

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508374
(P2025-508374A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	Z N A	4 B 0 6 4
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 B 0 6 5
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全102頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-547535(P2024-547535)	(71)出願人	523275189	ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン スト リート 2 3 8, 5 ティーエイチ フロア	
(86)(22)出願日	令和5年2月10日(2023.2.10)	(74)代理人	100078282		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月2日(2024.9.2)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012836	(74)代理人	100113413		
(87)国際公開番号	WO2023/154482	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹	100181674 弁理士 飯田 貴敏 100181641 弁理士 石川 大輔 230113332	
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)	(74)代理人	100181674		
(31)優先権主張番号	63/308,800	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏		
(32)優先日	令和4年2月10日(2022.2.10)	(74)代理人	100181641		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 石川 大輔		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く	(74)代理人	230113332	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 T細胞及びNK細胞エンゲージャー

(57)【要約】

本開示は、T細胞及び／またはNK細胞エンゲージング剤、ならびにそれらの使用に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、(i)膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2(TMIGD2)に選択的に結合する第1の抗原結合ドメインと、(ii)少なくとも1つの腫瘍関連抗原(TAA)に選択的に結合する第2の抗原結合ドメインとを含む、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を提供する。本明細書に開示されるそのような薬剤(例えば、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片)は、疾患、障害、もしくは状態を有する対象を治療する方法、及び／または対象の免疫応答を調節する方法において使用することができる。

【選択図】 図1

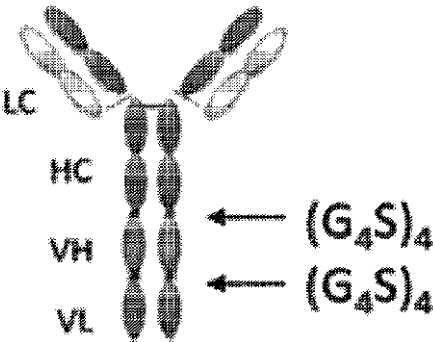


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有 2 (T M I G D 2) に選択的に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、

(i i) 少なくとも 1 つの腫瘍関連抗原 (T A A) に選択的に結合する第 2 の抗原結合ドメインとを含む、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項 1 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、免疫エフェクター細胞を腫瘍微小環境に動員する、請求項 1 または 2 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

前記免疫エフェクター細胞が、T 細胞及び／またはNK細胞を含むか、またはそれらである、請求項 2 または 3 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの T A A が、H H L A 2、C D 1 2 3、B 7 - H 3、B 7 - H 4、C D 3 3、C D 3 0、H E R 2、C D 2 2、C D 7 9 b、ネクチン-4、T r o p - 2、B C M A、C D 1 9、葉酸受容体 α 、E G F R、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含むか、またはそれらである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、抗体またはその抗原結合断片を含むか、またはそれらである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

前記抗原結合断片が、s c F v、F a b、F a b'、F (a b')₂、ナノボディ、またはラクダ科抗体を含むか、またはそれらである、請求項 6 または 7 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合断片が、

(i) キメラ、ヒト、もしくはヒト化抗体分子、もしくはその抗原結合断片、及び／または

(i i) モノクローナル抗体分子もしくはその抗原結合断片であるか、またはそれらを含む、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合断片が、

(i) I g G 1、I g G 2、I g G 3、もしくは I g G 4 から選択される重鎖定常領域、及び／または

(i i) カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域であるか、またはそれらを含む、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

前記抗体または抗原結合断片が、参照抗体またはその抗原結合断片と比較して低減されたエフェクター機能を有する F c 領域を含む、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の二重

10

20

30

40

50

特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2】

前記 F c 領域が、E U インデックスに従って番号付けする、L 2 3 4 A 及び／または L 2 3 5 A の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項 1 1 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 1 3】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、s c F v を含むか、またはそれであり、前記第 2 の抗原結合ドメインが、抗体分子を含むか、またはそれである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 1 4】

前記 s c F v 及び前記抗体分子が、ペプチドリinker によって共有結合している、請求項 1 3 に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 6】

疾患、障害、または状態を有する対象を治療する、及び／または対象において免疫応答を調節する方法であって、治療有効量の請求項 1 5 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 7】

前記対象が、がんを有するか、または発症するリスクがある、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記対象が、固形腫瘍または血液癌を有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記固形腫瘍が、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの 1 つ以上であるか、またはそれらを含む、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記血液癌が、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫（H L）、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫（D L B C L）を含むか、またはそれらである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片が、少なくとも 1 つの追加の薬剤と組み合わせて投与される、請求項 1 6 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸分子。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片、請求項 2 4 に記載の核酸分子、または請求項 2 5 に記載の発現ベクターを含むか、または

10

20

30

40

50

発現する宿主細胞。

【請求項 27】

二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を作製する方法であって、

(i) 前記二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の発現に好適な条件下で、請求項 24 に記載の核酸分子または請求項 25 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞を培養することと、

(ii) 前記二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を回収することと、を含む、前記方法。

【請求項 28】

試料中の T M I G D 2 ポリペプチド及び／または T A A の存在またはレベルを検出する方法であって、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を使用して、前記試料中の前記 T M I G D 2 ポリペプチド及び／または前記 T A A を検出することを含む、前記方法。

10

【請求項 29】

請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と、使用説明書とを含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2022年2月10日に提出された米国仮特許出願第63／308,800号の優先権を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

免疫療法は、がんを含む多くの疾患及び障害について調査されてきたが、なおも対処する必要がある機能的制限に遭遇してきた。共刺激性及び共阻害性のリガンドならびに受容体のネットワークは、免疫系を厳密に制御する。免疫チェックポイントは、複雑な相互作用に基づいて免疫応答の進行を負に調節する。現在利用可能な免疫療法は、一部の患者において免疫応答を調節することができるが、免疫チェックポイントの発現及び天然の結合パートナーとの相互作用は、患者間で変化し得る。

30

【0003】

したがって、特に腫瘍微小環境において、腫瘍部位を標的とするように最適化された新しい改善された治療モダリティの開発の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

本開示は、とりわけ、特定の標的と相互作用する二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片、及びそのような二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の使用する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2 (T M I G D 2) に選択的に結合する第1の抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、少なくとも1つの腫瘍関連抗原 (T A A) に選択的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む。H E R V - H L T R 関連2 (H H L A 2) は、様々な腫瘍及び抗原提示細胞において広く発現されるB7遺伝子ファミリーメンバーである例示的なT A Aである。H H L A 2は、阻害性受容体及び刺激性受容体の両方と相互作用して、T細胞及びNK細胞の機能を調節する。T M I G D 2は、T細胞及びNK細胞の両方で発現されるH H L A 2の活性化受容体であり、H H L A 2と相互作用してT細胞及びNK細胞活性化を共刺激する。

40

【0005】

様々なT A A結合剤が免疫療法剤として研究されてきたが、本開示は、とりわけ、がん細胞上に発現される少なくとも1つのT A Aに選択的に結合し、免疫エフェクター細胞、

50

特にT細胞（例えば、ナイーブ及び／またはエフェクターT細胞）及び／またはNK細胞上に発現されるTMIGD2に選択的に結合することができる新規の活性を有する二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の発見を含む。患者における免疫調節を増強するためのこのような腫瘍指向アプローチを組み合わせることは、腫瘍部位、特に腫瘍微小環境（TME）において免疫応答を生成及び形成するための強力な戦略を提供することができる。本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、自然免疫系及び適応免疫系の両方を活性化し得る。したがって、本開示は、固形腫瘍または血液腫瘍を含む様々ながんの治療、ならびに対象における免疫応答の調節に特に有用な二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片のいくつかの例を提供する。

【0006】

一態様では、本開示は、（i）TMIGD2に選択的に結合する第1の抗原結合ドメインと、（ii）少なくとも1つのTAAに選択的に結合する第2の抗原結合ドメインと、を含む、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、免疫エフェクター細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、腫瘍微小環境に免疫エフェクター細胞を動員する。いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞（例えば、ナイーブT細胞及び／またはエフェクターT細胞）及び／またはNK細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HLA2、CD123、B7-H3、B7-H4、CD33、CD30、HER2、CD22、CD79b、ネクチン-4、Trop-2、BCMA、CD19、葉酸受容体α、EGFR、またはこれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HLA2を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD123を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、B7-H3を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、B7-H4を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD33を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD30を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HER2を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD22を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD79bを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、ネクチン-4を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、Trop-2を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、BCMAを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD19を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、葉酸受容体αを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、EGFRを含むか、またはそれである。

【0007】

いくつかの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、抗体またはその抗原結合断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、ナノボディ、もしくはラクダ科抗体を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、（i）キメラ、ヒト、もしくはヒト化抗体もしくはその抗原結合断片、及び／または（iii）モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、（i）IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4から選択される重鎖定常領域、及び／または（ii）カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域であるか、またはそれらを含む。

【0008】

いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合断片は、低減されたエフェクター機能を有するFc領域を含む。いくつかの実施形態では、Fc領域は、EUインデックスに従って番号付けするL234A及び／またはL235Aの1つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、EUインデックスに従って番号付けするN297Aを含む。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、scFvを含むか、またはそれであり、第2の抗原結合ドメインは、抗体を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、scFv及び抗体は、ペプチドリinkerによって共有結合している。いくつかの実施形態では、ペプチドリinkerは、少なくとも5アミノ酸長よりも長い。

【0009】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

10

【0010】

別の態様では、本開示は、治療有効量の本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の薬学的組成物を投与することを含む、疾患、障害、または状態を有する対象の治療方法を提供する。別の態様では、本開示は、治療有効量の本明細書に記載の任意の態様または実施形態の薬学的組成物を投与することを含む、対象における免疫応答を調節する方法を提供する。

【0011】

いくつかの実施形態では、対象は、がんを発症しているか、または発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は、固形腫瘍または血液癌を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの1つ以上であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、血液癌は、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、白血病は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞B細胞リンパ腫（DLBCL）を含むか、またはそれらである。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて投与される。

30

【0013】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸分子（例えば、表1～5の1つ以上の核酸分子）を提供する。

【0014】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様または実施形態の核酸分子を含む発現ベクターを提供する。

40

【0015】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子もしくは抗原結合断片、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の核酸分子、または本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の発現ベクターを含むか、または発現する、宿主細胞を提供する。

【0016】

別の態様では、本開示は、少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を作製する方法であって、(i) 少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の発現に好適な条件下で、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の核酸分子または本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の発現ベクターを含む宿主細胞

50

を培養することと、(i i) 少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を回収することを含む、方法を提供する。

【0017】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子もしくはその抗原結合断片を使用して、試料中のTMIGD2ポリペプチド及び／またはTAAを検出することを含む、試料中のTMIGD2ポリペプチド及び／またはTAAの存在またはレベルを検出する方法を提供する。

【0018】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と、使用説明書とを含むキットを提供する。

10

【0019】

一緒になって図面を構成する以下に記載されている図は、限定のためではなく、例示のみを目的としている。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】TAAを標的とするIgG抗体の重鎖のC末端に結合したTMIGD2を標的とするscFvを使用した二重特異性抗体分子の例示的なフォーマットを示す模式図ある。scFvドメイン内(V_HドメインとV_Lドメインとの間)及びscFv領域とFc領域との間のリンカーは、両方とも(G₄S)₄リピートである。

20

【0021】

【図2A】TMIGD2-Jurkat NFATレポーター細胞における、プレート結合(図2A)及び可溶性(図2B)抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子(TankeC4S2)、抗TMIGD2 IgG4(Amp4.5)、またはヒトIgG4アイソタイプ対照の、単独の抗CD3刺激に対するT細胞活性化の倍数変化を示すグラフである。

【図2B】TMIGD2-Jurkat NFATレポーター細胞における、プレート結合(図2A)及び可溶性(図2B)抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子(TankeC4S2)、抗TMIGD2 IgG4(Amp4.5)、またはヒトIgG4アイソタイプ対照の、単独の抗CD3刺激に対するT細胞活性化の倍数変化を示すグラフである。

30

【0022】

【図3】TAA(CD20)発現Raji標的細胞の存在下でのNFAT TMIGD2-jurkatレポーターアッセイにおける、抗CD3またはヒトIgG4アイソタイプ対照と組み合わせた抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子(Tanke)の単独の抗CD3刺激に対するT細胞活性化の倍数変化を示すグラフである。

【0023】

【図4】TAA(CD20)発現Raji標的細胞の存在下でのNFAT TMIGD2-jurkatレポーターアッセイにおける、抗CD3または抗CD20(IgG1 LALA)対照と組み合わせた、抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子(TK20-17C7-01及びTK20-39C9-2134)単独の抗CD3刺激に対するT細胞活性化の倍数変化を示すグラフである。

40

【0024】

定義

本開示をより容易に理解するために、特定の用語を最初に以下に定義する。以下の用語及び他の用語の追加の定義は、本明細書全体に記載される。本開示の背景を記載し、その実施に関する追加の詳細を提供するために本明細書で参照される刊行物、及び他の参考資料は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0025】

本出願では、文脈から別途明確でない限り、(i)用語「a」は「少なくとも1つ」を

50

意味すると理解され得、(ii)用語「または(もしくは)(or)」は「及び／または」を意味すると理解され得、(iii)用語「含む(comprising)」及び「含む」(including)」は、それ自体によって提示されるか、または1つ以上の追加の構成成分もしくはステップとともに提示されるかにかかわらず、項目化された構成成分またはステップを包含すると理解され得、かつ(iv)範囲が提供される場合、エンドポイントが含まれる。

【0026】

約：本明細書で使用される場合、「約」という用語は、1つ以上の対象の値に適用される場合、記載された参照値に類似する値を指す。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、別段の記載がない限り、または特に文脈から明らかでない限り、記載された基準値のいずれかの方向(超えるまたは未満である)で、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%以内に収まる値の範囲を指す(ただし、そのような数値が、取り得る値の100%を超える場合を除く)。

【0027】

親和性成熟：本明細書で使用される場合、「親和性成熟」という用語は、その1つ以上のCDRに1つ以上の改変を有する抗体分子を指し、これらは、それらの1つ以上の改変を有しない親抗体分子と比較して、抗原に対する抗体分子の親和性の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、親和性成熟抗体分子は、標的抗原に対してナノモルまたはさらにはピコモルの親和性を有する。親和性成熟抗体分子は、当該技術分野で既知の様々な手順のいずれかによって産生されてもよい。V_H及びV_Lドメインシャッフリングによる親和性成熟は、Marks et al., BioTechnology 10:779-783 (1992)に記載されている。CDR及び／またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、Barbas et al. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A 91:3809-3813 (1994)、Schier et al., Gene 169:147-155 (1995)、Yelton et al., J. Immunol. 155:1994-2004 (1995)、Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995)、及びHawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)に記載されている。

【0028】

薬剤：本明細書で使用される場合、「薬剤」という用語は、治療の形態、例えば、生物学的、化学的、または他の治療を指す。例えば、生物学的製剤は、例えば、抗体分子またはその抗原結合断片、有機分子(例えば、小分子)、ペプチド(例えば、融合タンパク質)、アプタマー、核酸、キメラ抗原受容体、糖タンパク質、糖、脂質、成長因子、酵素、合成分子、炭水化物、脂質、ホルモン、ポリマー、もしくは誘導體、変異体、複合体、もしくはそれらの任意の組み合わせを含む、生物実体及び／または化合物であり得るか、またはそれらを含み得る。適切な状況下では、当業者には文脈から明らかになるように、この用語は、細胞もしくは生物、またはその画分、抽出物、もしくは成分であるか、またはそれを含む実体を意味するように用いられ得る。代替的または追加的に、文脈が明らかにするように、この用語は、天然産物を指すために使用され得る。場合によっては、再度文脈から明らかになるように、この用語は、それが人間の行動を通じて設計、操作、及び／または生産され、及び／または自然界に見られないという点で人工的である1つ以上の実体を指すために使用され得る。いくつかの実施形態では、薬剤は、単離された形態または純粋な形態で利用されてもよい。いくつかの実施形態では、薬剤は、粗製形態で利用されてもよい。いくつかの実施形態では、薬剤はコレクションまたはライブラリーとして提供され、それらの中の活性薬剤を同定または特徴付けるためにスクリーニングされ得る。薬剤は、標的または標的細胞上に存在する受容体、抗原決定基、または他の結合部位等の任意の細胞部分に結合することができる。種々の薬剤は、本明細書に記載される組成物及び方法において有用である。

【0029】

例えば、薬剤は、化学療法剤、ホルモン療法、細胞ベースの療法、温熱療法による治療、光線力学療法、手術、放射線、もしくは移植のうちの1つ以上であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、1つ以上のアントラサイクリン、1つ以上の細胞骨格破壊剤（例えば、タキサン、メイタンシン、及びその類似体等の微小管標的化剤）、1つ以上のエポチロン、1つ以上のヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、1つ以上のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼIまたはトポイソメラーゼIIの阻害剤のうちの1つ以上）、1つ以上のキナーゼ阻害剤、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド前駆体類似体、1つ以上のペプチド抗生物質、1つ以上の白金系薬剤、1つ以上のレチノイド、1つ以上のピンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン（A u i r i s t a t i n）、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び／またはその類似体（例えばDM1）、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、リツキサン、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、ADCは、hLL1-ドキシソルビシン、hRS7-SN-38、hMN-14-SN-38、hLL2-SN-38、hA20-SN-38、hPAM4-SN-38、hLL1-SN-38、hRS7-Pro-2-P-Dox、hMN-14-Pro-2-P-Dox、hLL2-Pro-2-P-Dox、hA20-Pro-2-P-Dox、hPAM4-Pro-2-P-Dox、hLL1-Pro-2-P-Dox、P4/D10-ドキシソルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、グレンバツモマブベドチン、SAR3419、SAR566658、BIB015、BT062、SGN-75、SGN-CD19A、AMG-172、AMG-595、BAY-94-9343、ASG-5ME、ASG-22ME、ASG-16M8F、MDX-1203、MLN-0264、抗PSMA ADC、RG-7450、RG-7458、RG-7593、RG-7596、RG-7598、RG-7599、RG-7600、RG-7636、ABT-414、IMGN-853、IMGN-529、ボルセツズマブマホドチン、ロルボツズマブメルタンシン、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

【0030】

いくつかの実施形態では、ホルモン療法は、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプロリド、ビカルアトミド、グラニセトロン、フルタミド、またはそれらの組み合わせであり得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、キメラ抗原受容体T（CAR-T）細胞、TCR形質導入T細胞、樹状細胞、腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）、ナチュラルキラー（NK）細胞、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、温熱療法は、局所温熱（local hyperthermia）（例えば、外部、管腔内、または間質性温熱）、局所温熱（regional hyperthermia）（例えば、深部組織温熱、局所灌流、または（連続温熱腹膜灌流）、または全身温熱を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、光線力学療法は、ヘマトポルフィリン及びその誘導体、Verteporfin（BPD-MA）、フタロシアニン、光増感剤Pc4、デメトキシヒポセリンA、2BA-2-DMHA、またはそれらの組み合わせ等の光増感剤の投与を含むか、または

10

20

30

40

50

それらの投与である。いくつかの実施形態では、手術は、がん組織または前がん組織を除去するための手術を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、移植は、幹細胞移植または臓器移植を含むか、またはそれらである。

【0031】

抗体分子：本明細書で使用される場合、「抗体分子」という用語は、特定の標的、例えば、抗原に特異的結合を付与するのに十分なカノニカルな免疫グロブリン配列エレメントを含む、ポリペプチド、例えば、免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。用語「抗体分子」は、抗体及び抗体断片を包含する。当該技術分野で知られているように、天然で産生されるインタクトな抗体は、一般に「Y字形」構造と呼ばれるように互いに会合する2つの同一の重鎖ポリペプチド（それぞれ約50kD）及び2つの同一の軽鎖ポリペプチド（それぞれ約25kD）を含むおよそ150kDの四量体剤である。各重鎖は、少なくとも4つのドメイン（それぞれ約110アミノ酸長）を含む：アミノ末端可変（V_H）ドメイン、続いて3つの定常ドメイン：C_H1、C_H2、及びカルボキシ末端C_H3（Y茎の基部に位置する）を含む。「スイッチ」として知られる短い領域は、重鎖可変領域及び定常領域を接続する。「ヒンジ」領域は、C_H2及びC_H3ドメインをC_H1ドメインに接続する。このヒンジ領域中の2箇所のジスルフィド結合は、インタクトな抗体分子中で2つの重鎖ポリペプチドを互いに接続する。各軽鎖は2つのドメインから構成されている：すなわち、アミノ末端可変（V_L）ドメインの後にカルボキシ末端定常（C_L）ドメインが続く、これらは、別の「スイッチ」領域によって互いから分離している。天然に産生される抗体は、典型的にはC_H2ドメイン上でグリコシル化される。抗体中の各ドメインは、圧縮された逆平行ベータバレル中で互いに詰め込まれた2つのベータシート（例えば、3本鎖シート、4本鎖シート、または5本鎖シート）から形成される「免疫グロブリンフォールド」を特徴とする構造を有する。各可変ドメインは、「相補性決定領域」として知られる3つの超可変ループ（CDR1、CDR2、及びCDR3）及び4つの幾分不変な「フレームワーク」領域（FR1、FR2、FR3、及びFR4）を含有する。天然抗体が折り畳まれると、FR領域は、ドメインに構造的フレームワークを提供するベータシートを形成し、重鎖及び軽鎖の両方からのCDRループ領域は、三次元空間で一緒になって、Y構造の先端に位置する単一の超可変抗原結合部位を作成する。天然に存在する抗体のFc領域は、例えば、細胞傷害性を媒介するエフェクター細胞を含む、エフェクター細胞上の受容体に結合する。Fc受容体に対するFc領域の親和性及び／または他の結合特性は、グリコシル化または他の修飾を介して調節することができる。

【0032】

いくつかの実施形態では、十分な免疫グロブリンドメイン配列を含む、いずれかのポリペプチド、またはポリペプチドの複合体は、このようなポリペプチドが自然に産生される（例えば、抗原に反応する生物によって生成される）か、組換え工学、化学合成、または他の人工システムもしくは方法論によって産生されるかどうかにかかわらず、「抗体分子」と称される、及び／または「抗体分子」として使用されることが可能である。いくつかの実施形態では、抗体分子は、モノクローナルである。いくつかの実施形態では、抗体分子は、ポリクローナルである。いくつかの実施形態では、抗体分子は、マウス、ウサギ、霊長類、またはヒト抗体に特徴的な定常領域配列を有する。いくつかの実施形態では、1つ以上の抗体分子配列は、当該技術分野で知られているように、ヒト化、霊長類化、またはキメラである。さらに、「抗体分子」という用語は、抗体の構造的及び機能的特徴を利用するための、当該技術分野で既知または開発された構築物またはフォーマットのいずれかを指すことができる。例えば、抗体分子は、サブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4）、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体、及び／または抗体断片（好ましくは抗原結合抗体断片）を含むインタクトなIgA、IgG、IgE、またはIgM抗体から選択されるが、これらに限定されないフォーマットであり得る。抗体分子は、免疫グロブリン、重鎖抗体、軽鎖抗体、ロイシンリッチリピート（LRR）ベースの抗体、または抗体様特性を有する他のタンパク質足場であり得る。抗体分子は、scFv、Fab、Fab'、Fab₂'、Fab₂、Fab₃、F(ab')₂、Fd、Fd'

、Fv、Feb、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、マキシボディ、tandab、DVD、BiTe、TandAb、単ドメイン抗体（例えば、サメ単ドメイン抗体、例えば、IgNARまたはその断片等）、ラクダ科抗体、マスク抗体（例えば、Probodies（登録商標））、スモールモジュラー免疫製薬（SMIP（商標））、一本鎖またはタンデムダイアボディ（TandAb（登録商標））、VHH、Anticalin（登録商標）、Nanobody（登録商標）、BiTE（登録商標）、アンキリン反復タンパク質またはDARPIN（登録商標）、Avimer（登録商標）、DART、TCR様抗体、Adnectin（登録商標）、Affilin（登録商標）、Trans-body（登録商標）、Affibody（登録商標）、TrimerX（登録商標）、マイクロタンパク質、Fynomer（登録商標）、Centryrin（登録商標）、KALBITOR（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知の任意の免疫学的結合部分とすることができる。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、「抗体分子」は、CDRとして当業者によって認識される1つ以上の構造要素を含むポリペプチドであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗体分子は、参照抗体中に見出されるものと実質的に同一である少なくとも1つのCDR（例えば、少なくとも1つのV_HCDR及び／または少なくとも1つのV_LCDR）を含むポリペプチドであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、参照CDRと実質的に同一なCDRは、参照CDRと比較して、同一であるか、または1～5個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、参照CDRと少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの実施形態では、CDRは、少なくとも1つのアミノ酸（例えば、1～5個のアミノ酸）が、参照CDRと比較して欠失、付加、または置換されるが、CDRは、そうでなければ参照CDRと同一であるアミノ酸配列を有するという点で、参照CDRと実質的に同一である。

20

【0034】

抗体重鎖：本明細書で使用される場合、「抗体重鎖」という用語は、天然に存在するコンフォメーションで抗体分子に存在する2つのタイプのポリペプチド鎖のうち、より大きいものを指す。

30

【0035】

抗体軽鎖：本明細書で使用される場合、「抗体軽鎖」という用語は、天然に存在するコンフォメーションで抗体分子に存在する2つのタイプのポリペプチド鎖のうち、より小さいものを指す。

【0036】

抗原：本明細書で使用される場合、「抗原」または「Ag」という用語は、免疫応答を誘発することができる分子を指す。この免疫応答は、抗体産生、特定の免疫学的に能力のある細胞の活性化、またはその両方を含み得る。当業者は、実質的に全てのタンパク質またはペプチドを含む任意の巨大分子が抗原として機能することができることを理解するであろう。さらに、抗原は組換えDNAまたはゲノムDNAに由来することができる。当業者は、免疫応答を誘発するタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分ヌクレオチド配列を含む任意のDNAが、本明細書で使用される用語としての「抗原」をコードすることを理解するであろう。さらに、当業者は、抗原が遺伝子の全長ヌクレオチド配列のみによってコードされる必要がないことを理解するであろう。本開示が、2つ以上の遺伝子の部分ヌクレオチド配列の使用を含むが、これらに限定されず、これらのヌクレオチド配列が、所望の免疫応答を誘発するために様々な組み合わせで配置されることは容易に明らかとなる。さらに、当業者は、抗原が「遺伝子」によってコードされる必要はまったくないことを理解するであろう。抗原を、合成して生成することができるか、または生体試料に由来することができることは容易に明らかとなる。そのような生体試料には、組織試

40

50

料、腫瘍試料、細胞または体液が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0037】

抗原結合断片：本明細書で使用される場合、「抗原結合断片」という用語は、標的、例えば、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体またはその組換えバリエーションの一部を指す。抗原結合断片とは、特定の標的、例えば、抗原に対する抗体断片の認識及び特異的結合を付与するのに十分である、抗原結合ドメイン、例えば、インタクトな抗体の抗原決定可変領域を指す。抗原結合断片は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する任意の天然に存在する、酵素的に得られる、合成、または遺伝子操作されたポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。例示的な抗原結合断片としては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂及びFv断片；一本鎖抗体分子、例えば、scFv、VHH、またはラクダ科；単ドメイン抗体、例えば、sdAb（VLまたはVHのいずれか）；線状抗体；または抗体断片から形成される多重特異性抗体分子、例えば、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つ以上のFab断片を含む断片が挙げられるが、これらに限定されない。抗原結合断片は、単ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、vNAR、またはビス-scFvに組み込むことができる（例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005を参照されたい）。抗原結合断片は、フィブロネクチンIII型（Fn3）等のポリペプチドに基づいて足場に移植することができる（フィブロネクチンポリペプチドミニボディを記載する、米国特許第6,703,199号を参照されたい）。インタクトな抗体分子と同様に、抗原結合断片は、単一特異性または多重特異性（例えば、二重特異性）であり得る。多重特異性抗原結合断片は、それぞれが別個の抗原または同じ抗原の異なるエピトープに特異的に結合することができる少なくとも2つの異なる可変ドメインを含むことができる。抗原結合断片は、任意の手段によって産生され得る。例えば、抗原結合断片は、インタクトな抗体または抗体剤の断片化によって酵素的または化学的に産生され得る。あるいは、抗原結合断片を組換え的に産生することができる。抗原結合断片は、完全にまたは部分的に合成的に産生され得る。抗原結合断片は、少なくとも約50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、または200アミノ酸以上の長さを有することができる。

【0038】

抗体依存性細胞傷害性：本明細書で使用される場合、「抗体依存性細胞傷害性」または「ADCC」という用語は、抗体分子によって結合された標的細胞が免疫エフェクター細胞によって殺傷される現象を指す。理論に拘束されることを望むものではないが、ADCCは、典型的には、Fc受容体（FcR）を有するエフェクター細胞が、抗体でコートされた標的細胞（例えば、抗体が結合している表面に特異的抗原を発現する細胞）を認識し、その後殺傷することを伴うと理解される。ADCCを媒介する免疫エフェクター細胞には、限定されないが、NK細胞、マクロファージ、好中球、及び好酸球が含まれる。

【0039】

関連付けられる：本明細書で使用される場合、1つのイベントまたは実体の存在、レベル、程度、タイプ、及び／または形態が、他のイベントまたは実体のものと相関する場合、2つのイベントまたは実体は、互いに「関連付けられる」。例えば、特定の实体（例えば、抗原、ポリペプチド、遺伝的シグネチャー、代謝産物、もしくは微生物）は、その存在、レベル、及び／または形態が、疾患、障害、または状態の発生率及び／または感受性（例えば、関連する集団にわたって）と相関する場合、特定の疾患、障害、または状態と関連付けられると見なされる。

【0040】

結合：本明細書で使用される場合、「結合」という用語は、2つ以上の実体間またはそれらの間の非共有結合性会合を指す。「直接的な」結合は、実体または部分間の物理的接触を伴う。間接結合は、1つ以上の中間実体との物理的接触による物理的相互作用を伴う。2つ以上の実体間の結合は、典型的には、相互作用する実体または部分が単独で、また

10

20

30

40

50

はより複雑なシステムのコンテキストで（例えば、担体実体と共有結合または他の方法で会合しながら、及び／または生物学的システムまたは細胞内で）研究される場合を含む、様々なコンテキストのいずれかで評価することができる。

【0041】

二重特異性抗体分子：本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体分子」という用語は、2つの異なる結合特異性を有する抗体分子を指す。典型的には、二重特異性結合分子は、少なくとも2つの抗原結合ドメインを含み、それぞれが異なる抗原またはエピトープに特異的に結合する。二重特異性抗体分子の様々な異なる構造は、当該技術分野で知られている。いくつかの実施形態では、各抗原結合ドメインは、少なくとも1つのV_H領域及び／または少なくとも1つのV_L領域を含む、抗体分子またはその抗原発見断片（antigen-finding fragment）を含む。いくつかの実施形態では、V_H領域及び／またはV_L領域は、特定のモノクローナル抗体由来である。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体分子は、（i）抗体断片（例えば、scFv、Fab、Fab'、F（ab'）₂、Fd、Fv、ナノボディ、またはラクダ科抗体）を含むか、またはそれである第1の抗原結合ドメインと、（ii）完全長抗体分子を含むか、またはそれである第2の抗原結合ドメインとを含む。

10

【0042】

がん：本明細書で使用される場合、「がん」、「悪性腫瘍」、「新生物」、「腫瘍」、及び「癌腫」という用語は、比較的異常な、制御されていない、及び／または自律的な成長を示し、それによって細胞増殖の制御の著しい喪失を特徴とする異常な成長表現型を示す細胞を指す。がん細胞は、局所的に、または血流及びリンパ系を介して他の身体部位に拡散することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍は、前がん性（例えば、良性）、悪性、前転移性、転移性、及び／または非転移性の細胞であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、がんは、血液腫瘍であるか、またはそれを含む。様々ながんの例が本明細書に記載され、これらに限定されないが、造血細胞癌（例えば、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫）、骨髄腫、ならびに骨髄増殖性障害）、肉腫、黒色腫、腺腫、固形組織の癌腫、口腔、咽頭、喉頭、及び肺の扁平上皮癌、肝臓癌、泌尿生殖器癌（例えば、前立腺、子宮頸部、膀胱、子宮、及び子宮内膜癌、ならびに腎細胞癌）、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、皮膚または眼内黒色腫、内分泌系の癌、甲状腺、または副甲状腺、頭頸部癌、乳癌、胃腸癌、神経系癌、パピローマ等の良性病変、またはそれらの任意の組み合わせ、ならびに本明細書の他の箇所に記載されるがんを含むいくつかの他のタイプを含む。

20

30

【0043】

担体：本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、組成物がともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、及び／またはビヒクルを指す。いくつかの例示的な実施形態では、担体は、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油等の石油、動物、植物または合成起源の油を含む、例えば、水及び油のような無菌液体を含む。いくつかの実施形態では、担体は、1つ以上の固体成分であるか、またはそれを含む。

【0044】

40

CDR：本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、抗原特異性及び結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。例えば、一般に、各重鎖可変領域（例えば、HC_{CDR1}、HC_{CDR2}、及びHC_{CDR3}）には3つのCDRが存在し、各軽鎖可変領域（LC_{CDR1}、LC_{CDR2}、及びLC_{CDR3}）には3つのCDRが存在する。正確な定義上のCDR境界及び長さは、異なる分類及び番号付けシステムの対象となる。CDR境界を定義するための特定のシステム（例えば、Kabat、IMGT、Chothia、またはそれらの組み合わせ）が当該技術分野で確立されている。したがって、CDRは、Kabat、Chothia、IMGT、または当該技術分野で既知の任意の他の境界定義によって言及され得る。例えば、組み合わせられたKabat及びChothia番号付けスキームにおいて、CDRは、Kabat C_D

50

R、Chothia CDR、またはその両方の一部であるアミノ酸残基に対応する。境界が異なるにもかかわらず、これらのシステムのそれぞれは、可変配列内の「超可変領域」を構成するものにおいてある程度の重複を有する。これらのシステムによるCDR定義は、隣接するフレームワーク領域に関して長さ及び境界領域が異なる場合がある（例えば、Kabat et al., “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Edition, U. S. Department of Health and Human Services, 1992、Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol. 196, 901、及びMacCallum et al., J. Mol. Biol. (1996) 262, 732を参照されたい）。当業者は、これらのシステム間の相違を理解し、本明細書の特許請求の範囲及び開示を理解及び実施するために必要な程度までCDR境界を理解することができる。

10

【0045】

キメラ抗体：本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」という用語は、アミノ酸配列が、第1の種に見出されるV_H及びV_L領域配列、ならびに第2の異なる種に見出される定常領域配列を含む抗体分子を指す。多くの実施形態では、キメラ抗体は、ヒト定常領域に連結されたマウスV_H及びV_L領域を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト定常領域（例えば、マウス定常領域）に連結されたヒトV_H及びV_L領域を有する抗体は、「リバースキメラ抗体」と称される。

【0046】

組成物：本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、1つ以上の指定された構成要素を含む別個の物理的実体を指す。一般に、別段の指定がない限り、組成物は、任意の形態、例えば、気体、ゲル、液体、または固体であってもよい。

20

【0047】

含む：本明細書で使用される場合、1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む」ものとして本明細書に記載される組成物または方法は、オープンエンドであり、挙げられた要素（複数可）またはステップ（複数可）が必須であるが、他の要素またはステップが、組成物または方法の範囲内に追加され得ることを意味する。1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む」ものとして記載されている任意の組成物または方法はまた、対応する、より限定された組成物または方法であって、同じ挙げられた要素またはステップ「から本質的になる（consisting essentially of）」組成物または方法も記載しており、これは、組成物または方法が、挙げられた本質的な要素またはステップを含み、かつ組成物または方法の基本的及び新規の特徴（複数可）に実質的に影響を及ぼさない追加の要素またはステップも含み得ることを意味する。また、1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む」またはそれら「から本質的になる」ものとして本明細書に記載される任意の組成物または方法はまた、任意の他の挙げられていない要素またはステップを排除して、挙げられた要素またはステップ「からなる（consisting of）」対応する、より限定された、かつクローズドエンドの組成物または方法も記載している。本明細書に開示される任意の組成物または方法では、任意の挙げられた必須要素またはステップの既知または開示された等価物を、その要素またはステップの代用とすることができる。

30

40

【0048】

併用療法：本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、対象が両方の薬剤に同時に曝露されるように、2つ以上の異なる治療薬（例えば、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片及び少なくとも1つの追加の薬剤）が重複するレジメンで投与される状況を指す。併用療法で使用される場合、2つ以上の異なる治療薬が同時にまたは別々に投与されてもよい。この併用投与は、同じ剤形での2つ以上の治療薬の同時投与、別々の剤形での同時投与、及び別々の投与を含むことができる。すなわち、2つ以上の治療薬を同じ剤形で一緒に製剤化し、同時に投与することができる。代替的に、2つ以上の治療薬が別個の製剤で同時に投与され得る。別の代替では、第1の治療薬を投与し、続いて1つ

50

以上の追加の治療薬を投与することができる。別個の投与プロトコールでは、2つ以上の治療薬を数分間隔で、数時間間隔で、数日間隔で、または数週間間隔で投与してもよい。いくつかの実施形態では、2つ以上の治療薬は、数時間内（例えば、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、または約5時間未満）の間隔で投与されてもよい。

【0049】

有効量：本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、個体における疾患、障害、もしくは状態（例えば、がん）の少なくとも1つの徴候及び／または症状を予防または治療するのに適切な用量を指す。治療的または予防的使用に有効な量は、例えば、治療されている疾患、障害、または状態の段階及び重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態、ならびに処方医師の判断に依存することができる。用量のサイズはまた、選択された活性成分／治療薬、投与方法、投与のタイミング及び頻度、特定の活性成分の投与に伴う可能性のある任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度、ならびに所望の生理学的効果によって決定され得る。様々な疾患、障害、または状態が、複数回の投与を伴う長期の治療を必要とし得ることが、当業者には理解されよう。本開示の目的のために、投与される治療薬（例えば、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片）の量または用量は、合理的な時間枠にわたって、対象において治療応答または予防応答（例えば、少なくとも1つの徴候または症状の重症度または持続時間の減少または他の軽減）をもたらすのに十分であるべきである。例えば、用量は、投与時から約2時間以上、例えば、約12～約24時間以上の期間でがんを検出、治療、または予防するのに十分であるべきである。いくつかの実施形態では、期間はさらに長い。投薬は、1つ以上の特定の治療薬の有効性、及び対象（例えば、ヒト）の状態、ならびに治療する対象（例えば、ヒト）の体重によって決定される。

10

20

【0050】

コードする：本明細書で使用される場合、「コードする」は、ヌクレオチドの定義された配列（例えば、rRNA、tRNA及びmRNA）またはアミノ酸の定義された配列のいずれかを有する生物学的プロセスにおける他のポリマー及び巨大分子の合成のための鋳型として機能する、遺伝子、cDNA、またはmRNA等のポリヌクレオチドにおけるヌクレオチドの特定の配列の固有の特性、ならびにそれから生じる生物学的特性を指す。したがって、遺伝子は、その遺伝子に対応するmRNAの転写及び翻訳によって細胞または他の生体系においてタンパク質が産生される場合、タンパク質をコードする。コード鎖（mRNA配列に対応し、典型的には配列表に提供されるヌクレオチド配列）及び非コード鎖（遺伝子またはcDNAの転写のための鋳型として使用される）の両方を、その遺伝子またはcDNAのタンパク質または他の産物をコードするものと称することができる。

30

【0051】

エピトープ：本明細書で使用される場合、「エピトープ」という用語は、免疫グロブリン（例えば、抗体または受容体）結合成分によって特異的に認識される任意の部分の部分を指す。いくつかの実施形態では、エピトープは、抗原上の複数の化学原子または化学基から構成される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原が関連三次元立体配座をとる場合、表面に露出される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原がそのような立体配座をとる場合、空間内で物理的に互いに近接している。いくつかの実施形態では、抗原が別の立体配座をとる場合（例えば、直線化されている場合）、少なくともいくつかのそのような化学原子または化学基は、互いに物理的に隔てられている。

40

【0052】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」という用語は、核酸配列（例えば、本明細書に記載される1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸配列）からの任意の遺伝子産物の生成を指す。いくつかの実施形態では、遺伝子産物は転写物であり得る。いくつかの実施形態では、遺伝子産物はポリペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、核酸配列の発現は、（1）DNA配列からのRNA鋳型の産生（例えば、転写による）、（2）RNA転写物のプロセッシング（例えば、スプライ

50

シング、編集、5'キャップ形成、及び／または3'末端形成による)、(3)RNAのポリペプチドもしくはタンパク質への翻訳、及び／または(4)ポリペプチドもしくはタンパク質の翻訳後修飾、のうちの1つ以上を含有する。

【0053】

断片：本明細書で使用される場合、「断片」という用語は、全体構造の別個の部分を含むが、全体構造に見出される1つ以上の部分を欠く構造を指す。いくつかの実施形態では、断片は、そのような個別の部分から構成される。いくつかの実施形態では、断片は、構造全体に見られる特徴的な構造要素または部分を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、断片（例えば、本明細書に記載の抗原結合断片）は、全抗体分子中に見出される少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、もしくはそれ以上の単量体単位（例えば、アミノ酸）を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、断片（例えば、本明細書に記載の抗原結合断片）は、全抗体分子に見出される単量体単位（例えば、残基）の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド断片は、全ヌクレオチドに見られる単量体単位（例えば、残基）の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上を含むか、またはそれらからなる。

10

20

【0054】

フレームワーク領域：本明細書で使用される場合、用語「フレームワーク領域」または「FR」は、可変領域からCDRを差し引いた配列を指す。CDR配列は異なる系により決定することができるため、同様にフレームワーク配列は、対応して異なる解釈を受ける。6つのCDRは、重鎖及び軽鎖上のフレームワーク領域を、各鎖上の4つのサブ領域（FR1、FR2、FR3、及びFR4）に分割し、CDR1は、FR1とFR2との間、CDR2は、FR2とFR3との間、及びCDR3は、FR3とFR4との間に配置される。FR1、FR2、FR3、またはFR4として特定のサブ領域を特定することなく、他のものが言及するように、フレームワーク領域は、単一の天然に存在する免疫グロブリン鎖の可変領域内の組み合わせられたFRを表す。本明細書で使用される場合、FRは、4つのサブ領域のうちの1つを表す。例えば、FR1は、可変領域のアミノ末端に最も近くCDR1に関して5'である第1のフレームワーク領域を表す。FRは、フレームワーク領域を構成する2つ以上のサブ領域を表す。

30

【0055】

HHLA2：本明細書で使用される場合、用語「HHLA2」または「ヒト内因性レトロウイルスH長末端反復会合タンパク質2」は、B7ファミリーのメンバーを指す。HHLA2は、HERV-HLTR関連2、B7y、B7H7、またはB7-H7としても知られている。HHLA2タンパク質は、正常なヒト組織において限定的な発現を有するが、ヒトのがんにおいて広く発現される。HHLA2は、3つのIg様ドメイン（IgV-IgC-IgV）を有する膜タンパク質であるが、B7ファミリーの他のメンバーは、一般に、2つのIgドメイン（IgV-IgC）のみを有する。正常なヒト組織におけるHHLA2は、腎臓、腸、胆嚢、及び乳房ならびに胎盤栄養芽細胞の上皮において発現される。免疫系において、HHLA2は、ヒト単球及びマクロファージ上で構成的に発現される。HHLA2は、例えば、T細胞及びNK細胞の増殖ならびにサイトカイン産生を含む、ヒトT細胞及びHK細胞の機能を調節する。HHLA2は、大腸癌、腎癌、肺癌、膵臓癌、卵巣癌、及び前立腺癌を含むがこれらに限定されない、広範囲のヒトのがんにおい

40

50

てより高いレベルで発現される。HHLA2はまた、甲状腺、黒色腫、肝臓、膀胱、結腸、腎臓、乳房、及び食道組織のヒトのがんにおいても発現される。

【0056】

「HHLA2」という用語は、その断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及び誘導体を含む。代表的なヒトHHLA2 cDNA及びヒトHHLA2タンパク質配列は、国立バイオテクノロジー情報センター（National Center for Biotechnology Information）（NCBI）から公的に入手可能である。ヒトHHLA2バリエントは、バリエント1（NM_007072.3及びNP_009003.1（最長の転写物を表し、最長のアイソフォームaをコードする））、バリエント2（NM_001282556.1及びNP_001269485.1（代替のプロモーターを含み、バリエント1と比較して5'UTRが異なる））、バリエント3（NM_001282557.1及びNP_001269486.1（代替のプロモーターを含み、バリエント1と比較して5'UTRが異なる））、バリエント4（NM_001282558.1及びNP_001269487.1（アイソフォームbをコードし、代替のプロモーターを含み、5'UTRが異なり、バリエント1と比較して、3'コード領域内に代替のフレーム内エクソンを欠き、結果、アイソフォームaよりも短いアイソフォームをもたらす））、及びバリエント5（NM_001282559.1、及びNP_001269488.1（アイソフォームcをコードし、代替のプロモーターを含み、別の5'UTRを有し、翻訳開始は、バリエント1と比較して代替の開始コドンから始まり、別のN末端及びアイソフォームaよりも短いポリペプチドをもたらす））が含まれる。

10

20

【0057】

宿主細胞：本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、外因性DNA（組換え体またはそれ以外のもの）が導入された細胞を指す。当業者は、本開示を読むと、そのような用語が、特定の対象細胞だけでなく、そのような細胞の子孫も指すことを理解するであろう。特定の修飾は、変異または環境の影響のいずれかのために後の世代で生じ得るため、そのような子孫は、実際には、親細胞と同一ではない可能性があるが、依然として、本明細書で使用される「宿主細胞」という用語の範囲内に含まれる。いくつかの実施形態では、宿主細胞には、外因性DNA（例えば、組換え核酸配列）を発現するのに好適な生命界のいずれかから選択される原核細胞及び真核細胞が含まれる。例示的な細胞としては、原核生物及び真核生物（単細胞または多細胞）、細菌細胞（例えば、*E. coli*、*Bacillus* spp.、または*Streptomyces* spp.の株）、マイコバクテリア細胞、真菌細胞、酵母細胞（例えば、*S. cerevisiae*、*S. pombe*、*P. pastoris*、または*P. methanolicus*）、植物細胞、昆虫細胞（例えば、SF-9、SF-21、バキュロウイルスに感染した昆虫細胞、または*Trichoplusia ni*）、非ヒト動物細胞、ヒト細胞、または細胞融合物（例えば、ハイブリドーマまたはクアドローマ）の細胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ヒト、サル、類人猿、ハムスター、ラット、またはマウス細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、CHO（例えば、CHO-K1、DXB-1 CHO、Veggie-CHO）、COS（例えば、COS-7）、網膜細胞、Vero、CV1、腎臓（例えば、HEK293、293 EBNA、MSR 293、MDCK、HaK、BHK）、HeLa、HepG2、WI38、MRC5、Colo205、HB8065、HL-60、（例えば、BHK21）、Jurkat、Daudi、A431（表皮）、CV-1、U937、3T3、L細胞、C127細胞、SP2/0、NS-0、MMT060562、Sertoli細胞、BRL3 A細胞、HT1080細胞、骨髓腫細胞、腫瘍細胞、または前述の細胞に由来する細胞株のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、1つ以上のウイルス遺伝子を含む。

30

40

【0058】

ヒト抗体：本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン

50

ン配列から生成された（または組み立てられた）可変領域及び定常領域を有する抗体を指す。抗体またはその抗原結合断片は、それらのアミノ酸配列が、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列（例えば、インビトロでのランダムまたは部位特異的変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入され得る配列変異）によってコードされない残基または要素を、例えば、1つ以上のCDR、特にCDR3に含むにもかかわらず、「ヒト」と見なされ得る。

【0059】

ヒト化：本明細書で使用される場合、「ヒト化」という用語は、非ヒト種（例えば、マウス）で産生された参照抗体由来のV_H及び／またはV_L領域配列をアミノ酸配列が含むが、それらをヒト生殖細胞系可変配列により「ヒト様」またはヒト生殖細胞系可変配列により類似させることを意図した参照抗体に対するそれらの配列の修飾もまた含む、抗体分子またはその抗原結合断片を指す。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体分子またはその抗原結合断片は、目的の抗原に免疫特異的に結合し、実質的にヒト抗体のアミノ酸配列を有するFR領域と、実質的に非ヒト抗体のアミノ酸配列を有するCDRとを有するものである。ヒト化抗体分子は、全てまたは実質的に全てのCDR領域が非ヒト免疫グロブリン（例えば、ドナー免疫グロブリン）に対応し、全てまたは実質的に全てのフレームワーク領域がヒト免疫グロブリンコンセンサス配列に対応する、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメイン（Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv）の実質的に全てを含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体分子は、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリン定常領域のものも含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体分子は、軽鎖及び重鎖の少なくとも可変ドメインの両方を含有する。抗体分子はまた、重鎖定常領域のCH1、ヒンジ、CH2、CH3、及び任意選択によりCH4領域を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体分子は、ヒト化V_L領域のみを含有する。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体分子は、ヒト化V_H領域のみを含有する。いくつかの特定の実施形態では、ヒト化抗体分子は、ヒト化V_H及びV_L領域を含む。

【0060】

免疫グロブリン：本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」または「Ig」という用語は、抗体分子として機能するタンパク質のクラスを指す。B細胞によって発現される抗体分子は、BCR（B細胞受容体）または抗原受容体と称され得る。このタンパク質クラスに含まれる5つのメンバーは、IgA、IgG、IgM、IgD、及びIgEであり、サブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4）をさらに含む。IgAは、唾液、涙、母乳、胃腸分泌物、及び呼吸器及び泌尿生殖器の粘液分泌物等の体内分泌物に存在する一次抗体である。IgGは、最も一般的な循環抗体である。IgMは、ほとんどの対象において一次免疫応答において産生される主な免疫グロブリンである。これは、凝集、補体固定、及び他の抗体応答において最も効率的な免疫グロブリンであり、細菌及びウイルスに対する防御において重要である。IgDは、既知の抗体機能を有さないが、抗原受容体として機能し得る免疫グロブリンである。IgEは、アレルゲンに対する曝露時に肥満細胞及び好塩基球からのメディエーターの放出を引き起こすことによって即時型過敏症を媒介する免疫グロブリンである。

【0061】

同一性：本明細書で使用される「同一性」という用語は、2つのポリマー分子間、特に2つのアミノ酸分子間、例えば2つのポリペプチド分子間のサブユニット配列同一性を指す。2つのアミノ酸配列が同じ位置に同じ残基を有する場合、例えば、2つのポリペプチド分子のそれぞれの位置がアルギニンによって占められている場合、それらはその位置で同一である。2つのアミノ酸配列が、アラインメントにおいて同じ位置に同じ残基を有する同一性または程度は、多くの場合パーセンテージとして表される。2つのアミノ酸配列間の同一性は、一致している位置または同一である位置の数の一次関数であり、例えば、2つの配列中の位置の半分（例えば、10アミノ酸長のポリマー中の5つの位置）が同一である場合、2つの配列は50%同一であり、位置の90%（例えば、10アミノ酸長の

ポリマーのうち9つの位置)が同一である場合、2つのアミノ酸配列は90%同一である。

【0062】

実質的な同一性：本明細書で使用される場合、「実質的な同一性」という用語は、アミノ酸配列または核酸配列間の比較を指す。当業者には理解されるように、2つの配列は、それらに対応する位置に同一の残基を含有する場合、一般に「実質的に同一」とであると考えられる。当該技術分野において周知であるように、アミノ酸配列または核酸配列は、ヌクレオチド配列用のBLASTN、ならびにアミノ酸配列用のBLASTP、ギャップBLAST、及びPSI-BLAST等の市販のコンピュータプログラムで利用可能なものを含む様々なアルゴリズムのいずれかを使用して比較することができる。いくつかの実施形態では、それらに対応する残基の少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上が、関連する残基の伸長にわたって同一である場合、2つの配列は実質的に同一であると見なされる。いくつかの実施形態では、関連する伸長は、完全な配列である。いくつかの実施形態では、関連する伸長は、少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、またはそれ以上の残基である。CDRとの関係において、「実質的な同一性」への言及は、通常、参照CDRのアミノ酸配列と少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を有するCDRを指す。

【0063】

免疫エフェクター細胞：本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター細胞」という用語は、免疫応答、例えば、免疫応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例としては、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、単球、樹状細胞、好中球、好酸球、肥満細胞、血小板、大型顆粒リンパ球、ランゲルハンス細胞、またはBリンパ球が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

免疫応答：本明細書で使用される場合、「免疫応答」という用語は、リンパ球が抗原分子を外来物として識別し、抗体の形成を誘導し、及び／またはリンパ球を活性化して抗原を除去するときに生じる、抗原に対する細胞性及び／または全身性応答を指す。いくつかの実施形態では、免疫細胞応答は、免疫エフェクター細胞(例えば、T細胞もしくはNK細胞)の増殖、免疫エフェクター細胞(例えば、T細胞もしくはNK細胞)によるサイトカイン産生、及び／または免疫エフェクター細胞(例えば、T細胞もしくはNK細胞)によるパーフォリン及び／またはグランザイムを含む細胞傷害性粒子の放出を含むことができる。

【0065】

「改善する」、「増加する」、「阻害する」、または「減少する」：本明細書で使用される場合、「改善する」、「増加する」、「阻害する」、「減少する」という用語、またはその文法的等価物は、ベースラインまたは他の参照測定値に対する相対的な値を示す。いくつかの実施形態では、適切な参照測定値は、特定の薬剤または治療の不存在(例えば、その前及び／または後)、または適切な比較可能な参照薬剤の存在下での、それ以外では同等な条件下での特定のシステム(例えば、単一の個体)における測定値であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、適切な参照測定値は、関連する薬剤または治療の存在下で、特定の方法で応答することが知られているか、または予想される同等のシステムにおける測定値であるか、またはそれを含む。

【0066】

調節する：本明細書で使用される「調節する」という用語は、治療されていない対象、または非治療対象における応答のレベル及び／または性質と比較した、対象における応答

のレベルの検出可能な増加または減少及び／または応答の性質の変化を媒介することを指す。この用語は、対象、好ましくはヒトにおいて、天然のシグナルもしくは応答を攪乱させ、及び／またはそれに影響を与え、それにより有益な治療応答を媒介することを包含する。

【0067】

モノクローナル抗体：本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」または「mAb」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体であって、その集団内の個々の抗体が実質的に同一であり、及び／または可能性のあるバリエーション抗体（例えば、天然に存在する変異を含有するか、またはモノクローナルの産生中に生じる）を除いて、同じエピトープに結合し、このようなバリエーション抗体が概して少量で存在する、抗体を指す。典型的には、異なる決定基（エピトープ）に対して指向される異なる抗体分子を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、そのような調製物中の各モノクローナル抗体分子は、抗原上の単一の決定基に対して指向される。したがって、「モノクローナル」は、典型的には、抗体の集団が別個の抗体の混合物ではないことを示す。

10

【0068】

核酸分子：本明細書で使用される場合、「核酸分子」という用語は、少なくとも3つのヌクレオチドのポリマーを指す。いくつかの実施形態では、核酸分子は、DNAを含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、RNAを含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、一本鎖である。いくつかの実施形態では、核酸分子は、二本鎖である。いくつかの実施形態では、核酸分子は、一本鎖部分及び二本鎖部分の両方を含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、1つ以上のホスホジエステル結合を含む主鎖を含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、ホスホジエステル結合及び非ホスホジエステル結合の両方を含む主鎖を含む。例えば、核酸分子は、例えば、ペプチド核酸分子のように、1つ以上のホスホロチオエートまたは5'-N-ホスホラミダイト結合及び／または1つ以上のペプチド結合を含む主鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸分子は、1つ以上の、または全ての天然残基（例えば、アデニン、シトシン、デオキシアデノシン、デオキシチジン、デオキシグアノシン、デオキシチミジン、グアニン、チミン、及び／またはウラシル）を含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、1つ以上の、または全ての非天然残基を含む。いくつかの実施形態では、非天然残基は、ヌクレオシドアナログ（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロローピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5プロピニル-シチジン、C-5プロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-シチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、0(6)-メチルグアニン、2-チオシチジン、メチル化塩基、インターカレート塩基、またはそれらの組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態では、非天然残基は、天然残基と比較して、1つ以上の修飾糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース、ヘキソース、またはそれらの組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態では、核酸分子は、RNAまたはポリペプチド等の機能的な遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、核酸分子は、1つ以上のイントロンを含むヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、核酸分子は、天然源からの単離、酵素合成（例えば、相補的鋳型に基づく重合、（例えば、インビボまたはインビトロ）、組換え細胞もしくは系における再生、または化学合成によって調製され得る。いくつかの実施形態では、核酸分子は少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個、またはそれ以上の残基の長さ

20

30

40

50

である。

【0069】

薬学的に許容される：本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、かつ妥当な利益／リスク比に見合ったヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0070】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、対象の化合物をある器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に運搬または輸送することに関与する、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒カプセル化材料等の薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。各担体は、製剤の他の成分と適合し、対象に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。いくつかの例示的な薬学的に許容される担体としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質不含水、等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネートもしくはポリ酸無水物；またはこれらの組み合わせ、ならびに薬学的製剤で使用される他の非毒性適合性物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

ポリペプチド：本明細書で使用される場合、用語「ポリペプチド」または「タンパク質」は、典型的にはペプチド結合によって連結される残基（例えば、アミノ酸）の任意のポリマー鎖を指す。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在するアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒトの手の作用によって操作及び／または産生されるという点において操作されるアミノ酸配列を有する。ポリペプチドは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはその両方を含み得るか、またはそれらからなり得る。ポリペプチドは、天然アミノ酸のみまたは非天然アミノ酸のみを含み得るか、またはそれらからなり得る。ポリペプチドは、D-アミノ酸、L-アミノ酸、または両方を含み得る。ポリペプチドは、1つ以上のペンダント基または他の修飾、例えば、N末端、C末端、またはその両方での1つ以上のアミノ酸側鎖の修飾または結合を含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなペンダント基または修飾は、アセチル化、アミド化、脂質化、メチル化、またはペグ化（これらの組み合わせを含む）から選択される。ポリペプチドは、環状であってもよく、及び／または環状部分を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは環状ではなく、及び／または環状部分を含まない。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは直鎖状である。ポリペプチドは、ステーブルポリペプチドであり得るか、またはそれを含み得る。「ポリペプチド」という用語は、参照ポリペプチド、活性、または構造の名称に付加され得、そのような場合、これは、関連する活性または構造を共有し、したがってポリペプチドの同じクラスまたはファミリーのメンバーであると考えることができるポリペプチドを指すために本明細書で使用される。そのようなクラスごとに、本開示は、アミノ酸配列及び／または機能が知られているクラス内の例示的なポリペプチドを提供し、及び／または当業者はそれに気付くであろう。いくつかの実施形態では、このような例示的なポリペプチドは、ポリペプチドクラスまたはファミリーの参照ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドクラスまたはファミリーのメンバーは、あるクラスの参照ポリペプチドと、有意な配列相同性または同一性を示し、

10

20

30

40

50

共通の配列モチーフ（例えば、特徴的な配列エレメント）を共有し、及び／または共通の活性を共有する（いくつかの実施形態では、同等のレベルで、または指定範囲内で）。例えば、メンバーポリペプチドは、少なくとも約30～40%、多くの場合、約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の参照ポリペプチドとの全体的な程度の配列相同性もしくは同一性を有し、及び／または、多くの場合90%を超える、またはさらに95%、96%、97%、98%、もしくは99%の非常に高い配列同一性を示す少なくとも1つの領域（例えば、特徴的な配列エレメントであり得るか、またはそれを含み得る保存領域）を含む。そのような保存領域は、通常、少なくとも3～4個、及び多くの場合、最大20個、またはそれ以上のアミノ酸を包含し、いくつかの実施形態では、保存領域は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個、またはそれ以上の連続したアミノ酸の少なくとも1つのストレッチを包含する。有用なポリペプチドは、親ポリペプチドの断片を含み得るか、またはそれからなり得る。有用なポリペプチドは、複数の断片を含み得るか、またはそれらからなり得、そのそれぞれは、目的のポリペプチドに見られるものとは互いに対し異なる空間配置で、同じ親ポリペプチドに見られ（例えば、親に直接連結された断片は、目的のポリペプチドでは空間的に分離されているか、もしくはその逆である場合があり、及び／または断片は、親とは異なる順序で目的のポリペプチドに存在する場合がある）、したがって、目的のポリペプチドは、その親ポリペプチドの誘導体である。

10

20

【0072】

s c F v：本明細書で使用される場合、「s c F v」という用語は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも1つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む少なくとも1つの抗体断片とを含む融合タンパク質を指し、軽鎖及び重鎖可変領域は、短いフレキシブルなポリペプチドリンカーを介して連続して連結される。s c F vは、一本鎖ポリペプチドとして発現することが可能であり、それが由来するインタクトな抗体の特異性を保持する。指定されない限り、s c F vは、ポリペプチドのN末端及びC末端に関していずれの順序でV_L及びV_H領域を有してもよく、したがって、s c F vは、V_LーリンカーーV_Hを含んでもよく、またはV_HーリンカーーV_Lを含んでもよい。

【0073】

対象：本明細書で使用する「対象」という用語は、生物、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物、非ヒト霊長類、霊長類、実験動物、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、ネコ、またはイヌ）を指す。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、成人、青年、または小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害または状態、例えば、本明細書で示されるように治療することができる疾患、障害または状態、例えば、本明細書に列挙されるがんまたは腫瘍に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態に罹患しやすい。いくつかの実施形態では、罹患しやすい対象は、疾患、障害、もしくは状態を発症する素因がある、及び／または（基準対象または基準集団で観察される平均リスクと比較して）そのリスクの増加を示す。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害または状態の1つ以上の症状を示す。いくつかの実施形態では、対象は、特定の症状（例えば、疾患の臨床症状）または疾患、障害、もしくは状態の特徴を示さない。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態のいかなる症状または特徴も示さない。いくつかの実施形態では、対象は、患者である。いくつかの実施形態では、対象は、診断または療法のうちの1つ以上が実施された個体である。

30

40

【0074】

実質的に：本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、対象の特徴または特性の全程度またはほぼ全程度または程度を示す定性的条件を指す。生物学分野の当業者は、生物学的現象及び化学的現象が完了すること、及び／または完全な状態まで進むこと、または絶対的な結果を達成もしくは回避することは、あったとしてもまれであることを理解するであろう。したがって「実質的に」という用語は、多くの生物学的現象及び化学

50

的現象に固有の完全性の潜在的な欠如を捕捉するために本明細書で使用される。

【0075】

治療的 (Therapeutic) : 本明細書で使用される場合、「治療的」という用語は、治療及び／または予防を指す。治療的効果は、例えば、疾患状態の抑制、寛解、または根絶によって得られる。

【0076】

治療有効量 : 本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療レジメンの一部として投与されるときに所望の生物学的応答を誘発する物質 (例えば、治療薬、組成物、及び／または製剤) の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／または状態に罹患しているまたは罹患しやすい対象に投与された場合に、疾患、障害、及び／または状態を治療する、診断する、予防する、及び／またはその発症を遅延するのに十分な量である。当業者によって理解されるように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、及び／または標的細胞もしくは組織等の要因に応じて変化し得る。例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または状態を治療するための製剤中の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の有効量は、疾患、障害、または状態のうちの1つ以上の症状または特徴を軽減する、改善する、緩和する、阻害する、予防する、その発症を遅延する、その重症度を低減する、及び／またはその発生を低減する量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量を送達するためには、複数の単位用量が必要である。

【0077】

T M I G D 2 : 本明細書で使用される場合、「T M I G D 2」または「膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2 (T M I G D 2)」という用語は、2つのチロシンシグナル伝達モチーフを有する細胞外 I g V 様ドメイン、膜貫通領域、及びプロリンが豊富な細胞質ドメインを有する膜タンパク質を指す。T M I G D 2 は、ナイーブ T 細胞及び N K 細胞で構成的に発現されるが、T 制御細胞または B 細胞では発現されない。T M I G D 2 の発現は、T 細胞の反復刺激によりゆっくりと失われる。これと一致して、T M I G D 2 は、メモリー T 細胞の約半分のみで発現され、T M I G D 2 陰性 T 細胞は、末端分化した老化性表現型を有する。T M I G D 2 はまた、内皮及び上皮細胞においても発現され、血管新生中に細胞移動を減少させ、毛細管形成を促進するように機能する。

【0078】

「T M I G D 2」という用語は、その断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及び誘導体を含むことが意図されている。代表的なヒト T M I G D 2 c D N A 及びヒト T M I G D 2 タンパク質配列は、N C B I から公に入手可能である。ヒト T M I G D 2 アイソフォームとしては、アイソフォーム 1 (N M _ 1 4 4 6 1 5 . 2 及び N P 6 5 3 2 1 6 . 2)、アイソフォーム 2 (N M _ 0 0 1 1 6 9 1 2 6 . 1 及び N P 0 0 1 1 6 2 5 9 7 . 1 (バリエント 1 と比較して 3 ' コード領域内の代替のフレーム内スプライス部位を使用し、アイソフォーム 1 と比較してより短いアイソフォームをもたらす))、及びアイソフォーム 3 (N M _ 0 0 1 3 0 8 2 3 2 . 1 及び N P 0 0 1 2 9 5 1 6 1 . 1 (バリエント 1 と比較して 5 ' コード領域内の代替のフレーム内エクソンを欠き、アイソフォーム 1 と比較してより短いアイソフォームをもたらす))が挙げられる。ヒト以外の生物における T M I G D 2 オースログの核酸及びポリペプチド配列も知られており、これには、例えば、チンパンジー T M I G D 2 (X M _ 0 0 9 4 3 4 3 9 3 . 2 及び X P _ 0 0 9 4 3 2 6 6 8 . 2、ならびに X M _ 0 0 1 1 3 8 2 2 8 . 4 及び X P _ 0 0 1 1 3 8 2 2 8 . 3)、ならびにウシ T M I G D 2 (X M _ 0 0 5 2 0 8 9 8 0 . 3 及び X P 0 0 5 2 0 9 0 3 7 . 1、X M _ 0 0 5 2 0 8 9 7 9 . 3 及び X P _ 0 0 5 2 0 9 0 3 6 . 1、ならびに X M _ 0 0 2 6 8 8 9 3 3 . 5 及び X P _ 0 0 2 6 8 8 9 7 9 . 1) が含まれる。

【0079】

治療する : 本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、または「治療するこ

と」という用語は、本明細書に記載される疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状または特徴の発生率及び／または重症度の部分的または完全な緩和、改善、発症の遅延、阻害、予防、軽減、及び／または低下を指す。いくつかの実施形態では、治療は、疾患、障害、及び／または状態の徴候または特徴を示さない対象に施される（例えば、予防的であり得る）。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、本明細書に記載される疾患、障害、及び／または状態の早期または軽度の徴候または特徴を示す対象に、例えば、本明細書に記載される疾患、障害、及び／または状態に関連する病理学を発症するリスクを低減するために施される。いくつかの実施形態では、治療は、本明細書に記載の疾患、障害、及び／または状態の確立された、重度の、及び／または後期の徴候を示す対象に施される。いくつかの実施形態では、治療は、対象に、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を投与することを含む。

10

【0080】

腫瘍：本明細書で使用される場合、「腫瘍」という用語は、細胞または組織の異常な成長を指す。腫瘍は、前がん性（例えば、良性）、悪性、前転移性、転移性、及び／または非転移性の細胞を含み得る。いくつかの実施形態では、腫瘍は、がんに関連しているか、またはがんの徴候である。いくつかの実施形態では、腫瘍は分散性腫瘍または液状腫瘍である。いくつかの実施形態では、腫瘍は、固形腫瘍である。

【0081】

本開示の全体を通じて、種々の態様を範囲形式で提示することができる。範囲形式の説明は、単に利便性及び簡潔性のためであり、本開示の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の説明は、全ての想定されるサブ範囲ならびにその範囲内の個々の数値を具体的に開示したと見なされるべきである。例えば、1～6等の範囲の説明は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、及び3～6等の具体的に開示されたサブ範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、及び6を有すると見なされるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

20

【発明を実施するための形態】

【0082】

本開示は、とりわけ、(i)少なくとも1つのTAAに選択的に結合することによってがん細胞を標的化することができ、(ii)腫瘍微小環境(TME)内に膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2(TMIGD2)を含むか、または発現する免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞（例えば、ナイーブT細胞及び／またはエフェクターT細胞）及び／またはNK細胞）を動員及び活性化し、それによって破壊のためにがん細胞を標的化することができる二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を提供する。したがって、本開示は、固形腫瘍または血液腫瘍を含む様々ながんの治療、ならびに対象における免疫応答の調節に特に有用であるこのような二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片のいくつかの例を提供する。

30

【0083】

二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片

本開示は、とりわけ、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を提供する。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、少なくとも2つの抗原に対する特異性を有することができる。二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、第1の抗原に対する結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第2の抗原に対する結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列とを特徴とすることができる。

40

【0084】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、(i)膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2(TMIGD2)に選択的に結合する第1の抗原結合ドメイン、及び(ii)本明細書に記載の少なくとも1つの腫瘍関連抗原(TAA)（例えば、HHLA2）に選択的に結合する第2の抗原結合ドメインを含むことができる。いくつか

50

の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞（例えば、ナイーブ及び／またはエフェクターT細胞）及び／またはNK細胞）を活性化する及び／またはそれらを腫瘍微小環境（TME）に動員する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、（i）免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞及び／またはNK細胞）上でTMIGD2を選択的に結合し、それによってTME中の免疫エフェクター細胞を動員及び／または活性化する第1の抗原結合ドメイン、ならびに（ii）本明細書に記載される少なくとも1つのTAAを選択的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む。

【0085】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第1の抗原結合ドメインは、TMIGD2上の少なくとも1つのエピトープに選択的に結合することができる。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第2の抗原結合ドメインは、本明細書に記載のTAAの少なくともエピトープ上に選択的に結合することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HLA2、CD123、B7-H3、B7-H4、CD33、CD30、HER2、CD22、CD79b、ネクチン-4、Trop-2、BCMA、CD19、葉酸受容体α、EGFR、またはこれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HLA2（B7y、B7H7、またはB7-H7とも称される）を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD123を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、B7-H3を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、B7-H4を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD33を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD30を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HER2を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD22を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD79bを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、ネクチン-4を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、Trop-2を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、BCMAを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、CD19を含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、葉酸受容体αを含むか、またはそれである。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのTAAは、EGFRを含むか、またはそれである。

【0086】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのTAAは、HLA2（B7y、B7H7、またはB7-H7とも呼ばれる）、CD20、CD19、CD123、CD22、CD30、CD171、CS-1（CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、及び19A24とも呼ばれる）、C型レクチン様分子-1（CLL-1またはCLECL1）、CD33、上皮成長因子受容体バリエーションIIII（EGFRvIIII）、ガングリオシドG2（GD2）、ガングリオシドGD3（aNeu5Ac（2-8）aNeu5Ac（2-3）bDGalp（1-4）bDGlcp（1-1）Cer）、TNF受容体ファミリーメンバー、B細胞成熟（BCMA）、Tn抗原（TnAgまたはGalNAcα-Ser/Thr）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体（ROR1）、FMS様チロシンキナーゼ3（FLT3）；腫瘍関連糖タンパク質72（TAG72）；CD38；CD44v6；がん胎児性抗原（CEA）；上皮細胞接着分子（EPCAM）；B7H3（CD276）；KIT（CD117）；インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2（IL-13Ra2またはCD213A2）；メソテリン；インターロイキン-11受容体アルファ（IL-11Ra）；前立腺幹細胞抗原（PSCA）；プロテアーゼセリン21（テストシンまたはPRS

S 2 1) ; 血管内皮成長因子受容体 2 (V E G F R 2) ; L e w i s (Y) 抗原 ; C D 2 4 ; 血小板由来成長因子受容体ベータ (P D G F R - ベータ) ; 段階特異的胚抗原 - 4 (S S E A - 4) ; 葉酸受容体アルファ ; H E R 2 (受容体チロシン-プロテインキナーゼ e r b B - 2 または C D 3 4 0 と称される) ; ムチン 1、細胞表面関連 (M U C 1)、上皮成長因子受容体 (E G F R)、神経細胞接着分子 (N C A M)、プロスターゼ (カリクレイン 4 (K L K 4) または E M S P 1 と称される)、前立腺酸ホスファターゼ (P A P)、伸長因子 2 変異型 (E L F 2 M)、エフリン B 2、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ (F A P)、インスリン様成長因子 1 受容体 (I G F - I 受容体)、炭酸脱水酵素 I X (C A I X)、L M P 2、糖タンパク質 1 0 0 (g p 1 0 0)、ブレイクポイントクラスター領域からなる発がん遺伝子融合タンパク質 (B C R) 及びアベルソンマウス白血病ウイルス発がん遺伝子ホモログ 1 (A b l) (b c r - a b l)、チロシナーゼ、エフリン A 型受容体 2 (E p h A 2)、フコシル G M 1、シアリルルイス接着分子 (s L e)、ガングリオシド G M 3 (a N e u 5 A c (2 - 3) b D G a l p (1 - 4) b D G l c p (1 - 1) C e r) ; トランスグルタミナーゼ 5 (T G S 5) ; 高分子量黒色腫関連抗原 (H M W M A A) ; o - アセチル - G D 2 ガングリオシド (O A c G D 2) ; 葉酸受容体ベータ ; 腫瘍内皮マーカー 1 (T E M 1 / C D 2 4 8) ; 腫瘍内皮マーカー 7 関連 (T E M 7 R) ; クローディン 6 (C L D N 6) ; 甲状腺刺激ホルモン受容体 (T S H R) ; G タンパク質共役受容体クラス C グループ 5、メンバー D (G P R C 5 D) ; 染色体 X オープンリーディングフレーム 6 1 (C X O R F 6 1) ; C D 9 7 ; C D 1 7 9 a ; 未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) ; ポリシアル酸 ; 胎盤特異的 1 (P L A C 1) ; g l o b o H 糖セラミドの六糖部分 (G l o b o H) ; 乳腺分化抗原 (N Y - B R - 1) ; ウロプラキン 2 (U P K 2) ; A 型肝炎ウイルス細胞受容体 1 (H A V C R 1) ; アドレナリン受容体ベータ 3 (A D R B 3) ; パネキシン 3 (P A N X 3) ; G タンパク質共役受容体 2 0 (G P R 2 0) ; リンパ球抗原 6 複合体、K 9 遺伝子座 (L Y 6 K) ; 嗅覚受容体 5 1 E 2 (O R 5 1 E 2) ; T C R ガンマ代替リーディングフレームタンパク質 (T A R P) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (W T 1) ; がん / 精巣抗原 1 (N Y - E S O - 1) ; がん / 精巣抗原 2 (L A G E - 1 a) ; 黒色腫関連抗原 1 (M A G E - A 1) ; 染色体 1 2 p に位置する E T S トランスロケーションバリエーション遺伝子 6 (E T V 6 - A M L) ; 精子タンパク質 1 7 (S P A 1 7) ; メンバー 1 A 等の X 抗原ファミリー (X A G E 1) ; アンジオポエチン結合細胞表面受容体 2 (T i e 2) ; 黒色腫癌精巣抗原 - 1 (M A D - C T - 1) ; 黒色腫癌精巣抗原 - 2 (M A D - C T - 2) ; F o s 関連抗原 1 ; 腫瘍タンパク質 p 5 3 (p 5 3) ; p 5 3 変異体 ; プロスタイン ; サバイビン (s u r v i v i n g) ; テロメラゼ ; 前立腺癌腫瘍抗原 - 1 (P C T A - 1 またはガレクチン 8)、T 細胞 1 によって認識される黒色腫抗原 (M e l a n A または M A R T 1) ; ラット肉腫 (R A S) 変異体 ; ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (h T E R T) ; 肉腫転座ブレイクポイント ; アポトーシスの黒色腫阻害剤 (M L - I A P) ; E R G ; N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ V (N A 1 7) ; ペアボックスタンパク質 P a x - 3 (P A X 3) ; アンドロゲン受容体 ; サイクリン B 1 ; v - m y c トリ骨髄細胞腫症ウイルス発がん遺伝子神経芽細胞腫由来ホモログ (M Y C N) ; R a s ホモログファミリーメンバー C (R h o C) ; チロシナーゼ関連タンパク質 2 (T R P - 2) ; シトクロム P 4 5 0 1 B 1 (C Y P 1 B 1) ; C C C T C 結合因子 (ジンクフィンガータンパク質) 様 (B O R I S または B r o t h e r o f t h e R e g u l a t o r o f I m p r i n t e d S i t e s)、T 細胞 3 によって認識される扁平上皮癌抗原 (S A R T 3) ; ペアボックスタンパク質 P a x - 5 (P A X 5) ; プロアクロシン結合タンパク質 s p 3 2 (O Y - T E S 1) ; リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (L C K) ; キナーゼアンカータンパク質 4 (A K A P - 4) ; 滑膜肉腫、X ブレイクポイント 2 (S S X 2) ; 進行糖化最終産物の受容体 (R A G E - 1) ; 腎ユビキタス 1 (R U 1) ; 腎ユビキタス 2 (R U 2) ; レグマイン ; ヒトパピローマウイルス E 6 (H P V E 6) ; ヒトパピローマウイルス E 7 (H P V E 7) ; 腸カルボキシルエステラーゼ ; 熱ショックタンパク質 7 0 - 2 変異 (m u t h s p 7 0 - 2) ; C D 7 9 a ; C D 7 9 b ; C D 7 2 ; 白血球関連

10

20

30

40

50

免疫グロブリン様受容体 1 (LAIR1) ; IgA 受容体の Fc 断片 (FCAR または CD89) ; 白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー A メンバー 2 (LILRA2) ; CD300 分子様ファミリーメンバー f (CD300LF) 、 C 型レクチンドメインファミリー 12 メンバー A (CLEC12A) 、 骨髄間質細胞抗原 2 (BST2) 、 EGF 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 2 (EMR2) 、 リンパ球抗原 75 (LY75) 、 グリピカン 3 (GPC3) 、 Fc 受容体様 5 (FCRL5) ; 免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド 1 (IGLL1) 、 またはこれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含むか、またはそれらである。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第 1 の抗原結合ドメインは、抗体分子またはその抗原結合断片を含み得るか、またはそれらであり得る。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第 2 の抗原結合ドメインは、抗体分子またはその抗原結合断片を含み得るか、またはそれらであり得る。抗体分子またはそれらの抗原結合断片は、scFv、Fab、Fab'、Fab₂、Fab₂、Fab₃、F(ab')₂、Fd、Fd'、Fv、Feb、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、マキシボディ、tandab、DVD、Bite、TandAb、単ドメイン抗体 (例えば、サメ単ドメイン抗体、例えば、IgNAR またはその断片等) 、ラクダ科抗体、完全長抗体、マスク抗体 (例えば、Probodyes (登録商標)) 、スモールモジュラー免疫製薬 (SMIP (商標)) 、一本鎖またはタンデムダイアボディ (TandAb (登録商標)) 、VHH、Anticalin (登録商標) 、Nanobody (登録商標) 、BITE (登録商標) 、アンキリン反復タンパク質またはDARPIN (登録商標) 、Avimer (登録商標) 、DART、TCR 様抗体、Adnectin (登録商標) 、Affilin (登録商標) 、Transbody (登録商標) 、Affibody (登録商標) 、TrimerX (登録商標) 、マイクロタンパク質、Fynomer (登録商標) 、Centyrin (登録商標) 、KALBITOR (登録商標) 、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない、任意の免疫学的結合部分とすることができる。

10

20

30

40

50

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第 1 の抗原結合ドメインは、その抗原結合断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第 2 の抗原結合ドメインは、その抗原結合断片を含むか、またはそれである。抗原結合断片は、任意の抗体、例えば、本明細書に記載される抗体に由来するV_Hまたは、V_Lの少なくとも 1 つの相補性決定領域 (CDR) を含む免疫グロブリンの少なくとも一部を含む任意のポリペプチドまたはペプチド含有分子を含み得るか、またはそれらであり得る。抗原結合断片は、当業者に既知の従来の技法を使用して得ることができ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングされる。かかる機能性抗体断片は、本明細書に記載のTMIGD2 または少なくとも 1 つのTAAと選択的に結合する能力を保持することができる。

【0088】

本明細書に記載の抗原結合断片の例としては、(i) Fab 断片、V_L、V_H、CL、及びCH1ドメインを含む一価断片、(ii) F(ab')₂ 断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された 2 つの Fab 断片を含む二価断片、(iii) V_H 及び CH1ドメインを含む Fd 断片、(iv) 抗体の単一のアームのV_L 及びV_Hドメインを含む Fv 断片、(v) V_Hドメインを含むダイアボディ (dAb) 断片、(vi) ラクダ科もしくはラクダ化可変ドメイン、(vii) scFv、V_H 及びV_L 領域の融合タンパク質、(viii) 単ドメイン抗体、または (viii) 重鎖 (及び軽鎖 (例えば、半抗体) が挙げられ得るが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗原結合断片は、scFv を含むか、またはそれである。

【0089】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第 1 の抗原結合ドメインは、例えば、免疫グロブリンFc 領域を含む完全長抗体を含み得るか、またはそれであ

り得る。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の第2の抗原結合ドメインは、例えば、Fc領域を含む完全長抗体を含み得るか、またはそれであり得る。いくつかの実施形態では、Fc領域は、参照抗体またはその抗原結合断片と比較して、エフェクター機能が低下している。いくつかの実施形態では、Fc領域は、Fc領域のグリコシル化を低減するための修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、以下のアミノ酸置換のうちの1つ以上を含む：EUインデックスに従って番号付けする、N297A、L234A、L235A、C220、C226S、C229S、P238S、C226S、C229S、E3233P、L234V、L235A、L234F、L235E、P331S、またはこれらの組み合わせ。いくつかの態様では、修飾は、EUインデックスに従って番号付けする、CH2領域の234、235、237位の1つ以上のアミノ酸置換、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0090】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、V_H及びV_Lドメインを含むことができる。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、4本のポリペプチド鎖、例えば、2本の重鎖及び2本の軽鎖の免疫グロブリン分子を含む。重鎖は、V_Hドメイン及び重鎖定常ドメインを含むことができる。重鎖定常ドメインは、CH1、ヒンジ、CH2、CH3、及び任意選択でCH4領域を含むことができる。軽鎖は、V_Lドメイン及び軽鎖定常ドメインを含むことができる。軽鎖定常ドメインは、CLドメインを含むことができる。

【0091】

V_H及び／またはV_Lは、より保存的なフレームワーク領域（FR）と呼ばれる領域が点在する、CDRと呼ばれる可変領域にさらに細分化することができる。そのようなV_H及び／またはV_Lドメインはそれぞれ、アミノ末端からカルボキシル末端へと以下の順序で配列された3つのCDR及び4つのフレームワーク領域を含むことができる：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4（これらのうちの1つ以上は、本明細書に記載されるように操作することができる）。一般に、各V_H領域に3つのCDR（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）があり、各V_L領域に3つのCDR（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）がある。フレームワーク領域及びCDRは、いくつかの周知のスキームを使用して定義することができる（例えば、その全体が各々、参照により本明細書に組み込まれる、Kabat, E. A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242、Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917、及びOxford Molecular's AbMの抗体モデリングソフトウェアで使用されるAbMの定義を参照されたい）。

20

30

【0092】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、（a）それぞれ表1～5のV_H CDRに対して少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する1つ、2つ、もしくは3つのV_H CDR配列を含むV_H、及び／または（b）それぞれ表1～5のV_L CDRに対して少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する1つ、2つ、もしくは3つのV_L CDR配列を含むV_Lであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体分子またはその抗原結合断片は、（a）それぞれ表1～5のV_H CDRに対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する1つ、2つ、もしくは3つのV_H CDR配列を含むV_H、及び／または（b）それぞれ表1～5のV_L CDRに対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%

40

50

、 97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する1つ、2つ、もしくは3つのV L C D R配列を含むV Lであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、(a)それぞれ表1～5のV H C D Rを含むかもしくはそれらからなる1つ、2つ、もしくは3つのV H C D R配列を含むV H、及び／または(b)それぞれ表1～5のV L C D Rを含むかもしくはそれらからなる1つ、2つ、もしくは3つのV L C D R配列を含むV Lであるか、またはそれらを含む。

【0093】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1～5のV Hと少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有するV H、及び／または(a)表1～5のV Lと少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有するV Lであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、抗体分子またはその抗原結合断片は、(a)表1～5のV Hに対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有するV H、及び／または(b)表1～5のV Lに対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有するV Lであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗体分子またはその抗原結合断片は、(a)表1～5のV Hを含むかしくはそれらからなるV H、及び／または(b)表1～5のV Lを含むかしくはそれらからなるV Lであるか、またはそれらを含む。

【0094】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1～5の重鎖と少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する重鎖、及び／または(a)表1～5の軽鎖と少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、抗体分子またはその抗原結合断片は、(a)表1～5の重鎖に対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する重鎖、及び／または(b)表1～5の軽鎖に対して少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の同一性を有する軽鎖であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗体分子またはその抗原結合断片は、(a)表1～5の重鎖を含むかしくはそれらからなる重鎖、及び／または(b)表1～5の軽鎖を含むかしくはそれらからなる軽鎖であるか、またはそれらを含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗T M I G D 2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号212のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号213のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号214のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H、ならびに(b)配列番号223のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号224のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号225のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗T M I G D 2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号215のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号216のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号217のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H、ならびに(b)配列番号226のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号227のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号228のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lであり得るか、またはそれらを含むことがで

きる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 218 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 219 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 220 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 229 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 230 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 231 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 211 のアミノ酸配列、または配列番号 211 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 222 のアミノ酸配列、または配列番号 222 に対して少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 211 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 222 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 221 のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 209 のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号 205 のアミノ酸配列を含むか、または有する。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 207 のアミノ酸配列、または配列番号 207 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 208 のアミノ酸配列、または配列番号 208 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 207 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 208 のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 241 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 242 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 243 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 252 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 253 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 254 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 244 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 245 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 24

6のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号255のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号256のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号257のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号247のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号248のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号249のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号258のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号259のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号260のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。

10

【0100】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号240のアミノ酸配列、または配列番号240に対して少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含むVHであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号251のアミノ酸配列、または配列番号251と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号240のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号251のアミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号250のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号238のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号234のアミノ酸配列を含むか、または有する。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号236のアミノ酸配列、または配列番号236と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号237のアミノ酸配列、または配列番号237と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号236のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号237のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

40

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMI GD2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号270のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号271のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号272のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号281のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号282のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号283のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができ

50

る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 273 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 274 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 275 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 284 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 285 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 286 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 276 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 277 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 278 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 287 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 288 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 289 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 269 のアミノ酸配列、または配列番号 269 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 280 のアミノ酸配列、または配列番号 280 に対して少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 269 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 280 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 279 のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 267 のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号 263 のアミノ酸配列を含むか、または有する。

【0106】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 265 のアミノ酸配列、または配列番号 265 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 266 のアミノ酸配列、または配列番号 266 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 265 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 266 のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0107】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 3 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 5 の V H C D R

3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 39 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 40 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 41 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 6 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 8 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 42 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 43 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 44 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 9 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 11 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 45 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 46 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 47 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 12 のアミノ酸配列、または配列番号 12 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 48 のアミノ酸配列、または配列番号 48 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 48 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0109】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 14 のアミノ酸配列、または配列番号 14 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 50 のアミノ酸配列、または配列番号 50 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 19 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 20 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 21 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 30 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 31 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 32 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 22 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 23 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 24 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 33 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配

列番号 34 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 35 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 25 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 26 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 27 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 36 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 37 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 38 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 18 のアミノ酸配列、または配列番号 18 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 29 のアミノ酸配列、または配列番号 29 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 29 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0112】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 28 のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 16 のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 T M I G D 2 及び抗 H H L A 2 二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むか、または有する。

【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 54 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 55 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 56 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 90 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 92 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 93 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 57 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 58 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 59 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 94 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 95 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 96 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 60 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 61 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 62 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 97 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 98 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 99 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 63 のアミノ酸配列、または

配列番号 63 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V_H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H₁L₁A₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 100 のアミノ酸配列、または配列番号 100 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H₁L₁A₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む V_H、及び配列番号 100 のアミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H₁L₁A₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 65 のアミノ酸配列、または配列番号 65 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H₁L₁A₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 102 のアミノ酸配列、または配列番号 102 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H₁L₁A₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 65 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 102 のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂ 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 70 の V_H CDR1 アミノ酸配列、配列番号 71 の V_H CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 72 の V_H CDR3 アミノ酸配列を含む V_H、ならびに (b) 配列番号 81 の V_L CDR1 アミノ酸配列、配列番号 82 の V_L CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 83 の V_L CDR3 アミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂ 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 73 の V_H CDR1 アミノ酸配列、配列番号 74 の V_H CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 75 の V_H CDR3 アミノ酸配列を含む V_H、ならびに (b) 配列番号 84 の V_L CDR1 アミノ酸配列、配列番号 85 の V_L CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 86 の V_L CDR3 アミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂ 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 76 の V_H CDR1 アミノ酸配列、配列番号 77 の V_H CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 78 の V_H CDR3 アミノ酸配列を含む V_H、ならびに (b) 配列番号 87 の V_L CDR1 アミノ酸配列、配列番号 88 の V_L CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 89 の V_L CDR3 アミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 69 のアミノ酸配列、または配列番号 69 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V_H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂ 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 80 のアミノ酸配列、または配列番号 80 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V_L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T₁M₁I₁G₁D₂

2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 80 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 79 のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 T M I G D 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 67 のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 T M I G D 2 及び抗 H H L A 2 二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含むか、または有する。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 105 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 106 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 107 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 141 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 142 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 143 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 108 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 109 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 110 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 144 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 145 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 146 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 111 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 112 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 113 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 147 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 148 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 149 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

20

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 114 のアミノ酸配列、または配列番号 114 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V H であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 150 のアミノ酸配列、または配列番号 150 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 114 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 150 のアミノ酸配列を含む V L であり得るか、またはそれらを含むことができる。

30

40

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 116 のアミノ酸配列、または配列番号 116 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 H H L A 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 152 のアミノ酸配列、または配列番号 152 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上

50

のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗HHLA2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号116のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号152のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号121のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号122のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号123のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号132のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号133のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号134のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号124のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号125のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号126のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号135のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号136のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号137のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号127のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号128のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号129のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号138のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号139のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号140のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号120のアミノ酸配列、または配列番号120と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含むVHであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号131のアミノ酸配列、または配列番号131と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号120のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号131のアミノ酸配列を含むVLであり得るか、またはそれらを含むことができる。

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号130のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗TMIGD2抗体またはその抗原結合断片は、配列番号118のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗TMIGD2及び抗HHLA2二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号103のアミノ酸配列を含むか、または有する。

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗HHLA2抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号156のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号157のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号158の

VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 192 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 193 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 194 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 159 の VH CDR1 アミノ酸配列、配列番号 160 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 161 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 195 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 196 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 197 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 162 の VH CDR1 アミノ酸配列、配列番号 163 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 164 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 198 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 199 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 200 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。

10

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 165 のアミノ酸配列、または配列番号 165 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む VH であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 201 のアミノ酸配列、または配列番号 201 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 165 のアミノ酸配列を含む VH、及び配列番号 201 のアミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 167 のアミノ酸配列、または配列番号 167 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む重鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 203 のアミノ酸配列、または配列番号 203 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 HHLA2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 167 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 203 のアミノ酸配列を含む軽鎖であり得るか、またはそれらを含むことができる。

30

40

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 172 の VH CDR1 アミノ酸配列、配列番号 173 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 174 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 183 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 184 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 185 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 175 の VH C

50

DR1 アミノ酸配列、配列番号 176 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 177 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 186 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 187 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 188 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 178 の VH CDR1 アミノ酸配列、配列番号 179 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 180 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む VH、ならびに (b) 配列番号 189 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 190 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 191 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 171 のアミノ酸配列、または配列番号 171 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む VH であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 182 のアミノ酸配列、または配列番号 182 と少なくとも 85%、90%、95%、もしくは 99% 同一もしくはそれ以上のアミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 171 のアミノ酸配列を含む VH、及び配列番号 182 のアミノ酸配列を含む VL であり得るか、またはそれらを含むことができる。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 181 のアミノ酸配列を含むリンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗 TMIGD2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 169 のアミノ酸配列を含むか、または有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 TMIGD2 及び抗 HHLA2 二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、配列番号 154 のアミノ酸配列を含むか、または有する。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 例示的な二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クローン	配列	配列番号
TK89CB6	重鎖:HHLA2 に対する IgG ドメイン+リンカー+TMIGD2 に対する scFv	
	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWVRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDYAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQL QQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGLE WLGRYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARSGLDYGLDVWGKGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGY DVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAI TGLQAEDEADYYCQSYDSTLSGSVFGGGTKLTVLG	配列番号 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列	配列番号
	caggtgcagctggtgcagagcggcggaagtgaacccggcgagcgtgaaagtg	2
	agctgcaaagcagcggctatacctttgcgagctataaaatgcattgggtgcgccaggcg	
	ccgggccagcgcctggaatggatggcgatattccggcgggcaccggcaacaccattat	
	agccagaaatttcagggccgcgtgaccattaccgcgataccagcgcgagcaccgcgtat	
	atggaactgagcagcctgcgcagcgaagataccgcggtgtattattgcgcgcgcgatcgc	
	ggcggctattattatgatagctgggatgattggggccagggcaccctggtgaccgtgagc	
	agcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagc	10
	ggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattatctccggaaccggtgaccgtg	
	agctggaacagcggcgctgaccagcggcgctgcatacctttccggcggtgctgcagagc	
	agcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcaccag	
	acctataatttgcaacgtgaaccataaacgagcaaacaccaaagtggataaaaaagcgga	
	ccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccgcctgcccggcgccggaagcggcgggc	
	ggccccgagcgtgtttctgttccgccgaaaccgaaagataccctgatgattagccgcacc	
	ccggaagtgcctgcgtggtggtgatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaac	
	tggtatgtggatggcggtggaagtgcataacgcgaaaccaaaccgcgcgaagaacagtat	
	aacagcacctatgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggc	
	aaagaataataatgcaaaagtgaacaaaagcgtgccggcgccgattgaaaaaacatt	20
	agcaaaagcgaaggccagccgcgcgaaccgcaggtgtatacctgccggcgagccgcgat	
	gaactgacaaaaaacaggtgagcctgacctgcctggtgaaaggctttatccgagcgat	
	attgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaaactataaaaccaccccgccg	
	gtgctggatagcgtatggcagctttttctgtatagcaaaactgaccgtggataaaagccgc	
	tggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaagcgtgcataaccattat	
	accagaaaagcctgagcctgagccccggcgccggcgccggcagcggcgccggcgagcgg	
	cggcgccggcagcggcgccggcgccgagccaggtgcagctgcagcagagcggccccggcctgg	
	tgaaaccgagccagaccctgagcctgacctgcgcgattagcggcgatagcgtgagc	
	agcaacagcgcgacctggaactggattgccagagcccagccgcggcctggaatggctg	
	ggccgcacctattatcgagcaaatggagcgtatgattatgcgggtgagcgtgaaaagccgc	30
	atgaccattaacgcggataccagcaaaaaccagtttagcctgcagctgaacagcgtgacc	
	ccggaagataccgcggtgtattattgcgcgcgagcggcctggattttgattatggcctg	
	gatgtgtggggcaaaaggcaccatggtgaccgtgagcagcggcgccggcgagcggcgcc	
	ggcggcagcggcgccggcgccgagcggcgccgagccagagcgtgctgaccagccggc	
	gagcgtgagcggcgccggcgccgagcggcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagc	
	aacattggcgccggctatgatgtgcatgtgtatcagcagctgccgggcaccgcgccgaaa	
	ctgctgatttatggcaacaacacccggagcggcggtgccggatcgcttttagcggcagc	
	aaaagcggcaccagcggcagcctggcgattaccggcctgcaggcggaagatgaagcggat	
	tattattgccagagctatgatagcacctgagcggcagcgtgtttggcgccggcaccaaa	
	ctgaccgtgctgggc	40

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

	HHLA2 に対する IgG ドメイン	
	重鎖	
	HCDR1(IMG T) GYTFASYK	配列番号 3
	HCDR2(IMG T) IPAGTGNT	配列番号 4
	HCDR3(IMG T) ARDRGGYYYDSWDD	配列番号 5
	HCDR1(Kabat) SYKMH	配列番号 6
	HCDR2(Kabat) DIPAGTGNT HYSQKFQG	配列番号 7
	HCDR3(Kabat) DRGGYYYDSWDD	配列番号 8
	HCDR1(組 み合わせ Kabat/IMG T) GYTFASYKMH	配列番号 9
	HCDR2(組 み合わせ Kabat/IMG T) DIPAGTGNT HYSQKFQG	配列番号 10
	HCDR3(組 み合わせ Kabat/IMG T) DRGGYYYDSWDD	配列番号 11
	VH-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFASYKMHWRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNT HYSQKFQGRVTITRDT SASTAYMELSLRSEDTAV YYCARDRGGYYYDSWDD WGQGT LTVSS	配列番号 12
	VH-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGGAGCGTGAAAGTGAGCTGCA AAGCGAGCGGCTATACCTTGCAGCTATAAAATG CATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGCGCCTG GAATGGATGGGCGATATCCGGCGGGCACC GGCAACACCCATTATAGCCAGAAATTCAGGGCCG CGTGACCATTACCCGCGATACCAGCGCGAGCAC CGCGTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTG TATTATTGCGCGCGCGATCGCGGCGGCTATTAT TATGATAGCTGGGATGATTGGGCCAGGGCACCC TGGTGACCGTGAGCAGC	配列番号 13

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

	重鎖-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWVRQAP GQRLEWMDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGGGYYDSWDDWGQGLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 14
	重鎖-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACC GGGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATA CCTTTGCGAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGG GCCAGCGCCTGGAATGGATGGGCGATATTCCGGCGGGCACC GGCAACACCCATTATAGCCAGAAATTTACGGGCGCGGTGACC ATTACCCGCGATACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGGAAGT AGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCG CGCGATCGCGGCGGCTATTATTATGATAGCTGGGATGATTGG GGCAGGGGACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAA AGGCCCCGAGCGTGTTCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCA CCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGAT TATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCG CTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGC AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCAT AAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGCGGAACCGAA AAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCGGTGCCCCGGCGCC GGAAGCGGCGGGCGGCCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAA ACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGA CCTGCGTGTTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCAACGCG AAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCG CGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGC CGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAG CCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAA AGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAA CGGCCAGCCGGAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCT TGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAAGTACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGC AGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAA AGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	配列番号 15
	TMIGD2 に対する scFv	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPS RGGLEWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVYYCARSGLDFDYGLDVWGKGTMTVTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTS GSLAITGLQAEDEADYYCQSYDSTLSGSVFGGGTKLTVLG	配列番号 16
VH-リンカー-VL-DNA 配列 caggtgcagctgcagcagagcgcccgccgctggtgaaaccgagccagaccctgagcctg acctgcgcgattagcgccgtagcgtgagcagcaacagcgcgacctggaactggattcgc cagagcccgagccgcgccgctggaatggctggcgccacattatcgagcaaatggagc gatgattatcggtgagcgtgaaaagccgcatgaccattaacgcgataccagcaaaac cagtttagcctgcagctgaacagcgtgaccccggaagataccgcggtgtattattgcgcg cgagcgccgctgattttgattatggcctggatgtgtggggcaaaaggcaccatggtgacc gtgagcagcgccggcgccgagcggcgccgagcggcgccgagcggcgccgagcggcgccg ggcgccgagccagcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcggcgccgagcggcgccgagcgtg accattagctgcaccggcagcagcagcaacattggcgccgctatgatgtgcattgg tatcagcagctgccgggaccgcgccgaaactgctgatttatggcaacaacaaccgccg agcggcgctgccgatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcggcagcctggcgatt accggcctgcagcgccgaagatgaagcggattattattgccagagctatgatagcacctg agcggcagcgtgtttggcgccggcaccaaactgaccgtgctgggc	配列番号 17
VH ドメイン QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPS RGGLEWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVYYCARSGLDFDYGLDVWGKGTMTVTVSS	配列番号 18
HCDR1(IGMT) GDSVSSNSAT	配列番号 19
HCDR2(IGMT) TYYRSKWS	配列番号 20
HCDR3(IGMT) ARSGLDFDYGLDV	配列番号 21
HCDR1(Kabat) SNSATWN	配列番号 22
HCDR2(Kabat) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	配列番号 23
HCDR3(Kabat) SGLDFDYGLDV	配列番号 24

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

HCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) GDSVSSNSATWN	配列番号 25
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	配列番号 26
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) SGLDFDYGLDV	配列番号 27
リンカー GGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 28
VL ドメイン QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGNNRPSGVDPDRFSGSKSGTSGSLAITGLQAEDEADY YCQSYDSTLSGSVFGGGTKLTVLG	配列番号 29
LCDR1(IMGT) SSNIGAGYD	配列番号 30
LCDR2(IMGT) GN	配列番号 31
LCDR3(IMGT) QSYDSTLSGSV	配列番号 32
LCDR1(Kabat) TGSSSNIGAGYDVH	配列番号 33
LCDR3(Kabat) QSYDSTLSGSV	配列番号 34
LCDR3(Kabat) QSYDSTLSGSV	配列番号 35
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) TGSSSNIGAGYDVH	配列番号 36
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) GNNNRPS	配列番号 37
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QSYDSTLSGSV	配列番号 38
軽鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン	
LCDR1(IMGT) QSISSY	配列番号 39
LCDR2(IMGT) GA	配列番号 40
LCDR3(IMGT) QQVPFEPPT	配列番号 41

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

LCDR1(Kabat) RASQSISSYLN	配列番号 42
LCDR2(Kabat) GASSLQS	配列番号 43
LCDR3(Kabat) QQVPFEPPT	配列番号 44
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQSISSYLN	配列番号 45
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) GASSLQS	配列番号 46
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QQVPFEPPT	配列番号 47
VL-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ VPFEPPTFGGGTKVEIK	配列番号 48
VL-DNA 配列 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAGCAAGTACCGTTCGAGCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA	配列番号 49
軽鎖-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ VPFEPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTL TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 50

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

	軽鎖-DNA 配列 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAGCAAGTACCGTTCGAGCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCC AATCGGGTAAGTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGT	配列番号 51
--	---	------------

10

20

【表 2 - 1】

表 2. 例示的な二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クローン	配列	配列番号
TK89CB11 3	重鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン+リンカー+TMIGD2 に対する scFv IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFASYKMHWRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDNAVYYCARDGGYYYSWDDWGQGLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQL QQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPRGLE WLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTP EDTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGLVTVSSGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYFCQHYGGSPRPFGQGTKVEIKR	配列番号 52

30

40

50

【表 2 - 2】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列	配列番号
	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaacccggcgcgagcgtgaaagtg	53
	agctgcaaagcagcggctatacctttgcgagctataaaatgcattgggtgcgccaggcg	
	ccgggccagcgcctggaatggatggcgcatattccggcgggcaccggcaacacccattat	
	agccagaaatttcagggccgcgtgaccattaccgcgataccagcgcgagcaccgcgtat	
	atggaactgagcagcctgcgcagcgaagataccgcggtgtattattgcgcgcgcgatcgc	
	ggcggctattattatgatagctgggatgattggggccaggcgaccctggtagaccgtgagc	
	agcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagc	10
	ggcggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattatctccggaaccggtagaccgtg	
	agctggaacagcggcgctgaccagcggcgctgcatacctttccggcggtgctgcagagc	
	agcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggcaccag	
	acctataatttgcaacgtgaaccataaacgagcaaacaccaaagtggataaaaaagcgga	
	ccgaaaagctgcgataaaacccatacctgcccgcctgcccggcgccggaagcggcgggc	
	ggccccgagcgtgtttctgttccgccgaaaccgaaagataccctgatgattagccgcacc	
	ccggaagtgcctgcgtggtggtgatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaac	
	tggtatgtggatggcggtggaagtgcataacgcgaaaccaaaccgcgcgaagaacagtat	
	aacagcacctatgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggc	
	aaagaatataaatgcaagtgcgaacaaagcgtgccggcgccgattgaaaaaacatt	20
	agcaaaagcgaaggccagccgcgcgaaccgcaggtgtatacctgccggcgagccgcgat	
	gaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaaaggctttatccgagcgat	
	attgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaaactataaaaccaccccgccg	
	gtgctggatagcgtatggcagctttttctgtatagcaaaactgaccgtggataaaagccgc	
	tggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaagcgtgcataaccattat	
	accagaaaagcctgagcctgagccccggcgccggcgccggcagcggcgccggcgagcgg	
	cggcgccggcagcggcgccggcgccggcagccaggtgcagctgcagcagagcggccccggcctgg	
	tgaaaccgagccagaccctgagcctgacctgcgcgattagcggcgatagcgtgagc	
	agcaacagcgcggcggtggaactggattgccagagcccagccgcggcctggaatggctg	
	ggccgcacctattatcgagcaaatggtataacgattatgcggtgagcgtgaaaagccgc	
	attaccattaaccgggataaccagcaaaaaccagtttagcctgcagatgaacagcgtgacc	30
	ccggaagataccgcgatttattattgcgcgagcgtatggtgctggaaagcagcagcagc	
	cgccattttgattattggggcaaaggcacccctggtgaccgtgagcagcggcgccggcgcc	
	agcggcgccggcgccgagcggcgccggcgccgagcggcgccggcgagcgaattgtgctgac	
	ccagagccccggccacctgagcctgagccccggcggaacgcgcgacctgagctgccgc	
	gcgagccagagcgtgagcagcagctatctggcgtggtatcagcagaacccgggcccaggcg	
	ccgcgcctgctgatttatggcgagcagccgcgcgaccggcattccggtatcgcttttagc	
	ggcagcggcgagcggcaccgattttacctgaccattagccgcctggaaccggaagatttt	
	gcggtgtattttgccagcattatggcggcagcccgccgctttggccagggcacaaa	
	gtggaaattaaacgc	40

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

	HHLA2 に対する IgG ドメイン	
	重鎖	
	HCDR1(IMG T) GYTFASYK	配列番号 54
	HCDR2(IMG T) IPAGTGNT	配列番号 55
	HCDR3(IMG T) ARDRGGYYYDSWDD	配列番号 56
	HCDR1(Kabat) SYKMH	配列番号 57
	HCDR2(Kabat) DIPAGTGNT HYSQKFQG	配列番号 58
	HCDR3(Kabat) DRGGYYYDSWDD	配列番号 59
	HCDR1(組 み合わせ Kabat/IMG T) GYTFASYKMH	配列番号 60
	HCDR2(組 み合わせ Kabat/IMG T) DIPAGTGNT HYSQKFQG	配列番号 61
	HCDR3(組 み合わせ Kabat/IMG T) DRGGYYYDSWDD	配列番号 62
	VH-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFASYKMHVVRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNT HYSQKFQGRVTITRDT SASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARD RGGYYYDSWDDWGQGT LTVSS	配列番号 63
	VH-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACC GGGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATA CCTTTGCGAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGG GCCAGCGCCTGGAATGGATGGGCGATATTCCGGCGGGCACC GGCAACACCCATTATAGCCAGAAATTCAGGGCCGCGTGACC ATTACCCGCGATACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGGA ACTG AGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCG CGCGATCGCGGCGGCTATTATTATGATAGCTGGGATGATTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC	配列番号 64

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

	重鎖-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWRQAP GQRLEWMDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGDRGGYYDSWDDWGQGLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 65
	重鎖-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACC GGGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATA CCTTTGCGAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGG GCCAGCGCCTGGAATGGATGGGCGATATTCCGGCGGGCACC GGCAACACCCATTATAGCCAGAAATTTACGGGCGCGTGACC ATTACCCGCGATACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGGAAGT AGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCG CGCGATCGCGGCGGCTATTATTATGATAGCTGGGATGATTGG GGCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAA AGGCCCCGAGCGTGTTCCTCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCA CCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGAT TATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCG CTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGC AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCAT AAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGCGGAACCGAA AAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCGGTGCCCCGGCGCC GGAAGCGGCGGGCGGCCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAA ACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGA CCTGCGTGTTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGACATAACGCG AAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCG CGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGC CGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAG CCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAA AGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAA CGGCCAGCCGGAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTGC TGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAAGTACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGC AGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAA AGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	配列番号 66
	TMIGD2 に対する scFv	

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 2 - 6】

HCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) GDSVSSNSAAWN	配列番号 76
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) RTYYRSKWYNDYAVSVKS	配列番号 77
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) DVVLESSSRHFDY	配列番号 78
リンカー GGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 79
VL ドメイン EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYFCQHYGGSPRPFQGTKVEIKR	配列番号 80
LCDR1(IMGT) QSVSSSY	配列番号 81
LCDR2(IMGT) GA	配列番号 82
LCDR3(IMGT) QHYGGSPRP	配列番号 83
LCDR1(Kabat) RASQSVSSSYLA	配列番号 84
LCDR3(Kabat) GASSRAT	配列番号 85
LCDR3(Kabat) QHYGGSPRP	配列番号 86
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQSVSSSYLA	配列番号 87
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) GASSRAT	配列番号 88
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QHYGGSPRP	配列番号 89
軽鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン	
LCDR1(IMGT) QSISSY	配列番号 90
LCDR1(IMGT) QSISSY	配列番号 91

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

LCDR2(IGMT) GA	配列番号 92
LCDR3(IGMT) QQVPFEPPT	配列番号 93
LCDR1(Kabat) RASQSISSYLN	配列番号 94
LCDR2(Kabat) GASSLQS	配列番号 95
LCDR3(Kabat) QQVPFEPPT	配列番号 96
LCDR1(組み合わせ Kabat/IGMT) RASQSISSYLN	配列番号 97
LCDR2(組み合わせ Kabat/IGMT) GASSLQS	配列番号 98
LCDR3(組み合わせ Kabat/IGMT) QQVPFEPPT	配列番号 99
VL-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ VPFEPPTFGGGTKVEIK	配列番号 100
VL-DNA 配列 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAGCAAGTACCGTTCGAGCCTCCTACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	配列番号 101
軽鎖-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ VPFEPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTL TLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 102

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 例示的な二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クローン	配列	配列番号
TK74CB6	重鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン+リンカー+TMIGD2 に対する scFv	
	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLG YFDLWGRGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGLEW LGRTYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQLNSVTPE DTAVYYCARSGLDYGLDVWGKGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYD VHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAIT GLQAEDEADYYCQSYDSTLSGVSFVGGGTKLTVLG	103

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列	配列番号
	gaagtgcagctggtgaaagcgggcgggcctggtgcagccggggcgagcctgcgcctg	104
	agctgcgcggcgagcggcctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcg	
	ccgggcaaaggcctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtat	
	gcggatagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtat	
	ctgcagatgaacagcctgcgcgcggaagataaccggtgtattattgcgcgaaaggcagc	
	attgtggcgggcttttggctgggctattttgatctgtggggccgcggcacctggtgacc	
	gtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagc	10
	accagcggcgggcaccgcggcgctgggctgcctggtgaagattattttccggaaccggtg	
	accgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcatacctttccggcggtgctg	
	cagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggc	
	accagacattatattgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaa	
	gcggaaccgaaaagctgcgataaaacccatacctgcccgccgtgcccggcgccggaagcg	
	gcggggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaaccgaaagataccctgatgattagc	
	cgcaccccggaagtgcctgcgtggtggtggtgagcctgaagatccggaagtga	
	tttaactggtatgtggtggtggtggaagtgcataacgcgaaaacaaaccgcgcgaagaa	
	cagtataacagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctg	
	aacggcaagaataataatgcaagtgcgcaaaaagcgctgccggcgccgattgaaaaa	20
	accattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgcaggtgtataccctgccggcgagc	
	cgcgatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaaaggctttatccg	
	agcgatattgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaactataaaaccacc	
	ccgccggtgctggatagcgtatggcagctttttctgtatagcaaaactgacctggataaa	
	agccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataaagcgtgcataac	
	cattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgggcgggcgggcgagcggcgggcg	
	ggcagcggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagccaggtgcagctgcagcagcggcg	
	cgggcctggtgaaaccgagccagaccctgagcctgacctgcgcgattagcggcgatagc	
	gtgagcagcaacagcgcgacctggaactggattcgccagagcccgagccggcgctggaa	
	tggctgggcccacattatcgcagcaaatggagcgtgattatgcggtgagcgtgaaa	
	agccgcatgaccattaacgcggataaccagcaaaaaccagtttagcctgcagctgaacagc	30
	gtgaccccggaagataccgcggtgtattattgcgcgcgagcggcctggattttgattat	
	ggcctggatgtgtggggcaaaaggcaccatggtgaccgtgagcagcggcgggcgggcgagc	
	ggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagccagagcgtgctgacc	
	agccgccgagcgtgagcggcgccggggccagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagca	
	gcaacattggcgcgggctatgatgtgcatgtgtatcagcagctgccgggcaccgcg	
	ccgaaactgctgatttatggcaacaacaaccgcccagcggcgtgccggtatcgcttttagc	
	ggcagcaaaagcggcaccagcggcagcctggcgattaccggcctgcaggcggaagatgaa	
	gcggattattattgccagagctatgatagcacctgagcggcgagcgtgtttggcgggcg	
	accaaactgacctgctgggc	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

	HHLA2 に対する IgG ドメイン	
	重鎖	
	HCDR1(IMG) GFTFDDHA	配列番号 105
	HCDR2(IMG) ISWSSNSI	配列番号 106
	HCDR3(IMG) AKGSIVAGFWLGYFDL	配列番号 107
	HCDR1(Kabat) DHAMF	配列番号 108
	HCDR2(Kabat) GISWSSNSIAYADSVKG	配列番号 109
	HCDR3(Kabat) GSIVAGFWLGYFDL	配列番号 110
	HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG) GFTFDDHAMF	配列番号 111
	HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG) GISWSSNSIAYADSVKG	配列番号 112
	HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG) GSIVAGFWLGYFDL	配列番号 113
	VH-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLVTSS	配列番号 114
	VH-DNA 配列 gaagtgcagctggtgaaagcggcgccgctggtgcagccggcgccgagcctgcgcctgagct gcgcggcgagcggcctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcgccgggcaaagg cctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtatgcggatagcgtgaaagg ccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcg gaagataccgcggtgtattattgcgcgaaaggcagcattgtggcgggctttggctgggctattttgat ctgtggggccgcggcaccctggtgaccgtgagcagc	配列番号 115

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

	重鎖-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLTVVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 116
	重鎖-DNA 配列 gaagtgcagctggtgaaagcggcgccgctggtgcagccggcgccgagcctgcgcctgagct gcgcggcgagcggctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcgccgggcaaagg cctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtatgcggatagcgtgaaagg ccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcg gaagataccgcggtgtattatgcgcgaaaggcagcattgtggcgggcctttggctgggctattttgat ctgtggggcgccggcaccctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttcc gctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcgccgaccgcgctgggctgcctggtgaaagat tattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcataccttc cggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagc ctgggcacccagacctatattgcaactgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaag cggaaccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccggcgtgcccggcgccggaagcgcgggg cgccccgagcgtgtttctgtttccgccgaaaccgaaagatacctgatgattagccgcaccccgga gtgacctgcgtggtggtggtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggtggtg cgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaacgcgcgaagaacagtataacagcacctatcgctggt gagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggcaagaataataatgcaaagtgagcaac aaagcgtgccggcgccgattgaaaaaccattagcaaaagcgaaggccagccgcgcgaaccgc aggtgtataacctgccggcagccgcgatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctgg tgaaaggctttatccgagcgatattcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaacta taaaaccaccccgccggtgctggatagcgatggcagctttttctgtatagcaaaactgacctggataa aagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataagcgcctgcataaccattat accagaaaaagcctgagcctgagccgggc	配列番号 117
	TMIGD2 に対する scFv	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPS RGLEWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVYYCARSGLDFDYGLDVWGKGTMTVTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI GAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTS GSLAITGLQAEDEADYYCQSYDSTLSGSVFGGGTKLTVLG	配列番号 118
VH-リンカー-VL-DNA 配列 caggtgcagctgcagcagagcgcccgccgctggtgaaaccgagccagaccctgagcctg acctgcgcgattagcgccgtagcgtgagcagcaacagcgcgacctggaactggattcgc cagagcccgagccgcgccgctggaatggctggcgccacactattatcgagcaaatggagc gatgattatgcggtgagcgtgaaaagccgcatgaccattaacgcgataccagcaaaac cagtttagcctgcagctgaacagcgtgaccccggaagataccgcggtgtattattgcgcg cgagcgccgctgattttgattatggcctggatgtgtggggcaaaaggcaccatggtgacc gtgagcagcgccggcgccgagcggcgccgagcggcgccggcgccgagcggcgccgagcggcgcc ggcgccgagccagcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcgccgcccggcgccgagcgcgtg accattagctgcaccggcagcagcagcaacattggcgccggctatgatgtgcattgg tatcagcagctgccgggaccgcgccgaaactgctgatttatggcaacaacaaccgccc agcggcgctgccgatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcggcagcctggcgatt accggcctgcagcgccgaagatgaagcggattattattgccagagctatgatagcacctg agcggcagcgtgtttggcgccggcaccaaactgaccgtgctgggc	配列番号 119
VH ドメイン QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPS RGLEWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVYYCARSGLDFDYGLDVWGKGTMTVTVSS	配列番号 120
HCDR1(IGMT) GDSVSSNSAT	配列番号 121
HCDR2(IGMT) TYYRSKWS	配列番号 122
HCDR3(IGMT) ARSGLDFDYGLDV	配列番号 123
HCDR1(Kabat) SNSATWN	配列番号 124
HCDR2(Kabat) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	配列番号 125
HCDR3(Kabat) SGLDFDYGLDV	配列番号 126

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

HCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) GDSVSSNSATWN	配列番号 127
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	配列番号 128
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) SGLDFDYGLDV	配列番号 129
リンカー GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	配列番号 130
VL ドメイン QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAITGLQAEDEADY YCQSYDSTLSGSVFGGGKLTVLG	配列番号 131
LCDR1(IMGT) SSNIGAGYD	配列番号 132
LCDR2(IMGT) GN	配列番号 133
LCDR3(IMGT) QSYDSTLSGSV	配列番号 134
LCDR1(Kabat) TGSSSNIGAGYDVH	配列番号 135
LCDR3(Kabat) GNNNRPS	配列番号 136
LCDR3(Kabat) QSYDSTLSGSV	配列番号 137
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) TGSSSNIGAGYDVH	配列番号 138
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) GNNNRPS	配列番号 139
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QSYDSTLSGSV	配列番号 140
軽鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン	
LCDR1(IMGT) QSVSSY	配列番号 141
LCDR2(IMGT) DA	配列番号 142
LCDR3(IMGT) QQVSGNPLWT	配列番号 143

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

LCDR1(Kabat) RASQSVSSYLA	配列番号 144
LCDR2(Kabat) DASNRA	配列番号 145
LCDR3(Kabat) QQVSGNPLWT	配列番号 146
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQSVSSYLA	配列番号 147
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) DASNRA	配列番号 148
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QQVSGNPLWT	配列番号 149
VL-アミノ酸配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLIYDASNRA TGIPARFSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC QQVSGNPLWTFGGGTKVEIK	配列番号 150
VL-DNA 配列 gaaattgtgctgaccagagcccgcgaccctgagcctgagcccggaacgcgcgaccctg agctgccgcgcgagccagagcgtgagcagctatctggcgtggtatcagcagaaaccggccag gcgcgcgcctgctgatttatgatgcgagcaaccgcgcgaccggcattccggcgcgctttagcgg cagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaagattttgcggtgta ttattgccagcaggtgagcggcaaccgctgtggaccttggcggcgccaccaaagtggaatta aa	配列番号 151
軽鎖-アミノ酸配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLIYDASNRA TGIPARFSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC QQVSGNPLWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C	配列番号 152
軽鎖-DNA 配列 gaaattgtgctgaccagagcccgcgaccctgagcctgagcccggaacgcgcgaccctg agctgccgcgcgagccagagcgtgagcagctatctggcgtggtatcagcagaaaccggccag gcgcgcgcctgctgatttatgatgcgagcaaccgcgcgaccggcattccggcgcgctttagcgg cagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaagattttgcggtgta ttattgccagcaggtgagcggcaaccgctgtggaccttggcggcgccaccaaagtggaatta aacgcaccgtggcggcgccgagcgtgtttattttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggc accgcgagcgtggtgtgcctgtgaacaactttatccgcgcgaagcgaagtgagtggaagt ggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaagcgtgaccgaacaggatagcaaagata gcacatatgcctgagcagcaccctgaccctgagcaaacggattatgaaaacataaagtgtatg cgtgcgaagtgaacctcagggcctgagcagcccggtgacaaaagcttaaccgcggcgaatg c	配列番号 153

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. 例示的な二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クローン	配列	配列番号
TK74CB11 3	重鎖:HLA2 に対する IgG ドメイン+リンカー+TMIGD2 に対する scFv	
	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLG YFDLWGRGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEW LGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTPE DTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGT LVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYFCQHYGGSPRPFQGTKVEIKR	154

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列	配列番号
	gaagtgcagctggtggaaagcggcgggcctggtgcagccgggcccagcctgcgcctg	155
	agctgcgcggcgagcggcctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcg	
	ccgggcaaagcctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtat	
	gcggatagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtat	
	ctgcagatgaacagcctgcgcgcggaagataaccggtgtattattgcgcgaaaggcagc	
	attgtggcgggcttttggctgggctatttgatctgtggggccgcggcacctggtgacc	
	gtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagc	10
	accagcggcgccaccgcggcgctgggctgcctggtgaagattatctccggaaccggtg	
	accgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcatacctttccggcggtgctg	
	cagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctgggc	
	accagacattatattgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaa	
	gcggaaccgaaaagctgcgataaaacccatacctgcccgccgtgccggcgccggaagcg	
	gcggggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaaccgaaagataccctgatgattagc	
	cgcaccccggaagtgcctgcgtggtggtggtgagcctgaagatccggaagtga	
	ttaactggtatgtggtggtggtggaagtgcataacgcgaaaacaaaccgcgcgaagaa	
	cagtataacagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctg	
	aacggcaagaataataatgcaagtgcgcaaaagcgctgccggcgccgattgaaaaa	20
	accattagcaaagcgaaggccagccgcgcgaaccgcaggtgtataccctgccggcgagc	
	cgcgatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaaaggctttatccg	
	agcgatattgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaactataaaaccacc	
	ccgccggtgctggtatagcgtatggcagctttttctgtatagcaaaactgacctggataaa	
	agccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaagcgtgcataac	
	cattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgggcgggcgggcagcggcgggcg	
	ggcagcggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagccaggtgcagctgcagcagcggcg	
	cgggcctggtgaaaccgagccagaccctgagcctgacctgcgcgattagcggcgatagc	
	gtgagcagcaacagcggcggtggaactggattcgccagagcccgagcccgggcctggaa	
	tggctgggcccacattatcgcagcaaatggtataacgattatgcggtgagcgtgaaa	
	agccgcattaccattaaccggataaccagcaaaaaccagtttagcctgcagatgaacagc	30
	gtgaccccggaagataccgcgatttattattgcgcgagcgtatggtgctggaaagcagc	
	agcagccgccattttgattattggggcaaggcaccctggtgacctgagcagcggcgggc	
	ggcggcagcggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagcgaattg	
	tgctgaccagagcccgggcacccctgagcctgagccggcggaacgcgcgaccctgagc	
	tgccgcgcgagccagagcgtgagcagcagctatctggcgtggtatcagcagaaaccgggc	
	caggcgccgcgctgctgattatggcgagcagccgcgcgaccggcattccggtatcgc	
	tttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagccgcctggaaccggaa	
	gattttgcggtgtatttttgcagcattatggcgagcccgcgccggtttggccagggc	
	accaaagtggaaattaacgc	40

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

HHLA2 に対する IgG ドメイン	
重鎖	
HCDR1(IMG) GFTFDDHA	配列番号 156
HCDR2(IMG) ISWSSNSI	配列番号 157
HCDR3(IMG) AKGSIVAGFWLGYFDL	配列番号 158
HCDR1(Kabat) DHAMF	配列番号 159
HCDR2(Kabat) GISWSSNSIAYADSVKG	配列番号 160
HCDR3(Kabat) GSIVAGFWLGYFDL	配列番号 161
HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG) GFTFDDHAMF	配列番号 162
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG) GISWSSNSIAYADSVKG	配列番号 163
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG) GSIVAGFWLGYFDL	配列番号 164
VH-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLVTSS	配列番号 165
VH-DNA 配列 gaagtgcagctggtgaaagcggcgccgctggtgcagccggcgccgagcctgcgcctgagct gcgcggcgagcggcctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcgccgggcaaagg cctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtatgcggatagcgtgaaagg ccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcg gaagataccgcggtgtattattgcgcgaaaggcagcattgtggcgggctttggctgggctattttgat ctgtggggccgcggcaccctggtgaccgtgagcagc	配列番号 166

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

	重鎖-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPG KGLEWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MH EALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 167
	重鎖-DNA 配列 gaagtgcagctggtggaagcggcgccgctggtgcagccggcgccgagcctgcgcctgagct gcgcggcgagcggcctttacctttgatgatcatgcgatgtttgggtgcgccaggcgccgggcaaagg cctggaatgggtgagcggcattagctggagcagcaacagcattgcgtatgcggatagcgtgaaagg ccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcg gaagataccgcggtgtattatgcgcgaaaggcagcattgtggcgccgcttttggtgggctattttgat ctgtggggccgcggcaccctggtgaccgtgagcagcgcgagcacaaaggcccgagcgtgtttcc gctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcgccgaccgcgctgggctgcctggtgaaagat tattttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcataccttc cggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagc ctgggcacccagacctatattgcaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaag cggaaccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccgccgtgcccggcgccggaagcggcgggg cgccccgagcgtgtttctgtttccgccgaaaccgaaagatacctgatgattagccgcacccccgaa gtgacctgcgtggtggtggtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggtggtg cgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaacccgcggaagaacagtataacagcacctatcgctggt gagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggcaagaatataaatgcaaagtgagcaac aaagcgtgccggcgccgattgaaaaaccattagcaaagcgaaggccagccgcggaaccgc aggtgtataacctgccgccgagccgcatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctgg tgaaaggctttatccgagcgatattcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaacaacta taaaaccaccccgccggtgctggatagcgtggcagctttttctgtatagcaactgacctggataa aagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataagcgcctgcataaccattat accagaaaaagcctgagcctgagccccggc	配列番号 168
	TMIGD2 に対する scFv	

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPS RGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMN SVTPEDTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGTLLTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYFCQHYGGSPRPFQGTKVEIKR	配列番号 169
VH-リンカー-VL-DNA 配列 caggtgcagctgcagcagagcgcccgccgctggtgaaccgagccagaccctgagcctg acctgcgcgattagcgccgatagcgtgagcagcaacagcgccgctggaactggattcgc cagagcccgagccgcgccgctggaatggctggcgccacattattatcgagcaaatggtat aacgattatcggtgagcgtgaaaagccgattaccattaacccggataccagcaaaac cagtttagcctgcagatgaacagcgtgaccccggaagataccgcgattattattgcgcg agcgtatggtgctggaagcagcagcagccgcatgttattggggcaaaagcacc ctggtgaccgtgagcagcgccgcgccgagcggcgccgagcggcgccgagcggcgccgga ggcgccgagcggcgagcgaattgtgctgaccagagcccgccgaccctgagcctgagc ccggcggaacgcgcgaccctgagctgccgcgcgagccagagcgtgagcagcagctatctg gcgtggtatcagcagaaaccggccagcgccgcgcctgctgattatggcgcgagcagc cgcgcgaccggcattccggatcgttttagcggcagcgccagcgccaccgattttaccctg accattagccgcctggaaccggaagattttgcggtgtattttgccagcattatggcggc agcccgcgcccggttggccaggcgaccaaagtggaaattaaacgc	配列番号 170
VH ドメイン QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPS RGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMN SVTPEDTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGTLLTVSS	配列番号 171
HCDR1(IGMT) GDSVSSNSAA	配列番号 172
HCDR2(IGMT) TYYRSKWYN	配列番号 173
HCDR3(IGMT) ASDVVLESSSRHFDY	配列番号 174
HCDR1(Kabat) SNSAAWN	配列番号 175
HCDR2(Kabat) RTYYRSKWYNDYAVSVKS	配列番号 176
HCDR3(Kabat) DVVLESSSRHFDY	配列番号 177

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

HCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) GDSVSSNSAAWN	配列番号 178
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) RTYYRSKWYNDYAVSVKS	配列番号 179
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) DVVLESSSRHFDY	配列番号 180
リンカー GGGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 181
VL ドメイン EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYFCQH YGGSPRPFQGQTKVEIKR	配列番号 182
LCDR1(IMGT) QSVSSSY	配列番号 183
LCDR2(IMGT) GA	配列番号 184
LCDR3(IMGT) QHYGGSPRP	配列番号 185
LCDR1(Kabat) RASQSVSSSYLA	配列番号 186
LCDR2(Kabat) GASSRAT	配列番号 187
LCDR3(Kabat) QHYGGSPRP	配列番号 188
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQSVSSSYLA	配列番号 189
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) GASSRAT	配列番号 190
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QHYGGSPRP	配列番号 191
軽鎖:HHLA2 に対する IgG ドメイン	
LCDR1(IMGT) QSVSSSY	配列番号 192
LCDR2(IMGT) DA	配列番号 193
LCDR3(IMGT) QQVSGNPLWT	配列番号 194

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

LCDR1(Kabat) RASQSVSSYLA	配列番号 195
LCDR2(Kabat) DASNRAT	配列番号 196
LCDR3(Kabat) QQVSGNPLWT	配列番号 197
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQSVSSYLA	配列番号 198
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) DASNRAT	配列番号 199
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QQVSGNPLWT	配列番号 200
VL-アミノ酸配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLIIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQVSGNPLWTFGGGTKVEIK	配列番号 201
VL-DNA 配列 gaaattgtgctgaccagagcccggcgaccctgagcctgagcccggggaacgcgcgaccctga gctgccgcgcgagccagagcgtgagcagctatctggcgtggtatcagcagaaacgggccaggc gccgcgcctgctgatttatgatgcgagcaaccgcgcgaccggcattccggcgcgcttagcggcag cggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaagattttgcggtgtattattg ccagcaggtgagcggcaaccgcgtgtggacctttggcggcgccaccaaagtggaaattaaa	配列番号 202
軽鎖-アミノ酸配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLIIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQVSGNPLWTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 203
軽鎖-DNA 配列 gaaattgtgctgaccagagcccggcgaccctgagcctgagcccggggaacgcgcgaccctga gctgccgcgcgagccagagcgtgagcagctatctggcgtggtatcagcagaaacgggccaggc gccgcgcctgctgatttatgatgcgagcaaccgcgcgaccggcattccggcgcgcttagcggcag cggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaagattttgcggtgtattattg ccagcaggtgagcggcaaccgcgtgtggacctttggcggcgccaccaaagtggaaattaaacgca ccgtggcggcgccgagcgtgtttttccgccgagcgaacagctgaaaagcggcaccgcga gcgtggtgtgctgctgaacaactttatccgcggaagcgaagtgcagtggaaagtggataacgc gctgcagagcggcaacagccaggaagcgtgaccgaacaggatagcaaatagcacctatagc ctgagcagcaccctgaccctgagcaaacgggattatgaaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtga cccatcagggcctgagcagcccgggtgaccaaagctttaaccgcggcgaatgc	配列番号 204

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 例示的な二重特異性抗体分子及びその抗原結合断片のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クローン	配列	配列番号
TK20-39C9-2134	重鎖:CD20(リツキシマブ)に対する IgG ドメイン(重鎖)+リンカー+TMIGD2 に対する scFv	
	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-アミノ酸配列 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQ ESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSDFAWNWLRQHPGKGLEWI GYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAV YYCARSNYRNDDAMDSWGQGT TTVTVSSGGGGGSGGGGSGGGG <u>SGGGG</u> SDIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQFSGFPWTFGGGTKVEIK	205

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列 cagggtgcagctgcagcagccgggcgcggaactgggtgaaaccgggcgcgagcgtgaaaatgagct gcaaagcgagcggctataacctttaccagctataacatgcattgggtgaaacagacccccgggcccgcg gcctggaatggattggcgcgatttatccgggcaacggcgataaccagctataaccagaaatttaaagg caaagcgacctgaccgcggtataaaagcagcagcaccgctatatgcagctgagcagcctgacca gcgaagatagcgcggtgtattattgcgcgcgcagcacctattatggcgcgattggtattttaacgtgt ggggcgcgggcaccaccgtgaccgtgagcgcggcgagcaccaaaggccccgagcgtgttccgct ggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcgccaccgcgcgctgggctgcctggtgaaagattatt ttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcatacctttccgg cgggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctg ggcaccagacctatatttgaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagcg gaaccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccgccgtgccggcgccgggaagcgcgggcg gcccgagcgtgttctgtttccgccgaaccgaaagataccctgatgattagccgcacccccggaagt acctgcgtgggtggtgtagtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggtggcgt ggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgagaacagtataacagcacctatcgcgtggtga gcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggcaaagaatataaatgaaagtgcgaacaa agcgtgccggcgccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaaggccagccgcggaaccgcag gtgtataccctgccggcgagccgcgatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctggtg aaaggctttatccgagcgatattgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaaaacaata aaaccaccccgccggtgctggatagcgatggcagctttttctgtatagcaaactgacctggataaa agccgctggcagcagggcaacgttttagctgcagcgtgatgcatgaagcgtgcataaccattata cccagaaaagcctgagcctgagccgggcgggcgggcgagcggcgggcgggcgagcggcg ggcgggcgagcggcgggcgggcgagccaggtgcagctgcaggaaaggccggccggcctggt gaaaccgagccagacctgagcctgacctgacccgtgaccggctatagcattaccagcgattttgcg tggaaactggctgccagcatccgggcaaaggcctggaatggattggctatattaactatgcgggca gcagcagctataaccgagccataaaagccgctgaccattagccgcgataaccagcaaaaaccagt ttttctgaaactgagcagcgtgaccgcgcggtatgacccggtgtattattgcgcgcgcagcaactat cgcaacgatgatgcgatggatagctggggccagggcaccaccgtgaccgtgagcagcggcggcg gcggcagcggcgggcgggcgagcggcgggcgagcggcgggcgggcgagcggcgatattcag ctgacccagagcccagctttctgagcgcgagcgtgggcatcgctgaccattacctgaaaagcg agccaggtgtgggcaccggtggtgtatcagcagaaaccgggcaaaagcggcgaactgct gatttattggcgagcaccggccataccggcggtgccgagccgcttagcggcagcggcgagcggca ccgattttacctgaccattagcagcctgcagccggaagattttgcacctattattgccagcagtttag cggtttccgtggacctttggcgggcggcaccaaagtggaaattaaa CD20 に対する IgG ドメイン	配列番号 206
--	--	---------------------

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

	重鎖-アミノ酸配列 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 207
	軽鎖-アミノ酸配列 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVVPRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	配列番号 208
	TMIGD2 に対する scFv	
	VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSDFAWNWLRQHPG KGLEWIGYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTA ADTAVYYCARSNYRNDAMDSDWGQTTVTVSSGGGGSGGGG <u>SGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTA</u> <u>AWYQQKPGKAPKLLIWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS</u> <u>LQPEDFATYYCQQFSGFPWTFGGG</u> TKVEIK	配列番号 209
	VH-リンカー-VL-DNA 配列 caggtgcagctgcaggaaagcggcccgccgctggtgaaaccgagccagaccctgagcctgacct gcaccgtgaccggctatagcattaccagcgatttgcgtggaactggctgcgccagcatccgggcaa aggcctggaatggattggctatattaactatgcgggcagcagcagctataacccgagccataaaagc cgcgtgaccattagccgcgataccagcaaaaaccagtttttctgaaactgagcagcgtgaccgcgg cggatacccggtgtattattgcgcgcgagcaactatcgcaacgatgatgcgatggatagctgggg ccagggcaccacgtgaccgtgagcagcggcggcgccgagcggcgccgagcggcgccgagcggcg gcggcgccgagcggcgccggcgccgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc gagcgtggggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ggatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctgatttattgggcgagcagcagcagcagcagc gcgtgccgagccgcttagcggcagcggcagcggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc gccggaagatttgcgacctattatgccagcagtttagcggttccgtggaccttggcgccggcac caaagtggaattaaa	配列番号 210

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

VH ドメイン QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSDFAWNWLRQHPG KGLEWIGYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTA ADTAVYYCARSNYRNDDAMDSWGQGTTVTVSS	配列番号 211
HCDR1(IMG) GYSITSDFA	配列番号 212
HCDR2(IMG) INYAGSS	配列番号 213
HCDR3(IMG) ARSNYRNDDAMDS	配列番号 214
HCDR1(Kabat) SDFAWN	配列番号 215
HCDR2(Kabat) YINYAGSSSYNPSHKS	配列番号 216
HCDR3(Kabat) SNYRNDDAMDS	配列番号 217
HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG) GYSITSDFAWN	配列番号 218
HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG) YINYAGSSSYNPSHKS	配列番号 219
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG) SNYRNDDAMDS	配列番号 220
リンカー GGGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 221
VL ドメイン DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRHTGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQFSGFPWTFGGGTKVEIK	配列番号 222
LCDR1(IMG) QDVGTA	配列番号 223
LCDR2(IMG) WA	配列番号 224
LCDR3(IMG) QQFSGFPWT	配列番号 225
LCDR1(Kabat) KASQDVGTAVA	配列番号 226

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 5 - 6】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列 caggtgcagctgcagcagccggcgcggaactggtgaaacggggcgcgagcgtgaaatgag ctgcaaagcgagcggctatacctttaccagctataacatgcattgggtgaaacagaccccgggccg cggcctggaatggattggcgcgatttatccgggcaacggcgataccagctataaccagaatttaa aggcaaaagcgaccctgaccgggataaaagcagcagcaccggctatatgcagctgagcagcct gaccagcgaagatagcgcggtgtattattgcgcgcgcagcacctattatggcgcgatttgatattt aacgtgtggggcgcgggcaccaccgtgaccgtgagcgcgcgagcaccaaaaggcccgagcgt gtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcgcgcgccaccggcgctgggctgctgtgt gaaagattattttccggaaccgggtgaccgtgagctggaacagcgcgcgctgaccagcgcgctg catacctttccggcggtgctgcagagcagcgccctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgcc gagcagcagcctgggcacccagacctatattgcaacgtgaaccataaacccagcaaacaccaa gtggataaaaaagcggaaccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccgccgtgcccgcgcg cggaagcgcgcgggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaaccgaaagataacctgatgatt agccgcaccccggaagtgacctgcgtggtggtggtgagccatgaagatccggaagtgaatt taactggtatgtgagtggtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtata acagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggcaaagaa tataaatgcaaagtgcgaacaaagcgctgccggcgccgattgaaaaaacattagcaaagcgaa aggccagccgcgcgaaccgcaggtgtataccctgccggcgagccgcgatgaactgacaaaaa ccaggtgagcctgacctgcctggtgaaaggctttatccgagcgatattcggtggaatgggaaag caacggccagccggaaaacaactataaaaccaccccgccggtgctggatagcgatggcagctttt ttctgtatagcaaaactgaccgtggataaaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcg tgatgcatgaagcgtgcataaccattataaccagaaaaagcctgagcctgagccggcgcgcgcc ggcgcgagcggcgggcgcgcgagcggcgcgcgcgcgagcggcgcgcgcgcgagccaggt gcagctggtgcagagcgcgcggaagtgaaaaaaccgggcagcagcgtgaaagtgagctgca aagcgagcggctatacctttaccagctatgatattaactgggtgcgccagcgccgggcccagggc ctggaatggatgggctggatttatccggcggaaggcagcaccataacgaaaaattaaaggc cgcgtgaccattaccgggataaaagcaccagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgca gcgaagatacccggtgtattattgcgcgcgccggcgctgcgtattattttgattattggggccag ggcaccaccgtgaccgtgagcagcgcgcgcgcgcgagcggcgcgcgcgcgagcggcgcg ggcgcgagcggcgcgcgcgcgagcgatattcagatgaccagagcccagcagcctgagcgc gagcgtggcgatcgctgaccattacctgccgcgcgagccagatattcgcaactatctgaaactg gtatcagcagaaaccgggcaaaagtccgaaactgctgattattataaccagccgcctgcatagcgg cgtgccgagccgcttagcggcagcgcgagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctgc agccggaagatgtggcgacctattatgccagcaggtgaacacctgccgtggacctttggcggc ggcaccaaagtggaaattaaa CD20 に対する IgG ドメイン	配列番号 235
--	---	---------------------

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

重鎖-アミノ酸配列 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 236
軽鎖-アミノ酸配列 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPRFSGSGSTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 237
TMIGD2 に対する scFv	
重鎖	
VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYDINWVRQAPGQ GLEWMGWIPGEGSTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARRGLRYYFDYWGQTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLN WYQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDVATYYCQQVNTLPWTFGGGTKVEIK	配列番号 238
VH-リンカー-VL-DNA 配列 caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaacccgggcagcagcgtgaaagtgcgct gcaaagcagcggctatacctttaccagctatgatattaactgggtgcgccaggcgccgggcccagg gcctggaatggatgggctggattatccgggcgaaggcagcaccaactataacgaaaaattaaagg ccgcgtgaccattaccgcgataaaagcaccagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgcag cgaagataccgggtgtattatgcgcgcgccgcgcctgcgctattttgattatggggccaggg caccaccgtgaccgtgagcagcggcgggcgccgagcggcgggcgccgagcggcgggcggc ggcagcggcgggcgggcagcgatattcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagc gtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgcgagccaggatattcgcaactatctgaactggtatca gcagaaacgggcaagtgcggaactgctgattattataccagccgctcatagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggcagcgccaccgattttaccctgaccattagcagcctgcagccgga gatgtggcgacctattatgccagcaggtgaacaccctgccgtggaccttgccggcgccaccaaag tggaattaaa	配列番号 239

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

	VH ドメイン QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQ GLEWMGWYYPGEGSTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCARRGLRYYFDYWQGTTVTVSS	配列番号 240
	HCDR1(IMG T) GYTFTSYD	配列番号 241
	HCDR2(IMG T) IYPGEGST	配列番号 242
	HCDR3(IMG T) ARRGLRYYFDY	配列番号 243
	HCDR1(Kabat) SYDIN	配列番号 244
	HCDR2(Kabat) WIYPGEGSTNYNEKFKG	配列番号 245
	HCDR3(Kabat) RGLRYYFDY	配列番号 246
	HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) GYTFTSYDIN	配列番号 247
	HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG T) WIYPGEGSTNYNEKFKG	配列番号 248
	HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG T) RGLRYYFDY	配列番号 249
	リンカー GGGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 250
	VL ドメイン DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKVP KLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQ QVNTLPWTFGGGTKVEIK	配列番号 251
	LCDR1(IMG T) QDIRNY	配列番号 252
	LCDR2(IMG T) YT	配列番号 253
	LCDR3(IMG T) QQVNTLPWT	配列番号 254
	LCDR1(Kabat) RASQDIRNYLN	配列番号 255
	LCDR2(Kabat) YTSRLHS	配列番号 256
	LCDR3(Kabat) QQVNTLPWT	配列番号 257

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

	LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RASQDIRNYLN	配列番号 258
	LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) YTSRLHS	配列番号 259
	LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) QQVNTLPWT	配列番号 260
	軽鎖:CD20 に対する IgG ドメイン	
	軽鎖-アミノ酸配列 QIVLSQSPAILSASPGKEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	配列番号 261
TK20-29F8-16	軽鎖-DNA 配列 cagattgtgctgagccagagcccgccgattctgagcgcgagcccgccgaaaaagtaccatgac ctgccgcgcgagcagcagcgtgagctatattcattggttcagcagaaaccgggcagcagcccgaa accgtgatttatgcaccagcaacctggcgagcggcgtgccggtgcgcttagcggcagcggcag cggcaccagctatagcctgaccattagcgcggtggaagcgaagtgcggcgacctattattgccag cagtgaccagcaaccggcgacctttggcggcgccacaaactggaattaaacgcaccgtggc ggcgccgagcgtgttttttccgcgcgagcgaacagctgaaaagcggcaccgcgagcgtggt gtgcctgctgaacaactttatccgcgcgaagcgaagtcgagtggaagtggataacgcgctgcag agcggcaacagccaggaagcgtgaccgaacagtagcaagatagcacctatagcctgagca gcacctgacctgagcaaacggattatgaaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtgacctatca gggcctgagcagcccggtgacccaaagcttaaccgcggcgaatgc	配列番号 262
	重鎖 CD20(リツキシマブ)に対する IgG ドメイン(重鎖)+リンカー+TMIGD2 に対する scFv	
	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-ア ミノ酸配列 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVKPGGSLRLSAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS SISQGGGTYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARGADYYGTSWFGNWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSGQSLVHSNANTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK	配列番号 263

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

	IgG ドメイン-リンカー-scFv ドメイン-DNA 配列 cagggtgcagctgcagcagccgggcgcggaactggtgaaaccgggcgcgagcgtgaaaatgagct gcaaagcgagcggctatacctttaccagctataacatgcattgggtgaaacagacccccgggccgcg gcctggaatggattggcgcgatttatccgggcaacggcgataaccagctataaccagaaattaaagg caaagcgacctgaccgcggataaaaagcagcagcaccgcgtatatgcagctgagcagcctgacca gcgaagatagcgcgggtgtattattgcgcgcgcagcacctattatggcggcgattggtattttaacgtgt ggggcgccgggcaccaccgtgaccgtgagcgcggcgagcaccaaaggccccgagcgtgtttccgct ggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcgccaccgcggcgctgggctgcctggtgaaagattatt ttccggaaccggtgaccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgctgcatacctttccgg cgggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccgagcagcagcctg ggcaccagacctatatttgaacgtgaaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagcg gaaccgaaaagctgcgataaaaccatacctgcccgcctgcccggcgccggaagcgccggggcg gcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaccgaaagataccctgatgattagccgcacccccggaagtg acctgcgtgggtggtgatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggatggcgt ggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtataacagcacctatcgcgtggtga gcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggctgaacggcaaagaatataaatgaaaagtgcgaacaa agcgtgctccggcgccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaaggccagccgcggaaccgcag gtgtataccctgccgccgagccgcgatgaactgacaaaaaccaggtgagcctgacctgcctggtg aaaggctttatccgagcgatattgcggtggaatgggaaagcaacggccagccggaaaacaata aaaccaccccgccggtgctggatagcgatggcagctttttctgtatagcaaactgacctggataaa agccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataagcgtgcataaccattata cccagaaaagcctgagcctgagccggcgccggcgccgagcggcgccggcgccgagcggcg ggcgccggcagcggcgccggcgccgagcgaagtgcagctggtggaaagcggcgccggcgccctggt gaaaccggcgccgagcctgcgcctgagctgcgcggcgagcggccttaccttagcagctatgcgat gagctgggtgcgccagcgccgggcaaaggcctggaatgggtgagcagcattagccagggcgcc ggcacctatagcccggatagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagc ctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcggaagataccgcggtgtattattgcgcgcgcggcgcg gattattatggcaccagctggtttggcaactggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggc ggcgccggcagcggcgccggcgccgagcggcgccggcgccgagcggcgccggcgccgagcgata ttgtgatgaccagagcccgtgagcctgcccgtgaccccgggcgaaccggcgagcattagctgcc gcagcggccagagcctggtgcatagcaacgcgaacacctatctgcattggtatctgcagaaaccgg gccagagcccgagctgctgattataaagtgcgaacccgtttagcggcggtgccggatcgttttagc ggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaaaattagccgcgtggaagcgaagatgtggcgctg tattattgcagccagagcacccatgtgccgtggacctttggcgccggcaccaaagtggaaataaaa CD20 に対する IgG ドメイン	配列番号 264
--	--	---------------------

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

	重鎖-アミノ酸配列 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	配列番号 265
	軽鎖-アミノ酸配列 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 266
	TMIGD2 に対する scFv	
	重鎖	
	VH-リンカー-VL-アミノ酸配列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISQGGGTYSPTSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGADYYGTSWFGNWGQTLTVSSGGGGSGGG <u>GSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSGQSLVHSN</u> ANTYLHWYLVKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIK	配列番号 267
	VH-リンカー-VL-DNA 配列 gaagtgcagctgggtgaaagcggcgggcgcctgggtgaaaccggcggcagcctgcgcctgagct gcgcggcgagcggcctttaccttagcagctatgcgatgagctgggtgccagggcgccgggcaaa ggcctggaatgggtgagcagcattagccagggcgggcgacactatagcccggatagcgtgaaagg ccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcctgtatctgcagatgaacagcctgcgcgcg gaagataccgcggtgtattattgcgcgcggcgcgattattatggcaccagctggtttgcaactg gggccagggcaccctggtagcgtgagcagcggcgcgcgagcggcgcgcgagcggcgcgcgagcg gcgcggcgagcggcgcgcgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ggtgacccggcggaaccggcgagcattagctgccgcagcggccagagcctggtgcatagcaac gcgaacacctatctgattggtatctgcagaaaccggccagagcccgcagctgctgatttataaagt gagcaaccgcttagcggcgtgccgatcgttagcggcagcggcgagcggcagcagcagcagcagcagc aaaattagccgctggaagcggaagatgtggcggtgtattatgcagccagagcaccatgtgccgt ggaccttggcgggcgaccaaagtggaaattaaa	配列番号 268

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

	VH ドメイン EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISQGGGTYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGADYYGTSWFGN WGQGT LVT VSS	配列番号 269
	HCDR1(IMG T) GFTFSSYA	配列番号 270
	HCDR2(IMG T) ISQGGGT	配列番号 271
	HCDR3(IMG T) ARGADYYGTSWFGN	配列番号 272
	HCDR1(Kabat) SYAMS	配列番号 273
	HCDR2(Kabat) SISQGGGTYPDSVKG	配列番号 274
	HCDR3(Kabat) GADYYGTSWFGN	配列番号 275
	HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) GFTFSSYAMS	配列番号 276
	HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG T) ISQGGGTYPDSVKG	配列番号 277
	HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG T) GADYYGTSWFGN	配列番号 278
	リンカー GGGGSGGGSGGGSGGGGS	配列番号 279
	VL ドメイン DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSGQSLVHSNANTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCSQSTHVPWTFGGG TKVEIK	配列番号 280
	LCDR1(IMG T) QSLVHSNANTY	配列番号 281
	LCDR2(IMG T) KV	配列番号 282
	LCDR3(IMG T) SQSTHVPWT	配列番号 283
	LCDR1(Kabat) RSGQSLVHSNANTYLH	配列番号 284
	LCDR2(Kabat) KVS NRFS	配列番号 285

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

LCDR3(Kabat) SQSTHVPWT	配列番号 286
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMGT) RSGQSLVHSNANTY	配列番号 287
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) KVSNRFS	配列番号 288
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) SQSTHVPWT	配列番号 289
軽鎖:CD20 に対する IgG ドメイン	
軽鎖-アミノ酸配列 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSST LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 290
軽鎖-DNA 配列 cagattgtgctgagccagagcccggtgattctgagcgcgagcccggtgcaaaaagtaccatgac ctgccgcgcgagcagcagcgtgagctatattcattggttcagcagaaaccgggcagcagccgaa accgtggtattatgcgaccagcaacctggcgagcggcgtgccggtgcgcttagcggcagcggcag cggcaccagctatagcctgaccattagccgcgtggaagcgaagatgcggcgacctattattgccag cagtgaccagcaaccgcgcgacctttggcgggcgaccaaactggaaattaacgcaccgtggc ggcgccgagcgtgttattttccgcccagcgcgatgaacagctgaaaagcggcaccgcgagcgtggt gtgcctgtgaacaactttatccgcgcgaagcgaagtgagtggaagtggaataacgcgctgcag agcggcaacagccaggaaaagcgtgaccgaacaggatagcaagatagcacctatagcctgagca gcaccctgaccctgagcaaaagcggattatgaaaacataaagtgtatgcgtgcgaagtgacctatca gggctgagcagcccggtgacaaaagcttaaccgcggcgcaatgc	配列番号 291

10

20

30

【0131】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体分子またはその抗原結合断片は、IgG、IgA、IgM、IgD、及びIgEを含むがこれらに限定されない任意のクラスの抗体からのもの、ならびに抗体の任意のサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4）からのものであり得る。本明細書に記載の抗体分子またはその抗原結合断片は、ヒト、ヒト化、CDR移植、またはインビトロで生成された抗体であり得るか、またはそれらを含むことができる。本明細書に記載の抗体分子またはその抗原結合断片は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4から選択される重鎖定常領域を有することができるか、または含むことができる。本明細書に記載の抗体分子またはその抗原結合断片は、例えば、カッパまたはラムダから選択される軽鎖を有することができるか、または含むことができる。

40

【0132】

本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体分子またはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体であり得るか、またはそれを含むことができる。いくつかの実施形態では、特定のエピトープに指向されるモノクローナル抗体は、単一の細胞株（例えば、B細胞株）に由来する。

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体分子またはその抗原結合断片は、ポリクローナル抗体であるか、またはそれを含

50

む。モノクローナル抗体とは対照的に、ポリクローナル抗体は、典型的には、特定の集団における抗体が構造的な変化、例えば、特定の標的上の異なるエピトープに対する親和性（例えば、本明細書に記載の T M I G D 2 または T A A）を含むように、不均一抗体の集団から得られる。ポリクローナル抗体を産生するいくつかの方法は既知であり、例えば、1つ以上のアジュバントの共投与を任意選択で含む、動物への関連する抗原の複数の皮下及び／または腹腔内注射の使用を含む。

【0134】

多くの多重特異性抗体構築物が当該技術分野で既知であり、本明細書に提供される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、任意の好適な多重特異性構築物の形態で提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書中提供される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、多重特異性抗体分子またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の多重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、2つ以上の抗原、例えば、少なくとも2つの抗原、少なくとも3つの抗原、少なくとも4つの抗原、または少なくとも5つの抗原に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の多重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、T M I G D 2 上の2つ以上のエピトープ、例えば、T M I G D 2 上の少なくとも2つまたは少なくとも3つのエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の多重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、本明細書に記載の T A A（例えば、H H L A 2）上の2つ以上のエピトープ、例えば、本明細書に記載の T A A（例えば、H H L A 2）上の少なくとも2つまたは少なくとも3つのエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の多重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、2つ以上の T A A に結合する。

【0135】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、第2の抗体の重鎖または軽鎖の N 末端または C 末端に結合した第1の抗体またはその断片を含み得るか、またはそれらであることができる（例えば、C o l o m a a n d M o r r i s o n , N a t u r e B i o t e c h n o l . , 1997, 15:159-163を参照されたい（参照によりその全体が組み込まれる））。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、四価の二重特異性抗体分子を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、完全長抗体（例えば、I g G）の重鎖の C 末端に結合した s c F v を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、少なくとも2つの異なる重鎖可変領域及び少なくとも2つの異なる軽鎖可変領域を含むハイブリッド免疫グロブリンを含むか、またはそれである（例えば、M i l s t e i n a n d C u e l l o , N a t u r e , 1983, 305:537-540、及び S t a e r z a n d B e v a n , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 1986, 83:1453-1457（これらの各々は参照によりその全体が組み込まれる））。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、多重特異性を有しない副生成物の形成を低減するための改変を伴う1つ以上の免疫グロブリン鎖を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の「ノブ・イントゥ・ホール（k n o b s - i n t o - h o l e s）」修飾を含む（例えば、米国特許第5,731,168号を参照されたい（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の半抗体と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する第2の半抗体とを含む、2つの半抗体を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の s c F v と、第2の

エピトープに対して結合特異性を有する第2の s c F v とを含む2つの s c F v を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、二重特異性一本鎖分子を含むか、またはそれである（例えば、Traunecker et al., EMBO J., 1991, 10:3655-3659、及び Gruber et al., J. Immunol., 1994, 152:5368-5374 を参照されたい（その各々は参照によりその全体が組み込まれる））。

【0138】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、第1の抗原結合ドメインと第2の抗原結合ドメインとを接続するリンカーを含むことができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、またはそれ以上のアミノ酸長を含むか、またはそれらである。典型的には、リンカーは、剛性の三次元構造を採用する傾向がなく、むしろポリペプチド（例えば、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片）に柔軟性を提供することを特徴とする。リンカーは、例えば、凝集の低減及び／または安定性の増加等の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片に付与される特異的特性に基づいて、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片に用いることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の G₄S リンカーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の (G₄S)_n リンカーを含み、ここで、n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、またはそれ以上である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の (G₄S)₂ リンカーを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の (G₄S)₃ リンカーを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の (G₄S)₄ リンカーを含む。

【0139】

作成方法

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を作製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、酵母ディスプレイ、ファージディスプレイ、またはリボソームディスプレイ等のディスプレイ技術を使用して特定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、ハイブリドーマライブラリー（例えば、哺乳類ハイブリドーマライブラリー、例えば、マウスハイブリドーマライブラリー）を使用して同定され、続いて上清スクリーニングされる。

【0140】

抗体分子を生成するための組み合わせ方法は、当該技術分野で既知である（例えば、Ladner et al. 米国特許第5,223,409号、Kang et al. 国際公開第WO92/18619号、Dower et al. 国際公開第WO91/17271号、Winter et al. 国際公開第WO92/20791号、Markland et al. 国際公開第WO92/15679号、Breitling et al. 国際公開第WO93/01288号、McCafferty et al. 国際公開第WO92/01047号、Garrard et al. 国際公開第WO92/09690号、Ladner et al. 国際公開第WO90/02809号、Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372、Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3

: 81-85、Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281、Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734、Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896、Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628、Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580、Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377、Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137、及びBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に記載されている（その各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる））。

10

【0141】

本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体またはその抗原結合断片は、他の種に由来し得る。ヒト化抗体は、組換えDNA技術によって産生される抗体であり、抗原結合に必要とされないヒト免疫グロブリン軽鎖または重鎖のいくつかまたは全てのアミノ酸（例えば、可変ドメインの定常領域及び／またはフレームワーク領域）を使用して、同族の非ヒト抗体の軽鎖または重鎖からの対応するアミノ酸を置き換える。例として、所与の抗原に対するマウス抗体のヒト化型は、重鎖及び軽鎖の両方に、（1）ヒト抗体の定常領域、（2）ヒト抗体の可変ドメイン由来のFR、及び（3）マウス抗体由来のCDRを有する。ヒトFRは、マウスFR配列に対するそれらの最も高い配列相同性に基づいて選択され得る。必要に応じて、ヒトFR中の1つ以上の残基を、ヒト化抗体の標的への結合親和性を維持するために、マウス抗体中の対応する位置の残基に変更することができる。この変化は、「逆変異」と呼ばれることがある。同様に、所望の理由、例えば、標的に対する安定性または親和性のために、正突然変異を生じさせてマウス配列に復帰させてもよい。ヒト化抗体がかなり少ない非ヒト成分を含有するため、ヒト化抗体は一般に、キメラヒト抗体と比較して、ヒトにおいて免疫応答を誘発する可能性が低い。

20

【0142】

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当該技術分野で周知である。本開示に従ってヒト化抗体を作製するための好適な方法は、例えば、Winter EP0239400、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988)、Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988)、Queen et al., Proc. Nat. Acad. Sci USA 86:10029 (1989)、米国特許第6,180,370号、及びOrlandi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833 (1989)に記載され、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。一般に、非ヒト（例えば、マウス）CDRのヒト抗体への移植は、以下のように達成される。VH及びVLをコードするcDNAは、ハイブリドーマから単離され、CDRを含むVH及びVLをコードする核酸配列は、配列決定によって決定される。CDRをコードする核酸配列は、ヒト抗体VHまたはVLコード配列の対応する領域に挿入され、所望のアイソタイプ（例えば、CHについてはγL及びCLについてはκ）のヒト定常領域遺伝子セグメントに結合される。ヒト化重鎖及び軽鎖遺伝子は、哺乳動物宿主細胞（例えば、CHOまたはNSO細胞）において共発現され、可溶性ヒト化抗体を産生する。抗体の大規模な産生を容易にするために、多くの場合、例えば、産生株（producer line）におけるDHFR遺伝子またはGS遺伝子を使用して高発現体を選択することが望ましい。

30

40

【0143】

本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体分子またはその抗原結合断片は、ヒト抗体分子またはその抗原結合断片であり得るか、またはそれらを含むことができる。完全ヒト抗体は、ヒト対象の治療的処置に特に望ましい場合がある。

50

ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを使用して、上述のファージディスプレイ方法を含む当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる（例えば、米国特許第4,444,887号及び同第4,716,111号；ならびにPCT公開WO98/46645、WO98/60433、WO98/24893、WO98/16664、WO96/34096、WO96/33735、及びWO91/10741を参照されたい。これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ヒトモノクローナル抗体の調製のための技術もまた利用可能であり、これらは、例えば、Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Riss, (1985)、及びBoerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95, (1991)にあり、それらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0144】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の抗体分子またはその抗原結合断片は、キメラ抗体分子またはその抗原結合断片であり得るか、またはそれらを含むことができる。キメラ抗体を作製する例示的な方法は、例えば、米国特許第4,816,567号、及びMorrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855に記載されている（これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる）。いくつかの実施形態では、キメラ抗体は、組換え技術を使用して、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサル等の非ヒト霊長類由来の可変領域）をヒト定常領域と組み合わせることによって作製される。

20

【0145】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする1つ以上のポリヌクレオチド配列に可変性を導入するために、エラープローンPCR、鎖シャッフル、及びトリヌクレオチド指向変異誘発（TRIM）等のオリゴヌクレオチド指向変異誘発を含む、任意の好適な方法を使用することができる。いくつかの実施形態では、いくつかのCDR残基（例えば、1度に4～6個の残基）がランダム化される。抗原結合に関与するCDR残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。CDR-H3及びCDR-L3は、特に、変異の標的とされることが多い。可変領域及び／またはCDRへの多様性の導入を使用して、二次ライブラリーを生成することができる。次に、二次ライブラリーをスクリーニングして、親和性が向上した抗体バリエーションを特定する。二次ライブラリーを構築して再選択することによる親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37に記載されている（その全体が参照により組み込まれる）。

30

【0146】

核酸

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸を提供する。本開示は、本明細書に開示される1つ以上の重鎖、VHドメイン、重鎖FR、重鎖CDR、重鎖定常ドメイン、軽鎖、VLドメイン、軽鎖FR、軽鎖CDR、軽鎖定常ドメイン、または他の免疫グロブリン様配列、抗体、もしくは抗原結合断片をコードする核酸を含む。そのような核酸は、ベクター内に存在し得る。そのような核酸は、細胞、例えば、治療を必要とする対象の細胞、または抗体分子もしくはその抗原結合断片の産生のための細胞、例えば、本明細書に記載の少なくとも1つの二重特異性抗体分子もしくはその抗原結合断片の産生のための哺乳動物細胞のゲノム中に存在し得る。

40

【0147】

本明細書に記載される二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸は、特定の細胞型または生物における発現のために最適化されるコドンを含むように修飾され得る。コドン最適化配列は、合成配列であり、好ましくは、非コドン最適化親ポリヌクレオチドによってコードされる同一のポリペプチド（または完全長ポリペプチドと実質的

50

に同じ活性を有する完全長ポリペプチドの生物学的に活性な断片)をコードする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸のコード領域は、全体的にまたは部分的に、特定の細胞型(例えば、真核細胞または原核細胞)に対するコドン利用を最適化するための改変された配列を含み得る。例えば、本明細書に記載されるヒト化重鎖(または軽鎖)可変領域のコード配列は、細菌細胞における発現のために最適化され得る。代替的に、コード配列は、哺乳動物細胞(例えば、CHO細胞)における発現のために最適化され得る。そのような配列は、コドン最適化配列として記載され得る。

【0148】

本開示の核酸構築物は、当該技術分野で既知の方法によって発現ベクターに挿入され得、核酸は、発現制御配列に作動可能に連結され得る。本明細書で使用される「作動可能に連結された」という用語は、例えば、調節配列と異種核酸配列との間の機能的連結を指し、後者の発現をもたらす。例えば、第1の核酸配列が第2の核酸配列と機能的な関係で配置される場合、第1の核酸配列は第2の核酸配列と作動可能に連結される。例えば、プロモーターは、そのプロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結される。一般に、作動可能に連結されたDNA配列は、同じリーディングフレームにおいて、隣接しており、必要な場合、2つのタンパク質コード領域を繋げるためのものである。

【0149】

本明細書に記載される任意の核酸またはその断片を含むベクターは、本開示によってさらに提供される。本明細書に記載される任意の核酸またはその断片は、任意の好適なベクターにクローニングすることができ、任意の好適な宿主を形質転換またはトランスフェクトするために使用することができる。ベクターの選択及びそれらを構築する方法は、当業者に一般に知られている(例えば、“Recombinant DNA Part D,” *Methods in Enzymology*, Vol. 153, Wu and Grossman, eds., Academic Press (1987)を参照されたい)。

【0150】

例えば、電気泳動、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラントランスフェクション、またはリポフェクションを含む従来使用される技術を使用して、外来核酸(例えば、DNAまたはRNA)を原核または真核宿主細胞に導入し得る。望ましくは、ベクターがDNAであるかRNAであるかを考慮して、ベクターが導入される宿主の種類(例えば、細菌、真菌、植物、または動物)に特異的である、転写及び／または翻訳開始及び／または終了コドン等の調節配列をベクターに必要に応じて含ませることができる。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主細胞の属に特異的な調節配列を含む。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主の種に特異的な調節配列を含む。

【0151】

複製系及び挿入された核酸に加えて、核酸構築物は、形質転換またはトランスフェクトされた宿主の選択を可能にする1つ以上のマーカー遺伝子を含むことができる。例示的なマーカー遺伝子は、例えば、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質または重金属に対する耐性)または栄養要求性宿主における相補性を含み、原栄養性を提供する。

【0152】

発現ベクターは、上記のような単離されたまたは精製された核酸に作動可能に結合された天然または非天然プロモーターを含むことができる。プロモーター(例えば、強、弱、誘導性、組織特異的、及び／または発達特異的)の選択は、当業者の技術の範囲内である。同様に、上記のような核酸をプロモーターと組み合わせることも、当業者の技術の範囲内にある。

【0153】

好適なベクターとしては、増殖及び拡大、及び／または発現のために設計されたベクターが挙げられる。例えば、クローニングベクターは、pUCシリーズ、pBluescriptシリーズ(Stratagene, La Jolla, Calif.)、pETシリ

10

20

30

40

50

ーズ (Novagen, Madison, Wis.)、pGEX シリーズ (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、または pEX シリーズ (Clontech, Palo Alto, Calif.) から選択されてもよい。λGT10、λGT11、λZapII (Stratagene)、λEMBL4、及び λNM1149 等のバクテリオファージベクターを使用してもよい。使用できる植物発現ベクターの例としては、pBI110、pBI101.2、pBI101.3、pBI121、または pBIN19 (Clontech) が挙げられる。使用できる動物発現ベクターの例としては、pEUK-C1、pMAM、または pMAMneo (Clontech) が挙げられる。TOPO クローニングシステム (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) も、製造業者の推奨に従って使用することができる。

10

【0154】

追加の配列を、そのようなクローニング及び／または発現配列に添加して、クローニング及び／または発現におけるそれらの機能を最適化し、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする核酸の単離を補助する、または核酸の細胞への導入を改善することができる。クローニングベクター、発現ベクター、アダプター、及びリンカーの使用は、当該技術分野において周知である (例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989)、及び Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1994) (その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) を参照されたい)。

20

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸及びベクターは、単離及び／または精製される。単離された核酸及びベクターは、例えば、アルカリ／SDS 処理、CsCl 結合、カラムクロマトグラフィー、及び／またはアガロースゲル電気泳動を含む、当該技術分野で既知の標準的な技法を用いて調製され得る。組成物は、本明細書にさらに記載される他の成分を含むことができる。

【0156】

ベクターへの核酸の挿入について当業者に既知の任意の方法を使用して、転写及び／または翻訳制御シグナルの制御下で、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をコードする発現ベクターを構築してもよい。これらの方法は、インビトロ組換え DNA 及び合成技術、ならびにインビボ組換えを含み得る (例えば、上記の Ausubel、または上記の Sambrook を参照されたい)。

30

【0157】

同じエピトープに結合する抗体

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、表 1～5 に示される抗体分子またはその断片と同じエピトープのうちの 1 つ以上に結合する抗体及び抗体断片を含む。本明細書で使用される場合、「エピトープ」という用語は、免疫グロブリン (例えば、抗体または受容体) 結合成分によって特異的に認識される任意の部分を指す。いくつかの実施形態では、エピトープは、抗原上の複数の化学原子または化学基から構成される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原が関連三次元立体配座をとる場合、表面に露出される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原がそのような立体配座をとる場合、空間内で物理的に互いに近接している。いくつかの実施形態では、抗原が別の立体配座をとる場合 (例えば、直線化されている場合)、少なくともいくつかのそのような化学原子または化学基は、互いに物理的に隔てられている。

40

【0158】

追加の抗体分子または抗原結合断片は、TMIGD2 結合アッセイ及び／または TAA

50

(例えば、HHLA2) 結合アッセイにおいて、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と交差競合する(例えば、統計的に有意な方法での結合を競合的に阻害する)それらの能力に基づいて特定することができる。試験抗体分子または抗原結合断片が本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片のTMIGD2への結合を抑制する能力は、試験抗体分子または抗原結合断片がその二重特異性抗体分子または抗原結合断片とTMIGD2への結合とについて競合し得ることを実証する。したがって、かかる抗体分子または抗原結合断片は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と同じまたは関連するTMIGD2上のエピトープに結合し得る。試験抗体分子または抗原結合断片が本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片のTAA(例えば、HHLA2)への結合を阻害する能力は、試験抗体分子または抗原結合断片が、TAA(例えば、HHLA2)への結合についてその二重特異性抗体分子または抗原結合断片と競合し得ることを実証する。したがって、そのような抗体分子または抗原結合断片は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と同じまたは関連するTAA(例えば、HHLA2)上のエピトープに結合し得る。

10

【0159】

追加の薬剤

本開示は、とりわけ、併用療法において、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片とともに投与することができる、1つ以上の追加の薬剤(例えば、2、3、4、5つ、またはそれ以上の追加の薬剤)を提供する。本明細書で使用される場合、追加の薬剤は、特定の疾患、障害、または状態(例えば、がん)に対する任意の既知の治療法であり得るか、またはそれを含むことができる。例えば、追加の薬剤は、化学療法剤、ホルモン療法、細胞ベースの療法、温熱療法による治療、光線力学療法、手術、放射線、もしくは移植のうちの1つ以上であり得るか、またはそれらを含むことができる。

20

【0160】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、1つ以上のアントラサイクリン、1つ以上の細胞骨格破壊剤(例えば、タキサン、メイタンシン、及びその類似体等の微小管標的化剤)、1つ以上のエポチロン、1つ以上のヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、1つ以上のトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、トポイソメラーゼIまたはトポイソメラーゼIIの阻害剤のうちの1つ以上)、1つ以上のキナーゼ阻害剤、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド前駆体類似体、1つ以上のペプチド抗生物質、1つ以上の白金系薬剤、1つ以上のレチノイド、1つ以上のピンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

30

【0161】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン(Auristatin)、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び/またはその類似体(例えばDM1)、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、リツキサノ、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、ADCは、hLL1-ドキシソルビシン、hRS7-SN-38、hMN-14-SN-38、hLL2-SN-38、hA20-SN-38、hPAM4-SN-38、hLL1-SN-38、hRS7-Pro-2-P-Dox、hMN-14-Pro-2-P-Dox、hLL2-Pro-2-P-Dox、hA20-Pro-2-P-Dox、hPAM4-Pro-2-P-Dox、hLL1-Pro-2-P-D

40

50

ox、P4/D10ードキソルピシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブ
ベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、グレンバツモマ
ブベドチン、SAR3419、SAR566658、BII B015、BT062、SG
N-75、SGN-CD19A、AMG-172、AMG-595、BAY-94-93
43、ASG-5ME、ASG-22ME、ASG-16M8F、MDX-1203、M
LN-0264、抗PSMA ADC、RG-7450、RG-7458、RG-759
3、RG-7596、RG-7598、RG-7599、RG-7600、RG-763
6、ABT-414、IMGN-853、IMGN-529、ボルセツズマブマホドチン
、ロルボツズマブメルタンシン、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらであ
る。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、ホルモン療法は、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプ
ロリド、ピカルアトミド、グラニセトロン、フルタミド、またはそれらの組み合わせであ
り得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、キ
メラ抗原受容体T (CAR-T) 細胞、CAR-NK細胞、TCR形質導入T細胞、樹状
細胞、腫瘍浸潤性リンパ球 (TIL)、ナチュラルキラー (NK) 細胞、またはそれらの
組み合わせを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、温熱療法は、局所
温熱 (local hyperthermia) (例えば、外部、管腔内、または間質性
温熱)、局所温熱 (regional hyperthermia) (例えば、深部組織
温熱、局所灌流、または (連続温熱腹膜灌流)、または全身温熱を含むか、またはそれら
である。いくつかの実施形態では、光線力学療法は、ヘマトポルフィリン及びその誘導体
、Verteporfin (BPD-MA)、フタロシアニン、光増感剤Pc4、デメト
キシヒボセリンA、2BA-2-DMHA、またはそれらの組み合わせ等の光増感剤の投
与を含むか、またはそれらの投与である。いくつかの実施形態では、手術は、がん組織ま
たは前がん組織を除去するための手術を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態
では、移植は、幹細胞移植または臓器移植を含むか、またはそれらである。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子または
その抗原結合断片の投与前、実質的に同時に、または投与後に投与される。いくつかの実
施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片及び追加の薬
剤の投与は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片のいずれか、
または追加の薬剤単独によってもたらされる改善よりも大きい程度の疾患、障害、または
状態 (例えば、がん) の改善をもたらす。併用効果と各薬剤単独の効果との間の差は、統
計的に有意な差であり得る。いくつかの実施形態では、併用効果は、相乗効果であり得る
。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断
片と追加の薬剤との併用投与は、標準投与レジメン、例えば、追加の薬剤のための承認さ
れた投与レジメンと比較して、減少した用量、減少した投与回数、及び/または減少した
投与頻度で追加の薬剤を投与することを可能にする。

30

【0164】

治療薬へのコンジュゲート

本開示は、とりわけ、1つ以上の治療薬にコンジュゲートされた二重特異性抗体分子ま
たはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、治療薬は、細胞傷害剤、薬
物、及び/または放射性同位体を含むか、またはそれである。細胞傷害剤にコンジュゲ
ートされるとき、かかるコンジュゲートは、「免疫毒素」と呼ばれてもよい。細胞傷害剤は
、細胞に有害である (例えば、殺傷することができる) 任意の薬剤を含む。細胞傷害剤の
例としては、限定するものではないが、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD
、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチ
ン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキソルピシン、ダウノルピシン、ジヒドロキシアン
トラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒド
ロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロ

40

50

ブラノール、及びピューロマイシン、ならびに前述のいずれかの類似体または相同体が挙げられる。

【0165】

本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、及び／または5-フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）、ロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、及び／またはシス-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（旧ダウノマイシン）及び／またはドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及び／またはアントラマイシン（AMC）、ならびに抗分裂剤（例えば、ビンクリスチン及び／またはビンブラスチン）を含むが、これらに限定されない1つ以上の治療薬（例えば、1つ以上の薬物）にコンジュゲートすることができる。本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片は、1つ以上の放射性同位体（例えば、放射性ヨウ素）にコンジュゲートして、本明細書に記載のがん等の本明細書に記載の疾患、障害、または状態を治療するための細胞傷害性放射性医薬品を生成することができる。

10

【0166】

薬学的組成物

本開示は、とりわけ、1つ以上の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0167】

「治療有効量」が示される場合、本明細書に記載の少なくとも1つの二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を含む薬学的組成物の正確な量は、医師が対象の年齢、体重、免疫応答、及び状態における個々の差異を考慮して決定することができる。

【0168】

本明細書に記載の薬学的組成物は、限定されないが、中性緩衝食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）；グルコース、マンノース、スクロース、デキストラン、またはマンニトール等の炭水化物；タンパク質、ポリペプチド、またはアミノ酸（例えば、グリシン）；酸化防止剤；EDTAまたはグルタチオン等のキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；及び保存剤を含む緩衝液を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、実質的に汚染物質を含まず、例えば、検出可能なレベルの少なくとも1つの汚染物質（例えば、エンドトキシン）は存在しない。

30

【0169】

本明細書に記載の薬学的組成物は、治療または予防される疾患、障害、または状態に適切な任意の方法で投与してもよい。投与の量及び頻度は、患者の状態、ならびに患者の疾患、障害、または状態の種類及び重症度等の要因によって決定されるが、適切な用量は臨床試験によって決定され得る。

【0170】

本明細書に記載される薬学的組成物は、様々な形態であってもよい。これらは、例えば、液体、半固体及び固体剤形、例えば、液体溶液（例えば、注射用及び注入用溶液）、分散液または懸濁液、リポソーム、ならびに坐剤を含む。好ましい組成物は、注射用または注入用溶液であってもよい。本明細書に記載される薬学的組成物は、静脈内、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、経動脈的、または腹腔内投与のために製剤化され得る。

40

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内）投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入のた

50

めに製剤化される。好ましい実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮下または静脈内注射または注入のために製剤化される。本明細書に記載される薬学的組成物は、免疫療法において一般的に知られている注入技術を使用することによって投与されるために製剤化され得る（例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988を参照されたい（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

【0172】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」及び「非経口的に投与された」という用語は、通常は注射または注入による、経腸及び局所投与以外の投与様式を指し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、腫瘍内、及び胸骨内注射及び注入を含むがこれらに限定されない。

【0173】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて（例えば、その前、実質的に同時に、またはそれに続いて）投与される。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、1つ以上の化学療法剤（例えば、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン（Auristatin）、アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び／またはその類似体（例えばDM1）メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、リツキサン、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、またはその組み合わせ）を使用した骨髄移植またはリンパ球除去療法であり得るか、またはそれらを含み得る。ある特定の実施形態では、対象は、高用量化学療法による標準治療とその後の末梢血幹細胞移植を受ける。ある特定の実施形態では、移植後、対象は、本明細書に記載される1つ以上の薬学的組成物を受ける。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、手術の前または後に投与される。

【0174】

対象に投与される任意の前述の治療薬の投与量は、治療される疾患、障害、または状態により、また特定の対象に基づいて、変化する。ヒトへの投与のための投与量のスケールリングは、当該技術分野で認められている慣行に従って行うことができる。

【0175】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片と、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞（例えば、ナイーブT細胞及び／またはエフェクターT細胞）及び／またはNK細胞）とを含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をロードされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞は、凍結保存の前に、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を予めロードされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片をロードする前に凍結保存される。本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を予めロードした免疫エフェクター細胞を含む薬学的組成物は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態に罹患している患者に投与してもよい。いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞（例えば、ナイーブT細胞及び／またはエフェクターT細胞）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、NK細胞を含むか、または

それである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態に罹患している患者に由来する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞は、臍帯組織、胎盤組織、人工多能性幹細胞（iPSC）、または末梢血単核細胞（PBMC）から単離される。

【0176】

治療の方法

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物を投与することを含む、対象における本明細書に記載の疾患、障害または状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの薬学的組成物は、疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬剤として使用するための表1に見出されるアミノ酸配列を含む本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される疾患、障害、または状態の治療における使用のための表1に見出されるアミノ酸配列を含む、本明細書に記載される1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態の治療のための薬剤の製造のための、表1に見出されるアミノ酸配列を含む、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片の使用を提供する。

20

【0178】

本明細書（例えば、表1～5に）に記載される1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物は、対象における疾患、障害、または状態を治療するための薬剤の製造に使用することができる。本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物は、対象における免疫応答を調節するための薬剤の製造に使用することができる。本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物は、本明細書に記載の投与レジメンに従って、単独で、または治療薬、手順、またはモダリティのうちの1つ以上であり得るか、またはそれらを含み得る1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて（例えば、前に、実質的に同時に、または後に）、対象に投与することができる。

30

【0179】

本明細書に記載の方法で治療される対象は、哺乳動物（例えば、霊長類、マウス、ヒト化マウス、ラット、非ヒト哺乳動物、イヌ、ネコ、ウシ、またはウマ等の家畜）であり得、好ましくは、ヒト（例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または状態を有するか、または有する危険性がある患者）である。対象は、ヒト由来がんの異種移植動物モデル等のがんの動物モデルであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫チェックポイント療法等の治療を受けていない。別の実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫チェックポイント療法等の治療を受けている。ある特定の実施形態では、対象は、がん組織または前がん組織を除去するための手術を受けている。他の実施形態では、がん組織は除去されておらず、例えば、がん組織は、生存に不可欠な組織等の体の手術不可能な領域、または外科的処置が対象に損傷を引き起こすリスクが高いと思われる領域に位置し得る。

40

【0180】

本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物を用いて、対象におけるがんまたは腫瘍を治療する（例えば、がんまたは腫瘍の減少、阻害、またはその進行の遅延のうちの1つ以上）方法が提供される。対象は、がんの成人型または小児型を有する可能性がある。がんは、初期、中期、もしくは後期段階にあるか、または転移性がんであり得る。

【0181】

本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成

50

物を用いて、対象におけるがんの少なくとも1つの徴候または症状を治療する（例えば、減少、阻害、またはその進行の遅延のうちの1つ以上）方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、がんの1つ以上の徴候または症状の発症を遅らせる、その進行を遅らせる、または改善するのに有用である。いくつかの実施形態では、がんの生理学的徴候または症状は、腫瘍体積の増加、がん細胞数の増加、転移数の増加、平均余命の減少、がん細胞増殖の増加、またはがん細胞生存の増加のうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、がんの身体的徴候または症状は、皮膚病変（例えば、しこりまたはほくろ）、体重減少、消化器系の問題、不快感、疲労、疼痛、嚥下障害、咳、異常な出血及び／または分泌物、腸及び／または膀胱の習慣の変化、または精神的混乱のうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。

10

【0182】

がんは、固形腫瘍、血液癌（例えば、白血病、リンパ腫、または骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫）、転移性病変、またはそれらの組み合わせを含むことができるが、これらに限定されない。固形腫瘍の例としては、悪性腫瘍、例えば、肉腫及び癌腫、例えば、肺、乳房、卵巣、リンパ節、生殖器、消化管（例えば、結腸）、及び泌尿生殖管（例えば、腎臓、尿路、膀胱細胞、または前立腺）、咽頭、CNS（例えば、脳細胞、神経細胞または神経膠細胞）、頭頸部、皮膚（例えば、黒色腫、例えば、皮膚黒色腫）、脾臓、及び骨（例えば、脊索腫）に影響を及ぼすもの等の様々な器官系の腺癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0183】

いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC（例えば、扁平上皮及び／または非扁平上皮組織に関する非小細胞肺癌（NSCLC）またはNSCLC腺癌）または小細胞肺癌（SCLC））、皮膚癌（例えば、メルケル細胞癌または黒色腫（例えば、進行黒色腫））、卵巣癌、中皮腫、膀胱癌、軟組織肉腫（例えば、血管外皮腫（HPC））、骨癌（骨肉腫）、腎臓癌（例えば、腎癌（例えば、腎細胞癌））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、胆管癌、肉腫、骨髄異形成症候群（MDS）、前立腺癌、乳癌（例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、またはHer2/neuのうちの1つ、2つ、または全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））、大腸癌（例えば、再発性大腸癌または転移性大腸癌、例えば、マイクロサテライト不安定性大腸癌、マイクロサテライト安定性大腸癌、ミスマッチ修復能力のある大腸癌、またはミスマッチ修復欠損大腸癌）、上咽頭癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、脾臓癌、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC））、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌（例えば、未分化甲状腺癌）、子宮頸癌（例えば、子宮頸部の扁平上皮癌）、神経内分泌腫瘍（例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍）、リンパ増殖性疾患（例えば、移植後リンパ増殖性疾患）、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫）、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、白血病（例えば、骨髄性白血病またはリンパ性白血病）、もしくはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

20

30

【0184】

いくつかの実施形態では、がんは、脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫、神経膠肉腫、または再発性脳腫瘍を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、脾臓癌、例えば、進行脾臓癌を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、皮膚癌、例えば、黒色腫（例えば、ステージIE-IV黒色腫、HLA-A2陽性黒色腫、切除不能な黒色腫、もしくは転移性黒色腫）、またはメルケル細胞癌を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、腎癌、例えば、腎細胞癌（RCC）（例えば、転移性腎細胞癌）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌、例えば、転移性乳癌またはステージIV乳癌、例えば、TNBCを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、がんは、ウイルス関連癌を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、肛門管癌（例えば、肛門管の扁平上皮癌）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸癌（例えば、子宮頸部の扁平上皮癌）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、胃

40

50

癌（例えば、エプスタインバールウイルス（EBV）陽性の胃癌、または胃もしくは胃食道接合部癌）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部癌（例えば、頭頸部のHPV陽性または陰性扁平上皮癌（SCCHN））を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、上咽頭癌（NPC）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、大腸癌、例えば、再発性大腸癌、転移性大腸癌、例えば、マイクロサテライト不安定性大腸癌、マイクロサテライト安定性大腸癌、ミスマッチ修復能力のある大腸癌、またはミスマッチ修復欠損大腸癌を含むか、またはそれらである。

【0185】

いくつかの実施形態では、がんは、血液癌を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、がんは、白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはDLBCL（例えば、再発性または難治性HLまたはDLBCL）を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、がんは、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫を含むか、またはそれらである。

【0186】

本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片を含む薬学的組成物の投与は、任意の医学的に適切な方法（例えば、注射、摂取、注入、吸入、移植（implantation）、または移植（transplantation））で行われ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、注射または注入によって投与される。本明細書に記載される薬学的組成物は、患者に、経動脈的、皮下、静脈内、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、または腹腔内に投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、非経口的に（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内に）投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注入または注射によって投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、筋肉内または皮下注射によって投与される。本明細書に記載の薬学的組成物は、対象の炎症部位、局所疾患部位、リンパ節、臓器、腫瘍、または感染部位に直接注射することができる。

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片は、1つ以上の他の治療薬またはモダリティと組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬剤（例えば、治療薬またはモダリティ）は、抗がん剤またはモダリティを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、このような併用療法は、がんの治療において相乗効果を示す。既知の追加の薬剤（例えば、がんの治療における治療有効性を示す化合物または治療剤）は、例えば、1つ以上の化学療法剤、アルキル化剤、抗代謝物質、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞傷害性抗生物質、血管新生阻害剤、免疫調節剤、ワクチン、細胞ベースの療法（例えば、同種異系または自己幹細胞移植）、臓器移植、放射線療法、または手術を含み得る。

【0188】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、1つ以上のアントラサイクリン、1つ以上の細胞骨格破壊剤（例えば、タキサン、メイタンシン、及びその類似体等の微小管標的化剤）、1つ以上のエポチロン、1つ以上のヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、1つ以上のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼIまたはトポイソメラーゼIIの阻害剤のうちの1つ以上）、1つ以上のキナーゼ阻害剤、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド前駆体類似体、1つ以上のペプチド抗生物質、1つ以上の白金系薬剤、1つ以上のレチノイド、1つ以上のピンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせであり得るか、またはそれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン（Auristatin）、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カル

10

20

30

40

50

ボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び／またはその類似体（例えばDM1）メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、リツキサン、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンのうちの1つ以上であり得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）であってもよい。いくつかの実施形態では、ADCは、hLL1-ドキシソルビシン、hRS7-SN-38、hMN-14-SN-38、hLL2-SN-38、hA20-SN-38、hPAM4-SN-38、hLL1-SN-38、hRS7-Pro-2-P-Dox、hMN-14-Pro-2-P-Dox、hLL2-Pro-2-P-Dox、hA20-Pro-2-P-Dox、hPAM4-Pro-2-P-Dox、hLL1-Pro-2-P-Dox、P4/D10-ドキシソルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、グレンバツモマブベドチン、SAR3419、SAR566658、BIIIB015、BT062、SGN-75、SGN-CD19A、AMG-172、AMG-595、BAY-94-9343、ASG-5ME、ASG-22ME、ASG-16M8F、MDX-1203、MLN-0264、抗PSMA ADC、RG-7450、RG-7458、RG-7593、RG-7596、RG-7598、RG-7599、RG-7600、RG-7636、ABT-414、IMGN-853、IMGN-529、ボルセツズマブマホドチン、ロルボツズマブメルタンシン、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

10

20

30

40

50

【0189】

キット

本開示は、とりわけ、1つ以上の本明細書に記載の二重特異性抗体分子または抗原結合断片と、使用及び／または投与のための説明書とを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載される1つ以上の二重特異性抗体分子または抗原結合断片、及び薬学的に許容される担体、ならびに使用及び／または投与のための説明書を含む。

【0190】

いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の任意の方法での使用説明書を含む。説明書は、対象において意図される活性を達成するための対象への第1の薬学的組成物及び第2の組成物（例えば、追加の薬剤）の投与の説明を含むことができる。キットは、対象が治療を必要としているかどうかを特定することに基づいて、治療に適した対象を選択することの説明をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、説明書は、治療を必要とする対象に第1の薬学的組成物及び第2の薬学的組成物を投与することの説明を含む。

【0191】

本明細書に記載の第1の薬学的組成物及び第2の組成物（例えば、追加の薬剤）に関する説明書は、概して、意図された治療のための投与量、投薬スケジュール、及び投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）、またはサブユニット用量であり得る。本明細書に記載のキットで提供される説明書は、典型的には、ラベルまたは添付文書上の文書による指示書である。ラベルまたは添付文書は、1つ以上の薬学的組成物が、対象における疾患、障害または状態を治療する、発症を遅延させる、及び／または緩和するために使用されることを示す。

【0192】

本明細書で提供されるキットは、好適なパッケージ中にある。好適なパッケージには、バイアル、ボトル、ジャー、及び／またはフレキシブルパッケージが含まれるが、これら

に限定されない。注入デバイス等の特定のデバイスと組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。キットは、無菌アクセスポートを有してもよい（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって可能なストッパーピアスを有するバイアルであってもよい）。容器はまた、無菌アクセスポートを有してもよい。

【0193】

キットは、任意選択により、バッファー及び／または解釈情報等の追加の構成要素を提供してもよい。通常、キットは、容器と、容器上の、または容器に付随するラベルまたは添付文書（複数可）とを備える。いくつかの実施形態では、本開示は、上述のキットの内容物を含む製品を提供する。

【0194】

参照による組み込み

GenBank受託番号を含む、本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示的なものにすぎず、限定的であることを意図するものではない。特に定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似するまたは同等の方法及び材料が本開示の実践または試験において使用され得るが、好適な方法及び材料が本明細書に記載されている。

【0195】

本開示は、以下の実施例によってさらに説明される。実施例は、例示目的のみのために提供される。それらの実施例は、本開示の範囲または内容を何らかの形で限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0196】

以下の実施例は、本明細書に記載の方法及び組成物の作製及び使用方法を当業者に説明するために提供されるものであり、本開示の範囲を限定するものではない。

【0197】

実施例1：特定のTMIGD2-TAA二重特異性抗体分子の特徴付け

本実施例は、二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片、具体的には、本明細書に記載の抗TMIGD2及び抗腫瘍関連抗原（TAA）二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を特徴付ける方法を実証する。本実施例は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の関連する機能活性を決定及び／または特徴付けるための様々な方法をさらに提供する。

【0198】

TAA（四価モリソン二重特異性フォーマット）を標的とするIgG抗体の重鎖のC末端に結合したTMIGD2を標的とするscFvを含む例示的な二重特異性抗体分子の概略図を図1に示す。エフェクター機能を低下させ、循環中のTMIGD2発現免疫細胞の破壊を予防するために、Fc領域にL234A/L235A変異を導入した。（V_HドメインとV_Lドメインとの間の）scFvドメイン内の内部リンカーは、（G₄S）₄リピートを含み得るか、またはそれであることができる。FcテールとscFvドメインとの間のリンカーは、（G₄S）₂、（G₄S）₃、または（G₄S）₄反復を含み得るか、またはそれらであることができる。

【0199】

CD20を標的とするIgG抗体（リツキシマブ）の重鎖のC末端に結合したTMIGD2を標的とするscFv（WO2014100823A1に記載のAmplimmune 4.5（Amp 4.5）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））を含む例示的な二重特異性抗体分子を構築し、本明細書に記載のアッセイで使用した。さらなる例示的な抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体（TK20-17C7-01、TK20-29F8-16、及びTK20-39C9-2134）も構築し、本明細書のアッセイで使用した。

10

20

30

40

50

【0200】

Jurkatレポーターアッセイ

例示的な抗TMIGD2／抗CD20抗体分子によるTCR刺激の増強を評価するために、TMIGD2が、NFAT駆動ルシフェラーゼレポーターを発現するJurkat細胞において過剰発現された。本明細書で提供する抗TMIGD2／抗CD20抗体分子とのこれらの細胞上のTMIGD2の結合は、二重特異性抗体分子がプラスチック上に固定化されたとき（図2A）、またはCD20+Raji細胞に結合したとき（図3）、抗CD3刺激単独よりもT細胞活性化を増加させた。これらの結果は、本明細書に提供される追加の抗TMIGD2／抗CD20抗体分子（TK20-17C7-01、TK20-29F8-16、及びTK20-39C9-2134）によって裏付けられ、そのような抗TMIGD2／抗CD20抗体分子が、CD20+Raji細胞に結合したときにT細胞活性化を増加させることを確認した（図4）。

10

【0201】

抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子によって誘導されたT細胞活性化の増強は、ヒトIgG4バージョンのAmp4.5で観察されたものよりも優れていた（図2A）。抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子を溶液中に添加した場合（図2B）、T細胞シグナル伝達の増強は観察されず、プレート結合抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子は、抗CD3抗体の不在下でT細胞活性化を誘導しなかった。これらのデータは、TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子が、例えば、TAA（CD20）発現Raji標的細胞の存在下で、TMIGD2-Jurkatレポーターアッセイにおいてアゴニスト活性及び増強されたT細胞活性化を示したことを示す。

20

【0202】

プレート結合アッセイ

抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子、抗TMIGD2 IgG4（Amp4.5）、またはヒトIgG4アイソタイプ対照を、50µLのPBS中の0.5µg/mLの抗CD3抗体（OKT3）を用いて、10µg/mLの96ウェルの白色平底組織培養プレートのウェル上に4℃で一晩コーティングした。プレートをPBSで3回洗浄し、 4×10^4 のTMIGD2-Jurkat NFATレポーター細胞を、10%のFBSを含有する100µLの完全RPMI中の各ウェルに添加した。いくつかのウェルでは、抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子を、培地中に10µg/mLで添加した。細胞を37℃で6時間インキュベートし、100µLのBio-Glo（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬（Promega（登録商標）、G7940）を各ウェルに添加した。ルシフェラーゼ活性をプレートリーダーで測定した。

30

【0203】

Raji共培養アッセイ

Raji細胞（ 2×10^4 ）を、10%FBSを含有する50µLの完全RPMI中の10µg/mLの抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体分子を含む96ウェル白色平底組織培養プレートに播種し、37℃で30分間インキュベートした。TMIGD2-Jurkat NFATレポーター細胞（ 4×10^4 ）を、50µLの完全RPMI中の1µg/mLの抗CD3抗体（OKT3）またはmouse IgG2aアイソタイプ対照とともに各ウェルに添加した。細胞を37℃で6時間インキュベートし、100µLのBio-Glo（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬（Promega（登録商標）、G7940）を各ウェルに添加した。ルシフェラーゼ活性をプレートリーダーで測定した。

40

【0204】

Raji細胞（ 2×10^4 ）を、50µLのR10培地（RPMI1640+10%ウシ胎児血清）中、抗TMIGD2／抗CD20二重特異性抗体（TK20-17C7-01、TK20-29F8-16、及びTK20-39C9-2134）を含む96ウェル白色平底組織培養プレート中に、10~0.5µg/mLの範囲の3倍連続希釈で播種した。抗CD20（IgG1 LALA）を陰性対照として含めた。細胞を37℃で30分間インキュベートした。TMIGD2-Jurkat NFATレポーター細胞（ 4×1

50

0⁴) を、50 μL の R10 培地中の 1 μg/mL の抗 CD3 抗体 (OKT3) とともに各ウェルに添加した。細胞を 37℃ で 6 時間インキュベートし、100 μL の Bio-Glo (商標) ルシフェラーゼアッセイ試薬 (Promega (登録商標)、G7940) を各ウェルに添加した。ルシフェラーゼ活性をプレートリーダーで測定した。

【0205】

実施例 2: ある特定の TMIGD2-TAA 二重特異性抗体分子の特徴付け

本実施例は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片、具体的には抗 TMIGD2 及び抗 TAA (例えば、HHLA2) 二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片を特徴付けるための方法を実証する。本実施例は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片の関連する機能活性を決定及び／または特徴付けるための様々な方法をさらに提供する。HHLA2 を標的とする IgG 抗体の重鎖の C 末端に結合した TMIGD2 を標的とする scFv を含む例示的な二重特異性抗体分子を構築し、本明細書に記載のアッセイで使用する (例えば、表 1~4 を参照されたい)。

10

【0206】

Jurkat レポーターアッセイ

例示的な抗 TMIGD2 / 抗 HHLA2 抗体分子による TCR 刺激の増強を評価するために、TMIGD2 は、NFAT 駆動ルシフェラーゼレポーターを発現する Jurkat 細胞において過剰発現される。これらの細胞における TMIGD2 と抗 TMIGD2 / 抗 HHLA2 抗体分子との結合は、プラスチック上、溶液中、または HHLA2 発現 Raji 細胞の存在下で固定化された TMIGD2 / 抗 HHLA2 二重特異性抗体分子との抗 CD3 抗体刺激単独と比較して評価される。

20

【0207】

プレート結合アッセイ

Fc サイレンシング変異アイソタイプ対照を有する抗 TMIGD2 / 抗 HHLA2 抗体分子、抗 TMIGD2 IgG、またはヒト IgG1 を、約 50 μL の PBS 中の約 0.5 μg/mL の抗 CD3 抗体 (OKT3) を用いて、約 10 μg/mL の 96 ウェルの白色平底組織培養プレートのウェル上に 4℃ で一晚コーティングする。プレートを PBS で 3 回洗浄し、約 4 × 10⁴ の TMIGD2-Jurkat NFAT レポーター細胞を、約 10% の FBS を含有する約 100 μL の完全 RPMI 中の各ウェルに添加する。いくつかのウェルでは、抗 TMIGD2 / 抗 HHLA2 二重特異性抗体分子を、培地中に約 10 μg/mL で添加する。細胞を約 37℃ で約 6 時間インキュベートし、約 100 μL の Bio-Glo (商標) ルシフェラーゼアッセイ試薬 (Promega (登録商標)、G7940) を各ウェルに添加する。ルシフェラーゼ活性は、プレートリーダーで測定する。

30

【0208】

Raji 共培養アッセイ

Raji 細胞 (2 × 10⁴) を、約 10% FBS を含有する約 50 μL の完全 RPMI 中の約 10 μg/mL の抗 TMIGD2 / 抗 HHLA2 二重特異性抗体分子を含む 96 ウェル白色平底組織培養プレートに播種し、約 37℃ で約 30 分間インキュベートする。TMIGD2-Jurkat NFAT レポーター細胞 (約 4 × 10⁴) を、約 50 μL の完全 RPMI 中の約 1 μg/mL の抗 CD3 (OKT3) または mouse IgG アイソタイプ対照で各ウェルに添加する。細胞を約 37℃ で約 6 時間インキュベートし、約 100 μL の Bio-Glo (商標) ルシフェラーゼアッセイ試薬 (Promega (登録商標)、G7940) を各ウェルに添加する。ルシフェラーゼ活性は、プレートリーダーで測定する。

40

【0209】

同等物

本開示の様々な変更、修正、及び改善が当業者に容易に想起されることが当業者によって理解されるであろう。このような変更、修正、及び改善は、本開示の一部であることが意図されており、本開示の趣旨及び範囲内であることが意図されている。したがって、前

50

述の説明及び図面は、単なる例であり、本開示に記載される任意の発明は、以下の特許請求の範囲によって詳細にさらに説明される。

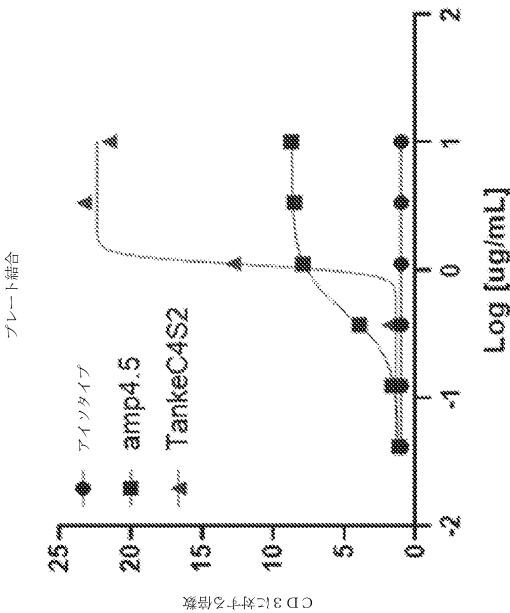
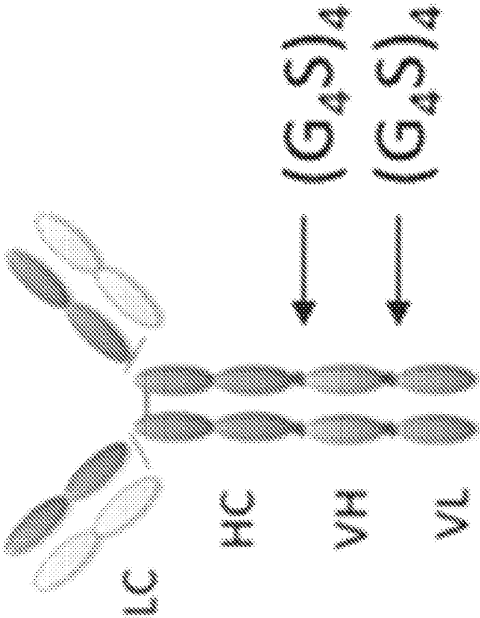
【0210】

当業者であれば、本明細書に記載のアッセイまたは他のプロセスで得られた値に起因する偏差または誤差の典型的な基準を理解するであろう。本開示の背景を説明し、その実施に関する追加の詳細を提供するために本明細書で参照される出版物、ウェブサイト、及び他の参照資料は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図1】

【図2A】



10

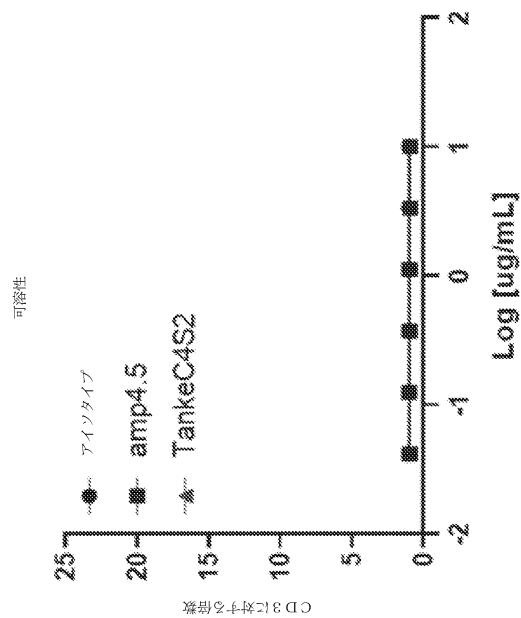
20

30

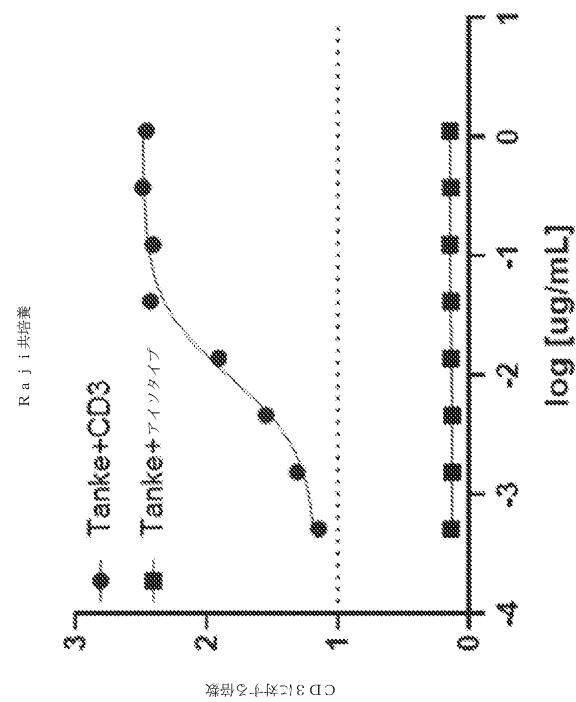
40

50

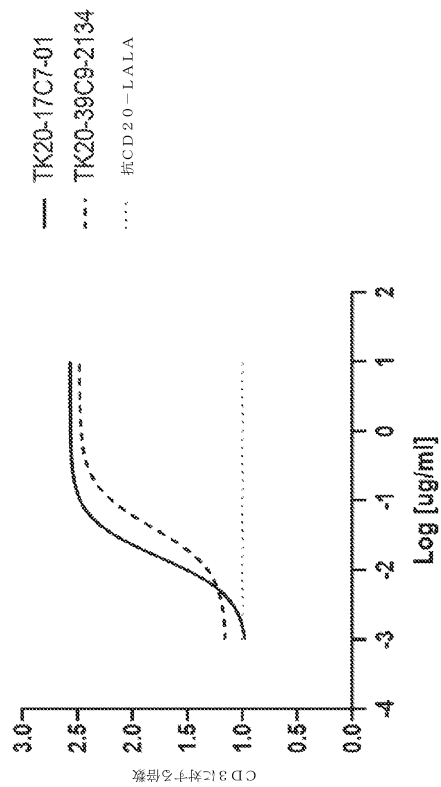
【図 2 B】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/012836

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/012836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07K 16/28; A61K 39/395; C07K 16/30; C12N 5/10; C12N 15/85 (2023.01)
ADD. - G01N 33/574 (2023.01)

CPC - INV. - C07K 16/468; C07K 16/30; A61K 39/39558; C12N 5/10; C12N 15/85; G01N 33/574
(2023.02)

ADD. - C07K 2317/31; C07K 16/2803 (2023.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3800201 A1 (INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) et al) 07 April 2021 (07.04.2021) entire document	1-3
A	US 2017/0121408 A1 (JANSSEN BIOTECH INC.) 04 May 2017 (04.05.2017) entire document	1-3
A	US 2014/0227293 A1 (RAHIM) 14 August 2014 (14.08.2014) entire document	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2023

Date of mailing of the international search report

APR 14 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	G 0 1 N 33/574	A

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エテマドーギルバートソン, ビジャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリート 2 3 8, 5 ティーエイチ フロア, ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ラウシュ, マシュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリート 2 3 8, 5 ティーエイチ フロア, ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13
 4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
 4C084 AA19 NA05 ZB07 ZB26 ZB27
 4C085 AA13 AA14 AA16 BB36 BB41 BB42 BB43 BB44 DD62 EE01
 EE03 GG01
 4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA28 FA72 FA74