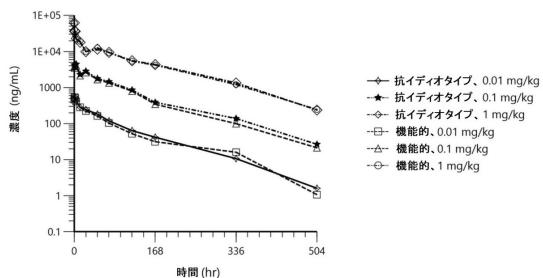
【図 3 0】



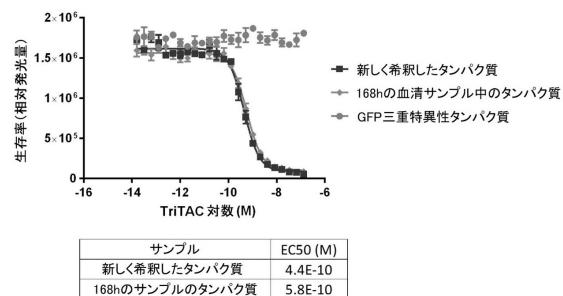
【図 3 1】



【図 3 2】



【図 3 3】



【配列表】

00070849900000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ オイスター・ポイント
・プールバード 1 3 1 スイート 3 0 0

(72)発明者 オースティン, リチャード ジェイ.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ オイスター・ポイント
・プールバード 1 3 1 スイート 3 0 0

審査官 斎藤 貴子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 2 2 2 2 7 8 (WO , A 1)

特表 2 0 1 9 - 5 3 1 0 5 6 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 5 0 0 5 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 5 0 3 3 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 3 4 2 4 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 K C 1 2 N C 1 2 P A 6 1 K A 6 1 P

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

U n i P r o t / G e n e S e q

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)