

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7465272号
(P7465272)

(45)発行日 令和6年4月10日(2024.4.10)

(24)登録日 令和6年4月2日(2024.4.2)

(51)国際特許分類			F I		
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	Z N A
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
請求項の数 32 (全275頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号 特願2021-542065(P2021-542065)			(73)特許権者 521131317		
(86)(22)出願日 令和1年9月27日(2019.9.27)			マレンゴ・セラピューティクス、インコ		
(65)公表番号 特表2022-501072(P2022-501072 A)			ーポレーテッド		
(43)公表日 令和4年1月6日(2022.1.6)			アメリカ合衆国マサチューセッツ州02		
(86)国際出願番号 PCT/US2019/053544			139, ケンブリッジ, メモリアル・ド		
(87)国際公開番号 WO2020/069372			ライブ 840, フォース・フロア		
(87)国際公開日 令和2年4月2日(2020.4.2)			(74)代理人 100118902		
審査請求日 令和4年9月27日(2022.9.27)			(74)代理人 弁理士 山本 修		
(31)優先権主張番号 62/737,742			(74)代理人 100106208		
(32)優先日 平成30年9月27日(2018.9.27)			(74)代理人 弁理士 宮前 徹		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)			(74)代理人 100196508		
(31)優先権主張番号 62/776,820			(74)代理人 弁理士 松尾 淳一		
(32)優先日 平成30年12月7日(2018.12.7)			(74)代理人 100122644		
最終頁に続く			(72)発明者 弁理士 寺地 拓己		
			レーウ, アンドレアス		
			最終頁に続く		
(54)【発明の名称】 C S F 1 R／C C R 2 多特異性抗体					

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 抗 C S F 1 R 結合部分；および

(b) 抗 C C R 2 結合部分；

を含む多特異性分子であって、

(1) 抗 C S F 1 R 結合部分が

(i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 7 4、および 4 7 5、または配列番号 4 0 2、4 7 6 および 4 7 7 の重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C D R 2) および重鎖相補性決定領域 3 (H C D R 3) を含む重鎖可変領域 (V H)、および それぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4、および 4 3 6 の軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、軽鎖相補性決定領域 2 (L C D R 2) および軽鎖相補性決定領域 3 (L C D R 3) を含む軽鎖可変領域 (V L)；または

(i i) それぞれ配列番号 4 0 3、4 7 8、および 4 7 9 の H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 3、4 3 5、および 4 3 7 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L

を含む抗 C S F 1 R 抗体分子またはその抗原結合断片である；および

(2) 抗 C C R 2 結合部分が、それぞれ配列番号 4 4 6、4 4 7、および 4 4 8 の H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 5 4、4 5 5、および 4 5 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L を含む抗 C C R 2 抗体分子またはその抗原結合断片であり、ここで

(i) 抗 C C R 2 結合部分が配列番号 4 8 0 のアミノ酸配列を含む V H を含まない、
(i i) 抗 C C R 2 結合部分が配列番号 4 8 1 のアミノ酸配列を含む V L を含まない、
または

(i i i) 抗 C C R 2 結合部分が配列番号 4 8 0 のアミノ酸配列を含む V H を含まず、
かつない、抗 C C R 2 結合部分が配列番号 4 8 1 のアミノ酸配列を含む V L を含まない；
前記多特異性分子。

【請求項 2】

多特異性分子が第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖を含み；

第 1 のポリペプチド鎖が第 1 の重鎖定常領域を含み、第 2 のポリペプチド鎖が第 2 の重鎖定常領域を含み；

第 1 の重鎖定常領域および第 2 の重鎖定常領域が独立に、I g G 1 またはその機能的断片、I g G 2 またはその機能的断片、I g G 3 またはその機能的断片、または I g G 4 またはその機能的断片からなる群から選択され；および

抗 C S F 1 R 結合部分が第 1 の重鎖定常領域に連結されており、抗 C C R 2 結合部分が第 1 の重鎖定常領域または第 2 の重鎖定常領域に連結されている、

請求項 1 に記載の多特異性分子。

【請求項 3】

(i) 抗 C S F 1 R 結合部分の V H が第 1 の重鎖定常領域に連結されており、多特異性分子がさらに第 3 のポリペプチド鎖を含み、第 3 のポリペプチド鎖が抗 C S F 1 R 結合部分の V L を含み、または

(i i) 抗 C C R 2 結合部分の V H が第 1 の重鎖定常領域または第 2 の重鎖定常領域に連結されており、多特異性分子がさらに第 4 のポリペプチド鎖を含み、第 4 のポリペプチド鎖が抗 C C R 2 結合部分の V L を含む、

請求項 1 または 2 に記載の多特異性分子。

【請求項 4】

抗 C S F 1 R 結合部分が

(i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 5、および 4 1 3 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

(i i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 4、および 4 1 3 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；、

(i i i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 6、および 4 1 3 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；、

(i v) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 5、および 4 1 4 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

(v) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 7、および 4 1 3 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

(v i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 4、および 4 1 5 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

(v i i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 8、および 4 1 3 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

(v i i i) それぞれ配列番号 4 0 2、4 0 4、および 4 1 6 の H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含む V H、およびそれぞれ配列番号 4 3 2、4 3 4 および 4 3 6 の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む V L ；

10

20

30

40

50

(ix) それぞれ配列番号402、404、および417のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(x) それぞれ配列番号402、409、および413のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xi) それぞれ配列番号402、404、および418のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xii) それぞれ配列番号402、404、および419のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xiii) それぞれ配列番号402、404、および420のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xiv) それぞれ配列番号402、404、および421のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号432、434および436のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xv) それぞれ配列番号403、411、および422のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号433、435および437のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xvi) それぞれ配列番号403、410、および422のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号433、435および437のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

(xvii) それぞれ配列番号403、410、および423のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号433、435および437のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；または

(xviii) それぞれ配列番号403、412、および422のHC DR1、HC DR2、およびHC DR3を含むVH、およびそれぞれ配列番号433、435および437のLC DR1、LC DR2およびLC DR3を含むVL；

を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の多特異性分子。

【請求項5】

抗CSF1R結合部分が

(a) 配列番号323～336、および339からなる群から選択されるいずれか1つの配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号337、338、および340からなる群から選択されるいずれか1つの配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH；

(b) 配列番号341または配列番号139の配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号342の配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL；または

(c) それらの組合せ
を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の多特異性分子。

【請求項6】

抗CSF1R結合部分が

(a) 配列番号323～340からなる群から選択されるいずれか1つの配列を含むVH；

(b) 配列番号341、配列番号139、または配列番号342の配列有するアミノ酸配列を含むVL；または

(c) それらの組合せ
を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の多特異性分子。

【請求項 7】

抗 C S F 1 R 結合部分が

- (i) それぞれ、配列番号 3 2 3 および 3 4 1 ;
- (i i) それぞれ、配列番号 3 2 4 および 3 4 1 ;
- (i i i) それぞれ、配列番号 3 2 5 および 3 4 1 ;
- (i v) それぞれ、配列番号 3 2 6 および 3 4 1 ;
- (v) それぞれ、配列番号 3 2 7 および 3 4 1 ;
- (v i) それぞれ、配列番号 3 2 8 および 3 4 1 ;
- (v i i) それぞれ、配列番号 3 2 9 および 3 4 1 ;
- (v i i i) それぞれ、配列番号 3 3 0 および 3 4 1 ;
- (i x) それぞれ、配列番号 3 3 1 および 3 4 1 ;
- (x) それぞれ、配列番号 3 3 2 および 3 4 1 ;
- (x i) それぞれ、配列番号 3 3 3 および 3 4 1 ;
- (x i i) それぞれ、配列番号 3 3 4 および 3 4 1 ;
- (x i i i) それぞれ、配列番号 3 3 5 および 3 4 1 ;
- (x i v) それぞれ、配列番号 3 3 6 および 3 4 1 ;
- (x v) それぞれ、配列番号 3 3 7 および 3 4 2 ;
- (x v i) それぞれ、配列番号 3 3 8 および 3 4 2 ;
- (x v i i) それぞれ、配列番号 3 3 9 および 1 3 9 ;
- (x v i) それぞれ、配列番号 3 3 9 および 3 4 2 ;
- (x v) それぞれ、配列番号 3 4 0 および 3 4 2 ;
- (x v i) それぞれ、配列番号 3 2 3 および 3 4 2 ; または
- (x v) それぞれ、配列番号 3 3 7 および 3 4 1

の アミノ酸配列を含む V H および V L を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 8】

抗 C C R 2 結合部分が

- (i) 配列番号 3 4 3 または配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ;
- (i i) 配列番号 3 4 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ; または
- (i i i) それらの組合せ

を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 9】

抗 C C R 2 結合部分が、それぞれ、配列番号 3 4 3 および 3 4 5 ; またはそれぞれ、配列番号 3 4 4 および 3 4 5 のアミノ酸配列を含む V H および V L を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 10】

(i) 配列番号 3 8 6 または配列番号 3 8 7 の配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖 ;

(i i) 配列番号 3 5 1 ～ 3 6 5 からなる群から選択されるいずれか 1 つの配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖、および配列番号 3 6 9 の配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチド鎖 ; または

(i i i) 配列番号 3 5 1、および 3 6 5 ～ 3 6 8 からなる群から選択されるいずれか 1 つの配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖、および配列番号 3 7 0 の配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチド鎖、

を含む、請求項 2 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 11】

(i) 配列番号 386 または配列番号 387 の配列を含む第 1 のポリペプチド鎖；
 (ii) 配列番号 351～365 からなる群から選択されるいずれか 1 つの配列を含む第 1 のポリペプチド鎖、および配列番号 369 の配列を含む第 3 のポリペプチド鎖；または
 (iii) 配列番号 351、および 365～368 からなる群から選択されるいずれか 1 つの配列を含む第 1 のポリペプチド鎖、および配列番号 370 の配列を含む第 3 のポリペプチド鎖、
 を含む、請求項 2～10 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 12】

配列番号 371 または配列番号 372 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド鎖または第 2 のポリペプチド鎖、および配列番号 373 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む第 4 のポリペプチド鎖を含む、請求項 3～11 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 13】

配列番号 371 または配列番号 372 の配列を含む第 1 のポリペプチド鎖または第 2 のポリペプチド鎖、および配列番号 373 の配列を含む第 4 のポリペプチド鎖を含む、請求項 3～12 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 14】

TGF-β 阻害剤、1 つまたは複数のサイトカイン分子、抗 PD-L1 結合部分、またはその組合せをさらに含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子。

【請求項 15】

(i) TGF-β 阻害剤が、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドを含み、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドが：

(1) ホモ二量体を形成し、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドが：

- (a) ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR1 ポリペプチド、
- (b) ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR2 ポリペプチド、または
- (c) ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR3 ポリペプチド

である、

(2) ヘテロ二量体を形成し、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドが：

(a) ヘテロ二量体を形成する TGFBR1 ポリペプチドおよび TGFBR2 ポリペプチド、

(b) ヘテロ二量体を形成する TGFBR1 ポリペプチドおよび TGFBR3 ポリペプチド、または

(c) ヘテロ二量体を形成する TGFBR2 ポリペプチドおよび TGFBR3 ポリペプチド

である、または

(ii) 1 つまたは複数のサイトカイン分子が、インターロイキン-2 (IL-2)、インターロイキン-12 (IL-12)、インターロイキン-15 (IL-15)、インターロイキン-18 (IL-18)、インターロイキン-21 (IL-21)、インターロイキン-7 (IL-7)、インターフェロンガンマ、またはそれらのいずれかの組合せからなる群から選択される、

請求項 14 に記載の多特異性分子。

【請求項 16】

(A) (a) TGFBR1 ポリペプチドが：

(i) TGFBR1 の細胞外ドメイン；

(ii) 配列番号 95、96、97、120、121、または 122 の細胞外ドメインと少なくとも 90% の配列同一性を有する配列；

(iii) 配列番号 104 または配列番号 105 の配列と少なくとも 90% の配列同一

10

20

30

40

50

性を有する配列；または

(i v) 配列番号 104 または配列番号 105 の配列；
を含む；

(b) TGFBR2 ポリペプチドが：

(i) TGFBR2 の細胞外ドメイン；

(i i) 配列番号 98、99、123、または 124 の細胞外ドメインと少なくとも 90% の配列同一性を有する配列；

(i i i) 配列番号 100、101、102、および 103 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有する配列；または

(i v) 配列番号 100、101、102、および 103 の配列；
を含む；

(c) TGFBR3 ポリペプチドが：

(i) TGFBR3 の細胞外ドメイン；

(i i) 配列番号 106、107、125、または 126 の細胞外ドメインと少なくとも 90% の配列同一性を有する配列；

(i i i) 配列番号 108 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有する配列；または

(i v) 配列番号 108 の配列；
を含む；

(B) 1 つまたは複数のサイトカイン分子が、配列番号 237 ~ 243 および 246 ~ 249 からなる群から選択される配列を含む；または

(C) 抗 PD-L1 結合部分が、それぞれ配列番号 461、462、および 463 の HCDR1、HCDR2 および HCDR3 を含む VH、およびそれぞれ配列番号 467、468 および 469 の LCDR1、LCDR2 および LCDR3 を含む VL とを含む、抗 PD-L1 抗体分子またはその抗原結合性断片である、

請求項 14 または 15 に記載の多特異性分子。

【請求項 17】

抗 PD-L1 結合部分が、配列番号 346 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH、配列番号 347 の配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL、またはその組合せを含む抗 PD-L1 抗体分子またはその抗原結合性断片である、

請求項 16 に記載の多特異性分子。

【請求項 18】

抗 PD-L1 結合部分が、配列番号 346 の配列を含む VH、配列番号 347 の配列を含む VL、またはその組合せを含む抗 PD-L1 抗体分子またはその抗原結合性断片である、

請求項 16 または 17 に記載の多特異性分子。

【請求項 19】

(a) (i) TGF 阻害剤が、前記抗 CSF1R 結合部分または前記抗 CCR2 結合部分に連結されている；

(i i) 多特異性分子が、第 1 の TGF-β 阻害剤および第 2 の TGF-β 阻害剤を含み、第 1 の TGF-β 阻害剤が抗 CSF1R 結合部分に連結されており、第 2 の TGF-β 阻害剤が抗 CCR2 結合部分に連結されている；

(i i i) 多特異性分子が、第 1 の TGF-β 阻害剤および第 2 の TGF-β 阻害剤を含み、第 1 の TGF-β 阻害剤が第 1 の重鎖定常領域に連結されており、第 2 の TGF-β 阻害剤が第 2 の重鎖定常領域に連結されている；

(i v) 多特異性分子が、第 1 の TGF-β 阻害剤、第 2 の TGF-β 阻害剤、および第 3 のポリペプチド鎖を含み、第 1 の TGF-β 阻害剤が第 1 の重鎖定常領域または第 2 の重鎖定常領域に連結されており、第 2 の TGF-β 阻害剤が第 3 のポリペプチド鎖に連結されている；または

(i v) 多特異性分子が、第 1 の TGF-β 阻害剤、第 2 の TGF-β 阻害剤

10

20

30

40

50

、および第４のポリペプチド鎖を含み、第１のＴＧＦ－ベータ阻害剤が第１の重鎖定常領域または第２の重鎖定常領域に連結されており、第２のＴＧＦ－ベータ阻害剤が第４のポリペプチド鎖に連結されている；

（ｂ）１つまたは複数のサイトカイン分子が、第１の重鎖定常領域、第２の重鎖定常領域、軽鎖定常領域、またはその組合せに連結されている；

（ｃ）抗ＰＤ－Ｌ１結合部分が、第１の重鎖定常領域、または第２の重鎖定常領域に連結されている；または

（ｄ）（ａ）～（ｂ）のいずれかの組合せである、

請求項１４～１８のいずれか１項に記載の多特異性分子。

【請求項２０】

（ａ）（ｉ）配列番号１９２および配列番号１９３のアミノ酸配列、

（ｉｉ）配列番号１９２および配列番号１９５のアミノ酸配列、

（ｉｉｉ）配列番号１９４および配列番号１９３のアミノ酸配列、

（ｉｖ）配列番号１９４および配列番号１９５のアミノ酸配列

（ｂ）（ｉ）配列番号１９６および配列番号１９８のアミノ酸配列、

（ｉｉ）配列番号１９６および配列番号１９９のアミノ酸配列、

（ｉｉｉ）配列番号１９７および配列番号１９８のアミノ酸配列、または

（ｉｖ）配列番号１９７および配列番号１９９のアミノ酸配列

を含む、請求項１４～１９のいずれか１項に記載の多特異性分子。

【請求項２１】

（ｉ）配列番号１２７または配列番号１３６の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号１３１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｉｉ）配列番号３５１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３６９の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７６の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｉｉｉ）配列番号３６５の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７０の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７６の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｉｖ）配列番号３７４の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３６９の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｖ）配列番号３７５の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７０の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｖｉ）配列番号３５１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７７または配列番号３７８の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｖｉｉ）配列番号３６５の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７９または配列番号３８０の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３７３の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列；

（ｖｉｉｉ）配列番号３５１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３６９の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号３７１の配列と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号３８１の

10

20

30

40

50

配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列；

(ix) 配列番号365の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号370の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号371の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号382の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列；

(x) 配列番号383の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号369または配列番号370の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号385の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号373の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列；

(xi) 配列番号388または配列番号389の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号385の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号373の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列；

(xii) 配列番号390の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号391の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、配列番号392または配列番号393の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号373の配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項14～20のいずれか1項に記載の多特異性分子。

【請求項22】

(i) 配列番号127または配列番号136の配列、配列番号131の配列、および配列番号373の配列；

(ii) 配列番号351の配列、配列番号369の配列、配列番号376の配列、および配列番号373の配列；

(iii) 配列番号365の配列、配列番号370の配列、配列番号376の配列、および配列番号373；

(iv) 配列番号374の配列、配列番号369の配列、配列番号371の配列、および配列番号373の配列；

(v) 配列番号375の配列、配列番号370の配列、配列番号371の配列、および配列番号373の配列；

(vi) 配列番号351の配列、配列番号377または配列番号378の配列、配列番号371の配列、および配列番号373の配列；

(vii) 配列番号365の配列、配列番号379または配列番号380の配列、配列番号371の配列、および配列番号373の配列；

(viii) 配列番号351の配列、配列番号369の配列、配列番号371の配列、および配列番号381の配列；

(ix) 配列番号365の配列、配列番号370の配列、配列番号371の配列、および配列番号382の配列；

(x) 配列番号383の配列、配列番号369または配列番号370の配列、配列番号385の配列、および配列番号373の配列；

(xi) 配列番号388または配列番号389の配列、配列番号385の配列、および配列番号373の配列；または

(xii) 配列番号390の配列、配列番号391の配列、配列番号392または配列番号393の配列、および配列番号373の配列を含む、請求項14～21のいずれか1項に記載の多特異性分子。

【請求項23】

請求項1～22のいずれか1項に記載の多特異性分子をコードする配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項24】

請求項1～22のいずれか1項に記載の多特異性分子、および薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物。

【請求項25】

10

20

30

40

50

癌の処置を必要とする対象でのがんを処置する方法において使用するための、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の多特異性分子を含む医薬組成物。

【請求項 26】

がんが、固形腫瘍がん、血液がんまたは転移病変である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

(i) 固形腫瘍がんが、膵がん、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、皮膚がん、卵巣がん、肝がん、脳がん、膀胱がん、子宮頸がん、頭部がん、頸部がん、腎がん、中皮がん、甲状腺がんまたは子宮がんのうちの 1 つまたは複数である；または

(ii) 血液のがんが骨髄増殖性腫瘍である、
請求項 26 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 28】

骨髄増殖性腫瘍が、原発性もしくは特発性骨髄線維症 (MF)、本態性血小板増加症 (ET)、真性赤血球増加症 (PV) または慢性骨髄性白血病 (CML) である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

第 2 の治療的処置と組み合わせて対象に投与される、請求項 25～28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

第 2 の治療的処置が、治療剤、放射線照射または手術を含み。治療剤が、化学療法剤、生物剤、ホルモン治療からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 31】

治療剤がチェックポイント阻害剤である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

チェックポイント阻害剤が、抗 CTLA4 抗体、抗 PD1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 TIM3 抗体、抗 LAG3 抗体、抗 CD160 抗体、抗 2B4 抗体、抗 CD80 抗体、抗 CD86 抗体、抗 B7-H3 (CD276) 抗体、抗 B7-H4 (VTCN1) 抗体、抗 HVEM (TNFRSF14 または CD270) 抗体、抗 BTLA 抗体、抗 KIR 抗体、抗 MHC クラス I 抗体、抗 MHC クラス II 抗体、抗 GAL9 抗体、抗 VISTA 抗体、抗 BTLA 抗体、抗 TIGIT 抗体、抗 LAIR1 抗体および抗 A2aR 抗体からなる群から選択される。請求項 31 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018 年 9 月 27 日出願の米国仮出願第 62/737,742 号、2018 年 10 月 24 日出願の米国仮出願第 62/750,163 号、および 2018 年 12 月 7 日出願の米国仮出願第 62/776,820 号の優先権を主張し、当該出願の各々の全内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列リスト

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出され、その全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる配列リストを含有する。2019 年 9 月 27 日に作出された前記 ASCII 複製は、E2070-7018WO__SL.txt と命名され、711,029 バイトの大きさである。

40

【背景技術】

【0003】

腫瘍関連マクロファージ (TAM: tumor associated macrophage) または骨髄系由来サプレッサー細胞 (MDSC: myeloid derived suppressor cell) を標的とする多特異性分子、およびそれを使用する方

50

法が開示される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、特に、(i) 第1の免疫抑制性骨髄性細胞 (IMC: immunosuppressive myeloid cell) 結合部分 (例えば、第1の腫瘍関連マクロファージ (TAM) 結合部分; または第1の骨髄系由来サプレッサー細胞 (MDSC) 結合部分) (例えば、抗体分子); および (ii) 第2のIMC結合部分 (例えば、第1のTAM結合部分; または第2のMDSC結合部分) (例えば、抗体分子) を含む新規多特異性分子であって、第1および第2のIMC (例えば、TAMまたはMDSC) 結合部分が、異なる、新規多特異性分子に関する。理論に束縛されるものではないが、本明細書で開示される多特異性分子は、TAMおよび/またはMDSCを枯渇させることが予想される。したがって、特に、上記の部分を含む多特異性分子 (例えば、多特異性抗体分子)、それをコードする核酸、上記の分子を産生する方法、および上記の分子を使用してがんを処置する方法が、本明細書で提供される。

10

【0005】

一態様では、(i) 第1の免疫抑制性骨髄性細胞 (IMC) 結合部分 (例えば、第1の腫瘍関連マクロファージ (TAM) 結合部分; または第1の骨髄系由来サプレッサー細胞 (MDSC) 結合部分) (例えば、抗体分子); および (ii) 第2のIMC結合部分 (例えば、第2のTAM結合部分; または第2のMDSC結合部分) (例えば、抗体分子) を含む、単離された多特異性分子、例えば、二特異性分子であって、第1および第2のIMC (例えば、TAMまたはMDSC) 結合部分が、異なる、多特異性分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、第1および第2のIMC (例えば、TAMまたはMDSC) 結合部分は、異なるエピトープに結合する。一部の実施形態では、第1および第2のIMC (例えば、TAMまたはMDSC) 結合部分は、異なる抗原に結合する。

20

【0006】

一部の実施形態では、第1のIMC結合部分は、第1のMDSC結合部分であり; 第2のIMC結合部分は、第2のMDSC結合部分である。一部の実施形態では、第1のIMC結合部分は、第1のTAM結合部分であり; 第2のIMC結合部分は、第2のTAM結合部分である。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1R、CCR2、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたはPD-L1に結合し; 第2のTAM結合部分は、CCR2、CSF1R、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたはPD-L1に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1R、CCR2、CXCR2またはPD-L1 (例えば、ヒトCSF1R、CCR2、CXCR2またはPD-L1) に結合し、第2のTAM結合部分は、CCR2、CSF1R、CXCR2またはPD-L1 (例えば、ヒトCCR2、CSF1R、CXCR2またはPD-L1) に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1Rに結合し、第2のTAM結合部分は、CCR2に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1Rに結合し、第2のTAM結合部分は、CXCR2に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合し、第2のTAM結合部分は、CXCR2に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1Rに結合し、第2のTAM結合部分は、PD-L1に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合し、第2のTAM結合部分は、PD-L1に結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CXCR2に結合し、第2のTAM結合部分は、PD-L1に結合する。

30

40

【0007】

一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1R、CCR2、CXCR2またはPD-L1に約10nM未満、より典型的には、10~100pMの解離定数で結合し; 第2のTAM結合部分は、CCR2、CSF1R、CXCR2またはPD-L1に約

50

10 nM未満、より典型的には、10～100 pMの解離定数で結合する。一部の実施形態では、第1のTAM結合部分は、CSF1R、CCR2、CXCR2またはPD-L1上のコンフォメーションエピトープまたは直鎖状エピトープに結合し；第2のTAM結合部分は、CCR2、CSF1R、CXCR2またはPD-L1上のコンフォメーションエピトープまたは直鎖状エピトープに結合する。

【0008】

一部の実施形態では、多特異性分子は、少なくとも2つの非隣接ポリペプチド鎖を含む。一部の実施形態では、第1のIMC結合部分は、第1の抗IMC抗体分子を含み、かつ／または第2のIMC結合部分は、第2の抗IMC抗体分子を含む。一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子および第2の抗IMC抗体分子は、独立して、全長抗体（例えば、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖および少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖を含む抗体）または抗原結合性断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、単ドメイン抗体またはディアボディ（dAb））である。

10

【0009】

一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子および／または第2の抗IMC抗体分子は、IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4またはその断片から選択される重鎖定常領域を含む。

【0010】

一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子および／または第2の抗IMC抗体分子は、カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域またはその断片から選択される軽鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含み、第2の抗IMC抗体分子は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含み、第2の抗IMC抗体分子は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、第1の抗IMC抗体分子および第2の抗IMC抗体分子は、共通の軽鎖可変領域を有する。

20

【0011】

一部の実施形態では、多特異性分子は、IgG1、IgG2およびIgG4の重鎖定常領域、特に、ヒトIgG1、IgG2またはIgG4の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（例えば、Fc領域）をさらに含む。一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、Fc領域）は、第1の抗IMC抗体分子および第2の抗IMC抗体分子のうちの1つまたは両方に連結、例えば、共有結合される。一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、Fc領域）は、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能のうちの1つまたは複数を増大または減少するように変更、例えば、変異誘発される。一部の実施形態では、第1および第2の重鎖定常領域（例えば、Fc領域）の境界面は、例えば、非操作境界面と比較して、二量体化を増大または減少するように変更、例えば、変異誘発される。一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、Fc領域）の二量体化は、第1および第2のFc領域のFc境界面に、例えば、非操作境界面と比較して、ヘテロ多量体：ホモ多量体のより大きな比が形成されるような、腔－突起部の対（「ノブ・イン・ホール（knob-in-hole）」）、静電相互作用または鎖交換のうちの1つまたは複数を提供することによって向上される。一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、Fc領域）は、Eu番号付けシステムに基づいて番号付けると、例えば、ヒトIgG1のFc領域の347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407または409のうちの1つまたは複数から選択される位置におけるアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、Fc領域）は、Eu番号付けシステムに基づいて番号付けると、T366S、L368AもしくはY407V（例えば、腔またはホールに対応する）またはT366W（例えば、突起部またはノブに対応する）から選択されるアミノ酸置換またはその組合せを含む。

30

40

【0012】

50

一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、F c 領域）は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、F c 受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能のうちの1つまたは複数を増大または減少する1つまたは複数の変異を含む。一部の実施形態では、第1の抗I M C 抗体分子は、第1の重鎖定常領域（例えば、第1のF c 領域）を含み、第2の抗I M C 抗体分子は、第2の重鎖定常領域（例えば、第2のF c 領域）を含み、第1の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第1の重鎖定常領域と第2の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する1つまたは複数の変異を含む、かつ／または第2の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第2の重鎖定常領域と第1の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する1つまたは複数の変異を含む。一部の実施形態では、第1および第2の重鎖定常領域（例えば、第1および第2のF c 領域）は、例えば、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、ヘテロ多量体：ホモ多量体のより大きな比が形成されるような、腔－突起部の対（「ノブ・イン・ホール」）、静電相互作用または鎖交換のうちの1つまたは複数を含む。一部の実施形態では、第1および／または第2の重鎖定常領域（例えば、第1および／または第2のF c 領域、例えば、第1および／または第2のI g G 1 F c 領域）は、E u 番号付けシステムに基づいて番号付けると、3 4 7、3 4 9、3 5 0、3 5 1、3 6 6、3 6 8、3 7 0、3 9 2、3 9 4、3 9 5、3 9 7、3 9 8、3 9 9、4 0 5、4 0 7 または4 0 9 のうちの1つまたは複数から選択される位置におけるアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、第1および／または第2の重鎖定常領域（例えば、第1および／または第2のF c 領域、例えば、第1および／または第2のI g G 1 F c 領域）は、E u 番号付けシステムに基づいて番号付けると、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、Y 4 0 7 V もしくは Y 3 4 9 C（例えば、腔またはホールに対応する）またはT 3 6 6 W もしくは S 3 5 4 C（例えば、突起部またはノブに対応する）から選択されるアミノ酸置換またはその組合せを含む。

【0 0 1 3】

一部の実施形態では、多特異性分子は、リンカー、例えば、第1の抗I M C 抗体分子と第2の抗I M C 抗体分子との間、第1の抗I M C 抗体分子と重鎖定常領域（例えば、F c 領域）との間、または第2の抗I M C 抗体分子と重鎖定常領域との間のうちの1つまたは複数の間のリンカーをさらに含む。一部の実施形態では、リンカーは、切断性リンカー、非切断性リンカー、ペプチドリリンカー、フレキシブルリンカー、リジッドリンカー、ヘリックスリンカーまたは非ヘリックスリンカーから選択される。一部の実施形態では、リンカーは、ペプチドリリンカーである。一部の実施形態では、ペプチドリリンカーは、G l y および S e r を含む。

【0 0 1 4】

一部の実施形態では、重鎖定常領域（例えば、F c 領域）は、抗体依存性細胞傷害活性（A D C C : a n t i b o d y d e p e n d e n t c e l l u l a r c y t o t o x i c i t y）を誘導する。

【0 0 1 5】

一部の実施形態では、第1または第2のT A M 結合部分は、C S F 1 R に結合する抗体分子であり、配列番号4 8、配列番号6 6 もしくは配列番号6 9 の重鎖可変領域配列からの1、2 もしくは3 つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号4 8、配列番号6 6 もしくは配列番号6 9 のC D R からの少なくとも1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D R を含み；かつ／または配列番号5 0、配列番号6 7 もしくは配列番号7 0 の軽鎖可変領域配列からの1、2 もしくは3 つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号5 0、配列番号6 7 もしくは配列番号7 0 のC D R からの少なくとも1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D R を含む。一部の実施形態では、C S F 1 R に結合する抗体分子は、配列番号4 8、配列番号6 6 もしくは配列番号6 9、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと9 5 % ～ 9 9 . 9 % 同一の、または配列番号4 8、配列番号6 6 もし

10

20

30

40

50

くは配列番号 69 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 50、配列番号 67 もしくは配列番号 70、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 50、配列番号 67 もしくは配列番号 70 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0016】

一の実施形態では、第 1 または第 2 の T A M 結合部分は、C C R 2 に結合する抗体分子であり、配列番号 44、配列番号 54、配列番号 59、配列番号 62、配列番号 64 の重鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 44、配列番号 54、配列番号 59、配列番号 62、配列番号 64 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含み；かつ／または配列番号 45、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 63、配列番号 65 の軽鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 45、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 63、配列番号 65 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含む。一の実施形態では、C C R 2 に結合する抗体分子は、配列番号 44、配列番号 54、配列番号 59、配列番号 62、配列番号 64、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 44、配列番号 54、配列番号 59、配列番号 62、配列番号 64 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 45、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 63、配列番号 65、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 45、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 63、配列番号 65 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0017】

一実施形態では、第 1 の T A M 結合部分は、C C R 2 に結合する抗体分子であり、配列番号 44 の重鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 44 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含み；かつ／または配列番号 45 の軽鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 45 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含み；第 2 の T A M 結合部分は、C S F 1 R に結合する抗体分子であり、配列番号 48 の重鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 48 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含み；かつ／または配列番号 50 の軽鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、例えば、配列番号 50 の C D R からの少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含む。

【0018】

一実施形態では、第 1 の T A M 結合部分は、C C R 2 に結合する抗体分子であり、配列番号 54 の重鎖可変領域配列からの 1、2 もしくは 3 つの C D R、または近縁の C D R、

10

20

30

40

50

50

C D Rを含み；かつ／または配列番号60の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号60のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；第2のT A M結合部分は、C S F 1 Rに結合する抗体分子であり、配列番号69の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号69のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号70の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号70のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含む。

10

【0022】

一実施形態では、第1のT A M結合部分は、C C R 2に結合する抗体分子であり、配列番号62の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号62のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号63の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号63のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；第2のT A M結合部分は、C S F 1 Rに結合する抗体分子であり、配列番号66の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号66のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号67の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号67のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含む。

20

【0023】

一実施形態では、第1のT A M結合部分は、C C R 2に結合する抗体分子であり、配列番号62の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号62のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号63の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号63のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；第2のT A M結合部分は、C S F 1 Rに結合する抗体分子であり、配列番号69の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号69のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号70の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号70のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含む。

30

40

【0024】

一実施形態では、第1のT A M結合部分は、C C R 2に結合する抗体分子であり、配列番号64の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号64のC D Rからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するC D Rを含み；かつ／または配列番号65の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのC D R、または近縁のC D R、例えば、配列番号65のC D Rからの少なくとも1つの

50

アミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号66の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号66のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；かつ／または配列番号67の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号67のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

【0025】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号64の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号64のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；かつ／または配列番号65の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号65のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号69の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号69のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；かつ／または配列番号70の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号70のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

【0026】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号44、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号44のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号45、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号45のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号48、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号48のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号50、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号50のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0027】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号54、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号54のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号57、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号57

のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号66、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号66のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号67、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号67のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

10

【0028】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号54、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号54のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号57、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号57のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号69、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号69のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号70、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号70のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

20

【0029】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号59、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号59のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号60、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号60のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号66、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号66のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号67、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号67のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

30

40

【0030】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号59、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、ま

50

たは配列番号 59 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 60、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 60 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；第 2 の T A M 結合部分は、C S F 1 R に結合する抗体分子であり、配列番号 69、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 69 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 70、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 70 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

10

【0031】

一実施形態では、第 1 の T A M 結合部分は、C C R 2 に結合する抗体分子であり、配列番号 62、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 62 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 63、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 63 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第 2 の T A M 結合部分は、C S F 1 R に結合する抗体分子であり、配列番号 66、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 66 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 67、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 67 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

20

30

【0032】

一実施形態では、第 1 の T A M 結合部分は、C C R 2 に結合する抗体分子であり、配列番号 62、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 62 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 63、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 63 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第 2 の T A M 結合部分は、C S F 1 R に結合する抗体分子であり、配列番号 69、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 69 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 70、それと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 70 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有す

40

50

る) アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0033】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号64、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号64のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号65、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号65のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号66、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号66のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号67、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号67のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0034】

一実施形態では、第1のTAM結合部分は、CCR2に結合する抗体分子であり、配列番号64、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号64のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号65、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号65のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含み；第2のTAM結合部分は、CSF1Rに結合する抗体分子であり、配列番号69、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号69のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号70、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号70のアミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0035】

一部の実施形態では、第1または第2のTAM結合部分は、PD-L1に結合する抗体分子であり、配列番号109、配列番号111もしくは配列番号113の重鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号109、配列番号111もしくは配列番号113のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含み；かつ／または配列番号110、配列番号112もしくは配列番号114の軽鎖可変領域配列からの1、2もしくは3つのCDR、または近縁のCDR、例えば、配列番号110、配列番号112もしくは配列番号114のCDRからの少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。一部の実施形態では、PD-L1に結合する抗体分子は、配列番号109、配列番号111もしくは配列番号113、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと95%～99.9%同一の、または

配列番号 109、配列番号 111 もしくは配列番号 113 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の重鎖可変領域配列を含み；かつ／または配列番号 110、配列番号 112 もしくは配列番号 114、またはそれと実質的に同一の（例えば、それと 95%～99.9% 同一の、または配列番号 110、配列番号 112 もしくは配列番号 114 のアミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する）アミノ酸配列の軽鎖可変領域配列を含む。

【0036】

一部の実施形態では、(i) 第 1 の IMC 結合部分は、第 1 の抗原（例えば、CSF1R、CCR2、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたは PD-L1）に一価性で結合し、かつ／または (ii) 第 2 の IMC 結合部分は、第 2 の抗原（例えば、CCR2、CSF1R、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたは PD-L1）に一価性で結合し、第 1 の抗原は、第 2 の抗原とは異なる。

【0037】

一部の実施形態では、(i) 多特異性分子は、第 1 の抗原（例えば、CSF1R、CCR2、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたは PD-L1）に一価性で結合し、かつ／または (ii) 多特異性分子は、第 2 の抗原（例えば、CCR2、CSF1R、CXCR2、CD86、CD163、CX3CR1、MARCO、CD204、CD52、葉酸受容体ベータまたは PD-L1）に一価性で結合し、第 1 の抗原は、第 2 の抗原とは異なる。

【0038】

一部の実施形態では、(i) 多特異性分子は、第 2 の抗原の存在下で第 1 の抗原を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で第 1 の抗原および第 2 の抗原の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において第 1 の抗原の活性を、例えば、少なくとも 40、50、60、70、80 もしくは 90% 低減し、かつ／または (ii) 多特異性分子は、第 2 の抗原の非存在下で第 1 の抗原を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で第 1 の抗原を発現するが、第 2 の抗原を発現しない場合、多特異性分子は、第 1 の抗原の活性を低減しないか、または第 1 の抗原の活性を 2、4、6、8、10 もしくは 15% 以下しか低減しない。

【0039】

一部の実施形態では、(i) 多特異性分子は、第 1 の抗原の存在下で第 2 の抗原を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で第 1 の抗原および第 2 の抗原の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において第 2 の抗原の活性を、例えば、少なくとも 40、50、60、70、80 もしくは 90% 低減し、かつ／または (ii) 多特異性分子は、第 1 の抗原の非存在下で第 2 の抗原を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で第 2 の抗原を発現するが、第 1 の抗原を発現しない場合、多特異性分子は、第 2 の抗原の活性を低減しないか、または第 2 の抗原の活性を 2、4、6、8、10 もしくは 15% 以下しか低減しない。

【0040】

一部の実施形態では、多特異性分子は、1 つまたは複数の追加の結合部分（例えば、第 3 の結合部分、第 4 の結合部分）をさらに含む（例えば、三特異性または四特異性分子）。一部の実施形態では、多特異性分子は、1 つまたは複数の追加の結合部分（例えば、第 3 の結合部分、第 4 の結合部分）をさらに含む（例えば、三特異性または四特異性分子）。一部の実施形態では、多特異性分子は、第 3 の TAM 結合部分（例えば、抗体分子）を含み、第 3 の TAM 結合部分は、第 1 および第 2 の TAM 結合部分とは異なる。一部の実施形態では、第 1 の TAM 結合部分は、ヒト CSF1R に結合し、第 2 の TAM 結合部分は、ヒト CCR2 に結合し、第 3 の TAM 結合部分は、CXCR2 に結合する。

【0041】

一部の実施形態では、多特異性分子は、腫瘍標的化部分である第3の結合部分（例えば、抗体分子）を含む。一部の実施形態では、腫瘍標的化部分は、PD-L1、メソテリン、CD47、ガングリオシド（ganglioside）2（GD2:ganglioside 2）、前立腺幹細胞抗原（PSCA:prostate stem cell antigen）、前立腺特異的膜抗原（PMSA:prostate specific membrane antigen）、前立腺特異的抗原（PSA:prostate-specific antigen）、癌胎児性抗原（CEA:carcinoembryonic antigen）、Ronキナーゼ、c-Met、未成熟ラミニン受容体、TAG-72、BING-4、カルシウムにより活性化された塩素イオンチャネル2、サイクリン-B1、9D7、Ep-CAM、EphA3、Her2/neu、テロメラーゼ、SAP-1、サバイピン、NY-ESO-1/LAGE-1、PRAME、SSX-2、Melan-A/MART-1、Gp100/pmel17、チロシナーゼ、TRP-1/-2、MC1R、β-カテニン、BRCA1/2、CDK4、CML66、フィブロネクチン、p53、Ras、TGF-β受容体、AFP、ETA、MAGE、MUC-1、CA-125、BAGE、GAGE、NY-ESO-1、β-カテニン、CDK4、CDC27、CD47、αアクチニン-4、TRP1/gp75、TRP2、gp100、Melan-A/MART1、ガングリオシド、WT1、EphA3、上皮増殖因子受容体（EGFR:Epidermal growth factor receptor）、CD20、MART-2、MART-1、MUC1、MUC2、MUM1、MUM2、MUM3、NA88-1、NPM、OA1、OGT、RCC、RUI1、RUI2、SAGE、TRG、TRP1、TSTA、葉酸受容体アルファ、L1-CAM、CAIX、EGFRvIII、gpA33、GD3、GM2、VEGFR、インテグリン（Integrins）（インテグリンアルファVベータ3、インテグリンアルファ5ベータ1）、炭水化物（Le）、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2またはRANKLに結合する。

【0042】

一部の実施形態では、多特異性分子は、第1および第2の非隣接ポリペプチドを含む二特異性分子であり、(i) 第1のポリペプチドは、例えば、N～Cの向きで、第1のTAM結合部分（例えば、第1のTAM抗原、例えば、CSF1R、CCR2、CXCR2またはPD-L1に結合する、例えば、抗体分子（例えば、第1の抗原ドメインの第1の部分、例えば、Fab分子の第1のVH-CH1））、およびそれが、任意選択によりリンカーを介して、接続する、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間の会合を促進する第1のドメイン（例えば、第1の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書で説明する第1のFc分子））を含み；(ii) 第2のポリペプチドは、例えば、N～Cの向きで、第2のTAM結合部分（例えば、第2のTAM抗原、例えば、CCR2、CSF1R、CXCR2またはPD-L1に結合する、例えば、抗体分子、例えば、scFv）、およびそれが、任意選択によりリンカーを介して、接続する、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間の会合を促進する第2のドメイン（例えば、第2の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書で説明する第2のFc分子））を含み；かつ(iii) 第3のポリペプチドは、例えば、N～Cの向きで、第1のTAM抗原に結合する第1の抗原ドメインの第2の部分、例えば、Fabの第1のVL-CLを含み、例えば、第3のポリペプチドは、第1のポリペプチドと非共有結合し；(iv) 第4のポリペプチドは、例えば、N～Cの向きで、第2のTAM抗原に結合する第2の抗原ドメインの第2の部分、例えば、Fabの第2のVL-CLを含み、例えば、第4のポリペプチドは、第2のポリペプチドと非共有結合する。一部の実施形態では、第1および第2のポリペプチドは、ホモまたはヘテロ二量体である。

【0043】

一部の実施形態では、多特異性分子は、二特異性分子であり、

(i) 第1のTAM結合部分（例えば、第1のTAM抗原、例えば、CSF1R、CC

R2またはCXC R2に結合する結合部分)は、第1および第2の非隣接ポリペプチドを含み、

(ii) 第2のTAM結合部分(例えば、第2のTAM抗原、例えば、CSF1R、CCR2またはCXC R2に結合する結合部分)は、第3および第4の非隣接ポリペプチドを含み、

(a) 第1のポリペプチドは、例えば、N~Cの向きで、第1のVH、第1のCH1、およびそれが、任意選択によりリンカーを介して、接続する、第1のポリペプチドと第3のポリペプチドとの間の会合を促進する第1のドメイン(例えば、第1のFc領域)を含み、

(b) 第2のポリペプチドは、例えば、N~Cの向きで、第1のVLおよび第1のCLを含み、

(c) 第3のポリペプチドは、例えば、N~Cの向きで、第2のVH、第2のCH1、およびそれが、任意選択によりリンカーを介して、接続する、第1のポリペプチドと第3のポリペプチドとの間の会合を促進する第2のドメイン(例えば、第2のFc領域)を含み、

(d) 第4のポリペプチドは、例えば、N~Cの向きで、第2のVLおよび第2のCLを含む。一部の実施形態では、第1および第2のドメイン(例えば、第1および第2のFc領域)は、ホモまたはヘテロ二量体を形成する。

【0044】

一態様では、本発明は、(i) 抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)および(ii) 抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)を含む単離された多特異性、例えば、二特異性分子を提供する。理論に束縛されるものではないが、抗CSF1R/抗CCR2多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し得る。例示的なCSF1R陽性、CCR2陽性細胞には、腫瘍関連マクロファージ(TAM)および骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)が含まれるが、これらに限定されない。例示的なCSF1R陽性、CCR2陰性細胞には、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)およびランゲルハンス細胞が含まれるが、これらに限定されない。例示的なCSF1R陰性、CCR2陽性細胞には、T細胞(例えば、活性化T細胞、例えば、活性化CD4+および/またはCD8+T細胞)、NK細胞および好中球が含まれるが、これらに限定されない。理論に束縛されるものではないが、抗CSF1R/抗CCR2多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞(例えば、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)またはランゲルハンス細胞)、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞(例えば、活性化T細胞またはNK細胞)と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞(例えば、腫瘍原性促進性TAMまたはMDSC)に優先的に結合し得る。

【0045】

理論に束縛されるものではないが、腫瘍原性促進性腫瘍関連マクロファージ(TAM)および骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)は、CSF1RおよびCCR2の両方を発現する。対照的に、クッパー細胞および他の組織マクロファージは、CSF1Rを発現するが、CCR2を発現しない。一実施形態では、本明細書で開示する抗CSF1R/抗CCR2多特異性抗体分子は、腫瘍内M-MDSCおよびM2マクロファージに選択的に結合する。一実施形態では、本明細書で開示する抗CSF1R/抗CCR2多特異性抗体分子は、腫瘍において免疫抑制性骨髄性細胞を低減し、かつ/または細胞傷害性T細胞の浸潤を増大する。一実施形態では、本明細書で開示する抗CSF1R/抗CCR2多特異性抗体分子は、TAMを枯渇させるが、健康な肝クッパー細胞を残す。一実施形態では、本明細書で開示する抗CSF1R/抗CCR2多特異性抗体分子は、腫瘍に選択的に局在化して、全身性免疫毒性を低減する。

【0046】

一部の実施形態では、抗CSF1R/抗CCR2多特異性分子は、それが標的細胞に結

10

20

30

40

50

合した場合、標的細胞の抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）または補体依存性細胞傷害活性（CDC：complement-dependent cytotoxicity）を誘導し得る。一部の実施形態では、抗CSF1R／抗CCR2多特異性分子は、腫瘍微小環境において免疫抑制性骨髄性細胞（例えば、TAMまたはMDSC）に優先的に結合し、かつその数を低減し、一方で、恒常性骨髄性細胞（例えば、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞））および他の抗腫瘍免疫細胞（例えば、活性化T細胞およびNK細胞）を残し得る。恒常性骨髄性細胞の枯渇は、部分的に、抗CSF1R抗体治療を受容する患者における有害事象の原因であり得る。

【0047】

一部の実施形態では、多特異性分子は、以下の特性：

（i）例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合が、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

（ii）例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞への結合についてのEC50の60、50、40、30、20または10%以下である；

（iii）例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、多特異性分子のCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50の50、40、30、20、10または5%以下である；

（iv）例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図5について実施例6で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、T細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞と比較して、腫瘍関連マクロファージ（TAM）または骨髄系由来サプレッサー細胞（MDSC）に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のTAMまたはMDSCへの結合が、多特異性分子のT細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

（v）例えば、トランスウェルプレート遊走アッセイを使用して測定したとき、例えば、図2について実施例3で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、単球遊走、例えば単球走化性タンパク質1（MCP1）誘導単球遊走を阻害し、例えば、MCP1誘導単球遊走を少なくとも40、50、60または70%低減する；

（vi）例えば、細胞増殖MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図3Bについて実施例4で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、マクロファージ、例えば、骨髄系由来マクロファージの増殖、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を阻害し、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を少なくとも50、60、70または80%低減する；

（vii）例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図4について実施例5で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、単球、例えば、骨髄系由来単球の分化、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を2、4

10

20

30

40

50

、6、8または10%以下しか低減しない；

(viii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図6について実施例7で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCを枯渇させ、例えば、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCの数を少なくとも80、85、90、95、99または99.5%低減する；

(ix) 例えば、免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図7Bおよび7Dについて実施例8で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞を枯渇させないか、または実質的に枯渇させず、例えば、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞の数を4、6、8、10または15%以下しか低減しない；

10

(x) 例えば、フローサイトメトリー分析または免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図21について説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、TAM上でのCD86またはMHCクラスII発現を増大する；

(xi) 例えば、細胞生存率MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図8Aについて実施例9で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を5、10または15%以下しか低減しない；

(xii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図9について実施例10で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*でCD8+T細胞腫瘍浸潤を増大し、例えば、腫瘍におけるCD3+T細胞中のCD8+T細胞%を少なくとも1.5、2または2.5倍増大する；

20

(xiii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Aについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるTreg頻度を低減し、例えば、腫瘍におけるTreg頻度を少なくとも15、20、25または30%低減する；

(xiv) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Bについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を増大し、例えば、腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を少なくとも2.5、3、3.5、4または4.5倍増大する；または

30

(xv) 例えば、図11Aおよび11Bについて実施例12、または図23について実施例19で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、腫瘍成長を低減し、腫瘍保有動物の生存を増大し、かつ/または抗腫瘍免疫メモリーを向上させるうちの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個またはそれよりも多く)を有する。

【0048】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合は、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い。

40

【0049】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合に

50

についてのEC50は、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞への結合についてのEC50の60、50、40、30、20または10%以下である。

【0050】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50は、多特異性分子のCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50の50、40、30、20、10または5%以下である。

【0051】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図5について実施例6で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、T細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞と比較して、腫瘍関連マクロファージ（TAM）または骨髄系由来サプレッサー細胞（MDSC）に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のTAMまたはMDSCへの結合は、多特異性分子のT細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い。

【0052】

一部の実施形態では、例えば、トランズウェルプレート遊走アッセイを使用して測定したとき、例えば、図2について実施例3で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、単球遊走、例えば単球走化性タンパク質1（MCP1）誘導単球遊走を阻害し、例えば、MCP1誘導単球遊走を少なくとも40、50、60または70%低減する。

【0053】

一部の実施形態では、例えば、細胞増殖MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図3Bについて実施例4で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、マクロファージ、例えば、骨髄系由来マクロファージの増殖、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を阻害し、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を少なくとも50、60、70または80%低減する。

【0054】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図4について実施例5で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、単球、例えば、骨髄系由来単球の分化、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を2、4、6、8または10%以下しか低減しない。

【0055】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図6について実施例7で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCを枯渇させ、例えば、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCの数を少なくとも80、85、90、95、99または99.5%低減する。

【0056】

一部の実施形態では、例えば、免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図7Bおよび7Dについて実施例8で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞を枯渇させないか、または実質的に枯渇させず、例えば、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞の数を4、6、8、10または15%以下しか低減しない。

【0057】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析または免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図21について説明される方法を使用して測定したとき、

10

20

30

40

50

多特異性分子は、TAM上でのCD86またはMHCクラスII発現を増大する。

【0058】

一部の実施形態では、例えば、細胞生存率MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図8Aについて実施例9で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を5、10または15%以下しか低減しない。

【0059】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図9について実施例10で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*でCD8+T細胞腫瘍浸潤を増大し、例えば、腫瘍におけるCD3+T細胞中のCD8+T細胞%を少なくとも1.5、2または2.5倍増大する。

10

【0060】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Aについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で腫瘍におけるTreg頻度を低減し、例えば、腫瘍におけるTreg頻度を少なくとも15、20、25または30%低減する。

【0061】

一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Bについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を増大し、例えば、腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を少なくとも2.5、3、3.5、4または4.5倍増大する。

20

【0062】

一部の実施形態では、例えば、図11Aおよび11Bについて実施例12、または図23について実施例19で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、腫瘍成長を低減し、腫瘍保有動物の生存を増大し、かつ/または抗腫瘍免疫メモリーを向上させる。

【0063】

一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分は、独立して、全長抗体（例えば、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖および少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖）または抗原結合性断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、単ドメイン抗体またはディアボディ(dAb)を含む抗体)である。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および/または抗CCR2結合部分は、IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4またはその断片から選択される重鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および/または抗CCR2結合部分は、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)または補体依存性細胞傷害活性(CDC)を媒介し得る重鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、第1の重鎖定常領域（例えば、第1のFc領域）を含み、抗CCR2結合部分は、第2の重鎖定常領域（例えば、第2のFc領域）を含み、第1の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第1の重鎖定常領域と第2の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する1つまたは複数の変異を含み、かつ/または第2の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第2の重鎖定常領域と第1の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する1つまたは複数の変異を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および/または抗CCR2結合部分は、カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域またはその断片から選択される軽鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗CCR2結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗CCR2結合部分は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分は、共

30

40

50

通の軽鎖可変領域を有する。一部の実施形態では、多特異性分子は、I g G 1、I g G 2 および I g G 4 の重鎖定常領域、特に、ヒト I g G 1、I g G 2 または I g G 4 の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（例えば、F c 領域）をさらに含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、抗体依存性細胞傷害活性（A D C C）または補体依存性細胞傷害活性（C D C）を媒介し得る重鎖定常領域をさらに含む。

【0064】

一部の実施形態では、多特異性分子は、抗 C S F 1 R 抗体分子および抗 C C R 2 抗体分子を含み、

(i) 抗 C S F 1 R 抗体分子は、第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含み、第 1 のポリペプチドは、第 1 の軽鎖可変領域（V L）および第 1 の軽鎖定常領域（C L）を含み、第 2 のポリペプチドは、第 1 の重鎖可変領域（V H）、第 1 の重鎖定常領域 1（C H 1）ならびに任意選択により、第 1 の C H 2 および第 1 の C H 3 を含み、

(i i) 抗 C C R 2 抗体分子は、第 3 のポリペプチドおよび第 4 のポリペプチドを含み、第 3 のポリペプチドは、第 2 の V L および第 2 の C L を含み、第 4 のポリペプチドは、第 2 の V H、第 2 の C H 1 ならびに任意選択により、第 2 の C H 2 および第 2 の C H 3 を含む。

【0065】

一部の実施形態では、(i) 抗 C S F 1 R 抗体分子は、C S F 1 R に一価性で結合し、かつ／または (i i) 抗 C C R 2 抗体分子は、C C R 2 に一価性で結合する。一部の実施形態では、多特異性分子は、C S F 1 R に一価性で結合し、かつ／または C C R 2 に一価性で結合する。一部の実施形態では、多特異性分子は、C S F 1 R に一価性で結合し、かつ C C R 2 に一価性で結合する。

【0066】

一部の実施形態では、

(i) 多特異性分子は、C C R 2 の存在下で C S F 1 R を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C S F 1 R および C C R 2 の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において C S F 1 R の活性（例えば、C S F 1 R シグナル伝達、例えば、C S F - 1 誘導 C S F 1 R シグナル伝達）を、例えば、少なくとも 40、50、60、70、80 もしくは 90 % 低減し、かつ／または

(i i) 多特異性分子は、C C R 2 の非存在下で C S F 1 R を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C S F 1 R を発現するが、C C R 2 を発現しない場合、多特異性分子は、C S F 1 R の活性（例えば、C S F 1 R シグナル伝達、例えば、C S F - 1 誘導 C S F 1 R シグナル伝達）を低減しないか、または C S F 1 R の活性を 2、4、6、8、10 もしくは 15 % 以下しか低減しない。

【0067】

一部の実施形態では、

(i) 多特異性分子は、C S F 1 R の存在下で C C R 2 を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C C R 2 および C S F 1 R の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において C C R 2 の活性を、例えば、少なくとも 40、50、60、70、80 もしくは 90 % 低減し、かつ／または

(i i) 多特異性分子は、C S F 1 R の非存在下で C C R 2 を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C C R 2 を発現するが、C S F 1 R を発現しない場合、多特異性分子は、C C R 2 の活性を低減しないか、または C C R 2 の活性を 2、4、6、8、10 もしくは 15 % 以下しか低減しない。

【0068】

一態様では、本発明は、

(i) 単球、例えば、炎症性単球、例えば、L y 6 C H i C C R 2 + C X 3 C R 1 L o 炎症性単球の輸送を媒介する分子に結合する第 1 の結合部分であって、任意選択により、C C R 2 に結合する第 1 の結合部分；ならびに

(i i) 炎症組織における単球および／またはマクロファージの成熟および／または生

10

20

30

40

50

存を媒介する分子に結合する第2の結合部分であって、任意選択により、CSF1Rに結合する第2の結合部分

を含む単離された多特異性、例えば、二特異性分子を提供する。

【0069】

一態様では、本発明は、

(i) 炎症性単球の腫瘍への動員を低減する第1の結合部分であって、任意選択により、CCR2に結合し、かつ／またはそれを阻害する第1の結合部分；ならびに

(ii) 腫瘍微小環境における単球および／またはマクロファージの成熟および／または生存を低減する第2の結合部分であって、任意選択により、CSF1Rに結合し、かつ／またはそれを阻害する第2の結合部分

を含む単離された多特異性、例えば、二特異性分子を提供する。

【0070】

一態様では、本発明は、(i) 抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）および(ii) 抗PD-L1結合部分（例えば、抗PD-L1抗体分子）を含む単離された多特異性、例えば、二特異性分子を提供する。

【0071】

上記の態様および実施形態の一部の実施形態では、多特異性分子は、1つまたは複数の追加の結合部分（例えば、第3の結合部分、第4の結合部分）をさらに含み（例えば、三特異性または四特異性分子）、任意選択により、第3の結合部分は、第3のIMC結合部分または腫瘍標的化部分である。一部の実施形態では、腫瘍標的化部分は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO2017165464、例えば、WO2017165464の108～118ページで開示される腫瘍標的化部分である。

【0072】

上記の態様および実施形態の一部の実施形態では、多特異性分子は、T細胞係合子、NK細胞係合子、B細胞係合子、樹状細胞係合子またはマクロファージ細胞係合子から選択される免疫細胞係合子をさらに含む。一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO2017165464、例えば、WO2017165464の119～131ページで開示される免疫細胞係合子である。一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、免疫細胞、例えば、エフェクター細胞に結合し、それを活性化する。一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、免疫細胞、例えば、エフェクター細胞に結合するが、それを活性化しない。

【0073】

一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、T細胞係合子、例えば、T細胞への結合およびT細胞の活性化を媒介するT細胞係合子、またはT細胞への結合を媒介するが、T細胞の活性化を媒介しないT細胞係合子である。一部の実施形態では、T細胞係合子は、CD3、TCR α 、TCR β 、TCR γ 、TCR ζ 、ICOS、CD28、CD27、HVE M、LIGHT、CD40、4-1BB、OX40、DR3、GITR、CD30、TIM1、SLAM、CD2またはCD226に結合し、例えば、T細胞係合子は、抗CD3抗体分子である。

【0074】

一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、NK細胞係合子、例えば、NK細胞への結合およびNK細胞の活性化を媒介するNK細胞係合子、またはNK細胞への結合を媒介するが、NK細胞の活性化を媒介しないNK細胞係合子である。一部の実施形態では、NK細胞係合子は、NKP30、NKP40、NKP44、NKP46、NKG2D、DNAM1、DAP10、CD16（例えば、CD16a、CD16bまたはその両方）、CRTAM、CD27、PSGL1、CD96、CD100（SEMA4D）、NKP80、CD244（SLAMF4または2B4としても公知）、SLAMF6、SLAMF7、KIR2DS2、KIR2DS4、KIR3DS1、KIR2DS3、KIR2DS5、KIR2DS1、CD94、NKG2C、NKG2EまたはCD160に結合する（例えば、それを活性化する）抗体分子、例えば、抗原結合ドメイン、またはリガンドから選択さ

10

20

30

40

50

れる。

【0075】

一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、B細胞係合子、例えば、CD40L、OX40LもしくはCD70リガンド、またはOX40、CD40もしくはCD70に結合する抗体分子である。一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、マクロファージ細胞係合子、例えば、CD2アゴニスト；CD40L；OX40L；OX40、CD40もしくはCD70に結合する抗体分子；Toll様受容体（TLR：Toll-like receptor）（例えば、TLR4、例えば、構成的活性型TLR4（caTLR4：constitutively active TLR4）またはTLR9アゴニスト）のアゴニスト；CD47；またはSTINGアゴニストである。

10

【0076】

一部の実施形態では、免疫細胞係合子は、樹状細胞係合子、例えば、CD2アゴニスト、OX40抗体、OX40L、41BBアゴニスト、Toll様受容体アゴニストまたはその断片（例えば、TLR4、例えば、構成的活性型TLR4（caTLR4））、CD47アゴニストまたはSTINGアゴニストである。

【0077】

上記の態様および実施形態の一部の実施形態では、多特異性分子は、サイトカイン分子をさらに含む。一部の実施形態では、サイトカイン分子は、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）もしくはインターフェロンガンマ、またはその断片もしくはバリエーション、または上記サイトカインのいずれかの組合せから選択される。一部の実施形態では、サイトカイン分子は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO2017165464、例えば、WO2017165464の108～118ページで開示されるサイトカイン分子である。

20

【0078】

上記の態様および実施形態の一部の実施形態では、多特異性分子は、間質改変部分をさらに含む。一部の実施形態では、間質改変部分は、間質もしくは細胞外基質（ECM：extracellular matrix）成分のレベルもしくは産生を減少すること；腫瘍線維症を減少すること；間質性腫瘍輸送を増大すること；腫瘍灌流を改善すること；腫瘍微小血管系を拡張すること；腫瘍において間隙流体圧（IFP：interstitial fluid pressure）を減少すること；または剤、例えば、がん治療薬もしくは細胞療法の腫瘍もしくは腫瘍血管系への浸透もしくは拡散を減少もしくは向上させることのうちの1つまたは複数をもたらす。一部の実施形態では、間質改変部分は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO2017165464、例えば、WO2017165464の131～136ページで開示される間質改変部分である。

30

【0079】

一態様では、

(i) 抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）と；

(ii) 抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）と；

(iii) TGF-β阻害剤；

(iv) 抗PD-L1結合部分（例えば、抗PD-L1抗体分子）；および

(v) サイトカイン分子、例えば、IL-2分子

40

のうちの1、2つまたはすべてと

を含む多特異性、例えば、二特異性分子が本明細書で提供される。

【0080】

一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF

50

1 R 陽性、CCR2 陽性細胞への結合は、多特異性分子のCSF1R 陽性、CCR2 陰性細胞、またはCSF1R 陰性、CCR2 陽性細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R 陽性、CCR2 陰性細胞と比較して、CSF1R 陽性、CCR2 陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R 陽性、CCR2 陽性細胞への結合についてのEC50は、多特異性分子のCSF1R 陽性、CCR2 陰性細胞への結合についてのEC50の60、50、40、30、20または10%以下である。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R 陰性、CCR2 陽性細胞と比較して、CSF1R 陽性、CCR2 陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R 陽性、CCR2 陽性細胞への結合についてのEC50は、多特異性分子のCSF1R 陰性、CCR2 陽性細胞への結合についてのEC50の50、40、30、20、10または5%以下である。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図5について実施例6で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、T細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞と比較して、腫瘍関連マクロファージ（TAM）または骨髄系由来サブプレッサー細胞（MDSC）に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のTAMまたはMDSCへの結合は、多特異性分子のT細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ（例えば、クッパー細胞）またはランゲルハンス細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い。一実施形態では、例えば、トランズウェルプレート遊走アッセイを使用して測定したとき、例えば、図2について実施例3で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、単球遊走、例えば単球走化性タンパク質1（MCP1）誘導単球遊走を阻害し、例えば、MCP1誘導単球遊走を少なくとも40、50、60または70%低減する。一実施形態では、例えば、細胞増殖MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図3Bについて実施例4で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、マクロファージ、例えば、骨髄系由来マクロファージの増殖、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を阻害し、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を少なくとも50、60、70または80%低減する。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図4について実施例5で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、単球、例えば、骨髄系由来単球の分化、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を2、4、6、8または10%以下しか低減しない。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図6について実施例7で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCを枯渇させ、例えば、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCの数を少なくとも80、85、90、95、99または99.5%低減する。一実施形態では、例えば、免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図7Bおよび7Dについて実施例8で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo*で、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞を枯渇させないか、または実質的に枯渇させず、例えば、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞の数を4、6、8、10または15%以下しか低減しない。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析または免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図21について説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、TAM上でのCD86またはMHCクラスII発現を増大する。一実施形態では、例えば、細胞生存率MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図8Aについて実施例9で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、CSF1R 陽性、CCR2 陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、CSF

10

20

30

40

50

1 R 陽性、C C R 2 陰性細胞の C S F - 1 依存細胞生存を 5、10 または 15 % 以下しか低減しない。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図 9 について実施例 10 で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo* で C D 8 + T 細胞腫瘍浸潤を増大し、例えば、腫瘍における C D 3 + T 細胞中の C D 8 + T 細胞 % を少なくとも 1.5、2 または 2.5 倍増大する。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図 10 A について実施例 11 で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo* で腫瘍における T r e g 頻度を低減し、例えば、腫瘍における T r e g 頻度を少なくとも 15、20、25 または 30 % 低減する。一実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図 10 B について実施例 11 で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、*in vivo* で腫瘍における C D 8 + T 細胞 / T r e g 比を増大し、例えば、腫瘍における C D 8 + T 細胞 / T r e g 比を少なくとも 2.5、3、3.5、4 または 4.5 倍増大する。一実施形態では、例えば、図 11 A および 11 B について実施例 12、または図 23 について実施例 19 で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、腫瘍成長を低減し、腫瘍保有動物の生存を増大し、かつ / または抗腫瘍免疫メモリーを向上させる。

【0081】

一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および抗 C C R 2 結合部分は、独立して、全長抗体（例えば、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な重鎖および少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な軽鎖を含む抗体）または抗原結合性断片（例えば、F a b、F (a b')₂、F v、s c F v、単一ドメイン抗体またはディアボディ (d A b)) である。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および / または抗 C C R 2 結合部分は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 またはその断片から選択される重鎖定常領域を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および / または抗 C C R 2 結合部分は、抗体依存性細胞傷害活性 (A D C C) または補体依存性細胞傷害活性 (C D C) を媒介し得る重鎖定常領域を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、第 1 の重鎖定常領域（例えば、第 1 の F c 領域）を含み、抗 C C R 2 結合部分は、第 2 の重鎖定常領域（例えば、第 2 の F c 領域）を含み、第 1 の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第 1 の重鎖定常領域と第 2 の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する 1 つまたは複数の突然変異を含み、かつ / または第 2 の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第 2 の重鎖定常領域と第 1 の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する 1 つまたは複数の突然変異を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および / または抗 C C R 2 結合部分は、カップもしくはラムダの軽鎖定常領域またはその断片から選択される軽鎖定常領域を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、カップ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗 C C R 2 結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗 C C R 2 結合部分は、カップ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および抗 C C R 2 結合部分は、共通の軽鎖可変領域を有する。一実施形態では、多特異性分子は、I g G 1、I g G 2 および I g G 4 の重鎖定常領域、特に、ヒト I g G 1、I g G 2 または I g G 4 の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（例えば、F c 領域）をさらに含む。一実施形態では、多特異性分子は、抗体依存性細胞傷害活性 (A D C C) または補体依存性細胞傷害活性 (C D C) を媒介し得る重鎖定常領域をさらに含む。一実施形態では、多特異性分子は、抗 C S F 1 R 抗体分子および抗 C C R 2 抗体分子を含み、(i) 抗 C S F 1 R 抗体分子は、第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含み、第 1 のポリペプチドは、第 1 の軽鎖可変領域 (V L) および第 1 の軽鎖定常領域 (C L) を含み、第 2 のポリペプチドは、第 1 の重鎖可変領域 (V H)、第 1 の重鎖定常領域 1 (C H 1) ならびに任意選択により、第 1 の C H 2 および第 1 の C H 3 を含み、(i i) 抗 C C R 2 抗体分子は、第 3 のポリペプチドおよび第 4 のポリペプチドを含み、第 3 のポリペプチドは、第 2 の V L および第 2 の C L を含み、第 4 のポリペプチドは、第 2 の V H、第 2 の C H 1 ならびに任意選択により、第 2 の C H 2 および第

10

20

30

40

50

2のCH₃を含む。

【0082】

一実施形態では、抗CSF1R抗体分子は、CSF1Rに一価性で結合する。一実施形態では、抗CCR2抗体分子は、CCR2に一価性で結合する。一実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rに一価性で結合する。一実施形態では、多特異性分子は、CCR2に一価性で結合する。一実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rに一価性で結合し、かつCCR2に一価性で結合する。

【0083】

一実施形態では、多特異性分子は、CCR2の存在下でCSF1Rを阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCSF1RおよびCCR2の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞においてCSF1Rの活性（例えば、CSF1Rシグナル伝達、例えば、CSF-1誘導CSF1Rシグナル伝達）を、例えば、少なくとも40、50、60、70、80または90%低減する。一実施形態では、多特異性分子は、CCR2の非存在下でCSF1Rを阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCSF1Rを発現するが、CCR2を発現しない場合、多特異性分子は、CSF1Rの活性（例えば、CSF1Rシグナル伝達、例えば、CSF-1誘導CSF1Rシグナル伝達）を低減しないか、またはCSF1Rの活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない。一実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rの存在下でCCR2を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCCR2およびCSF1Rの両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞においてCCR2の活性を、例えば、少なくとも40、50、60、70、80または90%低減する。一実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rの非存在下でCCR2を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCCR2を発現するが、CSF1Rを発現しない場合、多特異性分子は、CCR2の活性を低減しないか、またはCCR2の活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない。

【0084】

一実施形態では、多特異性分子は、(i)抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）、(ii)抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）および(iii)TGFB-β阻害剤を含む。一実施形態では、例えば、図26Bについて実施例20で説明される方法を使用して測定したとき、TGFB-β阻害剤は、TGFB-β1、TGFB-β3、またはTGFB-β1およびTGFB-β3の両方を阻害する。一実施形態では、例えば、図26Bについて実施例20で説明される方法を使用して測定したとき、TGFB-β阻害剤は、TGFB-β1、TGFB-β2、TGFB-β3、TGFB-β1およびTGFB-β3の両方、またはTGFB-β1、TGFB-β2およびTGFB-β3を阻害する。一実施形態では、例えば、図27A~27Cについて実施例20で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子は、腫瘍成長を低減し、かつ／または腫瘍保有動物の生存を増大する。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、TGFB-β受容体ポリペプチド（例えば、TGFB-β受容体の細胞外ドメイン、またはその機能的バリエーション）を含む。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、TGFB-R1ポリペプチド（例えば、TGFB-R1ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）、TGFB-R2ポリペプチド（例えば、TGFB-R2ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）またはTGFB-R3ポリペプチド（例えば、TGFB-R3ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）のうちの1、2つまたはすべてを含む。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、TGFB-R1ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、TGFB-R1の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、配列番号95、96、97、120、121もしくは122の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGFB-β阻害剤は、

10

20

30

40

50

配列番号 104 もしくは 105 のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、TGFBR2 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、TGFBR2 の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 98、99、123 もしくは 124 の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 100、101、102 および 103 からなる群から選択されるアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、TGFBR3 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、TGFBR3 の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 106、107、125 もしくは 126 の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 108 のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ホモ二量体を形成する 2 つの TGF-β 受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR1 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR2 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ホモ二量体を形成する 2 つの TGFBR3 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する 2 つの TGF-β 受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する TGFBR1 ポリペプチドおよび TGFBR2 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する TGFBR1 ポリペプチドおよび TGFBR3 ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する TGFBR2 ポリペプチドおよび TGFBR3 ポリペプチドを含む。

【0085】

一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、多特異性分子は、第 1 の Fc 領域（例えば、第 1 の CH1-Fc 領域）および第 2 の Fc 領域（例えば、第 2 の CH1-Fc 領域）を含み、任意選択により、(i) 第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第 1 の Fc 領域（例えば、第 1 の CH1-Fc 領域）、例えば、第 1 の Fc 領域（例えば、第 1 の CH1-Fc 領域）の C 末端に連結されており、かつ (ii) 第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第 2 の Fc 領域（例えば、第 2 の CH1-Fc 領域）、例えば、第 2 の Fc 領域（例えば、第 2 の CH1-Fc 領域）の C 末端に連結されている。一実施形態では、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一実施形態では、第 1 または第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2 または TGFBR3 の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2 の細胞外ドメインを含む。一実施形態では、多特異性分子は、図 35A または 35B の構成を有する。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 192 のアミノ酸配列（またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）および配列番号 193 のアミノ酸配列（またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 192 のアミノ酸配列（またはそれと実質的に同一の配列、例え

10

20

30

40

50

ば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 195 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 194 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 193 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 194 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 195 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。

10

【0086】

一実施形態では、TGF-β 阻害剤は、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、多特異性分子は、重鎖定常領域 1 (CH1) および軽鎖定常領域 (CL) を含み、任意選択により、(i) 第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CH1、例えば、CH1 の N 末端に連結されており、かつ (ii) 第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CL、例えば、CL の N 末端に連結されている。一実施形態では、第 1 の TGF-β 受容体ポリペプチドおよび第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一実施形態では、第 1 または第 2 の TGF-β 受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2 または TGFBR3 の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2 の細胞外ドメインを含む。一実施形態では、多特異性分子は、図 35C または 35D の構成を有する。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 196 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 198 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 196 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 199 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 197 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 198 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号 197 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) および配列番号 199 のアミノ酸配列 (またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列) を含む。

20

30

【0087】

一実施形態では、TGF 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 CSF1R 結合部分 (例えば、抗 CSF1R 抗体分子) に連結されている。一実施形態では、TGF 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 CCR2 結合部分 (例えば、抗 CCR2 抗体分子) に連結されている。一実施形態では、抗 CSF1R 結合部分および/または抗 CCR2 結合部分は、Fc 領域を含み、TGF 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、Fc 領域、例えば、Fc 領域の C 末端に連結されている。一実施形態では、多特異性分子は、第 1 の TGF-β 阻害剤および第 2 の TGF-β 阻害剤を含み、第 1 の TGF-β 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 CSF1R 結合部分 (例えば、抗 CSF1R 抗体分子) に連結されており、第 2 の TGF-β 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 CCR2 結合部分 (例えば、抗 CCR2 抗体分子) に連結されている。一実施形態では、抗

40

50

C S F 1 R 結合部分は、第 1 の F c 領域を含み、抗 C C R 2 結合部分は、第 2 の F c 領域を含み、多特異性分子は、第 1 の T G F - ベータ阻害剤および第 2 の T G F - ベータ阻害剤を含み、第 1 の T G F - ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、第 1 の F c 領域、例えば、第 1 の F c 領域の C 末端に連結されており、第 2 の T G F - ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、第 2 の F c 領域、例えば、第 2 の F c 領域の C 末端に連結されている。

【0088】

一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、第 1 の軽鎖および第 1 の重鎖を含み、第 1 の重鎖は、第 1 の F c 領域を含み、第 1 の F c 領域の C 末端は、T G F B R 2 の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）に連結されている。一実施形態では、抗 C C R 2 結合部分は、第 2 の軽鎖および第 2 の重鎖を含み、第 2 の重鎖は、第 2 の F c 領域を含み、第 2 の F c 領域の C 末端は、T G F B R 2 の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80%、85%、90% または 95% 同一の配列）に連結されている。一実施形態では、多特異性分子は、図 1 2 B で示される構成を有する。

【0089】

一実施形態では、T G F 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 C S F 1 R 結合部分（例えば、抗 C S F 1 R 抗体分子）に連結されている。一実施形態では、T G F 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗 C C R 2 結合部分（例えば、抗 C C R 2 抗体分子）に連結されている。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および／または抗 C C R 2 結合部分は、F c 領域を含み、T G F 阻害剤は、例えば、リンカーを介して、F c 領域、例えば、F c 領域の N 末端に連結されている。

【0090】

一実施形態では、多特異性分子は、(i) 抗 C S F 1 R 結合部分（例えば、抗 C S F 1 R 抗体分子）、(i i) 抗 C C R 2 結合部分（例えば、抗 C C R 2 抗体分子）および (i i i) 抗 P D - L 1 結合部分（例えば、抗 P D - L 1 抗体分子）を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、P D - L 1 を阻害する。一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、表 1 0 の任意の V H 配列、または少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する配列の H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含む重鎖可変ドメイン（V H）を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、表 1 0 の任意の V H 配列、またはそれと実質的に同一の、例えば、それと 95% ~ 99.9% 同一の、もしくは少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する配列を含む V H を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、表 1 0 の任意の V L 配列、または少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する配列の L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、表 1 0 の任意の V L 配列、またはそれと実質的に同一の、例えば、それと 95% ~ 99.9% 同一の、もしくは少なくとも 1 つのアミノ酸変更であるが、5、10 もしくは 15 個以下の変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有する配列を含む V L を含む。

【0091】

一実施形態では、抗 P D - L 1 結合部分は、例えば、リンカーを介して、抗 C S F 1 R 結合部分（例えば、抗 C S F 1 R 抗体分子）または抗 C C R 2 結合部分（例えば、抗 C C R 2 抗体分子）に連結されている。一実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および／または抗 C C R 2 結合部分は、F c 領域を含み、抗 P D - L 1 結合部分は、例えば、リンカーを介して、F c 領域、例えば、F c 領域の C 末端に連結されている。一実施形態では、P D - L 1 結合部分は、s c F v である。一実施形態では、多特異性分子は、図 1 2 C または 1 2 D で示される構成を有する。

【0092】

一実施形態では、多特異性分子は、(i)抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)、(ii)抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)および(iii)IL-2分子を含む。一実施形態では、IL-2分子は、本明細書で開示されるIL-2分子、例えば、配列番号237もしくは238のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと80%、85%、90%または95%同一の配列)を含むIL-2分子である。

【0093】

一実施形態では、IL-2分子は、例えば、リンカーを介して、抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)または抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)に連結されている。一実施形態では、抗CSF1R結合部分および／または抗CCR2結合部分は、軽鎖定常領域を含み、IL-2分子は、例えば、リンカーを介して、軽鎖定常領域、例えば、軽鎖定常領域のC末端に連結されている。一実施形態では、多特異性分子は、第1のIL-2分子および第2のIL-2分子を含み、第1のIL-2分子は、例えば、リンカーを介して、抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)に連結されており、第2のIL-2分子は、例えば、リンカーを介して、抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)に連結されている。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、第1の軽鎖定常領域を含み、抗CCR2結合部分は、第2の軽鎖定常領域を含み、多特異性分子は、第1のIL-2分子および第2のIL-2分子を含み、第1のIL-2分子は、例えば、リンカーを介して、第1の軽鎖定常領域、例えば、第1の軽鎖定常領域のC末端に連結されており、第2のIL-2分子は、例えば、リンカーを介して、第2の軽鎖定常領域、例えば、第2の軽鎖定常領域のC末端に連結されている。一実施形態では、多特異性分子は、図12E、12Fまたは12Gで示される構成を有する。

【0094】

一態様では、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)を含み、HCDR1、HCDR2およびHCDR3が、それぞれ、配列番号402、474および475のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、CSF1R(例えば、ヒトCSF1R)に結合する抗体分子(例えば、単離された抗体分子)が本明細書で提供される。一部の実施形態では、抗体分子は、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)をさらに含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号432、434および436のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一態様では、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、それぞれ、配列番号432、434および436、またはそれぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、CSF1R(例えば、ヒトCSF1R)に結合する抗体分子(例えば、単離された抗体分子)が本明細書で提供される。

【0095】

一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、476および477のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。

【0096】

一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、404および413、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列；それぞれ、配列番号402、405および413、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列；それぞれ、配列番号402、406および413、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列；

30

40

50

50

一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、405、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、H

20

30

50

96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号334のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号335のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号336のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0100】

一部の実施形態では、VLは、配列番号341のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VLは、配列番号342のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0101】

一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号323および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号324および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号325および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号326および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号327および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号328および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号329および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号330および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号331および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号332および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号333および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号334および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号335および341のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号336および341のアミノ酸配列を含む。

【0102】

一態様では、重鎖相補性決定領域1 (HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域 (VH) を含み、HCDR1、HCDR2およびHCDR3が、それぞれ、配列番号403、478および479のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、CSF1R (例えば、ヒトCSF1R) に結合する抗体分子 (例えば、単離された抗体分子) が本明細書で開示される。一部の実施形態では、抗体分子は、軽鎖相補性決定領域1 (LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域 (VL) をさらに含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号432、434および436のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一態様では、軽鎖相補性決定領域1 (LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域 (VL) を含み、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、それぞれ、配列番号432、434および436、またはそれぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列、または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、CSF1R (例えば、ヒトCSF1R) に結合する抗体分子 (例えば、単離された抗体分子) が本明細書で開示される。

【0103】

一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番

号 403、410 および 422、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列；それぞれ、配列番号 403、410 および 423、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列；それぞれ、配列番号 403、411 および 422、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列；またはそれぞれ、配列番号 403、412 および 422、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列のアミノ酸配列を含む。

【0104】

一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 432、434 および 436 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 433、435 および 437 のアミノ酸配列を含む。

10

【0105】

一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 403、410、422、433、435 および 437 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 403、410、423、433、435 および 437 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 403、411、422、433、435 および 437 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 および LCDR3 は、それぞれ、配列番号 403、412、422、433、435 および 437 のアミノ酸配列を含む。

20

【0106】

一部の実施形態では、VH は、配列番号 337 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH は、配列番号 338 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH は、配列番号 339 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH は、配列番号 340 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0107】

一部の実施形態では、VL は、配列番号 139 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VL は、配列番号 341 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VL は、配列番号 342 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90、92、94、96、98 もしくは 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0108】

一部の実施形態では、VH および VL は、それぞれ、配列番号 337 および 342 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH および VL は、それぞれ、配列番号 338 および 342 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH および VL は、それぞれ、配列番号 339 および 342 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH および VL は、それぞれ、配列番号 340 および 342 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VH および VL は、それぞれ、配列番号 339 および 139 のアミノ酸配列を含む。

40

【0109】

一部の実施形態では、例えば、ELISA 分析を使用して測定したとき、例えば、図 29A および 29B について実施例 22 で説明される方法を使用して測定したとき、抗体分子は、ヒト および／または カニクイザル CSF1R に結合する。一部の実施形態では、例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図 31 について実施

50

例 2 4 で説明される方法を使用して測定したとき、抗体分子は、ヒト C S F 1 R を発現する細胞に結合する。一部の実施形態では、例えば、電気化学発光分析を使用して測定したとき、例えば、図 3 0 について実施例 2 3 で説明される方法を使用して測定したとき、抗体分子は、C S F - 1 の存在下で単球からの M C P - 1 分泌を低減する。一部の実施形態では、抗体分子は、C S F 1 R の活性を低減する。

【 0 1 1 0 】

一態様では、重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1)、H C D R 2 および H C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) と、軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、L C D R 2 および L C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含み、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 が、それぞれ、配列番号 4 4 6、4 4 7、4 4 8、4 5 4、4 5 5 および 4 5 6 のアミノ酸配列、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含み、

(i) V H が、配列番号 4 8 0 のアミノ酸配列を含まず、かつ／または

(i i) V L が、配列番号 4 8 1 のアミノ酸配列を含まない、

C C R 2 (例えば、ヒト C C R 2) に結合する抗体分子 (例えば、単離された抗体分子) が本明細書で提供される。

【 0 1 1 1 】

一部の実施形態では、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 4 4 6、4 4 7、4 4 8、4 5 4、4 5 5 および 4 5 6 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H は、配列番号 3 4 3 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0、9 2、9 4、9 6、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H は、配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0、9 2、9 4、9 6、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V L は、配列番号 3 4 5 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0、9 2、9 4、9 6、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H および V L は、それぞれ、配列番号 3 4 3 および 3 4 5 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H および V L は、それぞれ、配列番号 3 4 4 および 3 4 5 のアミノ酸配列を含む。

【 0 1 1 2 】

一態様では、重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1)、H C D R 2 および H C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) を含み、H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 が、それぞれ、配列番号 4 6 1、4 6 2 および 4 6 3 のアミノ酸配列、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、P D - L 1 (例えば、ヒト P D - L 1) に結合する抗体分子 (例えば、単離された抗体分子) が本明細書で提供される。一部の実施形態では、抗体分子は、軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、L C D R 2 および L C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) をさらに含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 4 6 7、4 6 8 および 4 6 9 のアミノ酸配列、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一態様では、軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1)、L C D R 2 および L C D R 3 を含む軽鎖可変領域 (V L) を含み、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 が、それぞれ、配列番号 4 6 7、4 6 8 および 4 6 9 のアミノ酸配列、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む、P D - L 1 (例えば、ヒト P D - L 1) に結合する抗体分子 (例えば、単離された抗体分子) が本明細書で提供される。一部の実施形態では、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 は、それぞれ、配列番号 4 6 1、4 6 2、4 6 3、4 6 7、4 6 8 および 4 6 9 のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H は、配列番号 3 4 6 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0、9 2、9 4、9 6、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V L は、配列番号 3 4 7 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 9 0、9 2、9 4、9 6、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V H および V L は、それぞれ、配列番号 3 4 6 および 3 4 7 のアミノ酸配

列を含む。

【0113】

上記の態様の一部の実施形態では、抗体分子は、IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4またはその断片から選択される重鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗体分子は、カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域またはその断片から選択される軽鎖定常領域を含む。

【0114】

一態様では、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む多特異性、例えば、二特異性分子が本明細書で提供される。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、本明細書で開示される抗CSF1R抗体分子を含む。一部の実施形態では、抗CCR2結合部分は、本明細書で開示される抗CCR2抗体分子を含む。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、本明細書で開示される抗CSF1R抗体分子を含み、抗CCR2結合部分は、本明細書で開示される抗CCR2抗体分子を含む。

【0115】

一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、重鎖相補性決定領域1 (HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域 (VH) と、軽鎖相補性決定領域1 (LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域 (VL) とを含み、(i) HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、474および475のアミノ酸配列を含み、かつ(ii) LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号432、434および436、またはそれぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、476および477のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、404および413；それぞれ、配列番号402、405および413；それぞれ、配列番号402、406および413；それぞれ、配列番号402、404および414；それぞれ、配列番号402、407および413；それぞれ、配列番号402、404および415；それぞれ、配列番号402、408および413；それぞれ、配列番号402、404および416；それぞれ、配列番号402、404および417；それぞれ、配列番号402、409および413；それぞれ、配列番号402、404および418；それぞれ、配列番号402、404および419；それぞれ、配列番号402、404および420；またはそれぞれ、配列番号402、404および421のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号433、435および437のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、405、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、406、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、414、432、434および436；それぞれ、配列番号402、407、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、415、432、434および436；それぞれ、配列番号402、408、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、416、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、417、432、434および436；それぞれ、配列番号402、409、413、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、418、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、419、432、434および436；それぞれ、配列番号402、404、420、432、434および436；またはそれぞれ、配列番号402、404、421、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号323～336のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99

10

20

30

40

50

%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Lは、配列番号3 4 1もしくは3 4 2のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも9 0、9 2、9 4、9 6、9 8もしくは9 9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号3 2 3および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 4および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 5および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 6および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 7および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 8および3 4 1；それぞれ、配列番号3 2 9および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 0および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 1および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 2および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 3および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 4および3 4 1；それぞれ、配列番号3 3 5および3 4 1；またはそれぞれ、配列番号3 3 6および3 4 1のアミノ酸配列を含む。

10

【0 1 1 6】

一部の実施形態では、抗C S F 1 R結合部分は、重鎖相補性決定領域1 (H C D R 1)、H C D R 2およびH C D R 3を含む重鎖可変領域 (V H) と、軽鎖相補性決定領域1 (L C D R 1)、L C D R 2およびL C D R 3を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含み、(i) H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3は、それぞれ、配列番号4 0 3、4 7 8および4 7 9のアミノ酸配列を含み、かつ (i i) L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3は、それぞれ、配列番号4 3 2、4 3 4および4 3 6、またはそれぞれ、配列番号4 3 3、4 3 5および4 3 7のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3は、それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 0および4 2 2；それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 0および4 2 3；それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 1および4 2 2；またはそれぞれ、配列番号4 0 3、4 1 2および4 2 2のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3は、それぞれ、配列番号4 3 2、4 3 4および4 3 6のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3は、それぞれ、配列番号4 3 3、4 3 5および4 3 7のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3は、それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 0、4 2 2、4 3 3、4 3 5および4 3 7；それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 0、4 2 3、4 3 3、4 3 5および4 3 7；それぞれ、配列番号4 0 3、4 1 1、4 2 2、4 3 3、4 3 5および4 3 7；またはそれぞれ、配列番号4 0 3、4 1 2、4 2 2、4 3 3、4 3 5および4 3 7のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Hは、配列番号3 3 7～3 4 0のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも9 0、9 2、9 4、9 6、9 8もしくは9 9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Lは、配列番号3 4 1もしくは3 4 2のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも9 0、9 2、9 4、9 6、9 8もしくは9 9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号3 3 7および3 4 2；それぞれ、配列番号3 3 8および3 4 2；それぞれ、配列番号3 3 9および3 4 2；またはそれぞれ、配列番号3 4 0および3 4 2のアミノ酸配列を含む。

20

30

【0 1 1 7】

一部の実施形態では、抗C C R 2結合部分は、重鎖相補性決定領域1 (H C D R 1)、H C D R 2およびH C D R 3を含む重鎖可変領域 (V H) と、軽鎖相補性決定領域1 (L C D R 1)、L C D R 2およびL C D R 3を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含み、H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3は、それぞれ、配列番号4 4 6、4 4 7、4 4 8、4 5 4、4 5 5および4 5 6のアミノ酸配列を含み、(i) V Hは、配列番号4 8 0のアミノ酸配列を含まないか、または (i i) V Lは、配列番号4 8 1のアミノ酸配列を含まない。一部の実施形態では、V Hは、配列番号3 4 3もしくは3 4 4のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも9 0、9 2、9 4、9 6、9 8もしくは9 9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Lは、配列番号3 4 5のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも9 0、9 2、9 4、9 6、9 8もしくは9 9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Hおよび

40

50

V L は、それぞれ、配列番号 3 4 3 および 3 4 5 ; またはそれぞれ、配列番号 3 4 4 および 3 4 5 のアミノ酸配列を含む。

【0118】

一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および抗 C C R 2 結合部分は、独立して、全長抗体（例えば、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な重鎖および少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な軽鎖）または抗原結合性断片（例えば、F a b、F (a b ')₂、F v、s c F v、単ドメイン抗体またはディアボディ (d A b) を含む抗体）である。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および／または抗 C C R 2 結合部分は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 またはその断片から選択される重鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、第 1 の重鎖定常領域（例えば、第 1 の F c 領域）を含み、抗 C C R 2 結合部分は、第 2 の重鎖定常領域（例えば、第 2 の F c 領域）を含み、第 1 の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第 1 の重鎖定常領域と第 2 の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する 1 つもしくは複数の変異を含み、かつ／または第 2 の重鎖定常領域は、天然に存在する重鎖定常領域と比較して、第 2 の重鎖定常領域と第 1 の重鎖定常領域とのヘテロ二量体化を増大する 1 つもしくは複数の変異を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および／または抗 C C R 2 結合部分は、カッパもしくはラムダの軽鎖定常領域またはその断片から選択される軽鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗 C C R 2 結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分は、ラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含み、抗 C C R 2 結合部分は、カッパ軽鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 結合部分および抗 C C R 2 結合部分は、共通の軽鎖可変領域を有する。

【0119】

一部の実施形態では、多特異性分子は、C S F 1 R に一価性で結合し、かつ／または C C R 2 に一価性で結合し、任意選択により、多特異性分子は、C S F 1 R に一価性で結合し、かつ C C R 2 に一価性で結合する。一部の実施形態では、多特異性分子は、C C R 2 の存在下で C S F 1 R を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C S F 1 R および C C R 2 の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において C S F 1 R の活性（例えば、C S F 1 R シグナル伝達、例えば、C S F - 1 誘導 C S F 1 R シグナル伝達）を、例えば、少なくとも 4 0、5 0、6 0、7 0、8 0 または 9 0 % 低減する。一部の実施形態では、多特異性分子は、C C R 2 の非存在下で C S F 1 R を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C S F 1 R を発現するが、C C R 2 を発現しない場合、多特異性分子は、C S F 1 R の活性（例えば、C S F 1 R シグナル伝達、例えば、C S F - 1 誘導 C S F 1 R シグナル伝達）を低減しないか、または C S F 1 R の活性を 2、4、6、8、1 0 もしくは 1 5 % 以下しか低減しない。一部の実施形態では、多特異性分子は、C S F 1 R の存在下で C C R 2 を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C C R 2 および C S F 1 R の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞において C C R 2 の活性を、例えば、少なくとも 4 0、5 0、6 0、7 0、8 0 または 9 0 % 低減する。一部の実施形態では、多特異性分子は、C S F 1 R の非存在下で C C R 2 を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上で C C R 2 を発現するが、C S F 1 R を発現しない場合、多特異性分子は、C C R 2 の活性を低減しないか、または C C R 2 の活性を 2、4、6、8、1 0 もしくは 1 5 % 以下しか低減しない。

【0120】

一部の実施形態では、多特異性分子は、T G F - ベータ阻害剤をさらに含む。一部の実施形態では、例えば、図 2 6 B について実施例 2 0 で説明される方法を使用して測定したとき、T G F - ベータ阻害剤は、T G F - ベータ 1、T G F - ベータ 3、または T G F - ベータ 1 および T G F - ベータ 3 の両方を阻害する。一実施形態では、例えば、図 2 6 B について実施例 2 0 で説明される方法を使用して測定したとき、T G F - ベータ阻害剤は

、TGF-ベータ1、TGF-ベータ2、TGF-ベータ3、TGF-ベータ1およびTGF-ベータ3の両方、またはTGF-ベータ1、TGF-ベータ2およびTGF-ベータ3を阻害する。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGF-ベータ受容体ポリペプチド（例えば、TGF-ベータ受容体の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1ポリペプチド（例えば、TGFBR1ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）、TGFBR2ポリペプチド（例えば、TGFBR2ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）またはTGFBR3ポリペプチド（例えば、TGFBR3ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）のうちの1、2つまたはすべてを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号95、96、97、120、121もしくは122の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号104もしくは105のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR2ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR2の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号98、99、123もしくは124の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号100、101、102および103からなる群から選択されるアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR3ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR3の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号106、107、125もしくは126の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号108のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ホモ二量体を形成する2つのTGF-ベータ受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ホモ二量体を形成する2つのTGFBR1ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ホモ二量体を形成する2つのTGFBR2ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ホモ二量体を形成する2つのTGFBR3ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する2つのTGF-ベータ受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ヘテロ二量体を形成するTGFBR1ポリペプチドおよびTGFBR2ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ヘテロ二量体を形成するTGFBR1ポリペプチドおよびTGFBR3ポリペプチドを含む。一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、ヘテロ二量体を形成するTGFBR2ポリペプチドおよびTGFBR3ポリペプチドを含む。

【0121】

一実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、第1のTGF-ベータ受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-ベータ受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、多特異性分子は、第1のFc領域（例えば、第1のCH1-Fc領域）および第2のFc領域（例えば

10

20

30

40

50

、第2のCH1-Fc領域)を含み、任意選択により、(i)第1のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第1のFc領域(例えば、第1のCH1-Fc領域)、例えば、第1のFc領域(例えば、第1のCH1-Fc領域)のC末端に連結されており、かつ(ii)第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第2のFc領域(例えば、第2のCH1-Fc領域)、例えば、第2のFc領域(例えば、第2のCH1-Fc領域)のC末端に連結されている。一実施形態では、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一実施形態では、第1または第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2またはTGFBR3の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2の細胞外ドメインを含む。一実施形態では、多特異性分子は、図35Aまたは35Bの構成を有する。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号192のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号193のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号192のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号195のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号194のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号193のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号194のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号195のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。

【0122】

一実施形態では、TGF-β阻害剤は、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドを含む。一実施形態では、多特異性分子は、重鎖定常領域1(CH1)および軽鎖定常領域(CL)を含み、任意選択により、(i)第1のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CH1、例えば、CH1のN末端に連結されており、かつ(ii)第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CL、例えば、CLのN末端に連結されている。一実施形態では、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一実施形態では、第1または第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2またはTGFBR3の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2の細胞外ドメインを含む。一実施形態では、多特異性分子は、図35Cまたは35Dの構成を有する。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号196のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号198のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号196のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号199のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号197のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号198のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なく

10

20

30

40

50

とも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。一実施形態では、多特異性分子は、配列番号197のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)および配列番号199のアミノ酸配列(またはそれと実質的に同一の配列、例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含む。

【0123】

一部の実施形態では、多特異性分子は、抗PD-L1結合部分をさらに含む。一部の実施形態では、抗PD-L1結合部分は、本明細書で開示される抗PD-L1抗体分子を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1結合部分は、PD-L1を阻害する。一部の実施形態では、抗PD-L1結合部分は、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含み、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号461、462、463、467、468および469のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号346のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VLは、配列番号347のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号346および347のアミノ酸配列を含む。

【0124】

一部の実施形態では、多特異性分子は、IL-2分子をさらに含む。一部の実施形態では、IL-2分子は、本明細書で開示されるIL-2分子、例えば、配列番号237もしくは238のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)を含むIL-2分子である。

【0125】

一部の実施形態では、多特異性分子は、1つもしくは複数のCDR(例えば、1、2または3つのCDR)、1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)重鎖可変領域、1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)軽鎖可変領域、表25で開示されるアミノ酸配列の重鎖もしくは軽鎖、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、1つもしくは複数のCDR(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個のCDR)、1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)重鎖可変領域、1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)軽鎖可変領域、表34もしくは表28で開示される多特異性分子の1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)重鎖および/または1つもしくは複数の(例えば、1または2つの)軽鎖を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、表34または表28で開示される多特異性分子を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、表34で開示される分子10~86のいずれかであるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、表34で開示されるBIM0648またはBIM0652であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、表28で開示される分子10~86のいずれかであるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、表28で開示される分子BIM0204、BIM0205、BIM0206、BIM0207、BIM0208、BIM0209、BIM0210、BIM0211、BIM0542、BIM0543、BIM0544、BIM0545、BIM0546、BIM0547、BIM0548、BIM0549、BIM0550、BIM0551、BIM0552、BIM0553、BIM0554、BIM0555、BIM0556、BIM0566およびBIM0567であるか、またはそれを含む。

【0126】

一部の実施形態では、多特異性分子は、図12A~12Jのいずれかで示される構成を

有する。

一態様では、(i) 抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)；(ii) 抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)；および(iii) TGF-β受容体阻害剤を含む多特異性分子が本明細書で開示される。一部の実施形態では、多特異性分子は、以下の特性：

(i) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合が、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

10

(ii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞への結合についてのEC50の60、50、40、30、20または10%以下である；

(iii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、多特異性分子のCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50の50、40、30、20、10または5%以下である；

20

(iv) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図5について実施例6で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、T細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)またはランゲルハンス細胞と比較して、腫瘍関連マクロファージ(TAM)または骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)に優先的に結合し、例えば、多特異性分子のTAMまたはMDSCへの結合が、多特異性分子のT細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)またはランゲルハンス細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

30

(v) 例えば、トランスウェルプレート遊走アッセイを使用して測定したとき、例えば、図2について実施例3で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、単球遊走、例えば単球走化性タンパク質1(MCP1)誘導単球遊走を阻害し、例えば、MCP1誘導単球遊走を少なくとも40、50、60または70%低減する；

(vi) 例えば、細胞増殖MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図3Bについて実施例4で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、マクロファージ、例えば、骨髄系由来マクロファージの増殖、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を阻害し、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を少なくとも50、60、70または80%低減する；

40

(vii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図4について実施例5で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、単球、例えば、骨髄系由来単球の分化、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を2、4、6、8または10%以下しか低減しない；

(viii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図6について実施例7で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、in vivoで、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCを枯渇させ、例えば、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCの数を少なくとも80、85、90、9

50

5、99または99.5%低減する；

(ix) 例えば、免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図7Bおよび7Dについて実施例8で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞を枯渇させないか、または実質的に枯渇させず、例えば、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞の数を4、6、8、10または15%以下しか低減しない；

(x) 例えば、フローサイトメトリー分析または免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図21について説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、TAM上でのCD86またはMHCクラスII発現を増大する；

(xi) 例えば、細胞生存率MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図8Aについて実施例9で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を5、10または15%以下しか低減しない；

(xii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図9について実施例10で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*でCD8+T細胞腫瘍浸潤を増大し、例えば、腫瘍におけるCD3+T細胞中のCD8+T細胞%を少なくとも1.5、2または2.5倍増大する；

(xiii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Aについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるTreg頻度を低減し、例えば、腫瘍におけるTreg頻度を少なくとも15、20、25または30%低減する；

(xiv) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Bについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を増大し、例えば、腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を少なくとも2.5、3、3.5、4または4.5倍増大する；

(xv) 例えば、図11Aおよび11Bについて実施例12、または図23について実施例19で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、腫瘍成長を低減し、腫瘍保有動物の生存を増大し、かつ/または抗腫瘍免疫メモリーを向上する；

(xvi) 例えば、図39Bおよび39Dについて実施例28で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、中間単球または非古典的単球と比較して、古典的単球に優先的に結合する；または

(xvii) 例えば、図40A~40Fについて実施例28で説明される方法を使用して測定したとき、多特異性分子が、TGFβの活性を、例えば、少なくとも30、40、50、60、70、80または90%低減する

のうちの1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個またはそれよりも多く）を有する。

【0127】

一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含み、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、474、475、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2およびHCDR3は、それぞれ、配列番号402、476および477のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、405、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、413、432、434および

10

20

30

40

50

436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、406、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、414、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、407、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、415、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、408、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、416、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、417、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、409、413、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、418、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、419、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、420、432、434および436のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3は、それぞれ、配列番号402、404、421、432、434および436のアミノ酸配列を含む。

【0128】

一部の実施形態では、VHは、配列番号323～336のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号324のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHは、配列番号129のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VLは、配列番号341のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VLは、配列番号130のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号324および341、それぞれ、配列番号323および341、それぞれ、配列番号325および341、それぞれ、配列番号326および341、それぞれ、配列番号327および341、それぞれ、配列番号328および341、それぞれ、配列番号329および341、それぞれ、配列番号330および341、それぞれ、配列番号331および341、それぞれ、配列番号332および341、それぞれ、配列番号333および341、それぞれ、配列番号334および341、それぞれ、配列番号335および341、またはそれぞれ、配列番号336および341のアミノ酸配列を含む。

【0129】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号127のアミノ酸配列、またはそれと

少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号１２８のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。

【０１３０】

一部の実施形態では、抗ＣＳＦ１Ｒ結合部分は、重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４０３、４７８、４７９、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４０３、４１１、４２２、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４０３、４１０、４２２、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４０３、４１０、４２３、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４０３、４１２、４２２、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む。

【０１３１】

一部の実施形態では、ＶＨは、配列番号３３７～３４０のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０、９２、９４、９６、９８もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、ＶＨは、配列番号３３９のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＶＨは、配列番号１３８のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＶＬは、配列番号１３９もしくは３４２のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０、９２、９４、９６、９８もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、ＶＬは、配列番号１３９のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＶＬは、配列番号１４０のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＶＨおよびＶＬは、それぞれ、配列番号３３９および１３９、それぞれ、配列番号３３７および３４２、それぞれ、配列番号３３８および３４２、それぞれ、配列番号３３９および３４２、またはそれぞれ、配列番号３４０および３４２のアミノ酸配列を含む。

【０１３２】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号１３６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号１３７のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも８０、８５、９０もしくは９５％の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。

【０１３３】

一部の実施形態では、抗ＣＣＲ２結合部分は、重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３は、それぞれ、配列番号４４６、４４７、４４８、４５４、４５５および４５６のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＶＨは、配列番号４８０のアミノ酸配列を含まない。一部の実施

形態では、V Lは、配列番号481のアミノ酸配列を含まない。一部の実施形態では、V Hは、配列番号480のアミノ酸配列を含まず、V Lは、配列番号481のアミノ酸配列を含まない。

【0134】

一部の実施形態では、V Hは、配列番号343もしくは344のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、V Hは、配列番号343のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Hは、配列番号133のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Lは、配列番号345のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V Lは、配列番号272のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号343および345、またはそれぞれ、配列番号344および345のアミノ酸配列を含む。

10

【0135】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号131のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号132のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号373のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号134のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。

20

【0136】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号127のアミノ酸配列、配列番号131のアミノ酸配列、配列番号373のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号136のアミノ酸配列、配列番号131のアミノ酸配列、配列番号373のアミノ酸配列を含む。

30

【0137】

一部の実施形態では、抗CSF1R抗体分子は、CSF1Rに一価性で結合する。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、CCR2に一価性で結合する。一部の実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rに一価性で結合し、かつCCR2に一価性で結合する。一部の実施形態では、多特異性分子は、CCR2の存在下でCSF1Rを阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCSF1RおよびCCR2の両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞においてCSF1Rの活性（例えば、CSF1Rシグナル伝達、例えば、CSF-1誘導CSF1Rシグナル伝達）を、例えば、少なくとも40、50、60、70、80または90%低減する。一部の実施形態では、多特異性分子は、CCR2の非存在下でCSF1Rを阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCSF1Rを発現するが、CCR2を発現しない場合、多特異性分子は、CSF1Rの活性（例えば、CSF1Rシグナル伝達、例えば、CSF-1誘導CSF1Rシグナル伝達）を低減しないか、またはCSF1Rの活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない。

40

【0138】

一部の実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rの存在下でCCR2を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCCR2およびCSF1Rの両方を発現する場合、多特異性分子は、細胞においてCCR2の活性を、例えば、少なくとも40、50、60、

50

70、80または90%低減する。一部の実施形態では、多特異性分子は、CSF1Rの非存在下でCCR2を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCCR2を発現するが、CSF1Rを発現しない場合、多特異性分子は、CCR2の活性を低減しないか、またはCCR2の活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない。

【0139】

一部の実施形態では、例えば、図26Bについて実施例20で説明される方法を使用して測定したとき、TGF-β阻害剤は、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β1およびTGF-β3の両方、またはTGF-β1、TGF-β2およびTGF-β3を阻害する。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β受容体ポリペプチド（例えば、TGF-β受容体の細胞外ドメイン、またはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR1ポリペプチド（例えば、TGFBR1ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）、TGFBR2ポリペプチド（例えば、TGFBR2ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）またはTGFBR3ポリペプチド（例えば、TGFBR3ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）のうちの1、2つまたはすべてを含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR1ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、(i) TGFBR1の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、(ii) 配列番号95、96、97、120、121もしくは122の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、または(iii) 配列番号104もしくは105のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。

【0140】

一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR2ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、(i) TGFBR2の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、(ii) 配列番号98、99、123もしくは124の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、または(iii) 配列番号100、101、102および103からなる群から選択されるアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。

【0141】

一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR3ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、(i) TGFBR3の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、(ii) 配列番号106、107、125もしくは126の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、または(iii) 配列番号108のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む。

【0142】

一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、ホモ二量体を形成する2つのTGF-β受容体ポリペプチドを含み、任意選択により、TGF-β阻害剤は、(i) ホモ二量体を形成する2つのTGFBR1ポリペプチド、(ii) ホモ二量体を形成する2つのTGFBR2ポリペプチド、または(iii) ホモ二量体を形成する2つのTGFBR3ポリペプチドを含む。

【0143】

一部の実施形態では、TGF-β受容体阻害剤は、ヘテロ二量体を形成する2つのTGF-β受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、TGF-β受容体阻害剤は、(i)ヘテロ二量体を形成するTGFBR1ポリペプチドおよびTGFBR2ポリペプチド、(ii)ヘテロ二量体を形成するTGFBR1ポリペプチドおよびTGFBR3ポリペプチド、または(iii)ヘテロ二量体を形成するTGFBR2ポリペプチドおよびTGFBR3ポリペプチドを含む。

【0144】

一部の実施形態では、TGF-β受容体阻害剤は、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドを含む。

一部の実施形態では、多特異性分子は、第1のFc領域（例えば、第1のCH1-Fc領域）および第2のFc領域（例えば、第2のCH1-Fc領域）を含む。一部の実施形態では、(i)第1のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第1のFc領域（例えば、第1のCH1-Fc領域）、例えば、第1のFc領域（例えば、第1のCH1-Fc領域）のC末端に連結されており、かつ(ii)第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、第2のFc領域（例えば、第2のCH1-Fc領域）、例えば、第2のFc領域（例えば、第2のCH1-Fc領域）のC末端に連結されている。一部の実施形態では、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一部の実施形態では、第1または第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2またはTGFBR3の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2の細胞外ドメインを含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、図35Aまたは35Bの構成を有する。

【0145】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号192のアミノ酸配列および配列番号193のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号192のアミノ酸配列および配列番号195のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号194のアミノ酸配列および配列番号193のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号194のアミノ酸配列および配列番号195のアミノ酸配列を含む。

【0146】

一部の実施形態では、多特異性分子は、重鎖定常領域1(CH1)および軽鎖定常領域(CL)を含む。一部の実施形態では、(i)第1のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CH1、例えば、CH1のN末端に連結されており、かつ(ii)第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、例えば、リンカーを介して、CL、例えば、CLのN末端に連結されている。一部の実施形態では、第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。一部の実施形態では、第1または第2のTGF-β受容体ポリペプチドは、TGFBR1、TGFBR2またはTGFBR3の細胞外ドメイン、例えば、TGFBR2の細胞外ドメインを含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、図35Cまたは35Dの構成を有する。

【0147】

一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号196のアミノ酸配列および配列番号198のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号196のアミノ酸配列および配列番号199のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号197のアミノ酸配列および配列番号198のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、配列番号197のアミノ酸配列および配列番号199のアミノ酸配列を含む。

【0148】

一部の実施形態では、TGF阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）、または抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR

10

20

30

40

50

2抗体分子)に連結されている。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分および／または抗CCR2結合部分は、Fc領域を含み、TGF阻害剤は、例えば、リンカーを介して、Fc領域、例えば、Fc領域のC末端に連結されている。一部の実施形態では、多特異性分子は、第1のTGF-ベータ阻害剤および第2のTGF-ベータ阻害剤を含み、第1のTGF-ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)に連結されており、第2のTGF-ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)に連結されている。一部の実施形態では、抗CSF1R結合部分は、第1のFc領域を含み、抗CCR2結合部分は、第2のFc領域を含み、多特異性分子は、第1のTGF-ベータ阻害剤および第2のTGF-ベータ阻害剤を含み、第1のTGF-ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、第1のFc領域、例えば、第1のFc領域のC末端に連結されており、第2のTGF-ベータ阻害剤は、例えば、リンカーを介して、第2のFc領域、例えば、第2のFc領域のC末端に連結されている。

10

【0149】

一部の実施形態では、(i)抗CSF1R結合部分は、第1の軽鎖および第1の重鎖を含み、第1の重鎖は、第1のFc領域を含み、第1のFc領域のC末端は、TGFBR2の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)に連結されており、(ii)抗CCR2結合部分は、第2の軽鎖および第2の重鎖を含み、第2の重鎖は、第2のFc領域を含み、第2のFc領域のC末端は、TGFBR2の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列)に連結されている。一部の実施形態では、多特異性分子は、図12Bで示される構成を有する。

20

【0150】

一部の実施形態では、多特異性分子は、表34または表28で開示される分子を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、図39Fまたは12A~12Jのいずれかで示される構成を有するか、またはそれを含む。

【0151】

一部の実施形態では、本明細書で開示される多特異性分子は、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を誘導する。

一部の実施形態では、本明細書で開示される多特異性分子は、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を誘導しない。

30

【0152】

別の態様では、本明細書で開示される多特異性分子(例えば、抗体)をコードする単離された核酸分子が本明細書で提供される。

別の態様では、本明細書で説明される多特異性分子のいずれかをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同の(例えば、それと少なくとも95%~99.9%同一の)ヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子が本明細書で提供される。

【0153】

別の態様では、本明細書で説明される核酸分子のうちの1つまたは複数を含むベクター、例えば、発現ベクターが本明細書で提供される。

40

別の態様では、本明細書で説明される核酸分子または本明細書で説明されるベクターを含む細胞、例えば、宿主細胞が本明細書で提供される。

【0154】

別の態様では、本明細書で説明される多特異性分子を作製、例えば、産生する方法であって、本明細書で説明される細胞、例えば、宿主細胞を好適な条件、例えば、遺伝子発現および／またはヘテロ二量体化に好適な条件下で培養するステップを含む方法が本明細書で提供される。

【0155】

別の態様では、本明細書で説明される多特異性分子、および薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

50

別の態様では、過剰増殖性障害、がん、線維性障害もしくは状態、炎症性障害もしくは状態、または自己免疫障害を処置する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、障害は、過剰増殖性障害、例えば、過剰増殖性結合組織障害（例えば、過剰増殖性線維性疾患）である。一実施形態では、線維性（例えば、過剰増殖性線維性）疾患は、多システム性または臓器特異性である。例示的な線維性疾患には、多システム性障害（例えば、全身性硬化症、多巣性線維性硬化症、骨髄移植レシピエントにおける強皮症性移植片対宿主病、腎性全身性線維症、強皮症）および臓器特異性障害（例えば、肺、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、皮膚および他の臓器の線維症）が含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、線維性疾患は、肝線維症（例えば、肝硬変、NASHおよび本明細書で説明される他の状態）、肺線維症（例えば、IPF）、腎線維症または骨髄の線維症（例えば、骨髄線維症）から選択される。

10

【0156】

別の態様では、対象においてがんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書で説明される多特異性分子を投与するステップを含み、多特異性分子が、がんを処置するのに有効な量で投与される、方法が、本明細書で提供される。

【0157】

一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍がんまたは転移病変である。一部の実施形態では、固形腫瘍がんは、膵がん（例えば、膵臓腺癌）、乳がん、結腸直腸がん、肺がん（例えば、小細胞または非小細胞肺がん）、皮膚がん（例えば、黒色腫）、卵巣がん、肝がん、脳がん（例えば、神経膠腫）、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、腎がん、中皮がん、甲状腺がんまたは子宮がんのうちの1つまたは複数である。

20

【0158】

一部の実施形態では、方法は、第2の治療的処置を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、第2の治療的処置は、治療剤（例えば、化学療法剤、生物剤、ホルモン治療）、放射線照射または手術を含む。一部の実施形態では、治療剤は、化学療法剤または生物剤から選択される。一部の実施形態では、治療剤は、チェックポイント阻害剤である。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体（例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブ）、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIM3抗体、抗LAG3抗体、抗CD160抗体、抗2B4抗体、抗CD80抗体、抗CD86抗体、抗B7-H3（CD276）抗体、抗B7-H4（VTCN1）抗体、抗HVEM（TNFRSF14またはCD270）抗体、抗BTLA抗体、抗KIR抗体、抗MHCクラスI抗体、抗MHCクラスII抗体、抗GAL9抗体、抗VISTA抗体、抗BTLA抗体、抗TIGIT抗体、抗LAIR1抗体および抗A2aR抗体からなる群から選択される。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗PD1抗体である。

30

【0159】

一態様では、対象においてがんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、抗PD1抗体と組み合わせた、有効量の本明細書で説明される多特異性分子（例えば、本明細書で説明される抗CSF1R／抗CCR2多特異性分子）を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

40

【0160】

一態様では、本発明は、医薬としての使用のための本発明の多特異性分子、本発明の抗体分子、本発明の核酸分子、本発明のベクター、本発明の細胞、または本発明の医薬組成物に関する。

【0161】

一態様では、本発明は、がんの処置における医薬としての使用のための本発明の多特異性分子、本発明の抗体分子、本発明の核酸分子、本発明のベクター、本発明の細胞、または本発明の医薬組成物に関する。

【0162】

一態様では、線維性疾患または障害の処置を必要とする対象において線維性疾患または

50

障害を処置する方法であって、対象に、有効量の本明細書で開示される多特異性分子を投与し、それによって、線維性疾患または障害を処置するステップを含む方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、線維性疾患または障害は、肺、肝臓、心臓もしくは血管系、腎臓、脾臓、皮膚、胃腸管、骨髄もしくは造血組織、神経系、眼またはその組合せの線維性疾患または障害である。一部の実施形態では、線維性疾患または障害は、肺線維症（例えば、特発性肺線維症（IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis））または肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH: Nonalcoholic steatohepatitis））である。

【0163】

一部の実施形態では、線維性状態の処置は、組織線維症の形成もしくは沈着のうちの1つもしくは複数を低減もしくは阻害すること；線維性病変の大きさ、細胞充実性（例えば、線維芽細胞または免疫細胞数）、組成もしくは細胞含量を低減すること；線維性病変のコラーゲンもしくはヒドロキシプロリン含量を低減すること；線維形成性タンパク質の発現もしくは活性を低減すること；炎症性応答と関連する線維症を低減すること；線維症と関連する体重減少を低下すること；または生存を増大することを含む。

【0164】

一部の実施形態では、線維性疾患または障害は、肺線維症である。一実施形態では、線維性疾患または障害は、特発性である。他の実施形態では、線維性疾患または障害は、疾患（例えば、感染性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性もしくはがん性疾患および／または結合性疾患）；毒素；傷害（例えば、環境ハザード（例えば、アスベスト、炭じん、多環芳香族炭化水素）、喫煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法または放射線照射）またはその組合せと関連している（例えば、それに続発性である）。

【0165】

一態様では、肝疾患または障害の処置を必要とする対象において肝疾患または障害を処置する方法であって、対象に、有効量の本明細書で開示される多特異性分子を投与し、それによって、肝疾患または障害を処置するステップを含む方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、肝疾患または障害は、肝臓の機能または生理に影響を及ぼす線維性障害または結合組織障害である。一実施形態では、線維性障害または結合組織障害は、全身性（全身に影響を及ぼす）、多臓器性または臓器特異性（例えば、肝特異性）であり得る。線維性肝障害の例には、肝線維症（liver fibrosis/hepatic fibrosis）、肝硬変、および肝臓における細胞外基質タンパク質、例えば、コラーゲンの蓄積に関連する任意の障害、肝臓瘢痕ならびに／または異常な肝血管系が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、肝疾患または障害は、肝硬変である。肝硬変は、再生結節（修復プロセスの結果としての）を含む肝線維症の末期であると考えられ、典型的に肝血管系の歪みを伴う。他の実施形態では、肝疾患または障害は、肝がんである。肝がんの例には、肝細胞癌（HCC: hepatocellular carcinoma）、原発性肝臓細胞癌、肝細胞腫、線維層板型癌、限局性結節性過形成、胆管肉腫、肝内胆管がん、血管肉腫（angiosarcoma）または血管肉腫（hemangiosarcoma）、肝腺腫、肝血管腫、肝血腫（hepatic hamartoma）、肝芽腫、乳児血管内皮腫（infantile hemangioendothelialoma）、肝臓の混合腫瘍、間葉組織の腫瘍、および肝臓の肉腫が含まれるが、これらに限定されない。また、肝がんは、非肝がん、例えば、乳がん、結腸直腸がん、食道がん、腎臓または腎がん、肺がん、卵巣がん、脾がん、直腸がん、皮膚がん（例えば、黒色腫）、胃がん（gastric cancer）または胃がん（stomach cancer）（胃腸管がんを含む）および子宮がんの転移と関連付けられ得る。一実施形態では、肝疾患または障害は、HCCである。ある特定の実施形態では、肝疾患または障害は、非限定的に、肝炎症または損傷；ウイルス（例えば、慢性ウイルス）感染（例えば、B型肝炎、C型肝炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス（デルタ型肝炎ウイルス）、E型肝炎ウイルス、エプスタイン・バーアデノウイルスまたはサイトメガロウイルス；または寄生虫感染、例えば、住血吸虫症）；アルコール依存症；脂肪性肝疾患；

10

20

30

40

50

代謝障害（例えば、ヘモクロマトーシス（hemachromatosis）、糖尿病、肥満、高血圧、脂質異常症、ガラクトース血症または糖原病）；自己免疫障害（例えば、自己免疫性肝炎（AIH:autoimmune hepatitis）、自己免疫性肝疾患、ルポイド肝炎、全身性エリテマトーデス、原発性胆汁性肝硬変（PBC:primary biliary cirrhosis）、強皮症または全身性硬化症（systemic sclerlosis））；炎症性肝障害（例えば、脂肪性肝炎、原発性硬化性胆管炎（PSC:primary sclerosing cholangitis）、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患）；遺伝性または先天性肝疾患（例えば、ウィルソン病、ジルベール病、バイラー症候群、グリーンランド・エスキモー家族性胆汁うっ滞症、ツェルヴェーガー症候群、アラジール症候群（ALGS:Alagilles syndrome）、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC:progressive familial intrahepatic cholestasis）、アルファ1アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症、インド小児肝硬変または遺伝性ヘモクロマトーシス）；および肝傷害（例えば、薬物毒性、アルコール依存症、虚血、栄養失調または身体的外傷）を含む1つまたは複数の傷害によって引き起こされる。一実施形態では、肝疾患または障害は、脂肪肝（またはFLD）、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD:non-alcoholic fatty liver disease）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性脂肪性肝炎、単純脂肪症、ライ症候群、および肝臓細胞における脂質の異常な保持を伴う任意の障害である。

【0166】

一態様では、炎症性障害または状態の処置を必要とする対象において炎症性障害または状態を処置する方法であって、対象に、有効量の本明細書で開示される多特異性分子を投与し、それによって、炎症性障害または状態を処置するステップを含む方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、炎症性障害または状態は、腎臓における炎症性障害または状態である。一実施形態では、炎症性障害または状態は、ループス腎炎である。

【0167】

別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で説明される方法および材料と同様または同等の方法および材料は、本発明の実施または試験において使用され得るが、好適な方法および材料は、以下に説明される。本明細書で挙げられるすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。不一致の場合、定義を含む本明細書が優先する。加えて、材料、方法および例は、単に例示であり、限定であるとは意図されない。

【0168】

本発明の他の特色および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含有する。カラー図面を含む本特許または特許出願公開のコピーは、請求および必要な料金の支払いに応じて、特許庁により提供される。

【図面の簡単な説明】

【0169】

【図1】フロー分析によって決定された、mCCR2（円）、mCSF1R（正方形）、またはmCCR2およびmCSF1Rの両方（三角形）を発現する一過性にトランスフェクトしたExp iCHO細胞への、漸増濃度のUniTI-01のin vitroでの結合。図1において、蛍光パーセント（%）は、試験された抗体濃度に対してプロットされる。

【図2】トランズウェル細胞培養系における骨髓系由来単球のMCP-1依存細胞遊走に対する、漸増濃度のアイソタイプ対照（mIgG2a）、抗マウスCCR2モノクローナル抗体（aCCR2）またはUniTI-01の効果。

【図3A】in vitroでの骨髓系由来単球のマクロファージへのmCSF-1依存

分化および増殖に対する、漸増濃度のUniTIE-01、抗マウスCSF1Rモノクローナル抗体(aCSF1R)またはアイソタイプ対照(mIgG2a)の効果。図3Aは、mCSF1の存在下での細胞培養の0日目または4日目における抗CCR2抗体および抗CSF1R抗体を用いた骨髓系細胞の染色を示す1対のフローサイトメトリープロットである。

【図3B】図3Bにおいて、増殖%は試験された各条件に関してプロットされる。すべての抗体は15 µg/mlで試験された。

【図4】骨髓系由来単球のmCSF-1依存分化および増殖に対するUniTIE-01、抗マウスCSF1Rモノクローナル抗体(aCSF1R)またはアイソタイプ対照(mIgG2a)の効果。すべての抗体は15 µg/mlで試験された。

【図5】フロー分析によって決定された、初代腫瘍内M-MDSCおよびM2様マクロファージへの、漸増濃度のUniTIE-01のin vitroでの結合。図5は、UniTIE-01を使用したCD206+マクロファージ、M-MDSC、好中球またはCD3+T細胞の染色を示すヒストグラムのパネルである。

【図6】EMT6およびMC38同系腫瘍モデルにおける腫瘍内骨髓性細胞集団に対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。

【図7A】EMT6同系腫瘍モデルにおけるクッパー細胞に対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Aおよび7Bは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した腫瘍および肝組織の免疫組織化学グラフである。図7Cおよび7Dは、それぞれ、腫瘍および肝組織のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7B】EMT6同系腫瘍モデルにおけるクッパー細胞に対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Aおよび7Bは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した腫瘍および肝組織の免疫組織化学グラフである。図7Cおよび7Dは、それぞれ、腫瘍および肝組織のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7C】EMT6同系腫瘍モデルにおけるクッパー細胞に対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Aおよび7Bは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した腫瘍および肝組織の免疫組織化学グラフである。図7Cおよび7Dは、それぞれ、腫瘍および肝組織のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7D】EMT6同系腫瘍モデルにおけるクッパー細胞に対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Aおよび7Bは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した腫瘍および肝組織の免疫組織化学グラフである。図7Cおよび7Dは、それぞれ、腫瘍および肝組織のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7E】小腸および腎臓における健康な組織マクロファージに対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Eおよび7Gは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した小腸および腎臓の免疫組織化学グラフである。図7Fおよび7Hは、それぞれ、小腸および腎臓のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7F】小腸および腎臓における健康な組織マクロファージに対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Eおよび7Gは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した小腸および腎臓の免疫組織化学グラフである。図7Fおよび7Hは、それぞれ、小腸および腎臓のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7G】小腸および腎臓における健康な組織マクロファージに対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Eおよび7Gは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した小腸および腎臓の免疫組織化学グラフである。図7Fおよび7Hは、それぞれ、小腸および腎臓のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図7H】小腸および腎臓における健康な組織マクロファージに対するUniTIE-01のin vivo投与の効果。図7Eおよび7Gは、それぞれ、抗体F4/80を用いて染色した小腸および腎臓の免疫組織化学グラフである。図7Fおよび7Hは、それぞれ、小腸および腎臓のF4/80陽性面積%を示すグラフである。

【図8A】in vitroでのCCR2陰性NFS-60細胞におけるCSF-1依存細胞生存に対するUniTIE-01の効果。図8Aにおいて、細胞生存率は、抗CCR2

10

20

30

40

50

／抗CSF1R二特異性抗体UniTI-01、二価単一特異性抗CSF1R抗体（aCSF1R）または一価単一特異性抗CSF1R抗体（単aCSF1R）に関して試験された抗体濃度に対してプロットされる。

【図8B】図8Bは、抗CCR2抗体および抗CSF1R抗体を用いたNFS-60細胞の染色、またはアイソタイプ対照抗体を用いたNFS-60細胞の染色を示す1対のフローサイトメトリープロットである。

【図9】EMT6モデルの腫瘍へのCD8+T細胞浸潤に対するUniTI-01のin vivo投与の効果。図9は、示された処置下での腫瘍におけるCD3+T細胞中のCD8+T細胞%を示すグラフである。

【図10A】MC38モデルの腫瘍におけるTreg頻度に対するUniTI-01のin vivo投与の効果。図10Aは、示された処置下での腫瘍におけるCD4+T細胞中のFOXP3+細胞%を示すグラフである。

【図10B】図10Bにおいて、腫瘍におけるCD8+T細胞／Treg比は、各処置に関してプロットされる。

【図11A】図11Aおよび11B：UniTI-01は、EMT6腫瘍モデルにおいて抗PD-L1抗体と組み合わせて処置した場合、抗腫瘍有効性、腫瘍縮小および向上した生存を示す。図11Aは、各処置に関する腫瘍体積を示すグラフのパネルである。図11Bは、示された処置下での生存パーセントを示すグラフである。図11C：UniTI-01は、MC38結腸モデルにおいて、抗CSF1R抗体よりも優れた抗PD-L1併用利益を示す。

【図11B】図11Aおよび11B：UniTI-01は、EMT6腫瘍モデルにおいて抗PD-L1抗体と組み合わせて処置した場合、抗腫瘍有効性、腫瘍縮小および向上した生存を示す。図11Aは、各処置に関する腫瘍体積を示すグラフのパネルである。図11Bは、示された処置下での生存パーセントを示すグラフである。図11C：UniTI-01は、MC38結腸モデルにおいて、抗CSF1R抗体よりも優れた抗PD-L1併用利益を示す。

【図11C-1】図11Cは、各処置に関する腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図11C-2】図11Cは、各処置に関する腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図11C-3】図11Cは、各処置に関する腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図12A】図12Aは、抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、重鎖およびカッパ軽鎖を含み、抗CCR2結合部分は、重鎖およびラムダ軽鎖を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、重鎖およびラムダ軽鎖を含み、抗CCR2結合部分は、重鎖およびカッパ軽鎖を含む。図12Bは、TGFβトラップと融合した抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、TGFβトラップは、TGFβ受容体2の2つの細胞外ドメインのホモ二量体を含む。図12Cおよび12Dは、抗PD-L1結合部分と融合した抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗PD-L1結合部分はscFvである。図12E～12Gは、1つまたは複数のIL-2分子と融合した抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、1つまたは複数のIL-2分子は、抗CSF1R結合部分または抗CCR2結合部分の軽鎖のC末端と融合する。図12Hは、抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、Fcと融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fabを含む。図12Iは、TGFβトラップをさらに含む抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R／抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fab

を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、抗CCR2結合部分のFcのC末端と融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、TGFB β トラップは、CH1およびFcと融合した第1のTGFB β ECDと、CLと融合した第2のTGFB β ECDとを含む。図12Jは、TGFB β トラップと融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、Fcと融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fabを含む。一実施形態では、TGFB β トラップは、抗CCR2結合部分のFcのC末端と融合した第1のTGFB β ECDと、抗CSF1R結合部分のFcのC末端と融合した第2のTGFB β ECDとを含む。

10

【図12B】図12Bは、TGFB β トラップと融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、TGFB β トラップは、TGFB β 受容体2の2つの細胞外ドメインのホモ二量体を含む。

【図12C】図12Cは、抗PD-L1結合部分と融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗PD-L1結合部分はscFvである。

【図12D】図12Dは、抗PD-L1結合部分と融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗PD-L1結合部分はscFvである。

20

【図12E】図12Eは、1つまたは複数のIL-2分子と融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、1つまたは複数のIL-2分子は、抗CSF1R結合部分または抗CCR2結合部分の軽鎖のC末端と融合する。

【図12F】図12Fは、1つまたは複数のIL-2分子と融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、1つまたは複数のIL-2分子は、抗CSF1R結合部分または抗CCR2結合部分の軽鎖のC末端と融合する。

【図12G】図12Gは、1つまたは複数のIL-2分子と融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、1つまたは複数のIL-2分子は、抗CSF1R結合部分または抗CCR2結合部分の軽鎖のC末端と融合する。

30

【図12H】図12Hは、抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、Fcと融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fabを含む。

【図12I】図12Iは、TGFB β トラップをさらに含む抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fabを含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、抗CCR2結合部分のFcのC末端と融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、TGFB β トラップは、CH1およびFcと融合した第1のTGFB β ECDと、CLと融合した第2のTGFB β ECDとを含む。

40

【図12J】図12Jは、TGFB β トラップと融合した抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体の例示的な構成を示す図である。一実施形態では、抗CSF1R/抗CCR2二特異性抗体は、抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む。一実施形態では、抗CSF1R結合部分は、Fcと融合した抗CSF1R scFvを含む。一実施形態では、抗CCR2結合部分は、Fcと融合した抗CCR2 Fabを含む。一実施形態では、TGFB β トラップは、抗CCR2結合部分のFcのC末端と融合した第1のTGFB β ECDと、抗CSF1R結合部分のFcのC末端と融合した第2のTGFB β ECDとを含む。

50

2 ECDと、抗CSF1R結合部分のFcのC末端と融合した第2のTGFR2 ECDとを含む。

【図13】図13は、抗CSF1R／抗CCR2抗体分子が腫瘍において免疫抑制性骨髓性細胞を低減し、かつ細胞傷害性T細胞の浸潤を増大し得ることを示す概略図である。

【図14】図14は、UniT1-01が、抗CSF1R処置と比較した場合、CSF1R発現破骨細胞を存続させることを示すグラフのパネルである。

【図15A-1】図15Aは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのM-MDSC数を示すグラフのパネルである。

【図15A-2】図15Aは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのM-MDSC数を示すグラフのパネルである。

【図15A-3】図15Aは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのM-MDSC数を示すグラフのパネルである。

【図15B-1】図15Bは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのTAM数を示すグラフのパネルである。

【図15B-2】図15Bは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのTAM数を示すグラフのパネルである。

【図15B-3】図15Bは、EMT6、MC38またはLLC1腫瘍を保有するマウスにおける腫瘍1mg当たりのTAM数を示すグラフのパネルである。

【図16】図16は、抗ラットIgG抗体および抗F4／80抗体を使用した組織の免疫組織化学染色を示すグラフのパネルである。

【図17】図17は、注射後の示された時点の脾臓、脳、肺、心臓、結腸、腎臓、骨、筋肉または腫瘍におけるUniT1-01の体内分布を示す棒グラフである。

【図18】図18は、抗CSF1R抗体および抗CCR2抗体を使用した腫瘍M-MDSCまたは腫瘍G-MDSCの染色を示すフローサイトメトリープロットのパネルである。

【図19A】図19Aは、抗CSF1R二価単一特異性抗体、抗CCR2二価単一特異性抗体またはUniT1-01を使用した腫瘍組織の免疫化学染色を示すグラフのパネルである。

【図19B】図19Bは、試験された各条件下でのCD3陽性面積%を示すグラフである。

【図20】図20は、試験された各条件下でのCD8陽性面積%、FoxP3陽性面積%またはCD8／Treg比を示すグラフのパネルである。

【図21】図21は、EMT6、MC38およびLLC1同系腫瘍モデルを使用したin vivo研究に基づく、抗CCR2二価単一特異性抗体、抗CSF1R二価単一特異性抗体およびUniT1-01の特性を比較したグラフである。

【図22A】UniT1-01は、腫瘍縮小を駆動し、かつ抑制性骨髓性細胞を枯渇させる。図22Aは、試験された各条件下でのCD45+細胞のうちのM-MDSC%（上段のパネル）またはCD45+細胞のうちのTAM%（下段のパネル）を示す1対のグラフである。

【図22B】図22Bは、試験された各条件下でのEMT6乳房腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。CT26およびMC38結腸腫瘍を保有するマウスと類似した結果が観察された。

【図23】UniT1-01／aPD-L1併用に関する持続的応答および免疫メモリー。図23の左のパネルは、EMTまたはCT26腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示す1対のグラフである。図23の右のパネルは、EMT腫瘍細胞およびCT26腫瘍細胞の両方を再び負荷したマウスの腫瘍体積を示す1対のグラフである。

【図24A】UniT1-01は追加のマウス同系がんモデルにおいて腫瘍成長を阻害する。図24A、24Bおよび24Cは、試験された各条件下でのMC38、CT26またはEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図24B】UniT1-01は追加のマウス同系がんモデルにおいて腫瘍成長を阻害する。図24A、24Bおよび24Cは、試験された各条件下でのMC38、CT26またはEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

10

20

30

40

50

【図24C】UniTI-01は追加のマウス同系がんモデルにおいて腫瘍成長を阻害する。図24A、24Bおよび24Cは、試験された各条件下でのMC38、CT26またはEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図25】図25は、UniTI-102が免疫抑制性骨髄性細胞を低減し、かつTGFβを中和することを示す概略図である。

【図26A】図26Aは、UniTI-102の構成を示す概略図である。図26Bは、試験された各条件下でのTGFβ/Smad活性化のレベルを示すグラフである。

【図26B】図26Aは、UniTI-102の構成を示す概略図である。図26Bは、試験された各条件下でのTGFβ/Smad活性化のレベルを示すグラフである。

【図27A】UniTI-102は、EMT6腫瘍モデルにおいて強い単独療法応答を示し、かつ抗PD-L1の付加により増強されない。図27A～27Cは、試験された各条件下でのEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

10

【図27B】UniTI-102は、EMT6腫瘍モデルにおいて強い単独療法応答を示し、かつ抗PD-L1の付加により増強されない。図27A～27Cは、試験された各条件下でのEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図27C】UniTI-102は、EMT6腫瘍モデルにおいて強い単独療法応答を示し、かつ抗PD-L1の付加により増強されない。図27A～27Cは、試験された各条件下でのEMT6腫瘍を保有するマウスの腫瘍体積を示すグラフのパネルである。

【図28】抗CSF1R抗体の1対のSDSゲルを示す図である。

【図29A】ELISAによって測定した、抗ヒトCSF1R抗体のヒトおよびカニクイザルCSF1R-Fc ECDへの結合を示す1対のグラフである。

20

【図29B】ELISAによって測定した、抗ヒトCSF1R抗体のヒトおよびカニクイザルCSF1R-Fc ECDへの結合を示す1対のグラフである。

【図30】様々な一価抗CSF1R抗体の存在下での単球によるMCP-1分泌のレベルを示すグラフである。示されるデータは、2名のヒトドナーのうちの1名を表す。

【図31】フローサイトメトリーによって測定した、一価抗CSF1R抗体のCSF1Rを発現する細胞への結合を示すグラフである。

【図32】例示的なCCR2×CSF1R二特異性抗体の1対のSDSゲルを示す図である。

【図33】CCR2×CSF1R二特異性抗体がTango CCR2-bla U2OS細胞においてCCL2依存レポーター活性を遮断することを示すグラフである。

30

【図34】CCR2×CSF1R二特異性抗体が精製ヒト単球においてhCSF1媒介CCL2(MCP-1)分泌を遮断することを示すグラフである。示されるデータは、2名のヒトドナーのうちの1名を表す。

【図35A】TGFβ阻害剤を含む例示的な多特異性分子を示す概略図である。一部の実施形態では、TGFβ阻害剤は、TGFβ受容体ECDホモ二量体を含む。一部の実施形態では、TGFβ阻害剤は、TGFBR2 ECDヘテロ二量体を含む。図35Aおよび35Bにおいて、2つのTGFBR ECDドメインは、2つのFc領域のC末端に連結されている。一部の実施形態では、図35Aまたは35Bで示されるCH1-Fc-TGFBR ECD領域は、配列番号192または193のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、図35Aまたは35Bで示されるFc-TGFBR ECD領域は、配列番号194または195のアミノ酸配列を含む。図35Cおよび35Dにおいて、2つのTGFBR ECDドメインは、それぞれ、CH1およびCLに連結されている。一部の実施形態では、図35Cまたは35Dで示されるTGFBR ECD-CH1-Fc領域は、配列番号196または197のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、図35Cまたは35Dで示されるTGFBR ECD-CL領域は、配列番号198または199のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、多特異性分子は、結合部分Aおよび結合部分Bを含む。一部の実施形態では、結合部分Aまたは結合部分Bは、抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）である。一部の実施形態では、結合部分Aまたは結合部分Bは、抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）である。一部の実施

40

50

形態では、結合部分Aは、抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）であり、結合部分Bは、抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）である。一部の実施形態では、結合部分Aは、抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）であり、結合部分Bは、抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）である。

【図35B】TGFβ阻害剤を含む例示的な多特異性分子を示す概略図である。

【図35C】TGFβ阻害剤を含む例示的な多特異性分子を示す概略図である。

【図35D】TGFβ阻害剤を含む例示的な多特異性分子を示す概略図である。

【図36】TGFβ/Smad活性化がTGFβトラップ濃度に対してプロットされるグラフである。この研究において試験された構築物には、単一TGFβ Fabトラップ、抗PD-L1×TGFβトラップ、UniT1-01（抗CCR2×抗CSF1R）およびUniT1-02（抗CCR2×抗CSF1R×TGFβトラップ）が含まれた。

【図37】がん患者からの単球系骨髄系由来サプレッサー細胞（Mo-MDSC）および腫瘍関連マクロファージ（TAM）上でのCSF1RおよびCCR2共発現。図37は、抗CSF1R抗体および抗CCR2抗体を使用した卵巣腫瘍（上段のパネル）または結腸直腸腫瘍（下段のパネル）からのMo-MDSCまたはTAMの染色を示すフローサイトメトリープロットのパネルを含む。図37はまた、卵巣腫瘍（上段のパネル）または結腸直腸腫瘍（下段のパネル）からのM-MDSC、TAM、顆粒細胞系骨髄系由来サプレッサー細胞（G-MDSC）、CD4+T細胞、CD8+T細胞、単球または非免疫細胞の中のCCR2+CSF1R+細胞%を示す棒グラフも含む。CSF1RおよびCCR2共発現はCD163+TAM上でも検出された。

【図38A】PD1またはTGFβ遮断療法に耐性の同系腫瘍モデルにおいてマウス代替物mUniT1-02を用いて実証された治療構想。図38Aは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍においてMo-MDSCを枯渇させることを示すグラフである。図38Bは、mUniT1-02が組織常在性マクロファージよりもTAMを優先的に枯渇させることを示すグラフである。図38Cは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍モデルにおいて単独療法抗腫瘍活性を実証することを示すグラフである。図38Dは、mUniT1-02がEMT6腫瘍保有マウスにおいて生存を向上させることを示すグラフである。

【図38B】PD1またはTGFβ遮断療法に耐性の同系腫瘍モデルにおいてマウス代替物mUniT1-02を用いて実証された治療構想。図38Aは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍においてMo-MDSCを枯渇させることを示すグラフである。図38Bは、mUniT1-02が組織常在性マクロファージよりもTAMを優先的に枯渇させることを示すグラフである。図38Cは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍モデルにおいて単独療法抗腫瘍活性を実証することを示すグラフである。図38Dは、mUniT1-02がEMT6腫瘍保有マウスにおいて生存を向上させることを示すグラフである。

【図38C】PD1またはTGFβ遮断療法に耐性の同系腫瘍モデルにおいてマウス代替物mUniT1-02を用いて実証された治療構想。図38Aは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍においてMo-MDSCを枯渇させることを示すグラフである。図38Bは、mUniT1-02が組織常在性マクロファージよりもTAMを優先的に枯渇させることを示すグラフである。図38Cは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍モデルにおいて単独療法抗腫瘍活性を実証することを示すグラフである。図38Dは、mUniT1-02がEMT6腫瘍保有マウスにおいて生存を向上させることを示すグラフである。

【図38D】PD1またはTGFβ遮断療法に耐性の同系腫瘍モデルにおいてマウス代替物mUniT1-02を用いて実証された治療構想。図38Aは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍においてMo-MDSCを枯渇させることを示すグラフである。図38Bは、mUniT1-02が組織常在性マクロファージよりもTAMを優先的に枯渇させることを示すグラフである。図38Cは、mUniT1-02がEMT6乳房腫瘍モデルにおいて単独療法抗腫瘍活性を実証することを示すグラフである。図38Dは、

mUniTI-102がEMT6腫瘍保有マウスにおいて生存を向上させることを示すグラフである。

【図39A】ヒトUniTI-102は全血において初代ヒト古典的単球に優先的に結合する。図39Aは、古典的単球上でのCCR2およびCSF1R共発現を示す模式図である。図39Bは、示された濃度のBIM0648（「648」）、BIM0652（「052」）またはアイソタイプ対照抗体（「iso」）における、古典的単球の中のUniTI-102+細胞の正規化頻度を示すグラフである。図39Cは、非古典的単球上でのCSF1R発現を示す模式図である。図39Dは、示された濃度のBIM0648（「648」）、BIM0652（「052」）またはアイソタイプ対照抗体（「iso」）における、非古典的単球（CD14⁻CD16⁺）の中のUniTI-102+細胞の正規化頻度を示すグラフである。図39Eは、異なる種類の単球上でのCCR2およびCSF1Rの受容体密度を示す表である。図39Fは、UniTI-102分子BIM0648およびBIM0652の構成を示す図である。

10

【図39B】図39Bは、示された濃度のBIM0648（「648」）、BIM0652（「052」）またはアイソタイプ対照抗体（「iso」）における、古典的単球の中のUniTI-102+細胞の正規化頻度を示すグラフである。

【図39C】図39Cは、非古典的単球上でのCSF1R発現を示す模式図である。

【図39D】図39Dは、示された濃度のBIM0648（「648」）、BIM0652（「052」）またはアイソタイプ対照抗体（「iso」）における、非古典的単球（CD14⁻CD16⁺）の中のUniTI-102+細胞の正規化頻度を示すグラフである。

20

【図39E】図39Eは、異なる種類の単球上でのCCR2およびCSF1Rの受容体密度を示す表である。

【図39F】図39Fは、UniTI-102分子BIM0648およびBIM0652の構成を示す図である。

【図40A】in vitroでの様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Aにおいて、TGFβ/Smad活性化は、BIM0648、BIM0652およびヒトIgG1の濃度に対してプロットされる。図40Bは、以下の処理群：TGFβを有するがいかなる構築物も有しない群（+TGFb）、TGFβを有しない群（TGFb無し）、UniTI-102分子BIM0648群、抗PD-L1-TGFBR2群およびヒトIgG1群に関する、CD4+T細胞のうちのFOXP3+CD25+%を示すグラフである。図40Cは、以下の処理群：TGFβを有するがいかなる構築物も有しない群（+TGFb）、TGFβを有しない群（TGFb無し）、UniTI-102分子BIM0648群、抗PD-L1-TGFBR2群およびヒトIgG1群に関する特異的死滅を示すグラフである。図40Dは、SW840細胞によって分泌されたTGFb1、TGFb2、TGFb3、IL-10、IL-4およびIL-6の量を示すグラフである。図40Eおよび40Fは、それぞれ、各処理群におけるCD206（M2マーカー）およびHLA（M1マーカー）の発現を示すグラフである。データは2名のドナーを表す。同等の結果がBIM0652に関して観察された。

30

【図40B】in vitroでの様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Bは、以下の処理群：TGFβを有するがいかなる構築物も有しない群（+TGFb）、TGFβを有しない群（TGFb無し）、UniTI-102分子BIM0648群、抗PD-L1-TGFBR2群およびヒトIgG1群に関する、CD4+T細胞のうちのFOXP3+CD25+%を示すグラフである。

40

【図40C】in vitroでの様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Cは、以下の処理群：TGFβを有するがいかなる構築物も有しない群（+TGFb）、TGFβを有しない群（TGFb無し）、UniTI-102分子BIM0648群、抗PD-L1-TGFBR2群およびヒトIgG1群に関する特異的死滅を示すグラフである。

50

【図40D】 *in vitro*での様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Dは、SW840細胞によって分泌されたTGFβ1、TGFβ2、TGFβ3、IL-10、IL-4およびIL-6の量を示すグラフである。

【図40E】 *in vitro*での様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Eは、各処理群におけるCD206（M2マーカー）の発現を示すグラフである。データは2名のドナーを表す。同等の結果がBIM0652に関して観察された。

【図40F】 *in vitro*での様々な機能的アッセイによって確認されたヒトUniTI-102分子によるTGFβ中和。図40Fは、各処理群におけるHLA（M1マーカー）の発現を示すグラフである。データは2名のドナーを表す。同等の結果がBIM0652に関して観察された。

【図41A】健康なカニクイザルにおけるBIM0648の薬物動態データ。図41Aは、健康なカニクイザルへの0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kgまたは30mg/kgの投与後の示された時点におけるBIM0648の濃度を示すグラフである。

【図41B】図41Bは、BIM0648の薬物動態データを要約した表である。

【図42】カニクイザルにおけるBIM0648の標的占有率の証拠。図42は、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kgまたは30mg/kgのBIM0648の投与後のカニクイザルにおけるTGFβ1（左）、M-CSF（中央）およびMCP-1（右）の血清レベルを示すグラフのパネルである。

【図43A】サルおよびヒトにおけるCSF1R遮断と一致する、BIM0648に関して示された生体応答の傾向。図43A～43Dは、0.1mg/kg（図43A）、1mg/kg（図43B）、10mg/kg（図43C）または30mg/kg（図43D）のBIM0648の投与後の示された時点におけるカニクイザル中の非古典的単球（総単球%）を示すグラフのパネルである。

【図43B】図43Bは、1mg/kg（図43B）のBIM0648の投与後の示された時点におけるカニクイザル中の非古典的単球（総単球%）を示すグラフのパネルである。

【図43C】図43Cは、10mg/kg（図43C）のBIM0648の投与後の示された時点におけるカニクイザル中の非古典的単球（総単球%）を示すグラフのパネルである。

【図43D】図43Dは、30mg/kg（図43D）のBIM0648の投与後の示された時点におけるカニクイザル中の非古典的単球（総単球%）を示すグラフのパネルである。

【図44】マウスCCR2×CSF1R二特異性分子（mUniTI-01）は、抗CSF1RmAbと比べて、EMT6腫瘍保有マウスにおいて循環Mo-MDSCを枯渇させることにより効果的である。図44は、抗PD-L1抗体と組み合わせたmUniTI-01または抗CSF1R抗体（「CSF1R」）の投与後のEMT6腫瘍保有マウスにおけるM-MDSC%を示す棒グラフである。

【図45A】mUniTI-102はEMT6同系腫瘍モデルにおいて血中Ly6C^{hi}単球に効率的に結合する。図45Aは、mUniTI-102のLy6C^{hi}古典的単球への結合を示すフローサイトメトリーヒストグラムを含む。図45Bは、抗ヒトTGFβRII抗体を使用して検出したTGFβRII+Ly6C^{hi}単球%を示すグラフである。

【図45B】mUniTI-102はEMT6同系腫瘍モデルにおいて血中Ly6C^{hi}単球に効率的に結合する。図45Aは、mUniTI-102のLy6C^{hi}古典的単球への結合を示すフローサイトメトリーヒストグラムを含む。図45Bは、抗ヒトTGFβRII抗体を使用して検出したTGFβRII+Ly6C^{hi}単球%を示すグラフである。

【図46A】mUniTI-102はEMT6同系腫瘍モデルにおいて血中Ly6C^{hi}古典的単球を枯渇させる。図46Aおよび46Bは、それぞれ、4用量のmUniTI-102の投与後のEMT6腫瘍保有マウスにおける単一細胞のうちのLy6C^{hi}単球%および単一細胞のうちのLy6C^{lo}単球%を示すグラフである。mUniTI-102

の投与は、血液中の $Ly6C^{hi}$ 古典的単球の用量依存的枯渇をもたらしたが、CCR2 陰性である $Ly6C^{lo}$ 非古典的単球を存続させた。微小の変化が全血 $CD3+$ 、 $Treg\%$ または $CD4/CD8$ 比において指摘された。

【図46B】図46Bは、それぞれ、4用量の $mUniTI-102$ の投与後の EMT6 腫瘍保有マウスにおける単一細胞のうちの $Ly6C^{hi}$ 単球%および単一細胞のうちの $Ly6C^{lo}$ 単球%を示すグラフである。

【図47A】 $mUniTI-102$ は EMT6 同系腫瘍モデルにおいて血清 $TGF\beta-1$ レベルを減少する。図47Aは、EMT6 同系腫瘍モデルにおいて $mUniTI-102$ を試験する *in vivo* 研究の設計を示す図である。

【図47B】図47Bは、ELISAによって測定した酸処理血清試料における $TGF\beta-1$ レベルを示す棒グラフである。類似した低減が CT26 モデルにおいても観察された。

【図48】CCR2 および CSF1R のヒトおよびカニクイザル全血受容体密度を示す表である。カニクイザルでは、ヒトと比べて高い非古典的単球上での CSF1R 発現が存在する。この発現パターンと一致して、ヒト全血と異なりカニクイザル全血では、非古典的単球集団への有意な結合が存在した。カニクイザル全血において、BIM0648 と BIM0652 との間の単球集団への結合の有意差は観察されなかった。

【図49A】 $UniTI-102$ (BIM0648) は優良な製造特性を呈する。図49Aは、BIM0648 の製剤情報を要約する図である。図49Bは、 $40^{\circ}C$ の PBS 中での BIM0648 の安定性を試験する研究からの、0日目、10日目および30日目における結果を示すグラフである。図49Cは、BIM0648 の高コロイド安定性および低凝集傾向を示すグラフである。図49Dは、BIM0648 の熱安定性を試験する研究からの結果を示すグラフである。図49Eは、BIM0648 の自己凝集する傾向を試験する研究からの結果を示すグラフである。図49Fは、BIM0648 の $pH3.5$ における安定性を試験する研究からの結果を示すグラフである。

【図49B】図49Bは、 $40^{\circ}C$ の PBS 中での BIM0648 の安定性を試験する研究からの、0日目、10日目および30日目における結果を示すグラフである。

【図49C】図49Cは、BIM0648 の高コロイド安定性および低凝集傾向を示すグラフである。

【図49D】図49Dは、BIM0648 の熱安定性を試験する研究からの結果を示すグラフである。

【図49E】図49Eは、BIM0648 の自己凝集する傾向を試験する研究からの結果を示すグラフである。

【図49F】図49Fは、BIM0648 の $pH3.5$ における安定性を試験する研究からの結果を示すグラフである。

【図50】 $UniTI-102$ (BIM0648) はFc受容体への保持された結合を示す。図50は、Biacoreを使用して評価した、BIM0648 のFc受容体への結合を示すグラフである。

【図51】 $UniTI-102$ (BIM0648) は無視できる非特異的結合傾向を示す。図51は、BIM0648 の非特異的結合を試験する研究からの結果を示す棒グラフである。多反応性は、バキュロウイルス粒子への結合を検査することによって評価した。hIgG1、ペバシズマブおよびペンブロリズマブは、ベンチマークとして使用した。

【図52A】BIM0648 のM1マクロファージ、MDSC、TAMおよびM2マクロファージへの結合を示すグラフのパネルである。二価抗CSF1R抗体であるBHM1650は、対照として使用した。*in vitro* 分化単球由来M1マクロファージは、CSF1RおよびCCR2の最も低い発現を有する。TAMおよびM2マクロファージは、最も高い発現を有する。MDSCは、中間のCSF1R発現レベル、およびM1マクロファージと類似したCCR2発現レベルを有する。BIM0648の結合は、CCR2/CSF1R発現と相関する—TAMおよびM2マクロファージにおいて最も高く、MDSCにおいて中間であり、かつM1マクロファージにおいては結合が存在しない。

【図52B】BIM0648 のM1マクロファージ、MDSC、TAMおよびM2マクロ

10

20

30

40

50

ファージへの結合を示すグラフのパネルである。二価抗CSF1R抗体であるBHM1650は、対照として使用した。in vitro分化単球由来M1マクロファージは、CSF1RおよびCCR2の最も低い発現を有する。TAMおよびM2マクロファージは、最も高い発現を有する。MDSCは、中間のCSF1R発現レベル、およびM1マクロファージと類似したCCR2発現レベルを有する。BIM0648の接合は、CCR2/CSF1R発現と相関する—TAMおよびM2マクロファージにおいて最も高く、MDSCにおいて中間であり、かつM1マクロファージにおいては結合が存在しない。

【図52C】BIM0648のM1マクロファージ、MDSC、TAMおよびM2マクロファージへの結合を示すグラフのパネルである。二価抗CSF1R抗体であるBHM1650は、対照として使用した。in vitro分化単球由来M1マクロファージは、CSF1RおよびCCR2の最も低い発現を有する。TAMおよびM2マクロファージは、最も高い発現を有する。MDSCは、中間のCSF1R発現レベル、およびM1マクロファージと類似したCCR2発現レベルを有する。BIM0648の接合は、CCR2/CSF1R発現と相関する—TAMおよびM2マクロファージにおいて最も高く、MDSCにおいて中間であり、かつM1マクロファージにおいては結合が存在しない。

【図52D】BIM0648のM1マクロファージ、MDSC、TAMおよびM2マクロファージへの結合を示すグラフのパネルである。二価抗CSF1R抗体であるBHM1650は、対照として使用した。in vitro分化単球由来M1マクロファージは、CSF1RおよびCCR2の最も低い発現を有する。TAMおよびM2マクロファージは、最も高い発現を有する。MDSCは、中間のCSF1R発現レベル、およびM1マクロファージと類似したCCR2発現レベルを有する。BIM0648の接合は、CCR2/CSF1R発現と相関する—TAMおよびM2マクロファージにおいて最も高く、MDSCにおいて中間であり、かつM1マクロファージにおいては結合が存在しない。

【図53A】IgG、BIM0648およびBHM1650（二価抗CSF1R抗体）の古典的単球（図53A）または非古典的単球（図53B）への結合%を示すグラフである。BIM0648は、PBMCにおいて、非古典的単球に対するよりも大きい親和性で古典的単球に結合する。

【図53B】IgG、BIM0648およびBHM1650（二価抗CSF1R抗体）の古典的単球（図53A）または非古典的単球（図53B）への結合%を示すグラフである。BIM0648は、PBMCにおいて、非古典的単球に対するよりも大きい親和性で古典的単球に結合する。

【図54A】抗CSF1R機能アッセイであるヒト単球生存アッセイからの結果を示すグラフである。図54Aは、BIM0648、BIM0652、BHM1650（二価抗CSF1R抗体）、ヒトIgG1、サイトカイン無し群、およびCSF1のみの群からの結果を示すグラフである。

【図54B】図54Bは、BIM0648、BIM0652、BHM1650（二価抗CSF1R抗体）、ヒトIgG1、サイトカイン無し群、およびCSF1のみの群からの結果を示すグラフである。

【図54C】図54Cは、BIM0648、BIM0652およびBHM1650のヒト単球生存／増殖／IC50（nM）の阻害を示す表である。

【図55A】抗CCR2機能アッセイであるヒト単球系細胞遊走アッセイからの結果を示すグラフである。図55Aは、BIM0648、BIM0652、BHM0139（二価抗CCR2抗体）、ヒトIgG1、rhCCL2無し群、およびrhCCL2単独群の、抗体濃度に対する細胞計数（遊走）を示すグラフである。

【図55B】図55Bは、THP-1遊走を阻害することに関するBIM0648、BIM0652およびBHM0139のIC50（nM）を示す表である。

【図56A】TGFβトラップ機能アッセイであるレポーター細胞アッセイからの結果を示すグラフである。図56Aは、BIM0648、BIM0652、BHM1603（Fc領域のC末端でTGFβタッグと融合した二価抗PD-L1抗体）、ヒトIgG1、細胞のみの群、および細胞+ヒトTGFβ1群に関するTGFβ誘導Smad活性化を示す

10

20

30

40

50

グラフである。

【図56B】図56Bは、TGFβ誘導Smadシグナルを阻害することに関するBIM0648、BIM0652およびBHM1603のIC50 (nM)を示す表である。

【図57】TGFβトラップ機能アッセイであるヒトTreg分化アッセイからの結果を示すグラフである。図57は、CD25およびFoxp3の染色を示すフローサイトメトリープロットのパネルを含む。ヒトTreg分化アッセイにおいて試験された抗体には、BIM0648、BHM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体)、BHM1583 (TGFβRIIトラップのC末端Fc融合体) およびヒトIgG1アイソタイプ抗体が含まれる。

【図58】UniTI-102 (BIM0648) は *in vitro* でヒトTreg分化を効果的に阻害することができる。図58は、以下の処理群：TGFβを有し構築物を有しない群 (「+TGFb」)、TGFβ無し群、UniTI-102 (BIM0648) 群、BHM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) 群、BHM1583 (TGFβRIIトラップのC末端Fc融合体) 群およびヒトIgG1群に関する、CD4+T細胞のうちのFOX P3+CD25+細胞%を示すグラフである。

【図59】TGFβトラップ機能アッセイであるヒトNK細胞死滅アッセイを例証するグラフである。

【図60A】UniTI-102 (BIM0648) は初代ヒトNK細胞死滅に対するTGFβの抑制効果を反転する。図60Aは、ヒトNK細胞死滅アッセイからの結果を示すフローサイトメトリープロットのパネルである。この研究において試験された抗体には、IgGアイソタイプ対照抗体、BIM0648およびBIM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) が含まれる。

【図60B】図60Bは、それぞれ、示された処理群に関するK562死滅およびNKp30 MFIを示す棒グラフである。この研究において試験された抗体には、IgGアイソタイプ対照抗体、BIM0648およびBIM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) が含まれる。

【図60C】図60Cは、それぞれ、示された処理群に関するK562死滅およびNKp30 MFIを示す棒グラフである。この研究において試験された抗体には、IgGアイソタイプ対照抗体、BIM0648およびBIM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) が含まれる。

【図61A】UniTI-102 (BIM0648) は初代ヒトNK細胞死滅に対するTGFβの抑制効果を反転する。図61Aは、死滅パーセントを示すグラフである。図61Bおよび61Cは、CD56+NKp30+細胞パーセントを示すグラフである。以下の群がこの研究において試験された：ヒトIgG群、BIM0648群、BHM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) 群、BHM1583 (TGFβRIIトラップのC末端Fc融合体) 群、TGFβを有しない群 (「NK」)、およびTGFβを有し構築物を有しない群 (「TGFb」)。

【図61B】図61Bは、CD56+NKp30+細胞パーセントを示すグラフである。以下の群がこの研究において試験された：ヒトIgG群、BIM0648群、BHM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) 群、BHM1583 (TGFβRIIトラップのC末端Fc融合体) 群、TGFβを有しない群 (「NK」)、およびTGFβを有し構築物を有しない群 (「TGFb」)。

【図61C】図61Cは、CD56+NKp30+細胞パーセントを示すグラフである。以下の群がこの研究において試験された：ヒトIgG群、BIM0648群、BHM1603 (Fc領域のC末端でTGFβタップと融合した二価抗PD-L1抗体) 群、BHM1583 (TGFβRIIトラップのC末端Fc融合体) 群、TGFβを有しない群 (「NK」)、およびTGFβを有し構築物を有しない群 (「TGFb」)。

【発明を実施するための形態】

【0170】

TAMは、循環単球に起因し、腫瘍へのその動員は、腫瘍由来走化因子によって駆動される。TAMは、BおよびT細胞活性化の阻害、腫瘍関連抗原提示の阻害、細胞傷害性顆粒放出の阻害、血管新生の増大ならびに幅広い成長および血管新生促進因子の分泌のような反応を引き起こすことによって腫瘍細胞増殖および転移を促進し得る（例えば、LiuらCellular & Molecular Immunology（2015年）12巻、1～4頁およびNoy, RoyらImmunity、41巻、1号、49～61頁およびQuatromoniらAm J Transl Res. 2012年；4巻（4号）：376～389頁を参照されたい）。結果的に、多数のTAMを有する多数の腫瘍が、腫瘍成長速度の増大、局所増殖および遠隔転移を有する。したがって、TAMを枯渇させるか、またはその活性を阻害する療法は有用であろう。

10

【0171】

定義

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ-1（TGF-β1）」という用語は、ヒトにおいて、遺伝子TGFB1またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号P01137は、例示的ヒトTGF-β1アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒトTGF-β1アミノ酸配列は、配列番号92で提供される。例示的成熟ヒトTGF-β1アミノ酸配列は、配列番号117で提供される。

【0172】

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ-2（TGF-β2）」という用語は、ヒトにおいて、遺伝子TGFB2またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号P61812は、例示的ヒトTGF-β2アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒトTGF-β2アミノ酸配列は、配列番号93で提供される。例示的成熟ヒトTGF-β2アミノ酸配列は、配列番号118で提供される。

20

【0173】

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ-3（TGF-β3）」という用語は、ヒトにおいて、遺伝子TGFB3またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号P10600は、例示的ヒトTGF-β3アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒトTGF-β3アミノ酸配列は、配列番号94で提供される。例示的成熟ヒトTGF-β3アミノ酸配列は、配列番号119で提供される。

30

【0174】

本明細書で使用される場合、「TGF-β受容体ポリペプチド」とは、TGF-β受容体（例えば、TGFB R1、TGFB R2またはTGFB R3）またはその断片もしくはバリエントを指す。

【0175】

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体1型（TGFB R1）」（ALK-5またはSKR4としても知られる）という用語は、ヒトにおいて、遺伝子TGFB R1またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号P36897は、例示的ヒトTGFB R1アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒトTGFB R1アミノ酸配列は、配列番号95、96および97で提供される。例示的成熟ヒトTGFB R1アミノ酸配列は、配列番号120、121および122で提供される。本明細書で使用される場合、「TGFB R1ポリペプチド」とは、TGFB R1またはその断片もしくはバリエントを指す。

40

【0176】

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体2型（TGFB R2）」という用語は、ヒトにおいて、遺伝子TGFB R2またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号P37173は、例示的ヒトTGFB R2アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒトTGFB R2アミノ酸配列は

50

、配列番号 98 および 99 で提供される。例示的成熟ヒト TGFBR2 アミノ酸配列は、配列番号 123 および 124 で提供される。本明細書で使用される場合、「TGFBR2 ポリペプチド」とは、TGFBR2 またはその断片もしくはバリエントを指す。

【0177】

本明細書で使用される場合、「トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体 3 型 (TGFBR3)」という用語は、ヒトにおいて、遺伝子 TGFBR3 またはそのオルソログによってコードされるタンパク質を指す。スイスプロット受託番号 Q03167 は、例示的ヒト TGFBR3 アミノ酸配列を提供する。例示的未熟ヒト TGFBR3 アミノ酸配列は、配列番号 106 および 107 で提供される。例示的成熟ヒト TGFBR3 アミノ酸配列は、配列番号 125 および 126 で提供される。本明細書で使用される場合、「TGFBR3 ポリペプチド」とは、TGFBR3 またはその断片もしくはバリエントを指す。

10

【0178】

本明細書で使用される場合、親配列の「バリエント」という用語は、親配列またはその断片と実質的に同一のアミノ酸配列を有する配列を指す。一部の実施形態では、バリエントは、機能的バリエントである。

【0179】

本明細書で使用される場合、冠詞「1つの (a)」および「1つの (an)」は、冠詞の文法的目的語の 1 つまたは 1 つよりも多く、例えば、少なくとも 1 つを指す。本明細書において「含む (comprising)」という用語と併せて使用される場合の「1つの (a)」または「1つの (an)」という単語の使用は、「1つ」を意味し得るが、「1つまたは複数」、「少なくとも 1 つ」および「1つまたは 1 つよりも多く」の意味とも一致する。

20

【0180】

本明細書で使用される場合、「約」および「およそ」とは、一般に、測定の性質または精度を考慮すると、測定された量の許容可能な程度の誤差を意味する。誤差の例示的程度は、所与の値の範囲の 20 パーセント (%) 以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内である。

【0181】

「抗体分子」とは、本明細書で使用される場合、少なくとも 1 つの免疫グロブリン可変領域配列を含むタンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。抗体分子は、抗体 (例えば、全長抗体) および抗体断片を包含する。一実施形態では、抗体分子は、全長抗体または全長免疫グロブリン鎖の抗原結合性断片または機能的断片を含む。例えば、全長抗体は、天然に存在するか、または正常免疫グロブリン遺伝子断片組換えプロセスによって形成される免疫グロブリン (Ig) 分子 (例えば、IgG 抗体) である。実施形態では、抗体分子とは、免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な抗原結合性部分、例えば、抗体断片を指す。抗体断片、例えば、機能的断片は、抗体の部分、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)₂、可変断片 (Fv)、ドメイン抗体 (dAb) または一本鎖可変断片 (scFv) である。機能的抗体断片は、無傷の (例えば、全長) 抗体によって認識されるものと同一の抗原に結合する。「抗体断片」または「機能的断片」という用語はまた、可変領域からなる単離された断片、例えば、重鎖および軽鎖の可変領域からなる「Fv」断片または軽および重可変領域がペプチドリンカーによって接続されている組換え一本鎖ポリペプチド分子 («scFv タンパク質») も含む。一部の実施形態では、抗体断片は、抗原結合活性を有さない抗体の部分、例えば、Fc 断片または単一アミノ酸残基を含まない。例示的抗体分子は、全長抗体および抗体断片、例えば、dAb (ドメイン抗体)、一本鎖、Fab、Fab' および F(ab')₂ 断片ならびに一本鎖可変断片 (scFv) を含む。

30

40

【0182】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン可変領域配列」とは、免疫グロブリン可変領域の構造を形成できるアミノ酸配列を指す。例えば、配列は、天然に存在する可変領域のアミノ酸配列のすべてまたは一部を含み得る。例えば、配列は、1 個、2 個もしくは

50

それより多いNーもしくはC末端アミノ酸を含む場合もあり、含まない場合もあり、またはタンパク質構造の形成と適合する他の変更を含む場合もある。

【0183】

実施形態では、抗体分子は、単一特異性であり、例えば、それは、単一エピトープに対する結合特異性を含む。一部の実施形態では、抗体分子は、多特異性であり、例えば、それは、複数の免疫グロブリン可変領域配列を含み、第1の免疫グロブリン可変領域配列は、第1のエピトープに対する結合特異性を有し、第2の免疫グロブリン可変領域配列は、第2のエピトープに対する結合特異性を有する。一部の実施形態では、抗体分子は、二特異性抗体分子である。「二特異性抗体分子」とは、本明細書で使用される場合、1つより多い（例えば、2、3、4つまたはそれより多い）エピトープおよび／または抗原に対する特異性を有する抗体分子を指す。

10

【0184】

「抗原」(Ag)とは、本明細書で使用される場合、例えば、ある特定の免疫細胞の活性化および／または抗体生成を含む免疫応答を引き起こすことができる分子を指す。ほとんどすべてのタンパク質またはペプチドを含む任意の高分子が、抗原であり得る。抗原はまた、遺伝子組換え体またはDNAに由来する場合もある。例えば、免疫応答を誘発できるタンパク質をコードするヌクレオチド配列または一部のヌクレオチド配列を含む任意のDNAが、「抗原」をコードする。実施形態では、抗原が、遺伝子の全長ヌクレオチド配列だけによってコードされる必要はなく、抗原が、遺伝子によってコードされる必要も全くない。実施形態では、抗原は、合成される場合も、生体試料、例えば、組織試料、腫瘍試料、細胞または他の生体成分を有する流体に由来する場合もある。本明細書で使用される場合、「腫瘍抗原」または同義的に「がん抗原」は、免疫応答を誘発できる、がん、例えば、がん細胞または腫瘍微小環境上に存在するか、またはそれと関連する任意の分子を含む。本明細書で使用される場合、「免疫細胞抗原」は、免疫応答を誘発できる、免疫細胞上に存在するか、またはそれと関連する任意の分子を含む。

20

【0185】

抗体分子の「抗原結合部位」または「結合部分」とは、抗原結合に関与する、抗体分子の一部、例えば、免疫グロブリン(Ig)分子を指す。実施形態では、抗原結合部位は、重(H)および軽(L)鎖の可変(V)領域のアミノ酸残基によって形成される。超可変領域と呼ばれる重鎖および軽鎖の可変領域内の3つの高度に多様なストレッチは、「フレームワーク領域」(FR)と呼ばれるより保存された隣接するストレッチの間に配置される。FRは、免疫グロブリン中の超可変領域の間に、それに隣接して天然に見られるアミノ酸配列である。実施形態では、抗体分子中では、軽鎖の3つの超可変領域および重鎖の3つの超可変領域は、結合した抗原の三次元表面と相補的である抗原結合表面を形成するように三次元空間中に互いに配置される。重鎖および軽鎖各々の3つの超可変領域は、「相補性決定領域」または「CDR」と呼ばれる。フレームワーク領域およびCDRは、例えば、Kabat, E. A. ら(1991年) Sequences of Proteins of Immunological Interest、第4版、米国保健社会福祉省、NIH刊行物91-3242号およびChothia, C. ら(1987年) J. Mol. Biol. 196巻:901~917頁において定義され、記載されている。各可変鎖(例えば、重鎖可変鎖および軽鎖可変鎖)は、典型的には、アミノ酸順序でアミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つのCDRおよび4つのFR: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4で構成されている。

30

40

【0186】

「がん」は、本明細書で使用される場合、すべての種類の発がんプロセスおよび／またはがん成長を包含し得る。実施形態では、がんは、原発腫瘍ならびに転移組織または悪性に形質転換された細胞、組織もしくは臓器を含む。実施形態では、がんは、すべての病理組織診断およびステージ、例えば、がんの侵襲性／重症度のステージを包含する。実施形態では、がんは、再発がんおよび／または抵抗性がんを含む。「がん」および「腫瘍」という用語は、同義的に使用され得る。例えば、両用語は、固形および液体腫瘍を包含する

50

。本明細書で使用される場合、「がん」または「腫瘍」という用語は、前悪性ならびに悪性がんおよび腫瘍を含む。

【0187】

本発明の組成物および方法は、特定の配列またはそれと実質的に同一もしくは同様の配列、例えば、特定の配列と少なくとも85%、90%、95%同一もしくはそれより高い配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列との関連で、「実質的に同一の」という用語は、第2のアミノ酸配列中のアラインされたアミノ酸残基とi) 同一であるか、またはii) その保存的置換である十分な数または最小数のアミノ酸残基を含有し、その結果、第1および第2のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能活性を有し得る第1のアミノ酸を指すように本明細書で使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書において提供される配列と少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列。

10

【0188】

ヌクレオチド配列との関連で、「実質的に同一の」という用語は、第2の核酸配列中のアラインされたヌクレオチドと同一である十分な数または最小数のヌクレオチドを含有し、その結果、第1および第2のヌクレオチド配列が、共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造ポリペプチドドメインもしくは共通の機能的ポリペプチド活性をコードする第1の核酸配列を指すように本明細書で使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書において提供される配列と少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するヌクレオチド配列。

20

【0189】

配列間の相同性または配列同一性（これらの用語は、本明細書において同義的に使用される）の算出は、以下のとおりに実施される。

2つのアミノ酸配列の、または2つの核酸配列の同一性パーセントを決定するために、最適比較目的のために配列がアラインされる（例えば、最適アラインメントのために、第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップが導入されてもよく、比較目的のために非相同配列が無視されてもよい）。好ましい実施形態では、比較目的のためにアラインされた参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは、少なくとも40%、より好ましくは、少なくとも50%、60%、さらにより好ましくは、少なくとも70%、80%、90%、100%である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第1の配列中の位置が、第2の配列中の対応する位置と同一のアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められる場合には、分子は、その位置で同一である（本明細書で使用される場合、アミノ酸または核酸「同一性」は、アミノ酸または核酸「相同性」と同等である）。

30

【0190】

2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列の最適アラインメントのために導入される必要があるギャップ数および各ギャップの長さを考慮した、配列によって共有される同一位置数の関数である。

40

【0191】

2つの配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。好ましい実施形態では、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラム中に組み込まれているNeedlemanおよびWunsch（（1970年）J. Mol. Biol. 48巻：444～453頁）アルゴリズム（<http://www.gcg.com>で入手可能）を使用して、Blossum62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれかおよび16、14、12、10、8、6または4のギャップ重みおよび1、2、3、4、5または6の長さ重みを使用して決定される。さらに別の好ましい実施形態では、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプ

50

プログラム (<http://www.gcg.com>で入手可能) を使用して、NWS gap dna. CMPマトリックスおよび40、50、60、70または80のギャップ重みおよび1、2、3、4、5または6の長さ重みを使用して決定される。パラメーターの特に好ましいセット (および特に断りのない限り使用されるべきもの) は、12のギャップペナルティー、4のギャップ伸長ペナルティーおよび5のフレームシフトギャップペナルティーを用いるBlossum62スコアリングマトリックスである。

【0192】

2つのアミノ酸またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム (バージョン2.0) 中に組み込まれているE. MeyersおよびW. Millerのアルゴリズム ((1989年) CABIOS、4巻: 11~17頁) を使用して、PAM120重み残基表、12のギャップ長ペナルティーおよび4のギャップペナルティーを使用して決定され得る。

【0193】

本明細書において記載される核酸およびタンパク質配列は、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために公開データベースに対して検索を実施するための「クエリー配列」として使用され得る。このような検索は、Altschulら (1990年) J. Mol. Biol. 215巻: 403~10頁のNBLASTおよびXBLASTプログラム (バージョン2.0) を使用して実施され得る。本発明の核酸 (例えば、配列番号1) 分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、BLASTヌクレオチド検索が、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12を用いて実施され得る。本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、BLASTタンパク質検索が、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実施され得る。比較目的のためにギャップ付きアラインメントを得るために、Altschulら、(1997年) Nucleic Acids Res. 25巻: 3389~3402頁に記載されるようにギャップ付きBLASTが利用され得る。BLASTおよびギャップ付きBLASTプログラムを利用する場合には、それぞれのプログラム (例えば、XBLASTおよびNBLAST) のデフォルトパラメーターが使用され得る。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>を参照されたい。

【0194】

本発明の分子は、その機能に対して実質的な効果を有さないさらなる保存的または非必須アミノ酸置換を有し得るということは理解される。

「アミノ酸」という用語は、天然であれ、合成であれ、アミノ官能性および酸官能性の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマー中に含まれることが可能なすべての分子を包含するものとする。例示的アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸、そのアナログ、誘導体および同類物、バリエーション側鎖を有するアミノ酸アナログ、ならびに前記のもののいずれかのすべての立体異性体を含む。本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、D-またはL-光学異性体およびペプチド模倣物の両方を含む。

【0195】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖を有するアミノ酸 (例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン) および芳香族側鎖を有するアミノ酸 (例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン) を含む。

【0196】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」 (一本鎖の場合) という用語は

、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すように本明細書において同義的に使用される。ポリマーは、直鎖である場合も、分岐である場合もあり、改変されたアミノ酸を含む場合もあり、非アミノ酸によって中断される場合もある。この用語はまた、改変；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作、例えば、標識成分とコンジュゲートされているアミノ酸ポリマーを包含する。ポリペプチドは、天然供給源から単離される場合もあり、真核生物もしくは原核生物宿主から組換え技術によって生成される場合もあり、または合成手順の生成物である場合もある。

【0197】

「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」または「ポリヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」という用語は、同義的に使用される。それらは、任意の長さのヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドのいずれかまたはそのアナログのポリマー形態を指す。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかである場合があり、一本鎖の場合には、コーディング鎖である場合も、非コーディング（アンチセンス）鎖である場合もある。ポリヌクレオチドは、改変されたヌクレオチド、例えば、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって中断され得る。ポリヌクレオチドは、標識成分とのコンジュゲーションなどによって重合後にさらに改変され得る。核酸は、天然に生じないか、または非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結された、ゲノム、cDNA、半合成または合成起源の組換えポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドであり得る。

【0198】

「単離された」という用語は、本明細書で使用される場合、その元のまたは天然環境（例えば、天然に存在する場合には、天然環境）から取り出された材料を指す。例えば、生存動物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されていないが、天然系中の共存材料の一部またはすべてからヒト介入によって分離された同一ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。このようなポリヌクレオチドは、ベクターの一部である場合もあり、および／またはこのようなポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは、組成物の一部である場合もあり、このようなベクターもしくは組成物は、天然に見られる環境の一部ではない点で依然として単離されている。

【0199】

本明細書で使用される場合、「免疫抑制性骨髄性細胞」または「IMC」という用語は、一般に、免疫抑制を促進する（例えば、腫瘍微小環境において）（例えば、T細胞活性化を阻害すること、T細胞生存力を阻害すること、T制御性細胞誘導および動員を促進することによって）骨髄系統の細胞を指す。免疫抑制性骨髄性細胞は、例えば、腫瘍関連マクロファージ（TAM）および骨髄系由来サブレッサー細胞（MDSC）を含む。

【0200】

本明細書で使用される場合、「腫瘍関連マクロファージ」または「TAM」という用語は、一般に、がん、例えば、腫瘍の微小環境中に存在するマクロファージを指す。

本明細書で使用される場合、「TAMを低減すること」という用語は、一般に、TAMの数を減少させることを指す。低減することは、腫瘍または腫瘍付近中のTAMの数を減少させること（例えば、本明細書において記載される多特異性分子の投与の前（例えば、本明細書において記載される多特異性分子の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回またはそれより多い投与の前）のTAMの数と比較して）を含む。低減することは、任意の数のTAMを減少させること（例えば、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、すべて、または実質的に）（例えば、本明細書において記載される多特異性分子の投与の前（例えば、本明細書において記載される多特異性分子の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回またはそれより多い投与の前）のTAMの数と比較して）を含む。

【0201】

本明細書で使用される場合、「骨髄系由来サブレッサー細胞」または「MDSC」という用語は、一般に、免疫抑制を促進可能であり、CD33、CD11bおよびCD45を

10

20

30

40

50

通常発現する骨髓起源の細胞を指す。M D S Cの種々の亜集団が定義されており、例えば、単球性M D S C (M-M D S C)は、C D 1 4およびC D 1 2 4の発現ならびにH L A-D Rの低発現と通常関連している。一部の実施形態では、M D S C集団は、M O-M D S C集団である。多形核M D S C (P M N-M D S C)は、C D 1 5、C D 6 6 bおよびC D 1 2 4の発現ならびにH L A-D Rの発現がないことと関連している。未熟M D S C (I-M D S C)は、C D 1 1 7およびC D 3 4の発現ならびにL I NおよびH L A-D Rの発現がないことと関連している。例えば、U g e lら(2015年) J C I V o l 1 2 5 巻(9号)、3365頁を参照されたい。

【0202】

本明細書で使用される場合「C S F 1 R陽性、C C R 2陽性細胞」とは、細胞表面でC S F 1 RおよびC C R 2の両方を発現する細胞を指す。「C S F 1 R陽性、C C R 2陰性細胞」という用語は、細胞表面でC S F 1 Rを発現するが、C C R 2を発現しない細胞を指す。「C S F 1 R陰性、C C R 2陽性細胞」という用語は、細胞表面でC C R 2を発現するが、C S F 1 Rを発現しない細胞を指す。

【0203】

本明細書で使用される場合、結合部分、例えば、抗体分子が、標的上の単一エピトープに結合する場合に、結合部分、例えば、抗体分子は、標的に一価性で結合する。一部の実施形態では、結合部分は、標的に対して1つの抗原結合ドメインのみを含む。一部の実施形態では、結合部分の1つの分子は、標的の1つの分子とのみ結合できる。

【0204】

本明細書で使用される場合、結合部分、例えば、抗体分子が、標的上の2つのエピトープに結合する場合に、結合部分、例えば、抗体分子は、標的に二価性で結合する。一部の実施形態では、2つのエピトープは同一である。一部の実施形態では、2つのエピトープは異なっている。一部の実施形態では、結合部分は、標的に対して2つの抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、結合部分の1つの分子は、標的の2つの分子に結合できる。

【0205】

本発明の種々の態様を、以下にさらに詳細に記載する。さらなる定義は、本明細書を通して記載されている。

抗原

本開示のT A M標的化抗原は、例えば、C S F 1 R、C C R 2、C X C R 2、C D 6 8、C D 1 6 3、C X 3 C R 1、M A R C O、C D 2 0 4、C D 5 2および葉酸受容体ベータを含む。T A M標的化抗原の例示的アミノ酸配列が、本明細書において提供される。

【0206】

C S F 1 R

C S F 1 R (マクロファージコロニー刺激因子1受容体としても知られる)は、C S F 1およびI L 3 4の細胞表面受容体として作用し、造血前駆体細胞、特に、単核貪食細胞、例えば、マクロファージおよび単球の生存、増殖および分化の調節において必要不可欠な役割を果たすチロシンタンパク質キナーゼである。C S F 1 Rは、I L 3 4およびC S F 1に応じて炎症性ケモカインの放出を促進し、それによって、自然免疫において、および炎症プロセスにおいて重要な役割を果たす。例示的C S F 1 R未熟アミノ酸配列は、配列番号87および88で提供される。

【0207】

C S F 1 R未熟アミノ酸配列アイソフォーム1 (識別子:P 0 7 3 3 3-1):
M G P G V L L L L V A T A W H G Q G I P V I E P S V P E L V V K P G A T V T L
R C V G N G S V E W D G P P S P H W T L Y S D G S S S I L S T N N A T F Q N T G
T Y R C T E P G D P L G G S A A I H L Y V K D P A R P W N V L A Q E V V V F E D
Q D A L L P C L L T D P V L E A G V S L V R V R G R P L M R H T N Y S F S P W H
G F T I H R A K F I Q S Q D Y Q C S A L M G G R K V M S I S I R L K V Q K V I P
G P P A L T L V P A E L V R I R G E A A Q I V C S A S S V D V N F D V F L Q H N

10

20

30

30

40

50

CCR2 アミノ酸配列アイソフォーム B (識別子: P41597-2):

MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFFDYDYGAPCHKFDVKQI
GAQLLPPLYSLVFIFGFVGNMLVVLILINCKKKLKCLTDIY
LLNLAISDLLFLITLPLWAHSAANEWVFGNAMCKLFTGLY
HIGYFGGIIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALKARTVTFGVVT
SVITWLVAVFASVPGIIFTKCKEDSVYVCGPYFPRGWNN
FHTIMRNILGLVLPLLIMVICYSGILKTLLRCRNEKKRHR
AVRVIFTIMIVYFLFWTPYNIVILLNTFQEFFGLSNCEST
SQLDQATQVTE TLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRRYLSVFF
RKHITKRFCCKQCPVFYRETVDGVTSTNTPTSTGEQEVSA GL
配列番号 90

10

CXCR2

CXCR2 (インターロイキン-8 受容体としても知られる) は、好中球走化因子である IL8 の G タンパク質共役受容体である。IL8 の受容体への結合は、好中球の活性化を引き起こす。この応答は、ホスファチジルイノシトール-カルシウムセカンドメッセンジャー系を活性化させる G タンパク質によって媒介される。CXCR2 は、IL-8 に高親和性で結合し、CXCL3、GRO/MGSA および NAP-2 にも高親和性で結合する。CXCR2 は、循環好中球で高レベルで発現され、その遊走を炎症部位へ方向付けるために重要である (J Clin Invest. 2012 年; 122 巻 (9 号): 3127~3144 頁)。例示的 CXCR2 アミノ酸配列は、配列番号 91 で提供される。

20

[0209]

CXCR2 アミノ酸配列 (識別子: P25025-1):

MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSTLPPFLLDAAAPCE
PESLEINKYFVVIYALVFLLSLLGNSLVMLVILYSRVGR
SVTDVYLLNLALADLLFALTLPPIWAASKVNGWIFGTFLCK
VVSLLKEVNFYSGILLLACISVDRYLAIVHATRRTLTKRY
LVKFICLSIWGLSLLALPVL LFRRTVYSSNVSPACYEDM
GNNTANWRMLLRILPQSFGFIVPLLIMLFCYGF TLR TLFK
AHMGQKHRAMRVIFA VVLI FLLCWLPYNLVLLAD TLMRTQ
VIQETCERRNHIDRALDATEILGILHSCLNPLIYAFIGQK
FRHGL LKILAIHGLISKDSL PKDSRPSFVGSSSGHTSTTL
配列番号 91

30

例示的抗体

TAM 抗原と結合する例示的抗体は、本明細書中および以下で提供される。例示的抗 CSF1R 抗体は、本明細書において、ならびに WO2009026303A1、WO2011123381A1、WO2016207312A1、WO2016106180A1、US20160220669A1、US20160326254A1、WO2013169264A1、WO2013087699A1、WO2011140249A2、WO2011131407A1、WO2011123381A1、WO2011107553A1 および WO2011070024A1 に記載され、それらのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。例示的 CCR2 抗体は、本明細書において、ならびに WO2013192596A2、WO2010021697A2、WO2001057226A1 および WO1997031949A1 において記載され、それらのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。例示的 CXCR2 抗体は、WO2014170317A1 および US20160060347 (例えば、a) 配列番号 14 (軽鎖) および配列番号 15 (重鎖)、b) 配列番号 24 (軽鎖) および配列番号 25 (重鎖)、c) 配列番号 34 (軽鎖) および配列番号 35 (重鎖)、d) 配列番号 44 (軽鎖) および配列番号 45 (重鎖)、e) 配列番号 54 (軽鎖) および配列番号 55 (重鎖)、f) 配列番号 64 (軽鎖) および配列番号 65 (重鎖)、g) 配列番号 74 (軽鎖) および配列番号 75 (重鎖)、h) 配列番号 84 (軽鎖) および配列番号 85 (重鎖) を参照され

40

50

たい)において記載され、それらのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。例示的抗CD163抗体は、その全文で参照により本明細書に組み込まれるUS20120258107(例えば、MAC2158、MAC2-48を参照されたい)において提供される。例示的抗CD52抗体は、その全文で参照により本明細書に組み込まれるUS20050152898において記載される。例示的抗葉酸抗体は、その全文で参照により本明細書に組み込まれるUS9522196において記載される。例示的抗CD52抗体は、その全文で参照により本明細書に組み込まれるUS20050152898において記載される。例示的抗MARCO抗体は、その全文で参照により本明細書に組み込まれるWO2016196612において記載される。

【0210】

抗体分子

一実施形態では、多特異性分子は、第1の腫瘍関連マクロファージ(TAM)抗原に結合する抗体分子および第2のTAM抗原に結合する抗体分子を含む。一部の実施形態では、第1のおよび／または第2のTAM抗原は、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトである。例えば、抗体分子は、TAM抗原上のエピトープ、例えば、線形またはコンフォメーションエピトープに特異的に結合する。

【0211】

一実施形態では、多特異性分子は、第1の骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)抗原に結合する抗体分子および第2のMDSC抗原に結合する抗体分子を含む。一部の実施形態では、第1のおよび／または第2のMDSC抗原は、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトである。例えば、抗体分子は、MDSC抗原上のエピトープ、例えば、線形またはコンフォメーションエピトープに特異的に結合する。

【0212】

一実施形態では、抗体分子は、単一特異性抗体分子であり、単一エピトープに結合する。例えば、各々が同一エピトープに結合する複数の免疫グロブリン可変領域配列を有する単一特異性抗体分子。

【0213】

一実施形態では、抗体分子は、多特異性抗体分子であり、例えば、それは、複数の免疫グロブリン可変領域配列を含み、複数のうちの第1の免疫グロブリン可変領域配列は、第1のエピトープに対して結合特異性を有し、複数のうちの第2の免疫グロブリン可変領域配列は、第2のエピトープに対する結合特異性を有する。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、同一抗原、例えば、同一タンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)上にある。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、重複する。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、重複しない。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)上にある。一実施形態では、多特異性抗体分子は、第3の、第4のまたは第5の免疫グロブリン可変領域を含む。一実施形態では、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子、三特異性抗体分子または四特異性抗体分子である。

【0214】

一実施形態では、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子である。二特異性抗体は、2つより少ない抗原に対して特異性を有する。二特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変領域配列および第2のエピトープに対して結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変領域配列を特徴とする。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、同一抗原、例えば、同一タンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)上にある。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、重複する。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、重複しない。一実施形態では、第1のおよび第2のエピトープは、異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)上にある。一実施形態では、二特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列ならびに第2のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変領域配列お

10

20

30

40

50

よび軽鎖可変領域配列を含む。一実施形態では、二特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体および第2のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体を含む。一実施形態では、二特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体またはその断片および第2のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体またはその断片を含む。一実施形態では、二特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する、s c F vもしくはF a bまたはその断片および第2のエピトープに対して結合特異性を有する、s c F vもしくはF a bまたはその断片を含む。

【0215】

一実施形態では、抗体分子は、ダイアボディおよび一本鎖分子ならびに抗体の抗原結合性断片（例えば、F a b、F (a b')₂およびF v)を含む。例えば、抗体分子は、重(H)鎖可変領域配列（本明細書においてV Hと略される）および軽(L)鎖可変領域配列（本明細書においてV Lと略される）を含み得る。一実施形態では、抗体分子は、重鎖および軽鎖を含むか、またはからなる（本明細書において、半抗体と呼ばれる）。別の例では、抗体分子は、2つの重(H)鎖可変領域配列および2つの軽(L)鎖可変領域配列を含み、それによって、2つの抗原結合部位を形成する、例えば、全抗体の改変によって生成され得る、F a b、F a b'、F (a b')₂、F c、F d、F d'、F v、一本鎖抗体(s c F v、例えば)、単一可変領域抗体、ダイアボディ(D a b)（二価および二特異性）およびキメラ（例えば、ヒト化）抗体または組換えDNA技術を使用してd e n o v o合成されたもの。これらの機能的抗体断片は、そのそれぞれの抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持する。抗体および抗体断片は、それだけには限らないが、I g G、I g A、I g M、I g DおよびI g Eを含む抗体の任意のクラスに、ならびに抗体の任意のサブクラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3およびI g G 4）に由来し得る。抗体分子の調製は、モノクローナルである場合も、ポリクローナルである場合もある。抗体分子はまた、ヒト、ヒト化、C D Rグラフト化されたまたはi n v i t r o生成された抗体であり得る。抗体は、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4から選択された重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた、例えば、カップまたはラムダから選択された軽鎖を有し得る。「免疫グロブリン」(I g)という用語は、本明細書において「抗体」という用語と同義的に使用される。

【0216】

抗体分子の抗原結合性断片の例として、(i) V L、V H、C LおよびC H 1ドメインからなるF a b断片、一価断片、(ii) ヒンジ領域でジスルフィド橋によって連結される2つのF a b断片を含むF (a b')₂断片、二価断片、(iii) V HおよびC H 1ドメインからなるF d断片、(iv) 抗体の単一アームのV LおよびV HドメインからなるF v断片、(v) V Hドメインからなるダイアボディ(d A b)断片、(vi) ラクダ類またはラクダ化可変領域、(vii) 一本鎖F v(s c F v)、（例えば、Birdら（1988年）Science 242巻：423～426頁およびHustonら（1988年）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85巻：5879～5883頁を参照されたい）、(viii) 単一ドメイン抗体が挙げられる。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来技術を使用して得られ、断片は、無傷の抗体と同一方法で有用性についてスクリーニングされる。

【0217】

抗体分子は、無傷の分子ならびにその機能的断片を含む。抗体分子の定常領域は、抗体の特性を改変するために（例えば、F c受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能のうち1つまたは複数を増大または減少するように）変更、例えば、突然変異され得る。

【0218】

抗体分子はまた、単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、相補性決定領域が、単一ドメインポリペプチドの一部である抗体を含み得る。例として、それだけには限らないが、重鎖抗体、軽鎖を天然に欠く抗体、従来の4鎖抗体に由来する単一ドメイン抗体、操作された抗体および抗体由来のもの以外の単一ドメインスキフォールドが挙げら

れる。単ドメイン抗体は、当技術分野の任意のものまたは任意の将来の単ドメイン抗体であり得る。単ドメイン抗体は、それだけには限らないが、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含む任意の種に由来し得る。本発明の別の態様によれば、単ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる、天然に存在する単ドメイン抗体である。このような単ドメイン抗体は、例えば、WO 9 4 0 4 6 7 8 に開示されている。明確にするために、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体に由来するこの可変領域は、本明細書において、それを、4鎖免疫グロブリンの従来のVHと区別するために、VHHまたはナノボディとして知られる。このようなVHH分子は、ラクダ科の種において、例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコにおいて作製された抗体に由来し得る。ラクダ科に加えて他の種も、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体を産生する場合があります、このようなVHHは、本発明の範囲内である。

10

【0219】

VHおよびVL領域は、「フレームワーク領域」(FRまたはFW)と呼ばれるより保存されている領域が散在する、「相補性決定領域」(CDR)と呼ばれる超可変性の領域に細分され得る。

【0220】

フレームワーク領域およびCDRの広がり、いくつかの方法によって正確に定義されている(Kabat, E. A.ら(1991年) Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、米国保健社会福祉省、NIH刊行物91-3242号、Chothia, C.ら(1987年) J. Mol. Biol. 196巻:901~917頁およびOxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用されるAbM定義を参照されたい。全般的に、例えば、Antibody Engineering Lab Manual (編: Duebel, S. および Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg) 中の、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domainsを参照されたい)。

20

【0221】

「相補性決定領域」および「CDR」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原特異性およ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。一般に、各重鎖可変領域中に3つのCDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)および各軽鎖可変領域中に3つのCDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)がある。

30

【0222】

所与のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabatら(1991年)、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、第5版、公衆衛生局、米国国立衛生研究所、メリーランド州、ベセスダによって記載されるもの(「Kabat」番号付けスキーム)、Al-Lazikaniら、(1997年) JMB 273巻、927~948頁によって記載されるもの(「Chothia」番号付けスキーム)を含めて、いくつかの公知のスキームのいずれかを使用して決定され得る。本明細書で使用される場合、「Chothia」番号スキームに従って定義されたCDRはまた、「超可変ループ」と呼ばれることがある。

40

【0223】

例えば、Kabat下では、重鎖可変領域(VH)中のCDRアミノ酸残基は、31~35(HCDR1)、50~65(HCDR2)および95~102(HCDR3)と番号付けされ、軽鎖可変領域(VL)中のCDRアミノ酸残基は、24~34(LCDR1)、50~56(LCDR2)および89~97(LCDR3)と番号付けされる。Chothia下では、VH中のCDRアミノ酸は、26~32(HCDR1)、52~56(HCDR2)および95~102(HCDR3)と番号付けされ、VL中のアミノ酸残基は、26~32(LCDR1)、50~52(LCDR2)および91~96(LCDR3)と番号付けされる。

50

【0224】

各VHおよびVLは、典型的には、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つのCDRおよび4つのFR：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4を含む。

【0225】

抗体分子は、ポリクローナルであっても、モノクローナル抗体であってもよい。

「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、単一分子組成物の抗体分子の調製を指す。モノクローナル抗体組成物は、単一結合特異性および部分エпитープに対する親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術によって、またはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば、組換え法）によって作製され得る。

10

【0226】

抗体は、組換え産生され得る、例えば、ファージディスプレイによって、またはコンビナトリアル法によって産生され得る。

抗体を作製するためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル法は、当技術分野で公知である（例えば、Ladnerら米国特許第5,223,409号、Kangら国際公開番号WO92/18619、Dowerら国際公開番号WO91/17271、Winterら国際公開公報WO92/20791、Marklandら国際公開番号WO92/15679、Breitlingら国際公開公報WO93/01288、McCaffertyら国際公開番号WO92/01047、Garrardら国際公開番号WO92/09690、Ladnerら国際公開番号WO90/02809、Fuchsら（1991年）Bio/Technology 9巻：1370～1372頁、Hayら（1992年）Hum Antibod Hybridomas 3巻：81～85頁、Huseら（1989年）Science 246巻：1275～1281頁、Griffithsら（1993年）EMBO J 12巻：725～734頁、Hawkinsら（1992年）J Mol Biol 226巻：889～896頁、Clacksonら（1991年）Nature 352巻：624～628頁、Gramら（1992年）PNAS 89巻：3576～3580頁、Garrardら（1991年）Bio/Technology 9巻：1373～1377頁、Hoogenboomら（1991年）Nuc Acid Res 19巻：4133～4137頁およびBarbasら（1991年）PNAS 88巻：7978～7982頁に記載されるように、これらのすべての開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。

20

30

【0227】

一実施形態では、抗体は、完全ヒト抗体（例えば、ヒト免疫グロブリン配列から抗体を産生するように遺伝子操作されているマウスにおいて作製された抗体）または非ヒト抗体、例えば、げっ歯類（マウスまたはラット）、ヤギ、霊長類（例えば、サル）、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は、げっ歯類（マウスまたはラット抗体）である。げっ歯類抗体を産生する方法は、当技術分野で公知である。

【0228】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなくヒト免疫グロブリン遺伝子を保持するトランスジェニックマウスを使用して作製され得る。目的の抗原を用いて免疫処置されたこれらのトランスジェニックマウスから得た脾細胞を使用して、ヒトタンパク質に由来するエпитープに対して特異的親和性を有するヒトmAbを分泌するハイブリドーマを生成する（例えば、Woodら国際出願WO91/00906、KucheralapatiらPCT公開WO91/10741、Lonbergら国際出願WO92/03918、Kayら国際出願92/03917、Lonberg, N.ら1994年Nature 368巻：856～859頁、Green, L. L.ら1994年Nature Genet. 7巻：13～21頁、Morrison, S. L.ら1994年Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81巻：6851～6855頁、Bruggemanら1993年Year Immunol 7巻：33～40頁、Tuailonら1993年

40

50

PNAS 90 巻：3720～3724 頁、Bruggemanら1991年Eur J Immunol 21 巻：1323～1326 頁を参照されたい)。

【0229】

抗体分子は、可変領域またはその部分、例えば、CDRが、非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスにおいて生成されるものであってもよい。キメラ、CDRグラフト化およびヒト化抗体は、本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスにおいて生成され、次いで、例えば、ヒトにおける抗原性を低下させるように可変フレームワークまたは定常領域において改変された抗体分子は、本発明の範囲内である。

【0230】

「効率的にヒト」タンパク質は、中和抗体反応、例えば、ヒト抗マウス抗体 (HAMA) 反応を実質的に惹起しないタンパク質である。HAMAは、いくつかの状況において、例えば、抗体分子が、例えば、慢性もしくは再発性疾患状態の処置において反復して投与される場合に問題となり得る。HAMA反応が、血清からの抗体クリアランスの増大のために (例えば、Salehら、Cancer Immunol. Immunother.、32 巻：180～190 頁 (1990 年) を参照されたい)、また潜在的アレルギー反応のために (例えば、LoBuglioら、Hybridoma、5 巻：5117～5123 頁 (1986 年) を参照されたい) 反復抗体投与を無効にする可能性がある。

【0231】

キメラ抗体は、当技術分野で公知の組換えDNA技術によって産生され得る (Robinsonら、国際特許公開PCT/US86/02269、Akiraら、欧州特許出願184,187、Taniguchi, M.、欧州特許出願171,496、Morrisonら、欧州特許出願173,494、Neubergerら、国際出願WO86/01533、Cabillyら米国特許第4,816,567号、Cabillyら、欧州特許出願125,023、Betterら (1988年Science240巻：1041～1043頁)、Liuら (1987年) PNAS84巻：3439～3443頁、Liuら、1987年、J. Immunol. 139巻：3521～3526頁、Sunら (1987年) PNAS84巻：214～218頁、Nishimuraら、1987年、Canc. Res. 47巻：999～1005頁; Woodら (1985年) Nature314巻：446～449頁およびShawら、1988年、J. Natl Cancer Inst. 80巻：1553～1559頁を参照されたい)。

【0232】

ヒト化またはCDRグラフト化抗体は、少なくとも1つまたは2つであるが、一般に、3つすべての (重およびまたは軽免疫グロブリン鎖の) レシピエントCDRが、ドナーCDRで置き換えられている。抗体は、非ヒトCDRの少なくとも部分で置き換えられ得る、またはCDRの一部のみが、非ヒトCDRで置き換えられ得る。抗原への結合に必要な数のCDRを置き換えることのみが必要である。好ましくは、ドナーは、げっ歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体であり、レシピエントは、ヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークとなる。典型的には、CDRを提供する免疫グロブリンは、「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは、「アクセプター」と呼ばれる。一実施形態では、ドナー免疫グロブリンは、非ヒト (例えば、げっ歯類) である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する (例えば、ヒト) フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたはそれと約85%もしくはより高く、好ましくは、90%、95%、99%もしくはより高く同一の配列である。

【0233】

本明細書で使用される場合、「コンセンサス配列」という用語は、関連配列のファミリーにおいて最も頻繁に生じるアミノ酸 (またはヌクレオチド) から形成された配列を指す (例えば、Winnaker、From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft、ドイツ、ヴァインハイム、1987年を参照されたい)。タンパク質のファミリーでは、コンセンサス配列中の各位置は、ファミリーにおいてその位置で最も頻繁に生じるアミノ酸によって占められる。2種のアミノ酸が等しい頻度で

10

20

30

40

50

生じる場合には、コンセンサス配列中にいずれかが含まれてもよい。「コンセンサスフレームワーク」とは、コンセンサス免疫グロブリン配列中のフレームワーク領域を指す。

【0234】

抗体分子は、当技術分野で公知の方法によってヒト化され得る（例えば、Morrisson, S. L., 1985年、Science 229巻：1202～1207頁、Oiraによる、1986年、BioTechniques 4巻：214頁およびQueenらによるUS5, 585, 089、US5, 693, 761およびUS5, 693, 762を参照されたい、それらのすべての開示内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる）。

【0235】

ヒト化またはCDRグラフト化抗体分子は、免疫グロブリン鎖の1つ、2つまたはすべてのCDRが置き換えられ得る、CDRグラフト化またはCDR置換によって生成され得る。例えば、米国特許第5, 225, 539号、Jonesら1986年Nature 321巻：552～525頁、Verhoeyanら1988年Science 239巻：1534頁、Beidlerら1988年J. Immunol. 141巻：4053～4060頁、Winter US5, 225, 539を参照されたい、それらのすべての開示内容は、参照により本明細書に明確に組み込まれる。Winterは、本発明のヒト化抗体を調製するために使用され得るCDRグラフト化法を記載しており（1987年3月26日に出願されたUK特許出願GB2188638A、Winter US5, 225, 539）、その開示内容は、参照により本明細書に明確に組み込まれる。

【0236】

また、特定のアミノ酸が置換、欠失または付加されているヒト化抗体分子も本発明の範囲内である。ドナーからアミノ酸を選択するための基準は、US5, 585, 089、例えば、US5, 585, 089の12～16段に記載されており、その開示内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。抗体をヒト化するための他の技術は、1992年12月23日に公開されたPadlanら、EP519596A1に記載されている。

【0237】

抗体分子は、一本鎖抗体であり得る。一本鎖抗体（scFV）は、操作され得る（例えば、Colcher, D.ら（1999年）Ann N Y Acad Sci 880巻：263～80頁およびReiter, Y.（1996年）Clin Cancer Res 2巻：245～52頁を参照されたい）。一本鎖抗体は、同一標的タンパク質の異なるエピトープに対する特異性を有する多価抗体を作製するために二量体化または多量体化され得る。

【0238】

さらに他の実施形態では、抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgDおよびIgEの重鎖定常領域から選択される、特に、例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4の（例えば、ヒト）重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。別の実施形態では、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの（例えば、ヒト）軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の特性を改変するために（例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能および／または補体機能のうち1つまたは複数を増大または減少するように）変更、例えば、突然変異され得る。一実施形態では、抗体は、エフェクター機能を有し、補体を固定し得る。他の実施形態では、抗体は、エフェクター細胞を動員しない、または補体を固定しない。別の実施形態では、抗体は、Fc受容体に結合するための低減した能力を有するか、または有さない。例えば、Fc受容体への結合を支持しない、アイソタイプまたはサブタイプ、断片または他の突然変異体であり、例えば、突然変異された、または欠失されたFc受容体結合領域を有する。

【0239】

抗体定常領域を変更する方法は、当技術分野で公知である。変更された機能、例えば、エフェクターリガンド、例えば、細胞上のFcRまたは補体のC1成分に対する変更され

10

20

30

40

50

た親和性を有する抗体は、抗体の定常部分中の少なくとも1個のアミノ酸残基を、異なる残基で置き換えることによって生成され得る（例えば、EP 3 88, 1 5 1 A 1、米国特許第5, 6 2 4, 8 2 1号および米国特許第5, 6 4 8, 2 6 0号を参照されたい、それらのすべての開示内容は、これにより参照により本明細書に組み込まれる）。マウスまたは他の種に適用された場合に、免疫グロブリンがこれらの機能を低減または排除する同様の種類の変更が説明され得る。

【0 2 4 0】

抗体分子は、誘導体化され得る、または別の機能的分子（例えば、別のペプチドまたはタンパク質）に連結され得る。本明細書で使用される場合、「誘導体化された」抗体分子は、改変されているものである。誘導体化の方法として、それだけには限らないが、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素または親和性リガンド、例えば、ビオチンの付加が挙げられる。したがって、本発明の抗体分子は、免疫接着分子を含む、本明細書において記載される抗体の誘導体化された、そうでなければ改変された形態を含むものとする。例えば、抗体分子は、1つまたは複数の他の分子実体、例えば、別の抗体（例えば、二特異性抗体またはダイアボディ）、検出可能物質、細胞傷害性薬剤、医薬物質および／または抗体もしくは抗体部分の、別の分子との会合を媒介できるタンパク質もしくはペプチド（例えば、ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ）に、機能的に連結され得る（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合的会合他によって）。

【0 2 4 1】

誘導体化された抗体分子の1種は、2つまたはそれより多い抗体（例えば、二特異性抗体を作出するために同一種の、または異なる種の）を架橋することによって生成される。適した架橋剤として、適当なスペーサーによって隔てられた2つの別個に反応性である基を有するヘテロ二機能性であるもの（例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル）、またはホモ二機能性であるもの（例えば、ジスクシンイミジルスベレート）が挙げられる。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company、Rockford、Illから入手可能である。

【0 2 4 2】

C S F 1 Rを標的とする抗体分子

一部の実施形態では、C S F 1 R、例えば、ヒトC S F 1 Rに結合する抗体分子（例えば、単一特異性または多特異性抗体分子）が、本明細書において提供される。

【0 2 4 3】

一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表13において、例えば、表13の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの重鎖CDR（例えば、H C D R 1、H C D R 2および／またはH C D R 3）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表15において開示され、例えば、任意選択により、CDRがK a b a t、C h o t h i aまたはI M G T定義に従う、重鎖可変領域（V H）に由来する1、2または3つの重鎖CDR（例えば、H C D R 1、H C D R 2および／またはH C D R 3）を含む。一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表13において、例えば、表13の1つの横列において開示される1、2、3もしくは4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖F R 1、F R 2、F R 3および／またはF R 4）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表15において開示されるV Hに由来する1、2、3または4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖F R 1、F R 2、F R 3および／またはF R 4）を含む。一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表15において開示されるV Hまたはそれと少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0 2 4 4】

一部の実施形態では、抗C S F 1 R抗体分子は、表14において、例えば、表14の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの軽鎖CDR（例えば、L C D R 1、L

C D R 2 および／もしくは L C D R 3) または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 抗体分子は、表 1 6 において開示され、例えば、任意選択により、C D R が K a b a t、C h o t h i a または I M G T 定義に従う、軽鎖可変領域 (V L) に由来する 1、2 または 3 つの軽鎖 C D R (例えば、L C D R 1、L C D R 2 および／または L C D R 3) を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 抗体分子は、表 1 4 において、例えば、表 1 4 の 1 つの横列において開示される 1、2、3 もしくは 4 つの軽鎖フレームワーク領域 (例えば、軽鎖 F R 1、F R 2、F R 3 および／もしくは F R 4) または 1、2、3、4、5 もしくは 6 つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 抗体分子は、表 1 6 に開示される V L に由来する 1、2、3 または 4 つの軽鎖フレームワーク領域 (例えば、軽鎖 F R 1、F R 2、F R 3 および／または F R 4) を含む。一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 抗体分子は、表 1 6 において開示される V L またはそれと少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 もしくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【 0 2 4 5 】

一部の実施形態では、抗 C S F 1 R 抗体分子は、表 1 5 において開示されるヌクレオチド配列 (またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列) によってコードされる V H および／または表 1 6 において開示されるヌクレオチド配列 (またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列) によってコードされる V L を含む。

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 13. 抗 CSF1R 抗体分子の例示的重鎖可変領域の CDR およびフレームワーク領域(FR)

VH(配列番号)	FR 1	HCDR 1	FR 2	HCDR 2	FR 3	HCDR 3	FR 4
aCSF1R BI117 VH (配列番号 323)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番号 413)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 C5-R2A VH (配列番号 324)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSGSSTI YYADAVKG (配列番号 405)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番号 413)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 C9-R2A VH (配列番号 325)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	FISGGSSTI YYADAVKG (配列番号 406)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番号 413)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 D1-R2A VH (配列番号 326)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	NSDEDGSFD Y (配列番号 414)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 E2-R2B VH (配列番号 327)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YITSKSSTI YYADSVKG (配列番号 407)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番号 413)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 G1-R2B VH (配列番号 328)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD V (配列番号 415)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 G12-R2B VH (配列番号 329)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YITSKSSTI YYADAVKG (配列番号 408)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番号 413)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 D6-R3B VH (配列番号 330)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	SVDGDFSFD Y (配列番号 416)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)
aCSF1R BI117 A6-R3B VH (配列番号 331)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	SSDGSTSF Y (配列番号 417)	WGQGTILVTV SS (配列番号 430)

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

VH(配列番号)	FR 1	HCDR 1	FR 2	HCDR 2	FR 3	HCDR 3	FR 4
aCSF1R BI117 A11-R3B VH (配列番号 332)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番 号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSSSSTI YYADAVTG (配列番号 409)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD Y (配列番 号 413)	WGQGLTVTV SS (配列番 号 430)
aCSF1R BI117 B2-R3B VH (配列番号 333)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番 号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	NSDSDGSFD I (配列番 号 418)	WGQGLTVTV SS (配列番 号 430)
aCSF1R BI117 C5-R3B VH (配列番号 334)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番 号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVDGDFSFD F (配列番 号 419)	WGQGLTVTV SS (配列番 号 430)
aCSF1R BI117 C6-R3B VH (配列番号 335)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番 号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	SGRLDGSFD Y (配列番 号 420)	WGQGLTVTV SS (配列番 号 430)
aCSF1R BI117 D11-R3B VH (配列番号 336)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 424)	GFTFSNDEM N (配列番 号 402)	WIRQAPGKG LEWVS (配 列番号 426)	YISSRSSTI YYADAVKG (配列番号 404)	RFTISRDN RNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 428)	GVESDFSFD Y (配列番 号 421)	WGQGLTVTV SS (配列番 号 430)
aCSF1R BI123 VH (配列番号 337)	QVQLVQSGG GVVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 425)	GFTFSSYAM H (配列番 号 403)	WVRQAPGKG LEWVA (配 列番号 427)	VISYDGSNK YYADSVKG (配列番号 410)	RFTISRDN KNTLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 429)	ELDYGDYGL DV (配列番 号 422)	WGKGTTVTV SS (配列番 号 431)
aCSF1R BI123 A5-R3B VH (配列番号 338)	QVQLVQSGG GVVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 425)	GFTFSSYAM H (配列番 号 403)	WVRQAPGKG LEWVA (配 列番号 427)	VISYDGSNK YYADSVKG (配列番号 410)	RFTISRDN KNTLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 429)	ELDYGDWGL DV (配列番 号 423)	WGKGTTVTV SS (配列番 号 431)
aCSF1R BI123 B6-R3B VH (配列番号 339)	QVQLVQSGG GVVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 425)	GFTFSSYAM H (配列番 号 403)	WVRQAPGKG LEWVA (配 列番号 427)	VIPYGSNK YYADSVKG (配列番号 411)	RFTISRDN KNTLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 429)	ELDYGDYGL DV (配列番 号 422)	WGKGTTVTV SS (配列番 号 431)
aCSF1R BI123 C1-R3B VH (配列番号 340)	QVQLVQSGG GVVQPGGSL RLSCAAS (配列番号 425)	GFTFSSYAM H (配列番 号 403)	WVRQAPGKG LEWVA (配 列番号 427)	VISYDGSNK YYADSVKG (配列番号 412)	RFTISRDN KNTLYLQMN SLRAEDTAV YYCAR (配 列番号 429)	ELDYGDYGL DV (配列番 号 422)	WGKGTTVTV SS (配列番 号 431)

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 29. 抗 CSF1R 抗体分子の例示的重鎖可変領域のコンセンサス CDR

説明	HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3
BI117 コン センサス CDR 番号 1	GFTFSNDEMNV (配列番号 402)	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ SSTIYYADX ₅ VX ₆ G, (こ こで、X ₁ は、Y または F であ り、X ₂ は、S または T であり、 X ₃ は、S または G であり、X ₄ は、R、K、G または S であり、 X ₅ は、A または S であり、X ₆ は、K または T である) (配列番 号 474)	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ SFDX ₇ , (ここで、 X ₁ は、G、N または S であり、 X ₂ は、V、S または G であり、 X ₃ は、D、E または R であり、 X ₄ は、G、S、E または L であ り、X ₅ は、D または S であり、 X ₆ は、F、G または T であり、 X ₇ は、Y、V、F または I であ る) (配列番号 475)
BI117 コン センサス CDR 番号 2	GFTFSNDEMNV (配列番号 402)	X ₁ ISX ₂ X ₃ SSTIYYADAVKG, (こ こで、X ₁ は、Y または F であり、 X ₂ は、S または G であり、X ₃ は、G または R である) (配列番 号 476)	X ₁ X ₂ DX ₃ DX ₄ SFDY, (ここで、X ₁ は、G または N であり、X ₂ は、 V または S であり、X ₃ は、G ま たは E であり、X ₄ は、F または G である) (配列番号 477)
BI123 コン センサス CDR	GFTFSSYAMH (配列番号 403)	VIX ₁ YX ₂ GSX ₃ KYYADSVKG, (こ こで、X ₁ は、S または P であり、 X ₂ は、D または Y であり、X ₃ は、N または D である) (配列番 号 478)	ELDYGDYGLDV, (ここで、X は、Y または W である) (配列番 号 479)

【 0 2 4 9 】

【表 3】

表 14. 抗 CSF1R 抗体分子の例示的軽鎖可変領域の CDR およびフレームワーク領域(FR)

VL	FR 1	LCDR 1	FR 2	LCDR 2	FR 3	LCDR 3	FR 4
aCSF1R BI117 VL (配 列番号 341)	QLVLTQPP SVSGAPGQ RVTISC (配列番号 438)	TGSSSNIG AGYDVH (配列番号 432)	WYQQLPGT APKLLIY (配列番号 440)	GNSNRPS (配列番号 434)	GVPDRFSG SKSGTSAS LAITGLQA EDEADYYC (配列番号 442)	QSYDSSL EEV (配列 番号 436)	FGGGTKLT VL (配列 番号 444)
aCSF1R BI123 VL (配 列番号 342)	SLVLTQPP SVSVAPGK TARITC (配列番号 439)	GGNNIGSK SVH (配列 番号 433)	WYQQKPGQ APVLVY (配列番号 441)	DDSDRPS (配列番号 435)	GIPERFSG SNSGNTAT LTISRVEA GDEADYYC (配列番号 443)	QVWDSSD HV (配列 番号 437)	FGGGTQLT VL (配列 番号 445)

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表15. 抗CSF1R抗体分子の例示的重鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 323	aCSF1R BI117 VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 324	aCSF1R BI117 C5- R2A VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSGSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 325	aCSF1R BI117 C9- R2A VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS FISGGSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 326	aCSF1R BI117 D1- R2A VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARN SDEDGSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 327	aCSF1R BI117 E2- R2B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YTTSKSSTIYYADSVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 328	aCSF1R BI117 G1- R2B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDVWGQGTLLTVSS
配列番号 329	aCSF1R BI117 G12- R2B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YTTSKSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 330	aCSF1R BI117 D6- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS VDGDGSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 331	aCSF1R BI117 A6- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSS DGSTSFYWGQGTLLTVSS
配列番号 332	aCSF1R BI117 A11- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSSSSTIYYADAVTGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS
配列番号 333	aCSF1R BI117 B2- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARN SDSDGSFDIWGQGTLLTVSS
配列番号 334	aCSF1R BI117 C5- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VDGDFSFDYWGQGTLLTVSS

【 0 2 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

配列番号 335	aCSF1R BI117 C6- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNVIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS GRLDGSFDYWGQGLTVTVSS
配列番号 336	aCSF1R BI117 D11- R3B VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNVIRQAPGKGLEWVS YISSRSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG VESDFSFDYWGQGLTVTVSS
配列番号 337	aCSF1R BI123 VH aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REL DYGDYGLDVWGKGTTTVTVSS
配列番号 338	aCSF1R BI123 A5- R3B VH aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REL DYGDWGLDVWGKGTTTVTVSS
配列番号 339	aCSF1R BI123 B6- R3B VH aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AVIPYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REL DYGDYGLDVWGKGTTTVTVSS
配列番号 340	aCSF1R BI123 C1- R3B VH aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REL DYGDYGLDVWGKGTTTVTVSS
配列番号 250	aCSF1R BI117 VH nt	GAAGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGAGGGGGTCTGGTCCAGCCTGGAGG GTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAACGAT GAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGT GTCGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGT GAAGGGACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCCTCTA CCTGCAGATGAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTG CGCCCGCGGCGTGGACGGCGATTTTCTCTCGATTACTGGGGACAGGG CACTCTTGTCACCGTGTCAAGC
配列番号 251	aCSF1R BI117 C5- R2A VH nt	GAAGTCCAACCTCGTGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAGCCGGGAGG TCCCTCCGGCTGTCTGTGCGCCAGCGGGTTCACCTTCTCCAACGAC GAAATGAACTGGATTCGCCAGGCGCCGGGAAAGGGGCTGGAATGGGT GTCGTACATTTCAAGCGGGTCTCCACCATTACTACGCCGATGCAGTC AAGGGCCGCTTACCATCTCGCGCGACAACGCTCGGAACCTCCCTCTAT CTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCGGAAGACACCGCGCTCTACTACTGC GCCCGCGGAGTGGACGGCGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGTCAGGGA ACCCTGGTGACTGTGCTCTCA
配列番号 252	aCSF1R BI117 C9- R2A VH nt	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCGGGGGGTGGCCTCGTGCAGCCGGGAGG GTCGCTCCGGCTGTCTGTGCGCGTAGCGGATTACATTCTCGAATGAC GAGATGAACTGGATTCCGCCAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGT GAGCTTCATTTCCGGGCGGGTCTCAACCATCTACTACGCCGACGCCGT CAAGGGGCGCTTTACTATCTCCCGCGACAATGCACGGAACCTCCCTCTA CCTGCAAATGAACAGCCTGAGGGCGGAAGATACAGCTGTGTACTACTG CGCCCGGGGCGTGGACGGAGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGTCAGGG AACCCTGGTGACAGTGTCTTCC
配列番号 253	aCSF1R BI117 D1- R2A VH nt	GAAGTGCAGCTCGTGAGTCTGGAGGTGGTCTGGTGCAGCCGGGTGGT TCCCTGAGGCTGTCTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCTCAAATGAC GAAATGAACTGGATTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGT GTCGTACATCTCTCCCGCAGCTCCACCATCTACTACGCCGACGCACTC AAGGGGAGGTTACCATCTCCCGGGACAACGCCCCGGAACCTACTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCCGTCTACTACTGC GCTAGAACTCCGATGAGGACGGAAGCTTCGACTACTGGGGCCAGGG AACTCTGGTGACAGTCTCGAGC
配列番号 254	aCSF1R BI117 E2- R2B VH nt	GAGGTGCAGCTCGTGGAAGCGGGGGCGGCCTGGTCCAGCCTGGAGG ATCCCTGAGACTTTCCTGTGCTGCTTCCGGGTTACCTTACGCAATGAT GAGATGAACTGGATTCCGCCAAGCCCCGGGCAAGGGCCTGGAATGGGT CAGCTACATCAGTCTAAGTCTCCACCATCTACTATGCCGACTCCGTG AAGGGACGCTTTACCATCTCAGCGACAACGCGCGGAACAGCCTTTAC

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

		CTGCAGATGAACTCACTGCGCGCCGAAGATACCGCCGTGTACTACTGC GCTCGCGGAGTGGATGGAGATTTTTCCTTCGATTACTGGGGACAAGGC ACCTGGTGACCGTCACTCC
配列番号 255	aCSF1R BI117 G1- R2B VH nt	GAAGTCCAGCTCGTCAATCTGGTGGGGGACTGGTCCAGCCGGGAGG ATCCCTCCGGCTGTCTGCGCGGCATCCGGGTTACCTTCTCCAACGAT GAGATGAATTGGATTCCGCCAGGCCCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGT CTCGTACATCTCATCCCGCAGCTCTACTATCTACTACGCCGATGCTGTC AAGGGCCGGTTCACATATCTCCCGCGATAACGCCCGGAACTCCCTCTAC CTCCAGATGAACTCACTGCGCGCGGAAGACACCGCCGTCTACTACTGC GCACGGGGCGTTCGATGGAGATTTCTCCTTCGATGTGTGGGGTCAGGGA ACACTGGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 256	aCSF1R BI117 G12- R2B VH nt	GAGGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGTGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGG ATCGCTGAGACTGTCTTTCGCGCCGCTCGGGATTACGTTCTCCAACGAT GAAATGAACTGGATTAGACAGGCTCCGGGCAAGGGCCTGGAATGGGT GTCCTACATTACTTCAAGTCTCCACCATTTACTACGCAGACGCCGTG AAGGGCCGCTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAGAACTCGCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGCGCGGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT GCCAGAGGAGTCGATGGCGATTTCTCGTTCGACTACTGGGGACAGGGC ACTCTGTGACTGTCTCTCTCC
配列番号 257	aCSF1R BI117 D6- R3B VH nt	GAGGTCCAGCTGGTCAATCCGGGGGAGGCCTCGTGCAGCCTGGAGG GTCCCTCCGGCTTCTCTGTGCGGCTTCCGGATTACCTTCAGCAACGAT GAGATGAACTGGATCAGGCAGGCCCCGGGAAAGGGGCTCGAGTGGGT GTCCTACATCTCCAGCCGGTCTTCGACCATCTACTACGCCGATGCCGTG AAGGGGAGATTTACTATCTCCCGCGACAATGCACGGAACACTACTGTAC CTCCAGATGAACTCACTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGC GCGCGGTCCGTGGATGGCGACGGGAGCTTCGATTACTGGGGACAGGG GACCCTGGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 258	aCSF1R BI117 A6- R3B VH nt	GAGGTGCAGCTCGTGGAAATCCGGAGGTGGACTGGTGCAGCCGGGGGG TAGCCTGCGGCTGTCTGTGCGAGCTTCCGGGTTACCTTCTCCAACGAC GAAATGAACTGGATCCGCCAGGCCCCGGGCAAGGGACTCGAATGGGT GTCCTACATCTCTCCCGCTCTCTCACTATCTACTATGCCGATGCCGTG AAGGGCCGCTTACCATTTCTCGCGACAACGCCCGGAACTCCCTGTAC CTCCAGATGAACTCCCTGCGCGCGGAGGACACTGCCGTCTACTACTGC GCGAGGTCTCCGACGGATCCACCTCCTTCGACTACTGGGGGCAAGGA ACTCTCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 259	aCSF1R BI117 A11- R3B VH nt	GAAGTGCAACTTGTGCGAAAGTGGTGGGGGCTGGTGCAGCCTGGGGG CTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTCCGGATTACTTCTCCAACGAC GAGATGAACTGGATTAGACAGGCTCCTGGAAAGGGTCTCGAATGGGT GTCCTACATTAGCTCATCTTCCAGCACCATCTACTACGCCGACGCAGTG ACCGGAAGGTTACCATCTCGAGGGACAACGCCCGCAACTCCCTCTAC CTGCAGATGAACTCGCTGCGCGCGGAGGACACCGCTGTGTACTACTGC GCCCCGCGCGTGGACGGAGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGACAGGGA ACTCTGTGACCGTGAGCAGC
配列番号 260	aCSF1R BI117 B2- R3B VH nt	GAAGTGCAACTGGTGGAAATCGGGAGGCGGCCTGGTGCACCTGGCGG TAGCCTGCGGCTGAGCTGCGCCGCTCAGGCTTACCTTTTCCAACGA CGAAATGAACTGGATCAGACAGGCGCCTGGCAAAGGACTGGAGTGGG TGTCTACATCTCGTCCAGGTCAAGCACCATTATTACGCCGACGCCGT GAAAGGGAGATTACCATCAGCAGAGACAACGCCCGGAACTCCCTCT ACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACT GTGCCAGAACTCCGACTCCGATGGAAGCTTCGACATCTGGGGACAGG GGACCCTGGTGACTGTGTCTCTCC
配列番号 261	aCSF1R BI117 C5- R3B VH nt	GAAGTGCACTGGTCAATCGGGGGGAGGACTGGTCCAGCCTGGAGG GTCCCTCCGCCTGAGCTGCGCCGCTCCGGATTACCTTTTCCAACGAC GAGATGAACTGGATCAGGCAGGCCCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGGT GTCATACATCTCCAGCCGCTCATCGACAATTTACTACGCCGATGCCGT

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

		GAAGGGTAGATTTACCATCTCCCGGGACAATGCCCGAAACAGCCTGTA TCTGCAAATGAACTCCCTGCGGGCGGAGGATACCGCTGTCTACTACTG TGCCAGAGGCGTGATGGGGACTTCAGCTTTGACTTTTGGGGACAGGG CACCTCGTCACCGTGAGCAGC
配列番号 262	aCSF1R BI117 C6- R3B VH nt	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGCGGCCTTGTCAGCCGGGCGG GTCTCTGCGGCTGTCTGTGCGGCCTCGGGATTCACTTTTCCAACGAC GAAATGAACTGGATCCGCCAGGCCCTGGGAAGGGGCTTGAATGGGT GAGCTACATCTCCTCACGGTCTCCTACTATCTATTACGCCGACGCTGTG AAGGGCCGCTTCACTATCTCACGCGACAATGCCAGGAACTCTCTCTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCGGTGTACTACTGT GCCCCGCTCGGGCCGGCTGGACGGGTCAATTCGACTACTGGGGACAAGG GACCCTGGTCACCGTCTCCTCT
配列番号 263	aCSF1R BI117.D11- R3B VH nt	GAAGTCCAGCTGGTTCGAGTCCGGCGGTGGGCTGGTCCAGCCCGGCGG ATCGCTGCGCCTGTCTGTGCGGCCTCGGGCTTCACTTCTCCAACGAC GAGATGAACTGGATCAGACAGGCCCGGTAAGGGACTGGAGTGGGT GAGCTACATCTCCTCGCGCAGCTCCACCATCTACTACGCCGACGCCGT GAAGGGAAGGTTACCATCAGCAGAGATAACGCGCGGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACTCACTGCGGGCTGAAGACACAGCCGTCTATTACT GTGCCAGAGGAGTGGAATCCGATTTCAGCTTCGACTACTGGGGACAAG GAACTCTGGTCACGGTCAGCTCC
配列番号 264	aCSF1R BI123 VH nt	CAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCCGGGACG GAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCGAGCGGTTTCACTTCTCCTCCTAC GCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCTCGAATGGGT GGCCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGT GAAGGGAAGGTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGT ACCTCCAGATGAACTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACT GTGCGAGAGAGCTCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGGC AAGGGAACACCGTGACCGTCTCCTCC
配列番号 265	aCSF1R BI123 A5- R3B VH nt	CAAGTGCAGCTCGTGCAAGTCAAGGCGGTGGCGTGGTGCAGCCGGGCGG GTCTCTGAGGCTCAGCTGCGCCGCTCGGGCTTCACTTCTCGTCATAC GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGT CGCCGTGATCTCCTACGATGGATCGAACAAGTACTACGCCGACTCCGT GAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAACCTCCAAGAACACCCTTTA TCTGCAAATGAACTCGCTCAGAGCAGAGGACACCGCTGTGTACTACTG CGCCAGAGAGCTGGACTACGGTGATTGGGGACTGGACGTGTGGGGCA AGGGTACCACCGTGACTGTGTCTCTCC
配列番号 266	aCSF1R BI123 B6- R3B VH nt	CAAGTGCAACTGGTGCAATCCCGAGGGGGGTGTGGTCCAACCGGGACG CAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACTTCTCCTCCTAC GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGT GGCAGTGATCCCTTACTACGGATCAAACAAGTATTACGCCGATTCCGT GAAGGGCCGCTTACCATCAGCAGAGACAACCTCCAAGAACACCCTCTA CCTGCAGATGAACTCCCTTCGCGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTG CGCCCGCGAGCTGGACTACGGTGACTACGGACTCGATGTGTGGGGAA AGGGTACCACCTGTGACCGTGAGCTCC
配列番号 267	aCSF1R BI123 C1- R3B VH nt	CAGGTGCAACTGGTCCAGTCCGGCGGAGGAGTGGTCCAGCCGGGTAG GTCAGTGGGCTGTCTGTGCGGCTAGCGGATTCACTTCTCTTCTCTAC GCAATGCACTGGGTGAGACAAGCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGGT CGCCGTGATCTCGTATGACGGGTCCGATAAGTACTACGCTGATTCCGT GAAGGGACGCTTACGATCAGCCGCGACAACCTCCAAAAACACTCTCTA CCTGCAAATGAATTCCCTTCGCGCCGAAGATACTGCAGTGTACTACTG CGCCAGAGAGCTGGACTACGGAGACTACGGCCTGGACGTGTGGGGCA AGGGCACCACTGTGACCGTCTCCTCC

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表16. 抗CSF1R抗体分子の例示的軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 341	aCSF1R BI117 VL aa	QLVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ QLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTKLTVL
配列番号 342	aCSF1R BI123 VL aa	SLVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQLTVL
配列番号 268	aCSF1R BI117 VL nt	CAACTGGTGTGCTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGC CCCGGGCCAGCGCGTCACTATCTCCTGTACCGGCAGCT CCAGCAACATCGGAGCAGGATACGACGTGCACTGGTA CCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGCTGATCT ACGGGAACCTCTAACCAGCGCGTCCGGCGTGCCTGACCG CTTCAGCGGATCGAAGTCCGGCACCGAGCGCCTCCCTGG CCATCACTGGACTGCAGGCCGAGGACGAAGCCGATTA CTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCCTGTCCGAGGAAG TGTTCCGGAGCGGGACGAAGCTCACCGTCCTG
配列番号 269	aCSF1R BI123 VL nt	TCCCTCGTGTGCTGACCCAACCTCCTTCAGTCTCCGTGGC CCCCGGCAAGACCGCCCGCATCACCTGTGGCGGTAAC AACATCGGCTCCAAGTCAGTCCACTGGTACCAGCAGA AGCCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTTCGTGTACGACGA CTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCG GATCCAACCTCCGGGAACACCGCTACCCTGACCATCTCA AGGGTGGAGGCCGGAGACGAAGCCGACTACTACTGCC AGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCGGC GGCGGCACTCAGCTCACCGTGCTG

10

20

【0255】

CCR2を標的とする抗体分子

一部の実施形態では、CCR2、例えば、ヒトCCR2に結合する抗体分子（例えば、単一特異性または多特異性抗体分子）が、本明細書において提供される。

30

【0256】

一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表17において、例えば、表17の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの重鎖CDR（例えば、HCDR1、HCDR2および／もしくはHCDR3）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表19において開示され、例えば、任意選択により、CDRがKabat、ChothiaまたはIMGT定義に従う、重鎖可変領域（VH）に由来する1、2または3つの重鎖CDR（例えば、HCDR1、HCDR2および／またはHCDR3）を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表17において、例えば、表17の1つの横列において開示される1、2、3もしくは4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖FR1、FR2、FR3および／もしくはFR4）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表19において開示されるVHに由来する1、2、3または4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖FR1、FR2、FR3および／またはFR4）を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表19において開示されるVHまたはそれと少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0257】

一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表18において、例えば、表18の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの軽鎖CDR（例えば、LCDR1、LC

50

DR2および／もしくはLCDR3)または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表20において開示され、例えば、任意選択により、CDRがKabat、ChothiaまたはIMGT定義に従う、軽鎖可変領域(VL)に由来する1、2または3つの軽鎖CDR(例えば、LCDR1、LCDR2および／またはLCDR3)を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表18において、例えば、表18の1つの横列において開示される1、2、3もしくは4つの軽鎖フレームワーク領域(例えば、軽鎖FR1、FR2、FR3および／もしくはFR4)または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表20に開示されるVLに由来する1、2、3または4つの軽鎖フレームワーク領域(例えば、軽鎖FR1、FR2、FR3および／またはFR4)を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表20において開示されるVLまたはそれと少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI RTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGNQVWGQGTLVTVSS(配列番号480)のアミノ酸配列を含むVHを含まない。一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、DVVMTQSPSLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGDKTFLNWLLQRPQGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGGGTRL EIK(配列番号481)のアミノ酸配列を含むVLを含まない。

【0258】

一部の実施形態では、抗CCR2抗体分子は、表19において開示されるヌクレオチド配列(またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列)によってコードされるVHおよび／または表20において開示されるヌクレオチド配列(またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列)によってコードされるVLを含む。

【0259】

【表6】

表 17. 抗CCR2抗体分子の例示的重鎖可変領域のCDRおよびフレームワーク領域(FR)

VH	FR1	HCDR1	FR2	HCDR2	FR3	HCDR3	FR4
aCCR2 Hum1 VH (配列番号 343)	EVQLVESG GGLVKEGG SLRLSCAA S (配列番 号 449)	GFSFNAYA MN (配列 番号 446)	WVRQAPGK GLEWVG (配列番号 450)	RIRTKNNN YATYYADS VKD (配列 番号 447)	RFTISRDD SKSTLYLQ MNSLKTED TAVYYCTT (配列番号 451)	FYGNQV (配列番号 448)	WGQGTTVT VSS (配列 番号 453)
aCCR2 Hum2 VH (配列番号 344)	EVQLVESG GGLVQPGG SLRLSCAA S (配列番 号 424)	GFSFNAYA MN (配列 番号 446)	WVRQAPGK GLEWVG (配列番号 450)	RIRTKNNN YATYYADS VKD (配列 番号 447)	RFTISRDD SKSSLYLQ MNSLKTED TAVYYCAT (配列番号 452)	FYGNQV (配列番号 448)	WGQGTTVT VSS (配列 番号 453)

【0260】

【表 7】

表 18. 抗 CCR2 抗体分子の例示的軽鎖可変領域の CDR およびフレームワーク領域(FR)

VL	FR 1	LCDR 1	FR 2	LCDR 2	FR 3	LCDR 3	FR 4
aCCR2 VL (配列番号 345)	DVVMTQSP LSLPVTLG QPASISC (配列番号 457)	KSSQSLLD SDGKTFLN (配列番号 454)	WLQQRPGQ SPRRLIY (配列番号 458)	LVSKLDS (配列番号 455)	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEA EDVGVYYC (配列番号 459)	WQGTTFPY T (配列番号 456)	FGGGTKVE IK (配列番号 460)

【 0 2 6 1 】

【表 8】

表19. 抗CCR2抗体分子の例示的重鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 343	aCCR2 Hum1 VH aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTTFYGNVWGQGTITVTVSS
配列番号 344	aCCR2 Hum2 VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQ MNSLKTEDTAVYYCATFYGNVWGQGTITVTVSS
配列番号 270	aCCR2 Hum1 VH nt	GAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCC TGGCGGTTCCCTCCGGCTGTCATGTGCTGCCTCCGGATTCTC GTTCAACGCGTATGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GAAAGGGACTGGAATGGGTGGGGAGAATCCGGACCAAGAA CAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCCGTCAAGGACC GGTTCACAATTTCCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAGATGAACAGCCTCAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCACCTTTTACGGCAACGGTGTGTGGGGACAGG GAACAACCTGTCAACCGTGTCTCTCC
配列番号 271	aCCR2 Hum2 VH nt	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCC TGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCTGGCTTCTC CTTCAACGCCTACGCCATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTG GCAAAGGCCTGGAATGGGTCCGGAAGAATCCGGACCAAGAA CAACAACCTACGCCACTACTACGCCGACTCCGTGAAGGACC GGTTCACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGTCCAGCCTGTACC TGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCACCTTTTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGG CACCACAGTTACAGTTTCTTCC

【 0 2 6 2 】

【表 9】

表20. 抗CCR2抗体分子の例示的軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 345	aCCR2 VL aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQR PGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCWQGTTFPYTFGGGKVEIK
配列番号 272	aCCR2 VL nt	GACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACT CTCGGCCAGCCGGCGTCCATCTCGTGCAAGTCCCTCCCAATCC CTGTGGATTTCGGATGGGAAGACTTTCCTGAACTGGCTGCA GCAACGGCCCGGCCAGTCGCCACGGCGGCTGATCTACCTGG TGTCCAAGCTGGATTTCAGGTGTGCCTGATAGATTCTCCGGCA GCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAGATCTCCAGAGTG GAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCAGGGGAC TCATTTCCCCTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAAT TAAG

【0263】

PD-L1を標的とする抗体分子

一部の実施形態では、PD-L1、例えば、ヒトPD-L1に結合する抗体分子（例えば、単一特異性または多特異性抗体分子）が、本明細書において提供される。

【0264】

一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表21において、例えば、表21の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの重鎖CDR（例えば、HCDR1、HCDR2および／もしくはHCDR3）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表23において開示され、例えば、任意選択により、CDRがKabat、ChothiaまたはIMGT定義に従う、重鎖可変領域（VH）に由来する1、2または3つの重鎖CDR（例えば、HCDR1、HCDR2および／またはHCDR3）を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表21において、例えば、表21の1つの横列において開示される1、2、3もしくは4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖FR1、FR2、FR3および／もしくはFR4）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表23において開示されるVHに由来する1、2、3または4つの重鎖フレームワーク領域（例えば、重鎖FR1、FR2、FR3および／またはFR4）を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表23において開示されるVHまたはそれと少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0265】

一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表22において、例えば、表22の1つの横列において開示される1、2もしくは3つの軽鎖CDR（例えば、LCDR1、LCDR2および／もしくはLCDR3）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表24において開示され、例えば、任意選択により、CDRがKabat、ChothiaまたはIMGT定義に従う、軽鎖可変領域（VL）に由来する1、2または3つの軽鎖CDR（例えば、LCDR1、LCDR2および／またはLCDR3）を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表22において、例えば、表22の1つの横列において開示される1、2、3もしくは4つの軽鎖フレームワーク領域（例えば、軽鎖FR1、FR2、FR3および／もしくはFR4）または1、2、3、4、5もしくは6つ以下の改変を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表24に開示されるVLに由来する1、2、3または4つの軽鎖フレームワーク領域（例えば、軽鎖FR1、FR2、FR3および／またはFR4）を含む。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表24において開示されるVLまたはそれと少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0266】

一部の実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表23において開示されるヌクレオチド配列（またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列）によってコードされるVHおよび／または表24において開示されるヌクレオチド配列（またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列）によってコードされるVLを含む。

【0267】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 21. 抗 PD-L1 抗体分子の例示的重鎖可変領域の CDR およびフレームワーク領域(FR)

VH	FR 1	HCDR 1	FR 2	HCDR 2	FR 3	HCDR 3	FR 4
aPDL1 BH794 VH (配列番号 346)	QVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA S (配列番 号 464)	GGTFSSYA IS (配列 番号 461)	WVRQAPGQ GLEWMG (配列番号 465)	GIIPIFGT ANYAQKFQ G (配列番 号 462)	RVTITADK STSTAYME LSSLRSED TAVYYCAR (配列番号 466)	GGYSYGS DY (配列 番号 463)	WGQGLVT VSS (配列 番号 430)

10

【0268】

【表 11】

表 22. 抗 PD-L1 抗体分子の例示的軽鎖可変領域の CDR およびフレームワーク領域(FR)

VL	FR 1	LCDR 1	FR 2	LCDR 2	FR 3	LCDR 3	FR 4
aPDL1 BH794 VL (配列番号 347)	DIQMTQSP SSLSASVG DRVTITC (配列番号 470)	RASQSIIS DLN (配列 番号 467)	WYQQKPGK APKLLIH (配列番号 471)	AASSLQS (配列番号 468)	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQP EDFATYYC (配列番号 472)	QQSYSTPY T (配列番 号 469)	FGQGTKLE IK (配列 番号 473)

20

【0269】

【表 12】

表 23. 抗 PD-L1 抗体分子の例示的重鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 346	aPDL1 BH794 VH aa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGYSYGS LDYWGQGLVTVSS
配列番号 273	aPDL1 BH794 VH nt	CAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCCTCTACGCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCTACTCTTACGGCTCCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTGTCTCT

30

【0270】

40

50

【表 1 3】

表24. 抗PD-L1抗体分子の例示的軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

配列番号	説明	配列
配列番号 347	aPDL1 BH794 VL aa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIISDLNWDYQQKPGKAPKLLIH AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFG QGTEKLEIK
配列番号 274	aPDL1 BH794 VL nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGG CGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTCCATCATCTCC GACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCTAAGCTGC TGATCCATGCTGCTTCCAGTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATT TCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCT GCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCTACAGC ACCCCTTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAATCAAG

10

【0 2 7 1】

多特異性抗体分子

実施形態では、多特異性抗体分子は、1つより多い抗原結合部位を含む場合があり、異なる部位が異なる抗原に対して特異的である。実施形態では、多特異性抗体分子は、同一抗原上の1つより多い（例えば、2つまたはそれより多い）エピトープに結合できる。実施形態では、多特異性抗体分子は、標的細胞（例えば、がん細胞）に対する特異的な抗原結合部位および免疫エフェクター細胞に対する特異的な異なる抗原結合部位を含む。一実施形態では、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子である。二特異性抗体分子は、5つの異なる構造群：（i）二特異性免疫グロブリンG（BsIgG）、（ii）さらなる抗原結合部分が付加されたIgG、（iii）二特異性抗体断片、（iv）二特異性融合タンパク質および（v）二特異性抗体コンジュゲートに分類され得る。

20

【0 2 7 2】

BsIgGは、各抗原に対して一価である形式である。例示的BsIgG形式として、それだけには限らないが、crossMab、DAF（ツインワン（two-in-one））、DAF（フォーインワン（four-in-one））、DutaMab、DT-IgG、ノブ・イン・ホール共通LC、ノブ・イン・ホールアセンブリー、電荷対、Fabアーム交換、SEEDボディ、トリオマブ（triomab）、LUZ-Y、Fcab、κλボディ、直行性Fabが挙げられる。Spiesら Mol. Immunol. 67巻（2015年）：95～106頁を参照されたい。例示的BsIgGは、抗CD3アームおよび抗EpCAMアームを含有するカツマキソマブ（Fresenius Biotech、Trion Pharma、Neopharm）ならびにCD3およびHER2を標的とするエルツマキソマブ（Neovii Biotech、Fresenius Biotech）を含む。一部の実施形態では、BsIgGは、ヘテロ二量体化のために操作される重鎖を含む。例えば、重鎖は、「ノブ・イン・ホール」戦略、SEEDプラットフォーム、共通重鎖（例えば、κλボディ中）を使用するヘテロ二量体化およびヘテロ二量体Fc領域の使用のために操作され得る。Spiesら Mol. Immunol. 67巻（2015年）：95～106頁を参照されたい。BsIgG中のホモ二量体の重鎖対形成を避けるために使用されてきた戦略として、ノブ・イン・ホール、デュオボディ（duobody）、アジメトリック（azymetric）、電荷対、HATF、SEEDボディおよび差次的プロテインA親和性が挙げられる。同著を参照されたい。BsIgGは、異なる宿主細胞における成分抗体の別個の発現およびその後の精製／BsIgGへのアセンブリーによって産生され得る。BsIgGはまた、単一宿主細胞における成分抗体の発現によって産生され得る。BsIgGは、例えば、プロテインAおよび連続的pH溶出を使用するアフィニティークロマトグラフィーを使用して精製され得る。

30

40

【0 2 7 3】

さらなる抗原結合部分が付加されたIgGは、二特異性抗体分子の別の形式である。例

50

例えば、単一特異性IgGは、例えば、重鎖または軽鎖いずれかのN末端またはC末端で、単一特異性IgGにさらなる抗原結合ユニットを付加することによって、二特異性を有するように操作され得る。例示的さらなる抗原結合ユニットは、単一ドメイン抗体（例えば、重鎖可変鎖または軽鎖可変鎖）、操作されたタンパク質スキフォールドおよび対形成された抗体可変領域（例えば、一本鎖可変断片または可変断片）を含む。同著を参照されたい。付加されたIgG形式の例として、二重可変ドメインIgG（DVD-Ig）、IgG（H）-scFv、scFv-（H）IgG、IgG（L）-scFv、scFv-（L）IgG、IgG（L，H）-Fv、IgG（H）-V、V（H）-IgG、IgG（L）-V、V（L）-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、ザイボディ（zybody）およびDVI-IgG（フォーインワン）が挙げられる。Spiessら Mol. Immunol. 67巻（2015年）：95～106頁を参照されたい。IgG-scFvの一例として、IGF-1RおよびHER3に結合するMM-141（Merrimack Pharmaceuticals）がある。DVD-Igの例として、IL-1 α およびIL-1 β に結合するABT-981（AbbVie）ならびにTNFおよびIL-17Aに結合するABT-122（AbbVie）が挙げられる。

【0274】

二特異性抗体断片（BsAb）は、抗体定常ドメインの一部またはすべてを欠く二特異性抗体分子の形式である。例えば、一部のBsAbは、Fc領域を欠く。実施形態では、二特異性抗体断片は、単一宿主細胞におけるBsAbの効率的発現を可能にするペプチドリンカーによって接続されている重鎖および軽鎖領域を含む。例示的二特異性抗体断片として、それだけには限らないが、ナノボディ、ナノボディーHAS、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scダイアボディ、scダイアボディーCH3、ダイアボディーCH3、トリプルボディ（triple body）、ミニ抗体、ミニボディ（minibody）、TriBiミニボディ、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F（ab'）₂、F（ab'）₂-scFv₂、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四価HCAb、scダイアボディーFc、ダイアボディーFc、タンデムscFv-Fcおよび細胞内抗体が挙げられる。同著を参照されたい。例えば、BiTE形式は、タンデムscFvを含み、成分scFvは、T細胞上のCD3およびがん細胞上の表面抗原に結合する。

【0275】

二特異的融合タンパク質は、例えば、さらなる特異性および／または機能性を付加するために他のタンパク質に連結された抗体断片を含む。二特異性融合タンパク質の例として、HLAによって提示されたペプチドを認識する親和性成熟T細胞受容体に連結された抗CD3 scFvを含むimmTACがある。実施形態では、より高い結合価を有する二特異性抗体分子を生成するために、ドック・アンド・ロック（dock-and-lock）（DNL）法が使用され得る。また、アルブミン結合タンパク質またはヒト血清アルブミンへの融合は、抗体断片の血清半減期を延長し得る。同著を参照されたい。

【0276】

実施形態では、BsAb分子を作出するために、化学的コンジュゲーション、例えば、抗体および／または抗体断片の化学的コンジュゲーションが使用され得る。同著を参照されたい。例示的二特異性抗体コンジュゲートは、低分子量薬物が、各Fabアームもしくは抗体またはその断片中の単一反応性リシンに部位特異的にコンジュゲートされるCovX-ボディ形式を含む。実施形態では、コンジュゲーションは、低分子量薬物の血清半減期を改善する。例示的CovX-ボディとして、VEGFまたはAng2のいずれかを阻害する2つの短いペプチドにコンジュゲートされた抗体を含む、CVX-241（NCT01004822）がある。同著を参照されたい。

【0277】

抗体分子は、宿主系において、例えば、少なくとも1つまたは複数の成分の組換え発現によって産生され得る。例示的宿主系として、真核細胞（例えば、哺乳動物細胞、例えば

10

20

30

40

50

、C H O細胞または昆虫細胞、例えば、S F 9またはS 2細胞）および原核細胞（例えば、大腸菌（E . c o l i））が挙げられる。二特異性抗体分子は、異なる宿主細胞における成分の別個の発現およびその後の精製／アセンブリーによって産生され得る。あるいは、抗体分子は、単一宿主細胞において成分の発現によって産生され得る。二特異性抗体分子の精製は、例えば、プロテインAおよび連続的p H溶出を使用するアフィニティークロマトグラフィーなどの種々の方法によって実施され得る。他の実施形態では、精製のために親和性タグが使用され得る、例えば、ヒスチジン含有タグ、m y c タグまたはストレプトアビジンタグ。

【0278】

多特異性抗体分子の種々の実施形態

一態様では、抗C S F 1 R結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において提供される。一実施形態では、抗C S F 1 R結合部分は、本明細書において開示される抗C S F 1 R抗体分子、例えば、副題「C S F 1 Rを標的とする抗体分子」を有する節において開示される抗C S F 1 R抗体分子を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、抗C C R 2結合部分（例えば、本明細書において開示される抗C C R 2抗体分子）、抗P D - L 1結合部分（例えば、本明細書において開示される抗P D - L 1抗体分子）、T G F ベータ阻害剤および／またはサイトカイン分子（例えば、I L - 2分子）をさらに含む。

【0279】

一態様では、抗C C R 2結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において提供される。一実施形態では、抗C C R 2結合部分は、本明細書において開示される抗C C R 2抗体分子、例えば、副題「C C R 2を標的とする抗体分子」を有する節において開示される抗C C R 2抗体分子を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、抗C S F 1 R結合部分（例えば、本明細書において開示される抗C S F 1 R抗体分子）、抗P D - L 1結合部分（例えば、本明細書において開示される抗P D - L 1抗体分子）、T G F ベータ阻害剤および／またはサイトカイン分子（例えば、I L - 2分子）をさらに含む。

【0280】

一態様では、抗P D - L 1結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において提供される。一実施形態では、抗P D - L 1結合部分は、本明細書において開示される抗P D - L 1抗体分子、例えば、副題「P D - L 1を標的とする抗体分子」を有する節において開示される抗P D - L 1抗体分子を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、抗C S F 1 R結合部分（例えば、本明細書において開示される抗C S F 1 R抗体分子）、抗C C R 2結合部分（例えば、本明細書において開示される抗C C R 2抗体分子）、T G F ベータ阻害剤および／またはサイトカイン分子（例えば、I L - 2分子）をさらに含む。

【0281】

一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、抗C S F 1 R結合部分および抗C C R 2結合部分を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、表25において開示されるアミノ酸配列またはその断片を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、本明細書において開示される多特異性抗体分子、例えば、表34において開示されるB I M 0 6 4 8もしくはB I M 0 6 5 2であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、表34において開示されるB I M 0 6 4 8またはB I M 0 6 5 2の1つもしくは複数のC D R、1つもしくは複数の重鎖可変領域、1つもしくは複数の軽鎖可変領域、1つもしくは複数の重鎖および／または1つもしくは複数の軽鎖を含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、本明細書において開示される多特異性抗体分子、例えば、本明細書において開示される分子1～86のいずれか、例えば、表28において開示される分子10～86のいずれか、例えば、表28において開示される分子B I M 0 2 0 4、B I M 0 2 0 5、B I M 0 2 0 6、B I M 0 2 0 7、B I M 0 2 0 8、B I M 0 2 0 9、B I M 0 2 1 0、B I M 0 2 1 1、B I M 0 5 4 2、B I M 0 5 4 3、B I M 0 5 4 4、B I M 0 5 4 5、B I M 0 5 4 6、B I M 0 5 4 7、B I M 0 5 4 8、B I M 0 5 4 9、B I M 0 5 5 0、B I M 0 5 5 1、B I M 0 5 5 2、B I M 0 5 5 3、B I M 0 5 5 4、B I M 0 5 5 5、B I M 0 5 5 6、B I M 0 5 6 6およびB I M 0 5 6 7のいずれかであ

10

20

30

40

50

るか、またはそれを含む。一部の実施形態では、多特異性抗体分子は、表 28 において開示される分子 BIM0204、BIM0205、BIM0206、BIM0207、BIM0208、BIM0209、BIM0210、BIM0211、BIM0542、BIM0543、BIM0544、BIM0545、BIM0546、BIM0547、BIM0548、BIM0549、BIM0550、BIM0551、BIM0552、BIM0553、BIM0554、BIM0555、BIM0556、BIM0566 および BIM0567 のいずれかの 1 つもしくは複数の CDR、1 つもしくは複数の重鎖可変領域、1 つもしくは複数の軽鎖可変領域、1 つもしくは複数の重鎖および／または 1 つもしくは複数の軽鎖を含む。

【0282】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表25. 例えば、CSF1R、CCR2またはPD-L1を標的とする例示的多特異性抗体分子の
アミノ酸およびヌクレオチド配列

配列 番号	説明	配列
配列 番号 351	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 352	aCSF1R BI117 C5- R2A VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSYISS GSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 353	aCSF1R BI117 C9- R2A VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSFISG GSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 354	aCSF1R BI117 D1- R2A VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNSDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 355	aCSF1R BI117 E2- R2B VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSYITS KSSTIYYADSVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 356	aCSF1R BI117 G1- R2B VH- hCH1- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 357	aCSF1R BI117 G12-R2B VH-hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYTS KSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 358	aCSF1R BI117 D6- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVDGDGSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 359	aCSF1R BI117 A6- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSSDGSSTFD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGF FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 360	aCSF1R BI117 A11-R3B VH-hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYSS SSSTIYYADAVTGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 361	aCSF1R BI117 B2- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNSDSDGSF DIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 362	aCSF1R BI117 C5- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DFWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGF

【0 2 8 4】

10

20

30

40

50

【表 14-3】

		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 363	aCSF1R BI117 C6- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGRLDGSF DYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 364	aCSF1R BI117 D11-R3B VH-hCH1- hFc_ホー	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVESDFSF DYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 365	aCSF1R BI123 VH- hCH1- hFc_ホー	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 366	aCSF1R BI123 A5- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 367	aCSF1R BI123 B6- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIP YYGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 368	aCSF1R BI123 C1- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)

【0285】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

配列 番号 369	aCSF1R BI117 VL- hCLlg_vl	QLVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVDPDRFSGSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSSLSEEVFGGGTKL TVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK AGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS
配列 番号 370	aCSF1R BI123 VL- hCLlg_vl	SLVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQTLTV LGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAG VETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列 番号 371	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc_ノブ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAAGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGN GVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 372	aCCR2 Hum2 VH- hCH1- hFc_ノブ	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQMNSLKTEDTAVYYCATFYGN GVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 373	aCCR2 VL- hCLlg_vk	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFNLWLQQRPGQSPRRLIYL VSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFFYTFGGGK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
配列 番号 374	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- BH794 VH- 3x4GS- BH794_VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFSNDEMWNWIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGGYSGSLDYWGQGLTVTVSSG GGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIISDLNWYQQKP GKAPKLLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKLEIK, (ここで, Xは, Kであるか, または存在しない)
配列 番号 375	aCSF1R BI123 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- BH794 VH- 3x4GS- BH794_VL	QVQLVQSGGGGVVQPGSRSLRLSAAAGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNV GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGG

【0 2 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGYSYGS LDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIISDLN WYQQK PGKAPKLLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTKEIK, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 376	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc ノブ -3x4GS- BH794 VH- 3x4GS- BH794 VL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGN GVWQGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGYSYGS LDYWGQGLVTVSSG GGGSGGGSGGGSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIISDLN WYQQK PGKAPKLLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTKEIK, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 377	aCSF1R BII17 VL- hCLIG_vl- 3x4GS-IL2	QLVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTKL TVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK AGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECSGGGSGGGSGGGSGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
配列 番号 378	aCSF1R BII17 VL- hCLIG_vl- IL2	QLVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTKL TVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK AGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
配列 番号 379	aCSF1R BII23 VL- hCLIG_vl- 3x4GS-IL2	SLVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDSDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQLTV LGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAG VETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS GGGGSGGGSGGGSGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
配列 番号 380	aCSF1R BII23 VL- hCLIG_vl- IL2	SLVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDSDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQLTV LGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAG VETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINNVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
配列 番号 381	aCCR2 VL- hCLIG_vk- 3x4GS-IL2	DVVMTQSPSLPVTLGQPASICKSSQSLDSDGKTFNLWLQQRPGQSPRRLIYL VSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGHFPTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECGGGSGGGSGGGSGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【0 2 8 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

配列 番号 382	aCCR2 VL- hCLIg_vk- IL2	DVVMTQSPLSLPVTLQGPAISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQRPGQSPRRLLYL VSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCWQGTHFPYTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECAPTSSTTKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFPMPKKA TELKHLQCLEEBLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVLLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
配列 番号 383	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- TGFbR2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMWNIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGGSGGGGSIIPPHVQKSVNNDMI VTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGETTFMCSSECSSECN DNIIFSEYNTSNPD, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 384	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- TGFbR2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGGSGGGGSIIPHVQKSVNND MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGETTFMCSSECSSE CNDNIIFSEYNTSNPD, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 385	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc ノブ -3x4GS- TGFbR2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTTFYGN GVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS SCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGGSGGGGSIIPHVQKSVNNDMI VTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGETTFMCSSECSSECN DNIIFSEYNTSNPD, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 386	aCSF1R BI117 VH- 3x4GS- aCSF1R BI117 VL- 4GS- hFc ホール	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMWNIRQAPGKGLEWVSYYSS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 387	aCSF1R BI123 VH- 3x4GS-	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSLVLTQPPSVSVAPGKTARITC

【0 2 8 8】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

	aCSF1R BI123 VL- 4GS- hFc_ホール	GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISR VEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 388	aCSF1R BI117 VH- 3x4GS- aCSF1R BI117 VL- 4GS- hFc_ホール- 3x4GS- TGFbR2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNVIRQAPGKGLEWVSYISS RSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSF DYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNSRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTCLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXG GGGSGGGGSGGGGSIIPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCD NQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED ASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEBYNTSNPD, (ここで、Xは、Kで あるか、または存在しない)
配列 番号 389	aCSF1R BI123 VH- 3x4GS- aCSF1R BI123 VL- 4GS- hFc_ホール- 3x4GS- TGFbR2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGD YGLDVWGKGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSLVLTQPPSVSVAPGKTARITC GGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISR VEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTQLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXG GGGSGGGGSGGGGSIIPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCD NQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED ASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEBYNTSNPD, (ここで、Xは、Kで あるか、または存在しない)
配列 番号 390	TGFbR2- 3x4GS- hCH1- hFc_ホール	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITSIC EKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPG ETFFMCSSSDECNDNIIFSEBYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 391	TGFbR2- 3x4GS- hCL1g_vl	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITSIC EKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPG ETFFMCSSSDECNDNIIFSEBYNTSNPDGGGGSGGGGSGGGGSGQPKANPTVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列 番号 392	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc_ノブ- 3x4GS- BI117 VH- 3x4GS-	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGN GVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF

10

20

30

40

【0 2 8 9】

50

【表 1 4 - 8】

	aCSF1R BI117 VL	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSNDEMNNWIRQAPGKGLEWVSYISSRSSTIYYADAVKGR FTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVDGDFSDYWGQGLTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWY QQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLSEEVFGGGTCLTVL, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 393	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc_ノブ -3x4GS- BI123 VH- 3x4GS- aCSF1R BI123 VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWWVRQAPGKGLEWVGRIR TKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNSLKTEDTAVYYCATFYGN GVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGGSGGGGSQLVQSGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKKYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELDYGDYGLDVWGKGTITV VSSGGGGSGGGGSGGGGSSLVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIGSKSVHWY QKPGQAPVLFVYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQV WDSSSDHVFVGGGTCLTVL, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列 番号 401	hFc_ノブ (H435R, Y436F)_his タグ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSHHHHHHHH
配列 番号 348	hTGFbR2 シグナル ペプチド	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIAST
配列 番号 349	3x4GS リンカー	GGGGSGGGGSGGGGS
配列 番号 350	4GS リンカー	GGGGS
配列 番号 398	2x4GS リンカー	GGGGSGGGGS
配列 番号 399	hFc_ノブ (H435R, Y436F)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNRFTQKSLSLSPGK
配列 番号 400	8xHis	HHHHHHHH
配列 番号 280	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGAGGGGTCTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTACCTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCCTGGAAGGGCCTGGAATGGGTGT CGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGTGAAGG GACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATCCCTCTACCTGCAGAT GAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCGCGGCGT GGACGGCGATTTTCCTTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTCACCGTG TCAAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT

【0 2 9 0】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 9】

		TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCCT GTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTT AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 281	aCSF1R BI117 C5- R2A VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTCCAACCTGTGGAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAGCCG GGAGGCTCCCTCCGGCTGTCTGTGTCAGCCAGCGGGTTCACCTTCTCCAACG ACGAAATGAAGTGGATTGCGCCAGGCGCCGGGAAAGGGGCTGGAATGGGTG TCGTACATTTCAAGCGGGTCTCCACCATTACTACGCCGATGCAGTCAAGG GCCGCTTCACCATCTCGCGCGACAACGCTCGGAACCTCCCTCTATCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCGGAAGACACCGCCGTCTACTGCGCCCGCGGAGT GGACGGCGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGTCAGGGAACCTGGTGACTGT GTCCTCAGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTCT GTCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCCAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 282	aCSF1R BI117 C9- R2A VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAAATCGGGGGTGGCCTCGTGCAGCCC GGAGGGTCTGCTCCGGCTGTCTGTGCGCTAGCGGATTACATTCTCGAATG ACGAGATGAAGTGGATTGCGCAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTG AGCTTCATTTCCGGGCGGGTCTCAACCATCTACTACGCCGACGCCGTCAAGG GGCGCTTACTATCTCCCGGACAATGCACGGAACCTCCCTTACCTGCAAAT GAACAGCCTGAGGGCGGAAGATACAGCTGTGTACTACTGCGCCCGGGGCGT GGACGGAGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTGACAGT GTCTTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC

10

20

30

40

【0 2 9 1】

50

【表 14-10】

		TTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCAACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCCAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAG AACAACTACAAGACACCCCTCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 283	aCSF1R BI117 D1- R2A VH- hCH1- hFc_ホー	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGTGGTCTGGTGCAGCCG GGTGGTTCCTGAGGCTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCTCAAATG ACGAAATGAACTGGATTTCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGT CGTACATCTCTCCCGCAGCTCCACCATCTACTACGCCGACGCAGTCAAGGG GAGGTTACCATCTCCCGGGACAACGCCCGGAACTCACTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACTGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACTC CGATGAGGACGGAAGCTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTCTGGTGACAGT CTCGAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCAACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCCAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAG AACAACTACAAGACACCCCTCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 284	aCSF1R BI117 E2- R2B VH- hCH1- hFc_ホー	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTCGTGGAAAGCGGGGCGGCGCTGGTCCAGCCT GGAGGATCCCTGAGACTTTCCTGTGCTGCTTCCGGGTTACCTTACGCAATG ATGAGATGAACTGGATTTCGGCAAGCCCCGGGCAAGGGCCTGGAATGGGTCA GCTACATCACGTCTAAGTCTCCACCATCTACTATGCCGACTCCGTGAAGGG ACGCTTTACCATCTCACGCGACAACGCGCGGAACAGCCTTACCTGCAGAT GAACTCACTGCGCGCGAAGATACCGCGTGTACTACTGCGCTCGCGGAGT GGATGGAGATTTTTCCTTCGATTACTGGGGACAAGGCACCCTGGTGACCGTC AGCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTT

10

20

30

40

【0292】

【表 1 4 - 1 1】

		TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA CTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTGAACCCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGCCTCCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCTGGCAAA
配列 番号 285	aCSF1R BI117 G1- R2B VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTCCAGCTCGTGAATCTGGTGGGGGACTGGTCCAGCCG GGAGGATCCCTCCGGCTGTCTGTCGCGGCATCCGGGTTACCTTCTCCAACG ATGAGATGAATTGGATTGCGCAGGCCCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CGTACATCTCATCCCGCAGCTCTACTATCTACTACGCCGATGCTGTCAAGGG CCGGTTCATCTCTCCCGCGATAACGCCCGGAACCTCCCTCTACCTCCAGATG AACTCACTGCGCGCGGAAGACACCGCCGTCTACTACTGCGCAGGGGGCGTC GATGGAGATTTCTCCTTCGATGTGTGGGGTCAAGGAACACTGGTACCGTGC TCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA CTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTGAACCCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGCCTCCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCTGGCAAA
配列 番号 286	aCSF1R BI117 G12-R2B VH-hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGTGGAGGACTGGTGACGCC GGCGGATCGCTGAGACTGTCTTGCGCCGCTCGGGATTACGTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATTAGACAGGCTCCGGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGT CCTACATTACTTCGAAGTCTCTCCACATTTACTACGCAGACGCCGTGAAGGG CCGCTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAGAACTCGCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGCGCGGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAGAGGAGT CGATGGCGATTTCTCGTTTGACTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTGACTGTC TCCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT

10

20

30

40

【 0 2 9 3 】

【表 1 4 - 1 2】

		TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCCTGAAGTGTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTGGAAGTGACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 287	aCSF1R BI117 D6- R3B VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTTCAGCTGGTGAATCCGGGGGAGGCCTCGTGACGCCT GGAGGGTCCCTCCGGCTTTCCTGTGCCGTTCGGATTACCTTCAGCAACG ATGAGATGAACTGGATCAGGCAGGCCCGGGAAAGGGGCTCGAGTGGGTG TCCTACATCTCCAGCCGGTCTCGACCATCTACTACGCCGATGCCGTGAAGG GGAGATTACTATCTCCCGCGACAATGCACGGAACTCACTGTACCTCCAGAT GAACTCACTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCGCGGTCCGT GGATGGCGACGGGAGCTTCGATTACTGGGGACAGGGGACCTGTTGACCGT GTCGTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCCTGAAGTGTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTGGAAGTGACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAG AACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 288	aCSF1R BI117 A6- R3B VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTCGTGGATCCGGAGGTGGACTGGTGACGCCG GGGGGTAGCCTGCGGCTGTCTGTGCAGCTTCGGGGTTCACCTTCTCCAACG ACGAAATGAACTGGATCCGCCAGGCCCGGGCAAGGGACTCGAATGGGTGT CCTACATCTCTCCCGCTCCTCCACTATCTACTATGCCGATGCCGTCAAGGG CCGCTTACCATTTCTCGCGACAACGCCCGGAACTCCCTGTACCTCCAGATG AACTCCCTGCGCGCCGAGGACACTGCCGTCTACTACTGCGCGAGGTGCTCC GACGGATCCACCTCCTTCGACTACTGGGGGCAAGGAACTCTCGTGACCGTG TCCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT

10

20

30

40

【0 2 9 4】

【表 1 4 - 1 3】

		TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 289	aCSF1R BI117 A11-R3B VH-hCH1- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAACTTGTGCGAAAGTGGTGGGGGCTGGTGACGCCT GGGGGCTCCCTGCGGTGTCTGCGCCGCTCCGGATTCACTTTCTCCAACG ACGAGATGAACTGGATTAGACAGGCTCCTGGAAAGGTCTCGAATGGGTGT CCTACATTAGCTCATCTTCCAGCACCATCTACTACGCCGACGCAGTGACCGG AAGGTTACCATCTCGAGGGACAACGCCCGCAACTCCCTCTACCTGCAGAT GAACTCGCTGCGCGCGGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCCGCGGCGT GGACGGAGACTTCTCCTTCGACTACTGGGGACAGGGAACCTTGTGACCGT GAGCAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCAACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 290	aCSF1R BI117 B2- R3B VH -hCH1- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAACTGGTGAATCGGGAGGCGGCCTGGTGCAACCT GGCGGTAGCCTGCGGTGAGCTGCGCCGCTCAGGCTTCACTTTTCCAACG ACGAAATGAACTGGATCAGACAGGCGCCTGGCAAAGGACTGGAGTGGGTG TCCTACATCTCGTCCAGGTCAAGCACCATTTATTACGCGGACGCCGTGAAAG GGAGATTCAACATCAGCAGAGACAACGCCCGGAACCTCCCTCTACCTGCAGA TGAACCTCCCTGAGGGCCGAGGACACCCGAGTGTACTACTGTGCCAGAACT CCGACTCCGATGGAAGCTTCGACATCTGGGGACAGGGGACCCTGGTGAAGT TGTCGTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAG CAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGTGCTGGTCAAGGACTA

10

20

30

40

【0 2 9 5】

【表 1 4 - 1 4】

		CTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGC GTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCT CTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAA TGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCA AGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCT GGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGA GGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAA CGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGG TGTCCTGTGCTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCA GCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAG GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCACTGTAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 291	aCSF1R BI117 C5- R3B VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGACGCTGGTTCGAATCGGGGGGAGGACTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTCCGCCTGAGCTGCGCCGCTCCGGATTACCTTTTCCAACG ACGAGATGAACTGGATCAGGCAGGCCCGGGCAAGGGGGCTGGAATGGGTG TCATACATCTCCAGCCGCTCATCGACAATTACTACGCCGATGCCGTGAAGG GTAGATTTACCATCTCCCGGGACAATGCCCGAAACAGCCTGTATCTGCAAA TGAATCCCTGCGGGCGGAGGATACCGCTGTCTACTACTGTGCCAGAGGCG TGGATGGGGACTTCAGCTTTGACTTTTGGGGACAGGGCACCCCTCGTCACCGT GAGCAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCG TGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAG TCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCCCGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCAGCC GGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG TTCAGCTGTAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 292	aCSF1R BI117 C6- R3B VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGCGGCCTTGTCCAGCCG GGCGGGTCTCTGCGGCTGTATGTGCGGCCTCGGGATTCACTTTTCCAACG ACGAAATGAACTGGATCCGCCAGGCCCTGGGAAGGGGGCTTGAATGGGTGA GCTACATCTCTCAGGTCCTCCACTATCTATTACGCCGACGCTGTGAAGGG CCGCTTCACTATCTCAGCGACAATGCCAGGAACTCTCTTACCTGCAGATG AACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCGGTGTACTACTGTGCCCGCTCGGGC CGGCTGGACGGGTCAATTCGACTACTGGGGACAAGGGACCCTGGTCAACGTC TCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【表 14-15】

		TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTTCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAACCTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA	10
配列 番号 293	aCSF1R BI17 D11-R3B VH-hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTCCAGCTGGTTCGAGTCCGGCGGTGGGCTGGTCCAGCCC GGCGGATCGCTGCGCCTGTCTGTGCGCCCTCCGGCTTACCTTCTCCAACG ACGAGATGAACTGGATCAGACAGGCCCCCGGTAAGGGACTGGAGTGGGTG AGCTACATCTCCTCGCGCAGCTCCACCATCTACTACGCCGACGCCGTGAAG GGAAGGTTACCATCAGCAGAGATAACGCGCGGAACAGCCTGTACCTGCAG ATGAACTCACTGCGGGCTGAAGACACAGCCGTCTATTACTGTGCCAGAGGA GTGGAATCCGATTTCACTTCCGACTACTGGGGACAAGGAACTCTGGTCACG GTCAGCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCA GCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCGG CGTGACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCC TCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCC AAGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGC TGGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTTCCAAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGA GGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCCA GCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAG GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACCTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGGTGTCCAACCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCACTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA	20
配列 番号 294	aCSF1R BI123 VH- hCH1- hFc_ホール	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCCG GGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCCT ACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGG CCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAGG GAAGGTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACTCCAGA TGAACCTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAGC TCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGGCAAGGGAACCAAGGTGA CCGTCTCCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTC CAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA	30

【0297】

10

20

30

40

50

【表 14-16】

		CTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCC GGCGTGACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTCCGGCCTGTACTCTCTGT CCTCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTG CAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAAC CCAAGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACT GCTGGGCGGACCTAGCGTGTCTCTGTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTC CCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAACCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTGAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAA
配列 番号 295	aCSF1R BI123 A5- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAAGTGCAGCTCGTGCAGTCAAGCGGTGGCGTGGTGCAGCCC GGCCGGTCTCTGAGGCTCAGCTGCGCCGCTCGGGCTTCACTTCTCGTCAT ACGCCATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCG CCGTGATCTCTACGATGGATCGAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGG GGCGGTTACCATCTCCCGCGACAACCTCCAAGAACACCCCTTATCTGCAAA GAACTCGCTCAGAGCAGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCT GGACTACGGTGATTGGGGACTGGACGTGTGGGGCAAGGGTACCACCGTGAC TGTGTCTGCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTCC AGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCG GCGTGACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCT CTCTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGC AATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACC CAAGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTG CTGGGCGGACCTAGCGTGTCTCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCCTG ATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA GAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGCCTCC CAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAACCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTGAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAA
配列 番号 296	aCSF1R BI123 B6- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAAGTGCAACTGGTGCAATCCGAGGGGGTGTGGTCCAACCG GGACGCAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACTTCTCTCTCT ACGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTGG CAGTGATCCCTTACTACGGATCAAACAAGTATTACGCCGATTCCGTGAAGG GCCGCTTACCAATCAGCAGAGACAACCTCCAAGAACACCCCTACCTGCAGA TGAACCTCCCTTCGCGCCGAGGATAACCGCCGTCTACTACTGCGCCCGCGAGCT GGACTACGGTGACTACGGACTCGATGTGTGGGGAAAGGGTACCCTGTGAC CGTGAGCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCTCCCTCTGGCTCCTTCC AGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC

【0298】

10

20

30

40

50

【表 14-17】

		TACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCCG GCGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCT CTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGC AATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACC CAAGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGCCCCCTGAACCTG CTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCCTG ATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAC GAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGCCTCC CAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTTCACTGTAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAA
配列 番号 297	aCSF1R BI123 C1- R3B VH- hCH1- hFc_ホー	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAACTGGTCCAGTCCGGGCGGAGGAGTGGTCCAGCCG GGTAGGTCACTGCGGCTGTCTATGTGCGCTAGCGGATTCACTTCTCTCTCT ACGCAATGCACTGGGTGAGACAAGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCT GCCGTGATCTCGTATGACGGGTCCGATAAGTACTACGCTGATTCCGTGAAG GGACGCTTACGATCAGCCGCGACAACCTCCAAAAACACTCTCTACCTGCAA ATGAATCCCTTCGCGCCGAAGATACTGCAGTGTACTACTGCGCCAGAGAG CTGGACTACGGAGACTACGGCCTGGACGTGTGGGGCAAGGGCAACCACTGTG ACCGTCTCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTT CCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATC CGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTG TCCTCTGTGTCGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCT GCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAA CCCAAGTCTCGGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAAC TGCTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCCTGCCTC CCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTTCACTGTAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAA
配列 番号 298	aCSF1R BI117 VL- hCL1g_vl	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAACCTGGTGTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGG GCCAGCGCTCACTATCTCTGTACCCGCGAGCTCCAGCAACATCGGAGCAG GATACGACGTGCACTGGTACCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGC TGATCTACGGGAACCTAACCAGGCCGTCCGGCGTGCCTGACCGCTTACGCG GATCGAAGTCCGGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCG AGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCCTGTCCGAGG AAGTGTTCGGAGGCGGGACGAAGCTACCGTCTCTGGGACAACCTAAGGCCA ATCCTACCGTGACACTGTTCCCTCCATCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACA GGCTACCCCTCGTGTGCTGTATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTG

10

20

30

40

【0299】

【表 14-18】

		GCCTGGAAGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACACCAAG CCTTCCAAGCAGTCCAACAACAAATACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGA CCCCGAAACAGTGGAAAGTCCACCGGTCTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATG AGGGCTCCACCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCC
配列 番号 299	aCSF1R BI123 VL- hCLIg_vl	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGATCCCTCGTGCTGACCCAACCTCCTTCAGTCTCCGTGGCCCCCG GCAAGACCGCCCGCATCACCTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAG TCCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTCTGTACG ACGACTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAAC CCGGGAACACCGCTACCTTGACCATCTCAAGGGTGGAGGCCGGAGACGAA GCCGACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCG GCGGCGGCACTCAGCTCACCGTGCTGGGACAACCTAAGGCCAATCCTACCG TGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCTACCC CGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAG CCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACCAACCAAGCCTTCCAAG CAGTCCAACAACAATAACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAAC AGTGGAAGTCCACCGGTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCC
配列 番号 300	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc_ノブ	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCCT GGCGGTTCCCTCCGGCTGTCTGTGCTGCTCCGGATTCTCGTTCAACGCGT ATGCCATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTG GGGAGAATCCGGACCAAGAACAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCC GTCAAGGACCGGTTTACAATTTCCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAGATGAACAGCCTCAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTGTGCC ACCTTTTACGGCAACCGTGTGTGGGGACAGGGAACAAGTGTACCGTGTCC TCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGT CTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC TGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAAGTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGTCTGT GACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTCTGC GATAAGACCCACACATGTCCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGCGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT ACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACTC CAAAGTACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTACAGCTG TAGCGTGTGACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CCTGTCTCCTGGCAA
配列 番号 301	aCCR2 Hum2 VH- hCH1- hFc_ノブ	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCT GGCGGCTCTCTGAGACTGTCTGTGCGCCTCTGGCTTCTCCTTCAACGCT ACGCCATGAAGTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCCTGGAATGGGTGC GAAGAATCCGGACCAAGAACAACAATACTACGCCACCTACTACGCCGACTCCG TGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGTCCAGCCTGTACCT GCAGATGAAGTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAC CTTTTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGGACCAAGTTACAGTTTCTTCC GCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTA CCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCTCTGA

10

20

30

40

【0300】

50

【表 14-19】

		GCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGACACA TTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGAC CGTGCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCAC AAGCCTTCCAAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAAGTCTGCGAT AAGACCCACACATGTCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGTGGGCGGACCTT CCGTGTCTCTGTCTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGAC CCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAGGCCCTGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG CCAGCCCGCGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAA GACCAACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTCTACTCCAAA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTAGCTGTAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG TCTCTGGCAAA
配列 番号 302	aCCR2 VL- hCLIg_vk	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGACGTCTGTCATGACCCAATCCCGCTCTCCCTGCCGTGACTC TCGGCAGCCGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCT GGATGGGAAGACTTTCCTGAACTGGCTGCAGCAACGGCCCGGCCAGTCGCC ACGGCGGTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTCTAGGTGTGCCTGATAG ATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAGATCTCCAGAGT GGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCAGGGGACTCATTTCCC CTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAATTAAGAGAACAGTGGCCGC TCTTCCGTGTTTCTCTTCCACCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACC GCTTCTGCTGCTGTGCCTGCTCAACAACCTTCTACCCCTCGGGAAGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTTCCACCCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTCCGCAAGCCCA CCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGCGAGTGC
配列 番号 303	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- BH794 VH-3x4GS- BH794_VL	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAAGTGCACTGGTTCGAAAGCGGAGGGGTCTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTCACTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCCTGGAAGGGCCTGGAATGGGTGT CGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGTGAAGG GACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCCTCTACCTGCAGAT GAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCCGCGCGT GGACGGCGATTTTCTCTTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTACCCGTG TCAAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT TCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTCTCTGTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCCGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGCCTCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC

【0301】

10

20

30

40

50

【表 14-20】

		AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGACAAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTT TGGCGGCGGAGGATCTCAGGTGCAGCTGGTTTCACTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTC TCCTCTTACGCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAAT GGATGGGCGGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCAGAAAT TCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCCTACA TGGAACTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCA GAGGCGGCTACTCTTACGGCTCCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGG TCACCGTGTCTCTGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCG GAGGATCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGGGCGCTCTCAGTCCATCATCTCCGA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAAGCCCGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCCA TGCTGCTTCCAGTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCG CCACCTACTACTGCCAGCAGTCTACAGCACCCCTTACACCTTTGGCCAGGG CACCAAGCTGGAATCAAG	10
配列 番号 304	aCSF1R BI123 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- BH794 VH-3x4GS- BH794_VL	ATGGAAACCGACACACTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCCG GGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCCT ACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGG CCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAGG GAAGGTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACCTCCAGA TGAACCTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAGC TCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGCAAGGGAACCCACGGTGA CCGTCTCCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTC CAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCC GGCGTGACACATTTCAGCTGTGCTGCAGTCTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGT CCTCTGTGAGCCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTG CAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAAC CCAAGTCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCTGCCCTGCCCTGAACT GCTGGGCGGACCTAGCGTGTCTCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCT GATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTC CCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGC CCGAGAACAATAAGACACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCAAACCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTACAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGC GGAGGTTCTGGCGGCGAGGATCTCAGGTGCAGCTGGTTCACTGTGGCGCC GAAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCTGGC GGCACCTTCTCCTCTTACGCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAG GCTTGAATGGATGGGCGGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACG CCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCA CCGCCTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTA ACTGTGCCAGAGGCGGCTACTCTTACGGCTCCCTGGATTATTGGGGCCAGG GCACACTGGTCACCGTGTCTCTGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGAGGTT CTGGCGGCGGAGGATCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTC	20
			30
			40

【0302】

【表 14-21】

		CGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGGCCTCTCAGTCCATC ATCTCCGACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCTAAGCTG CTGATCCATGCTGCTTCCAGTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCG GCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
配列 番号 305	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc_ノブ -3x4GS- BH794_ VH-3x4GS- BH794_VL	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCCT GGCGGTTCCCTCCGGCTGTCATGTGCTGCCTCCGGATTCTCGTTCAACGCGT ATGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG GGGAGAATCCGGACCAAGAACAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCC GTCAAGGACCGGTTTACAATTTCCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAGATGAACAGCCTCAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCC ACCTTTTACGGCAACGGTGTGTGGGGACAGGGAACAACGTGTACCGGTGTCC TCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGT CTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCC TGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTG GACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTCTGC GATAAGACCCACACATGTCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCTTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGTGCTATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGG TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACA ACTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACTC CAAACTGACCGTGGACAAGAGCCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTCAGCTG TAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CCTGTCTCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGG CGGAGGATCTCAGGTGCAGCTGGTTCACTGTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCTCT TACGCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAAATGGATG GGCGGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTCCAG GGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAA CTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGC GGCTACTCTTACGGCTCCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCG TGTCTCTGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGAT CTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGCGGA CAGAGTGACCATCACCTGTCCGGCCTCTCAGTCCATCATCTCCGACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCCATGCTGCT TCCAGTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCA CCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTA CTACTGCCAGCAGTCTACAGCACCCCTTACACCTTGGCCAGGGCACCA GCTGGAAATCAAG
配列 番号 306	aCSF1R BII17 VL- hCLLg_vl- 3x4GS-IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAAGTGGTGTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGG GCCAGCGCGTCACTATCTCTGTACCGGCAGCTCCAGCAACATCGGAGCAG GATACGACGTGCACTGGTACCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGC TGATCTACGGGAACCTTAACCGGCCGTCCGGCGTGCTGACCGCTTACGCG GATCGAAGTCCGGCACACGCGCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCG AGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCTGTCCGAGG

10

20

30

40

【0303】

【表 1 4 - 2 2】

		AAGTGTTCCGAGGCGGGACGAAGCTCACCGTCCTGGGACAACCTAAGGCCA ATCCTACCGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAA GGCTACCCCTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTG GCCTGGAAGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACCACCAAG CCTTCCAAGCAGTCCAACAACAATAACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGA CCCCTGAACAGTGAAGTCCCACCGTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATG AGGGCTCCACCGTGGAAGAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCGGTGGCG GAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATCTGCCCTACCAGC AGCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCTGCTGGACCTG CAGATGATCCTGAACGGCATCAACAATAACAAGAACCCCAAGCTGACCCGG ATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCAC CTCCAGTGCTGGAAGAGGAAGTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACCTG GCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCAGGGACCTGATCAGCAACATC AACGTGATCGTGCTGGAAGTGAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAG TACGCCGACGAGACAGCACCAACATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACC TTCTGCCAGAGCATCATCAGCACCTTGACA
配列 番号 307	aCSF1R BII17 VL- hCLIg_vl- IL2	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAAGTGGTGCTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGG GCCAGCGCGTCACTATCTCCTGTACCGGCAGCTCCAGCAACATCGGAGCAG GATACGACGTGCCTGGTACCAACAGCTCCCGGAACCGCGCTTAAGTGC TGATCTACGGGAAGTCTAACCGGCCGTCCGGCGTGCTGACCGCTTCAGCG GATCGAAGTCCGGCACCAGCGCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCG AGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCCTGTCCGAGG AAGTGTTCCGAGGCGGGACGAAGCTCACCGTCCTGGGACAACCTAAGGCCA ATCCTACCGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAA GGCTACCCCTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTG GCCTGGAAGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACCACCAAG CCTTCCAAGCAGTCCAACAACAATAACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGA CCCCTGAACAGTGAAGTCCCACCGTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATG AGGGCTCCACCGTGGAAGAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCGCCCTA CCAGCAGCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCTGTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAATAACAAGAACCCCAAGCTGA CCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGA AGCACCTCCAGTGCTGGAAGAGGAAGTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGA ACCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCAGGGACCTGATCAGCA ACATCAACGTGATCGTGCTGGAAGTGAAGGCAGCGAGACAACCTTCATGT GCGAGTACGCCGACGAGACAGCACCAACATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGA TCACCTTCTGCCAGAGCATCATCAGCACCTTGACA
配列 番号 308	aCSF1R BII23 VL- hCLIg_vl- 3x4GS-IL2	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGATCCCTCGTGCTGACCCAACTCCTTCAGTCTCCGTGGCCCCCG GCAAGACCGCCCGCATCACTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAG TCCACTGGTACCAGCAGAAGCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTCTGTACG ACGACTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAAGT CCGGGAACACCGCTACCCTGACCATCTCAAGGGTGGAGGCCGGAGACGAA GCCGACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCG GCGGCGGCACTCAGTCAACCGTGCTGGGACAACCTAAGGCCAATCCTACCG TGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCTACCT CGTGTGCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAG GCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACCACCAAGCCTTCCAAG CAGTCCAACAACAATAACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAAC AGTGGAAGTCCCACCGTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAGAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCGGTGGCGGAGGAAGCG GAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATCTGCCCTACCAGCAGCAGCACCA AGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCTGCTGGACCTGCAGATGATCC TGAACGGCATCAACAATAACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCT TCAAGTTCTACATGCCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCC

10

20

30

40

【0 3 0 4】

50

【表 1 4 - 2 3】

		TGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACCTGGCCCAGAGC AAGAAGCTCCACCTGAGGCCCAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATC GTGCTGGAAGTGAAGGACGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGAC GAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCTGCCAG AGCATCATCAGCACCTTGACA
配列 番号 309	aCSF1R BI123 VL- hCL1g_vl- IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGATCCCTCGTGCTGACCCAACCTCCTTCAGTCTCCGTGGCCCCCG GCAAGACCGCCCGCATCACCTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAG TCCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTCTGTACG ACGACTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAACT CCGGGAACACCGCTACCTGACCATCTCAAGGGTGGAGGCCGGAGACGAA GCCGACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCG GCGGCGGCACTCAGCTCACCGTGCTGGGACAACCTAAGGCCAATCCTACCG TGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCTT CGTGTGCTGATCTCCGACTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAAG GCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAACCACCAAGCCTTCCAAG CAGTCCAACAACAAATACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAAC AGTGGAAGTCCACCGGTCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACCGTGGCTCTACCGAGTGCTCCGCCCCCTACCAGCAGCA GCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCTGCTGGACCTGCAGA TGATCCTGAACGGCATCAACAACCTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGC TGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCC AGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACCTGGCCC AGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCACGGACCTGATCAGCAACATCAACG TGATCGTGCTGGAAGTGAAGGACGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACG CCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCT GCCAGAGCATCATCAGCACCTTGACA
配列 番号 310	aCCR2 VL- hCL1g_vk- 3x4GS-IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTC TCGGCCAGCCGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCC GGATGGGAAGACTTTCTGAACTGGCTGCAGCAACGGCCCCGGCAGTCGCC ACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTACAGGTGTGCCTGATAG ATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAGATCTCCAGAGT GGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCAGGGGACTCATTTCCT CTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAATTAAGAGAACAGTGGCCGC TCCTTCCGTGTTTCATCTTCCACCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACC GCTTCTGTGCTGTGCCTGCTCAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTCA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA CCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGCGG TGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATCTGCCCTTA CCAGCAGCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCTGCTGG ACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACCTACAAGAACCCCAAGCTGA CCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGA AGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGA ACCTGGCCCAGAGCAAGAACCTCCACCTGAGGCCACGGACCTGATCAGCA ACATCAACGTGATCGTGCTGGAAGTGAAGGACGAGACAACCTTCATGT GCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGA TCACCTTCTGCCAGAGCATCATCAGCACCTTGACA
配列 番号 311	aCCR2 VL- hCL1g_vk- IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTC TCGGCCAGCCGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCC GGATGGGAAGACTTTCTGAACTGGCTGCAGCAACGGCCCCGGCAGTCGCC ACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTACAGGTGTGCCTGATAG ATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAGATCTCCAGAGT

【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2 4】

		GGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCAGGGGACTCATTTCCT CTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAATTAAGAGAACAGTGGCCGC TCCTTCCGTGTTTCATCTTCCACCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACC GCTTCTGTCGTGTGCTGCTCAACAACCTTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGC AGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTCA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA CCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGCGC CCCTACCAGCAGCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCACCTCCT GCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACCTACAAGAACCCAA GCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGA GCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAAGTGAAGCCCTGGAAGAAGT GCTGAACCTGGCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCAGGGACCTGAT CAGCAACATCAACGTGATCGTGTGGAAGTGAAGGCGAGCGAGACAACCTT CATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCTGAACCG GTGGATCACCTTCTGCCAGAGCATCATCAGCACCTGACA	10
配列 番号 312	aCSF1R BI117 VH- hCH1- hFc ホール- 3x4GS- TGFbR2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGAGGGGGTCTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTACCTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCCTGAAAAGGGCTGGAATGGGTGT CGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGTGAAGG GACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCCTTACCTGCGAT GAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCCGCGGCGT GGACGGCGATTTTTCCTTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTGTACCCGTG TCAAGCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT TCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAAGTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTG AACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTC CTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCA GCCGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCCTGCCTCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG GTGTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTC AGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCT CTGAGCCTGAGCCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTC TGGCGGCGGAGGATCTATTCCTCCACACGTGCAAAAGTCCGTGAACAATGA TATGATCGTCACCGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCCTCAGCTGTGCAA GTTTGTGATGTCCGCTTCAGCACCTGTGACAACCAGAAGTCAATGCATGTCCG AACTGTTTCGATCACCAGCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGGCC GTGTGGCGCAAGAACGACGAAAACATCACTCTGGAACCGTGTGCCATGAT CCTAAGCTCCCGTACCATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCAAGT GCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGCCTGGCGAAAACCTTCTTCATGTGCTCAT GCAGCTCCGACGAATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAACA CCTCAAACCCGGAC	20
配列 番号 313	aCSF1R BI123 VH- hCH1-	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCCG GGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCCT	30
			40

【0 3 0 6】

【表 14-25】

	hFc ホール- 3x4GS- TGFbR2	ACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGG CCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAGG GAAGGTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACCTCCAGA TGAACCTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAGC TCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGGCAAGGGAACACGGTGA CCGTCTCCTCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTC CAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACTCTGGCGCTCTGACATCC GGCGTGACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGT CCTCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTG CAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAAC CCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACT GCTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGATCCCGAAGTGAAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTC CCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTCACTGTAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGC GGAGGTCTGGCGGCGGAGGATCTATTCTCCACACGTGCAAAAGTCGGTG AACAAATGATATGATCGTCAACGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCCTCAG CTGTGCAAGTTTTGTGATGTCCGCTTCAGCACCTGTGACAACCAGAAGTCAT GCATGTGCAACTGTTGATCACCAGCATTTCGCAAAAGCCTCAAGAGGTGT GCGTGGCCGTGTGGCGCAAGAACGACGAAAACATCACTCTGGAACCCGTGT GCCATGATCCTAAGCTCCCGTACCATGACTTCATTCTGAAGATGCAGCCTC CCCCAAGTGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTCAT GTGCTCATGCAGCTCCGACGAATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGA ATACAACACCTCAAACCCGGAC
配列 番号 314	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc ノブ -3x4GS- TGFbR2	ATGGAACCGACACACTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGACGCC GGCGGTTCCCTCCGGCTGTCTGTGCTGCTCCGGATTCTCGTTCAACGCGT ATGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG GGGAGAATCCGGACCAAGAACAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCC GTCAAGGACCGGTTCAAAATTTCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAGATGAACAGCCTCAAAACCGAGGACACCGCGGTGTAATACTGTGCC ACCTTTTACGGCAACGGTGTGTGGGGACAGGGAACAACCTGTACCGTGTCC TCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGT CTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC TGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGTCTGT GACCGTGCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCCTGC GATAAGACCCACACATGTCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCTTCCAAAGCCCAAGGACACCCGTGATGATCAGCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCAACGCCAAGA CCAAGCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGTGATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCGCGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAG

【0307】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2 6】

		AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC ACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTACTC CAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTCAGCTG TAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CCTGTCTCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGG CGGAGGATCTATTCTCCACACGTGCAAAAGTCGGTGAACAATGATATGAT CGTCACCGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGCAAGTTTTGT GATGTCCGCTTCAGCACCTGTGACAACCAGAAGTCATGTCATGTGCAACTGTT CGATCACCAGCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGGCCGTGTGGC GCAAGAACGACGAAAACATCACTCTGGAAACCGTGTGCCATGATCCTAAGC TCCCGTACCATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCCAAGTGCATCAT GAAGGAGAAGAAGAAGCCTGGCGAAAACCTTCTTCATGTGCTCATGCAGCTC CGACGAATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAACACCTCAAA CCCGGAC
配列 番号 315	aCSF1R BI117 VH- 3x4GS- aCSF1R BI117 VL- 4GS- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGAGGGGGTCTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTACCTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGT CGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGTGAAGG GACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCTTCTACCTGCAGAT GAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCCGCGGCGT GGACGGCGATTTTCTCTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTACCGTG TCAAGCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATC TCAACTGGTGCTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGGGCCAGCGC GTCATATCTCCTGTACCGGCAGCTCCAGCAACATCGGAGCAGGATACGAC GTGCACTGGTACCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGTGATCTAC GGGAACTCTAACCGGCCGTCCGGCGTGCTGACCGCTTACGCGGATCGAAG TCCGGCACCAAGCGCCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCGAGGACGAA GCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCCTGTCCGAGGAAGTGTTCG GAGGCGGGACGAAGCTCACCGTCTGGGTGGCGGAGGAAGCGATAAGACC CACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTAGCGTGT TCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCTG AAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGCGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCA GAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAAGTGGTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCAGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACATAAGA CCACCCCTCCCGTGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGGTGTCCAACT GACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGTAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAG CCCTGGCAAA
配列 番号 316	aCSF1R BI123 VH- 3x4GS- aCSF1R BI123 VL- 4GS- hFc_ホール	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGGAGGCGTGGTGCAGCCG GGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCCT ACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGG CCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAGG GAAGGTTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACCTCCAGA TGAACCTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAGC TCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGGCAAGGGAACCACGGTGA CCGTCTCCTCCCGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAG GATCTTCCCTCGTGCTGACCCAACCTCCTTCAGTCTCCGTGGCCCCCGGCAA GACCGCCCGCATCACCTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAGTCCA

10

20

30

40

【0 3 0 8】

50

【表 1 4 - 2 7】

		CTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTCTGTACGACGA CTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAACCTCCGG GAACACCGCTACCTGACCATCTCAAGGGTGGAGGCCGGAGACGAAGCCG ACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCGGCG GCGGCACTCAGCTCACCGTGCTGGGTGGCGGAGGAAGCGATAAGACCCACA CCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCT GTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAA TTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCAGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGGTGTCCAACTGACCG TGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGTAGCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTG GCAAA
配列 番号 317	aCSF1R BI117 VH- 3x4GS- aCSF1R BI117 VL- 4GS- hFc_ホール- 3x4GS- TGFbR2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTTCGAAAAGCGGAGGGGGTCTGGTCCAGCCT GGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAACG ATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGT CGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGTGAAGG GACGTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCCTCTACCTGCAGAT GAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCCGCGGCGT GGACGGCGATTTTCTCTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTACCCGTG TCAAGCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATC TCAACTGGTGTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGGGCCAGCGC GTCATATCTCCTGTACCGGACGCTCCAGCAACATCCGAGCAGGATACGAC GTGCACTGGTACCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGTATCTAC GGGAACCTAACCAGCGCTCCGGCGTGCTGACCGCTTCAGCGGATCGAAG TCCGGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCGAGGACGAA GCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCCTCCTGTCCGAGGAAGTGTTCG GAGGCGGGACGAAGCTCACCGTCTGGGTGGCGGAGGAAGCGATAAGACC CACACCTGTCTCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTAGCGTGT TCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCCGACCCCTG AAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCA GAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCAGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CCACCCCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGGTGTCCAACT GACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGTAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAG CCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAG GATCTATTCTCCACACGTGCAAAAGTCCGGTGAACAATGATATGATCGTCA CCGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGCAAGTTTGTGATGT CCGCTTCAGCACCTGTGACAACCAAGATCATGCATGTGCAACTGTTTCGATC ACCAGCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGCAAG AACGACGAAAACATCACTCTGGAACCCGTGTGCCATGATCCTAAGCTCCCG TACCATGACTTCATTCTGAAGATGCAGCCTCCCCAAGTGCATCATGAAGG AGAAGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTCATGTGCTCATGCAGCTCCGACG

10

20

30

40

【 0 3 0 9 】

50

【表 1 4 - 2 8】

		AATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAACACCTCAAACCCGG AC	
配列 番号 318	aCSF1R BI123 VH- 3x4GS- aCSF1R BI123 VL- 4GS- hFc ホール- 3x4GS- TGFbR2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGACAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCCG GGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCCT ACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGG CCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAGG GAAGGTTCAACATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACCTCCAGA TGAACCTCCCTCCGGGCGGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAGC TCGATTACGGCGATTACGGCTGGACGTGTGGGGCAAGGGAACACCGGTGA CCGTCTCCTCCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAG GATCTTCCCTCGTGTGACCCAACCTCCTTCAGTCTCCGTGGCCCCCGGCAA GACCGCCCGCATCACCTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAGTCCA CTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCGTGTCTGGTGTGTACGACGA CTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAACCTCCG GAACACCGCTACCCTGACCATCTCAAGGTGGAGGCCGAGACGAAGCCG ACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCGGCG GCGGCACTCAGCTCACCGTGTGGGTGGCGGAGGAAGCGATAAGACCCACA CCTGTCTCCTGCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCT GTTCCCTCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAA TTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCAGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCTCAGGTCTGCACCCTGCCTCCAGCCGGAAGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACCACC CCTCCCGTGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGGTGTCCAAACTGACCG TGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTCAGCTGTAGCGTGTGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTG GCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATCT ATTCTCCACACGTGCAAAAGTCCGTGAACAATGATATGATCGTCACCGAC AACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGCAAGTTTTGTGATGTCCGCT TCAGCACCTGTGACAACCAGAAGTCATGCATGTGCAACTGTTTCGATACCA GCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGCAAGAACG ACGAAAACATCACTCTGGAACCCGTGTGCCATGATCCTAAGCTCCCGTACC ATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCCAAGTGCATCATGAAGGAGA AGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTTCATGTGCTCATGCAGCTCCGACGAAT GTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAACACCTCAAACCCGGAC	10
配列 番号 319	TGFbR2- 3x4GS- hCH1- hFc ホール	ATGGGCGCGGACTTCTGCGCGGGCTGTGGCCTCTGCACATCGTGTGTGG ACCCGCATCGCTCCACTATTCCTCCACACGTGCAAAAGTCGGTGAACAAT GATATGATCGTACCCGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGC AAGTTTTGTGATGTCCGCTTACGACCTGTGACAACCAGAAGTCATGCATGT CGAACTGTTCGATCACCAGCATTGTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGG CCGTGTGGCGCAAGAACGACGAAAACATCACTCTGGAAAACCGTGTGCCATG ATCCTAAGCTCCCGTACCATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCAA GTGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTTCATGTGCTC ATGCAGCTCCGACGAATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAA CACCTCAAACCCGGACGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCG GCGGAGGATCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTC CAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCC GGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGT CCTCTGTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTG CAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAAC	30 40

【0 3 1 0】

【表 14-29】

		CCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCCCTGAACT GCTGGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTGTGCACCCTGCCTC CCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGGTGTCCAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTTCACTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC AGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列 番号 320	TGFbR2- 3x4GS- hCLlg_vl	ATGGGCGCGGACTTCTGCGCGGGCTGTGGCCTCTGCACATCGTGTGTGG ACCCGCATCGCTCCACTATTCTCCACACGTGCAAAAGTCGGTGAACAAT GATATGATCGTCACCGACAACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGC AAGTTTGTGTGTGTCCGCTTACGACCTGTGACAACCAGAAGTCATGCATGT CGAACTGTTCGATCACCAGCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGG CCGTGTGGCGCAAGAACGACGAAAACATCACTCTGGAAACCGTGTGCCATG ATCCTAAGCTCCCGTACCATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCAA GTGCATCATGAAGGAGAAGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTCATGTGCTC ATGCAGCTCCGACGAATGTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAA CACCTCAAACCCGGACGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCG GCGGAGGATCTGGACAACCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACTGTTCCTC CATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCTACCCCTCGTGTGCTGATCT CCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATGGATCTCC TGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAACAACAA ATACGCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAAGTCCAC CGGTCTACAGCTGCCAAGTGAACCATGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACC GTGGCTCCTACCGAGTGTCC
配列 番号 321	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc ノブ -3x4GS- BI117 VH- 3x4GS- aCSF1R BI117 VL	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCCT GGCGGTTCCTCCGGCTGTCTGTGCTGCCTCCGGATTCTCGTTCAACGCGT ATGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG GGGAGAATCCGGACCAAGAACAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCC GTCAAGGACCGGTTCACAATTTCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAAGATGAACAGCCTCAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCC ACCTTTTACGGCAACGGTGTGTGGGGACAGGGAACAACGTGTACCGGTGTCC TCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGT CTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCC TGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTGTGACATCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGTGCTG GACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTCTGC GATAAGACCCACACATGTCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGG GTTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAAC ACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACTC

【0311】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3 0】

		CAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTCAGCTG TAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CCTGTCTCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGG CGGAGGATCTGAAGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGAGGGGGTCTGGTCCAGCC TGGAGGGTCCCTGCGGCTGTCTGCGCCGCTTCCGGCTTACCTTCTCCAAC GATGAAATGAACTGGATCCGCCAAGCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCGTACATCTCGAGCAGGTCCAGCACTATCTACTATGCCGACGCGGTGAAG GGACGCTTCACTATCAGCCGCGATAACGCACGCAATTCCCTCTACCTGCAG ATGAACTCGCTCAGAGCTGAGGATACTGCCGTCTACTACTGCGCCCCGCGG GTGGACGGCGATTTTTCCTTCGATTACTGGGGACAGGGCACTCTTGTACCG TGTCAAGCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGA TCTCAACTGGTGCTGACCCAGCCCCCTTCCGTCTCCGGCGCCCCGGGCCAGC GCGTCACTATCTCCTGTACCGGCAGCTCCAGCAACATCGGAGCAGGATACG ACGTGCAGTGGTACCAACAGCTCCCCGGAACCGCGCCTAAGCTGTGATCT ACGGGAACCTCTAACCGGCCGTCCGGCGTGCCTGACCGCTTACGCGGATCGA AGTCCGGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCACTGGACTGCAGGCCGAGGACG AAGCCGATTACTACTGCCAGTCTACGACTCTCCCTGTCCGAGGAAGTGT CGGAGGCGGGACGAAGCTCACCGTCTCTG
配列 番号 322	aCCR2 Hum1 VH- hCH1- hFc ノブ -3x4GS- BI123 VH- 3x4GS- aCSF1R BI123 VL	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCCT GGCGGTTCCCTCCGGCTGTCTGTGCTGCTCCGATTCTCGTTCAACGCGT ATGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTG GGGAGAATCCGGACCAAGAACAATAACTACGCTACTTACTACGCCGACTCC GTCAAGGACCGGTTACAAATTTCCCGGGACGACAGCAAGAGCTCACTGTAC CTTCAGATGAACAGCCTCAAACCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCC ACCTTTTACGGCAACGGTGTGTGGGGACAGGGAACAAGTGTACCGTGTCC TCCGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGT CTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTC TGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCT GACCGTGCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTGC GATAAGACCCACACATGTCTCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTCTCTGTCTCCCTCCAAGGCCAAGGACACCTGATGATCAGCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCTCCGTG TGACCGTGTGCTGATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGG TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGCGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC ACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACTC CAACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTCAGCTG TAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CCTGTCTCCTGGCAAAGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGG CGGAGGATCTCAGGTGCAGCTTGTGCAAAGCGGGGAGGCGTGGTGCAGCC GGGACGGAGCCTGCGGCTGTCTGTGCGCCGCGAGCGGTTTACCTTCTCCTCC TACGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCGGGCAAGGGCCTCGAATGGGTG GCCGTGATCAGCTACGATGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCAGTGAAG GGAAGGTTACCATCTCAAGAGATAACAGCAAGAACACGCTGTACCTCCAG ATGAACTCCCTCCGGGCCGAAGACACAGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGAG CTCGATTACGGCGATTACGGCCTGGACGTGTGGGGCAAGGGAACACGGTG ACCGTCTCCTCCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGA GGATCTTCCCTCGTGCTGACCCAACCTCCTTCACTCTCCGTGGCCCCCGGCA AGACCGCCCGCATCACTGTGGCGGTAACAACATCGGCTCCAAGTCAGTCC

10

20

30

40

【0 3 1 2】

50

【表 1 4 - 3 1】

		ACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCGTGCTGGTCTGTACGACG ACTCAGACCGCCCCAGCGGTATCCCTGAGAGATTTAGCGGATCCAACCTCCG GGAACACCGCTACCCTGACCATCTCAAGGGTGGAGGCCGGAGACGAAGCC GACTACTACTGCCAGGTGTGGGATTCAGCTCCGACCACGTGGTGTTCGGC GGCGGCACTCAGCTCACCGTGCTG
配列 番号 397	hFc ノブ (H435R、 Y436F)	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGA TCTACAGGAGACAAGACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAGCTGC TCGGAGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCGTGAT GATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGA GGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGT GTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCTATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCCTGCCTCCATG CCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGG CTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGA GAACAACCTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTC CTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACAGATTACCCAGAAGT CCCTGTCTCTGTCCCCTGGAAAAGGCCGGGAGGATCTGGCGGAGGCCGAT CTCACCATCACCATCATCAACCCAC
配列 番号 275	hTGFbR2 シグナル ペプチド	ATGGGCGCGGACITCTGCGCGGGCTGTGGCCTCTGCACATCGTGCTGTGG ACCCGCATCGCGTCCACT
配列 番号 276	hTGFbR2	ATTCTCCACACGTGCAAAAGTCGGTGAACAATGATATGATCGTCACCGAC AACAACGGAGCCGTGAAGTTTCTCAGCTGTGCAAGTTTGTGATGTCCGCT TCAGCACCTGTGACAACCAAGTCAATGTCATGTCGAACTGTTCGATCACCA GCATTTGCGAAAAGCCTCAAGAGGTGTGCGTGGCCGTGTGGCGCAAGAACG ACGAAAACATCACTCTGGAACCCGTGTGCCATGATCTTAAGCTCCCGTACC ATGACTTCATTCTTGAAGATGCAGCCTCCCCAAGTGCATCATGAAGGAGA AGAAGAAGCCTGGCGAAACCTTCTTCATGTGCTCATGCAGCTCCGACGAAT GTAACGACAACATCATCTTCTCAGAGGAATACAACACCTCAAACCCGGAC
配列 番号 277	IL2	GCCCTACCAGCAGCAGCAACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTCGAGCAGCTC TGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAACCTACAAGAACCC AAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACC GAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCCTGGAAGAGGAAGTGAAGCCCCTGGAAGA AGTGCTGAACCTGGCCAGAGCAAGAAGTCCACCTGAGGCCAGGGACCT GATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAAGTGAAGGCAGCGAGACAA CCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCTGA ACCGGTGGATCACCTTCTGCCAGAGCATCATCAGCACCCCTGACA
配列 番号 278	3×4GS リンカー	GGTGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGAGGATCT
配列 番号 279	4GS リンカー	GGTGGCGGAGGAAGC
配列 番号 394	2×4GS リンカー	GGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGATCT
配列 番号 395	hFc ノブ (H435R、 Y436F)	GACAAGACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCC CTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCAGGAGGATCCCGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGT

10

20

30

40

【0 3 1 3】

50

【表 1 4 - 3 2】

		GTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGGAAGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCC TTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAATA CAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCC AAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACAGATTACCCAGAAGTCCCTGTCT CTGTCCCCTGGAAAA
配列 番号 396	8xHis	CACCATCACCATCATCACCACCAC

10

【 0 3 1 4】

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 26. 全長重鎖および軽鎖配列の成分

全長	可変	リンカー	可変	リンカー	定常	Fc	リンカー	可変	リンカー	可変
配列番号 71	配列番号 44				配列番号 46	配列番号 52				
配列番号 72	配列番号 45				配列番号 47					
配列番号 73	配列番号 48				配列番号 49	配列番号 53				
配列番号 74	配列番号 50				配列番号 51					
配列番号 75	配列番号 54				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 76	配列番号 57				配列番号 58					
配列番号 77	配列番号 59				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 78	配列番号 60				配列番号 61					
配列番号 79	配列番号 62				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 80	配列番号 63				配列番号 58					
配列番号 81	配列番号 64				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 82	配列番号 65				配列番号 58					
配列番号 83	配列番号 66				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 84	配列番号 67				配列番号 58					
配列番号 85	配列番号 69				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 86	配列番号 70				配列番号 58					
配列番号 351	配列番号 323				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 352	配列番号 324				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 353	配列番号 325				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 354	配列番号 326				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 355	配列番号 327				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 356	配列番号 328				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 357	配列番号 329				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 358	配列番号 330				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 359	配列番号 331				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 360	配列番号 332				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 361	配列番号 333				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 362	配列番号 334				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 363	配列番号 335				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 364	配列番号 336				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 365	配列番号 337				配列番号 55	配列番号 68				

【0315】

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

配列番号 366	配列番号 338				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 367	配列番号 339				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 368	配列番号 340				配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 369	配列番号 341				配列番号 61					
配列番号 370	配列番号 342				配列番号 61					
配列番号 371	配列番号 343				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 372	配列番号 344				配列番号 55	配列番号 56				
配列番号 373	配列番号 345				配列番号 58					
配列番号 374	配列番号 323				配列番号 55	配列番号 68	配列番号 349	配列番号 346	配列番号 349	配列番号 347
配列番号 375	配列番号 337				配列番号 55	配列番号 68	配列番号 349	配列番号 346	配列番号 349	配列番号 347
配列番号 376	配列番号 343				配列番号 55	配列番号 56	配列番号 349	配列番号 346	配列番号 349	配列番号 347
配列番号 377	配列番号 341				配列番号 61		配列番号 349	配列番号 246		
配列番号 378	配列番号 341				配列番号 61			配列番号 246		
配列番号 379	配列番号 342				配列番号 61		配列番号 349	配列番号 246		
配列番号 380	配列番号 342				配列番号 61			配列番号 246		
配列番号 381	配列番号 345				配列番号 58		配列番号 349	配列番号 246		
配列番号 382	配列番号 345				配列番号 58			配列番号 246		
配列番号 383	配列番号 323				配列番号 55	配列番号 68	配列番号 349	配列番号 101		
配列番号 384	配列番号 337				配列番号 55	配列番号 68	配列番号 349	配列番号 101		
配列番号 385	配列番号 343				配列番号 55	配列番号 56	配列番号 349	配列番号 101		
配列番号 386	配列番号 323	配列番号 349	配列番号 341	配列番号 350		配列番号 68				
配列番号 387	配列番号 337	配列番号 349	配列番号 342	配列番号 350		配列番号 68				
配列番号 388	配列番号 323	配列番号 349	配列番号 341	配列番号 350		配列番号 68	配列番号 349	配列番号 101		
配列番号 389	配列番号 337	配列番号 349	配列番号 342	配列番号 350		配列番号 68	配列番号 349	配列番号 101		
配列番号 390	配列番号 101	配列番号 349			配列番号 55	配列番号 68				
配列番号 391	配列番号 101	配列番号 349			配列番号 61					
配列番号 392	配列番号 343				配列番号 55	配列番号 56	配列番号 349	配列番号 323	配列番号 349	配列番号 341
配列番号 393	配列番号 344				配列番号 55	配列番号 56	配列番号 349	配列番号 337	配列番号 349	配列番号 342
配列番号 401						配列番号 399	配列番号 398	配列番号 400		

10

20

30

40

【0316】

50

【表 16 - 1】

表 27. ORF を構築するために使用される配列

全長	可変	リンカー	可変	リンカー	定常	Fe	リンカー	可変	リンカー	可変
配列番号 28	配列番号 1				配列番号 3	配列番号 9				
配列番号 29	配列番号 2				配列番号 4					
配列番号 30	配列番号 5				配列番号 6	配列番号 10				
配列番号 31	配列番号 7				配列番号 8					
配列番号 32	配列番号 11				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 33	配列番号 14				配列番号 15					
配列番号 34	配列番号 16				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 35	配列番号 17				配列番号 18					
配列番号 36	配列番号 19				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 37	配列番号 20				配列番号 15					
配列番号 38	配列番号 21				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 39	配列番号 22				配列番号 18					
配列番号 40	配列番号 23				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 41	配列番号 24				配列番号 15					
配列番号 42	配列番号 26				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 43	配列番号 27				配列番号 15					
配列番号 280	配列番号 250				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 281	配列番号 251				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 282	配列番号 252				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 283	配列番号 253				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 284	配列番号 254				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 285	配列番号 255				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 286	配列番号 256				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 287	配列番号 257				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 288	配列番号 258				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 289	配列番号 259				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 290	配列番号 260				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 291	配列番号 261				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 292	配列番号 262				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 293	配列番号 263				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 294	配列番号 264				配列番号 12	配列番号 25				

【0317】

10

20

30

40

50

【表 16-2】

配列番号 295	配列番号 265				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 296	配列番号 266				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 297	配列番号 267				配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 298	配列番号 268				配列番号 18					
配列番号 299	配列番号 269				配列番号 18					
配列番号 300	配列番号 270				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 301	配列番号 271				配列番号 12	配列番号 13				
配列番号 302	配列番号 272				配列番号 15					
配列番号 303	配列番号 250				配列番号 12	配列番号 25	配列番号 278	配列番号 273	配列番号 278	配列番号 274
配列番号 304	配列番号 264				配列番号 12	配列番号 25	配列番号 278	配列番号 273	配列番号 278	配列番号 274
配列番号 305	配列番号 270				配列番号 12	配列番号 13	配列番号 278	配列番号 273	配列番号 278	配列番号 274
配列番号 306	配列番号 268				配列番号 18		配列番号 278	配列番号 277		
配列番号 307	配列番号 268				配列番号 18			配列番号 277		
配列番号 308	配列番号 269				配列番号 18		配列番号 278	配列番号 277		
配列番号 309	配列番号 269				配列番号 18			配列番号 277		
配列番号 310	配列番号 272				配列番号 15		配列番号 278	配列番号 277		
配列番号 311	配列番号 272				配列番号 15			配列番号 277		
配列番号 312	配列番号 250				配列番号 12	配列番号 25	配列番号 278	配列番号 276		
配列番号 313	配列番号 264				配列番号 12	配列番号 25	配列番号 278	配列番号 276		
配列番号 314	配列番号 270				配列番号 12	配列番号 13	配列番号 278	配列番号 276		
配列番号 315	配列番号 250	配列番号 278	配列番号 268	配列番号 279		配列番号 25				
配列番号 316	配列番号 264	配列番号 278	配列番号 269	配列番号 279		配列番号 25				
配列番号 317	配列番号 250	配列番号 278	配列番号 268	配列番号 279		配列番号 25	配列番号 278	配列番号 276		
配列番号 318	配列番号 264	配列番号 278	配列番号 269	配列番号 279		配列番号 25	配列番号 278	配列番号 276		
配列番号 319	配列番号 276	配列番号 278			配列番号 12	配列番号 25				
配列番号 320	配列番号 276	配列番号 278			配列番号 18					
配列番号 321	配列番号 270				配列番号 12	配列番号 13	配列番号 278	配列番号 250	配列番号 278	配列番号 268
配列番号 322	配列番号 270				配列番号 12	配列番号 13	配列番号 278	配列番号 264	配列番号 278	配列番号 269
配列番号 397						配列番号 395	配列番号 394	配列番号 396		

10

20

30

40

【0318】

50

【表 17-1】

表 28. 例示的多特異性抗体分子

多特異性分子	BIM ID	HC1	HC1 の配列番号	LC1	LC1 の配列番号	HC2	HC2 の配列番号	LC2	LC2 の配列番号
10	BIM0204	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
11		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 C5-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 352	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
12		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 C9-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 353	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
13		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 D1-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 354	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
14		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 E2-R2B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 355	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
15		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 G1-R2B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 356	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
16		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 G12-R2B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 357	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
17		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 D6-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 358	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
18		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 A6-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 359	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
19		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 A11-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 360	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
20		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 B2-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 361	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
21		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 C5-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 362	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
22		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 C6-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 363	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
23		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI117 D11-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 364	aCSF1R BI117 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 369
24	BIM0205	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 370
25		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hC _U g _{vk}	配列番号 373	aCSF1R BI123 A5-R3B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 366	aCSF1R BI123 VL-hC _U g _{vl}	配列番号 370

【0319】

10

20

30

40

50

【表 17-2】

26		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 B6-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 367	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
27		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 C1-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 368	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
28	BIM0 206	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
29		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 C5-R2A VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 352	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
30		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 C9-R2A VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 353	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
31		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 D1-R2A VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 354	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
32		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 E2-R2B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 355	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
33		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 G1-R2B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 356	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
34		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 G12-R2B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 357	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
35		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 D6-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 358	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
36		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 A6-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 359	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
37		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 A11-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 360	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
38		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 B2-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 361	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
39		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 C5-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 362	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
40		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 C6-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 363	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
41		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 D11-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 364	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
42	BIM0 207	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
43		aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 A5-R3B VH-hCH1-hFc_ホール	配列番号 366	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370

【0320】

10

20

30

40

50

【表 17-3】

44	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 B6-R3B VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 367	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
45	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 C1-R3B VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 368	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
46	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ-3x4GS-BH794_VH-3x4GS-BH794_VL	配列番号 376	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
47	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ-3x4GS-BH794_VH-3x4GS-BH794_VL	配列番号 376	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
48	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 374	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
49	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 375	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
50	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl-3x4GS-IL2	配列番号 377
51	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl-3x4GS-IL2	配列番号 379
52	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl-IL2	配列番号 378
53	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl-IL2	配列番号 380
54	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk-3x4GS-IL2	配列番号 381	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
55	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk-3x4GS-IL2	配列番号 381	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
56	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk-IL2	配列番号 382	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
57	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk-IL2	配列番号 382	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 365	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
58	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ-3x4GS-TGFbR2	配列番号 385	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 383	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
59	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc_ノブ-3x4GS-TGFbR2	配列番号 385	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc_ホー	配列番号 384	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370

【0321】

10

20

30

40

50

【表 17-4】

60		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-3x4GS-aCSF1R BI117 VL-4GS-hFc _{ホール}	配列番号 386		
61		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-3x4GS-aCSF1R BI123 VL-4GS-hFc _{ホール}	配列番号 387		
62		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ} -3x4GS-TGFbR2	配列番号 385	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-3x4GS-aCSF1R BI117 VL-4GS-hFc _{ホール} -3x4GS-TGFbR2	配列番号 388		
63		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ} -3x4GS-TGFbR2	配列番号 385	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-3x4GS-aCSF1R BI123 VL-4GS-hFc _{ホール} -3x4GS-TGFbR2	配列番号 389		
64		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ} -3x4GS-BI117 VH-3x4GS-aCSF1R BI117 VL	配列番号 392	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	TGFbR2-3x4GS-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 390	TGFbR2-3x4GS-hCLg_vl	配列番号 391
65		aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ} -3x4GS-BI123 VH-3x4GS-aCSF1R BI123 VL	配列番号 393	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	TGFbR2-3x4GS-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 390	TGFbR2-3x4GS-hCLg_vl	配列番号 391
66	BIM0 208	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 351	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
67	BIM0 209	aCCR2 Hum1 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 371	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 365	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
68	BIM0 210	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI117 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 351	aCSF1R BI123 VL-hCLg_vl	配列番号 370
69	BIM0 211	aCCR2 Hum2 VH-hCH1-hFc _{ノブ}	配列番号 372	aCCR2 VL-hCLg_vk	配列番号 373	aCSF1R BI123 VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 365	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
70	BIM0 542	hFc _{ノブ} (H435R,Y436F)-2x4GS-HHHHHHHH	配列番号 401			aCSF1R BI117 C5-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 352	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
71	BIM0 543	hFc _{ノブ} (H435R,Y436F)-2x4GS-HHHHHHHH	配列番号 401			aCSF1R BI117 C9-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 353	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
72	BIM0 544	hFc _{ノブ} (H435R,Y436F)-2x4GS-HHHHHHHH	配列番号 401			aCSF1R BI117 D1-R2A VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 354	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369
73	BIM0 545	hFc _{ノブ} (H435R,Y436F)-2x4GS-HHHHHHHH	配列番号 401			aCSF1R BI117 E2-R2B VH-hCH1-hFc _{ホール}	配列番号 355	aCSF1R BI117 VL-hCLg_vl	配列番号 369

【0322】

10

20

30

40

50

【表 17-5】

74	BIM0 546	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 G1- R2B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 356	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
75	BIM0 547	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 G12-R2B VH- hCH1-hFc_ホー ル	配列番 号 357	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
76	BIM0 548	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 D6- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 358	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
77	BIM0 549	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 A6- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 359	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
78	BIM0 550	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 A11-R3B VH- hCH1-hFc_ホー ル	配列番 号 360	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
79	BIM0 551	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 B2- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 361	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
80	BIM0 552	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 VH- hCH1-hFc_ホー ル	配列番 号 351	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
81	BIM0 553	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 C5- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 362	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
82	BIM0 554	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI123 A5- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 366	aCSF1R BI123 VL-hCLlg_vl	配列番 号 370
83	BIM0 555	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI123 B6- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 367	aCSF1R BI123 VL-hCLlg_vl	配列番 号 370
84	BIM0 556	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI123 C1- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 368	aCSF1R BI123 VL-hCLlg_vl	配列番 号 370
85	BIM0 566	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 C6- R3B VH-hCH1- hFc_ホール	配列番 号 363	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369
86	BIM0 567	hFc_ノブ (H435R,Y436F)- 2x4GS- HHHHHHHH	配列番 号 401			aCSF1R BI117 D11-R3B VH- hCH1-hFc_ホー ル	配列番 号 364	aCSF1R BI117 VL-hCLlg_vl	配列番 号 369

【0323】

10

20

30

40

50

【表 18-1】

表34. 例示のUniTI-102分子

配列 番号 402	aCSF1R BI117 C5-R2A HCDR1	GFTFSNDEM N
配列 番号 405	aCSF1R BI117 C5-R2A HCDR2	YISSGSSTIYYADAVKG
配列 番号 413	aCSF1R BI117 C5-R2A HCDR3	GVDGDFSFDY
配列 番号 324	aCSF1R BI117 C5-R2A VH aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNDEM NWIRQAPGKGLEWV SYISSGSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GVDGDFSFDYWGGQGLVTVSS
配列 番号 129	aCSF1R BI117 C5-R2A VH nt	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTTCAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCCCTCTGGCTTACCTTCTCCAACGA CGAGATGAAGTGGATCAGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGG GTGTCCTACATCTCTCCGGCTCTCCACCATCTACTACGCCGATGCT GTGAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGGACAACGCCCGGAATCCCT GTACCTGCAGATGAAGTCTCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCTAGAGGCGTGGACGGCGACTTCTCCTTCGATTATTGGGGCC AGGGCACCTGGTCACAGTTTCTAGC
配列 番号 432	aCSF1R BI117 LCDR1	TGSSSNIGAGYDVH
配列 番号 434	aCSF1R BI117 LCDR2	GNSNRPS
配列 番号 436	aCSF1R BI117 LCDR3	QSYDSSLSEEV
配列 番号 341	aCSF1R BI117 VL aa	QLVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSEE VFGGGTKLTVL
配列 番号 130	aCSF1R BI117 VL nt	CAGCTGGTTTTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGGTGCTCCTGGACAG AGAGTGACCATCTCTTGACACCGGCTCCAGCTCCAATATCGGCGCTGGC TACGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCTCCCAA GCTGATCTACGGCAACTCCAACCGGCCTTCTGGCGTGCCGATAGATT CTCCGGCTCTAAGTCTGGCACCTCTGCCAGCTGCTATCACTGGACT GCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCTTACGACTCCA GCTGTCCGAGGAAGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG
配列 番号 127	aCSF1R BI117 C5-R2A VH- 4x4GS-aCSF1R BI117 VL- hFc_ノブ- 4x4GS- TGFbR2 aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNDEM NWIRQAPGKGLEWV SYISSGSSTIYYADAVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GVDGDFSFDYWGGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQP PSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNR SGVDPDRFSGSKSGTSASLAIITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSEEVFGGGTK LTVLTKHTCPPELPGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQ KSCMSNCSITSICEKPOEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILE DAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD
配列 番号 128	aCSF1R BI117 C5-R2A VH- 4x4GS-aCSF1R	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTTCAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCCCTCTGGCTTACCTTCTCCAACGA CGAGATGAAGTGGATCAGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGG

【0324】

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

	BI117 VL- hFc _ノ ブ- 4x4GS- TGFβR2 nt	GTGTCTACATCTCCTCCGGCTCCTCCACCATCTACTACGCCGATGCT GTGAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGGACAACGCCCGGAACCTCCCT GTACCTGCAGATGAACTCTCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCTAGAGGCGTGGACGGCGACTTCTCCTTCGATTATTGGGGCC AGGGCACCTGGTACAGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGTCTGGCGGC GGTGGAAAGTGGCGGTGGTGGATCAGGCGGCGGAGGATCTCAGCTGGT TTTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGGTGCTCCTGGACAGAGAGTGAC CATCTCTTGCACCGGCTCCAGCTCCAATATCGGCGCTGGCTACGACGT GCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCTCCCAAACCTGCTGATCT ACGGCAACTCCAACCGGCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCT CTAAGTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATCACTGGACTGCAGGCTG AGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCTACGACTCCAGCCTGTCC GAGGAAGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGACAAGAC CCATACCTGTCTCCATGTCTGTCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCCCTTC TGTGTTCTGTCTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTTCGATGTGTCTCACGAGGATC CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGACGCGGCTCGAGGTGCACAAC GCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGT GGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTA CACCTGCCTCCATGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCTCC TGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAAT GGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCT GTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACTGTG GATAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGTTCTGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCT CCCGGAAAAGGTGGTGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGCTCTGGTGGTGG CGGATCCGGCGGAGGCGGTTCTATTCTCCACACGTGCAGAAATCCG TGAACAACGACATGATCGTGACCGACAACAATGGCGCCGTGAAGTTC CCTCAGCTGTGCAAGTTTTGCGACGTGCGGTTCTCTACCTGCGACAAC CAGAAATCCTGCATGTCCAACCTGCTCCATCACCTCCATCTGCGAGAAG CCCCAAGAAGTGTGCGTGGCGTCTGGCGGAAGAACGATGAGAACAT CACCTTGGAACCGTGTGCCACGATCCTAAGCTGCCCTACCACGACTT CATCCTGGAAGATGCCGCTTCTCCAAGTGCATCATGAAGGAAAAGA AGAAGCCCGGCGAGACTTCTTTCATGTGCAGCTGCTCCTCCGACGAGT GCAACGACAACATCATCTTCTCCGAAGAGTATAACACCAGCAATCCC GAC
配列 番号 446	aCCR2 Hum1 HCDR1	GFSFNAYAMN
配列 番号 447	aCCR2 Hum1 HCDR2	RIRTKNNNYATYYADSVKD
配列 番号 448	aCCR2 Hum1 HCDR3	FYNGNV
配列 番号 343	aCCR2 Hum1 VH aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVY YCTTFYNGNVWGQGITTVTVSS
配列 番号 133	aCCR2 Hum1 VH nt	GAAGTGACGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTAAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCTCCTCAATGCCTAC GCCATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGT CGGAAGAATCCGGACCAAGAACAACAACCTACGCCACCTACTACGCCG ACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGAGC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCACCACCTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGGCA CAACAGTGACAGTCTCTTCC

【0325】

10

20

30

40

50

【表 18-3】

配列 番号 131	aCCR2 Hum1 VH-hCH1- hFc ホール- 4x4GS- TGFbR2 aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVY YCTTFYGNQVWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQ PREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSIFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIPIPHVQKSVNNDMIVTDNNGA VKFPQLCKPCDVRFTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDE NITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSGSSDEC NDNIIFSEYNTSNPD
配列 番号 132	aCCR2 Hum1 VH-hCH1- hFc ホール- 4x4GS- TGFbR2 nt	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTAAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCTCCTTCAATGCCTAC GCCATGAAGTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGT CGGAAGAATCCGGACCAAGAACAACAACACTACGCCACCTACTACGCCG ACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGAGC ACCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGAAAACCGAGGACACCCCGT GTACTACTGCACCACCTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGGCA CAACAGTGACAGTCTCTTCCGCTCCACCAAGGGACCTCTGTGTTTC CTCTGGCTCCCTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAAACAGCTGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGA ACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCAGCTGTGTCTGC AGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTT CCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTCGGACAA GACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACC TTCCGTGTTCCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTC TCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTACAGAG ATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGAC AACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACA GAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGACACAGGATTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAG TCTGTACCTGCTCTCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTG TCCCTGTCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCTTCTGATATCGCCGTG GAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCC CTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTCTCTGGTGTCCAAGCTGA CAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC TCTGAGCCCAGGCAAAGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGTAGC GGCGGAGGCGGATCAGGCGGTGGTGGCTCTATTCTCCACACGTGCA GAAATCCGTGAACAACGACATGATCGTGACCGACAACAACGGCGCTG TGAAGTTCCTCAGCTGTGCAAGTCTGCGACGTGCGGTTCTCCACCT GTGACAACCAAGAAATCCTGCATGTCCAACCTGCTCCATCACCTCCATCT GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTCCGCTCTGGCGGAAGAACGA CGAGAACATCACCTGGAAACCGTGTGCCACGATCCTAAGCTGCCCT ACCACGACTTCATCTGGAAAGATGCCGCTCTCCTAAGTGCATCATGA AGGAAAAGAAGAAGCCCGGCGAGACTTCTTTCATGTGCAGCTGCTCC TCCGACGAGTGCAACGACAACATCATCTTCTCCGAAGAGTATAACAC CAGCAATCCCGAC
配列 番号 454	aCCR2 VL LCDR1	KSSQSLLSDSGKTFLN
配列 番号 455	aCCR2 VL LCDR2	LVSKLDS

【0326】

10

20

30

40

50

【表 18-4】

配列 番号 456	aCCR2 VL LCDR3	WQGTHFPYT
配列 番号 345	aCCR2 VL aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQRPGQSPR RLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFP YTFGGGTKEIK
配列 番号 272	aCCR2 VL nt	GACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTCTCGGC CAGCCGGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCTG GATGGGAAGACTTTCCTGAACTGGCTGCAGCAACGGCCCGGCCAGTC GCCACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTACAGGTGTGC CTGATAGATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTACAGCTGAAG ATCTCCAGAGTGGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCA GGGGACTCATTTCCCTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAAT TAAG
配列 番号 373	aCCR2 VL- hCL Ig_vk aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQRPGQSPR RLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFP YTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列 番号 134	aCCR2 VL- hCL Ig_vk nt	GACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTCTCGGC CAGCCGGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCTG GATGGGAAGACTTTCCTGAACTGGCTGCAGCAACGGCCCGGCCAGTC GCCACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTACAGGTGTGC CTGATAGATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTACAGCTGAAG ATCTCCAGAGTGGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCA GGGGACTCATTTCCCTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAAT TAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCACCCTCCGA CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGTCTAACA ACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCC TGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
BIM0652		
配列 番号 403	aCSF1R BI123 B6-R3B HCDR1	GFTFSSYAMH
配列 番号 411	aCSF1R BI123 B6-R3B HCDR2	VIPYYGSNKYYADSVKG
配列 番号 422	aCSF1R BI123 B6-R3B HCDR3	ELDYGDYGLDV
配列 番号 339	aCSF1R BI123 B6-R3B VH aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEW VAVIPYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARELDYGDYGLDVWGKGTITVTVSS
配列 番号 138	aCSF1R BI123 B6-R3B VH nt	CAGGTGCAGCTGGTTCAATCTGGCGGCGGAGTTGTGCAGCCTGGCAG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTACCTTCTCCTCTTAC GCTATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGT CGCCGTGATTCCCTACTACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGT GAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAAGTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCCAGAGAGTGGACTACGGCGATTACGGCCTGGATGTGTGGGG CAAGGGCACCAAGTACAGTTTCTAGC
配列 番号 433	aCSF1R BI123 LCDR1	GGNNIGSKSVH

【0327】

10

20

30

40

50

【表 18-5】

配列 番号 435	aCSF1R BI123 LCDR2	DDSDRPS
配列 番号 437	aCSF1R BI123 LCDR3	QVWDSSSDHV
配列 番号 139	aCSF1R BI123 VL aa	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVVD DSDRPSGIPERFSGNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVF GGGTQLTVL
配列 番号 140	aCSF1R BI123 VL nt	TCTTACGTGCTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGTGGCTCCTGGCAAG ACCGCCAGAATCACCTGTGGCGGCAACAACATCGGCTCCAAGTCCGT GCACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGGTGT ACGACGACTCCGATAGACCCTCTGGCATCCCTGAGCGGTTCTCCGGCT CTAACTCTGGCAACACCGCTACACTGACCATCTCCAGAGTGGAAAGCT GGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAAGTGTGGGACTCCTCCTCCGA TCACGTGGTGTITGGCGGAGGCACACAGCTGACCGTGCTG
配列 番号 136	aCSF1R BI123 B6-R3B VH-4 x4GS-aCSF1R BI123 VL- hFc ノブ- 4x4GS- TGFbR2 aa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSAAAGFTSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAVIPYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADTAVYYC ARELDYGDYGLDVWGKGTITVTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSSYV LTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSD RPSGIPERFSGNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVF TQLTVLDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVFLHQT WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQGGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIPIHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKPCDVRFTCDN QKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFIL EDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSGSSDECNDNIIFSEYNTSNPD
配列 番号 137	aCSF1R BI123 B6-R3B VH- 4x4GS-aCSF1R BI123 VL -hFc ノブ- 4x4GS- TGFbR2 nt	CAGGTGCAGCTGGTTCAATCTGGCGGCGGAGTTGTGCAGCCTGGCAG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GCTATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGT CGCCGTGATTCCCTACTACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGT GAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGACAACTCCAAGAACACCTGT ACCTGCAGATGAATCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCCAGAGAGCTGGACTACGGCGATTACGGCTGGATGTGTGGGG CAAGGGCACCACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCAGGTG GTGGTGGATCAGGCGGCGGTGGTAGTGGTGGCGGTGGTTCTTCTTAC GTGCTGACCCAGCCTCCTTCCGTGTCTGTGGCTCCTGGCAAGACCGCC AGAATCACCTGTGGCGGCAACAACATCGGCTCCAAGTCCGTGCACTG GTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTGGTGTACGACG ACTCCGATAGACCCTCTGGCATCCCTGAGCGGTTCTCCGGCTCTAACT CTGGCAACACCGCTACACTGACCATCTCCAGAGTGGAAGCTGGCGAC GAGGCCGACTACTACTGCCAAGTGTGGGACTCCTCCTCCGATCACGT GGTGTITGGCGGAGGCACACAGCTGACCGTGCTGGACAAGACCCATA CCTGTCTCTCATGTCTGTCTCCAGAGCTGCTCGGAGGCCCTTCTGTGT TCCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGTGTGTCTCACGAGGATCCCGAA GTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTGGAAAGTGACAACGCCAA GACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGT CCGTGCTGACAGTGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGAC CATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCC TGCTTCCATGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGG TGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCT GGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACTGTGGACAA GTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACG

10

20

30

40

【0328】

【表 18 - 6】

		AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCCC GAAAAGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGAAGTGGCGGTGGTGG AAGCGGTGGTGGCGGATCTATTCTCCACACGTGCAGAAATCCGTGA ACAACGACATGATCGTGACCGACAACAATGGCGCCGTGAAGTTCCCT CAGCTGTGCAAGTTCTGCGACGTGCGGTCTCTACCTGCGACAACAG AAATCCTGCATGTCCAACCTGCTCCATCACCTCCATCTGCGAGAAGCCC CAAGAAGTGTGCGTCCCGCTCTGGCGGAAGAACGACGAGAACATCAC CCTGGAACAGTGTGCCACGATCCTAAGCTGCCCTACCACGACTTCAT CCTGGAAGATGCCGCTCTCCTAAGTGCATCATGAAGGAAAAAGAAGA AGCCCGGCGAGACTTCTTTCATGTGCAGCTGCTCCTCCGACGAGTGCA ACGACAACATCATCTTCTCCGAAGAGTATAACACCAGCAATCCCGAC
配列 番号 446	aCCR2 Hum1 HCDR1	GFSGFNAYAMN
配列 番号 447	aCCR2 Hum1 HCDR2	RIRTKNNNYATYYADSVKD
配列 番号 448	aCCR2 Hum1 HCDR3	FYGNGV
配列 番号 343	aCCR2 Hum1 VH aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVY YCTTFYNGVWGQGTITVTVSS
配列 番号 133	aCCR2 Hum1 VH nt	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTAAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCGCCTCCGGCTTCTCCTTCAATGCCTAC GCCATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCGTGGAATGGGT CGGAAGAATCCGGACCAAGAACAACAACACTACGCCACCTACTACGCCG ACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGAGC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCACCACTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGGCA CAACAGTGACAGTCTCTTCC
配列 番号 131	aCCR2 Hum1 VH-hCH1- hFc ホール- 4x4GS- TGFbR2 aa	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNAYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRTKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVY YCTTFYNGVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGSEFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGA VKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPEVCVAVWRKNDE NITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKICIMKEKKKPGETFFMCSCSSDEC NDNIIFSEEYNTSNPD
配列 番号 132	aCCR2 Hum1 VH-hCH1- hFc ホール- 4x4GS- TGFbR2 nt	GAAGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTTAAGCCTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCGCCTCCGGCTTCTCCTTCAATGCCTAC GCCATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCGTGGAATGGGT CGGAAGAATCCGGACCAAGAACAACAACACTACGCCACCTACTACGCCG ACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGAGC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCACCACTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGCCAGGGCA CAACAGTGACAGTCTTCTCCGCTCCACCAAGGGACCCCTCTGTGTTTC CTCTGGCTCCCTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAAACAGCTGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTT CCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGACAA

10

20

30

40

【0329】

50

【表 18-7】

		GACCCACACCTGCTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACC TTCGGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTC TCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGG ATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACA GAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGCTCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAG TCTGTACCCGTGCTCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTG TCCCTGTCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCTTCTGATATCGCCGTG GAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCC CTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGA CAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTCTCCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTG TCTGAGCCCAAGCAAAAGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGTAGC GGCGGAGCGGATCAGGCGGTGGTGGCTCTATTCTCCACACGTGCA GAAATCCGTGAACAACGACATGATCGTGACCGACAACAACGGCGCTG TGAAGTTCCTCAGCTGTGCAAGTCTGCGACGTGCGGTTCTCCACCT GTGACAACCAAGAAATCCTGCATGTCCAACCTGCTCCATCAACCTCT GCGAGAAGCCCCAAGAAGTGTGCGTCCCGTCTGGCGGAAGAACGA CGAGAACATCACCTGGAAACCGTGTGCCACGATCCTAAGCTGCCCT ACCACGACTTCATCCTGGAAGATGCCGCTCTCCTAAGTGCATCATGA AGGAAAAGAAGAAGCCGCGAGACTTCTTCATGTGCAGCTGCTCC TCCGACGAGTGCAACGACAACATCATCTTCTCCGAAGAGTATAACAC CAGCAATCCCGAC
配列 番号 454	aCCR2 VL LCDR1	KSSQSLDSDGKTFLN
配列 番号 455	aCCR2 VL LCDR2	LVSKLDS
配列 番号 456	aCCR2 VL LCDR3	WQGFHFPYT
配列 番号 345	aCCR2 VL aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQRPGQSPR RLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGFHFP YTFGGGTKEIK
配列 番号 272	aCCR2 VL nt	GACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTCTCGGC CAGCCGGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCTG GATGGGAAGACTTCTCTGAAGTGGCTGCAGCAACGGCCCGGCCAGTC GCCACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTCAAGTGTGC CTGATAGATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAG ATCTCCAGAGTGGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCA GGGACTCATTTCCCTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAT TAAG
配列 番号 373	aCCR2 VL- hCLIg_vk aa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFLNWLQQRPGQSPR RLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGFHFP YTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列 番号 134	aCCR2 VL- hCLIg_vk nt	GACGTCGTCATGACCCAATCCCCGCTCTCCCTGCCGGTGACTCTCGGC CAGCCGGCGTCCATCTCGTGCAAGTCTCCCAATCCCTGCTGGATTCTG GATGGGAAGACTTCTCTGAAGTGGCTGCAGCAACGGCCCGGCCAGTC GCCACGGCGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTCAAGTGTGC CTGATAGATTCTCCGGCAGCGGATCGGGGACCGACTTCACGCTGAAG ATCTCCAGAGTGGAAGCAGAGGACGTGGGCGTCTATTACTGTTGGCA GGGACTCATTTCCCTATACCTTTGGAGGTGGTACTAAGGTGGAAT TAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTCCGTGTTCATCTTCCACCTCCGA CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCTGTGCCTGCTCAACA ACTTCTACCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACTACTCCCTGTCTCCACCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCC TGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGCGAGTGC

【0330】

CSF1Rを標的とするさらなる多特異性抗体分子

一態様では、CSF1R結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、抗CSF1R抗体分子を含む。例示的抗CSF1R抗体分子配列は、WO2009026303A1、WO20111123381A1、WO2016207312A1、WO2016106180A1、US20160220669A1、US20160326254A1、WO2013169264A1、WO2013087699A1、WO2011140249A2、WO2011131407A1、WO2011123381A1、WO2011107553A1およびW

02011070024A1に記載されており、そのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、エマクツズマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、カビラリズムマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、AMG820のCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、IMC-CS4のCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、CSF1R結合部分は、表8において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列、表8において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列のCDRまたはそれと実質的に同一の配列を含む。

【0331】

【表19】

表8. 例示的抗CSF1R抗体分子配列

配列番号	説明	配列
配列番号 48	αmCSF1R VH	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSNFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAVNYGGYVLDAGWGQASVTVSS
配列番号 50	αmCSF1R VL	EIVLTQSPPTMAASPGKEKVTITCRASSSTNYMSWYQQKSGASPKPWYETSKLASGVDPDRFSGSGSGTSYSFTISSMETEDAATYYCHQWSSTPLTFGSGTKLEIK
配列番号 66	αhCSF1R エマクツズマブ VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYDISWVRQAPGQGLEWMGVWTDGGTNYAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDQRLYFDVWGQGITVTVSS
配列番号 67	αhCSF1R エマクツズマブ VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDVNTYVSWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFYSYPTFGQGTKLEIK
配列番号 69	αhCSF1R カビラリズムマブ VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTTFNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLTVTVSS
配列番号 70	αhCSF1R カビラリズムマブ VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSVDDYDGDNYMNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESIGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIK

【0332】

CCR2を標的とするさらなる多特異性抗体分子

一態様では、CCR2結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において開示される。例示的CCR2抗体は、本明細書において、ならびにWO2013192596A2、WO2010021697A2、WO2001057226A1およびWO19970

31949A1において記載され、それらのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、CCR2結合部分は、プロザリズマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、CCR2結合部分は、表9において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列、表9において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列のCDRまたはそれと実質的に同一の配列を含む。

【0333】

【表20】

表9. 例示的抗CCR2抗体分子配列

配列番号	説明	配列
配列番号 44	αCCR2 MC12 VH	QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDFSVHWVRQPPGKGLEWMGRIRSEGNTDYNALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYFCTRGDILGFGYWGGQVMVTVSS
配列番号 45	αCCR2 MC12 VL	DIVMTQSPLSVSVTPGESASISCRSSKSLHFKGITFVYWYLQKPGQSPQLLIFRMSSLASGVPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDVGTYYCGQLLENPYTFGAGTKLELK
配列番号 54	αhCCR2 プロザリズマブ VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRTKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGNVWGGQTLVTVSS
配列番号 57	αhCCR2 プロザリズマブ VL	DIVMTQSPLSPLPTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTFNLNWFQRPQGSPRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPTFGQGTREIK
配列番号 59	αhCCR2 D1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGVTKYAQKFQGRVTMTDRDTSINTAYMELSLRFDDETDVYYCATGGFGYWGGTTLVTVSS
配列番号 60	αhCCR2 D1 VL	LPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQHQHGGPPKLLSYRNHNRPSPGVSERFSPSRSGDTSSLTITGLQPEDEADYYCLAWDSSLRAFVFGTGTKLTVL
配列番号 62	αhCCR2 42G7 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTSYAQKFQGRVTMTDRDTSSTVYMESSLRSEDATVYYCARGGYQLPHGRARAFDMWGGQTMVTVSS
配列番号 63	αhCCR2 42G7 VL	AIRMTQSPSLPLPTLGQPASISCTSSQSLVYRDGTTYLNWFQRPQGSPRLIYKVSNRDSGVPDRFTGSGSGTFTLTISRVEAEDVGIYYCMQGTHTWPLTFGQGTKEIK
配列番号 64	αhCCR2 43G12 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSDYWMSVVRQAPGKGLEWVANIKKDGSVNYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRFDYWGQTLVTVSS
配列番号 65	αhCCR2 43G12 VL	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQHQHGHPPKLLFYRNNNRASGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCLTWDSLSLVVVFGGGTKLTVL

【0334】

PD-L1を標的とするさらなる多特異性抗体分子

一態様では、PD-L1結合部分を含む多特異性抗体分子が、本明細書において開示される。一部の実施形態では、PD-L1結合部分は、抗PD-L1抗体分子を含む。例示的抗PD-L1抗体分子配列は、WO2013079174、WO2010077634、WO2007/005874およびUS20120039906に記載されており、それらのすべては、その全文で参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、PD-L1結合部分は、デュルバルマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、PD-L1結合部分は、アテ

ゾリズマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、PD-L1結合部分は、アベルマブのCDR（例えば、1、2、3、4、5もしくは6つすべてのCDR）、VH、VL、重鎖もしくは軽鎖配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも95%同一の、例えば、それと95%～99.9%同一の、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、PD-L1結合部分は、表10において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列、表10において開示されるVHもしくはVLアミノ酸配列のCDRまたはそれと実質的に同一の配列を含む。

【0335】

【表21】

表10. 例示的抗PD-L1抗体分子配列

配列番号	説明	配列
配列番号109	α PD-L1 デュルバルマブ VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEW VANIQDQGESEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSS
配列番号110	α PD-L1 デュルバルマブ VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQVRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFG QGTKVEIK
配列番号111	α PD-L1 アテゾリズマブ VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEW VAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSS
配列番号112	α PD-L1 アテゾリズマブ VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFG QGTKVEIK
配列番号113	α PD-L1 アベルマブVH	EVQLLESVGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEW VSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSS
配列番号114	α PD-L1 アベルマブVL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDADYCYSSYTSST RVFGITGTVTVL

【0336】

CDRグラフト化スキファールド

実施形態では、抗体分子は、CDRグラフト化スキファールドドメインである。実施形態では、スキファールドドメインは、フィブロネクチンドメイン、例えば、フィブロネクチンIII型ドメインに基づいている。フィブロネクチンIII型（Fn3）ドメインの全体的なフォールドは、最小機能的抗体断片、抗体重鎖の可変領域のものと密接に関連している。Fn3の末端に3つのループがあり、BC、DEおよびFGループの位置は、抗体のVHドメインのCDR1、2および3のものとほぼ対応する。Fn3は、ジスルフィド結合を有さず、したがって、Fn3は、抗体およびその断片とは異なり、還元条件下で安定である（例えば、WO98/56915、WO01/64942、WO00/34784を参照されたい）。Fn3ドメインは、例えば、本明細書において記載される抗原／マーカー／細胞に結合するドメインを選択するように改変され得る（例えば、本明細書において記載されるCDRもしくは超可変ループを使用して）または変更され得る。

【0337】

実施形態では、スキファールドドメイン、例えば、フォールディングされたドメインは、抗体、例えば、モノクローナル抗体の重鎖可変領域から3つのベータ鎖を欠失するこ

とによって作出された「ミニボディ」スキファールドに基づいている（例えば、Tramontanoら、1994年、J Mol. Recognit. 7巻：9頁およびMartinら、1994年、EMBO J. 13巻：5303～5309頁を参照されたい）。「ミニボディ」は、2つの超可変ループを提示するために使用され得る。実施形態では、スキファールドドメインは、V様ドメイン（例えば、CoiaらWO99/45110を参照されたい）または74個の残基の、2つのジスルフィド結合によって一緒に保持される6鎖ベータシートサンドイッチであるテンダミスタチン（tendamistatin）に由来するドメイン（例えば、McConnellおよびHoess、1995年、J Mol. Biol. 250巻：460頁）である。例えば、テンダミスタチンのループは、例えば、本明細書において記載されるマーカー／抗原／細胞に結合するドメインを選択するように改変され得る（例えば、CDRもしくは超可変ループを使用して）または変更され得る。別の例示的スキファールドドメインは、CTLA-4の細胞外ドメインに由来するベータサンドイッチ構造である（例えば、WO00/60070を参照されたい）。

【0338】

他の例示的スキファールドドメインとして、それだけには限らないが、T細胞受容体、MHCタンパク質、細胞外ドメイン（例えば、フィブロネクチンIII型リピート、EGFリピート）、プロテアーゼ阻害剤（例えば、Kunitzドメイン、エコチン、BPTIなど）、TPRリピート、トリフォイル（trifoil）構造、ジンクフィンガードメイン、DNA結合タンパク質、特に、単量体DNA結合タンパク質、RNA結合タンパク質、酵素、例えば、プロテアーゼ（特に、不活性化プロテアーゼ）、RNAアーゼ、シャペロン、例えば、チオレドキシンおよび熱ショックタンパク質、ならびに細胞内シグナル伝達ドメイン（SH2およびSH3ドメインなど）が挙げられる。例えば、参照により本明細書に組み込まれるUS20040009530およびUS7,501,121を参照されたい。

【0339】

実施形態では、スキファールドドメインは、例えば、以下の基準のうち1つまたは複数によって評価され、選択される：（1）アミノ酸配列、（2）いくつかの相同ドメインの配列、（3）3次元構造および／または（4）pH、温度、塩分、有機溶媒、酸化剤濃度の範囲にわたる安定性データ。実施形態では、スキファールドドメインは、小さい、安定性タンパク質ドメイン、例えば、100、70、50、40または30個未満のアミノ酸のタンパク質である。ドメインは、1つまたは複数のジスルフィド結合を含む場合があり、金属、例えば、亜鉛をキレートし得る。

【0340】

本明細書において定義される多機能性分子の例示的構造が以下に記載される。例示的構造は、Weidle Uら（2013年）The Intriguing Options of Multispecific Antibody Formats for Treatment of Cancer. Cancer Genomics & Proteomics 10巻：1～18頁（2013年）およびSpies Cら（2015年）Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Molecular Immunology 67巻：95～106頁においてさらに記載され、その各々の全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0341】

ヘテロ二量体化抗体分子

ヘテロ二量体化二特異性抗体は、天然IgG構造に基づいており、2つの結合アームが異なる抗原を認識する。定義される一価の（および同時）抗原結合を可能にするIgG由来形式は、軽鎖誤対形成を最小にする技術（例えば、共通軽鎖）と組み合わせられた、強制重鎖ヘテロ二量体化によって生成される。強制重鎖ヘテロ二量体化は、例えば、ノブ・イン・ホールOR鎖交換操作されたドメイン（SEED）を使用して得ることができる。

【0342】

ノブ・イン・ホール

US 5, 731, 116、US 7, 476, 724およびRidgway, J. ら (1996年) Prot. Engineering 9巻(7号): 617~621頁において記載されるノブ・イン・ホールは、概して、(1) 抗体の一方または両方のCH3ドメインを突然変異して、ヘテロ二量体化を促進することおよび(2) 突然変異された抗体をヘテロ二量体化を促進する条件下で組み合わせることを含む。「ノブ」または「突起」は、典型的には、Eu番号付けシステムに基づいて番号付けされた、親抗体中の小さいアミノ酸を、大きいアミノ酸で置き換えること(例えば、T366YまたはT366W)によって作出され、「ホール」または「空洞」は、親抗体中の大きい残基を、小さいアミノ酸で置き換えること(例えば、Y407T、T366S、L368Aおよび／またはY407V)によって作出される。

10

【0343】

鎖交換操作されたドメイン(SEED)

SEEDは、優先的にヘテロ二量体化する非同鎖を作出するためのIgG1とIgAの間の配列交換に基づいている。SEED CH3ドメインにおいてヒトIgAおよびIgGから配列を変更することによって、AGおよびGAと名付けられる2つの非対称であるが相補的ドメインを生成する。SEED設計によって、AG/GAヘテロ二量体の効率的な生成が可能となるが、AGおよびGA SEED CH3ドメインのホモ二量体化は好ましくない。

20

【0344】

共通軽鎖&CrossMab

二特異的IgGの均質な調製物を生成するには、軽鎖誤対形成は避けられなければならない。これを達成するための1つの方法は、共通軽鎖原理の使用、すなわち、1つの軽鎖を共有するが依然として別個の特異性を有する2つの結合剤を組み合わせることによる。別の選択肢として、二特異性抗体の2分の1のFabにおいてCH1およびCLドメインを交換することによって非特異的L鎖誤対形成を避けるCrossMab技術がある。このような乗換えバリエーションは、結合特異性および親和性を保持するが、2つのアームをかなり異なるものにし、L鎖誤対形成が防がれる。

【0345】

抗体ベースの融合

抗体のNまたはC末端に付着されたさらなる結合実体を含有する種々の形式が生成され得る。一本鎖またはジスルフィド安定化FvまたはFabとのこれらの融合は、各抗原に対して二価結合特異性を有する四価分子の生成をもたらす。scFvおよびscFabのIgGとの組合せによって、3つ以上の異なる抗原を認識できる分子の産生が可能となる。

30

【0346】

抗体-Fab融合物

抗体-Fab融合物は、第1の標的に対する伝統的な抗体、および抗体重鎖のC末端に融合された第2の標的に対するFabを含む二特異性抗体である。一般に、抗体およびFabは、共通軽鎖を有することとなる。抗体融合物は、(1) 標的融合物のDNA配列を操作することおよび(2) 標的DNAに適した宿主細胞にトランスフェクトして、融合タンパク質を発現させることによって産生され得る。Coloma, J. ら(1997年) Nature Biotech 15巻: 159頁によって記載されるように、抗体-scFv融合物は、CH3ドメインのC末端とscFvのN末端の間で(Gly)-Serリンカーによって連結され得るようである。

40

【0347】

抗体-scFv融合物

抗体-scFv融合物は、伝統的な抗体、および抗体重鎖のC末端に融合された特有の特異性のscFvを含む二特異性抗体である。scFvは、scFvの重鎖によってC末端に、直接的にまたはリンカーペプチドを介してのいずれかで融合され得る。抗体融合物

50

は、(1) 標的融合物のDNA配列を操作することおよび(2) 標的DNAに適した宿主細胞にトランスフェクトして、融合タンパク質を発現させることによって産生され得る。Coloma, J.ら(1997年) Nature Biotech 15巻:159頁によって記載されるように、抗体-s c F v融合物は、CH3ドメインのC末端とs c F vのN末端の間で(G l y) - S e rリンカーによって連結され得るようである。

【0348】

可変ドメイン免疫グロブリンDVD

関連形式としては、二重可変ドメイン免疫グロブリン(DVD)があり、より短いリンカー配列によるVドメインのN末端の第2の特異性位置のVHおよびVLドメインから構成される。

【0349】

F c含有実体(ミニ抗体)

ミニ抗体としても知られるF c含有実体は、s c F vを、異なる特異性を有する抗体の定常重鎖ドメイン3のC末端に(CH3-s c F v)、および/またはヒンジ領域に(s c F v-hinge-F c)融合することによって生成され得る。IgGのCH3ドメインのC末端に融合されたジスルフィド安定化可変領域(ペプチドリinkerを有さない)を有する三価実体も作製され得る。

【0350】

F cのない二特異性

F cのない二特異性は、一般に、F c含有実体よりも小さい大きさを有することを特徴とする。このクラスの一般的な二特異性は、F a b - s c F v 2およびF a b - s c F v分子を含む。このクラスとしてまた、例えば、B i T E (二特異性T細胞エンゲージャー(bispecific T-cell engager)、ダイアボディ、T a n d A b (四価タンデム抗体)およびD A R T (二重親和性再標的化分子(dual affinity retargeting molecule))が挙げられる。B i T Eは、2つのs c F vを柔軟なリンカーペプチドによって融合することによって作出される。ダイアボディは、2つの異なる抗体に由来する2つのVHおよび2つのVLドメインからなる。ドメインを、VHおよびVLドメインとのみの対形成を可能にする短いリンカーペプチドを用いて付着させることによって、別の鎖上の相補的ドメインとのみ相互作用が達成される。第2の結合剤のVLに連結された第1の結合剤のVHは、第1の抗体のVLに連結された第2の抗体のVHと同時に発現される。T a n d A b分子は、分子内対形成を妨げる配向にある4つの抗体可変H-およびL-鎖からなるタンパク質の機能的二量体化によって生成される。D A R Tは、ダイアボディのものと同様の設計概念を適用する、ジスルフィド結合によって安定化されている実体である。

【0351】

カップ/ラムダ形式

ラムダ軽鎖ポリペプチドおよびカップ軽鎖ポリペプチドを含む多特異性分子(例えば、多特異性抗体分子)は、ヘテロ二量体化を可能にするために使用され得る。ラムダ軽鎖ポリペプチドおよびカップ軽鎖ポリペプチドを含む二特異性抗体分子を生成する方法は、その全文で参照により本明細書に組み込まれる、2017年9月22日に出願されたPCT/US2017/53053に開示されている。

【0352】

実施形態では、多特異性分子は、多特異性抗体分子、例えば、2つの結合特異性を含む抗体分子、例えば、二特異性抗体分子を含む。多特異性抗体分子として、以下が挙げられる:

第1のエピトープに対して特異的なラムダ軽鎖ポリペプチド1(LLCP1)、

第1のエピトープに対して特異的な重鎖ポリペプチド1(HCP1)、

第2のエピトープに対して特異的なカップ軽鎖ポリペプチド2(KLCP2)、および

第2のエピトープに対して特異的な重鎖ポリペプチド2(HCP2)。

【0353】

10

20

30

40

50

「ラムダ軽鎖ポリペプチド１（ＬＬＣＰ１）」とは、その用語が本明細書において使用される場合、同族重鎖可変領域と組み合わされた場合に、そのエピトープに対する特異的結合を媒介し、ＨＣＰ１と複合体を形成できるような十分な軽鎖（ＬＣ）配列を含むポリペプチドを指す。一実施形態では、ＣＨ１領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＬＬＣＰ１は、ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２、ＬＣ－ＣＤＲ３、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４およびＣＨ１、またはそれに由来する、そのエピトープの特異的結合を媒介し、ＨＣＰ１と複合体を形成するのに十分な配列を含む。ＬＬＣＰ１は、そのＨＣＰ１と一緒に、第１のエピトープに対する特異性を提供する（一方で、ＫＬＣＰ２は、そのＨＣＰ２と一緒に、第２のエピトープに対する特異性を提供する）。本明細書において別の場所に記載されるように、ＬＬＣＰ１は、ＨＣＰ１に対して、ＨＣＰ２に対してよりも高い親和性を有する。

10

【０３５４】

「カップ軽鎖ポリペプチド２（ＫＬＣＰ２）」とは、その用語が本明細書において使用される場合、同族重鎖可変領域と組み合わされた場合に、そのエピトープに対する特異的結合を媒介し、ＨＣＰ２と複合体を形成できるような十分な軽鎖（ＬＣ）配列を含むポリペプチドを指す。一実施形態では、ＣＨ１領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＫＬＣＰ２は、ＬＣ－ＣＤＲ１、ＬＣ－ＣＤＲ２、ＬＣ－ＣＤＲ３、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４およびＣＨ１、またはそれに由来する、そのエピトープの特異的結合を媒介し、ＨＣＰ２と複合体を形成するのに十分な配列を含む。ＫＬＣＰ２は、そのＨＣＰ２と一緒に、第２のエピトープに対する特異性を提供する（一方で、ＬＬＣＰ１は、そのＨＣＰ１と一緒に、第１のエピトープに対する特異性を提供する）。

20

【０３５５】

「重鎖ポリペプチド１（ＨＣＰ１）」とは、その用語が本明細書において使用される場合、同族ＬＬＣＰ１と組み合わされた場合に、そのエピトープに対する特異的結合を媒介し、ＨＣＰ１と複合体を形成できるような十分な重鎖（ＨＣ）配列、例えば、ＨＣ可変領域配列を含むポリペプチドを指す。一実施形態では、ＣＨ１領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＣＨ２および／またはＣＨ３領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＨＣＰ１は、ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２、ＨＣ－ＣＤＲ３、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３、またはそれに由来する、（ｉ）そのエピトープの特異的結合を媒介し、ＬＬＣＰ１と複合体を形成する、（ｉｉ）ＫＬＣＰ２とは対照的にＬＬＣＰ１と、本明細書において記載されるように優先的に複合体を形成する、（ｉｉｉ）ＨＣＰ１の別の分子とは対照的にＨＣＰ２と、本明細書において記載されるように優先的に複合体を形成するのに十分な配列を含む。ＨＣＰ１は、そのＬＬＣＰ１と一緒に、第１のエピトープに対する特異性を提供する（一方で、ＫＬＣＰ２は、そのＨＣＰ２と一緒に、第２のエピトープに対する特異性を提供する）。

30

【０３５６】

「重鎖ポリペプチド２（ＨＣＰ２）」とは、その用語が本明細書において使用される場合、同族ＬＬＣＰ１と組み合わされた場合に、そのエピトープに対する特異的結合を媒介し、ＨＣＰ１と複合体を形成できるような十分な重鎖（ＨＣ）配列、例えば、ＨＣ可変領域配列を含むポリペプチドを指す。一実施形態では、ＣＨ１領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＣＨ２および／またはＣＨ３領域のすべてまたは断片を含む。一実施形態では、ＨＣＰ１は、ＨＣ－ＣＤＲ１、ＨＣ－ＣＤＲ２、ＨＣ－ＣＤＲ３、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＦＲ４、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３、またはそれに由来する、（ｉ）そのエピトープの特異的結合を媒介し、ＫＬＣＰ２と複合体を形成する、（ｉｉ）ＬＬＣＰ１とは対照的にＫＬＣＰ２と、本明細書において記載されるように優先的に複合体を形成する、（ｉｉｉ）ＨＣＰ２の別の分子とは対照的にＨＣＰ１と、本明細書において記載されるように優先的に複合体を形成するのに十分な配列を含む。ＨＣＰ２は、そのＫＬＣＰ２と一緒に、第２のエピトープに対する特異性を提供する（一方で、ＬＬＣＰ１は、そのＨＣＰ１と一緒に、第１のエピトープに対する特異性を提供する）。

40

【０３５７】

50

本明細書において開示される多特異性抗体分子の一部の実施形態では：

LLCP1は、HCP2に対してよりもHCP1に対してより高い親和性を有する、および／または

KLCP2は、HCP1に対してよりもHCP2に対してより高い親和性を有する。

【0358】

実施形態では、HCP1に対するLLCP1親和性は、HCP2に対するその親和性よりも十分に大きく、その結果、前選択された条件下で、例えば、水性緩衝液中、例えば、pH7で、生理食塩水中、例えば、pH7で、または生理学的条件下で、多特異性抗体分子の少なくとも75%、80、90、95、98、99、99.5または99.9%が、HCP1と複合体形成している、またはそれと適合するLLCP1を有する。

10

【0359】

本明細書において開示される多特異性抗体分子の一部の実施形態では：

HCP1は、HCP1の第2の分子に対してよりもHCP2に対してより大きい親和性を有する、および／または

HCP2は、HCP2の第2の分子に対してよりもHCP1に対してより大きい親和性を有する。

【0360】

実施形態では、HCP2に対するHCP1の親和性は、HCP1の第2の分子に対するその親和性よりも十分に大きく、その結果、前選択された条件下で、例えば、水性緩衝液中、例えば、pH7で、生理食塩水中、例えば、pH7で、または生理学的条件下で、多特異性抗体分子の少なくとも75%、80、90、95、98、99、99.5または99.9%が、HCP2と複合体形成している、またはそれと適合するHCP1を有する。

20

【0361】

別の態様では、多特異性抗体分子を作製または生成する方法が、本明細書において開示される。方法は、

(i)～(iv)が関連する条件下で、

(i)第1の重鎖ポリペプチド（例えば、第1の重鎖可変領域（第1のVH）、第1のCH1、第1の重鎖定常領域（例えば、第1のCH2、第1のCH3または両方）のうち1、2、3つまたはすべてを含む重鎖ポリペプチド）を提供すること、

(ii)第2の重鎖ポリペプチド（例えば、第2の重鎖可変領域（第2のVH）、第2のCH1、第2の重鎖定常領域（例えば、第2のCH2、第2のCH3または両方）のうち1、2、3つまたはすべてを含む重鎖ポリペプチド）を提供すること、

30

(iii)第1の重鎖ポリペプチド（例えば、第1のVH）と優先的に会合するラムダ鎖ポリペプチド（例えば、ラムダ軽可変領域（VLλ）、ラムダ軽定常鎖（VLλ）または両方）を提供すること、

(iv)第2の重鎖ポリペプチド（例えば、第2のVH）と優先的に会合する kappa 鎖ポリペプチド（例えば、ラムダ軽可変領域（VLκ）、ラムダ軽定常鎖（VLκ）または両方）を提供することを含む。

【0362】

40

実施形態では、第1のおよび第2の重鎖ポリペプチドは、ヘテロ二量体化を増強するFc界面を形成する。

実施形態では、(i)～(iv)（例えば、(i)～(iv)をコードする核酸）は、単一細胞、例えば、単一哺乳動物細胞、例えば、CHO細胞中に導入される。実施形態では、(i)～(iv)は、細胞において発現される。

【0363】

実施形態では、(i)～(iv)（例えば、(i)～(iv)をコードする核酸）は、異なる細胞、例えば、異なる哺乳動物細胞、例えば、2つまたはそれより多いCHO細胞中に導入される。実施形態では、(i)～(iv)は、細胞において発現される。

【0364】

50

一実施形態では、方法は、例えば、ラムダーおよび／または一カップパ特異的精製、例えば、アフィニティークロマトグラフィーを使用して、細胞によって発現された抗体分子を精製することをさらに含む。

【0365】

実施形態では、方法は、細胞によって発現された多特異性抗体分子を評価することをさらに含む。例えば、精製された細胞によって発現された多特異性抗体分子は、質量分析を含む当技術分野で公知の技術によって分析され得る。一実施形態では、精製された細胞によって発現された抗体分子は、切断されて、例えば、パプインを用いて消化されて、F a b部分が生じ、質量分析を使用して評価される。

【0366】

実施形態では、方法は、正しく対形成されたカップ／ラムダ多特異性、例えば、二特異性抗体分子を高収率、例えば、少なくとも75%、80、90、95、98、99 99.5または99.9%で生成する。

【0367】

他の実施形態では、多特異性、例えば、二特異性抗体分子は、

(i) 第1の重鎖ポリペプチド(HCP1)(例えば、第1の重鎖可変領域(第1のVH)、第1のCH1、第1の重鎖定常領域(例えば、第1のCH2、第1のCH3または両方)のうち1、2、3つまたはすべてを含む重鎖ポリペプチド)であって、例えば、第1のエピトープに結合する、HCP1、

(ii) 第2の重鎖ポリペプチド(HCP2)(例えば、第2の重鎖可変領域(第2のVH)、第2のCH1、第2の重鎖定常領域(例えば、第2のCH2、第2のCH3または両方)のうち1、2、3つまたはすべてを含む重鎖ポリペプチド)であって、例えば、第2のエピトープに結合する、HCP2、

(iii) 第1の重鎖ポリペプチド(例えば、第1のVH)と優先的に会合するラムダ軽鎖ポリペプチド(LLCP1)(例えば、ラムダ軽可変領域(VLl)、ラムダ軽定常鎖(VLl)または両方)であって、例えば、第1のエピトープに結合する、LLCP1、

(iv) 第2の重鎖ポリペプチド(例えば、第2のVH)と優先的に会合するカップ軽鎖ポリペプチド(KLCP2)(例えば、ラムダ軽可変領域(VLk)、ラムダ軽定常鎖(VLk)または両方)であって、例えば、第2のエピトープに結合する、KLCP2を含む。

【0368】

実施形態では、第1のおよび第2の重鎖ポリペプチドは、ヘテロ二量体化を増強するFc界面を形成する。実施形態では、多特異性抗体分子は、Fc定常CH2-CH3ドメインに接続された第1の重鎖可変領域にヘテロ二量体化されたハイブリッドVLl-CLl(ノブ改変を有する)を含む第1の結合特異性およびFc定常CH2-CH3ドメインに接続された第2の重鎖可変領域にヘテロ二量体化されたハイブリッドVLk-CLk(ホール改変を有する)を含む第2の結合特異性を有する。

【0369】

非連続ポリペプチドを含む多特異性分子

一実施形態では、多特異性分子は、単一ポリペプチド鎖ではない。

一実施形態では、抗体分子は、2つの完全重鎖および2つの完全軽鎖を含む。一実施形態では、少なくとも2つまたは少なくとも3つの非連続ポリペプチド鎖を有する多特異性分子は、例えば、本明細書において記載されるように、少なくとも2つの非連続ポリペプチド鎖中に第1のおよび第2の重鎖定常領域(例えば、第1のおよび第2のFc領域)を含む。

【0370】

実施形態では、多特異性分子は、二特異性または二機能性分子であり、第1のおよび第2のポリペプチド(i)および(ii)は、非連続であり、例えば、2つの別個のポリペプチド鎖である。一部の実施形態では、第1のおよび第2のポリペプチド(i)および(ii)は、Eu番号付けシステムに基づいて番号付けされた、例えば、ヒトIgG1のF

10

20

30

40

50

c領域の347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407または409のうち1つまたは複数から選択される位置に対するアミノ酸置換を含む。例えば、第1の重鎖定常領域（例えば、第1のFc領域）は、Eu番号付けシステムに基づいて番号付けされた、T366S、L368AまたはY407V（例えば、空洞またはホールに対応する）から選択されるアミノ酸置換を含む場合があり、第2の重鎖定常領域（例えば、第2のFc領域）は、T366W（例えば、突起またはノブに対応する）を含む。一部の実施形態では、第1のおよび第2のポリペプチドは、ヘテロ二量体第1のおよび第2のFc領域の第1のおよび第2のメンバーである。

【0371】

一部の実施形態では、第1のポリペプチドは、NからCに以下の立体配置を有する：

(a) 第1の重鎖定常領域（例えば、CH3領域に接続されたCH2）（例えば、第1のFc領域）に任意選択により、リンカーを介して接続された、第1の抗原、例えば、CSF1Rに結合する、第1の抗原ドメインの第1の部分、例えば、Fab分子の第1のVH-CH1、(b) 第2の重鎖定常領域（例えば、CH3領域に接続されたCH2）（例えば、第1のFc領域）に任意選択により、リンカーを介して接続された、第2の抗原、例えば、CCR2またはCXCR2に結合する第2の抗原ドメインの第1の部分、例えば、Fab分子の第2のVH-CH1、(c) 第3のポリペプチドは、NからCに以下の立体配置を有する：第1の抗原ドメインの第2の部分、例えば、VLがカッパサブタイプのものであり、第1の抗原、例えば、CSF1R（例えば、第1のVH-CH1が結合している同一抗原）に結合する、Fabの第1のVL-CL、(d) 第4のポリペプチドは、NからCに以下の立体配置を有する：第2の抗原ドメインの第2の部分、例えば、VLがラムダサブタイプのものであり、第2の抗原、例えば、がん抗原、例えば、CCR2またはCXCR2（例えば、第2のVH-CH1が結合している同一抗原）に結合する、Fabの第2のVL-CL。

【0372】

実施形態では、第1の重鎖定常領域（例えば、第1のCH2-CH3領域）は、例えば、本明細書において記載されるような、突起またはノブを含む。実施形態では、第2の重鎖定常領域（例えば、第2のCH2-CH3領域）は、空洞またはホールを含む。実施形態では、第1のおよび第2の重鎖定常領域は、二特異的分子のヘテロ二量体化を促進する。

【0373】

TGF-β阻害剤

一態様では、TGF-β阻害剤を含む多特異性抗体分子が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-βに結合し、阻害する、例えば、TGF-βの活性を低減する。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β1を阻害する（例えば、その活性を低減する）。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β2を阻害する（例えば、その活性を低減する）。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β3を阻害する（例えば、その活性を低減する）。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β1およびTGF-β3を阻害する（例えば、それらの活性を低減する）。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-β1、TGF-β2およびTGF-β3を阻害する（例えば、それらの活性を低減する）。

【0374】

一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGF-βを阻害（例えば、その活性を低減）可能であるTGF-β受容体の部分（例えば、TGF-β受容体の細胞外ドメイン）またはその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR1ポリペプチド（例えば、TGFBR1の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR2ポリペプチド（例えば、TGFBR2の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-β阻害剤は、TGFBR

10

20

30

40

50

3 ポリペプチド（例えば、TGFBR3の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1ポリペプチド（例えば、TGFBR1の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）およびTGFBR2ポリペプチド（例えば、TGFBR2の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1ポリペプチド（例えば、TGFBR1の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）およびTGFBR3ポリペプチド（例えば、TGFBR3の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR2ポリペプチド（例えば、TGFBR2の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）およびTGFBR3ポリペプチド（例えば、TGFBR3の細胞外ドメインまたはその機能的バリエーション）を含む。

【0375】

10

TGF-ベータ阻害剤として使用され得る例示的TGF-ベータ受容体ポリペプチドは、US8993524、US9676863、US8658135、US20150056199、US20070184052およびWO2017037634において開示されており、それらのすべては、その全文で本明細書に組み込まれる。

【0376】

一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR1の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号95の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号96の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号97の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号104のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号105のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。

20

30

【0377】

一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR2の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号98の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号99の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号100のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号101のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号102のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、配列番号103のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一である配列）を含む。

40

【0378】

一部の実施形態では、TGF-ベータ阻害剤は、TGFBR3の細胞外ドメインまたは

50

それと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80 %、85 %、90 % または 95 % 同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 106 の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80 %、85 %、90 % または 95 % 同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 107 の細胞外ドメインまたはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80 %、85 %、90 % または 95 % 同一である配列）を含む。一部の実施形態では、TGF-β 阻害剤は、配列番号 108 のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも 80 %、85 %、90 % または 95 % 同一である配列）を含む。

【0379】

一部の実施形態では、TGF-β 阻害剤は、1 つ以下の TGF-β 受容体細胞外ドメインを含む。一部の実施形態では、TGF-β 阻害剤は、例えば、リンカーを介して一緒に連結された 2 つまたはそれより多い（例えば、2、3、4、5 またはそれより多い）TGF-β 受容体細胞外ドメインを含む。

【0380】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表12. TGF-ベータポリペプチドまたはTGF-ベータ受容体ポリペプチドの例示的
アミノ酸配列

配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 92	未熟ヒト TGF-ベータ1 (P01137-1)	MPPSGRLRLLLLLLPLLWLLVLTGPRPAAGLSTCKTIDMELVKR KRIEAIKQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRV AGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSI YMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKY SNNSWRYLSNRLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGF RLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLLL MATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFR KDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQ HNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCK CS
配列番号 117	ヒトTGF-ベータ1 (P01137-1)	LSTCKTIDMELVKRKRIEAIKQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLP EAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVET HNEIYDKFKQSTHSIYMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRL KLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLAPSDSPEWLSFDVTG VVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRG DLATIHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFS TEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIW SLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRK PKVEQLSNMIVRSCKCS
配列番号 93	未熟ヒト TGF-ベータ2 (P61812-1)	MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLMDQFMKRIEAIKQI LSKLKLTSPPEYDPEPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEKASRAAAC ERERSDEEYAKEVYKIDMPFFPSENAIPPTFYRPFYRVRFDV SAMEKNASNLVKAEFRVFRQLQNPKEARVPEQRIELYQILKSKDL TSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWLSFDVTDVHEWLHHKDRNLG FKISLHCPCTFVPSNNYIIPNKSEELARFAGIDGTSTYTSQDQ KTIKSTRKKNSGKTPHLLMLLPSYRLESQQTNRKKRALDAA YCFRNVDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYANFCA CPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYI GKTPKIEQLSNMIVKSKCS
配列番号 118	ヒトTGF-ベータ2 (P61812-1)	LSTCSTLMDQFMKRIEAIKQILSKLKLTSPPEYDPEPEEVP EVISIYNSTRDLLQEKASRAAACERERSDEEYAKEVYKIDMP PFFPSENAIPPTFYRPFYRVRFDVSAMEKNASNLVKAEFRVFR QNPKEARVPEQRIELYQILKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGE WLSFDVTDVHEWLHHKDRNLGFKISLHCPCTFVPSNNYIIPNK SEELARFAGIDGTSTYTSQDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLMLL PSYRLESQQTNRKKRALDAA YCFRNVDNCCLRPLYIDFKRD LGWKWIHEPKGYANFCA GACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTIN PEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
配列番号 94	未熟ヒト TGF-ベータ3 (P10600-1)	MKMHLQALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDGHIKKRVEAI RGQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELLEEMHGE REEGCTQENTESEYAKEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSK VFRFNVSSVEKNRNLNFAEFVRLVNPSSKRNEQRIELFQILR PDEHIAKQRYIGGNLPTRGTAEWLSFDVTDVREWLRLRESN LGLEISIHCPCTFQPNGDILENIHEVMEIKFGVDNEDDHGRG DLGRLKKQKDHNNPHLLMMIPPHRLDNPQGQGGQRKKRALDT NYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDLGWKWWHEPKGYANFCSG PCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILY YVGRTPKVEQLSNMIVKSKCS
配列番号 119	ヒトTGF-ベータ3 (P10600-1)	LSTCTTLDGHIKKRVEAIKQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQ VLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYAKEIHKFDMI QGLAEHNELAVCPKGITSKVFRFNVSSVEKNRNLNFAEFVRL

【0 3 8 1】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

		RVPNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAE WLSFDVTDTVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIH EVMEIKFKGVDNEDDHGRGDLGRLKKQKDHHPHILMMIPP HRLDNPGQGGQRKKRALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQD LGWKWVHEPKGYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLN PEASAPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPKVEQLSNMVVKSCCKS
配列番号 95	未熟ヒトTGFBRI アイソフォーム1 (P36897-1)	MEAAVAAPRPRLLLLVLAIAAAAAAAAAALLPGATALQCFCCHLCT KDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVC APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVELAAVI AGPVCFCVCSLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEEDPSLDRPFISEG TTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLQRTIARTIVLQESIGKGRFGEV WRGKWRGEEVAVKIFSSREERSWFREAEIYQTVMLRHENILGF IAADNKDNGTWTQLWLVS DYHEHGS LFDYLNRYTVTVVEGMK LALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLKSKNILVKNGTC CIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRYMAPEVLDD SINM KHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQLPYYDLVPS DPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNRWQSCEALRVMKIMREC WY ANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
配列番号 120	ヒトTGFBRI アイソフォーム1 (P36897-1)	LQCFCCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDL IPDRPFVCAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGL GPVELAAVIAGPVCFCVCSLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEEDPS LDRPFISEGTTTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLQRTIARTIVLQESI GKGRFGEVWRGKWRGEEVAVKIFSSREERSWFREAEIYQTVML LRHENILGFIAADNKDNGTWTQLWLVS DYHEHGS LFDYLNRY TVTVVEGMK LALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLKSKN ILVKNGTCCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRYMAP EVLDD SINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQ LPYYDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNRWQSCEALRVM AKIMREC WYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
配列番号 96	未熟ヒトTGFBRI アイソフォーム2 (P36897-2)	MEAAVAAPRPRLLLLVLAIAAAAAAAAAALLPGATALQCFCCHLCT KDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVC APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGPFVKSSPGLGPVEL AAVIAGPVCFCVCSLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEEDPSLDRPF ISEGTTTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLQRTIARTIVLQESIGKGR FGEVWRGKWRGEEVAVKIFSSREERSWFREAEIYQTVMLRHE NILGFIAADNKDNGTWTQLWLVS DYHEHGS LFDYLNRYTVTV EGMIKLALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLKSKNILVK KNGTCCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRYMAPEVLD DSINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQLPYY DLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNRWQSCEALRVMKIM REC WYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
配列番号 121	ヒトTGFBRI アイソフォーム2 (P36897-2)	LQCFCCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDL IPDRPFVCAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGPFVKSS PGLGPVELAAVIAGPVCFCVCSLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEE DPSLDRPFISEGTTTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLQRTIARTIVL QESIGKGRFGEVWRGKWRGEEVAVKIFSSREERSWFREAEIYQ TVMLRHENILGFIAADNKDNGTWTQLWLVS DYHEHGS LFDYLN RYTVTVVEGMK LALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLK SKNILVKNGTCCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRY MAPEVLDD SINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHE DYQLPYYDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNRWQSCEALR VMKIMREC WYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
配列番号 97	未熟ヒトTGFBRI アイソフォーム3 (P36897-3)	MEAAVAAPRPRLLLLVLAIAAAAAAAAAALLPGATALQCFCCHLCT KDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVC APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGLPLLQRTIARTIVLQ ESIGKGRFGEVWRGKWRGEEVAVKIFSSREERSWFREAEIYQT

【0 3 8 2】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

		VMLRHENILGFIAADNKDNGTWTQLWLVS DYHEHGS LFDYLN RYTVTVVEGMIKLALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLKS KNILVKKNGTCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGT KRYM APEVLDD SINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHED YQLPY YDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNRWQSCEALRV MAKIMREC WYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
配列番号 122	ヒトTGFB R1 アイソフォーム3 (P36897-3)	LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDL IPRDRPFV CAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGLPLL VQ RTIARTIVLQESIGKGRFGEVWRGKWRGEEVAVKIFSSREERSW FREAEIYQTVMLRHENILGFIAADNKDNGTWTQLWLVS DYHE HGS LFDYLNRYTVTVVEGMIKLALSTASGLAHLHMEIVGTQGKP AIAHRDLKSKNILVKKNGTCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNH RVGTKRYMAPEVLDD SINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIAR RCSIGGIHEDYQLPY YDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRPNIPNR WQSCEALRVMAKIMREC WYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEG IKM
配列番号 104	ヒトTGFB R1 断片1	LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDL IPRDRPFV CAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGL GPVEL
配列番号 105	ヒトTGFB R1 断片2	ALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEID LIPRDRPFV CAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIEL
配列番号 135	TGFB R1断片3	LLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNS MCIAEIDLIPRDRPFV CAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTT VKSSPGLGPVE
配列番号 98	未熟ヒトTGFB R2 アイソフォームB (短いアイソフォーム) (P37173-1)	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNG AVKFPQLCKFCDFVFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCA VWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKP GETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPP LGV AISVIIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMFSEHCAIL EDDRSDISSTCANNINHNTPELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLK QNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLT AEERKTEL GKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGS SLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSN ILVKNDLTCCLC DFGLSLRLDPTLSVDDLANSQGQVGTARYMAPEVLES RMNLN VESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPFPGSKVRE HPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSWL NHQGIQMV CETLTECWD HDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTT K
配列番号 123	ヒトTGFB R2 アイソフォームB (短いアイソフォーム) (P37173-1)	TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVFSTCDNQK SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYH DFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYN TSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGV AISVIIIIFYCYRVNRQQKLSST WETGKTRKLMFSEHCAILEDDRSDISSTCANNINHNTPELLPIE LDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASW KTEKDIFSDINLKHENILQFLTAERKTEL GKQYWLITAFHAKG NLQEYLTRHVISWEDLRKLGS SLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPI VHRDLKSSN ILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQGQ VGTARYMAPEVLES RMNLN VESFKQTDVYSMALVLWEMTS RCNAVGEVKDYEPFPGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPS FWL NHQGIQMV CETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHL DRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK
配列番号 99	未熟ヒトTGFB R2 アイソフォームA (長いアイソフォーム) (P37173-2)	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIIC PSCNRTAHLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVFSTCD NQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFS

【0 3 8 3】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

		EEYNTSNPDLLLVIQVVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQQK LSSTWETGKTRKLMFSEHCAILEDDEDRSDISSTCANNINHNTL LPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEYEA SWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELKGQYWLITAFHA KGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSLLARGIAHLHSDHTPCGRPK MPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANS GQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEM TSRCNAVGEVKDYEPFPGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEI PSFWLNHQGIQMVCELTTECWDHDPPEARLTAQCVAERFSELE HLDRLSGRSCSEEEKIPEDGSLNTTK
配列番号 124	ヒトTGFB2 アイソフォームA (長いアイソフォーム) (P37173-2)	TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDN NGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV VAVWRKNDENTITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK KPGETFFMCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLVIQVVTGISLL PPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMFSEHCAI ILEDDEDRSDISSTCANNINHNTLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKL KQNTSEQFETVAVKIFPYEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFL TAEERKTELKGQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKL GSSLLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCC LCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTARYMAPEVLESRMNL ENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPFPGSKV REHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSWFWLNHQGIQMVCELTTEC WDHDPPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEEKIPEDGSLN TTK
配列番号 100	ヒトTGFB2 断片1(ヒトTGFB2 アイソフォームBの ECD)	TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQK SCMSNCSITSICEKPQEVVAVWRKNDENTITLETVCHDPKLPYH DFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSDECNDNIIFSEYNT TSNPD
配列番号 101	ヒトTGFB2 断片2	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQK CMSNCSITSICEKPQEVVAVWRKNDENTITLETVCHDPKLPYH DFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSDECNDNIIFSEYNT TSNPD
配列番号 102	ヒトTGFB2 断片3(ヒトTGFB2 アイソフォームAの ECD)	TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDN NGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV VAVWRKNDENTITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK KPGETFFMCSSDECNDNIIFSEYNTSNPD
配列番号 103	ヒトTGFB2 断片4	QLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVVAVWRKN DENTITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFM CSCSSDECNDNIIF
配列番号 106	未熟ヒトTGFB3 アイソフォーム1 (Q03167-1)	MTSHYVIAIFALMSSCLATAGPEPGALCELSVPSASHPVQALME SFTVLSGCASRGTTGLPQEVHVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHL NPISVVIHHKSVVFLNLSPLVWHLKTERLATGVSRFLVSE GSVVQFSSANFSLTAETEERNFPHGNEHLLNWARKEYGAVTSF TELKIARNIYIKVGEDQVFPPKCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAA EGCVMSSQPQNEEVHIELITPNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLE VVKNLILILCKKSVNWVKSFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERS MTMTKSIRDIPSTQGNLVKWARDNGYSPITSYTMAPVANRFH LRLENNAEEMGDDEVHTIPPELRILLDPGALPALQNPPIRGEG QNGGLPFPFPDISRRVWNEEGEDGLPRKDPVIPSILFPLREP EEVQGSVDIALSVKCDNEKMIVAVEKDSFQASGYSGMDVTLL DPTCKAKMNGTHFVLESPLNGCGTRPRWSALDGVVYYNSIVIQ VPALGDSSGWPDGYEDLESNGDNGFPGDMDEGDASLFTRPEIVV FNCSLQQVRNPSSFQEPHGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSV PENGHVYVEVSVTKAEQELGFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTHIEN ICPKDESVKFYSPKRVHFPIQADMDKKRFSFVFKPVFNTSLLF LQCELTLCTKMEKHPQKLKCVPPDEACTSLDASIIWAMMQN

10

20

30

40

【 0 3 8 4 】

50

【表 2 2 - 5】

		KKTFTKPLAVIHHEAESKEKGPSMKEPNPISPPIFHGLDTLTVM GIAFAAFVIGALLTGALWYIYSHGETAGRQQVPTSPPASENSS AAHSIGSTQSTPCSSSTA
配列番号 125	ヒトTGFB3 アイソフォーム1 (Q03167-1)	GPEPGALCELSPVSAHPVQALMESFTVLSCASRGTTGLPQEV HVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHLNPISSVHHHKS VVFLNLSH PLVWHLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANFSLTAETEERN FPHGNEHLLNWARKEYGAVTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFPP KCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQPQNEEVHIELIT PNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILKCKKSVNWVIK SFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMTMTKSIRDDIPSTQGNLVK WALDNGYSPITSYTMAPVANRFHLRLNNAEEMGDDEEVHTIPP ELRILLDPGALPALQNPPIRGGEQNGGLPFPFPDISRRVWNEE GEDGLPRPKDPVIPSILFPGGLREPEEVQGSVDIALSVKCDNEK MIVAVEKDSFQASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPL NGCGTRPRWSALDGVVYNSIVIQVPALGDSSGWPDPGYEDLE SGDNGFPGDMDEGDASLFRPEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQP HGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSVPENGHVYVEVSVTKAEQ ELGFAIQTCFISPYSPNDRMSHYTHIENICPKDES VKFYSPKRVHF PIPQADMDKKRFSFVKPVFNTSLLFLQCELTCTKMEKHPQKL PKCVPDEACTSLDASIIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKE KGPSMKEPNPISPPIFHGLDTLTVMGIAFAAFVIGALLTGALWYI YSHGETAGRQQVPTSPPASENSSAAHSIGSTQSTPCSSSTA
配列番号 107	未熟ヒトTGFB3 アイソフォーム2 (Q03167-2)	MTSHYVIAIFALMSSCLATAGPEPGALCELSPVSAHPVQALME SFTVLSCASRGTTGLPQEVHVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHL NPISSVHHHKS VVFLNLSHPLVWHLKTERLATGVSRLFLVSE GSVVQFSSANFSLTAETEERNFPHGNEHLLNWARKEYGAVTSF TELKIARNIYIKVGEDQVFPPKCINIGKNFLSLNYLAEYLQPKAA EGCVMSSQPQNEEVHIELITPNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLE VVKNLILILKCKKSVNWVIKSFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERS MTMTKSIRDDIPSTQGNLVKWALDNGYSPITSYTMAPVANRFH LRLENNEEMGDDEEVHTIPPRLILLDPGALPALQNPPIRGGEQ NGGLPFPFPDISRRVWNEEGEDGLPRPKDPVIPSILFPGGLREPE EVQGSVDIALSVKCDNEKMIVAVEKDSFQASGYSGMDVTLLD PTCKAKMNGTHFVLESPLNGCGTRPRWSALDGVVYNSIVIQV PALGDSSGWPDPGYEDLESNGFPGDMDEGDASLFRPEIVVF NCSLQQVRNPSSFQEQPHGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSVP ENGHVYVEVSVTKAEQELGFAIQTCFISPYSPNDRMSHYTHIENI CPKDES VKFYSPKRVHFPIQADMDKKRFSFVKPVFNTSLLFL QCELTCTKMEKHPQKL PKCVPDEACTSLDASIIWAMMQNK KTFTKPLAVIHHEAESKEKGPSMKEPNPISPPIFHGLDTLTVMGI AFAAFVIGALLTGALWYIYSHGETAGRQQVPTSPPASENSSAA HSIGSTQSTPCSSSTA
配列番号 126	ヒトTGFB3 アイソフォーム2 (Q03167-2)	GPEPGALCELSPVSAHPVQALMESFTVLSCASRGTTGLPQEV HVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHLNPISSVHHHKS VVFLNLSH PLVWHLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANFSLTAETEERN FPHGNEHLLNWARKEYGAVTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFPP KCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQPQNEEVHIELIT PNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILKCKKSVNWVIK SFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMTMTKSIRDDIPSTQGNLVK WALDNGYSPITSYTMAPVANRFHLRLNNEEMGDDEEVHTIPPE LRILLDPGALPALQNPPIRGGEQNGGLPFPFPDISRRVWNEEG EDGLPRPKDPVIPSILFPGGLREPEEVQGSVDIALSVKCDNEKMI VAVEKDSFQASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPLNG CGTRPRWSALDGVVYNSIVIQVPALGDSSGWPDPGYEDLES DNGFPGDMDEGDASLFRPEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQPHG NITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSVPENGHVYVEVSVTKAEQEL

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6】

		GFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTHIENICPKDES VKFYSPKRVHFI PQADMDKKRFSFVKPVFNTSLLFLQCELTCTCKMEKHPQKLP KCVPPDEACTSLDASIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKEK GPSMKEPNPISPIFHGLDTLTVMGIAFAAFVIGALLTGALWYIY SHTGETAGRQQVPTSPPASENSAAHSIGSTQSTPCSSSTA
配列番号 108	ヒトTGFB3 断片1	GPEPGALCELSPVSAHPVQALMESFTVLSGCASRGTTGLPQEV HVLNLRTAGQGPGLQREVTLHLNPISSVHIIHKS VVFLNSPH PLVWHLKTERLATGVSRFLVSEGSVVQFSANFSLTAETERN FPHGNEHLLNWARKEYGAVTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFP KCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQPQNEEVHIELIT PNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILCKKSVNWVIK SFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMTMTKSIRDDIPSTQGNLVK WALDNGYSPITSYTMAPVANRFHLRLLENNAEEMGDVEVHTIPP ELRILLDPGALPALQNPPIRGEGQNGGLPFFFPDISRRVWNEE GEDGLPRPKDPVIPSILFPLREPEEVQGSVDIALSVKCDNEK MIVAVEKDSFQASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPL NGCGTRPRWSALDGVVYNSIVIQVPALGDSSGWPDPGYEDLE SGDNGFPGMDDEGDASLFRPEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQP HGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSPENGHVYVEVSVTKAEQ ELGFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTHIENICPKDES VKFYSPKRVHF PIPQADMDKKRFSFVKPVFNTSLLFLQCELTCTCKMEKHPQKLP KCVPPDEACTSLDASIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKE KGPSMKEPNPISPIFHGLDTLTV
配列番号 192	hCH1-hFc ホール- 3x4GS-TGFbR2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGSGGGG SIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQ SCMSNCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYH DFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYN TSNPD, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列番号 193	hCH1-hFc ノブ- 3x4GS-TGFbR2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGSGGGG GSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQ KSCMSNCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYH DFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEY NTSNPD, (ここで、Xは、Kであるか、または存在しない)
配列番号 194	hFc ホール-3x4GS- TGFbR2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGXGGGGSGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMI VTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHFILEDAASPKCIM

【0 3 8 6】

10

20

30

40

50

2つの群に分類され得る：炎症促進性および抗炎症性。IFN γ 、IL-1、IL-6およびTNF- α を含む炎症促進性サイトカインは、自然免疫細胞およびTh1細胞に主に由来する。IL-10、IL-4、IL-13およびIL-5を含む抗炎症性サイトカインは、Th2免疫細胞から合成される。

【0388】

本開示は、とりわけ、1つまたは複数のサイトカイン分子、例えば、免疫調節性（例えば、炎症促進性）サイトカインおよびバリエーション、例えば、その機能的バリエーションを含む、例えば、それを含有するように操作された多特異性（例えば、二重、三重、四重特異性）または多機能性分子を提供する。したがって、一部の実施形態では、サイトカイン分子は、インターロイキンまたはバリエーション、例えば、その機能的バリエーションである。一部の実施形態では、インターロイキンは、炎症促進性インターロイキンである。一部の実施形態では、インターロイキンは、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-7（IL-7）またはインターフェロンガンマから選択される。一部の実施形態では、サイトカイン分子は、炎症促進性サイトカインである。

【0389】

ある特定の実施形態では、サイトカインは、一本鎖サイトカインである。ある特定の実施形態では、サイトカインは、多鎖サイトカインである（例えば、サイトカインは、2つまたはそれより多い（例えば、2つの）ポリペプチド鎖を含む）。例示的多鎖サイトカインは、IL-12である。

【0390】

有用なサイトカインの例として、それだけには限らないが、GM-CSF、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-21、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TGF- β 、TNF- α およびTNF β が挙げられる。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、GM-CSF、IL-2、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-21、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β およびTGF- β の群から選択されるサイトカインである。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、IL-2、IL-7、IL-10、IL-12、IL-15、IFN- α およびIFN- γ の群から選択されるサイトカインである。ある特定の実施形態では、サイトカインは、N-および／またはO-グリコシル化部位を除去するように突然変異される。グリコシル化の排除は、組換え産生において得ることができる産物の均質性を増大する。

【0391】

一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、IL-2である。特定の実施形態では、IL-2サイトカインは、活性化Tリンパ球細胞の増殖、活性化Tリンパ球細胞の分化、細胞傷害性T細胞（CTL）活性、活性化B細胞の増殖、活性化B細胞の分化、ナチュラルキラー（NK）細胞の増殖、NK細胞の分化、活性化T細胞またはNK細胞によるサイトカイン分泌およびNK／リンパ球活性化キラー（LAK）抗腫瘍細胞傷害性からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。別の特定の実施形態では、IL-2サイトカインは、IL-2受容体のアルファサブユニットに対する結合親和性が低減された突然変異体IL-2サイトカインである。ベクターおよびガンマーサブユニット（それぞれ、CD122およびCD132としても知られる）と一緒に、アルファサブユニット（CD25としても知られる）は、ヘテロ三量体高親和性IL-2受容体を形成し、一方で、 β -および γ -サブユニットのみからなる二量体受容体は、中間親和性IL-2受容体と呼ばれる。その全文で参照により本明細書に組み込まれるPCT特許出願番号PCT/EP2012/051991に記載されるように、IL-2受容体のアルファサブユニットへの結合が低減された突然変異体IL-2ポリペプチドは、野生型IL-2ポリペプチドと比較して、制御性T細胞におけるIL

10

20

30

40

50

ー２シグナル伝達を誘導する能力が低減し、Ｔ細胞においてより少ない活性化誘導細胞死（ＡＩＣＤ）を誘導し、*in vivo* 毒性プロファイルが低減している。毒性が低減したこのようなサイトカインの使用は、Ｆｃドメインの存在のために長い血清半減期を有する、本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドにおいて特に有利である。一実施形態では、本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドの突然変異体ＩＬー２サイトカインは、非突然変異ＩＬー２サイトカインと比較して、ＩＬー２受容体（ＣＤ２５）のアルファサブユニットに対する突然変異体ＩＬー２サイトカインの親和性を低減または消失させるが、中間親和性ＩＬー２受容体（ＩＬー２受容体のβおよびγサブユニットからなる）に対する突然変異体ＩＬー２サイトカインの親和性を保存する少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含む。一実施形態では、１つまたは複数のアミノ酸突然変異は、アミノ酸置換である。特定の実施形態では、突然変異体ＩＬー２サイトカインは、ヒトＩＬー２の残基４２、４５および７２に対応する位置から選択される１、２または３つの位置に１、２または３個のアミノ酸置換を含む。より特定の実施形態では、突然変異体ＩＬー２サイトカインは、ヒトＩＬー２の残基４２、４５および７２に対応する位置の３つのアミノ酸置換を含む。さらにより特定の実施形態では、突然変異体ＩＬー２サイトカインは、アミノ酸置換Ｆ４２Ａ、Ｙ４５ＡおよびＬ７２Ｇを含むヒトＩＬー２である。一実施形態では、突然変異体ＩＬー２サイトカインは、ＩＬー２のＯーグリコシル化部位を排除する、ヒトＩＬー２の３位に対応する位置にアミノ酸突然変異をさらに含む。特に、前記さらなるアミノ酸突然変異は、トレオニン残基をアラニン残基によって置き換えるアミノ酸置換である。本発明において有用な特定の突然変異体ＩＬー２サイトカインは、ヒトＩＬー２の残基３、４２、４５および７２に対応する位置に４つのアミノ酸置換を含む。特定のアミノ酸置換は、Ｔ３Ａ、Ｆ４２Ａ、Ｙ４５ＡおよびＬ７２Ｇである。ＰＣＴ特許出願番号ＰＣＴ／ＥＰ２０１２／０５１９９１において、および添付の実施例において実証されるように、前記四重突然変異体ＩＬー２ポリペプチド（ＩＬー２_{qm}）は、ＣＤ２５への検出可能な結合を示さず、Ｔ細胞においてアポトーシスを誘導する能力の低減を示し、Ｔ_{sub-reg}細胞においてＩＬー２シグナル伝達を誘導する能力の低減を示し、*in vivo* で毒性プロファイルの低減を示す。しかし、エフェクター細胞においてＩＬー２シグナル伝達を活性化する能力、エフェクター細胞の増殖を誘導する能力およびＮＫ細胞によって二次サイトカインとしてＩＦＮーγを生成する能力を保持する。

【０３９２】

上記の実施形態のいずれかに従うＩＬー２または突然変異体ＩＬー２サイトカインは、発現または安定性の増大などの利点をさらに提供するさらなる突然変異を含み得る。例えば、ジスルフィド架橋されたＩＬー２二量体の形成を避けるために、１２５位のシステインを、アラニンなどの中性アミノ酸で置き換えることができる。したがって、ある特定の実施形態では、本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドのＩＬー２または突然変異体ＩＬー２サイトカインは、ヒトＩＬー２の残基１２５に対応する位置にさらなるアミノ酸突然変異を含む。一実施形態では、前記のさらなるアミノ酸突然変異は、アミノ酸置換Ｃ１２５Ａである。

【０３９３】

特定の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのＩＬー２サイトカインは、配列番号２３７〔ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＦＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ〕のポリペプチド配列を含む。別の特定の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのＩＬー２サイトカインは、配列番号２３８〔ＡＰＡＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＡＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＧＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ〕のポリペプチド配列を含む。

【０３９４】

別の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、IL-12である。特定の実施形態では、前記IL-12サイトカインは、一本鎖IL-12サイトカインである。さらにより特定の実施形態では、一本鎖IL-12サイトカインは、配列番号239 [IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQY TCHKGGEVLSHSL LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRC EAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVE CQEDSACPAAEESLP I EVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDI IKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGSGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPC L HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSF ITNGSCLASRKTSFMMALCLSS IYEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSE TVPQKSSLEEPDFYKTKIKLC ILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS] のポリペプチド配列を含む。一実施形態では、IL-12サイトカインは、NK細胞の増殖、NK細胞の分化、T細胞の増殖およびT細胞の分化からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。

【0395】

別の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、IL-10である。特定の実施形態では、前記IL-10サイトカインは、一本鎖IL-10サイトカインである。さらにより特定の実施形態では、一本鎖IL-10サイトカインは、配列番号240 [SPGQG TQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVK TFFQMKDQLDNLL LKESLLED FKG YLGCQALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKT LRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKG IYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRNNGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSPGQG TQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVK TFFQMKDQLDNLL LKESLLED FKG YLGCQALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKT LRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKG IYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN] のポリペプチド配列を含む。

別の特定制の実施形態では、IL-10サイトカインは、単量体IL-10サイトカインである。より特定の実施形態では、単量体IL-10サイトカインは、配列番号241 [SPGQG TQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVK TFFQMKDQLDNLL LKESLLED FKG YLGCQALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKT LRLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNAFNKLQEKG IYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN] のポリペプチド配列を含む。一実施形態では、IL-10サイトカインは、サイトカイン分泌の阻害、抗原提示細胞による抗原提示の阻害、酸素ラジカル放出の低減およびT細胞増殖の阻害からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。サイトカインがIL-10である本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドは、例えば、炎症性障害の処置における炎症の下方制御にとって特に有用である。

【0396】

別の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカインは、IL-15である。特定の実施形態では、前記IL-15サイトカインは、IL-15受容体の α -サブユニットに対する結合親和性が低減された突然変異体IL-15サイトカインである。理論に束縛されるものではないが、IL-15受容体のアルファサブユニットへの結合が低減した突然変異体IL-15ポリペプチドは、身体全体で線維芽細胞に結合する能力が低減しており、その結果、野生型IL-15ポリペプチドと比較して、薬物動態お

よび毒性プロファイルが改善される。毒性が低減したサイトカイン、例えば、記載された突然変異体IL-2および突然変異体IL-15エフェクター部分の使用は、Fcドメインの存在のために長い血清半減期を有する本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドにおいて特に有利である。一実施形態では、本発明に従う多特異性または多機能性ポリペプチドの突然変異体IL-15サイトカインは、非突然変異IL-15サイトカインと比較して、IL-15受容体のアルファサブユニットに対する突然変異体IL-15サイトカインの親和性を低減または消失させるが、中間親和性IL-15/IL-2受容体（IL-15/IL-2受容体のベータおよびガンマサブユニットからなる）に対する突然変異体IL-15サイトカインの親和性を保存する少なくとも1つのアミノ酸突然変異を含む。一実施形態では、アミノ酸突然変異は、アミノ酸置換である。特定の実施形態では、突然変異体IL-15サイトカインは、ヒトIL-15の残基53に対応する位置にアミノ酸置換を含む。より特定の実施形態では、突然変異体IL-15サイトカインは、アミノ酸置換E53Aを含むヒトIL-15である。一実施形態では、突然変異体IL-15サイトカインは、IL-15のN-グリコシル化部位を排除する、ヒトIL-15の79位に対応する位置にアミノ酸突然変異をさらに含む。特に、前記さらなるアミノ酸突然変異は、アスパラギン残基をアラニン残基によって置き換えるアミノ酸置換である。さらにより特定の実施形態では、IL-15サイトカインは、配列番号242 [NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLELQVISLASGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGAVTESGCKECEELLEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS] のポリペプチド配列を含む。一実施形態では、IL-15サイトカインは、活性化Tリンパ球細胞の増殖、活性化Tリンパ球細胞の分化、細胞傷害性T細胞（CTL）活性、活性化B細胞の増殖、活性化B細胞の分化、ナチュラルキラー（NK）細胞の増殖、NK細胞の分化、活性化T細胞またはNK細胞によるサイトカイン分泌およびNK/リンパ球活性化キラー（LAK）抗腫瘍細胞傷害性からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。

【0397】

多特異性または多機能性ポリペプチドにおいてエフェクター部分として有用である突然変異体サイトカイン分子は、当技術分野で周知の遺伝的または化学的方法を使用する欠失、置換、挿入または改変によって調製され得る。遺伝的方法は、コードするDNA配列の部位特異的突然変異誘発、PCR、遺伝子合成などを含み得る。正しいヌクレオチド変更は、例えば、シーケンシングによって検証され得る。置換または挿入は、天然ならびに非天然アミノ酸残基を含み得る。アミノ酸改変は、周知の化学的改変の方法、例えば、グリコシル化部位の付加もしくは除去または炭水化物付着などを含む。

【0398】

一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、GM-CSFである。特定の実施形態では、GM-CSFサイトカインは、顆粒細胞、単球または樹状細胞の増殖および/または分化を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、IFN- α である。特定の実施形態では、IFN- α サイトカインは、ウイルス感染細胞におけるウイルス複製の阻害および主要組織適合性複合体I（MHC I）の発現の上方制御からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。別の特定の実施形態では、IFN- α サイトカインは、腫瘍細胞の増殖を阻害し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、IFN- γ である。特定の実施形態では、IFN- γ サイトカインは、マクロファージ活性の増大、MHC分子の発現の増大およびNK細胞活性の増大の群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、IL-7である。特定の実施形態では、IL-7サイトカインは、Tおよび/またはBリンパ球の増殖を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本

10

20

30

40

50

鎖サイトカインは、 $IL-8$ である。特定の実施形態では、 $IL-8$ サイトカインは、好中球において走化作用を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、 $MIP-1\alpha$ である。特定の実施形態では、 $MIP-1\alpha$ サイトカインは、単球およびTリンパ球細胞において走化作用を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、 $MIP-1\beta$ である。特定の実施形態では、 $MIP-1\beta$ サイトカインは、単球およびTリンパ球細胞において走化作用を誘発し得る。一実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドのサイトカイン、特に、一本鎖サイトカインは、 $TGF-\beta$ である。特定の実施形態では、 $TGF-\beta$ サイトカインは、単球における走化作用、マクロファージにおける走化作用、活性化マクロファージにおける $IL-1$ 発現の上方制御および活性化B細胞における IgA 発現の上方制御からなる群から選択される細胞性応答のうち1つまたは複数を誘発し得る。

【0399】

一実施形態では、本発明の多特異性または多機能性ポリペプチドは、対照サイトカインのものよりも、少なくとも約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5または10倍より大きい解離定数(K_D)でサイトカイン受容体に結合する。別の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドは、2つまたはそれより多いエフェクター部分を含む対応する多特異性または多機能性ポリペプチドのものよりも、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10倍より大きい K_D でサイトカイン受容体に結合する。別の実施形態では、多特異性または多機能性ポリペプチドは、2つまたはそれより多いサイトカインを含む対応する多特異性または多機能性ポリペプチドのものよりも約10倍大きい解離定数 K_D で、サイトカイン受容体に結合する。

【0400】

一部の実施形態では、本明細書において開示される多特異性分子は、サイトカイン分子を含む。実施形態では、サイトカイン分子は、サイトカインの全長、断片またはバリエーション、サイトカイン受容体ドメイン、例えば、サイトカイン受容体二量体化ドメインまたはサイトカイン受容体のアゴニスト、例えば、サイトカイン受容体に対する抗体分子（例えば、アゴニスト抗体）を含む。

【0401】

一部の実施形態では、サイトカイン分子は、 $IL-2$ 、 $IL-12$ 、 $IL-15$ 、 $IL-18$ 、 $IL-7$ 、 $IL-21$ もしくはインターフェロンガンマまたはその断片もしくはバリエーションまたは前記サイトカインのいずれかの組合せから選択される。サイトカイン分子は、単量体または二量体であり得る。実施形態では、サイトカイン分子は、サイトカイン受容体二量体化ドメインをさらに含み得る。

【0402】

他の実施形態では、サイトカイン分子は、サイトカイン受容体のアゴニスト、例えば、 $IL-15Ra$ または $IL-21R$ から選択されるサイトカイン受容体に対する抗体分子（例えば、アゴニスト抗体）である。

【0403】

一実施形態では、サイトカイン分子は、 $IL-15$ 、例えば、ヒト $IL-15$ （例えば、アミノ酸配列：

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAM
KCFLLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNV
TESGCKECEEL E EKNIKEFLQS FVHIVQMFIN TS（配列番号243）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%~99.9%同一の、または配列番号243のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む）である。

【0404】

一部の実施形態では、サイトカイン分子は、受容体二量体化ドメイン、例えば、IL15Rアルファ二量体化ドメインを含む。一実施形態では、IL15Rアルファ二量体化ドメインは、アミノ酸配列：

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVE
HADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL（配列
番号244）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号244のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む。一部の実施形態では、多特異性分子のサイトカイン分子（例えば、IL-15）および受容体二量体化ドメイン（例えば、IL15Rアルファ二量体化ドメイン）は、例えば、リンカー（例えば、Gly-Serリンカー、例えば、アミノ酸配列SGGSGGGSGGGSGGGGSLQ（配列番号245）を含むリンカー）を介して共有結合によって連結される。他の実施形態では、多特異性分子のサイトカイン分子（例えば、IL-15）および受容体二量体化ドメイン（例えば、IL15Rアルファ二量体化ドメイン）は、共有結合によって連結されない、例えば、非共有結合によって会合される。

【0405】

他の実施形態では、サイトカイン分子は、IL-2、例えば、ヒトIL-2（例えば、アミノ酸配列：

APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L
T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L
R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R
W I T F C Q S I I S T L T（配列番号246）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号246のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む）である。

【0406】

他の実施形態では、サイトカイン分子は、IL-18、例えば、ヒトIL-18（例えば、アミノ酸配列：

YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRD
NAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKI
ISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKMQFESSSY
EGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE（配列
番号247）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号247のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む）である。

【0407】

他の実施形態では、サイトカイン分子は、IL-21、例えば、ヒトIL-21（例えば、アミノ酸配列：

QGQDRHMI RMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVET
NCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPS
TNAGR RQKHRLT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSL LQKMIH
QHLSSRTHGSEDS（配列番号248）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%～99.9%同一の、または配列番号248のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む）である。

【0408】

10

20

30

40

50

さらに他の実施形態では、サイトカイン分子は、インターフェロングamma、例えば、ヒトインターフェロングamma（例えば、アミノ酸配列：

QDPYVKEAENLKKEYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNWKEES
DRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVETIKEDMNVK
FFNSNKKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQVMAEL
SPA AKTGKRKRSQMLFRG（配列番号249）、その断片またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、それと95%~99.9%同一の、または配列番号249のアミノ酸配列に対して少なくとも1つのアミノ酸変更であるが、5、10もしくは15以下の変更（例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する）を含む）である。

【0409】

核酸

本発明はまた、本明細書において記載されるような抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域ならびにCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む核酸を特徴とする。例えば、本発明は、本明細書において開示される抗体分子のうち1つまたは複数から選択される抗体分子の、それぞれ重鎖および軽鎖可変領域をコードする第1のおよび第2の核酸を特徴とする。核酸は、本明細書における表中に示されるようなヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、または本明細書における表において示される配列から3、6、15、30もしくは45ヌクレオチド以下だけ異なる配列）を含み得る。

【0410】

ある特定の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域に由来する少なくとも1、2もしくは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、および／または1つもしくは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含み得る。他の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域に由来する少なくとも1、2もしくは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、および／または1つもしくは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含み得る。さらに別の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域に由来する少なくとも1、2、3、4、5もしくは6つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、および／または1つもしくは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含み得る。

【0411】

ある特定の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるヌクレオチド配列を有する重鎖可変領域に由来する少なくとも1、2もしくは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列、それと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、および／または本明細書において記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ可能な配列）を含み得る。別の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるヌクレオチド配列を有する軽鎖可変領域に由来する少なくとも1、2もしくは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれより高く同一の、および／または本明細書において記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ可能な配列）を含み得る。さらに別の実施形態では、核酸は、本明細書における表において示されるヌクレオチド配列を有する重鎖および軽鎖可変領域に由来する少なくとも1、2、3、4、5もしくは6つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列ま

たはそれと実質的に相同の配列（例えば、それと少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % もしくはそれより高く同一の、および／または本明細書において記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ可能な配列）を含み得る。

【0412】

別の態様では、本出願は、本明細書において記載される核酸を含有する宿主細胞およびベクターを特徴とする。核酸は、本明細書において以下により詳細に記載されるように、単一ベクターまたは同一宿主細胞もしくは別個の宿主細胞中に存在する別個のベクター中に存在し得る。

【0413】

ベクター

本明細書において記載される抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含むベクターが、本明細書においてさらに提供される。一実施形態では、ベクターは、本明細書において記載される抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。一実施形態では、ベクターは、本明細書において記載されるヌクレオチド配列を含む。ベクターは、それだけには限らないが、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体（YAC）を含む。

【0414】

多数のベクター系が使用され得る。例えば、あるクラスのベクターは、動物ウイルス、例えば、ウシバピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ラウス肉腫ウイルス、MMTV または MOLV）または SV40 ウイルスなどに由来する DNA エLEMENT を利用する。別のクラスのベクターは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスなどの RNA ウイルスに由来する RNA エLEMENT を利用する。

【0415】

さらに、DNA をその染色体中に安定に組み込んでいる細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする 1 つまたは複数のマーカーを導入することによって選択され得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に原栄養性（prototropy）、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）または銅などの重金属に対する耐性などを提供し得る。選択マーカー遺伝子は、DNA 配列に直接連結され、発現される場合も、同時形質転換によって同一細胞中に導入される場合もある。mRNA の最適合成のために、さらなる ELEMENT が必要とされる場合もある。これらの ELEMENT は、スプライスシグナルならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび終結シグナルを含み得る。

【0416】

構築物を含有する発現ベクターまたは DNA 配列が、発現のために調製されると、発現ベクターは、適当な宿主細胞中にトランスフェクトまたは導入され得る。これを達成するために、例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔、レトロウイルス形質導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の従来技術などの種々の技術が使用され得る。プロトプラスト融合の場合には、細胞を培地中で成長させ、適当な活性についてスクリーニングする。

【0417】

得られたトランスフェクトされた細胞を培養するための、および産生された抗体分子を回収するための方法および条件は、当業者に公知であり、本説明に基づいて使用される特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞に応じて変わり得る、または最適化され得る。

【0418】

細胞

別の態様では、本出願は、本明細書において記載される核酸を含有する宿主細胞およびベクターを特徴とする。核酸は、単一ベクターまたは同一宿主細胞もしくは別個の宿主細胞中に存在する別個のベクター中に存在し得る。宿主細胞は、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞または原核細胞、例えば、大腸菌（E. coli）であり得る。例えば、哺乳動物細胞は、培養細胞または細胞系であり得る。例示的哺乳動物細胞と

10

20

30

40

50

して、リンパ球性細胞系（例えば、N S O）、チャイニーズハムスター卵巢細胞（C H O）、C O S細胞、卵母細胞およびトランスジェニック動物に由来する細胞、例えば、乳腺上皮細胞が挙げられる。

【0419】

本発明はまた、本明細書において記載されるような抗体分子をコードする核酸を含む宿主細胞も提供する。

一実施形態では、宿主細胞は、抗体分子をコードする核酸を含むように遺伝子操作される。

【0420】

一実施形態では、宿主細胞は、発現カセットを使用することによって遺伝子操作される。「発現カセット」という語句は、このような配列と適合する、宿主において遺伝子の発現に影響を及ぼすことが可能であるヌクレオチド配列を指す。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを含むか、または含まないオープンリーディングフレームおよび終結シグナルを含み得る。例えば、誘導プロモーターなどの、発現を達成するのに必要な、またはそれにおいて役立つさらなる因子も使用され得る。

【0421】

本発明はまた、本明細書において記載されるベクターを含む宿主細胞を提供する。

細胞は、それだけには限らないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞であり得る。適した真核細胞として、それだけには限らないが、V e r o細胞、H e L a細胞、C O S細胞、C H O細胞、H E K 2 9 3細胞、B H K細胞およびM D C K I I細胞が挙げられる。適した昆虫細胞として、それだけには限らないが、S f 9細胞が挙げられる。

【0422】

使用および併用療法

本明細書において記載される多特異性分子は、単独でまたは第2の療法もしくは第2の治療剤と組み合わせて、過剰増殖性障害、がんまたは線維性障害を処置するために使用され得る。

がん

本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される多特異性分子を使用すること、例えば、本明細書において記載される医薬組成物を使用することによって対象においてがんを処置することを含む。また、対象においてがんの症状を低減または軽快させるための方法ならびにがんの成長を阻害するおよび／または1種もしくは複数のがん細胞を死滅させるための方法も提供される。実施形態では、本明細書において記載される方法は、本明細書において記載されるものまたは本明細書において記載される医薬組成物を投与された対象において、腫瘍の大きさを減少させる、および／またはがん細胞数を減少させる。

【0423】

実施形態では、がんは、血液がんである。実施形態では、血液がんは、白血病またはリンパ腫である。本明細書で使用される場合、「血液がん」とは、造血またはリンパ系組織の腫瘍、例えば、血液、骨髄またはリンパ節に影響を及ぼす腫瘍を指す。例示的血液悪性腫瘍として、それだけには限らないが、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髄球性白血病（A M L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、ヘアリー細胞白血病、急性単球性白血病（A M o L）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、若年性骨髄単球性白血病（J M M L）または大顆粒リンパ球性白血病）、リンパ腫（例えば、A I D S 関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫または結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫）、菌状息肉症、非ホジキンリンパ腫（例えば、B細胞非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫（C L L / S L L）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫またはマントル細胞リンパ腫）またはT細胞非ホジキンリンパ腫（菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫または前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫））、原発性中枢神経系リンパ腫、セザ

10

20

30

40

50

リー症候群、ワルデンストレームマクログロブリン血症)、慢性骨髄増殖性腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、骨髄異形成症候群または骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍が挙げられる。

【0424】

実施形態では、がんは、固形がんである。例示的固形がんとして、それだけには限らないが、卵巣がん、直腸がん、胃がん、精巣がん、肛門領域のがん、子宮がん、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺の非小細胞癌、小腸のがん、食道のがん、黒色腫、カポジ肉腫、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚または眼球内悪性黒色腫、子宮がん、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮がん、子宮頸部の癌 扁平上皮がん、卵管の癌、子宮内膜の癌、膣の癌、軟部組織の肉腫、尿道のがん、外陰部の癌、陰茎のがん、膀胱のがん、腎臓もしくは尿管のがん、腎盂の癌、脊髄軸腫瘍、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、前記がんの転移病巣またはそれらの組合せが挙げられる。

10

【0425】

ある特定の実施形態では、がんは、上皮性、間葉性または血液系悪性腫瘍である。ある特定の実施形態では、処置されるがんは、固形腫瘍(例えば、カルチノイド、癌または肉腫)、軟部組織腫瘍(例えば、ヘム悪性腫瘍)および転移病巣、例えば、本明細書において開示されるがんのいずれかの転移病巣である。一実施形態では、処置されるがんは、線維性または線維形成性固形腫瘍、例えば、腫瘍灌流の制限、圧迫された血管、線維性腫瘍間質または間質流体圧の増大のうち1つまたは複数を含む腫瘍である。一実施形態では、固形腫瘍は、膵臓(例えば、膵臓腺癌または膵臓導管腺癌)、乳房、結腸、結腸直腸、肺(例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC))、皮膚、卵巣、肝臓がん、食道がん、子宮内膜がん、胃がん、頭頸部がん、腎臓または前立腺がんのうち1つまたは複数から選択される。

20

【0426】

がんの例として、それだけには限らないが、癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられる。より詳しくは、このようながんの例は、以下に記載され、挙げられる:扁平上皮がん(例えば、上皮性扁平上皮がん)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌を含む肺癌、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃(gastric)がんまたは胃(stomach)がん、膵臓がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮癌、唾液腺癌、腎臓または腎がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌ならびに頭頸部がん。「がん」という用語は、原発性悪性細胞または腫瘍(例えば、細胞が元の悪性腫瘍または腫瘍の部位以外の対象の身体中の部位に遊走されていないもの)および続発性悪性細胞または腫瘍(例えば、悪性細胞または腫瘍細胞の、元の腫瘍の部位とは異なる続発性部位への転移、遊走に起因するもの)を含む。

30

【0427】

がんまたは悪性腫瘍の他の例として、それだけには限らないが、急性小児リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、副腎皮質癌、成人(原発性)肝細胞がん、成人(原発性)肝臓がん、成人急性リンパ球性白血病、成人急性骨髄球性白血病、成人ホジキン病、成人ホジキンリンパ腫、成人リンパ球性白血病、成人非ホジキンリンパ腫、成人原発性肝臓がん、成人軟部組織肉腫、AIDS関連リンパ腫、AIDS関連悪性腫瘍、肛門がん、星状細胞腫、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳がん、腎盂および尿管のがん、中枢神経系(原発性)リンパ腫、中枢神経系リンパ腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫、子宮頸がん、小児(原発性)肝細胞がん、小児(原発性)肝臓がん、小児急性リンパ芽球性白血病、小児急性骨髄球性白血病、小児脳幹神経膠腫、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、小児頭蓋外生殖細胞腫瘍、小児ホジキン病、小児ホジキンリンパ腫、小児視床下部および視覚路神経膠腫、小児リンパ芽球性白血病、小児髓芽腫、小児非ホジキンリンパ腫、小児松果体および

40

50

テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児原発性肝臓がん、小児横紋筋肉腫、小児軟部組織肉腫、小児視覚路および視床下部神経膠腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、皮膚T細胞リンパ腫、内分泌臓器腫瘍、子宮内膜がん、上衣腫、上皮がん、食道がん、ユーイング肉腫および関連腫瘍、外分泌臓器がん、頭蓋外生殖細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼がん、女性乳がん、ゴーシェ病、胆嚢がん、胃（Gastric）がん、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸腫瘍、生殖細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞がん、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、高ガンマグロブリン血症、下咽頭がん、腸がん、眼球内黒色腫、島細胞癌、島細胞膵臓がん、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、口唇および口腔がん、肝臓がん、肺がん、リンパ増殖性障害、マクログロブリン血症、男性乳がん、悪性中皮腫、悪性胸腺腫、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、転移性潜在性原発性扁平上皮頸部がん、転移性原発性扁平上皮頸部がん、転移性扁平上皮頸部がん、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄球性白血病、骨髄増殖性障害、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、妊娠中非ホジキンリンパ腫、非黒色腫性皮膚がん、非小細胞肺がん、潜在性原発性転移性扁平上皮頸部がん、中咽頭がん、骨－／悪性線維性肉腫、骨肉腫／悪性線維性組織球腫、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣上皮がん、卵巣生殖細胞腫瘍、卵巣低悪性度潜在的腫瘍、膵臓がん、異常蛋白血症、紫斑病、副甲状腺がん、陰茎がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性肝臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂および尿管がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、サルコイドーシス肉腫、セザリ－症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮頸部がん、胃（Stomach）がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍および松果体腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、胸腺腫、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行細胞がん、移行腎盂および尿管がん、絨毛性腫瘍、尿管および腎盂細胞がん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、膣がん、視覚路および視床下部神経膠腫、外陰部がん、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍ならびに上記で列挙される臓器系に位置する新生物以外の任意の他の過剰増殖性疾患が挙げられる。

【0428】

他の実施形態では、多特異性分子は、上記および本明細書において記載されるように、過剰増殖性障害、例えば、過剰増殖性（hyperplastic）結合組織障害（例えば、過剰増殖性線維性疾患）を処置するために使用される。一実施形態では、過剰増殖性線維性疾患は、多システム性であるか、または臓器特異性である。例示的過剰増殖性線維性疾患として、それだけには限らないが、多システム性障害（例えば、全身性硬化症、多巣性線維性硬化症、骨髄移植レシピエントにおける強皮症性移植片対宿主病、腎性全身性線維症、強皮症）および臓器特異性障害（例えば、眼、肺、肝臓、心臓、腎臓、膵臓、皮膚および他の臓器の線維症）が挙げられる。他の実施形態では、障害は、肝硬変または結核から選択される。他の実施形態では、障害は、らい病である。

【0429】

実施形態では、多特異性分子（または医薬組成物）は、処置されるか、または予防されるべき疾患にとって適当な方法で投与される。投与の量および頻度は、患者の状態ならびに患者の疾患の種類および重症度のような因子によって決定される。適当な投与量は、臨床試験によって決定され得る。例えば、「有効量」または「治療量」が示される場合には、投与されるべき医薬組成物（または多特異性分子）の正確な量は、腫瘍の大きさ、感染または転移の程度、対象の年齢、体重および状態における個々の相違を考慮して医師によって決定され得る。実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、それらの範囲内のすべての整数値を含む $10^4 \sim 10^9$ 個細胞／体重1kg、例えば、 $10^5 \sim 10^6$ 個細胞／体重1kgの投与量で投与され得る。実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、これらの投与量で複数回投与され得る。実施形態では、本明細書において記載される医薬組成物は、免疫療法に記載される注入技術を使用して投与され得る（例えば、Rosenbergら、New Eng. J. of Med. 319巻：1676頁、1988年を参照されたい）。

10

20

30

40

50

【0430】

実施形態では、多特異性分子または医薬組成物は、対象に非経口的に投与される。実施形態では、細胞は、対象に、静脈内に、皮下に、腫瘍内に、結節内に、筋肉内に、皮内に、または腹腔内に投与される。実施形態では、細胞は、投与される、例えば、腫瘍またはリンパ節中に直接注射される。実施形態では、細胞は、注入（例えば、Rosenbergら、New Eng. J. of Med. 319巻：1676頁、1988年に記載されるような）または静脈内プッシュとして投与される。実施形態では、細胞は、注射用デポー製剤として投与される。

【0431】

実施形態では、対象は、哺乳動物である。実施形態では、対象は、ヒト、サル、ブタ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、ラットまたはマウスである。実施形態では、対象は、ヒトである。実施形態では、対象は、小児科対象、例えば、18歳未満、例えば、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1歳未満であるか、またはそれより小さい。実施形態では、対象は、成人、例えば、少なくとも18歳、例えば、少なくとも19、20、21、22、23、24、25、25～30、30～35、35～40、40～50、50～60、60～70、70～80または80～90歳である。

【0432】

肝臓状態または障害

本発明はまた、本明細書において記載される多特異性分子または医薬組成物を使用して、肝臓状態または障害を処置する方法も提供する。

【0433】

本明細書で使用される場合、「肝臓障害療法」とは、本明細書において記載される肝臓障害を処置または予防するために使用される療法または治療剤を指し、したがって、肝臓がん療法および他の肝臓障害療法、例えば、遺伝病、アルコール依存症、薬物毒性、感染または傷害によって誘導される、線維性肝臓障害、脂肪肝疾患、肝臓炎症障害、自己免疫肝疾患および肝臓障害のための療法を包含する。

【0434】

肝臓がんの例として、肝細胞癌（HCC）、原発性肝臓細胞癌、肝細胞腫、線維層板型癌、限局性結節性過形成、胆管肉腫、肝内胆管がん、血管肉腫（angiosarcoma）または血管肉腫（hemangiosarcoma）、肝腺腫、肝血管腫、肝血腫、胆芽腫、乳児血管内皮腫（hemangioendothelialoma）、肝臓の混合腫瘍、間葉性組織の腫瘍、肝臓の肉腫が挙げられる。肝臓に転移し得るがんの例として、乳がん、結腸直腸がん、食道がん、腎臓または腎がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、直腸がん、皮膚がん（例えば、黒色腫）、胃（gastric）または胃（stomach）がん（胃腸がんを含む）および子宮がんが挙げられる。

【0435】

一実施形態では、肝臓障害は、肝臓の機能または生理に影響を及ぼす、線維性障害または結合組織障害である。一実施形態では、線維性障害または結合組織障害は、全身性（全身に影響を及ぼす）、多臓器性または臓器特異性（例えば、肝臓特異性）であり得る。線維性肝臓障害の例として、肝線維症（liver fibrosis/hepatic fibrosis）、肝硬変および肝臓における細胞外マトリックスタンパク質、例えば、コラーゲンの蓄積と関連する任意の障害、肝臓瘢痕および／または異常な肝臓脈管構造が挙げられる。肝線維症は、コラーゲンを含めた細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を引き起こす肝臓炎症または損傷、および肝臓における瘢痕組織によって引き起こされる。肝硬変は、肝線維症の末期であり、再生結節を含み（修復プロセスの結果として）、肝臓脈管構造の歪みを伴う。肝臓繊維性疾患は、最も一般的には慢性ウイルス感染（例えば、B型肝炎、C型肝炎）、アルコール依存症および脂肪肝疾患によって引き起こされる。

【0436】

脂肪肝疾患の例として、脂肪肝（またはFLD）、アルコール性肝疾患、非アルコール

10

20

30

40

50

性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性脂肪性肝炎、単純脂肪症、ライ症候群および肝臓細胞における脂質の異常な保持を伴う任意の障害が挙げられる。

【0437】

一実施形態では、肝疾患は、NASHである。

代謝障害もまた、肝臓にも影響を及ぼし、肝損傷を引き起こし得る。肝臓の、または肝臓に影響を及ぼす代謝障害の例として、ヘマクロマトーシス、糖尿病、肥満症、高血圧症、脂質代謝異常、ガラクトース血症およびグリコーゲン貯蔵疾患が挙げられる。

【0438】

肝臓の、または肝臓に影響を及ぼす自己免疫障害は、全身障害または肝臓以外の臓器に主に影響を及ぼすが、肝臓細胞もしくは肝臓機能に二次的影響を有する障害を含み得る。このような自己免疫障害の例として、自己免疫肝炎（AIH）、自己免疫肝疾患、ルポイド肝炎、全身性エリテマトーデス、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、強皮症および全身性硬化症（systemic sclerosis）が挙げられる。

【0439】

線維性状態または障害

別の態様では、本発明は、対象において線維性状態または障害を処置または予防する方法を特徴とする。方法は、多特異性分子を単剤として、または別の薬剤もしくは治療様式と組み合わせて、それを必要とする対象に、対象において線維性状態を減少させる、またはは阻害するのに十分な量で投与することを含む。

【0440】

ある特定の実施形態では、線維症を低減することまたは線維性状態の処置は、組織線維症の形成または沈着のうち1つまたは複数を低減することもしくはは阻害すること、線維性病変の大きさ、細胞充実性（例えば、繊維芽細胞または免疫細胞数）、組成もしくは細胞含量を低減すること、線維性病変のコラーゲンまたはヒドロキシプロリン含量を低減すること、線維形成性タンパク質の発現もしくは活性を低減すること、炎症反応と関連する線維症を低減すること、線維症と関連する体重減少を減少させること、または生存を増大することを含む。

【0441】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、原発性線維症である。一実施形態では、線維性状態は、特発性である。他の実施形態では、線維性状態は、疾患（例えば、感染性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性もしくはがん性疾患および／または結合性疾患）、毒素、傷害（例えば、環境ハザード（例えば、アスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、喫煙、創傷）、医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法または放射線照射）またはそれらの組合せと関連している（例えば、それに続発する）。

【0442】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、肺の線維性状態、肝臓の線維性状態（例えば、本明細書において記載されるような）、心臓または脈管構造の線維性状態、腎臓の線維性状態、皮膚の線維性状態、胃腸管の線維性状態、骨髄もしくは造血組織の線維性状態、神経系の線維性状態、眼の線維性状態またはそれらの組合せである。

【0443】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、肺の線維性状態である。ある特定の実施形態では、肺の線維性状態は、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、通常型間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、原因不明の線維化性肺病（CFA）、気管支拡張症および強皮症肺疾患のうち1つまたは複数から選択される。一実施形態では、肺の線維症は、疾患、毒素、傷害、医学的処置またはそれらの組合せに続発する。例えば、肺の線維症は、石綿肺およびケイ肺症などの疾患プロセス、職業上のハザード、環境汚染物質、喫煙、自己免疫結合組織障害（例えば、関節リウマチ、強皮症および全身性エリテマトーデス（SLE））、サルコイドーシスなどの結合組織障害、感染性疾患、例えば、感染、特に、慢性感染、それだけには限らないが、放射線療法および薬物療法、例えば、化学療法（例えば、

ブレオマイシン、メトトレキサート、アミオダロン、ブスルファン、および／またはニトロフラントインとして用いる処置)を含む医学的処置のうち1つまたは複数と関連している可能性がある(例えば、それに続発する)。一実施形態では、本発明の方法を用いて処置される肺の線維性状態は、がん処置、例えば、がん(例えば、ブレオマイシンを用いる扁平上皮がん、精巣がん、ホジキン病)の処置と関連する(例えば、それに続発する)。一実施形態では、肺の線維性状態は、自己免疫結合組織障害(例えば、強皮症またはループス、例えば、SLE)と関連している。

【0444】

肺線維症は、石綿肺およびケイ肺症などの疾患プロセスにおいて二次的効果として生じる場合があり、環境汚染物質に対する曝露が職業上のハザードである、炭坑作業員、船員およびサンドブラストを行うものなどのある特定の職業では、より蔓延していることが知られている(Green, FHら(2007年) *Toxicol Pathol.* 35巻:136~47頁)。肺線維症に寄与する他の因子として、喫煙ならびに関節リウマチ、強皮症および全身性エリテマトーデス(SLE)のような自己免疫結合組織障害が挙げられる(Leslie, KOら(2007年) *Semin Respir Crit Care Med.* 28巻:369~78頁、Swigris, JJら(2008年) *Chest.* 133巻:271~80頁、およびAntoniou, KMら(2008年) *Curr Opin Rheumatol.* 20巻:686~91頁)。サルコイドーシスなどの他の結合組織障害は、肺線維症を疾患の一部として含む場合があり(Parmothayan, Sら(2008年) *Respir Med.* 102巻:1~9頁)、肺の感染性疾患は、感染症、特に、慢性感染症の長期結果として線維症を引き起こす場合がある。

【0445】

肺線維症はまた、ある特定の医学的処置、特に、胸部への放射線療法ならびにブレオマイシン、メトトレキサート、アミオダロン、ブスルファンおよびニトロフラントインのようなある特定の医薬品の副作用であり得る(Catane, Rら(1979年) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 5巻:1513~8頁、Zisman, DAら(2001年) *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 18巻:243~52頁、Rakita, Lら(1983年) *Am Heart J.* 106巻:906~16頁、Twohig, KJら(1990年) *Clin Chest Med.* 11巻:31~54頁およびWitten CM. (1989年) *Arch Phys Med Rehabil.* 70巻:55~7頁)。他の実施形態では、明確な原因物質または疾患を同定することができない特発性肺線維症が生じることがある。遺伝的因子は、肺線維症のこれらの場合において重大な役割を果たすことがある(Steele, MPら(2007年) *Respiration* 74巻:601~8頁、Brass, DMら(2007年) *Proc Am Thorac Soc.* 4巻:92~100頁およびdu Bois RM. (2006年) *Semin Respir Crit Care Med.* 27巻:581~8頁)。

【0446】

他の実施形態では、肺線維症として、それだけには限らないが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性呼吸窮迫症候群、強皮症、胸腔線維症、慢性喘息、急性肺症候群、アミロイドーシス、気管支肺異形成症、カプラン病、ドレスラー症候群、組織球増殖症X、特発性の肺のヘモジデリン沈着症、リンパ管筋腫症、僧帽弁狭窄、多発性筋炎、肺水腫、肺高血圧症(例えば、特発性肺高血圧症(IPH))、塵肺症、放射線療法(例えば、放射線照射誘導性線維症)、リウマチ性疾患、シェーバー病、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、熱帯性肺性好酸球増加症、結節性硬化症、ウェーバー・クリスチャン病、ウェジナー肉芽腫症、ウィップル病または毒素もしくはは刺激物質(例えば、医薬品薬物、例えば、アミオダロン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムフェニコール、ヘキサメトニウム、メトトレキサート、メチセルジド、マイトマイシンC、ニトロフラントイン、ペニシラミン、ペプロマイシンおよびプラクトロール;タルクまたは粉塵、例

10

20

30

40

50

例えば、炭塵、シリカの吸入) に対する曝露と関連する肺線維症が挙げられる。ある特定の実施形態では、肺線維症は、肺の炎症性障害、例えば、喘息および／またはCOPDと関連している。

【0447】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、肝臓の線維性状態である。ある特定の実施形態では、肝臓の線維性状態は、脂肪肝疾患、脂肪症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、胆汁うっ滞性肝疾患（例えば、原発性胆汁性肝硬変（PBC））、硬変、アルコール誘導性肝線維症、胆管傷害、胆管線維症または胆管症のうち1つまたは複数から選択される。他の実施形態では、肝臓または肝線維症として、それだけには限らないが、アルコール依存症、ウイルス感染、例えば、肝炎（例えば、C型、B型またはD型肝炎）、自己免疫肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、進行性広範囲線維症、毒素または刺激物質（例えば、アルコール、医薬品薬物および環境毒素）に対する曝露に関連する肝線維症が挙げられる。肝臓状態および障害のさらなる例は、本明細書において提供される「肝臓状態または障害」と題された節において提供される。

【0448】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、腎臓の線維性状態である。ある特定の実施形態では、腎臓の線維性状態は、腎線維症（例えば、慢性腎臓線維症）、傷害／線維症と関連する腎症（例えば、糖尿病と関連する慢性腎症（例えば、糖尿病性腎症））、ループス、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、ヒト慢性腎臓疾患（CKD）と関連するIgA腎症腎線維症、慢性進行性腎症（CPN）、尿細管間質性線維症、尿管閉塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性糸球体腎症（PGN）、内皮／血栓性微小血管障害傷害、HIV関連腎症または毒素、刺激物質もしくは化学療法剤に対する曝露と関連する線維症のうち1つまたは複数から選択される。一実施形態では、腎臓の線維性状態は、腎臓の強皮症である。一部の実施形態では、腎臓の線維性状態は、移植腎症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）、内皮／血栓性微小血管障害傷害、腎臓の強皮症、HIV関連腎症（HIVVAN）または毒素、刺激物質、化学療法剤に対する曝露である。

【0449】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、骨髄または造血組織の線維性状態である。ある特定の実施形態では、骨髄の線維性状態は、骨髄の慢性骨髄増殖性腫瘍、例えば、原発性骨髄線維症（本明細書において、特発性骨髄化生または慢性特発性骨髄線維症とも呼ばれる）の内因的特徴である。他の実施形態では、骨髄線維症は、悪性状態またはクローン増殖性疾患によって引き起こされる状態と関連している（例えば、それに続発する）。他の実施形態では、骨髄線維症は、血液系障害（例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、脊髄形成異常症、ヘアリー細胞白血病、リンパ腫（例えば、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫）、多発性骨髄腫または慢性骨髄性白血病（CML）のうち1つまたは複数から選択される血液系障害）と関連している。さらに他の実施形態では、骨髄線維症は、非血液障害（例えば、骨髄への固形腫瘍転移、自己免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合結合組織障害または多発性筋炎）、感染（例えば、結核またはらい病）またはビタミンD欠乏症と関連する二次的副甲状腺機能亢進症から選択される非血液障害と関連している（例えば、それに続発する）。一部の実施形態では、線維性状態は、特発性または薬物誘導性骨髄線維症である。一部の実施形態では、骨髄または造血組織の線維性状態は、全身性エリテマトーデスまたは強皮症と関連している。

【0450】

他の実施形態では、線維性状態は、らい病または結核と関連している。

ある特定の実施形態では、線維性状態は、骨髄の線維性状態である。ある特定の実施形態では、骨髄の線維性状態は、骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症（PMF））、骨髄球性化生、慢性特発性骨髄線維症または原発性骨髄線維症である。他の実施形態では、骨髄線維症は、ヘアリー細胞白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫のうち1つまたは複数から選択される血液系障害と関連している。

【0451】

他の実施形態では、骨髄線維症は、本態性血小板血症（ET）、真性赤血球増加症（PV）、肥満細胞症、慢性好酸球性白血病、慢性好中球性白血病から選択される1つまたは複数の骨髄増殖性腫瘍（MPN）または他のMPNに関連している。

【0452】

一実施形態では、線維性状態は、原発性骨髄線維症である。原発性骨髄線維症（PMF）（文献において、特発性骨髄化生（*idiopathic myeloid metaplasia*）および特発性骨髄化生（*Agnogenic myeloid metaplasia*）とも呼ばれる）は、多能性造血前駆体細胞のクローン性障害である（Abdel-Wahab, O. ら（2009年）*Annu. Rev. Med.* 60巻：233～45頁、Varicchio, L. ら（2009年）*Expert Rev. Hematol.* 2巻（3号）：315～334頁、Agrawal, M. ら（2010年）*Cancer* 1～15頁において概説される）。

10

【0453】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、心臓の線維性状態である。ある特定の実施形態では、心臓の線維性状態は、心筋線維症（例えば、放射線心筋炎、外科手術手技合併症（例えば、心筋術後線維症）、感染性疾患（例えば、シャーガス病、細菌性、旋毛虫性または真菌性心筋炎）と関連する心筋線維症）、肉芽腫性代謝性貯蔵障害（例えば、心筋症、ヘモクロマトーシス）；発達障害（例えば、心内膜線維弾性症）、動脈硬化症、または毒素もしくは刺激物質に対する曝露（例えば、薬物誘導性心筋症、薬物誘導性心臓毒性、アルコール性心筋症、コバルト中毒もしくは曝露）である。ある特定の実施形態では、心筋線維症は、心臓組織の炎症性障害（例えば、心筋サルコイドーシス）と関連している。一部の実施形態では、線維性状態は、心筋梗塞と関連する線維性状態である。一部の実施形態では、線維性状態は、うっ血性心不全と関連する線維性状態である。

20

【0454】

一部の実施形態では、線維性状態は、強皮症またはループス、例えば、全身性エリテマトーデスから選択される自己免疫疾患と関連している。

一部の実施形態では、線維性状態は、全身性である。一部の実施形態では、線維性状態は、全身性硬化症（例えば、限局性全身性硬化症、びまん性全身性硬化症または強皮症を伴わない全身性硬化症）、腎性全身性線維症、嚢胞性線維症、慢性移植片対宿主病またはアテローム性動脈硬化症である。

30

【0455】

一部の実施形態では、線維性状態は、強皮症である。一部の実施形態では、強皮症は、限局性、例えば、モルフェアまたは線状強皮症である。一部の実施形態では、状態は、全身性硬化症、例えば、限局性全身性硬化症、びまん性全身性硬化症または強皮症を伴わない全身性硬化症である。

【0456】

他の実施形態では、線維性状態は、筋肉、腱、軟骨、皮膚（例えば、皮膚表皮または内皮）、心臓組織、血管組織（例えば、動脈、静脈）、脾臓組織、肺組織、肝臓組織、腎臓組織、子宮組織、卵巣組織、神経組織、精巣組織、腹膜組織、結腸、小腸、胆道、腸、骨髄、造血組織または眼（例えば、網膜）組織のうち1つまたは複数から選択される組織に影響を及ぼす。

40

【0457】

一部の実施形態では、線維性状態は、眼の線維性状態である。一部の実施形態では、線維性状態は、緑内障、黄斑変性（例えば、加齢性黄斑変性症）、黄斑浮腫（例えば、糖尿病性黄斑浮腫）、網膜症（例えば、糖尿病性網膜症）またはドライアイ病である。

【0458】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、皮膚の線維性状態である。ある特定の実施形態では、皮膚の線維性状態は、皮膚線維症（例えば、肥厚性癬痕、ケロイド）、強皮症、腎性全身性線維症（例えば、重症腎不全を有する患者において、ガドリニウム（MRIの

50

コントラスト物質として頻繁に使用される) に対する曝露の結果生じる) およびケロイドのうち1つまたは複数から選択される。

【0459】

ある特定の実施形態では、線維性状態は、胃腸管の線維性状態である。ある特定の実施形態では、線維性状態は、強皮症と関連している線維症、放射線誘導性腸線維症、前腸炎症性障害、例えば、バレット食道および慢性胃炎と関連している線維症および／または後腸炎症性障害、例えば、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎およびクローン病と関連している線維症のうち1つまたは複数から選択される。一部の実施形態では、胃腸管の線維性状態は、強皮症と関連している線維症である。

【0460】

一実施形態では、線維性状態は、慢性線維性状態または障害である。ある特定の実施形態では、線維性状態は、炎症性状態または障害と関連している。

一部の実施形態では、線維性および／または炎症性状態は、骨髄炎、例えば、慢性骨髄炎である。

【0461】

一部の実施形態では、線維性状態は、アミロイドーシスである。ある特定の実施形態では、アミロイドーシスは、慢性骨髄炎と関連している。

一部の実施形態では、本明細書において記載される1種または複数の組成物は、1種または複数の他の治療剤と組み合わせて投与される。例示的治療剤として、それだけには限らないが、抗線維化薬、副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、免疫抑制薬、化学療法剤、代謝拮抗薬および免疫調節薬が挙げられる。

【0462】

肝線維症の処置のための組成物と組み合わせて使用するための適した治療薬の例として、それだけには限らないが、アデホビルピボキシル、カンデサルタン、コルヒチン、併用ATG、ミコフェノール酸モフェチルおよびタクロリムス、併用シクロスポリンマイクロエマルジョンおよびタクロリムス、エラストメトリー、エベロリムス、FG-3019、Fuzheng Huayu、GI262570、グリチルリチン（グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリシン、L-システインモノヒドロクロリド）、インターフェロンガンマー1b、イルベサルタン、ロサルタン、オルチプラズ、経口IMPACT（登録商標）、ペグインターフェロンアルファ-2a、併用ペグインターフェロンアルファ-2aおよびリバビリン、ペグインターフェロンアルファ-2b（SCH54031）、併用ペグインターフェロンアルファ-2bおよびリバビリン、プラジカンテル、プラゾシン、ラルテグラビル、リバビリン（REBETOL（登録商標）、SCH18908）、リトナビルブーストプロテアーゼ阻害剤、ペントキシフィリン（pentoxifylline）、タクロリムス、タウロウルソデオキシコール酸、トコフェロール、ウルソジオール、ワルファリンおよびそれらの組合せが挙げられる。

【0463】

併用療法

本明細書において開示される多特異性分子は、第2の治療剤または手順と組み合わせて使用され得る。

【0464】

実施形態では、多特異性分子および第2の治療剤または手順は、対象ががんを有すると診断された後に、例えば、がんが対象から排除される前に投与／実施される。実施形態では、多特異性分子および第2の治療剤または手順は、同時に、または同時発生的に投与／実施される。例えば、ある処置の送達は、第2の送達が開始する際に依然として生じている、例えば、処置の投与に重複がある。他の実施形態では、多特異性分子および第2の治療剤または手順は、逐次投与／実施される。例えば、ある処置の送達は、他の処置の送達が始まる前に終わる。

【0465】

実施形態では、併用療法は、いずれかの薬剤を単独で用いる単剤療法よりも有効な処置

10

20

30

40

50

につながる可能性がある。実施形態では、第1のおよび第2の処置の組合せは、第1のまたは第2の処置単独よりも有効である（例えば、症状および／またはがん細胞のより大きな低減につながる）。実施形態では、併用療法は、単剤療法として投与された場合に同様の効果を達成するために通常必要とされる第1のまたは第2の処置の用量と比較して、より低用量の第1のまたは第2の処置の使用を可能にする。実施形態では、併用療法は、部分的相加効果、全体的相加効果または相加効果より大きいものを有する。

【0466】

一実施形態では、多特異性分子は、療法、例えば、がん療法（例えば、抗がん剤、免疫療法、光線力学的療法（PDT）、手術および／または放射線照射のうち1つまたは複数）と組み合わせて投与される。「化学療法薬」、「化学療法剤」および「抗がん剤」という用語は、本明細書において同義的に使用される。多特異性分子および療法、例えば、がん療法の投与は、逐次（重複を有するか、または有さない）であっても、同時であってもよい。多特異性分子の投与は、連続であっても、療法（例えば、がん療法）の過程の間で断続的であってもよい。本明細書において記載されるある特定の療法が、がんおよび非がん性疾患を処置するために使用され得る。例えば、本明細書において記載される方法および組成物を使用すると、PDT有効性が、がん性および非がん性状態（例えば、結核）において増強され得る（例えば、Agostinis, P.ら（2011年）CA Cancer J. Clin. 61巻：250～281頁において概説される）。

【0467】

抗がん療法

他の実施形態では、多特異性分子は、低または小分子量化学療法剤と組み合わせて投与される。例示的低または小分子量化学療法剤として、それだけには限らないが、13-スレーチノイン酸（イソトレチノイン、ACCU TANE（登録商標））、2-CdA（2-クロロデオキシアデノシン、クラドリビン、LEUSTATIN（商標））、5-アザシチジン（アザシチジン、VIDAZA（登録商標））、5-フルオロウラシル（5-FU、フルオロウラシル、ADRUCIL（登録商標））、6-メルカプトプリン（6-MP、メルカプトプリン、PURINETHOL（登録商標））、6-TG（6-チオグアニン、チオグアニン、THIOGUANINE TABLOID（登録商標））、アブラキサン（パクリタキセルタンパク質結合型）、アクチノマイシン-D（ダクチノマイシン、COSMEGEN（登録商標））、アリトレチノイン（PANRETIN（登録商標））、オールトランスレチノイン酸（ATRA、トレチノイン、VESANOID（登録商標））、アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン、HMM、HEXALEN（登録商標））、アメトプテリン（メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、MTX、TREXALL（商標））、RHEUMATREX（登録商標））、アミホスチン（ETHYOL（登録商標））、アラビノシルシトシン（Ara-C、シタラビン、CYTOSAR-U（登録商標））、ヒ素三酸化物（TRISENOX（登録商標））、アスパラギナーゼ（エルウィニアL-アスパラギナーゼ、L-アスパラギナーゼ、ELSPAR（登録商標））、KIDROLASE（登録商標））、BCNU（カルムスチン、BicNU（登録商標））、ベンダムスチン（TREANDA（登録商標））、ベキサロテン（TARGRETIN（登録商標））、ブレオマイシン（BLENOXANE（登録商標））、ブスルファン（BUSULFEX（登録商標））、MYLERAN（登録商標））、カルシウムロイコボリン（シトロバラム因子、フォリン酸、ロイコボリン）、カンプトテシン-11（CPT-11、イリノテカン、CAMPTOSAR（登録商標））、カペシタビン（XELODA（登録商標））、カルボプラチン（PARAPLATIN（登録商標））、カルムスチンウエハー（カルムスチンインプラントを有するプロリフェプロスパン20、GLIADEL（登録商標）ウエハー）、CCI-779（テムシロリムス、TORISEL（登録商標））、CCNU（ロムスチン、CeeNU）、CDDP（シスプラチン、PLATINOL（登録商標））、PLATINOL-AQ（登録商標））、クロラムブシル（ロイケラン）、シクロホスファミド（CYTOXAN（登録商標））、NEOSAR（登録商標））、ダカルバジン（DIC、DTIC、イミダゾールカルボキサミド、DTIC-D

OME（登録商標））、ダウノマイシン（ダウノルピシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸ルビドマイシン、CERUBIDINE（登録商標））、デシタピン（DACOGEN（登録商標））、デクスラゾキサン（ZINECARD（登録商標））、DHAD（ミトキサントロン、NOVANTRONE（登録商標））、ドセタキセル（TAXOTERE（登録商標））、ドキシソルピシン（ADRIAMYCIN（登録商標））、RUBEX（登録商標））、エピルピシン（ELLENC（商標））、エストラムスチン（EMCYT（登録商標））、エトポシド（VP-16、エトポシドホスフェート、TOPOSAR（登録商標））、VEPESID（登録商標）、ETOPOPHOS（登録商標））、フロクスウリジン（FUDR（登録商標））、フルダラビン（FLUDARA（登録商標））、フルオロウラシル（クリーム）（CARAC（商標））、EFUDEX（登録商標）、FLUOROPLEX（登録商標））、ゲムシタピン（GEMZAR（登録商標））、ヒドロキシ尿素（HYDREA（登録商標））、DROXIA（商標）、MYLOCEL（商標））、イダルピシン（IDAMYCIN（登録商標））、イホスファミド（IFEX（登録商標））、イクサベピロン（IXEMPRA（商標））、LCR（ロイロクリスチン、ピンクリスチン、VCR、ONCOVIN（登録商標））、VINCASAR PFS（登録商標））、L-PAM（L-サルコリシン、メルファラン、フェニルアラニンマスタード、ALKERAN（登録商標））、メクロレタミン（塩酸メクロレタミン、ムスチン、ナイトロジェンマスタード、MUSTARGEN（登録商標））、メスナ（MESNEX（商標））、マイトマイシン（マイトマイシン-C、MTC、MUTAMYCIN（登録商標））、ネララビン（ARRANON（登録商標））、オキサリプラチン（エロキサチン（商標））、パクリタキセル（TAXOL（登録商標））、ONXAL（商標））、ペガスパルガーゼ（PEG-L-アスパラギナーゼ、ONCOSPAR（登録商標））、PEMETREXED（ALIMTA（登録商標））、ペントスタチン（NIPENT（登録商標））、プロカルバジン（MATULANE（登録商標））、ストレプトゾシン（ZANOSAR（登録商標））、テモゾロミド（TEMODAR（登録商標））、テニポシド（VM-26、VUMON（登録商標））、TESPA（チオホスホアミド、チオテパ、TSPA、THIOPLEX（登録商標））、トポテカン（HYCAMTIN（登録商標））、ビンブラスチン（ビンブラスチンスルフェート、ビンカロイコブラスチン、VLB、ALKABAN-AQ（登録商標））、VELBAN（登録商標））、ビノレルビン（ビノレルビンタルトレート、ナベルピン（登録商標））およびボリノスタット（ZOLINZA（登録商標））が挙げられる。

【0468】

別の実施形態では、多特異性分子は、生物製剤とともに投与される。がんの処置において有用な生物製剤は、当技術分野で公知であり、本発明の結合分子は、例えば、このような公知の生物製剤とともに投与され得る。例えば、FDAは、乳がんの処置のために以下の生物製剤を承認してきた：HERCEPTIN（登録商標）（トラスツズマブ、Genentech Inc.、カリフォルニア州、サウスサンフランシスコ、HER2陽性乳がんにおいて抗腫瘍活性を有するヒト化モノクローナル抗体）、FASLODEX（登録商標）（フルベストラント、AstraZeneca Pharmaceuticals、LP、デラウェア州、ウィルミントン；乳がんを処置するために使用されるエストロゲン受容体アンタゴニスト）、ARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール、AstraZeneca Pharmaceuticals、LP；アロマターゼ；エストロゲンを作製するために必要とされる酵素を遮断する非ステロイド性アロマターゼ阻害剤）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン、Pfizer Inc.、ニューヨーク州、ニューヨーク；乳がんの処置において使用される不可逆的ステロイド性アロマターゼ失活剤）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール、Novartis Pharmaceuticals、ニュージャージー州、イーストハノーバー；乳がんを処置するためにFDAによって承認された非ステロイド性アロマターゼ阻害剤）およびNOLVADEX（登録商標）（タモキシフェン、AstraZeneca Pharmaceutical s、LP；乳がんを処置するためにFDAによって承認された非ステロイド性抗エストロ

ゲン剤)。本発明の結合分子を組み合わせることができる他の生物製剤として以下がある：AVASTIN（登録商標）（ベバシズマブ、Genentech Inc.；血管新生を阻害するように設計された最初にFDAによって承認された療法）およびZEVALIN（登録商標）（イブリツモマブチウキセタン、Biogen Idec、マサチューセッツ州、ケンブリッジ；B細胞リンパ腫の処置のために現在承認されている放射標識されたモノクローナル抗体）。

【0469】

さらに、FDAは、結腸直腸がんの処置のために以下の生物製剤を承認してきた：AVASTIN（登録商標）；ERBITUX（登録商標）（セツキシマブ、ImClone Systems Inc.、ニューヨーク州、ニューヨークおよびBristol-Myers Squibb、ニューヨーク州、ニューヨーク；上皮成長因子受容体（EGFR）に対するモノクローナル抗体である）、GLEEVEC（登録商標）（メシル酸イマチニブ；タンパク質キナーゼ阻害剤）およびERGAMISOL（登録商標）（塩酸レバミソール、Janssen Pharmaceutica Products、LP、ニュージャージー州、タイタスビル；デュークスステージC結腸がんを有する患者において外科的切除後に5-フルオウラシルを組み合わせたアジュバント処置として1990年にFDAによって承認された免疫調節物質）。

【0470】

肺がんの処置のための、例示的生物製剤として、TARCEVA（登録商標）（エルロチニブHCL、OSI Pharmaceuticals Inc.、ニューヨーク州、メルヴィル；ヒト上皮成長因子受容体1（HER1）経路を標的とするように設計された小分子）が挙げられる。

【0471】

多発性骨髄腫の処置のための、例示的生物製剤として、VELCADE（登録商標）ベルケード（ボルテゾミブ、Millennium Pharmaceuticals、マサチューセッツ州、ケンブリッジ；プロテアソーム阻害剤）が挙げられる。さらなる生物製剤として、THALIDOMID（登録商標）（サリドマイド、Clegene Corporation、ニュージャージー州、ウォーレン；免疫調節剤であり、骨髄腫細胞の成長および生存を阻害する能力ならびに抗血管新生を含む複数の作用を有すると思われる）が挙げられる。

【0472】

さらなる例示的がん治療用抗体として、それだけには限らないが、3F8、アバゴボマブ（abagovomab）、アデカツムマブ、アフツズマブ、アラシズマブペゴール（alacizumab pegol）、アレムツズマブ（CAMPATH（登録商標）、MABCAMPATH（登録商標））、アルツモマブペンテテート（altumomab pentetate）（HYBRI-CEAKER（登録商標））、アナツモマブマフェナトックス（anatumomab mafenatox）、アンルキンズマブ（IMA-638）、アポリズマブ、アルシツモマブ（CEA-SCAN（登録商標））、バビツキシマブ、ベクツモマブ（LYMPHOSCAN（登録商標））、ベリムマブ（BENLYSTA（登録商標）、LYMPHOSTAT-B（登録商標））、ベシレソマブ（SCINTIMUN（登録商標））、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））、ビバツズマブメルタンシン、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブメルタンシン、カプロマブペンデチド（PROSTASCINT（登録商標））、カツマキシマブ（REMOVAB（登録商標））、CC49、セツキシマブ（C225、ERBITUX（登録商標））、シタツズマブボガトックス（citatumab bogatox）、シズツムマブ、クリバツズマブテトラキセタン、コナツムマブ、ダセツズマブ、デノスマブ（PROLIA（登録商標））、デツモマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ（PANOREX（登録商標））、エロツズマブ、エピツモマブシツキセタン（epitumomab cituxetan）、エピラツズマブ、エルツマソマブ（REXOMUN（登録商標））、エタラシズマブ、ファーレッツズマブ、フィギツムマブ、フレソリム

10

20

30

40

50

マブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブオゾガミシン（MYLOTARG（登録商標））、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブベドチン（glembatumumab vedotin）、イブリツモマブ（イブリツモマブチウキセタン、ZEVALIN（登録商標））、イゴボマブ（INDIMACIS-125（登録商標））、インテツムマブ、イノツズマブオゾガミシン、イピリムマブ、イラツムマブ、ラベツズマブ（CEA-CIDE（登録商標））、レクサツムマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マパツズマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、ナコロマブタフェナトックス（nacolomab tafenatox）、ナプツモマブエスタフェナトックス（naptumomab estafenatox）、ネシツムマブ、ニモツズマブ（THERACIM（登録商標）、THERALOC（登録商標））、ノフェツモマブメルペンタン（VERLUMA（登録商標））、オフアツムマブ（ARZERRA（登録商標））、オララツマブ、オポルツズマブモナトックス（oportuzumab monatox）、オレゴボマブ（OVAREX（登録商標））、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標））、ペムツモマブ（THERAGYN（登録商標））、ペルツズマブ（OMNITARG（登録商標））、ピンツモマブ、ブリツムマブ、ラムシルマブ、ラニビズマブ（LUCENTIS（登録商標））、リロツムマブ、リツキシマブ（MABTHERA（登録商標）、RITUXAN（登録商標））、ロバツムマブ、サツモマブペンデチド、シブロツズマブ、シルツキシマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン（AFP-CIDE（登録商標））、タプリツモマブパプトクス（taplitumomab paptox）、テナツモマブ、TGN1412、チシリムマブ（トレメリムマブ）、チガツズマブ、TNX-650、トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、トレメリムマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ベルツズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ（HUMASPECT（登録商標））、ザルツムマブ（HUMAX-EGFR（登録商標））およびザノリムマブ（HUMAX-CD4（登録商標））が挙げられる。

【0473】

他の実施形態では、多特異性分子は、ウイルス性がん治療剤と組み合わせて投与される。例示的ウイルス性がん治療剤として、それだけには限らないが、ワクシニアウイルス（vvDD-CDSR）、麻疹ウイルス、がん胎児性抗原発現性組換えワクシニアウイルス（TK-欠失およびGM-CSF）、セネカバレー（Seneca Valley）ウイルス-001、ニューカッスル（Newcastle）ウイルス、コクサッキーウイルスA21、GL-ONC1、EBNA1C末端／LMP2キメラタンパク質発現性組換え改変ワクシニアアンカラ（Ankara）ワクチン、がん胎児性抗原発現性麻疹ウイルス、G207腫瘍溶解性ウイルス、p53を発現する改変ワクシニアウイルスアンカラ（Ankara）ワクチン、OncovEX GM-CSF改変単純ヘルペス1ウイルス、鶏痘ウイルスワクチンベクター、組換えワクシニア前立腺特異的抗原ワクチン、ヒトパピローマウイルス16／18 L1ウイルス様粒子／AS04ワクチン、MVA-EBNA1／LMP2 Inj. ワクチン、四価HPVワクチン、四価ヒトパピローマウイルス（6、11、16、18型）組換えワクチン（GARDASIL（登録商標））、組換え鶏痘-CEA（6D）／TRICOMワクチン；組換えワクシニア-CEA（6D）-TRICOMワクチン、組換え改変ワクシニアアンカラ（Ankara）-5T4ワクチン、組換え鶏痘-TRICOMワクチン、腫瘍溶解性ヘルペスウイルスNV1020、HPV L1 VLPワクチンV504、ヒトパピローマウイルス二価（16および18型）ワクチン（CERVARIX（登録商標））、単純ヘルペスウイルスHF10、Ad5CMV-p53遺伝子、組換えワクシニアDF3／MUC1ワクチン、組換えワクシニア-MUC-1ワクチン、組換えワクシニア-TRICOMワクチン、ALVAC MART-1ワクチン、ヒトプレプロエンケファリン（NP2）を発現する複製欠陥型単純ヘルペスウイルスI型（HSV-1）ベクター、野生型レオウイルス、レオウイルス3型Dearing（REOLYSIN（登録商標））、腫瘍溶解性ウイルスHSV1716、エプスタイン-バーウイルス標的抗原をコードする組換え改変ワクシニアアンカラ（Ankara）（

10

20

30

40

50

MVA) ベースのワクチン、組換え鶏痘前立腺特異的抗原ワクチン、組換えワクシニア前立腺特異的抗原ワクチン、組換えワクシニア-B7.1 ワクチン、rAd-p53 遺伝子、Ad5-デルタ24RGD、HPVワクチン580299、JX-594 (チミジンキナーゼが欠失されたワクシニアウイルスおよびGM-CSF)、HPV-16/18 L1/AS04、鶏痘ウイルスワクチンベクター、ワクシニア-チロシナーゼワクチン、MED1-517 HPV-16/18 VLP AS04 ワクチン、単純ヘルペスウイルスTK99UNのチミジンキナーゼを含有するアデノウイルスベクター、HspE7、FP253/フルダラビン、ALVAC (2) 黒色腫マルチ抗原治療用ワクチン、ALVAC-hB7.1、カナリアポックス-hIL-12 黒色腫ワクチン、Ad-REIC/Dkk-3、rAd-IFN SCH 721015、TIL-Ad-Infγ、Ad-ISF35 およびコクサッキーウイルスA21 (CVA21、CAVATAK (登録商標)) が挙げられる。

【0474】

他の実施形態では、多特異性分子は、ナノ医薬品と組み合わせて投与される。例示的がんナノ医薬品として、それだけには限らないが、ABRAXANE (登録商標) (パクリタキセル結合型アルブミンナノ粒子)、CRLX101 (直線状シクロデキストリンベースのポリマーにコンジュゲートされたCPT)、CRLX288 (生分解性ポリマー、乳酸-グリコール酸共重合体にドセタキセルをコンジュゲートしている)、シタラビンリポソーム (リポソーム Ara-C、DEPOCYT (商標))、ダウノルビシンリポソーム (DAUNOXOME (登録商標))、ドキシソルビシンリポソーム (ドキシル (登録商標)、CAELYX (登録商標))、カプセル化されたダウノルビシンシトレートリポソーム (DAUNOXOME (登録商標)) およびPEG抗VEGFアプタマー (MACUGEN (登録商標)) が挙げられる。

【0475】

一部の実施形態では、多特異性分子は、パクリタキセルまたはパクリタキセル製剤、例えば、タキソール (登録商標)、タンパク質結合型パクリタキセル (例えば、アブラキサ (登録商標)) と組み合わせて投与される。例示的パクリタキセル製剤として、それだけには限らないが、ナノ粒子アルブミン結合型パクリタキセル (ABRAXANE (登録商標)、Abraxis Bioscienceによって市販されている)、ドコサヘキサエン酸結合型パクリタキセル (DHA-パクリタキセル、タキソプレキシン、Protargaによって市販されている)、ポリグルタミン酸結合型パクリタキセル (PG-パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX、Cell Therapeuticによって市販されている)、腫瘍によって活性化されるプロドラッグ (TAP)、ANG105 (3分子のパクリタキセルに結合されたアンギオペプ (Angiopep)-2、ImmunoGenによって市販されている)、パクリタキセル-EC-1 (erbB2を認識するペプチドEC-1に結合されたパクリタキセル; Liuら、Biopolymers (2007年) 87巻: 225~230頁を参照されたい) およびグルコースがコンジュゲートされたパクリタキセル (例えば、2'-パクリタキセルメチル2-グルコピラノシルスクシネート、Liuら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007年) 17巻: 617~620頁を参照されたい) が挙げられる。

【0476】

がんを処置するための例示的RNAiおよびアンチセンスRNA剤として、それだけには限らないが、CALAA-01、sig12D LODER (Local Drug Emitter) およびALN-VSP02が挙げられる。

【0477】

他のがん治療剤として、それだけには限らないが、サイトカイン (例えば、アルデスロイキン (IL-2、インターロイキン-2、PROLEUKIN (登録商標))、アルファインターフェロン (IFN-アルファ、インターフェロンアルファ、イントロン (登録商標) A (インターフェロンアルファ-2b)、ROFERON-A (登録商標) (イン

10

20

30

40

50

ターフェロンアルファ-2a))、エポエチンアルファ (PROCRIT (登録商標))、フィルグラスチム (G-CSF、顆粒細胞-コロニー刺激因子、NEUPOGEN (登録商標))、GM-CSF (顆粒細胞マクロファージコロニー刺激因子、サルグラモスチム、LEUKINE (商標))、IL-11 (インターロイキン-11、オブレリベキン、NEUMEGA (登録商標))、インターフェロンアルファ-2b (PEGコンジュゲート) (PEGインターフェロン、PEG-イントロン (商標)) およびペグフィルグラスチム (NEULASTA (商標))、ホルモン療法剤 (例えば、アミノグルテチミド (CYTADREN (登録商標))、アナストロゾール (ARIMIDEX (登録商標))、ビカルタミド (CASODEX (登録商標))、エキセメスタン (AROMASIN (登録商標))、フルオキシメステロン (HALOTESTIN (登録商標))、フルタミド (EULEXIN (登録商標))、フルベストラント (FASLODEX (登録商標))、ゴセレリン (ZOLADEX (登録商標))、レトロゾール (FEMARA (登録商標))、リュープロリド (ELIGARD (商標)、LUPRON (登録商標)、LUPRON DEPOT (登録商標)、VIADUR (商標))、メゲストロール (酢酸メゲストロール、MEGACE (登録商標))、ニルタミド (ANANDRON (登録商標))、NILANDRON (登録商標))、オクトレオチド (酢酸オクトレオチド、SANDOSTATIN (登録商標)、SANDOSTATIN LAR (登録商標))、ラロキシフェン (EVISTA (登録商標))、ロミプロスチム (NPLATE (登録商標))、タモキシフェン (NOVALDEX (登録商標)) およびトレミフェン (FARESTON (登録商標))、ホスホリパーゼA2阻害剤 (例えば、アナグレリド (AGRYLIN (登録商標))、生物学的応答モディファイヤー (例えば、BCG (THERACYS (登録商標)、TICE (登録商標)) およびダルベポエチンアルファ (ARANESP (登録商標))、標的療法剤 (例えば、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標))、ダサチニブ (SPRYCEL (商標))、デニロイキンジフチトクス (ONTAK (登録商標))、エルロチニブ (TARCEVA (登録商標))、エベロリムス (AFINITOR (登録商標))、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標))、メシル酸イマチニブ (STI-571、GLEEVEC (商標))、ラパチニブ (TYKERB (登録商標))、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)) およびSU11248 (スニチニブ、SUTENT (登録商標))、免疫調節性および抗血管新生剤 (例えば、CC-5013 (レナリドミド、REVLIMID (登録商標)) およびサリドマイド (THALOMID (登録商標))、糖質コルチコステロイド (例えば、コルチゾン (ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、ALACORT (登録商標)、HYDROCORT ACETATE (登録商標)、ヒドロコルトンホスフェートLANACORT (登録商標)、SOLU-CORTEF (登録商標))、デカドロン (デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、DEXASONE (登録商標)、DIODEX (登録商標)、HEXADROL (登録商標)、MAXIDEX (登録商標))、メチルプレドニゾロン (6-メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、DURALONE (登録商標)、MEDRALONE (登録商標)、MEDROL (登録商標)、M-PREDNISOL (登録商標)、SOLU-MEDROL (登録商標))、プレドニゾロン (DELTA-CORTEF (登録商標)、ORAPRED (登録商標)、PEDIAPRED (登録商標)、PRELONE (登録商標)) およびプレドニゾン (DELTASONE (登録商標)、LIQUID PRED (登録商標)、METICORTEN (登録商標)、ORASONE (登録商標)) およびビスホスホネート (例えば、パミドロン酸 (AREDEA (登録商標)) およびゾレドロン酸 (ZOMETA (登録商標)) が挙げられる。

【0478】

一部の実施形態では、多特異性分子は、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤) と組み合わせて使用される。例示的チロシンキナーゼ阻害剤として、それだけには限らないが、上皮成長因子 (EGF) 経路阻害剤 (例えば、上

10

20

30

40

50

皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤）、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）経路阻害剤（例えば、VEGFに対する抗体、VEGFトラップ、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤（例えば、VEGFR-1阻害剤、VEGFR-2阻害剤、VEGFR-3阻害剤））、血小板由来増殖因子（PDGF）経路阻害剤（例えば、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）阻害剤（例えば、PDGFR- β 阻害剤））、RAF-1阻害剤、KIT阻害剤およびRET阻害剤が挙げられる。一部の実施形態では、多特異性分子と組み合わせて使用される抗がん剤は、以下からなる群から選択される：アキシチニブ（AG013736）、ボスチニブ（SKI-606）、セジラニブ（RECENTIN（商標）、AZD2171）、ダサチニブ（SPRYCEL（登録商標）、BMS-354825）、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標））、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））、イマチニブ（Gleevec（登録商標）、CGP57148B、STI-571）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、TYVERB（登録商標））、レスタウルチニブ（CEP-701）、ネラチニブ（HKI-272）、ニロチニブ（TASIGNA（登録商標））、セマキサニブ（セマキサニブ、SU5416）、スニチニブ（SUTENT（登録商標）、SU11248）、トセラニブ（PALLADIA（登録商標））、バンデタニブ（ZACTIMA（登録商標）、ZD6474）、バタラニブ（PTK787、PTK/ZK）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））、リツキシマブ（RIUXAN（登録商標））、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標））、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標））、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））、ニロチニブ（TASIGNA（登録商標））、ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標））、アレムツズマブ（CAMPATH（登録商標））、ゲムツズマブオゾガミシン（MYLOTARG（登録商標））、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸ドビチニブ（TKI258、CHIR-258）、BIBW 2992（TOVOK（商標））、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120（VARGATEF（登録商標））、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ（AV-951）、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、ペリチニブ（EKB-569）、バンデタニブ（zactima）、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869（リニファニブ）、AEE788、AP24534（ポナチニブ）、AV-951（チボザニブ）、アキシチニブ、BAY 73-4506（レゴラフェニブ）、ブリバニブアラニネート（brivanib alaninate）（BMS-582664）、ブリバニブ（BMS-540215）、セジラニブ（AZD2171）、CHIR-258（ドビチニブ）、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、マシチニブ（AB1010）、MGCD-265、モテサニブニリン酸（AMG-706）、MP-470、OSI-930、塩酸パゾパニブ、PD173074、トシル酸nソラフェニブ（Bay 43-9006）、SU 5402、TSU-68（SU6668）、バタラニブ、XL880（GSK1363089、EXEL-2880）。選択されるチロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはソラフェニブから選択される。一実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブである。

【0479】

一実施形態では、多特異性分子は、抗血管新生剤または血管標的化薬剤または血管破壊剤のうち1つまたは複数と組み合わせて投与される。例示的抗血管新生剤として、それだけには限らないが、中でも、VEGF阻害剤（例えば、抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ）、VEGF受容体阻害剤（例えば、イトラコナゾール）、細胞増殖（proliferation）および／または内皮細胞の遊走の阻害剤（例えば、カルボキシアミドトリアゾール、TNP-470）、血管新生刺激物質の阻害剤（例えば、スラミン）が挙げ

10

20

30

40

50

られる。血管標的化薬剤（VTA）または血管破壊剤（VDA）は、がん腫瘍の脈管構造（血管）に損傷を与え、中心壊死を引き起こすように設計される（例えば、Thorpe, P. E. (2004年) Clin. Cancer Res. 10巻：415～427頁に概説される）。VTAは、小分子であり得る。例示的小分子VTAとして、それだけには限らないが、微小管不安定化薬（例えば、コンブレタスタチンA-4リン酸二ナトリウム（CA4P）、ZD6126、AVE8062、Oxi 4503）およびバジメザン（ASA404）が挙げられる。

【0480】

免疫チェックポイント阻害剤

他の実施形態では、本明細書において記載される方法は、多特異性分子と組み合わせた免疫チェックポイント阻害剤の使用を含む。方法は、*in vivo*で治療プロトコールにおいて使用され得る。

【0481】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、チェックポイント分子を阻害する。例示的チェックポイント分子として、それだけには限らないが、CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、TIM3、LAG3、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3（CD276）、B7-H4（VTCN1）、HVEM（TNFRSF14またはCD270）、BTLA、KIR、MHCクラスI、MHCクラスII、GAL9、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1およびA2aRが挙げられる。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Pardoll. Nat. Rev. Cancer 12. 4 (2012年)：252～64頁を参照されたい。

【0482】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、例えば、抗PD-1抗体、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはピディリズマブである。ニボルマブ（MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538またはBMS-936558とも呼ばれる）は、PD1を特異的に阻害する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。例えば、US8,008,449およびWO2006/121168を参照されたい。ペムブロリズマブ（ランプロリズマブ、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはキイトルーダ（登録商標）とも呼ばれる；Merck）は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。例えば、Hamid, O. (2013年) New England Journal of Medicine 369巻（2号）：134～44頁、US8,354,509およびWO2009/114335を参照されたい。ピディリズマブ（CT-011またはCure Techともよばれる）は、PD1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。例えば、WO2009/101611を参照されたい。一実施形態では、PD-1の阻害剤は、それと実質的に同一または同様の配列、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはピディリズマブの配列と少なくとも85%、90%、95%同一である、またはそれより高い配列を有する抗体分子である。さらなる抗PD1抗体、例えば、AMP514（Amplimmune）は、例えば、US8,609,089、US2010028330および／またはUS20120114649に記載されている。

【0483】

一部の実施形態では、PD-1阻害剤は、イムノアドヘシン、例えば、定常領域（例えば、重鎖のFc領域）に融合されているPD-1リガンド（例えば、PD-L1またはPD-L2）の細胞外／PD-1結合部分を含むイムノアドヘシンである。実施形態では、PD-1阻害剤は、AMP-224（例えば、WO2011/066342およびWO2010/027827に記載されるB7-DCIg）であり、B7-H1とPD-1の間の相互作用を遮断するPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。

【0484】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1阻害剤、例えば、抗体分子である。一部の実施形態では、PD-L1阻害剤は、YW243.55.S70、MPD

10

20

30

40

50

L3280A、MEDI-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105である。一部の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MSB0010718C（A09-246-2とも呼ばれる；Merck Serono）であり、PD-L1に結合するモノクローナル抗体である。例示的ヒト化抗PD-L1抗体は、例えば、WO2013/079174に記載されている。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体、例えば、YW243.55.S70である。YW243.55.S70抗体は、例えば、WO2010/077634に記載されている。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、MDX-1105（BMS-936559とも呼ばれる）であり、例えば、WO2007/005874に記載されている。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、MDPL3280A（Genentech/Roche）であり、PD-L1に対するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。例えば、米国特許第7,943,743号および米国特許公開第20120039906号を参照されたい。一実施形態では、PD-L1の阻害剤は、それと実質的に同一のまたは同様の配列、例えば、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105の配列と少なくとも85%、90%、95%同一の、またはそれよりも高い配列を有する抗体分子である。

【0485】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2阻害剤、例えば、AMP-224（PD1とB7-H1の間の相互作用を遮断するPD-L2 Fc融合可溶性受容体である）である。例えば、WO2010/027827およびWO2011/066342を参照されたい。

【0486】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG-3阻害剤、例えば、抗LAG-3抗体分子である。実施形態では、抗LAG-3抗体は、BMS-986016（BMS986016とも呼ばれる；Bristol-Myers Squibb）である。BMS-986016および他のヒト化抗LAG-3抗体は、例えば、US2011/0150892、WO2010/019570およびWO2014/008218に記載されている。

【0487】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体分子であり、例えば、米国特許第8,552,156号、WO2011/155607、EP2581113および米国特許公開第2014/044728号に記載されている。

【0488】

実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体分子である。例示的抗CTLA-4抗体として、トレメリムマブ（Pfizer製のIgG2モノクローナル抗体、以前は、チシリムマブ、CP-675,206としても知られている）およびイピリムマブ（MDX-010、CAS番号477202-00-9とも呼ばれる）が挙げられる。他の例示的抗CTLA-4抗体は、例えば、米国特許第5,811,097号に記載されている。

【実施例】

【0489】

以下の実施例は、例証的であることが意図され、決して限定することを意味するものではない。

実施例1

多数のαCCR2/αCSF1R二特異性抗体分子の生成

1. プラスミドの構築。

【0490】

タンパク質配列をコードするDNAを、*Cricetulus griseus*での発現に最適化し、合成し、Gatewayクロニングを使用してpCDNA3.4-TO

10

20

30

40

50

PO (Life Technologies A14697) にクローニングした。すべての構築物は、Ig カッパリーダー配列 (ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGGA (配列番号115)、METDTLLLVVLLLVVPGSTG (配列番号116)) を含有した。使用した核酸配列は表1で示される。

【0491】

【表23-1】

表1: 抗体の例示的な核酸配列

配列番号	説明	核酸配列
配列番号 1	αCCR2 MC12 VH	CAGGTCCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGACTGGTTACGCCCTCTCAGACCCCTGTCTGACCTGTACCGGTGTCGGGCTTCTCCCTGACCGACTTCTCTGTGCACTGGGTCCGACAGCCTCCAGGCAAGGACTGGAATGGATGGGCAAGAAATCAGATCCGAGGGCAACACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGTCCCGGCTGTCTATCAGCAGAGACACCTCCAAGAGCCAGGTGTTCTGAAGATGAACCTCTGACAGCGAGGACACCGCCATCTATTCTGACCCAGAGGCGCATCCTCGGCTTCGGCTATTGGGGACAGGGCGTGATGGTACCCGTTAGCTCT
配列番号 2	αCCR2 MC12 VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGTCCGTGTCTGTGACCCCTGGCGAGTCTGCCTCCATCTCCTGCAGATCCTCCAAGAGCCTGCTGCACTTCAAGGCAATCAGCTTCGTGTACTGGTATCTGCAGAAAGCCCGCCAGTCTCCTCAGTGTGTATCTTCAGAAATGTCAGCCTGGCCTCTGGCGTGGCCGATAGATTCTTGGCTCCGGCTCCGAGACAGACTTCAACCTGAAGATCTCCAGAGTGAAGCCGAGGACGTGGGCACCTACTATTGTGGCCAGCTGCTGGAAAAACCCTACACCTTTGGCGCTGGCACCAAGCTGGAAGTGAAG
配列番号 3	R2b CH1	GCTCAGACCACCGCTCCTAGCGTGTACCCTTTGGCTCCTGGCTGTGGCGACACACCTCTTCTACAGTGACCTGGGCTGTCTGGTCAAGGGCTACTTTCCTGGGCTGTGACCGTGACCTGGAACTCTGTGCGCTGTCTCCGACGTGCACACCTTTCAGCTGTGCTGCAGTCCGGCCTGTACACCTGACATCCTCCGTGACCTTTCACCTGGCCTAGCCAGACCGTGACATGCAATGTGGCTCACCTGCCTCCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAGTGGAAACGGCGG
配列番号 4	R2b CL	AGAGCTGACGCTGCCCTACCGTGTCTATCTCCCTCCATCCATGGAACA GCTGACCTCTGGCGGAGTACCGTCTGTGCTTCGTGAACAACCTTCTACCCTCGGGACATCTCCGTGAAGTGGAAGATCGACGGCTCTGAGCAGCGAGATGGCGTGTGGATTCTGTGACCGACCGAGTCCAAGGACAGCACCTAC TCCATGTCTAGCACCTGAGCCTGACCAAGGTGGAATACGAGCGGCACAACCTGTATACCTGCGAGGTGTGACAAAGACCTCCAGCTCTCCCGTGGTCAAGTCTTCAACCGGAACGAGTGC
配列番号 5	αmCSF1R VH	CAGTCCAGTTGCAGCAGTCTGGCGCTGAGCTGGTCAAGCCTGGATCCTCCGTGAAGATCTCCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTCACTCCAACTTCATGCACTGGATCAAGCAGCAGCCCGCAACGGCCTGGAATGGATCGGATGGATCTATCCTGGCGACGGGACCGAGTACAACCAAGATTCAACGGCAAGGCTACCCTGACCGCGACAAGTCTCTTCCACCGCTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCGGTGACTTCTGCGCCGTGAATTATGGCGGCTACGTGCTGGATGCTTGGGGCCAAGGCGCTTCTGTGACAGTGTCTCT
配列番号 6	R2a CH1	GCCGAGACAACCGCTCCTAGCGTTTACCCTCTGGCTCCTGGCACAGCCCTGAAGTCCAACCTATAGGTACCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGGCTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGACCTGGAACCTCTGGTCTGTCTAGCGGCGTGACACCTTTCAGCTGTGCTGCAGAGCGGCCTGTACACCTGACATCTAGCGTGACCGTGCCTTCCAGCACCTGGTCTAGTCAAGGCTGTGACCTGCAACGTGGCCATCCTGCCCTCTTCTACCAAGGTGACAAAGAAATCGTGCCAGAGAGTGCAAC
配列番号 7	αmCSF1R VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTACCACCATGGCTGCTAGCCCTGGCGAGAAAGTGACAATTACCTGCCGGGCTCCTCCTCCACCACTACATGTCTGGTATCAGCAGAAAGTCCGGCGCTCTCCTAAGCCTTGGATCTACGAGACATCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCTCCTACAGCTTCAACATCTCCAGCATGGAACAGAGGACGCGGCCACCTACTACTGCCACCAAGTGGTCACTACCCCTCTGACCTTTGGCAGCGGACCAAGCTGGAATCAAG
配列番号 8	R2a CL	AGAGCTGACGCGCTCCTACCGTGTCTATCTTCCCTCCATCCATGGAACA GCTGACCTCCGGCGGAGCTACCGTCTGTGTTTCGTGAACAACCTTCTACCCTCGGGACATCTCCGTGAAGTGGAAGATCGACGGCTCTGAGCAGCGAGATGGCGTGTGGATTCTGTGACCGACCGAGTCCAAGGACAGCACCTACTCCATGTCTAGCACCTGAGCCTGACCAAGGTGGAATACGAGCGGCACAACCTGTATACCTGCGAGGTGGTGACAAGACCTCCAGCTCTCCCGTGGTCAAGTCTTCAACCGGAACGAGTGC
配列番号 9	mFc ノブ	ACCATTAAGCCTTGTCTCCATGCAAGTGCCCGCTCCTAATCTGCTCGGAGGCCCTTCCGTGTTCTATCTTCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCTCCCTGTCTCTATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCGAGGATGATCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGACACCGCTCAGACCCAGACACAGAGAGGACTACAACCTTACCCTGAGAGTGGTGTCTGCCCTGCCTATCCAGCATCAGGACTGGATGTCCGGCAAGAA TTCAAGTGCAAGGTGAACAACAAGGACCTGCCTGCTCCAATCGAGCGGACCATCTCTAAGCCTAAGGGCTCTGTGAGGGCCCTCAGGTGTACGTTCTGCTCTTGGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACACTGTGGTGCAATGGTACAGACTTCAATGCCCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACAA

【0492】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

		CGGCAAGACCGAGCTGAACTACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTACTTCATGTACTCCAAGCTGCGCGTCGAGAAGAAGAACT GGGTGCGAGAGAACTCCTACTCCTGCTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGCA CAATCACCACACCACCAAGTCCTTCTCTCGGACCCCTGGCAAG
配列番号 10	mFc ホール	ACCATCAAGCCCTGTCTCCATGCAAGTGCCCCGCTCCTAATCTGCTCGG AGGCCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGATGA TCTCCCTGTCTCCTATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCGAGGAT GATCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGCACA CCGCTCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCCCTGAGAG TGGTGTCTGCCCTGCCAATCCAGCACCAAGGATTGGATGTCCGGCAAAGA ATTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGACCTGCCTGCTCCAATCGAGCGG ACCATCTCTAAGCCTAAGGGCTCTGTGCGGGCTCCCCAAGTTTGTGTTCT GCCTCCACCTGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACCCTGTCTTGT GCCGTGACCGACTTCATGCCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACA ATGGCAAGACCGAGCTGAACTACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTACTTTCATGGTGTCTAAGCTGCGCGTCGAGAAGAAGAAC TGGGTGCGAGAGAACTCCTACTCCTGCTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGC ACAATCACCACACCACCAAGTCCTTCTCTCGGACCCCTGGCAAG
配列番号 11	ohCCR2 プロザリズマブ VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTAAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTACCTTCTCCGCCTACGCCA TGAAGTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTCGGAAG AATCCGGACCAAGAACAACAACACTACGCCACCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGAACACCCCTGTACC TGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CACCTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTT TCTTCCGCCTCCACCAAGGGACCTTCTGTGTTTCTCTGGCTCCCTCCAG CAAGTCTACCTCTGGTGGAAACAGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGG
配列番号 12	hCH1	GCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTC TACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTC CTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTG CACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCTGTCTCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAA TGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCC AAGTCCTGC
配列番号 13	hFc ノブ	GATAAGACCCACACATGTCCTCCATGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCG GACCTTCCGTGTTCTGTTCCTTCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATC AGCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGG ATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG TACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAA CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAACCTCAGGTGTACACACT GCCTCCCTGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGC CTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCA ACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACAG CGACGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGAGCCGG TGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAAGTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAA
配列番号 14	ohCCR2 プロザリズマブ VL	GACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGTCTCTGCCCGTGACATTGGGAC AGCCTGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTCTCAGTCCCTGCTGGACTCTGAC GGCAAGACCTTCTGAACTGGTTCAGCAGCGGCCTGGCCAGTCTCCTA GAAGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGGATTCTGGCGTGGCCGACAG ATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAG TGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTTGGCAGGGCACCCACTT TCCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGTGGAAATCAAG

10

20

30

40

【0 4 9 3】

【表 2 3 - 3】

配列番号 15	hCL (カッパ)	AGAACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCA GCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTCCTGCTCAACAACCTTCTACC CTCGGGAAGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGA CCAAGTCCTCAACCGGGGCGAGTGC
配列番号 16	ohCCR2 D1 VH	GAAGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCGGCTACCAC ATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAAATGGATGGGCT GGATCAACCCCAACTCCGGCGTGACCAATACGCCCAGAAATCCAGGG CAGAGTGACCATGACCAGAGACACCTCCATCAACACCGCCTACATGGAA CTGTCCCGGCTGAGATTGACGACACCGACGTGTACTACTGTGCCACCG GCGGCTTTGGCTATTGGGGAGAGGGAACACTGGTCACCGTGTCTCTCC
配列番号 17	ohCCR2 D1 VL	CTGCCCGTGTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAGACAGA CCGCCACACTGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAGGG CGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACAGCCTCCAAGCTGCTGTCC TACCGGAACCACAACAGACCTAGCGGCGTGTCCGAGCGTTTCAGCCCTT CTAGATCTGGCGACACCTCCAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGA GGACGAGGCCGACTACTATTGTCTGGCCTGGGACAGCTCCCTGCGGGCC TTTGTITTTGGCACCGGCACCAAGCTGACCGTGCTG
配列番号 18	hCL (ラムダ)	GGACAACCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGA GGAAGTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTT ACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATGGATCTCCTGTGAA GGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAACAACAATAC GCCGCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAAGTCCACCG GTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACC GTGGCTCCTACCGAGTGCTCC
配列番号 19	ohCCR2 42G7 VH	CAGGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTCTCCAGCTACTAC ATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGATTGGAGTGGATGGGCA TCATCAACCCCTCTGGCGGCAACACCTCTTACGCCCAGAAATCCAGGG CAGAGTGACCATGACCAGAGACACCTCCACCAGCACCCTGTACATGGAA CTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAG GCGGATACCAGCTGCCTCAGCGTAGAGCCAGAGCCTTCGATATGTGGGG CCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCTCT
配列番号 20	ohCCR2 42G7 VL	GCCATCAGAATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACATTGGGCC AGCCTGCCTCTATCTCCTGCACCTCCTCTCAGTCTCTGGTGTACAGAGAT GGCACCACCTACCTGAAGTGGTTCCAGCAGAGGCCCTGGCCAGTCTCCTA GACGGCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGAGACTCTGGCGTGCCCGACAG ATTACCGGCTCTGGCTCTGGCACCAATTACCCCTGACCATCTCCAGAG TGGAAGCCGAGGACGTGGGCATCTACTACTGTATGCAGGGCACCCACTG GCCTCTGACCTTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAATCAAG
配列番号 21	ohCCR2 43G12 VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCCTCTGGCTTCACCTTCTCCGACTACTGG ATGTCTTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGCGCA ACATCAAGAAAGACGGCTCCGTGAAGTACTACGTGGACTCCGTGAAGGG CAGATTACCATCTCTCGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAT TCGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACAGTGTCTCT
配列番号 22	ohCCR2 43G12 VL	CAGGCTGGCTTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAGACAGA CCGCCACACTGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAGGG CGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACATCTCCAAGCTGCTGTCTCT ACCGGAACAACAACAGAGCCTCCGGCATCTCCGAGCGGCTGTCTGCTTC TAGATCCGGCAATACCGCCAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGAG

10

20

30

40

【0 4 9 4】

50

【表 2 3 - 4】

		GACGAGGCCGACTACTATTGCCTGACCTGGGACTCCTCTCTGTCCGTGGT GGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTG
配列番号 23	ohCSF1R エマクツズマブ VH	CAGGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGCTACGAC ATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAAATGGATGGGCG TGATCTGGACCGATGGCGGCACCAATTACGCCCAGAACTGCAGGGCAG AGTGACCATGACCACCGACACCTCTACCTCCACCGCCTACATGGAACTG CGGTCCCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGATC AGCGGCTGTACTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTGTCTCT
配列番号 24	ohCSF1R エマクツズマブ VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCCGAGGACGTGAACACCTACGTG TCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGTGTATCTACG CCGCCTCTAACAGATACACCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCCCTCAGCTACCCACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAG
配列番号 25	hFc ホール	GATAAGACCCACACCTGTCTCCCTGCCCTGCCCTGAACTGCTGGGCGG ACCTAGCGTGTTCCTGTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGA TCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGTGGAAGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAAC CATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCTCAGGTCTGCACCTGTG CCTCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCG CCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCTGGTGTCCAACTGACCGTGGAACAAGAGCCGGT GGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAA
配列番号 26	ohCSF1R カピラリズムマブ VH	CAGGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCTCCT CCGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCGACAACCTAC ATGATCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATGGGCG ACATCAACCCTTACAACGGCGGCACCACTTCAACCAGAAATTCAAGGG CAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAA CTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAG AGTCCCCTTACTTCTCCAACCTGTACGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGC ACACTGGTCACAGTGTCTCT
配列番号 27	ohCSF1R カピラリズムマブ VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGA GAGAGCTACCCTGTCTTGCAAGGCTTCTCAGTCCGTGGACTACGACGGC GACAACTACATGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGAC TGCTGATCTACGCCGCCTCCAACCTGGAATCTGGCATCCCCGCTAGATTCT TCCGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCACCTGTCCAACGAGGACCTGT CCACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

【0 4 9 5】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2. ORF を構築するために使用した配列。

全長	可変	定常	Fc
配列番号 28	配列番号 1	配列番号 3	配列番号 9
配列番号 29	配列番号 2	配列番号 4	
配列番号 30	配列番号 5	配列番号 6	配列番号 10
配列番号 31	配列番号 7	配列番号 8	
配列番号 32	配列番号 11	配列番号 12	配列番号 13
配列番号 33	配列番号 14	配列番号 15	
配列番号 34	配列番号 16	配列番号 12	配列番号 13
配列番号 35	配列番号 17	配列番号 18	
配列番号 36	配列番号 19	配列番号 12	配列番号 13
配列番号 37	配列番号 20	配列番号 15	
配列番号 38	配列番号 21	配列番号 12	配列番号 13
配列番号 39	配列番号 22	配列番号 18	
配列番号 40	配列番号 23	配列番号 12	配列番号 25
配列番号 41	配列番号 24	配列番号 15	
配列番号 42	配列番号 26	配列番号 12	配列番号 25
配列番号 43	配列番号 27	配列番号 15	

【 0 4 9 6 】

【表 2 5 - 1】

表3. ORFの核酸配列。

	核酸配列
配列番号 28	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTCCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGACTGGTTCAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCT GACCTGTACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACCGACTTCTCTGTGCACTGGGTCCGACAGCC TCCAGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCAGAATCAGATCCGAGGGCAACACCGACTAC AACAGCGCCCTGAAGTCCCGGCTGTCTATCAGCAGAGACACCTCCAAGAGCCAGGTGTT CCTGAAGATGAACTCCCTGCAGACCGAGGACACCGCCATCTATTTCTGCACCAGAGGCG ACATCCTCGGCTTCGGCTATTGGGGACAGGGCGTGATGGTCACCGTTAGCTCTGCTCAG ACCACCGTCTCTAGCGTGTACCCTTTGGCTCCTGGCTGTGGCGACACCACCTCTTCTACA GTGACCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGGCTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGACCTGGAAC TCTGGTGGCCCTGTCTCCGACGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCGGCCTGTAC ACCCTGACATCCTCCGTGACCTCTTCCACCTGGCCTAGCCAGACCGTGACATGCAATGTG GCTCACCTGCCTCCAGCACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACGGCGGACCATTAAGC CTGTCTCCATGCAAGTGCCCGCTCCTAATCTGCTCGGAGGCCCTTCCGTGTTTCATCTT TCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCTCCCTGTCTCCTATCGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGTGTCCGAGGATGATCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGG AAGTGACACCGCTCAGACCCAGACACAGAGAGGACTACAACCTTACCCTGAGAGT GGTGTCTGCCCTGCCTATCCAGCATCAGGACTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGCA AAGTGAACAACAAGGACCTGCCTGTCCAATCGAGCGGACCATCTCTAAGCCTAAGGGC TCTGTGAGGGCCCTCAGGTGTACGTTCTGCCTCCTTGGGAGGAAGAGATGACCAAGAA ACAAGTGACACTGTGGTGCATGGTACAGACTTCATGCCCAGGACATCTACGTGGAAT GGACCAACAACGGCAAGACCGAGCTGAACTACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTACTTCATGTACTCCAAGCTGCGCGTCGAGAAGAAGAACTGGGTCGAGA GAAACTCCTACTCCTGTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGCACAATCACCACACCACCAAG TCCTTCTCTCGGACCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 29	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACCGG CGACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGTCCGTGTCTGTGACCCCTGGCGAGTCTGCCTC CATCTCCTGCAGATCCTCCAAGAGCCTGCTGCACTTCAAGGGCATCACCTTCGTGTACTG GTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTCAGCTGCTGATCTTCAGAATGTCCAGCCTGGC CTCTGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCCGGCTCCGAGACAGACTTCACCTGAAGAT CTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCACCTACTATTGTGGCCAGCTGCTGGAAAACC CCTACACCTTTGGCGCTGGCACCAAGCTGGAAGTGAAGAGAGCTGACGCTGCCCCCTACC GTGTCTATCTTCCCTCCATCCATGGAACAGCTGACCTCTGGCGGAGCTACCGTCTGTGTG TTCGTGAACAACCTTCTACCTTCGGGACATCTCCGTGAAGTGAAGATCGACGGCTCTGA GCAGCGAGATGGCGTGCTGGATTCTGTGACCGACAGGACTCCAAGGACAGCACCTACT CCATGTCTAGCACCTGAGCCTGACCAAGGTGGAATACGAGCGGCACAACCTGTATACC

【 0 4 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

	TGCGAGGTGGTGCACAAGACCTCCAGCTCTCCCGTGGTCAAGTCCTTCAACCGGAACGA GTGCTGATGA
配列番号 30	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTCCAGTTGCAGCAGTCTGGCGCTGAGCTGGTCAAGCCTGGATCCTCCGTGAAGA TCTCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTCCAACCTTCATGCACTGGATCAAGCAGC AGCCCGCAACGGCCTGGAATGGATCGGATGGATCTATCCTGGCGACGGCGACACCGA GTACAACAGAAAGTTCAACGGCAAGGCTACCTGACCGCCGACAAGTCCTCTTCCACCG CTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTAATTCTGCGCCGTGA ATTATGGCGGCTACGTGCTGGATGCTTGGGGCCAAGGCGCTTCTGTGACAGTGTCTCTG CCGAGACAACCGCTCCTAGCGTTTACCCTCTGGCTCCTGGCACAGCCCTGAAGTCCAAC CTATGGTCACCTGGGCTGCCTGGTCAAGGGCTACTTCTGAGCCTGTGACCGTGACCT GGAACCTGCTGCTCTGTCTAGCGGGCTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGCAGAGCGGCC TGACACCTGACATCTAGCGTGACCGTGCTTCCAGCACCTGGTCTAGTCAGGCTGTGA CCTGCAACGTGGCCCATCCTGCCTCTTCTACCAAGGTGGACAAGAAAATCGTGGCCAGA GAGTGCAACACCATCAAGCCCTGTCTCCATGCAAGTGCCCGCTCCTAATCTGCTCGGA GGCCCTTCCGTGTTTCTTCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCTCCCTGTCT CCTATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGATGATCCTGACGTGCAGATCAG TTGGTTCTGTGAACAACGTGGAAGTGACACCGCTCAGACCCAGACACACAGAGAGGACT ACAACAGCACCTGAGAGTGGTGTCTGCCCTGCCAATCCAGCACACAGGATTGGATGTCC GGCAAAGAATTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGACCTGCCTGCTCCAATCGAGCGGA CCATCTCTAAGCCTAAGGGCTCTGTGCGGGCTCCCAAGTTTGTGTTCTGCTGCCCTC AGGAAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACCTGTCTTGTGCCGTGACCGACTTCATGCCC GAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACAATGGCAAGACCGAGCTGAACTACAAGAACA CCGAGCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTCATGGTGTCTAAGCTGCGCGTCGAGA AGAAGAACTGGGTCGAGAGAACTCCTACTCCTGCTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGCAC AATCACCAACCAAGTCCTTCTCTCGGACCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 31	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTACCACCATGGCTGCTAGCCCTGGCGAGAAAGTGA CAATTACCTGCGGGGCTCCTCCTCCACCAACTACATGTCTGGTATCAGCAGAAAGTCCG GCGCCTCTCCTAAGCCTTGGATCTACGAGACATCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCCGATA GATTTTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCTCCTACAGCTTACCATCTCCAGCATGGAACAG AGGACGCCGCCACCTACTACTGCCACCGTGGTTCATCTACCCCTCTGACCTTTGGCAGCG GCACCAAGCTGGAATCAAGAGAGCTGACGCCGCTCCTACCGTGTCTATCTTCCCTCCAT CCATGGAACAGCTGACCTCCGGCGGAGCTACCGTCTGTGTTTCTGTGAACAACCTTCTACC CTCGGGACATCTCCGTGAAGTGGAAGATCGACGGCTCTGAGCAGCGAGATGGCGTGCTG GATTTCTGTGACCGACCGAGTCCAAGGACAGCACCTACTCCATGTCTAGCACCCCTGAG CCTGACCAAGGTGGAATACGAGCGGCACAACCTGTATACCTGCGAGGTTGGTGCACAAG ACCTCCAGCTCTCCCGTGGTCAAGTCCTTCAACCGGAACGAGTGCTGATGA
配列番号 32	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTAAGCCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGCTTGTGCGGCTTCTGGCTTCACTTCTCCGCCTACGCCATGAACTGGGTCCGACAGG CTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGCGAAGAATCCGGACCAAGAACAACAACCTACGC CACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCTCGGGACGACTCCAAGA ACACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCACCTTCTACGGCAATGGCGTGTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTTTCTTCCGCC TCCACCAAGGGACCTCTGTGTTTCTCTGGCTCCCTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGA ACAGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGG AACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCAGCTGTGCTGCAGTCCCTCTGGC CTGTACTCTGTCTCGTCCGTGACCGTGCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCA AGTCTGCGACAAGACCCACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTCGGCCGA CCTTCCGTGTTCTGTTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCT GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCTATCGAAAAGACCA

【0 4 9 8】

10

20

30

40

50

【表 25-3】

	TCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGG GAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACC CCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAG TCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA TCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 33	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGTCTCTGCCCGTGACATTGGGACAGCCTGCCTC CATCTCCTGCAAGTCTCTCAGTCCCTGCTGGACTCTGACGGCAAGACCTTCTGAACTG GTTCCAGCAGCGGCTGGCCAGTCTCCTAGAAGGCTGATCTACCTGGTGTCCAAGCTGG ATTCTGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGA TCTCCAGAGTGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTTGGCAGGGCACCCACTTT CCATACACCTTCGGCCAGGGCACCAGACTGGAATCAAGAGAACCCTGGCCGCTCCTTC CGTGTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCTGTG CCTGCTGAACAACCTTCTACCCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTAC AGCCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCG AGTGCTGATGA
配列番号 34	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGAAGTGCAGCTGGTTCACTGTGGCGCGGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACC GGCTACCACATGCACTGGGTCCGACAGG CTCCAGGACAAGGCTTGAATGGATGGGCTGGATCAACCCCAACTCCGGCGTGACAAA TACGCCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATGACCAGAGACACCTCCATCAACACCGC CTACATGGAAGTGTCCCGGCTGAGATTGACGACACCGACGTGTACTACTGTGCCACCG CGGCTTTGGCTATTGGGAGAGGGGAACACTGGTACCGTGTCTCCGCTTCTACCAAG GGACCCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGTGAACAGCTGCT CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAAGTCTGGC GCTCTGACATCCGGCGTGACACCTTTCAGCTGTGCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCT CTGTCTCCGTGCTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAT GTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCCCTGCG ACAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCTGTGT TCTGTTTCTCTCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCT ACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGGAAGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACAC AGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 35	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACTGCCCGTGTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAGACAGACCGCCACAC TGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAGGGCGCTGCCTGGTTGCAGCAG CATCAGGGACAGCCTCCAAAGCTGTCTGCTACCGGAACCACAACAGACCTAGCGGCGT GTCCGAGCGGTTACGCCCTTCTAGATCTGGCGACACCTCCAGCCTGACCATCACTGGACT GCAGCCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTCTGGCCTGGGACAGCTCCCTGCGGGCCT TTGTTTTTGGCACCGGCACCAAGCTGACCGTGTGCGGACAACCTAAGGCCAATCCTACC GTGACACTGTTCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTG CCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATGGATCTCC TGTAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAACAACAATACGCCG CCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGAAGTCCCAACCGGTCTACAGCTGCC AAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTCTCTGA TGA

10

20

30

40

【0499】

【表 25-4】

配列番号 36	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTGCAGCTGGTTCACTGTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGG TGTCTTGAAGGCTTCCGGCTACACCTTCTCCAGCTACTACATGCACTGGGTCCGACAGG CCCTGGACAAGGATTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCTCTGGCGGCAACACCTCT TACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCAGAGACACCTCCACCAGCACCGT GTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAG CGGATACAGCTGCCTCACGGTAGAGCCAGAGCCTTCGATATGTGGGGCCAGGGCACA ATGGTCACCGTGTCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCA GCAAGTCCACATCCGGTGGAAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCT GAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATTTCCA GCTGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGCT CTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCACCATGTCTGCT TCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCCCT GATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACC CAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC TGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTT ACACCCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTC GTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGA GAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTCTCTGTACTC CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAG TGATGA
配列番号 37	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACCGG CGCCATCAGAATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACATTGGGCCAGCCTGCCTC TATCTCTGACCTCCTCTCAGTCTCTGGTGTACAGAGATGGCACCACCTACCTGAACTG GTTCCAGCAGAGGCTTGGCCAGTCTCCTAGACGGCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGAG ACTCTGGCGTGGCCGACAGATTACCCGGCTCTGGCTCTGGCACCACATTCACCTTGACCA TCTCCAGAGTGGAAAGCCGAGGACGTGGGCATCTACTACTGTATGCAGGGCACCACCTGG CCTCTGACCTTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCTTC CGTGTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCTGTG CCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTAC AGCCTGTCTCCACACTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCG AGTGTCTGATGA
配列番号 38	ATGGAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTTCTGTGTGGCCTCTGGCTTACCTTCTCCGACTACTGGATGTCTTGGGTCCGACAGG CTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGCGCAACATCAAGAAAGACGGCTCCGTGAACTAC TACGTGGACTCCGTGAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGACAACGCCAAGAACCTCCCT GTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGAT TCGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACAGTGTCTCTGTCTTCTACCAAGGGACCC AGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGC TGCTTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTG ACATCTGGCGTGCACACCTTTCAGCTGTGCTGACGTCTTCCGGCCTGTACTCTCTGTCC TCTGTCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTGCGACAAGA CCACACCTGTCTTCCATGTCTGTCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTCTCTGT TTCCTCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAAGTGACAATGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG

10

20

30

40

【0500】

【表 2 5 - 5】

	GCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAACATAAGACAACCCCTCCTGTGTGACTC CGACGGCTCATTCTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCTCTGTCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 39	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTGGCTTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAGACAGACCGCCACAC TGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAGGGCGCTGCCTGGTTGCAGCAG CATCAGGGACATCCTCCAAAGCTGCTGTTCTACCGGAACAACAACAGAGCCTCCGGCAT CTCCGAGCGGCTGTCTGCTTCTAGATCCGGCAATACCGCCAGCCTGACCATCACTGGACT GCAGCCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCCTGACCTGGGACTCCTCTGTGCCGTGGT GGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGTGTTGGGACAGCCTAAGGCCAATCTACCG TGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCTACCCCTCGTGTGCC TGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATGGATCTCCTG TGAAGGTGGCGTGGAAACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAACAACAATAACGCCGCC TCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAAGTCCCACCGGTCTACAGCTGCCAA GTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTCTCTGATG A
配列番号 40	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGG TGTCTTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGCTACGACATCTCTGGGTCCGACAGG CTCCTGGACAAGGCTTGGAAATGGATGGGCGTGATCTGGACCGATGGCGGCCACCAATTAC GCCCAGAACTGCAGGGCAGAGTGACCATGACCACCGACACCTCTACCTCCACCGCCTA CATGGAAGTGCAGGTCCCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGATC AGCGGCTGTACTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTGTCTCTGTCTCC ACCAAGGGACCCAGCGTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAAGTCTACCTCTGGCGGAACA GCTGCTGTGGGTGCTGTGCTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGGAAC TCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGACACATTCCTGTCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTG TACTCTCTGTCTCTGTGGTTACCGTGCCTTCCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTC CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCACCATGTCTCTGCTCCAGAACTGCTCGCGCGACCTTC CGTGTTCCTGTTTCTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCAGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACG TGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTC CACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCTTCTGTATA TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCC TGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGCTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAG ATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACT ACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGCAAGTGATGA
配列番号 41	ATGGAACCCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACCGG CGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGAC CATCACCTGTAGAGCCTCCGAGGACGTGAACACCTACGTGTCTGTGATCAGCAGAAGC CCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACAGATACACCGGCGTGCCC TCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAG CCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCTTCAGCTACCCACCTTTGGCCAG GGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCT TCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCTGTGCTGCTGTAACAACCTTCTAC CCTCGGGAAGCCAAGGTGACGTGGAAGGTGGACAAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA AGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGA CCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAG GGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGTGTGATGA

【0 5 0 1】

10

20

30

40

50

【表 25-6】

配列番号 42	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG ACAGGTGCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCGACAACCTACATGATCTGGGTCCGACAGG CTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATGGGCGACATCAACCCTTACAACGGCGGCACCACC TTCAACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGC CTACATGGAACCTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAATACTGCGCCAGAG AGTCCCCTTACTTCTCCAACCTGTACGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTCA CAGTGTCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAAGT CCACCTCTGGTGGAAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTG TGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCCAGCTGTGC TGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCGTGACCGTGCTTCCAGCTCTCTGGG AACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGACACAAGA GAGTGGAAACCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCACCTTGTCTGCTCCAGAA CTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTTCTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC TCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTACGAGGACCCAGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA GAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTA TCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAGTCTGTACCCTG CCTCCTAGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGG GCTTCTACCCTTCTGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACAAC TACAAGACAACCCCTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
配列番号 43	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGATCTACAGG CGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTA CCCTGTCTGCAAGGCTTCTCAGTCCGTGGACTACGACGGCGACAACCTACATGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCTCCAACCTGGA ATCTGGCATCCCCGCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCAT CTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCACCTGTCCAACGAGGACC TGTCACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCC GTGTTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCTGTGC CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCT GCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACA GCCTGTCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGA GTGCTGATGA

【0502】

2. 発現および精製。

プラスミドを Expi293 細胞 (Life Technologies A14527) または ExpiCHO 細胞 (Life Technologies A29127) のいずれかに同時トランスフェクトした。トランスフェクションは、1:1 のノブ対ホール重鎖比および 3:2 の軽鎖対重鎖比を有する多特異性構築物のために 1mg の総 DNA を使用して実施した。ピオチン化が必要とされた場合、多特異性構築物 DNA に加えて 1 リットル当たり 250 μ g の BirA を添加した。Expi293 細胞におけるトランスフェクションは、25,000 Da の直鎖状ポリエチレンイミン (PEI、Polysciences Inc 23966) を総 DNA と 3:1 の比で使用して行った。DNA および PEI を各々 50 mL の OptiMem (Life Technologies 31985088) 培地に添加し、滅菌濾過した。DNA および PEI を 10 分間組み合わせ、 $1.8 \sim 2.8 \times 10^6$ 細胞/mL の細胞密度および少なくとも 95% の生存率の Expi293 細胞に添加した。ExpiCHO トランスフェクションは、製造業者の使用説明書に従って実施した。Expi293 細胞は、トランスフェクション後、37°C、8% CO₂ の加湿インキュベーター中で 5~7 日間成長させ、ExpiCHO 細胞は、32°C、5% CO₂ で 14 日間成長させた。細胞を 4500 $\times$ g の遠心分離によってペレット化し、上清を 0.2 μ m 膜により濾過した。プロテイン A 樹脂 (GE 17-1279-03) を、濾過した上清に添加し、室温で 1~3 時間インキュベートした。樹脂をカラムに詰め

、3×10カラム容量のダルベッコリン酸緩衝食塩水（DPBS、Life Technologies 14190-144）を用いて洗浄した。結合タンパク質を、20mM クエン酸塩、100mM NaCl、pH2.9を用いてカラムから溶出した。必要な場合、タンパク質を、泳動用緩衝液としてDPBSを含むSuperdex 200カラムでのリガンド親和性および／またはサイズ排除クロマトグラフィーを使用してさらに精製した。

【0503】

【表26-1】

表4: アミノ酸配列

配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 44	αCCR2 MC12 VH	QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDFSVHWVRQPPGKGL EWMGRIRSEGNTRYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDT AIYFCTRGDILGFGYWGQGMVTVSS
配列番号 45	αCCR2 MC12 VL	DIVMTQSPLSVSVTPGESASISCRSSKSLHFKGITFVYWYLQKPGQ SPQLLIFRMSSLASGVPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDVGTYYCG QLLENPYTFGAGTKLELK
配列番号 46	R2b CH1	AQTTAPSVYPLAPGCGDTTSSTVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGA LSSDVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKV DKKVERR
配列番号 47	R2b CL	RADAAPTYSIFPPSMEQLTSGGATVVCVFNFFYPRDISVKWKIDGS EQRDGVLDSTVDQDSKDYSSMSSTLSLTKVEYERHNLTYTCEVVH KTSSSPVVKSFNRNEC
配列番号 48	αmCSF1R VH	QVQLQESGAEVLKPGSSVKISCKASGYTFTSNFMHWIKQQPGNGL EWIGWIYPGDGDTTEYNQKFNKGATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYFCAVNYGGYVLDAGWGQASVTVSS
配列番号 49	R2a CH1	AETTAPSVYPLAPGTALKSNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGA LSSGVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTVPSSTWSSQAVTCNVAHPASST KVDKKIVPRECN
配列番号 50	αmCSF1R VL	EIVLTQSPPTMAASPGKVTITCRASSSTNYMSWYQQKSGASPKP WIYETSKLASGVPDRFSGSGSGTSYSFTISSMETEDAATYYCHQWS STPLTFGSGTKLEIK
配列番号 51	R2a CL	RADAAPTYSIFPPSMEQLTSGGATVVCVFNFFYPRDISVKWKIDGS EQRDGVLDSTVDQDSKDYSSMSSTLSLTKVEYERHNLTYTCEVVH KTSSSPVVKSFNRNEC
配列番号 52	mFc ノブ	TIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHGD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEE MTKKQVTLWCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSD DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRT PGK
配列番号 53	mFc ホール	TIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHGD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPEEE MTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSD GSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP GK
配列番号 54	αhCCR2 プロザリズマブ VH	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSAYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIKNNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCTTFYGNQVWGQGLTVTVSS
配列番号 55	hCH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
配列番号 56	hFc ノブ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)

【0504】

【表 2 6 - 2】

配列番号 57	ahCCR2 プロザリズマブ VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTFLNWFQQRPG QSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYY CWQGTHFPYTFGQGRLEIK
配列番号 58	hCL (カッパ)	RTVAAPSVEFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 59	ahCCR2 D1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMHWVRQAPGQ GLEWMGWINPNSGVTKYAQKFQGRVTMTDRDTSINTAYMELSRRLR FDDTDVYYCATGGFGYWGEGLTVTVSS
配列番号 60	ahCCR2 D1 VL	LPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGP PKLLSYRNHNRPISGVSRFSPSRSGDTSSLTITGLQPEDEADYYCLA WDSSLRAFVFGTGKLTVL
配列番号 61	hCL (ラムダ)	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS
配列番号 62	ahCCR2 42G7 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGNTSYAQKFQGRVTMTDRDTSSTVYMELSSRLS EDTAVYYCARGGYQLPHGRARAFDMWGQGTMTVTVSS
配列番号 63	ahCCR2 42G7 VL	AIRMTQSPLSLPVTLGQPASISCTSSQSLVYRDGTTYLNWFQQRPG QSPRRLIYKVSNRDSGVDRFTGSGSGTFTLTISRVEAEDVGIYYC MQGTHWPLTFGQGTKEIK
配列番号 64	ahCCR2 43G12 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSDYWMSWVRQAPGKG LEWVANIKKDGSVNYYVDSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRFDYWGQGLTVTVSS
配列番号 65	ahCCR2 43G12 VL	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHP PKLLFYRNNNRASGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCL TWDSSLSVVVFGGGTKLTVL
配列番号 66	ahCSF1R エマクツズマブ VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDISWVRQAPGQG LEWMGVIWTDGGTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARDQRLYFDVWGQGTTVTVSS
配列番号 67	ahCSF1R エマクツズマブ VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEDVNTYVSWYQQKPGKAPK LLIYAASNRYTGVPSPRSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSF SYPTFGQGTKEIK
配列番号 68	hFc ホール	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISR EEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GX, (ここで, XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 69	ahCSF1R カピラリズマブ VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQG LEWMGDINPYNGGTTFNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLTVTVSS
配列番号 70	ahCSF1R カピラリズマブ VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSVSDYDGDNYMNWYQQKPG QAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC HLSNEDLSTFGGGTKVEIK

10

20

30

【0505】

40

50

【表 2 7】

表 5. 全重および軽鎖のタンパク質配列。

全長	可変	定常	Fc
配列番号 71	配列番号 44	配列番号 46	配列番号 52
配列番号 72	配列番号 45	配列番号 47	
配列番号 73	配列番号 48	配列番号 49	配列番号 53
配列番号 74	配列番号 50	配列番号 51	
配列番号 75	配列番号 54	配列番号 55	配列番号 56
配列番号 76	配列番号 57	配列番号 58	
配列番号 77	配列番号 59	配列番号 55	配列番号 56
配列番号 78	配列番号 60	配列番号 61	
配列番号 79	配列番号 62	配列番号 55	配列番号 56
配列番号 80	配列番号 63	配列番号 58	
配列番号 81	配列番号 64	配列番号 55	配列番号 56
配列番号 82	配列番号 65	配列番号 58	
配列番号 83	配列番号 66	配列番号 55	配列番号 68
配列番号 84	配列番号 67	配列番号 58	
配列番号 85	配列番号 69	配列番号 55	配列番号 68
配列番号 86	配列番号 70	配列番号 58	

【 0 5 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 28-1】

表6. 多特異性分子を構築するために使用した鎖のアミノ酸配列。

配列番号	アミノ酸配列
配列番号 71	QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDFSVHWVRQPPGKGLEWMGRIRSEGNTDYN ALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYFCTRGDILGFGYWGGVMVTVSSAQTTAP SVYPLAPGCGDTSSTVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGALSSDVHTEPAVLQSGLYTLTSS VTSSTWPSQTVTCNVAPASSTKVDKKVERRTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPCEBEMTKKQVTLWCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEG LHNHHTTKSFSRTPGK
配列番号 72	DIVMTQSPVLSVSTPGESASISCRSSKSLHFKGITFVYWYLQKPGQSPQLLIFRMSSLASGV PDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDVGTYYCGQLLENPYTFGAGTKLELKRADAAPT VSIFPPSMEQLTSGGATVVCVFNPFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDSDVTDQDSK DSTYSMSSTLSLT KVEYERHNLTYCEVVKHTSSSPVVKSFNRNEC
配列番号 73	QVQLQESGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSNFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDG DTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCVNYGGYVLD AWGQGASVTVSSAETTAPSVYPLAPGTALKSNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGALSSGVHT FPAVLQSGLYTLTSSVTVPSSTWSSQAVTCNVAPASSTKVDKKIVPRECNTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVF IFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQH QDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQV TLSCAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSY SCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
配列番号 74	EIVLTQSPPTMAASPGEKVTITCRASSTNYMSWYQQKSGASPKPWYETSKLASGV PDRFSGSGSTYSFTISSMETEDAATYYCHQWSSTPLTFGSGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSMEQLTSGGATVVCVFNPFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDSDVTDQDSK DSTYSMSSTLSLT KVEYERHNLTYCEVVKHTSSSPVVKSFNRNEC
配列番号 75	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRTKNN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGNVWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP PKPDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 76	DVVMVTQSPVLSLPTLQGPASISCKSSQSLDSDGKTFNLNWFQQRPGQSPRRLLIYLVSKLDSG VPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGRLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 77	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMHVVRQAPGQGLEWMGWNPNSGVT KYAQKFQGRVTMTTRDTSINTAYMELSRLEFDDTDVYYCATGGFGYWGEGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP PKPDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 78	LPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQQGPPKLLSYRNHN RPSGVSERFSPSRSGDTSSLTITGLQPEDEADYYCLAWDSSLRAFVFGTGKLT VLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVET TKPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【0507】

10

20

30

40

50

【表 28-2】

配列番号 79	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTS YAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGYQLPHGRARAFDMWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 80	AIRMTQSPLSLPVTLGQPASISCTSSQSLVYRDGTTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSG VPDRFTGSGSGTFTLTISRVEAEDVGIYYCMQGTWPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 81	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSDYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKKDGSVNY YVDSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNLSRAEDTAVYYCTRFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 82	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLFYRNNNRASGIS ERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCLTWSSLSVVVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列番号 83	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDISWVRQAPGQGLEWMGVIWTDGGTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDQRLYFDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 84	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASEDVNTYVSWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSFYSYPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 85	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTT FNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDVAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX, (ここで、XはKであるかまたは存在しない)
配列番号 86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVYDGDNYMNWYQQKPGQAPRLIYAASNLESG IPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0508】

【表 29】

表 7. α CCR2/ α CSF1R 多特異性分子を生成するために使用した配列。

多特異性分子	重鎖 1	軽鎖 1	重鎖 2	軽鎖 2
1	配列番号 71	配列番号 72	配列番号 73	配列番号 74
2	配列番号 75	配列番号 76	配列番号 83	配列番号 84
3	配列番号 75	配列番号 76	配列番号 85	配列番号 86
4	配列番号 77	配列番号 78	配列番号 83	配列番号 84
5	配列番号 77	配列番号 78	配列番号 85	配列番号 86
6	配列番号 79	配列番号 80	配列番号 83	配列番号 84
7	配列番号 79	配列番号 80	配列番号 85	配列番号 86
8	配列番号 81	配列番号 82	配列番号 83	配列番号 84
9	配列番号 81	配列番号 82	配列番号 85	配列番号 86

10

【0509】

実施例 2

mCCR2のみ、mCSF1Rのみ、またはmCCR2およびmCSF1Rの両方を発現する細胞へのUniTI-01結合

本実施例および次の少数の実施例では、表 7 で示される多特異性分子 # 1 (UniTI-01とも称される) を特徴付けた。UniTI-01は抗CCR2／抗CSF1R二特異性抗体である。UniTI-01の可変領域および全長配列もまた表 11 で提供される。少数の実施例では、二特異性抗体UniTI-01を、抗CCR2二価単一特異性抗体または抗CSF1R二価単一特異性抗体に対して比較した。

20

【0510】

30

40

50

【表 3 0】

表11. 抗CCR2/抗CSF1R二特異性抗体分子の配列

配列番号	説明	配列
配列番号 44	αCCR2 MC12 VH	QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDFS VHWVRQPPGKGLEWMG RIRSEGNTDYN SALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYCTR GDI LGFGYWGQGVMVTVSS
配列番号 45	αCCR2 MC12 VL	DIVMTQSPLSVSVTPGESASISCRSSKSLHFKGITFVYWYLQKPGQSPQL LIFRMSSLASGVPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDVGTYYCGQLLENPYT FGAGTKLELK
配列番号 71	全長αCCR2 MC12重鎖	QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTDFS VHWVRQPPGKGLEWMG RIRSEGNTDYN SALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYCTR GDI LGFGYWGQGVMVTVSSAQTTAPSVYPLAPGCGDTTSSVTLGCLVKGY FPEPVTVTWNSGALSSDVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTSSWPSQTVTCNV AHPASSTKVDKKVERRTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL MISL SPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PC EEEMTKKQVTLWCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS D GSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
配列番号 72	全長αCCR2 MC12軽鎖	DIVMTQSPLSVSVTPGESASISCRSSKSLHFKGITFVYWYLQKPGQSPQL LIFRMSSLASGVPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDVGTYYCGQLLENPYT FGAGTKLELK RADAAPT VSIFFPSMEQLTSGGATVVCVNNFYPRDISVK WKIDGSEQRDGVLD SVTDQDSKDYMSSTLSLTKVEYERHNL YTC EV VHKTSSSPVVKSFNRNEC
配列番号 48	αmCSF1R VH	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSNFMHWIKQPPGNGLEWIG WIYPGDGDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAV NYGGYVLD AWGQGASVT VSS
配列番号 50	αmCSF1R VL	EIVLTQSPPTMAASPGGEKVTITCRASSSTNYMSWYQQKSGASPKPW IYET SKLASGVPDRFSGSGSGTSYSFTISSMETEDAATYYCHQWSSTPLTFGSG TKLEIK
配列番号 73	全長 αmCSF1R 重鎖	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSNFMHWIKQPPGNGLEWIG WIYPGDGDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAV NYGGYVLD AWGQGASVT VSSAETTAPSVYPLAPGTALKSNMVT LGCL VKGYFPEPVTVTWNSGALSSGVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTVPSTWSSQ AVTCNV AHPASSTKVDKKIVPRECNTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVL MISL SPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHRED YNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVCVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTE PVLDS DGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFS RTPGK
配列番号 74	全長 αmCSF1R 軽鎖	EIVLTQSPPTMAASPGGEKVTITCRASSSTNYMSWYQQKSGASPKPW IYET SKLASGVPDRFSGSGSGTSYSFTISSMETEDAATYYCHQWSSTPLTFGSG TKLEIK RADAAPT VSIFFPSMEQLTSGGATVVCVNNFYPRDISVKWKID GSEQRDGVLD SVTDQDSKDYMSSTLSLTKVEYERHNL YTC EVVHKT SSSPVVKSFNRNEC

【0511】

Exp i CHO細胞にマウスCCR2、マウスCSF1R、またはマウスCCR2およびCSF1Rの両方を、製造業者の使用説明書に従って一過性にトランスフェクトした。簡潔に説明すると、トランスフェクションを、 $5.6 \sim 6.3 \times 10^6$ 細胞/mLの細胞密度および少なくとも95%生存率のExp i CHO細胞を用いて実施した。各トランスフェクションに関して、25 μgのDNAを、1 mLのOpt i Pro SFM (Gibco 12309050)を用いて希釈し、spin-X遠心管フィルター (Corning 8160)を使用して濾過した。920 μLのOpt i Proおよび80 μLのエクスピフェクタミン (exp i f e c t a m i n e) の溶液を、濾過したDNAに添加し、室温で1分間インキュベートし、次いで細胞に添加した。トランスフェクションの1日目に、細胞を、150 μLのExp i CHOエンハンサーを使用して増強した。

【0512】

トランスフェクションの2日目に、細胞を、1% BSA (Sigma)を含有するPB

Sを用いて洗浄し、100,000細胞／ウェルを含む96ウェルV底プレート（Biotix AP-0350-9CVS）を用意するために使用した。UniTI-01を段階希釈にて細胞に添加し、4℃で1時間インキュベートした。プレートを、1%BSAを含有するPBSを用いて2回洗浄した。二次抗体は、1:500の希釈率のヤギ抗マウスFcビオチン抗体（Invitrogenカタログ番号31805）であり、これを細胞と共に4℃で45分間インキュベートした。プレートを、1%BSAを含有するPBSを用いて2回洗浄した。検出のために、ウェル1つ当たり $1.56 \times 10^{-3} \mu\text{g}$ のストレプトアビジン-PE（eBioscienceカタログ番号12-4317-87）を使用し、4℃で1時間インキュベートした。プレートをCytOFLEX S（Beckman Coulter）上で読み取った。データを、PE陽性集団の蛍光強度中央値対PE陰性集団の蛍光強度中央値として算出した。データを、総蛍光強度中央値のパーセントに関して正規化した。

【0513】

理論に拘束されることを望むものではないが、UniTI-01は、CCR2またはCSF1Rのいずれかを発現する細胞と比較して、CCR2およびCSF1Rの両方を発現する細胞と優先的に結合し得る。二重標的結合がUniTI-01の標的細胞に関するアビディティを増大するという仮説と一致して、UniTI-01は、単一陽性細胞と比較して、CCR2およびCSF1R二重陽性細胞への向上した結合を呈した（図1）。UniTI-01は、CCR2のみを発現する細胞に対して15 nMのEC₅₀の結合を示した。CSF1Rのみを発現する細胞に関して、UniTI-01は1 nMのEC₅₀を有した。UniTI-01は、CCR2およびCSF1Rの両方を発現した細胞に対して400 pMのEC₅₀を示した。

【0514】

実施例3

UniTI-01は*in vitro*で骨髄系由来単球のMCP1誘導遊走を阻害する

マウス骨髄系細胞を健康なBalb/cマウス的大腿骨から単離し、mCSF1の存在下で4日間単球に分化させた。単球分化を、造血細胞上でのCCR2およびCSF1R発現のフローサイトメトリーによる分析によって評価した。分化細胞を計数し、それぞれ、異なる濃度のアイソタイプ（mIgG2a）、抗CCR2およびUniTI-01を用いて37℃で30分間培養した。その後、抗体処理細胞を、下部チャンバーにMCP1（CCL2）を含有するトランズウェル挿入プレートの上部チャンバーに添加した。MCP1誘導遊走を、トランズウェルプレート下部チャンバーから培地を収集した後に評価し、細胞数の計算をフローサイトメトリーによる分析によって実施した。

【0515】

抗CCR2／抗CSF1R二特異性抗体UniTI-01は、トランズウェルにわたる単球のMCP1誘導遊走を用量依存的に阻害した（図2）。3.7 μMおよびそれよりも多い用量では、単球遊走は、ケモカインの非存在下で観察されたレベルまで低減した（図2）。類似した結果が抗CCR2抗体処理の場合に取得されたが、IgG2aを用いた細胞の処理は遊走に影響を及ぼさなかった（図2）。

【0516】

実施例4

UniTI-01は*in vitro*で骨髄系由来マクロファージのmCSF-1依存増殖を阻害する

マウス骨髄系細胞を健康なBalb/cマウス的大腿骨から単離し、mCSF1の存在下で4日間単球に分化させた。フローサイトメトリー分析は、骨髄系細胞が0日目にCCR2を明らかに発現しなかったことを示した（図3A；左のパネル）。しかしながら、mCSF1の存在下での細胞培養の4日後、著しい部分の骨髄系細胞が、CCR2およびCSF1R発現を示す単球に分化した（図3A；右のパネル）。単球を計数し、mCSF1の存在下で96ウェルプレートにプレーティングした。UniTI-01、抗CSF1RまたはmIgG2a抗体を、mCSF1を含有する細胞に添加した。37℃でのインキ

ュベーションの72時間後、細胞増殖代謝活性を、MTTアッセイキットのための製造業者のプロトコールに従って、OD570での比色読取りによって評価した。

【0517】

mCSF1は、顕微鏡下で長い線維芽細胞として可視化される、単球のマクロファージへの分化を誘導した。UnitI-01および抗CSF1R抗体は、mCSF1の存在下でマクロファージの増殖を妨げた(図3B)。

【0518】

実施例5

UnitI-01は*in vitro*でmCSF-1依存骨髓系由来単球分化を阻害しない

骨髓系細胞をナイーブ(非腫瘍保有)Balb/cマウスの大腿骨および脛骨の両方から摘出した。UnitI-01、抗CSF1RまたはmIgG2抗体を、新たに単離した骨髓系細胞と共に37℃で30分間プレインキュベートした後に、mCSF-1の添加を行い、単球分化を可能にした。37℃でのインキュベーションの4日後、細胞を、分化単球を同定するフローサイトメトリー染色のために収集した。細胞を、蛍光標識抗体を用いて4℃で15分間染色し、続いてフローサイトメトリー分析を行った。単球を、生細胞、CD45+細胞、CD11b+細胞、Ly6C+細胞、Ly6G-細胞としてゲーティングする。

【0519】

骨髓系前駆細胞は0日目にCCR2を有意には発現しなかったという観察(図3A)と一致して、抗CCR2/抗CSF1R二特異性抗体UnitI-01は、細胞培養の4日後、*in vitro*でmCSF-1依存骨髓系由来単球分化を阻害しなかった(図4)。対照的に、抗CSF1R二価単一特異性抗体は、*in vitro*でmCSF-1依存骨髓系由来単球分化を有意に阻害した(図4)。

【0520】

実施例6

UnitI-01は*in vitro*で初代腫瘍内M-MDSCおよびM2様マクロファージに特異的に結合する

B6アルビノマウスにおいて成長させたLLC腫瘍を、500~800mm³の体積で回収し、リパーゼDL+Dnase Iを37℃で30分間、続いて解離プログラムm__imp tumor__01をGentleMac s上で使用して解離させた。単一細胞懸濁液を70μm濾過器により濾過し、総細胞を、蛍光標識した抗体を用いて染色した。この結合研究のために、100μgのUnitI-01を、Alexa Fluor 647抗体標識キット(ThermoFisher Scientific)を使用して標識し、標識した抗体の濃度をNanodropによって決定し、示された段階希釈液(5μM、1μM、0.1μM、0.01μM)をFacs緩衝液中で作製した。M-MDSCを、生CD45+CD11b+Ly6ChighLy6G-によってゲーティングし、M2マクロファージを、生CD45+CD11b+F4/80+CD206+によってゲーティングし、CD3+T細胞を、生CD45+CD3+によってゲーティングし、好中球を、生CD45+CD11b+Ly6G+によってゲーティングした。細胞を氷上、暗所で15分間染色し、生存率のためにzombie violetを用いて染色し、サイトメーター上で直ちに捉えた。

UnitI-01のM2マクロファージおよびM-MDSCへの濃度依存結合は図5で示される。

【0521】

実施例7

UnitI-01は*in vivo*でいくつかのマウスモデルにおける抑制性骨髓性細胞を枯渇させる

マウスにMC38結腸がん細胞系(B6アルビノマウス)またはEMT6乳がん細胞系(BALB/cマウス)のいずれかを注射し、腫瘍が150~200mm³の体積に達したら、同種マウスを無作為化して2つの群に群分けした。一方の群は、1、4、7および

10

20

30

40

50

10日目にip経路を介して20mg/kgの用量の20mg/kg Un i T I - 0 1の処置を受け、他方は、同じ予定でP B S（ビヒクル）を受けた。4回目の用量の24時間後、腫瘍をフローサイトメトリー分析のために回収した。腫瘍を約2mm片に細断し、リベラーゼ+ d n a s e Iを37℃で30分間用い、続いて1分間腫瘍混和プログラムをg e n t l e M A C s上で使用して解離させた。単一細胞懸濁液を、70μMフィルターにより濾過することによって作製し、計数した。次いで、細胞をフローサイトメトリー分析のために染色した。T A Mを、生C D 4 5 + C D 1 1 b + L y 6 G - L y 6 C - F 4 / 8 0 +によってゲーティングし、M - M D S Cを、生C D 4 5 + C D 1 1 b + L y 6 G - L y 6 C ^{h i g h}によってゲーティングした。各点は単一のマウスを表す。エラーバーは個々のマウスの平均および標準誤差を表す。統計量を、スチューデントのt検定を使用して算出した。

10

【0522】

実施例6で観察されたM2マクロファージおよびM - M D S Cへの結合と一致して、抗C C R 2 / 抗C S F 1 R二特異性抗体Un i T I - 0 1は、E M T 6同系腫瘍モデルおよびM C 3 8同系腫瘍モデルの両方においてT A MおよびM - M D S Cを低減した（図6）。

【0523】

実施例8

Un i T I - 0 1は腫瘍関連マクロファージを枯渇させるが、健康な組織マクロファージを存続させる

B a l b / cマウスにE M T 6同系乳房細胞系を注射し、腫瘍が150~200mm³の体積に達したら、無作為化して3つの群に群分けした。1、4、7および10日目に、1つの群はip経路を介して20mg/kgの用量の20mg/kg Un i T I - 0 1の処置を受け、第2の群は10mg/kg抗C S F 1 R抗体の処置を受け、第3の群はP B Sを受けた。4回目の用量の24時間後、マウスを殺し、腫瘍および肝臓を回収してホルマリン固定パラフィン包埋した。肝臓および腫瘍におけるマクロファージ集団を検出するために、組織切片を、F 4 / 8 0抗体（C e l l S i g n a l i n g）を用いて免疫組織化学染色し、E n v i s i o nシステムによって検出した。腫瘍または肝臓切片1つ当たりおよそ10の目的の領域をI m a g e Jソフトウェアによって分析した。

20

【0524】

理論に拘束されることを望むものではないが、Un i T I - 0 1は、C C R 2またはC S F 1 Rのいずれかを発現する細胞と比較して、C C R 2およびC S F 1 Rの両方を発現する細胞に優先的に結合し得、かつC C R 2およびC S F 1 Rの両方を発現する腫瘍関連マクロファージと比較して、C C R 2を発現しない組織常在性マクロファージ、例えば肝臓常在性クッパー細胞に対してより小さい効果を有し得る。

30

【0525】

前述のデータ（図6）と一致して、抗C C R 2 / 抗C S F 1 R二特異性抗体Un i T I - 0 1は、腫瘍関連マクロファージを顕著に枯渇させた（図7Aおよび7C）。対照的に、Un i T I - 0 1は肝臓において組織常在性マクロファージを明らかに枯渇させなかったが（図7Bおよび7D）、抗C S F 1 R二価単一特異性抗体は両方の区画においてマクロファージを有意に低減した（図7A~7D）。

40

【0526】

追加のデータは、抗C S F 1 R二価単一特異性抗体と比較して、Un i T I - 0 1は小腸（図7Eおよび7F）ならびに腎臓（図7Gおよび7H）においても健康な組織マクロファージを存続させることを示す。

【0527】

実施例9

Un i T I - 0 1はi n v i t r oでC C R 2陰性N F S - 6 0細胞におけるC S F - 1依存細胞生存を阻害しない

C C R 2陰性、C S F 1 R陽性N F S - 6 0細胞を、Un i T I - 0 1、一価単一特異性抗C S F 1 R抗体、二価単一特異性抗C S F 1 R抗体またはm I g G 2抗体の存在下の

50

フェノールレッド不含培地中37℃で30分間培養し、続いて細胞生存のためにmCSF-1の添加を行った。37℃でのインキュベーションの48時間後、細胞生存率代謝活性を、MTTアッセイキットのための製造業者のプロトコールに従って、OD570での比色読取りによって評価した。

【0528】

図8Aで示されるように、抗CSF1R二価単一特異性抗体(aCSF1R)は、高抗体濃度においてNFS-60細胞の生存率を顕著に低減した。対照的に、抗CCR2/抗CSF1R二特異性抗体UniTI-01または一価単一特異性抗CSF1R抗体(単aCSF1R)は、*in vitro*で、CCR2陰性NFS-60細胞におけるCSF-1依存細胞生存を阻害しなかった(図8A)。理論に拘束されることを望むものではないが、このデータは、抗CCR2/抗CSF1R二特異性抗体UniTI-01が、抗CSF1R二価単一特異性抗体と比較して、CCR2陰性、CSF1R陽性細胞を阻害する可能性がより低い場合があることを示唆し、図7Bおよび7Dに記載されている結果と一致する。NFS-60がCCR2を発現しなかったことを確認するために、細胞を、BSA含有PBS緩衝液ならびにCSF1RおよびCCR2に関する蛍光標識抗体を用いて4℃で20分間洗浄し、続いてフローサイトメトリー分析を行った。図8Bで示されるように、NFS-60はCSF1Rを発現したが、CCR2を発現しなかった。

【0529】

実施例10

UniTI-01は*in vivo*でEMT6腫瘍へのCD8+T細胞浸潤を促進する

Balb/cマウスにEMT6同系乳房細胞系を注射し、腫瘍が150~200mm³の体積に達したら、無作為化して3つの群に群分けした。1、4、7および10日目に、1つの群はip経路を介して20mg/kgの用量の20mg/kg UniTI-01の処置を受け、第2の群は10mg/kg抗PD-L1の処置を受け、第3の群はPBSを受けた。4回目の用量の24時間後、マウスを殺し、腫瘍をフローサイトメトリー分析のために回収した。腫瘍を約2mm片に細断し、リベラーゼ+dnase Iを37℃で30分間用い、続いて1分間腫瘍混和プログラムをgentleMACS上で使用して解離させた。単一細胞懸濁液を、70μMフィルターにより濾過することによって作製し、計数した。次いで、細胞をフローサイトメトリー分析のために染色した。CD8T細胞を、CD45およびCD3を発現した生CD8細胞に対する染色によってゲーティングした。各点は単一のマウス腫瘍を表す。エラーバーは個々のマウスの平均および標準誤差を表す。統計量を、一元配置分散分析を使用して算出した。

【0530】

抗CCR2/抗CSF1R二特異性抗体UniTI-01は、*in vivo*で、EMT6腫瘍へのCD8+T細胞浸潤を有意に増大した(図9)。

実施例11

UniTI-01は*in vivo*でEMT6腫瘍におけるTreg頻度を低減し、CD8T細胞/Treg比を増大する

B6アルビノマウスにMC38同系結腸細胞系を注射し、腫瘍が150~200mm³の体積に達したら、無作為化して3つの群に群分けした。1、4、7および10日目に、1つの群はip経路を介して20mg/kgの用量の20mg/kg UniTI-01の処置を受け、第2の群は10mg/kg抗PD-L1の処置を受け、第3の群はPBSを受けた。4回目の用量の24時間後、マウスを殺し、腫瘍をフローサイトメトリーによる免疫プロファイリングのために回収した。腫瘍を約2mm片に細断し、リベラーゼ+dnase Iを37℃で30分間用い、続いて1分間腫瘍混和プログラムをgentleMACS上で使用して解離させた。単一細胞懸濁液を、70μMフィルターにより濾過することによって作製し、計数した。次いで、細胞をフローサイトメトリー分析のために染色した。制御性T細胞を、生CD4+Foxp3+T細胞に対するゲーティングによって分析した。加えて、CD8T細胞を、CD45およびCD3を発現した生CD8細胞に対する染色によってゲーティングした。各点は単一のマウス腫瘍を表す。エラーバーは個

【 0 5 3 1 】

【 0 5 3 2 】

10

20

30

【 0 5 3 4 】

40

50

C1腫瘍においてM-MDSCおよびTAMの枯渇を駆動する。

【0536】

実施例15

UniTI-01は健康な組織よりもむしろ腫瘍内のマクロファージに優先的に結合する。この研究では、LLC1腫瘍を保有するマウスはUniTI-01処置を受けた。UniTI-01処置の24時間後、腫瘍、腸、腎臓、脾臓または肝臓からの組織を、抗ラットIgG抗体(UniTI-01を検出するため)ならびに抗F4/80抗体(マクロファージおよび単球を検出するため)を使用して免疫組織化学によって分析した。図16で示されるように、腫瘍保有マウスに投与されたUniTI-01は、腫瘍内のマクロファージに優先的に結合する。豊富なF4/80+細胞にもかかわらず、腸においても、腎臓においても、肝臓においても、脾臓においても、検出可能な抗ラットIgG抗体染色は存在しなかった。

10

【0537】

実施例16

EMT6腫瘍移植マウスにおけるUniTI-01の体内分布

VivoTag800蛍光色素標識UniTI-01をEMT6腫瘍移植マウスへ投与し、蛍光イメージング(未処理臓器蛍光に対して正規化したシグナル)によって検出した。投与の6時間、24時間または72時間後のUniTI-01の体内分布は図17で示される。

【0538】

20

実施例17

卵巣がん患者におけるM-MDSC細胞上でのCSF-1RおよびCCR2発現

腫瘍組織を4名の卵巣腫瘍患者から摘出し、CSF1RおよびCCR2発現に関して分析した。図18で示されるように、腫瘍M-MDSCはCSF1RおよびCCR2の共染色を示すが、腫瘍G-MDSCは示さない。CSF-1RおよびCCR2共発現はCD163+TAM上でも検出された(データは示していない)。

【0539】

実施例18

UniTI-01は腫瘍へのT細胞浸潤を増大する

この研究では、EMT6腫瘍を保有するマウスは、抗CSF1R二価単一特異性抗体、抗CCR2二価単一特異性抗体またはUniTI-01を受けた。腫瘍組織を、抗CD3抗体を使用して染色し、CD3陽性面積%を定量した。図19Aおよび19Bで示されるように、抗CSF1R二価単一特異性抗体と比較して、UniTI-01はEMT6腫瘍へのT細胞浸潤を増大する。

30

追加の免疫組織化学分析は、UniTI-01がEMT6、MC38およびLLC1腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を増大することを明らかにする(図20)。

【0540】

実施例19

抗PD-L1抗体と組み合わせたUniTI-01を試験する追加のin vivo研究

いくつかのin vivo研究を行って、抗PD-L1抗体と組み合わせて使用したUniTI-01の効果を分析した。抗PD-L1抗体を単剤として使用することと比較して、UniTI-01および抗PD-L1抗体を組み合わせることは、単球系骨髓系由来サプレッサー細胞および腫瘍関連マクロファージの量を低減する(図22A)。

40

【0541】

UniTI-01および抗PD-L1併用療法は、持続的抗腫瘍応答(図23の左のパネル)だけでなく、原発腫瘍に対する免疫メモリーの発生(図23、右のパネル)も示す。

【0542】

UniTI-01は、MC38同系マウスモデルにおいて単剤有効性を示すが(図24A)、CT26またはEMT6腫瘍を保有するマウスは、UniTI-01および抗PD-L1抗体の併用療法から恩恵を受ける(図24Bおよび24C)。理論に拘束されるこ

50

とを望むものではないが、異なる腫瘍モデルにおけるUniTI-01の異なる抗腫瘍活性は、少なくとも部分的には、腫瘍内M-MDSC含量に起因し得る。MC38モデル、CT26モデルおよびEMT6モデルに関する免疫浸潤物のパーセントとしての腫瘍内M-MDSC含量は、それぞれ、概ね30%、10%、および10%であった。

【0543】

実施例20

UniTI-102の特性分析

UniTI-01を、ヒトTGFβ R2/R2二量体を重鎖のC末端と融合させることによって改変した(図12Bおよび図26A)。この改変構築物をUniTI-102と命名する。初めに、UniTI-102のTGFβを中和する能力を試験した。図26Bで示されるように、UniTI-102はTGFβ/Smad活性化を効果的に中和するが、UniTI-01は中和しない。

【0544】

次に、EMT6同系腫瘍を移植したマウスにUniTI-01、UniTI-102、抗PD-L1、またはUniTI-102および抗PD-L1の組合せを投与した。図27A、27Bおよび27Cで示されるように、UniTI-102は、EMT6腫瘍モデルにおいて強い単独療法応答を示し、かつ試験された条件下では抗PD-L1の付加により増強されない。

【0545】

実施例21

抗CSF1R半アームFabの精製

2種のヒト抗ヒトCSF1R抗体BI117およびBI123を、酵母ディスプレイを使用して最適化した。抗体BI117は、表15で開示される配列番号323のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)と、配列番号341のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)とを含む。抗体BI123は、表15で開示される配列番号337のアミノ酸配列を含むVHと、配列番号342のアミノ酸配列を含むVLとを含む。酵母ディスプレイを使用した親和性成熟は、BI117のHCDR2およびHCDR3に改変を導入し、BI117のVHのバリエーション(表15で示される配列番号324~336)を生成した。同様に、BI123のHCDR2およびHCDR3もまた突然変異させ、BI123のVHのバリエーション(表15で示される配列番号338~340)を生じさせた。

【0546】

これらの親和性成熟バリエーションを分析するために、半アーム抗体BIM0542、BIM0543、BIM0544、BIM0545、BIM0546、BIM0547、BIM0548、BIM0549、BIM0550、BIM0551、BIM0552、BIM0553、BIM0554、BIM0555、BIM0556、BIM0566およびBIM0567を発現させた。これらの抗体の全長配列情報は表28で開示される。簡潔に述べると、これらのいわゆる半アーム抗体のすべては、3つの鎖:CH1と融合したVHと、ホールを含むFcとを含む重鎖(表28においてHC2と称される)、同族の軽鎖(表28においてLC2と称される)、およびノブを含む切断されたhisタグ付きFcドメイン(表28においてHC1と称される)を含む。これらの半アーム抗体に含有されるVH/VL対は、表30で開示される。

【0547】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 30. 半アーム抗体における VH/VL 対。

BIM ID	VH	VH 配列番号	VL	VL 配列番号
BIM0542	aCSF1R BI117 C5-R2A VH	配列番号 324	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0543	aCSF1R BI117 C9-R2A VH	配列番号 325	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0544	aCSF1R BI117 D1-R2A VH	配列番号 326	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0545	aCSF1R BI117 E2- R2B VH	配列番号 327	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0546	aCSF1R BI117 G1-R2B VH	配列番号 328	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0547	aCSF1R BI117 G12-R2B VH	配列番号 329	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0548	aCSF1R BI117 D6-R3B VH	配列番号 330	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0549	aCSF1R BI117 A6-R3B VH	配列番号 331	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0550	aCSF1R BI117 A11-R3B VH	配列番号 332	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0551	aCSF1R BI117 B2-R3B VH	配列番号 333	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0552	aCSF1R BI117 VH	配列番号 323	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0553	aCSF1R BI117 C5-R3B VH	配列番号 334	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0554	aCSF1R BI123 A5-R3B VH	配列番号 338	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0555	aCSF1R BI123 B6-R3B VH	配列番号 339	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0556	aCSF1R BI123 C1-R3B VH	配列番号 340	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0566	aCSF1R BI117 C6-R3B VH	配列番号 335	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0567	aCSF1R BI117 D11-R3B VH	配列番号 336	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341

【0548】

タンパク質を ExpiCHO 系 (G E l i f t t e c h) において製造業者の使用説明書に従って発現させた。簡潔に述べると、表 28 に概略を示した配列をコードする DNA を等しく混合し、トランスフェクトした ExpiCHO 細胞に対して使用した。トランスフェクションの 5 日後、細胞を密度および生存率に関して測定した。細胞を 50 mL コニカルバイアルに移し、 $18,000 \times g$ で 20 分間遠心分離した。各上清を 0.22μ m 膜により濾過した。2.0 mL の平衡化プロテイン A 樹脂を各構築物に添加した。混合物を室温で 2 時間インキュベートした後に 1.5 cm カラムにロードした。樹脂を、 3×10 CV の PBS を用いて洗浄した。タンパク質を 5 CV のプロテイン A 溶出緩衝液 (20 mM クエン酸塩、100 mM 塩化ナトリウム、pH 2.76) 中で溶出し、各試料に関して単一の 10.0 mL 画分において収集した。各試料を、1 M クエン酸ナトリウムを用いて pH 6.5 に中和した。

【0549】

溶出画分のタンパク質含量を、nanodrop を用いて 280 nm の吸光度を使用して推定した。1.0 mL の平衡化 Ni IMAC 樹脂を各構築物に添加した。混合物を室温で 2 時間インキュベートした後に 1.5 cm カラムにロードした。樹脂を、 3×10 C

Vの50mMトリス-HCl、150mM塩化ナトリウム、pH7.5を用いて洗浄した。タンパク質を5CVのNi IMAC溶出緩衝液（50mMトリス-HCl、150mM塩化ナトリウム、500mMイミダゾール、pH7.5）中で溶出し、単一の5.0mL画分において収集した。各溶出画分を、PD-10脱塩カラムを使用して、20mMクエン酸塩、100mM塩化ナトリウム、pH5.5に緩衝液交換した。プロテインAカラムのロードおよびフロースルー（2μL）、溶出および低減溶出画分（5μg）のゲル（MES緩衝液中）泳動を行い純度を評価した。溶出画分のタンパク質含量を、nanodropを用いて280nmの吸光度を使用して推定した。

【0550】

最終精製抗体のSDSゲルは図28で示され、収率は表31で示される。表31において、「mg/mL」カラムは、最終精製試料の濃度を示し、「mg/L」カラムは、1Lに外挿した、パイロット実験のために使用した培養容量（50mL）に基づく1リットル当たりの発現レベルの推定量を示す。

【0551】

【表32】

表31: 精製後の親和性成熟抗ヒトCSF1R抗体の最終収率

構築物	1 mg/mL の A280	A280	mg/mL	mL	mg	mg/L
BIM0542	1.47	0.70	0.48	7.0	3.36	67
BIM0543	1.45	0.79	0.54	7.0	3.78	75
BIM0544	1.47	0.77	0.52	7.0	3.64	72
BIM0545	1.47	0.64	0.44	7.0	3.08	61
BIM0546	1.45	0.74	0.51	7.0	3.57	71
BIM0547	1.47	0.67	0.46	7.0	3.22	64
BIM0548	1.47	0.77	0.52	7.0	3.64	72
BIM0549	1.47	0.65	0.44	7.0	3.08	61
BIM0550	1.47	0.64	0.44	7.0	3.08	61
BIM0551	1.45	0.71	0.49	7.0	3.43	68
BIM0552	1.47	0.54	0.37	7.0	2.59	51
BIM0553	1.45	0.76	0.52	7.0	3.64	72
BIM0554	1.58	0.40	0.25	7.0	1.75	35
BIM0555	1.55	0.54	0.35	7.0	2.45	49
BIM0556	1.53	0.69	0.45	7.0	3.15	63
BIM0566	1.47	0.90	0.61	3.5	2.15	43
BIM0567	1.47	1.38	0.94	3.5	3.29	65

【0552】

実施例22

精製抗CSF1R抗体のELISA結合

マイクロプレートを、100μL中2μg/mLのヒトまたはカニクイザルCSF1Rを用いて別個にコーティングし、2%BSAを用いてブロッキングした。未標識一価ヒト抗体の段階希釈液（11段階、3倍希釈、400nM～6.8pM）を、コーティングかつブロッキングしたプレートに75μL/ウェルで移し、室温で1時間インキュベートした。プレートを3回洗浄し、抗ヒトFc西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲートと共に30分間インキュベートし、続いてHRPの基質であるTMBの添加を行った。プレートを5分間発色させ、1MHClを用いて停止し、450nmの波長で読み取った。

【0553】

実施例21で精製したBI117およびBI123バリエーションはすべて、ヒトCSF1Rへの結合を示した（図29A）。カニクイザルCSF1Rへの結合は、異なる構築物間で変動した（図29B）。

【0554】

実施例 23

精製抗ヒトCSF1R抗体の機能活性

損なわれていないCD14陽性ヒト単球を、磁気ビーズ分離を使用して、新たに単離したPBMCの負の選択から精製した。単球を、抗CSF1R遮断抗体およびhCSF-1の存在下の96ウェルプレート中37℃で24時間培養した。細胞培養上清を、CCL2(MCP-1)分泌を測定するために回収した。単球単独は、最小のMCP-1分泌として役立った。hCSF-1の存在下の単球は、最大のMCP-1分泌として役立った。MCP-1を、電気化学発光(Mesoscale Discovery)を使用して測定した。

【0555】

図30で示されるように、一価CSF1R遮断抗体の存在は、MCP-1の濃度依存低減をもたらした。抗CSF1R一価構築物BIM0542、BIM0543、BIM0544、BIM0545、BIM0546、BIM0547、BIM0549、BIM0550、BIM0551、BIM0552、BIM0553、BIM0555、BIM0556、BIM0567は、0.045~0.9nMの範囲のIC50を示した(図30)。BIM0548およびBIM0554は、最大30nMのIC50を示した(図30)。

【0556】

実施例 24

精製抗CSF1R抗体の細胞結合

HEK-293T細胞にヒトCSF1Rをレンチウイルスにより形質導入し、安定細胞系を生成した。ほぼすべての形質導入した細胞は、高レベルのCSF1Rを発現した。細胞を、0.5%BSAおよび0.1%アジ化ナトリウムを含有するPBS(染色緩衝液)を用いて洗浄し、96ウェルV底プレートに100,000細胞/ウェルで添加した。ヒト抗CSF1R一価抗体を2.5倍の段階希釈で細胞に添加し、室温で2時間インキュベートした。プレートを、染色緩衝液を用いて2回洗浄した。APCにコンジュゲートしたヒトFcに対する二次抗体を1:200の希釈率(1.5mg/mlの原液)で添加し、細胞と共に4℃で1時間インキュベートし、続いて染色緩衝液を用いて洗浄した。その後、細胞を、生/死色素を用いて染色してあらゆる瀕死の細胞を排除し、4%パラホルムアルデヒドを用いて室温で10分間固定した。プレートをCytoFLEX LS(Beckman Coulter)上で読み取った。データを、APC陽性集団パーセントとして算出した。

図31で示されるように、試験したすべての抗CSF1R一価抗体は、ヒトCSF1Rを発現する細胞と結合することを示した。

【0557】

実施例 25

選択二特異性CCR2×CSF1Rカップ/ラムダ抗体の発現および精製

抗CCR2/抗CSF1R(「CCR2×CSF1R」)二特異性抗体BIM0204、BIM0205、BIM0206、BIM0207、BIM0208、BIM0209、BIM0210およびBIM0211を、下記のように生成した。これらの抗体の全長配列情報は表28で開示される。簡潔に述べると、これらの抗体は、抗CCR2アーム(表28においてHC1およびLC1と称される)ならびに抗CSF1Rアーム(表28においてHC2およびLC2と称される)を含む。これらの二特異性抗体に含有されるVH/VL対は、表32で要約される。抗CCR2結合アームは、カップ軽鎖を含み、抗CSF1R結合アームは、ラムダ軽鎖を含む。

【0558】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 32. 二特異性抗体における VH/VL 対。

BIM ID	抗 CCR2 アーム				抗 CSF1R アーム			
	VH	VH 配列番号	VL	VL 配列番号	VH	VH 配列番号	VL	VL 配列番号
BIM0204	aCCR2 Hum1 VH	配列番号 343	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI117 VH	配列番号 323	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0205	aCCR2 Hum1 VH	配列番号 343	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI123 VH	配列番号 337	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0206	aCCR2 Hum2 VH	配列番号 344	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI117 VH	配列番号 323	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0207	aCCR2 Hum2 VH	配列番号 344	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI123 VH	配列番号 337	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0208	aCCR2 Hum1 VH	配列番号 343	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI117 VH	配列番号 323	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0209	aCCR2 Hum1 VH	配列番号 343	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI123 VH	配列番号 337	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341
BIM0210	aCCR2 Hum2 VH	配列番号 344	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI117 VH	配列番号 323	aCSF1R BI123 VL	配列番号 342
BIM0211	aCCR2 Hum2 VH	配列番号 344	aCCR2 VL	配列番号 345	aCSF1R BI123 VH	配列番号 337	aCSF1R BI117 VL	配列番号 341

【0 5 5 9】

トランスフェクション前に、CHO細胞（99%超の生存率の 3×10^6 細胞/mLの密度で、450mLのCD Forti CHOおよび2mM L-グルタミンを含有する8×2L振盪三角フラスコに播種した。4つすべての鎖の同時トランスフェクションを行った。DNA-PEI混合物を各フラスコに添加した。フラスコを旋回し、37℃、5%CO₂、130rpmでインキュベートした。2日目に、温度を32℃に変化させた。10%feed C、2mM L-グルタミンおよび2g/Lグルコースを2日目および5日目に添加し、0.5mM酪酸ナトリウムを5日目に添加した。150mLの新鮮培地、5%feed C、2mM L-グルタミンおよび2g/Lグルコースを7日目にバッチに添加し、細胞を9日目に回収した。

【0 5 6 0】

500~600mLの培養上清を、揺動プラットフォーム上で2mLのMab Select Sure樹脂と共に4℃で約16時間インキュベートした。樹脂を収集し、1倍PBSを用いて洗浄した。タンパク質を、30mM酢酸ナトリウムpH3.6、100mM NaClを使用して、各々2mLの4つの画分中に溶出した。10μLの画分を、還元または非還元SDS-PAGE上で検査した。画分をプールし、pHを約pH5.0に調整し、濃度を、UV吸光度を使用して推定した。最終精製二特異性CCR2×CSF1R抗体のSDS-PAGEは図32で示され、最終収率は表33で示される。

【0 5 6 1】

【表 3 4】

表 33. 精製 CCR2×CSF1R 二特異性カッパ/ラムダ抗体の最終収率

タンパク質名	タンパク質濃度 mg/mL	容量 (mL)
BIM0204	5.1	8
BIM0205	7.1	8
BIM0206	5.4	8
BIM0207	6.12	8
BIM0208	5.8	8
BIM0209	5.7	8
BIM0210	7.4	8
BIM0211	5.1	8

10

【0 5 6 2】

実施例 2 6

二特異性 CCR2×CSF1R 抗体の機能活性

Tango-CCR2 bla2 U2OS 細胞 (Invitrogen) は、リガンド CCL2 に応答してベクターラクタマーゼレポーター遺伝子によって駆動される青色シグナル (460 nm における) を発光するヒト CCR2 を発現する。レポーター細胞を、CCL2 の存在下の 96 ウェルプレート中 37℃ で 16 時間培養した後に、BLA 基質の添加を行った。CCL2 の非存在下では、基質の添加は緑色発光 (約 530 nm における) をもたらす。

20

【0 5 6 3】

抗 CCR2 遮断抗体の存在は、460 nm における発光の濃度依存低減 (530 nm に対する) をもたらした (図 3 3)。二価抗 CCR2 抗体陽性対照 BHM1662 および BHM0139 は、それぞれ、19.1 nM および 8.5 nM の IC50 を示した。ヒト IgG1 は、CCR2 依存シグナル阻害を示さなかった。二特異性抗体構築物 BIM0206、BIM0207、BIM0210 および BIM0211 は、59~82 nM の範囲の IC50 を示したが、BIM0204、BIM0205、BIM0208 および BIM0209 の IC50 は、150~650 nM の範囲であった (図 3 3)。

【0 5 6 4】

損なわれていない CD14 陽性ヒト単球を、磁気ビーズ分離を使用して、新たに単離した PBMC の負の選択から精製した。単球を、抗 CSF1R 遮断抗体および hCSF-1 の存在下の 96 ウェルプレート中 37℃ で 24 時間培養した。細胞培養上清を、CCL2 (MCP-1) 分泌を測定するために回収した。単球単独は、最小の MCP-1 分泌として役立った。hCSF-1 の存在下の単球は、最大の MCP-1 分泌として役立った。MCP-1 を、電気化学発光 (Mesoscale Discovery) を使用して測定した。

30

【0 5 6 5】

抗 CSF1R 遮断抗体の存在は、MCP-1 の濃度依存低減をもたらした (図 3 4)。一価および二価抗 CSF1R 抗体陽性対照 BI027 および BHM1714 は、それぞれ、1.25 nM および約 0.002 nM の IC50 を示した (図 3 4)。二特異性抗体構築物 BIM0204、BIM0205、BIM0206 および BIM0207 は、5~30 nM の範囲の IC50 を示したが、BIM0208、BIM0209、BIM0210 および BIM0211 に関しては、CSF1R 遮断活性が存在しなかった (図 3 4)。

40

【0 5 6 6】

実施例 2 7

TGFβ トラップを使用した TGFβ シグナル伝達の阻害

この研究は、3 種の TGFβ トラップ構築物を、TGFβ シグナル伝達を阻害する能力に関して検討する。図 3 6 で示される第 1 の構築物「単一 TGFβ Fab トラップ」は 2 つの鎖を含み：第 1 の鎖は、N 末端から C 末端に向かって、第 1 の TGFBR2 EC

50

D、第1のリンカーおよび重鎖定常領域1 (CH1) を含み；第2の鎖は、N末端からC末端に向かって、第2のTGFB R2 ECD、第2のリンカーおよび軽鎖定常領域 (CL) を含む。この構築物はいかなる標的ドメインも含まない。図36で示される第2の構築物「抗PD-L1×TGFBβトラップ」は、2つのFc領域のC末端でTGFB R2 ECDホモ二量体と融合した抗PD-L1抗体を含む。図36で示される第3の構築物「UniTI-102 (抗CCR2×抗CSF1R×TGFBβトラップ)」は、2つのFc領域のC末端でTGFB R2 ECDホモ二量体と融合した抗CCR2×抗CSF1R二特異性抗体を含む。加えて、TGFBβトラップを有しない抗CCR2×抗CSF1R二特異性抗体である、図36における第4の構築物「UniTI-01 (抗CCR2×抗CSF1R)」を陰性対照として使用した。

10

【0567】

簡潔に述べると、HEK-Blue TGF-β細胞を、0.5 ng/mlのTGF-β1の存在下で上記の4種の構築物を用いて用量依存的に20～22時間処理した。TGF-β1は、HEK-Blue細胞上の受容体に結合し、Smad3/Smad4複合体の形成をもたらすTGF-β/Smad経路の活性化を誘導する。このヘテロ複合体は、核に進入し、SEAP (分泌型胚性アルカリホスファターゼ) の産生を誘導するSBE (Smad3/4結合エレメント) 部位と結合する。上清に分泌されたSEAPを比色酵素アッセイ (QUANTI-Blue) によって定量した。図36で示されるように、TGF-β1媒介SEAP産生は、本実施例で試験した3つすべてのTGFBβトラップ構築物によって低減した。TGFBβトラップを有しない抗CCR2×抗CSF1R二特異性抗体は、TGF-β1シグナル伝達を低減しなかった (図36)。

20

【0568】

実施例28

UniTI-102構築物の特性分析

一部の実施形態では、図12Jまたは39Fで示される構成を有する多特異性分子が本明細書で提供される。一部の実施形態では、多特異性分子は、抗CSF1R結合部分 (例えば、scFvとして)、抗CCR2結合部分 (例えば、Fabとして)、およびFc領域のC末端と融合したTGFBβトラップ (例えば、TGFBβRIIホモ二量体) を含む。そのような分子はUniTI-102と称される。理論に拘束されるものではないが、UniTI-102は、CSF1R+CCR2+Mo-MDSCおよびTAMに優先的に結合すると同時に阻害機能を発揮し；新規MDSCおよびTAMの動員を妨げ；局所分泌されたTGFBβを中和し間質を初期化して、T細胞浸潤を可能にし；かつ／または浸潤T細胞およびNK細胞の細胞傷害性機能を回復し得る。

30

【0569】

初めに、マウス代替抗体mUniTI-102を、PD1またはTGFBβ遮断療法に耐性の同系腫瘍モデルであるEMT6乳房腫瘍モデルにおいて試験した。mUniTI-102をEMT6腫瘍保有B細胞欠損Jh-/-マウスに5 mpk、TIWまたは20 mpk、BIWで投与した。mUniTI-102は、EMT6腫瘍においてmo-MDSCを枯渇させ (図38A)、かつ組織常在性マクロファージよりもTAMを優先的に枯渇させた (図38B)。加えて、mUniTI-102は、このモデルにおいて単独療法として抗腫瘍活性を実証した (図38Cおよび38D)。

40

【0570】

次の少数の研究は、2種のUniTI-102分子BIM0648 (「0648」または「648」とも称される) ならびにBIM0652 (「0652」および「652」とも称される) を検討する。BIM0648およびBIM0652の両方は、図39Fで示される構成を有する。これらの2種の分子の配列情報は表34で開示される。BIM0648は、配列番号127、配列番号131および配列番号373のアミノ酸配列を含む。BIM0652は、配列番号136、配列番号131および配列番号373のアミノ酸配列を含む。

【0571】

50

BIM0648およびBIM0652の全血への結合を、フローサイトメトリーを使用して検討した。簡潔に述べると、末梢血を4名の健康対照から、リチウムヘパリンを抗凝固薬として含有する管に収集した。100 μ lの血液を各管に添加し、適切な抗体（表35）を添加した後に4℃で30分間、暗所でインキュベーションを行った。UniT102構築物を、AlexaFluor647を製造業者の使用説明書（Molecular Probes Inc、Eugene OR）に従って蛍光標識し、抗体を含む管に添加した。効果的な標識構築物濃度は、1000nM～62.5pMの範囲であった。赤血球を、塩化アンモニウム（StemCell Technologies、Cambridge MA）の添加によって溶解した。溶解後、細胞を、1%ウシ胎児血清を含有するPBS中で洗浄し、1%パラホルムアルデヒドで固定した。試料をBeckman Coulter Cytoflex LXにかけた。機器設定（細胞設定；特有の電圧および補正マトリックス）は、検討したすべてのドナーに関して同一であった。生データを、FlowJo10を使用して分析した。単染色および蛍光マイナス1（FMO）対照管を使用して、陽性／陰性集団を定義した。すべてのデータ分析およびデータのグラフ表示を、Prism8.1（GraphPad Software）を使用して実施した。

【0572】

【表35】

表35. 細胞染色のために使用した抗体パネル。

	マーカー	チャネル	クローン	販売業者
1	CD3	BV605	SP34-2	BioLegend
2	CD20	BV785	H1B19	BioLegend
3	CD56	PE	5.1.H11	BioLegend
4	CD14	BV421	M5E2	BioLegend
5	CD16	FITC	3G8	Ancell Corporation
6	生/死	NUV450	-----	BioLegend
7	UniT102	Alexa Fluor 647	-----	-----

【0573】

血液（溶解前）におけるex vivoでの結合の検討は、Fc遮断剤の必要性を排除した。加えて、蛍光標識プローブの使用は、二次検出試薬の必要性を除外した。初めに、白血球を前方および側方散乱によって溶解RBCから分離した。生細胞をゲーティングし、続いてFSC-Hに対するFSC-Aのプロットを介したダブレットの排除を行い、これに続いて生単一細胞集団に対するゲーティングを行った。顆粒細胞をリンパ球（低SSC）および単球（中SSC）から分離した。CD3およびCD56二変数プロットは、T（CD3+）、NK（CD56+）およびNK-T（CD3+CD56+）細胞集団の識別を可能にした。CD3／CD56陰性細胞から、CD14およびCD16二変数プロットを、単球（CD14+CD16+古典的単球、CD14-CD16+非古典的単球およびCD14+CD16+中間単球）に関して生成した。全体として、6マーカーパネルと蛍光標識UniT102構築物との組合せは、合計5種の異なる初代細胞集団：顆粒細胞、T、NK、Bおよび単球における親集団および祖父母集団のパーセンテージとしてのUniT102構築物の結合の検討を可能にした。使用したプロトコルは、リンパ球集団に加えて単球および顆粒細胞の定量を可能にした。

【0574】

BIM0648およびBIM0652の両方は、全血において初代ヒト古典的単球に優

先に結合した（図39Bおよび39D）。中間単球への結合は、観察されたが、古典的単球への結合よりも弱かった。UniTI-102分子は、全血において、T、B、NKもしくは顆粒細胞と微小な接合を示したか、またはいずれとも接合を示さなかった（データは示していない）。

【0575】

BIM0648およびBIM0652のTGFβを中和する能力を、下記の様々な*in vitro*機能的アッセイによって確認した。

BIM0648およびBIM0652の両方は、TGFβ誘導SMA D依存レポーター活性を阻害した（図40A）。

【0576】

UniTI-102の、ナイーブCD4+T細胞からのヒトTreg分化を阻害する能力を試験するために、ヒトナイーブCD4+T細胞を新鮮PBMCから単離し、150,000細胞/ウェルを、抗CD3Ab（OKT3；5μg/mL）を用いてプレコーティングした96ウェル丸底プレートに添加した。細胞を、2mM L-グルタミン、IL-2（50ng/mL）、TGFβ（10ng/mL）および抗CD28Ab（1μg/mL）を含むX-VIVO15培地中37℃で6日間、以下の構築物：6.2nMのUniTI-102、抗PD-L1/抗TGFβトラップまたはヒトIgG1と共に培養した。対照には、構築物を有しない細胞、すなわちTreg分化の最大誘導のためのTGFβを有する細胞（TGFβ+）およびベースライン阻害のためのTGFβを有しない細胞（TGFβ-）が含まれた。6日目に、細胞を洗浄し、生存色素、続いて細胞外抗体カクテル（抗CD3、抗CD4および抗CD25）を用いて染色した。次いで、細胞を固定し、透過処理し、細胞内Foxp3に関して抗Foxp3Ab（150D、1:50の希釈率）を用いて染色した。試料を、Beckman Coulter Cytoflex装置上で捉え、生細胞、CD3+細胞、CD4+細胞およびCD25+/Foxp3+細胞に対してゲーティングした。図40Bで示されるように、UniTI-102は、ナイーブCD4+T細胞からのTGFβ誘導ヒトTreg分化を阻害した。

【0577】

次に、UniTI-102を、K562細胞の初代NK細胞媒介溶解に対するTGFβの抑制効果を反転する能力に関して試験した。簡潔に述べると、凍結初代NK細胞を解凍し、20%FBSおよび100IU/mL組換えヒトIL-2を補充したX-VIVO15培地中で一晩静置した。次いで、細胞を1×10⁶細胞/mLで播種し、TGFβ（10ng/mL）単独、またはTGFβと20nMの（i）UniTI-102、（ii）抗PD-L1-TGFβトラップもしくは（iii）ヒトIgG1とを用いて3日間処理した。3日目に、処理したNK細胞を計数し、CFSE標識K562細胞と共に10:1のE:T比で4時間インキュベートした。次いで、細胞を生存色素、続いて抗体カクテル（抗CD56、抗NKp30および抗NKG2）を用いて染色した。試料を、Beckman Coulter Cytoflex装置上で捉え、FlowJoソフトウェアによって分析した。図40Cで示されるように、TGFβはK562細胞の初代NK細胞媒介溶解を低減し、TGFβのこの抑制効果はUniTI-102によって反転することができた。

【0578】

さらに、UniTI-102の、SW480（MSS CRC細胞系）からの馴化培地（CM）によって駆動されたM2極性を抑制する能力を検討する研究を行った。腫瘍馴化培地（TCM）を生成するために、SW840結腸がん細胞（Cat# CCL-228、ATCC）を10%FBS/RPMI1640培地に播種し、24時間後、0.2%FBS/RPMI1640培地に切り替えた。培地を48時間後に収集し、濾過し、10%FBSに還元し、新たに使用するかまたは-80℃で凍結した。単球を、古典的単球単離キット（Cat# 130-117-337、Miltenyi Biotec）によって健康なドナーPBMC（ALL Cells）から単離し、2mL/ウェル中1×10⁶/mLで6ウェルプレートの50ng/mL M-CSF（Cat# 300-25、Pe

10

20

30

40

50

proTech)を含むSW480TCMに播種した。3日後、培地に1ml SW480TCM/50ng/ml M-CSFを補った。単球を、Uniti-102またはヒトIgG1 (Cat# 403502、BioLegend)を用いて48時間処理した。細胞を、Versene (Cat# 15040066、ThermoFisher)を用いた処理によって回収し、Zombie UV生存色素 (Cat# 423108、BioLegend)と共にインキュベートし、フルオロフォアコンジュゲートCD206およびHLA抗体 (どちらもBioLegend製)と共にインキュベートし、Cytometer (Beckman Coulter) フローサイトメーター上で捉え、FlowJoソフトウェアによって分析した。SW840結腸がん細胞は、高レベルのTGFβ1を分泌し (図40D)、M2極性を駆動する。BIM0648は、CD206 (M2マーカー) 発現の低減 (図40E) およびHLA (M1マーカー) 発現の増大 (図40F) によって立証されるように、SW840CM誘導M2極性を抑制した。

【0579】

一部の実施形態では、Uniti-102は、マイクロサテライト安定 (MSS) 結腸直腸がんの処置のために使用することができる。CRC患者では、増大したTGFβ1レベルは有害な転帰を予測し得る (Calonら、Nat Genet. 2015年4月; 47 (4): 320~9ページ)。CRC再発および転移は、高TGFβシグナル伝達に厳密に依存し (Calonら、Cancer Cell. 2012年11月13日; 22 (5): 571~84ページ); 骨髄性細胞におけるTgfb2の欠失は、前臨床モデルにおいて腫瘍転移を有意に阻害する (Pangら、Cancer Discov. 2013年8月; 3 (8): 936~51ページ)。CRCを含むMSS GI腫瘍の免疫サブセットは、高CCR2、CSF1RおよびTGFβ1発現を有するCD163+骨髄性細胞からなる。大部分のPD-L1は、CRC MSI患者では骨髄性細胞によって発現される (Llosaら、Cancer Discov. 2015年1月; 5 (1): 43~51ページ)。MSS CRC患者は、低~検出不能なPD-L1を発現する。転移関連TAMは、CCR2およびCSF1R共発現を維持する。

【0580】

理論に拘束されるものではないが、Uniti-102は、MSS CRCにおいて相補的および/または相乗的機構を介して抗腫瘍応答を誘導/回復し得る。例えば、Uniti-102による局所分泌されたTGFβの中和は、間質を初期化して、免疫細胞浸潤を可能にし得る。Uniti-102によるCCR2およびCSF1Rの同時阻害は、TGFβ阻害のために、新規単球由来免疫抑制性骨髄性細胞の浸潤を妨げ得る。

【0581】

一部の実施形態では、Uniti-102は、化学/放射線、抗血管新生または免疫チェックポイント療法と組み合わせてもよい。放射線療法、化学療法または抗VEGF療法は、TAMおよびMDSCを動員してTGFβレベルを増大することが示されており、これらは腫瘍再発および/または耐性に関連する。標的接合および関連のある生体応答を実証するための血液に基づくバイオマーカーは、早期臨床試験に有用である。

【0582】

要約すると、Uniti-102分子は、CCR2、CSF1RおよびTGFβを同時に標的とする三特異性分子である。Uniti-102分子は、CCR2およびCSF1R二重陽性細胞、すなわちmo-MDSC、TAMおよび古典的単球に優先的に結合する。Uniti-102の3つすべてのアームは、所期の標的を機能的に遮断することができる。カニクイザル研究は、Uniti-102の3つすべてのアームに関して標的接合を確認し、生体応答はin vivoでのCSF1R遮断と一致した。

【0583】

参照による組み込み

本明細書で言及されたすべての刊行物および特許は、個々の各刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別的に指示されるように、それらの全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0584】

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

〔1〕 (i) 抗CSF1R結合部分(例えば、抗CSF1R抗体分子)；

(ii) 抗CCR2結合部分(例えば、抗CCR2抗体分子)；および

(iii) TGF-β阻害剤

を含む多特異性分子。

〔2〕 以下の特性：

(i) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、またはCSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、前記多特異性分子の前記CSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合が、前記多特異性分子の前記CSF1R陽性、CCR2陰性細胞、または前記CSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

10

(ii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、前記多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、前記多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陰性細胞への結合についてのEC50の60、50、40、30、20または10%以下である；

20

(iii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図1について実施例2で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、CSF1R陰性、CCR2陽性細胞と比較して、CSF1R陽性、CCR2陽性細胞に優先的に結合し、例えば、前記多特異性分子のCSF1R陽性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50が、前記多特異性分子のCSF1R陰性、CCR2陽性細胞への結合についてのEC50の50、40、30、20、10または5%以下である；

(iv) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図5について実施例6で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、T細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)またはランゲルハンス細胞と比較して、腫瘍関連マクロファージ(TAM)または骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)に優先的に結合し、例えば、前記多特異性分子のTAMまたはMDSCへの結合が、前記多特異性分子のT細胞、NK細胞、好中球、組織常在性マクロファージ(例えば、クッパー細胞)またはランゲルハンス細胞への結合よりも少なくとも2、4、6、8、10、15、20または25倍強い；

30

(v) 例えば、トランズウェルプレート遊走アッセイを使用して測定したとき、例えば、図2について実施例3で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、単球遊走、例えば単球走化性タンパク質1(MCP1)誘導単球遊走を阻害し、例えば、MCP1誘導単球遊走を少なくとも40、50、60または70%低減する；

(vi) 例えば、細胞増殖MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図3Bについて実施例4で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、マクロファージ、例えば、骨髄系由来マクロファージの増殖、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を阻害し、例えば、骨髄系由来マクロファージのCSF-1誘導増殖を少なくとも50、60、70または80%低減する；

40

(vii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図4について実施例5で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、単球、例えば、骨髄系由来単球の分化、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、骨髄系由来単球のCSF-1誘導分化を2、4、6、8または10%以下しか低減しない；

(viii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図6について実施例7で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、i

50

*in vivo*で、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCを枯渇させ、例えば、抑制性骨髄性細胞、例えば、TAMまたはMDSCの数を少なくとも80、85、90、95、99または99.5%低減する；

(ix) 例えば、免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図7Bおよび7Dについて実施例8で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、*in vivo*で、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞を枯渇させないか、または実質的に枯渇させず、例えば、組織常在性マクロファージ、例えば、クッパー細胞の数を4、6、8、10または15%以下しか低減しない；

(x) 例えば、フローサイトメトリー分析または免疫組織化学分析を使用して測定したとき、例えば、図21について説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、TAM上でのCD86またはMHCクラスII発現を増大する；

10

(xi) 例えば、細胞生存率MTTアッセイを使用して測定したとき、例えば、図8Aについて実施例9で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を阻害しないか、または実質的に阻害せず、例えば、CSF1R陽性、CCR2陰性細胞のCSF-1依存細胞生存を5、10または15%以下しか低減しない；

(xii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図9について実施例10で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、*in vivo*でCD8+T細胞腫瘍浸潤を増大し、例えば、腫瘍におけるCD3+T細胞中のCD8+T細胞%を少なくとも1.5、2または2.5倍増大する；

20

(xiii) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Aについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるTreg頻度を低減し、例えば、腫瘍におけるTreg頻度を少なくとも15、20、25または30%低減する；

(xiv) 例えば、フローサイトメトリー分析を使用して測定したとき、例えば、図10Bについて実施例11で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、*in vivo*で腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を増大し、例えば、腫瘍におけるCD8+T細胞/Treg比を少なくとも2.5、3、3.5、4または4.5倍増大する；

(xv) 例えば、図11Aおよび11Bについて実施例12、または図23について実施例19で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、腫瘍成長を低減し、腫瘍保有動物の生存を増大し、かつ/または抗腫瘍免疫メモリーを向上させる；

30

(xvi) 例えば、図39Bおよび39Dについて実施例28で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、中間単球または非古典的単球と比較して、古典的単球に優先的に結合する；または

(xvii) 例えば、図40A~40Fについて実施例28で説明される方法を使用して測定したとき、前記多特異性分子が、TGFβの活性を、例えば、少なくとも30、40、50、60、70、80または90%低減する
のうちの1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個またはそれよりも多く）を有する、[1]に記載の多特異性分子。

40

[3] 前記抗CSF1R結合部分が、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含み、前記HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、それぞれ、配列番号402、474、475、432、434および436のアミノ酸配列を含む、[1]または[2]に記載の多特異性分子。

[4] 前記HCDR1、HCDR2およびHCDR3が、それぞれ、配列番号402、476および477のアミノ酸配列を含む、[3]に記載の多特異性分子。

[5] 前記HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLC

50

D R 3 が、

それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 5、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 6、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 4、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 7、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 5、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 8、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 6、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 7、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 9、4 1 3、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 8、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 1 9、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 2 0、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6、または
それぞれ、配列番号 4 0 2、4 0 4、4 2 1、4 3 2、4 3 4 および 4 3 6

のアミノ酸配列を含む、[3] または [4] に記載の多特異性分子。

[6] 前記 V H が、配列番号 3 2 3 ~ 3 3 6 のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、前記 V H が、配列番号 3 2 4 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[3] ~ [5] のいずれかに記載の多特異性分子。

[7] 前記 V H が、配列番号 1 2 9 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[3] ~ [6] のいずれかに記載の多特異性分子。

[8] 前記 V L が、配列番号 3 4 1 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[3] ~ [7] のいずれかに記載の多特異性分子。

[9] 前記 V L が、配列番号 1 3 0 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[3] ~ [8] のいずれかに記載の多特異性分子。

[10] 前記 V H および V L が、

それぞれ、配列番号 3 2 4 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 3 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 5 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 6 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 7 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 8 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 2 9 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 0 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 1 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 2 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 3 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 4 および 3 4 1、
それぞれ、配列番号 3 3 5 および 3 4 1、または
それぞれ、配列番号 3 3 6 および 3 4 1

のアミノ酸配列を含む、[3] ~ [9] のいずれかに記載の多特異性分子。

[11] 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9 0 もしくは 9 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[3] ~ [10] のいずれかに記載の多特異性分子。

[12] 配列番号 1 2 8 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 8 0、8 5、9

0もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[3]～[11]のいずれかに記載の多特異性分子。

[13] 前記抗CSF1R結合部分が、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含み、前記HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、それぞれ、配列番号403、478、479、433、435および437のアミノ酸配列を含む、[1]または[2]に記載の多特異性分子。

[14] 前記HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、

それぞれ、配列番号403、411、422、433、435および437、

それぞれ、配列番号403、410、422、433、435および437、

それぞれ、配列番号403、410、423、433、435および437、または

それぞれ、配列番号403、412、422、433、435および437

のアミノ酸配列を含む、[13]に記載の多特異性分子。

[15] 前記VHが、配列番号337～340のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、前記VHが、配列番号339のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[13]または[14]に記載の多特異性分子。

[16] 前記VHが、配列番号138のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[13]～[15]のいずれかに記載の多特異性分子。

[17] 前記VLが、配列番号139もしくは342のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、前記VLが、配列番号139のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[13]～[16]のいずれかに記載の多特異性分子。

[18] 前記VLが、配列番号140のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[13]～[17]のいずれかに記載の多特異性分子。

[19] 前記VHおよびVLが、

それぞれ、配列番号339および139、

それぞれ、配列番号337および342、

それぞれ、配列番号338および342、

それぞれ、配列番号339および342、または

それぞれ、配列番号340および342

のアミノ酸配列を含む、[13]～[18]のいずれかに記載の多特異性分子。

[20] 配列番号136のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、[13]～[19]のいずれかに記載の多特異性分子。

[21] 配列番号137のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、[13]～[20]のいずれかに記載の多特異性分子。

[22] 前記抗CCR2結合部分が、重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2およびHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)と、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2およびLCDR3を含む軽鎖可変領域(VL)とを含み、前記HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3が、それぞれ、配列番号446、447、448、454、455および456のアミノ酸配列を含む、[1]～[21]のいずれかに記載の多特異性分子。

10

20

30

40

50

〔23〕前記V Hが、配列番号480のアミノ酸配列を含まず、かつ／または前記V Lが、配列番号481のアミノ酸配列を含まない、〔1〕～〔22〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔24〕前記V Hが、配列番号343もしくは344のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択により、前記V Hが、配列番号343のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔23〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔25〕前記V Hが、配列番号133のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔24〕のいずれかに記載の多特異性分子。

10

〔26〕前記V Lが、配列番号345のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90、92、94、96、98もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔25〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔27〕前記V Lが、配列番号272のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔26〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔28〕前記V HおよびV Lが、
それぞれ、配列番号343および345、または
それぞれ、配列番号344および345

20

のアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔27〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔29〕配列番号131のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔28〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔30〕配列番号132のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔31〕配列番号373のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔30〕のいずれかに記載の多特異性分子。

30

〔32〕配列番号134のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80、85、90もしくは95%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔31〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔33〕配列番号127のアミノ酸配列、配列番号131のアミノ酸配列、配列番号373のアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔32〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔34〕配列番号136のアミノ酸配列、配列番号131のアミノ酸配列、配列番号373のアミノ酸配列を含む、〔1〕～〔32〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔35〕(i) 前記抗CSF1R抗体分子が、CSF1Rに一価性で結合し、かつ／または

40

(ii) 前記抗CCR2抗体分子が、CCR2に一価性で結合し、
任意選択により、前記多特異性分子が、CSF1Rに一価性で結合し、かつCCR2に一価性で結合する、

〔1〕～〔34〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔36〕(i) 前記多特異性分子が、CCR2の存在下でCSF1Rを阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でCSF1RおよびCCR2の両方を発現する場合、前記多特異性分子が、前記細胞においてCSF1Rの活性（例えば、CSF1Rシグナル伝達、例えば、CSF-1誘導CSF1Rシグナル伝達）を、例えば、少なくとも40、50、60、70、80もしくは90%低減し、かつ／または

(ii) 前記多特異性分子が、CCR2の非存在下でCSF1Rを阻害しないか、また

50

は実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でC S F 1 Rを発現するが、C C R 2を発現しない場合、前記多特異性分子が、C S F 1 Rの活性（例えば、C S F 1 Rシグナル伝達、例えば、C S F - 1誘導C S F 1 Rシグナル伝達）を低減しないか、またはC S F 1 Rの活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない、

[1] ~ [35] のいずれかに記載の多特異性分子。

[37] (i) 前記多特異性分子が、C S F 1 Rの存在下でC C R 2を阻害し、任意選択により、細胞が、細胞表面上でC C R 2およびC S F 1 Rの両方を発現する場合、前記多特異性分子が、前記細胞においてC C R 2の活性を、例えば、少なくとも40、50、60、70、80もしくは90%低減し、かつ／または

(ii) 前記多特異性分子が、C S F 1 Rの非存在下でC C R 2を阻害しないか、または実質的に阻害せず、任意選択により、細胞が、細胞表面上でC C R 2を発現するが、C S F 1 Rを発現しない場合、前記多特異性分子が、C C R 2の活性を低減しないか、またはC C R 2の活性を2、4、6、8、10もしくは15%以下しか低減しない、

[1] ~ [36] のいずれかに記載の多特異性分子。

[38] 例えば、図26Bについて実施例20で説明される方法を使用して測定したとき、前記

T G F - ベータ阻害剤が、T G F - ベータ1、T G F - ベータ2、T G F - ベータ3、T G F - ベータ1およびT G F - ベータ3の両方、またはT G F - ベータ1、T G F - ベータ2およびT G F - ベータ3を阻害する、[1] ~ [37] のいずれかに記載の多特異性分子。

[39] 前記T G F - ベータ阻害剤が、T G F - ベータ受容体ポリペプチド（例えば、T G F - ベータ受容体の細胞外ドメイン、またはその機能的バリエーション）を含む、[1] ~ [38] のいずれかに記載の多特異性分子。

[40] 前記T G F - ベータ阻害剤が、T G F B R 1ポリペプチド（例えば、T G F B R 1ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）、T G F B R 2ポリペプチド（例えば、T G F B R 2ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）またはT G F B R 3ポリペプチド（例えば、T G F B R 3ポリペプチドのうちの1、2、3つまたはそれよりも多く）のうちの1、2つまたはすべてを含む、[1] ~ [39] のいずれかに記載の多特異性分子。

[41] 前記T G F - ベータ阻害剤が、T G F B R 1ポリペプチドを含み、任意選択により、前記T G F - ベータ阻害剤が、

(i) T G F B R 1の細胞外ドメインもしくはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、

(ii) 配列番号95、96、97、120、121もしくは122の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、または

(iii) 配列番号104もしくは105のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）を含む、[1] ~ [40] のいずれかに記載の多特異性分子。

[42] 前記T G F - ベータ阻害剤が、T G F B R 2ポリペプチドを含み、任意選択により、前記T G F - ベータ阻害剤が、

(i) T G F B R 2の細胞外ドメインもしくはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、

(ii) 配列番号98、99、123もしくは124の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）、または

(iii) 配列番号100、101、102および103からなる群から選択されるアミノ酸配列、もしくはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）

を含む、[1] ~ [41] のいずれかに記載の多特異性分子。

10

20

30

40

50

〔４３〕前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、ＴＧＦＢＲ３ポリペプチドを含み、任意選択により、前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、

（ｉ）ＴＧＦＢＲ３の細胞外ドメインもしくはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％同一の配列）、

（ｉｉ）配列番号１０６、１０７、１２５もしくは１２６の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％同一の配列）、または

（ｉｉｉ）配列番号１０８のアミノ酸配列もしくはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも８０％、８５％、９０％または９５％同一の配列）

を含む、〔１〕～〔４２〕のいずれかに記載の多特異性分子。

10

〔４４〕前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、ホモ二量体を形成する２つのＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドを含み、任意選択により、前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、

（ｉ）ホモ二量体を形成する２つのＴＧＦＢＲ１ポリペプチド、

（ｉｉ）ホモ二量体を形成する２つのＴＧＦＢＲ２ポリペプチド、または

（ｉｉｉ）ホモ二量体を形成する２つのＴＧＦＢＲ３ポリペプチド

を含む、〔１〕～〔４３〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔４５〕前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、ヘテロ二量体を形成する２つのＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドを含み、任意選択により、前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、

（ｉ）ヘテロ二量体を形成するＴＧＦＢＲ１ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲ２ポリペプチド、

20

（ｉｉ）ヘテロ二量体を形成するＴＧＦＢＲ１ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲ３ポリペプチド、または

（ｉｉｉ）ヘテロ二量体を形成するＴＧＦＢＲ２ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲ３ポリペプチド

を含む、〔１〕～〔４４〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔４６〕前記ＴＧＦ－ベータ阻害剤が、第１のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドを含む、〔１〕～〔４５〕のいずれかに記載の多特異性分子。

〔４７〕第１のＦｃ領域（例えば、第１のＣＨ１－Ｆｃ領域）および第２のＦｃ領域（例えば、第２のＣＨ１－Ｆｃ領域）を含み、任意選択により、

30

（ｉ）前記第１のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドが、例えば、リンカーを介して、前記第１のＦｃ領域（例えば、第１のＣＨ１－Ｆｃ領域）、例えば、前記第１のＦｃ領域（例えば、第１のＣＨ１－Ｆｃ領域）のＣ末端に連結されており、かつ

（ｉｉ）前記第２のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドが、例えば、リンカーを介して、前記第２のＦｃ領域（例えば、第２のＣＨ１－Ｆｃ領域）、例えば、前記第２のＦｃ領域（例えば、第２のＣＨ１－Ｆｃ領域）のＣ末端に連結されており、任意選択により、

前記第１のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドおよび前記第２のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドが、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成し、任意選択により、

前記第１または第２のＴＧＦ－ベータ受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２またはＴＧＦＢＲ３の細胞外ドメイン、例えば、ＴＧＦＢＲ２の細胞外ドメインを含み、任意選択により、

40

前記多特異性分子が、図３５Ａまたは３５Ｂの構成を有する、

〔４６〕に記載の多特異性分子。

〔４８〕（ｉ）配列番号１９２のアミノ酸配列および配列番号１９３のアミノ酸配列、

（ｉｉ）配列番号１９２のアミノ酸配列および配列番号１９５のアミノ酸配列、

（ｉｉｉ）配列番号１９４のアミノ酸配列および配列番号１９３のアミノ酸配列、または

（ｉｖ）配列番号１９４のアミノ酸配列および配列番号１９５のアミノ酸配列

を含む、〔４７〕に記載の多特異性分子。

〔４９〕重鎖定常領域１（ＣＨ１）および軽鎖定常領域（ＣＬ）を含み、任意選択によ

50

り、

(i) 前記第1のTGF-β受容体ポリペプチドが、例えば、リンカーを介して、前記CH1、例えば、前記CH1のN末端に連結されており、かつ

(ii) 前記第2のTGF-β受容体ポリペプチドが、例えば、リンカーを介して、前記CL、例えば、前記CLのN末端に連結されており、任意選択により、

前記第1のTGF-β受容体ポリペプチドおよび前記第2のTGF-β受容体ポリペプチドが、ホモ二量体またはヘテロ二量体、例えば、ホモ二量体を形成し、任意選択により、

前記第1または第2のTGF-β受容体ポリペプチドが、TGFR1、TGFR2またはTGFR3の細胞外ドメイン、例えば、TGFR2の細胞外ドメインを含み、任意選択により、

前記多特異性分子が、図35Cまたは35Dの構成を有する、
[46]に記載の多特異性分子。

[50] (i) 配列番号196のアミノ酸配列および配列番号198のアミノ酸配列、
(ii) 配列番号196のアミノ酸配列および配列番号199のアミノ酸配列、
(iii) 配列番号197のアミノ酸配列および配列番号198のアミノ酸配列、または
(iv) 配列番号197のアミノ酸配列および配列番号199のアミノ酸配列を含む、[49]に記載の多特異性分子。

[51] (i) TGF阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）もしくは前記抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）に連結されているか；

(ii) 前記抗CSF1R結合部分および／もしくは前記抗CCR2結合部分が、Fc領域を含み、前記TGF阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記Fc領域、例えば、前記Fc領域のC末端に連結されているか；

(iii) 前記多特異性分子が、第1のTGF-β阻害剤および第2のTGF-β阻害剤を含み、前記第1のTGF-β阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記抗CSF1R結合部分（例えば、抗CSF1R抗体分子）に連結されており、前記第2のTGF-β阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記抗CCR2結合部分（例えば、抗CCR2抗体分子）に連結されているか；または

(iv) 前記抗CSF1R結合部分が、第1のFc領域を含み、前記抗CCR2結合部分が、第2のFc領域を含み、前記多特異性分子が、第1のTGF-β阻害剤および第2のTGF-β阻害剤を含み、前記第1のTGF-β阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記第1のFc領域、例えば、前記第1のFc領域のC末端に連結されており、前記第2のTGF-β阻害剤が、例えば、リンカーを介して、前記第2のFc領域、例えば、前記第2のFc領域のC末端に連結されている、

[1]～[45]のいずれかに記載の多特異性分子。

[52] (i) 前記抗CSF1R結合部分が、第1の軽鎖および第1の重鎖を含み、前記第1の重鎖が、第1のFc領域を含み、前記第1のFc領域のC末端が、TGFR2の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）に連結されており；かつ

(ii) 前記抗CCR2結合部分が、第2の軽鎖および第2の重鎖を含み、前記第2の重鎖が、第2のFc領域を含み、前記第2のFc領域のC末端が、TGFR2の細胞外ドメイン、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも80%、85%、90%または95%同一の配列）に連結されており、任意選択により、

前記多特異性分子が、図12Bで示される構成を有する、

[1]～[45]のいずれかに記載の多特異性分子。

[53] 表34または表28で開示される分子を含む、[1]～[52]のいずれかに記載の多特異性分子。

[54] 図39Fまたは12A～12Jのいずれかで示される構成を有する、[1]～[53]のいずれかに記載の多特異性分子。

10

20

30

40

50

〔５５〕重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、

（ｉ）前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４０２、４７４および４７５のアミノ酸配列を含み；かつ

（ｉｉ）前記ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４３２、４３４および４３６、またはそれぞれ、配列番号４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む、

ＣＳＦ１Ｒに結合する抗体分子。

〔５６〕前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４０２、４０５、４１３、４３２、４３４および４３６のアミノ酸配列を含む、〔５５〕に記載の抗体分子。

〔５７〕前記ＶＨおよびＶＬが、それぞれ、配列番号３２４および３４１のアミノ酸配列を含む、〔５５〕または〔５６〕に記載の抗体分子。

〔５８〕重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、

（ｉ）前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４０３、４７８および４７９のアミノ酸配列を含み；かつ

（ｉｉ）前記ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４３３、４３５および４３７、またはそれぞれ、配列番号４３２、４３４および４３６のアミノ酸配列を含む、

ＣＳＦ１Ｒに結合する抗体分子。

〔５９〕前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４０３、４１１、４２２、４３３、４３５および４３７のアミノ酸配列を含む、〔５８〕に記載の抗体分子。

〔６０〕前記ＶＨおよびＶＬが、それぞれ、配列番号３３９および１３９のアミノ酸配列を含む、〔５８〕または〔５９〕に記載の抗体分子。

〔６１〕重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４４６、４４７、４４８、４５４、４５５および４５６のアミノ酸配列を含み、

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号４８０のアミノ酸配列を含まないか、または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号４８１のアミノ酸配列を含まない、

ＣＣＲ２に結合する抗体分子。

〔６２〕前記ＶＨおよびＶＬが、それぞれ、配列番号３４３および３４５のアミノ酸配列を含む、〔６１〕に記載の抗体分子。

〔６３〕重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖相補性決定領域１（ＬＣＤＲ１）、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３を含

む軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、前記ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３が、それぞれ、配列番号４６１、４６２、４６３、４６７、４６８および４６９のアミノ酸配列を含む、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体分子。

〔６４〕前記ＶＨが、配列番号３４６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０、９２、９４、９６、９８もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔６３〕に記載の抗体分子。

〔６５〕前記ＶＬが、配列番号３４７のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも９０、９２、９４、９６、９８もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、〔６３〕または〔６４〕に記載の抗体分子。

10

20

30

40

50

〔66〕前記VHおよびVLが、それぞれ、配列番号346および347のアミノ酸配列を含む、〔63〕～〔65〕のいずれかに記載の抗体分子。

〔67〕抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む多特異性分子であって、前記抗CSF1R結合部分が、〔55〕～〔60〕のいずれかに記載の抗体分子を含む多特異性分子。

〔68〕抗CSF1R結合部分および抗CCR2結合部分を含む多特異性分子であって、前記抗CCR2結合部分が、〔61〕または〔62〕に記載の抗体分子を含む多特異性分子。

〔69〕前記抗CSF1R結合部分が、〔55〕～〔60〕のいずれかに記載の抗体分子を含み、前記抗CCR2結合部分が、〔61〕または〔62〕に記載の抗体分子を含む、〔67〕または〔68〕に記載の多特異性分子。

10

〔70〕〔1〕～〔54〕もしくは〔67〕～〔69〕のいずれかに記載の多特異性分子、または〔55〕～〔66〕のいずれかに記載の抗体分子をコードする単離された核酸分子。

〔71〕〔70〕の核酸分子を含むベクター、例えば、発現ベクター。

〔72〕〔70〕の核酸分子または〔71〕のベクターを含む細胞、例えば、宿主細胞。

〔73〕〔1〕～〔54〕もしくは〔67〕～〔69〕のいずれかに記載の多特異性分子、または〔55〕～〔66〕のいずれかに記載の抗体分子を作製、例えば、産生する方法であって、〔72〕に記載の細胞、例えば、宿主細胞を好適な条件、例えば、遺伝子発現および／またはヘテロ二量体化に好適な条件下で培養するステップを含む方法。

20

〔74〕〔1〕～〔54〕もしくは〔67〕～〔69〕のいずれかに記載の多特異性分子、または〔55〕～〔66〕のいずれかに記載の抗体分子、および薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物。

〔75〕対象においてがんを処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、〔1〕～〔54〕もしくは〔67〕～〔69〕のいずれかに記載の多特異性分子、〔55〕～〔66〕のいずれかに記載の抗体分子、または〔74〕に記載の医薬組成物を投与するステップを含み、前記多特異性分子、抗体分子または医薬組成物が、前記がんを処置するのに有効な量で投与される、方法。

〔76〕前記がんが、固形腫瘍がんまたは転移病変である、〔75〕に記載の方法。

〔77〕前記固形腫瘍がんが、膵がん（例えば、膵臓腺癌）、乳がん、結腸直腸がん、肺がん（例えば、小細胞または非小細胞肺がん）、皮膚がん（例えば、黒色腫）、卵巣がん、肝がん、脳がん（例えば、神経膠腫）、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、腎がん、中皮がん、甲状腺がんまたは子宮がんのうちの1つまたは複数である、〔76〕に記載の方法。

30

〔78〕前記がんが、血液がんである、〔77〕に記載の方法。

〔79〕前記血液がんが、骨髄増殖性疾患、例えば、原発性もしくは特発性骨髄線維症（MF）、本態性血小板増加症（ET）、真性赤血球増加症（PV）または慢性骨髄性白血病（CML）である、〔78〕に記載の方法。

〔80〕第2の治療的処置を投与するステップをさらに含み、任意選択により、前記第2の治療的処置が、治療剤（例えば、化学療法剤、生物剤、ホルモン治療）、放射線照射または手術を含み、任意選択により、前記治療剤が、化学療法剤または生物剤から選択され、任意選択により、前記治療剤が、チェックポイント阻害剤である、〔75〕～〔79〕のいずれかに記載の方法。

40

〔81〕前記チェックポイント阻害剤が、抗CTLA4抗体、抗PD1抗体（例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブ）、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIM3抗体、抗LAG3抗体、抗CD160抗体、抗2B4抗体、抗CD80抗体、抗CD86抗体、抗B7-H3（CD276）抗体、抗B7-H4（VTCN1）抗体、抗HVEM（TNFRSF14またはCD270）抗体、抗BTLA抗体、抗KIR抗体、抗MHCクラスI抗体、抗MHCクラスII抗体、抗GAL9抗体、抗VISTA抗体、抗BTLA抗体、抗TIGIT抗体、抗LAIR1抗体および抗A2aR抗体

50

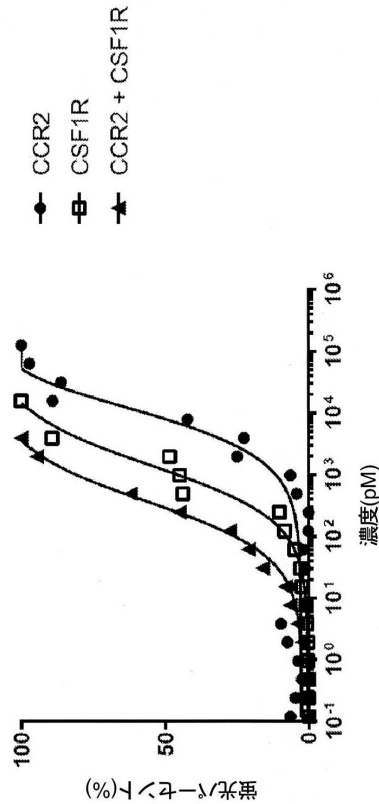
からなる群から選択され、任意選択により、前記チェックポイント阻害剤が、抗PD1抗体である、[80]に記載の方法。

均等物

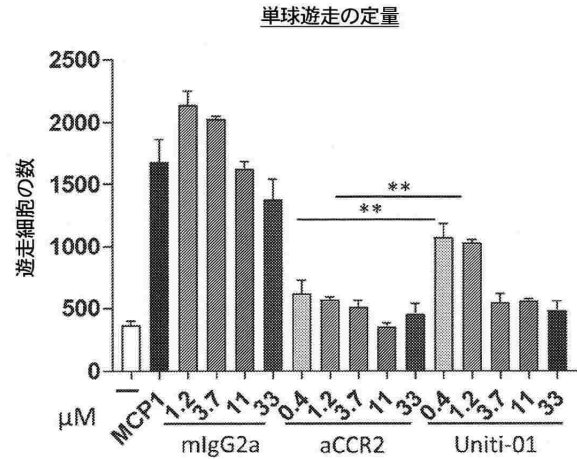
当業者は、単に慣例的な実験を使用して、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識するかまたは確かめることができるだろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【図面】

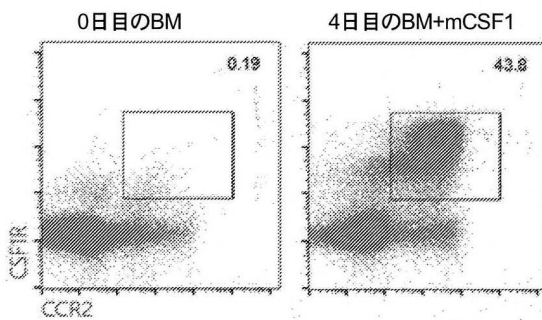
【図1】



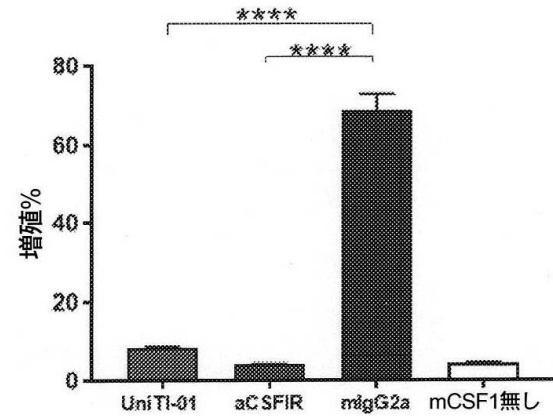
【図2】



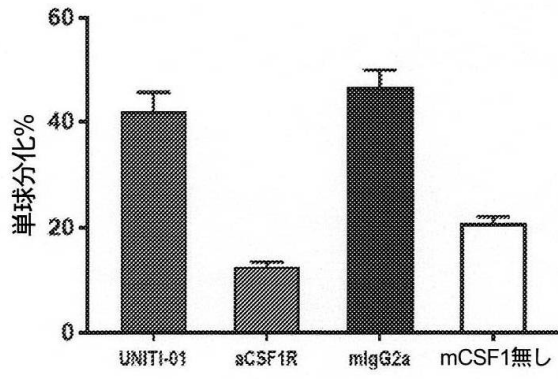
【図3A】



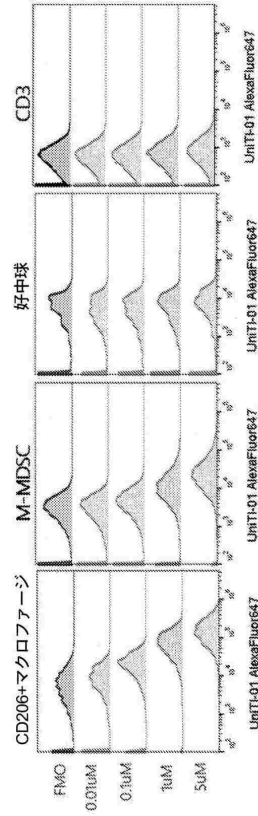
【図3B】



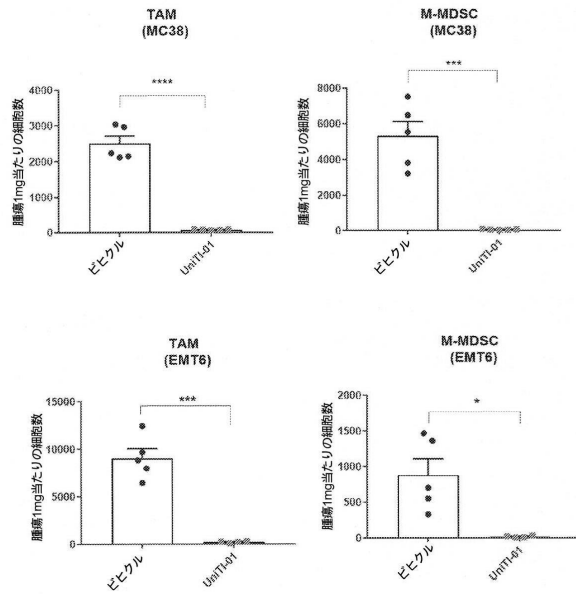
【図 4】



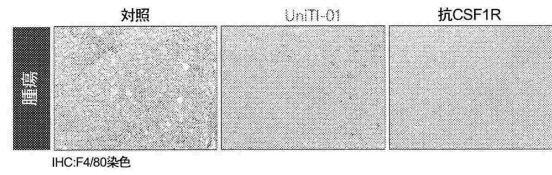
【図 5】



【図 6】



【図 7 A】



10

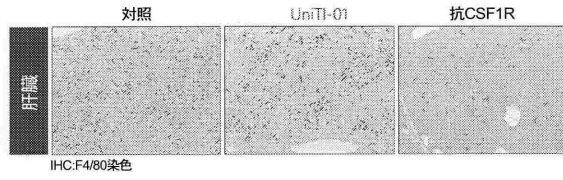
20

30

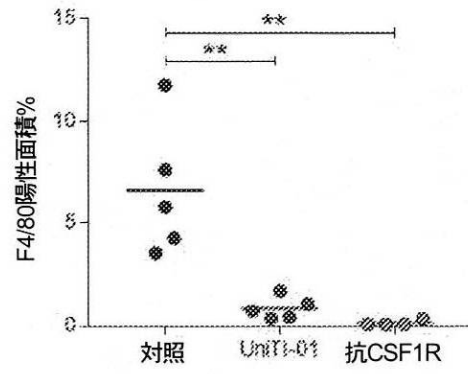
40

50

【図 7 B】

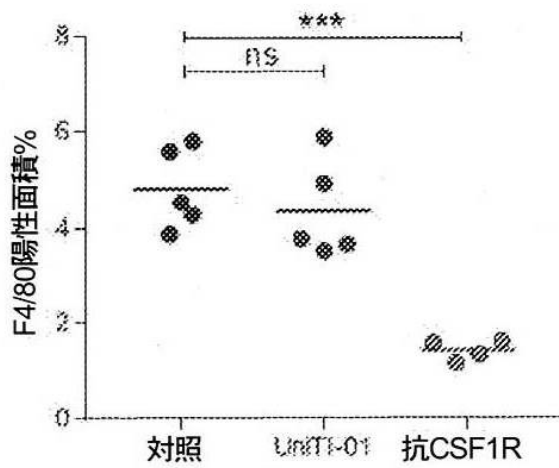


【図 7 C】



10

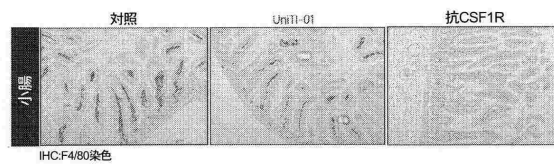
【図 7 D】



** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

一元配置分散分析

【図 7 E】



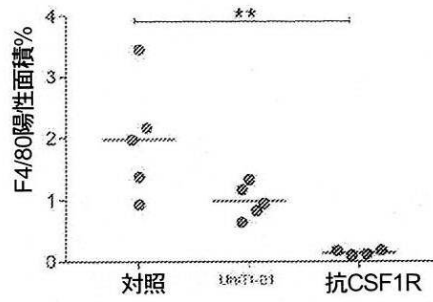
20

30

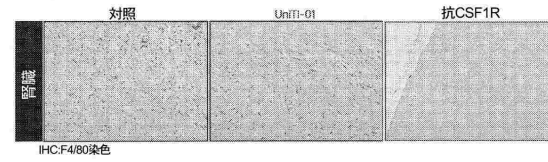
40

50

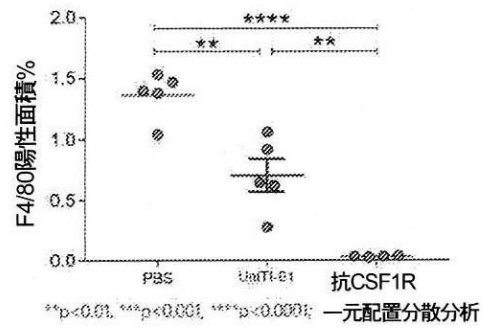
【図 7 F】



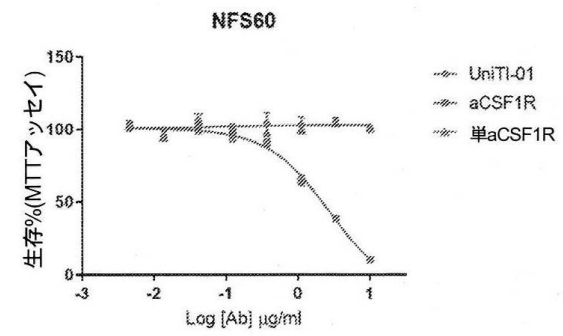
【図 7 G】



【図 7 H】



【図 8 A】



10

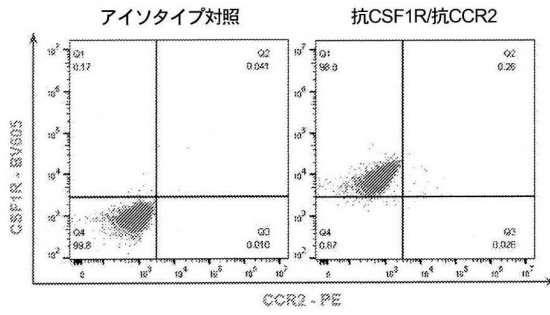
20

30

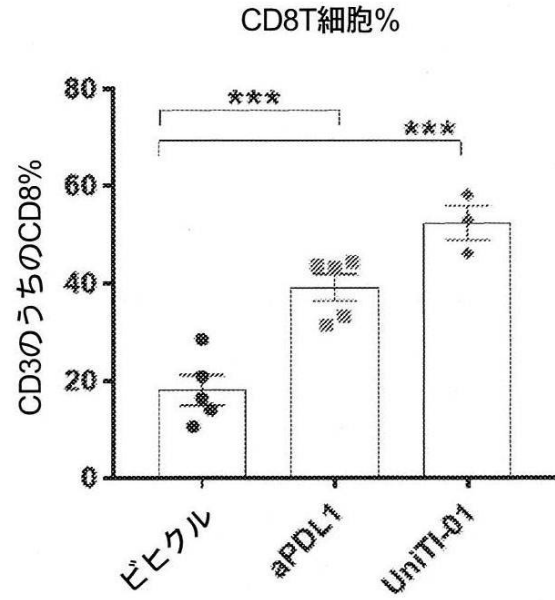
40

50

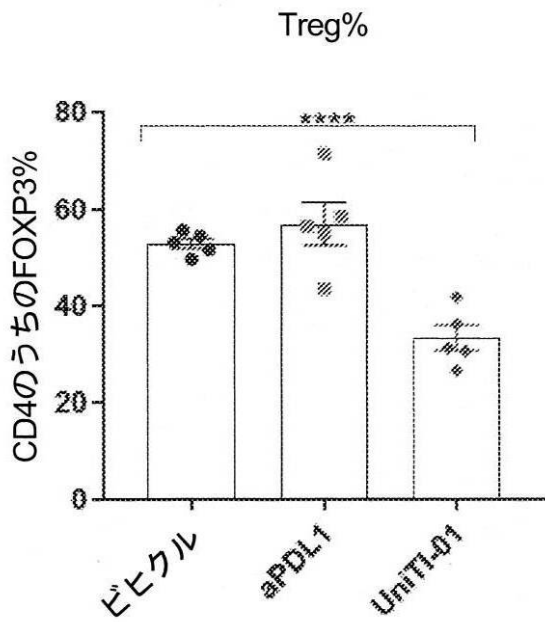
【図 8 B】



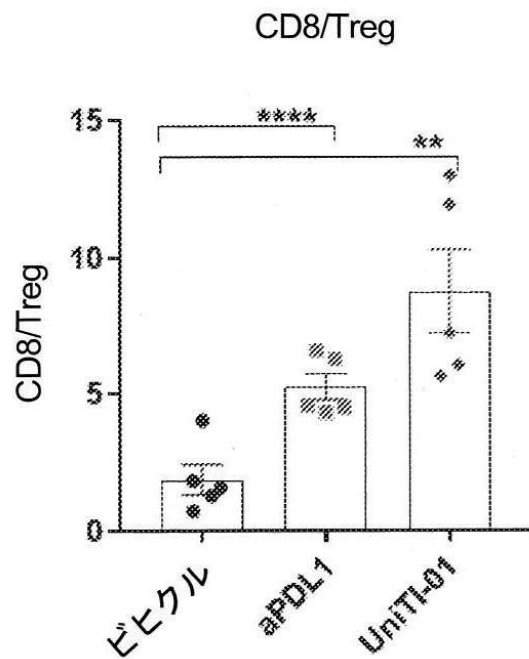
【図 9】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

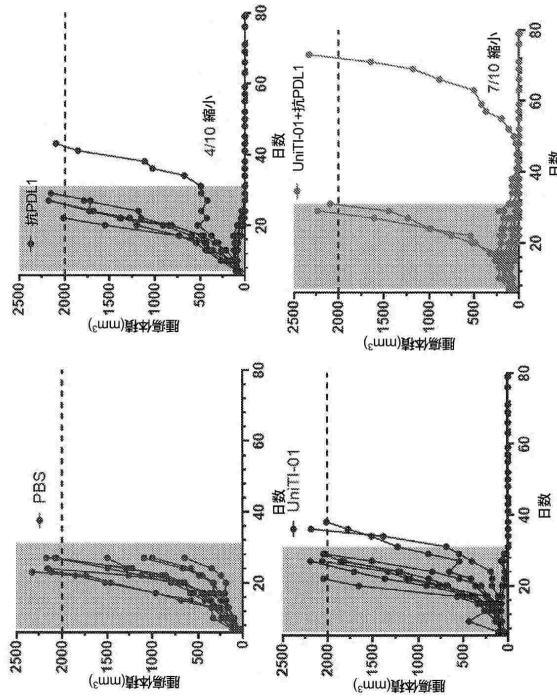
20

30

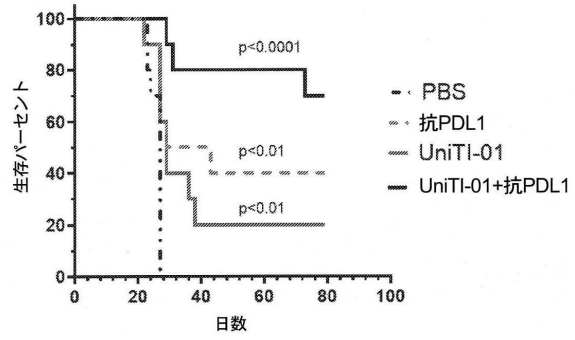
40

50

【図 1 1 A】



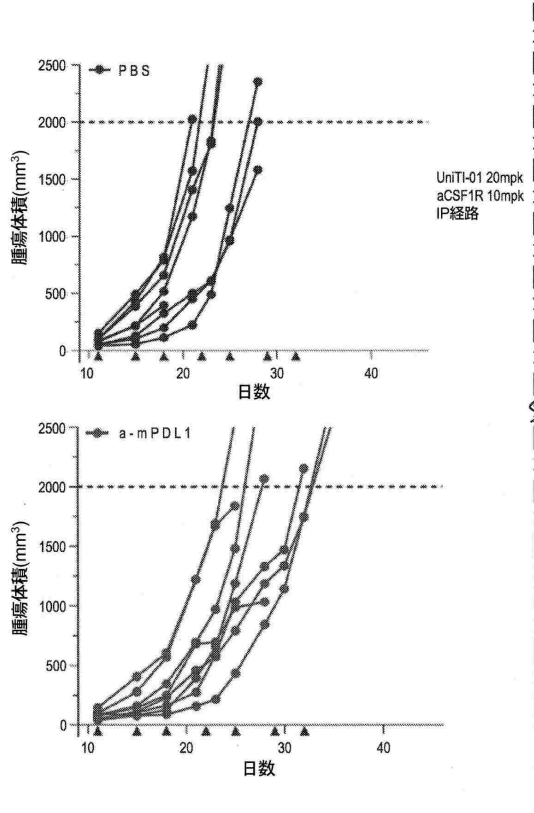
【図 1 1 B】



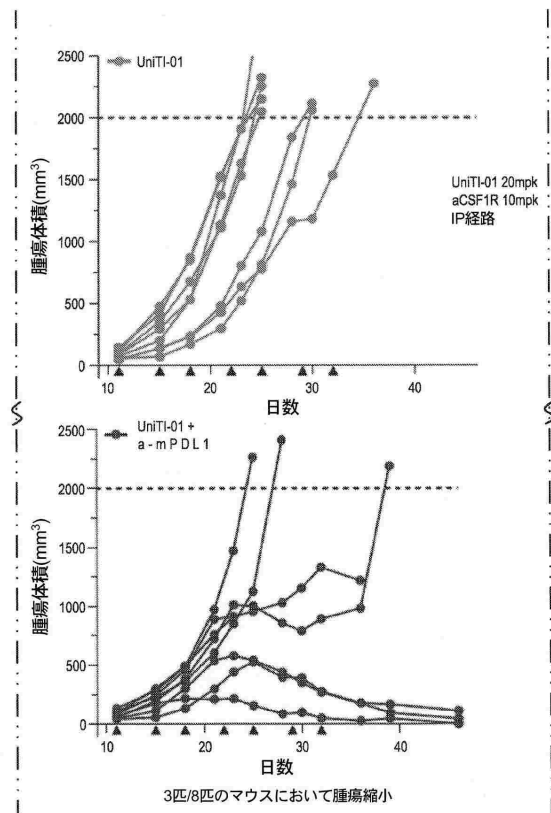
10

20

【図 1 1 C - 1】



【図 1 1 C - 2】

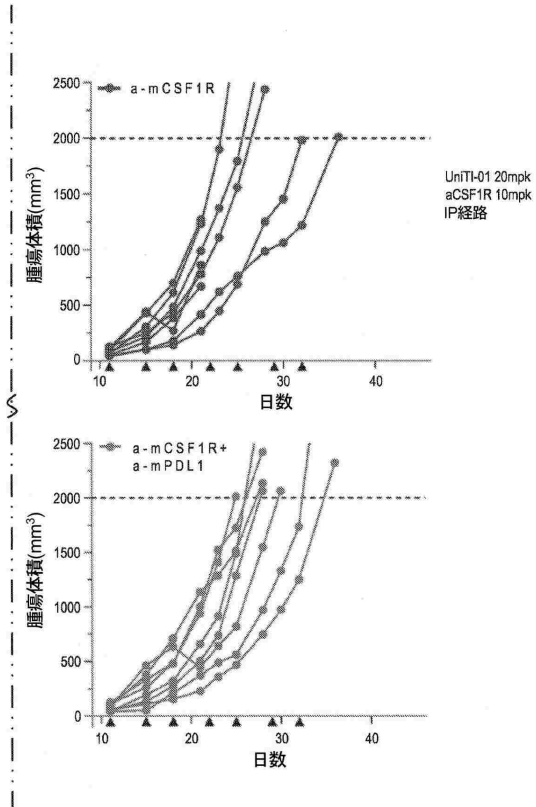


30

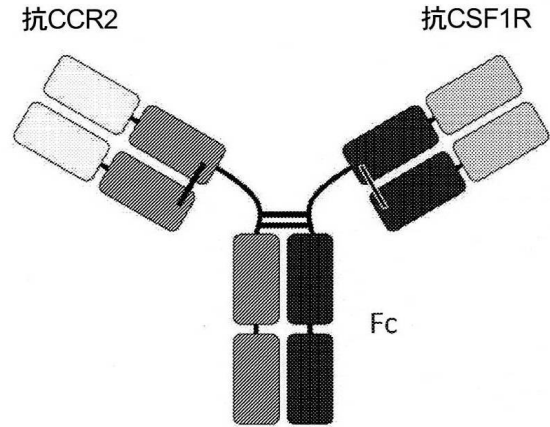
40

50

【図 1 1 C - 3】



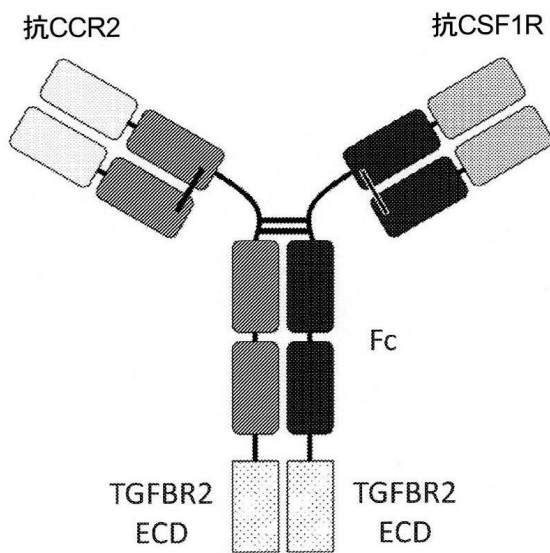
【図 1 2 A】



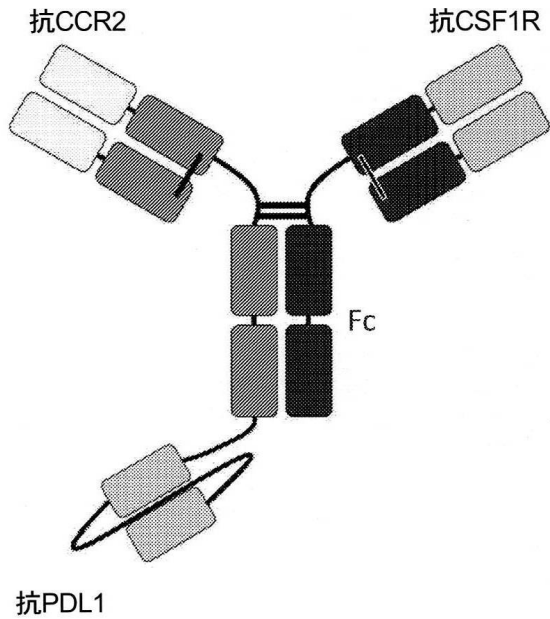
10

20

【図 1 2 B】



【図 1 2 C】

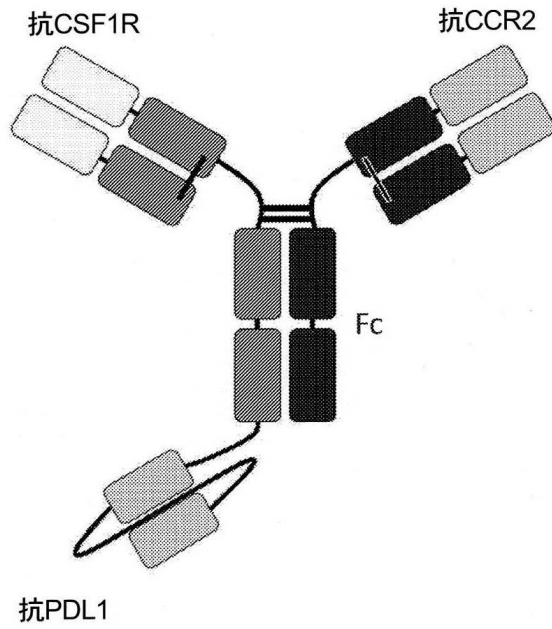


30

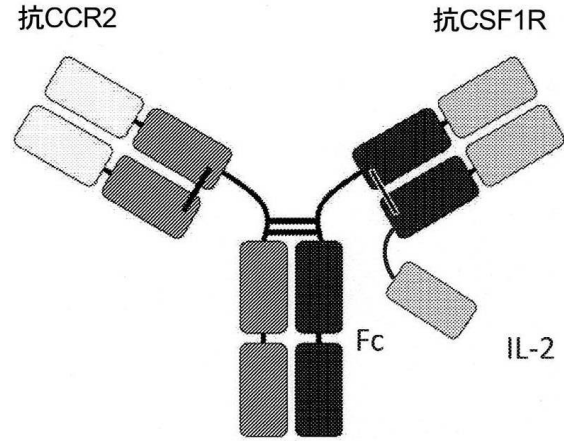
40

50

【図 1 2 D】

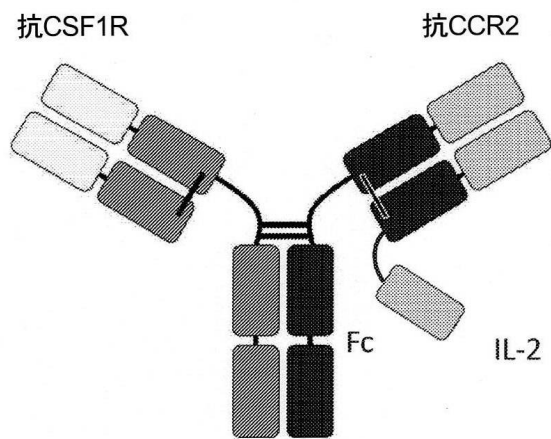


【図 1 2 E】

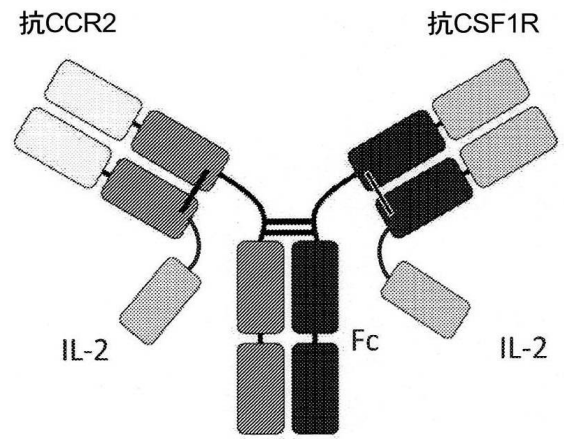


10

【図 1 2 F】



【図 1 2 G】



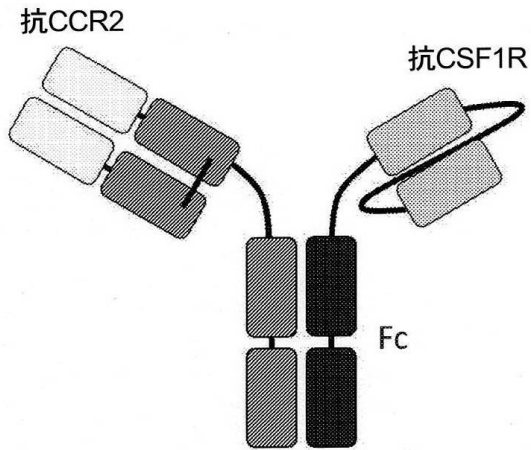
20

30

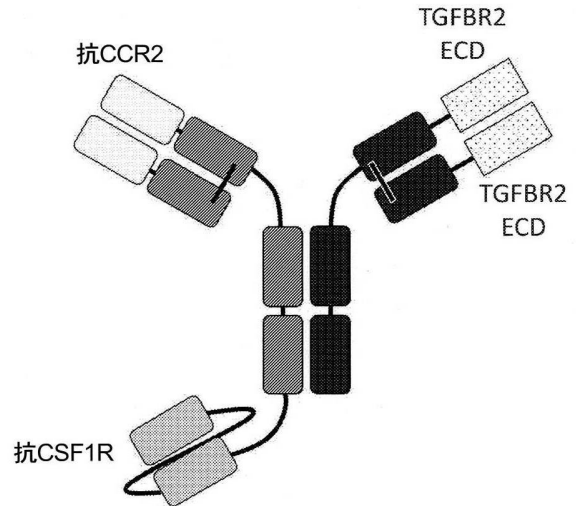
40

50

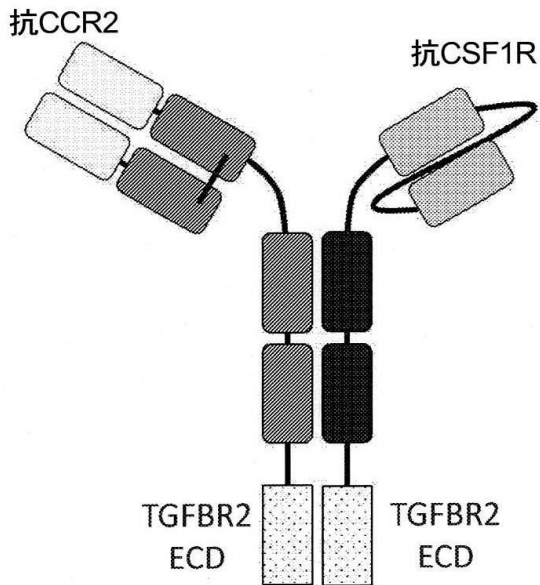
【図 1 2 H】



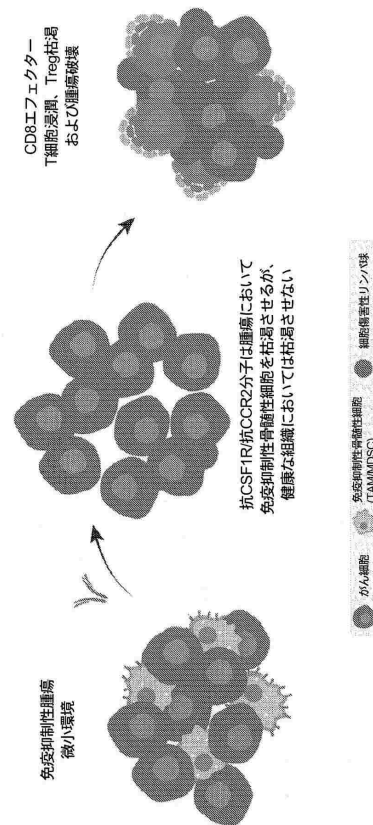
【図 1 2 I】



【図 1 2 J】



【図 1 3】



10

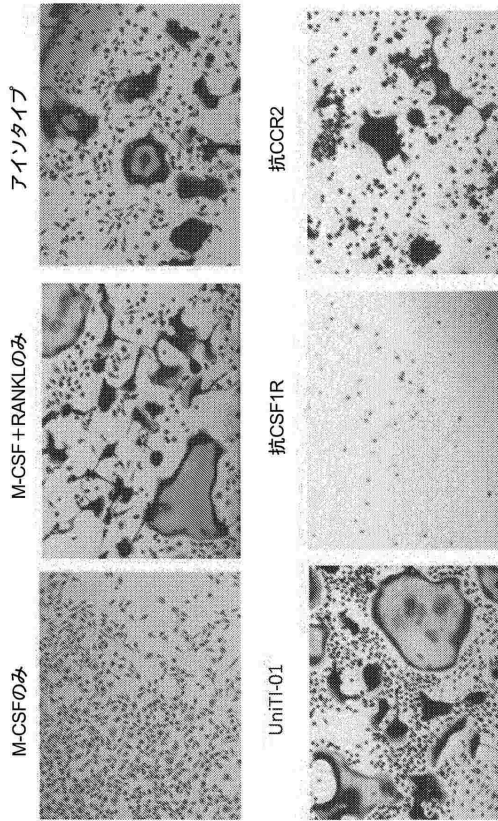
20

30

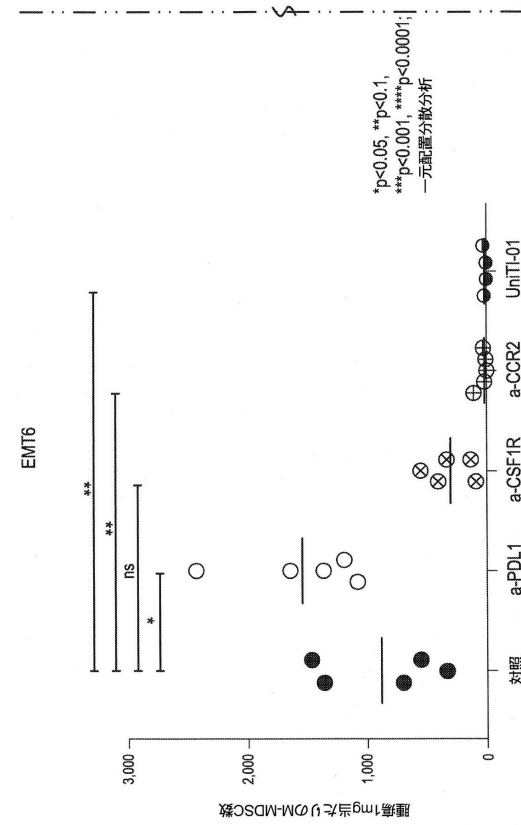
40

50

【図 1 4】



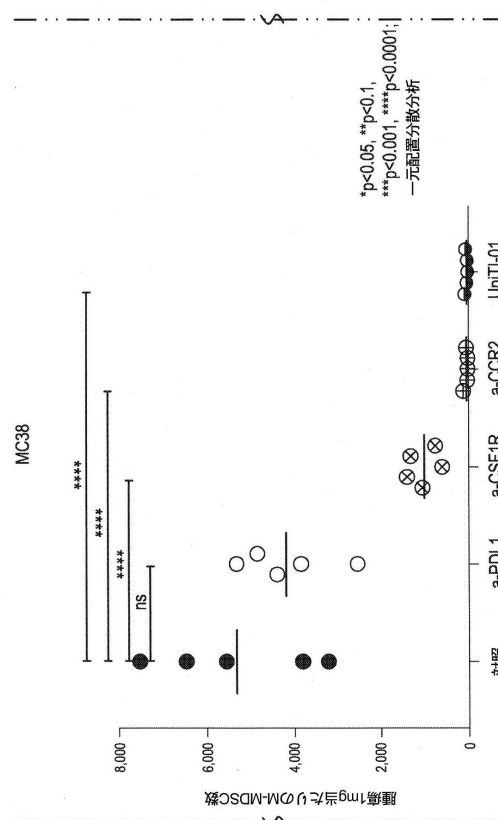
【図 1 5 A - 1】



10

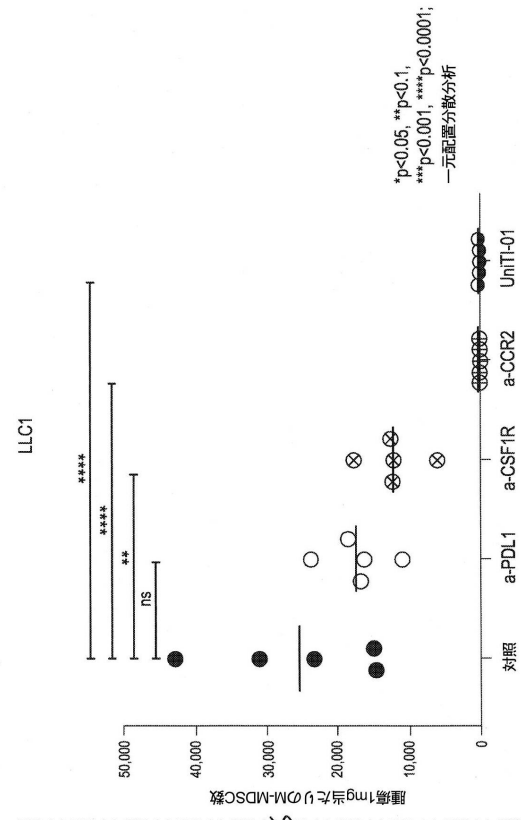
20

【図 1 5 A - 2】



30

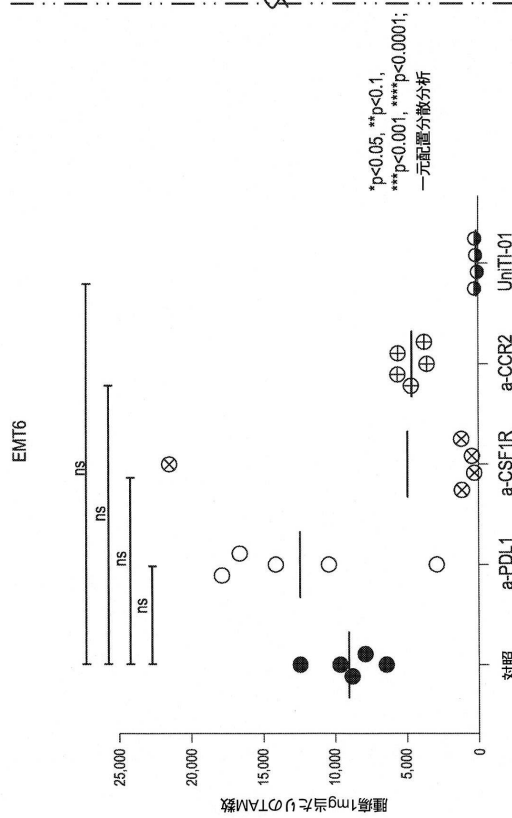
【図 1 5 A - 3】



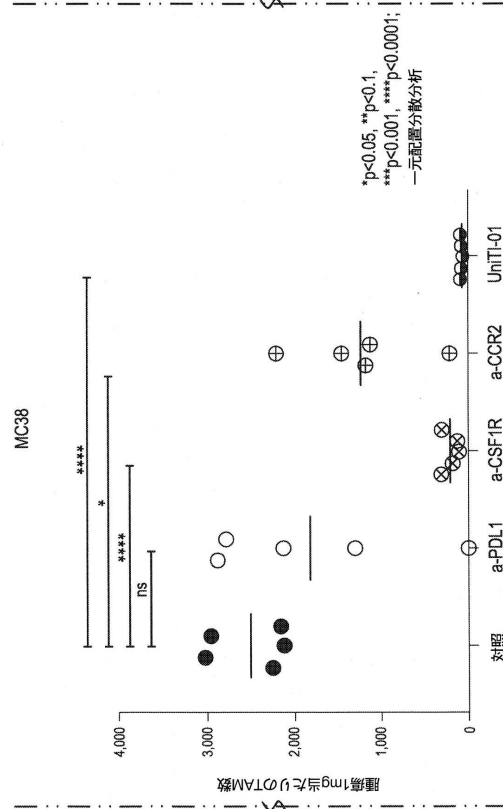
40

50

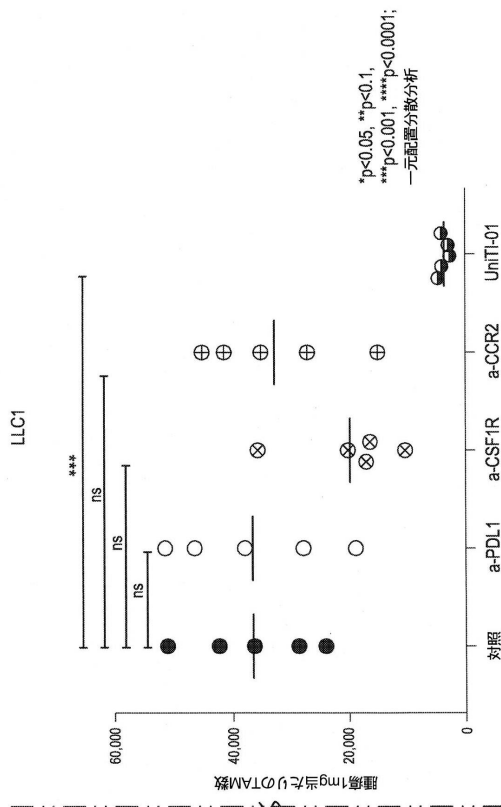
【図 1 5 B - 1】



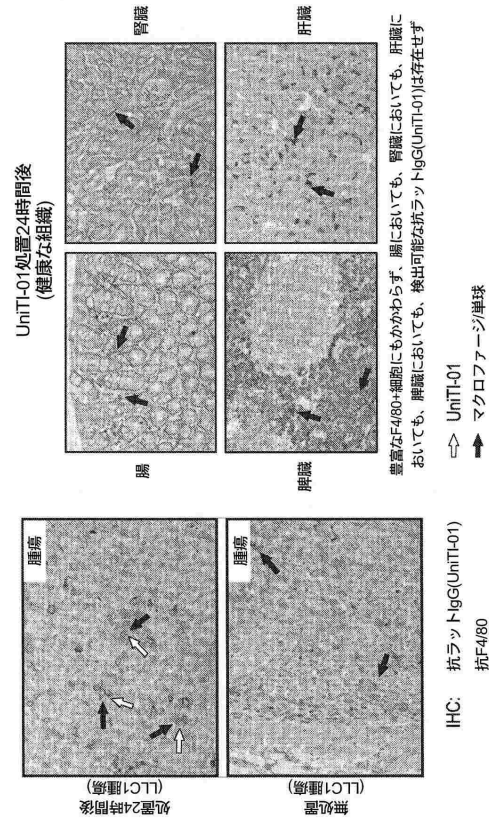
【図 1 5 B - 2】



【図 1 5 B - 3】



【図 1 6】



10

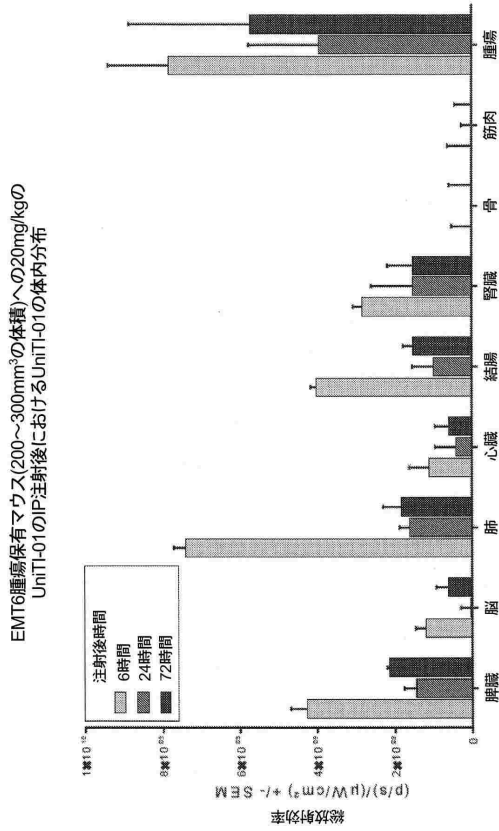
20

30

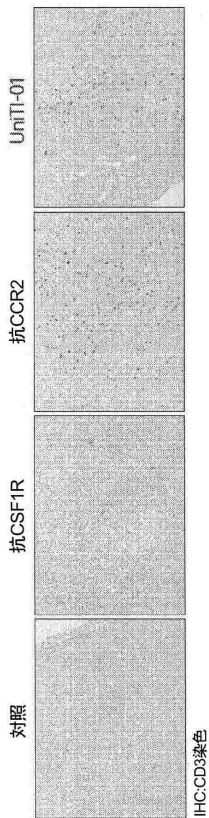
40

50

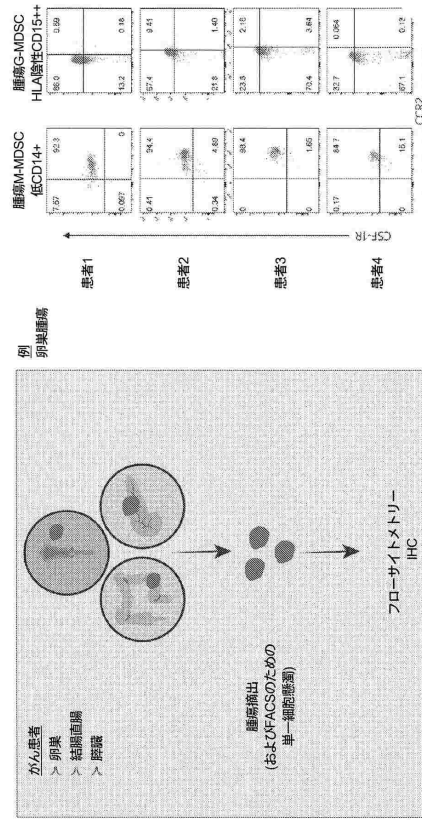
【図 1 7】



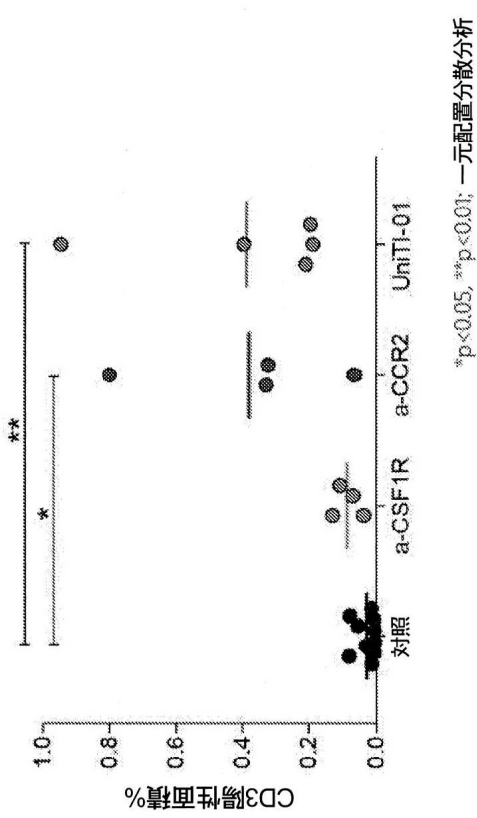
【図 1 9 A】



【図 1 8】



【図 1 9 B】



10

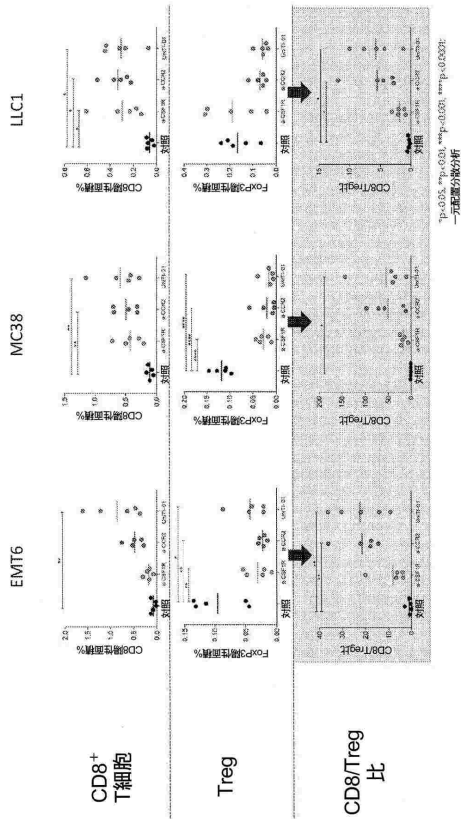
20

30

40

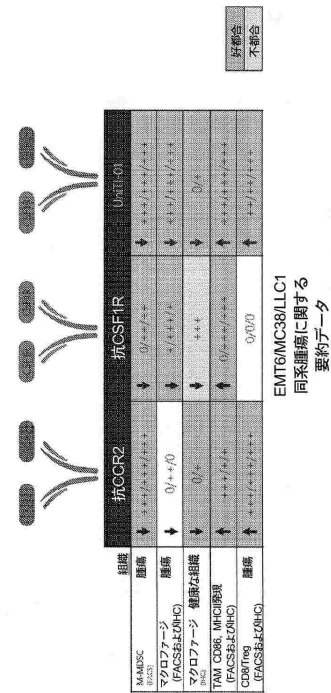
50

【図 20】

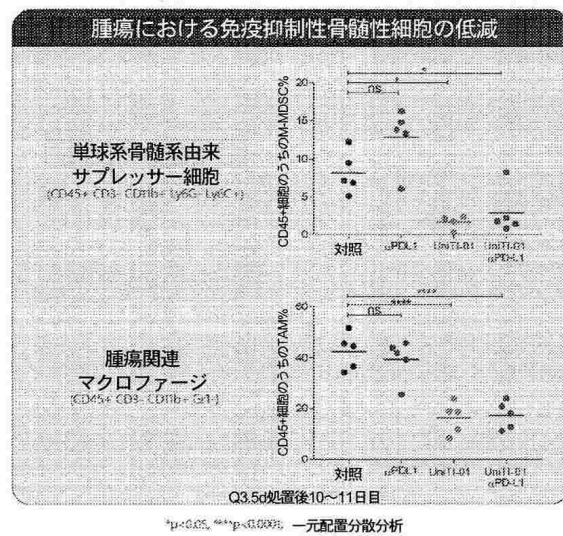


【図 21】

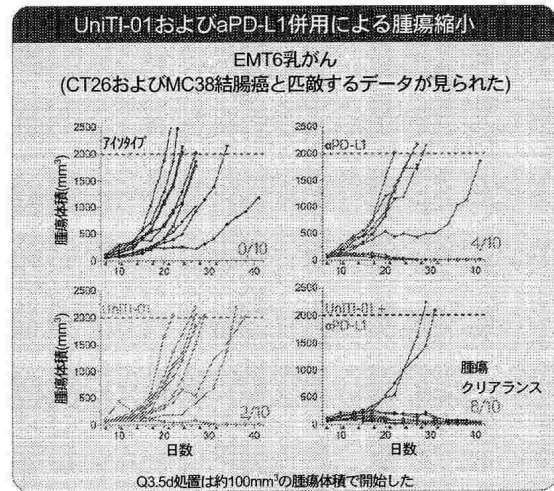
UniTI-01は、単一分子ではCCR2およびCSF1Rを標的とする治療利益を保持し、健康な組織では広範なマクロファージ枯渇を回避する



【図 22 A】



【図 22 B】



10

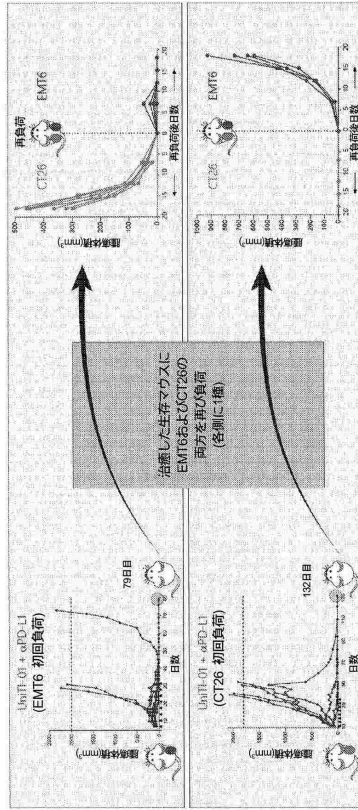
20

30

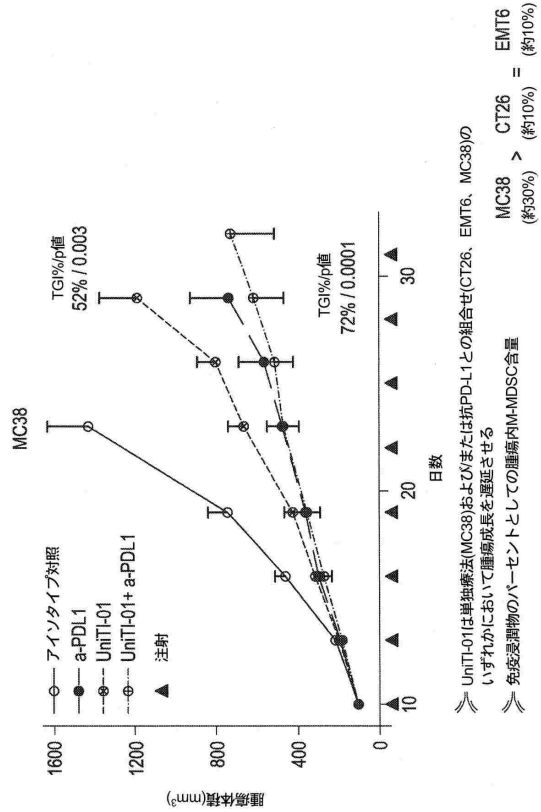
40

50

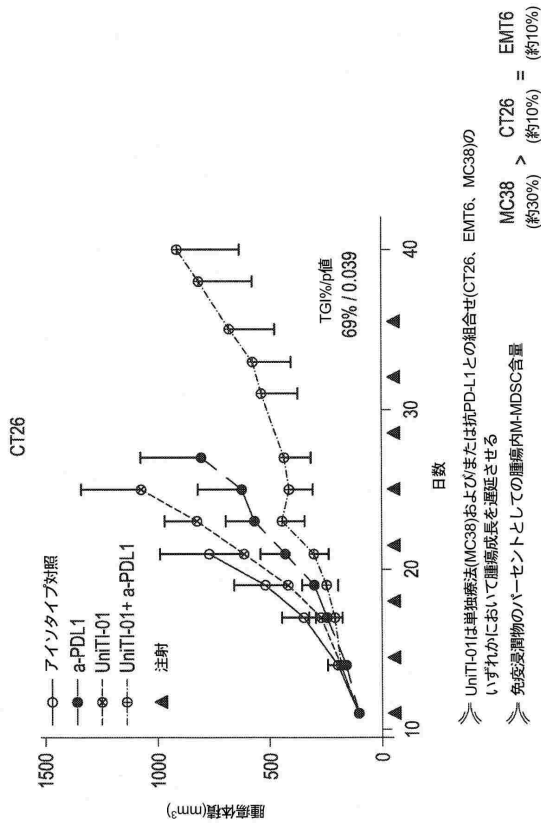
【図 2 3】



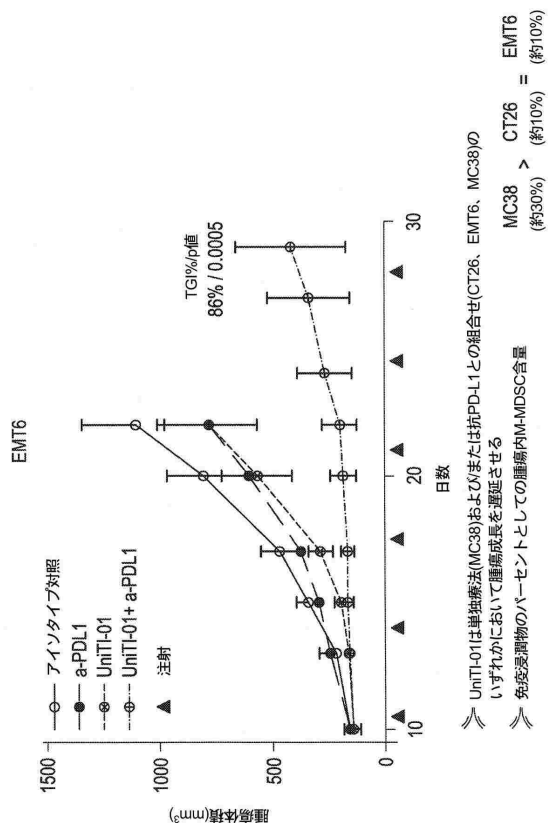
【図 2 4 A】



【図 2 4 B】



【図 2 4 C】



10

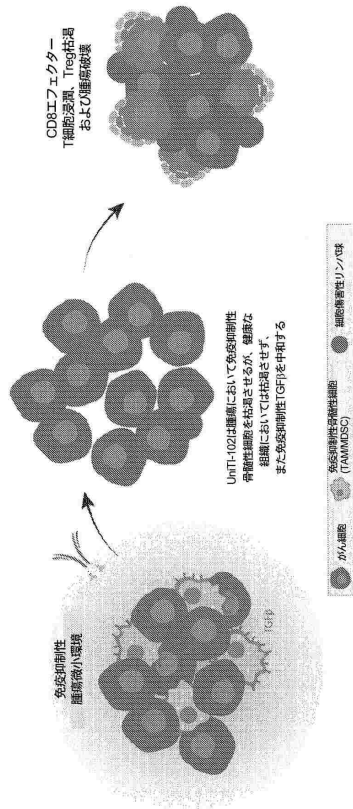
20

30

40

50

【図 25】

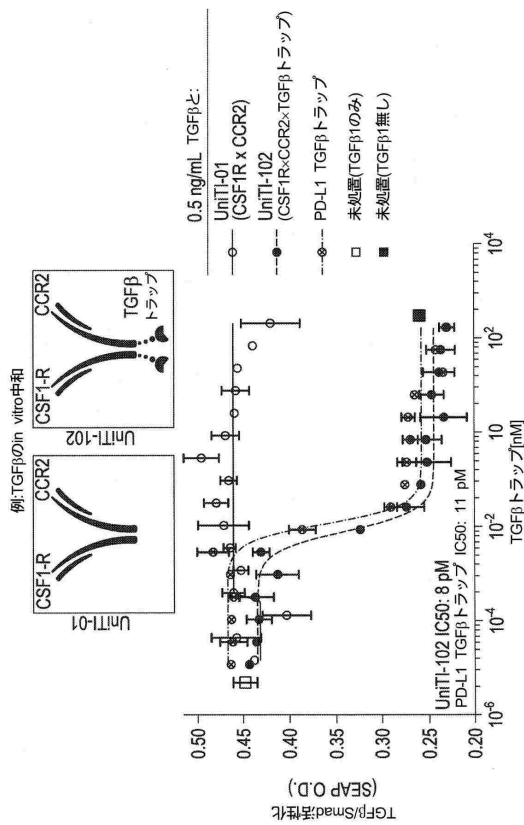


【図 26 A】

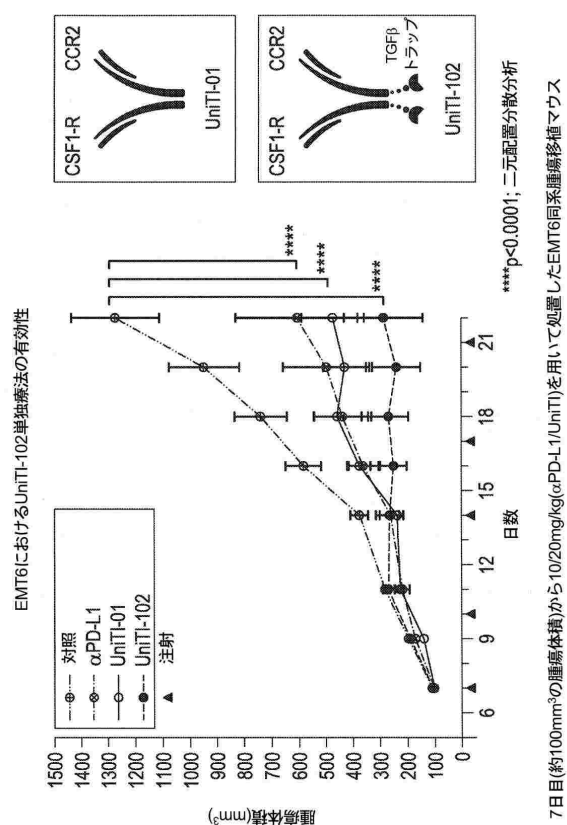
Fcトラップ:重鎖と融合したヒトTGFβ R2/R2二量体



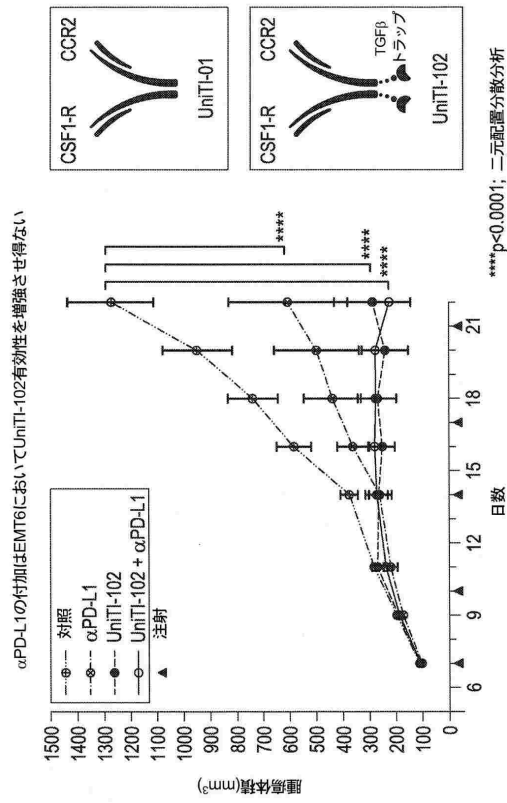
【図 26 B】



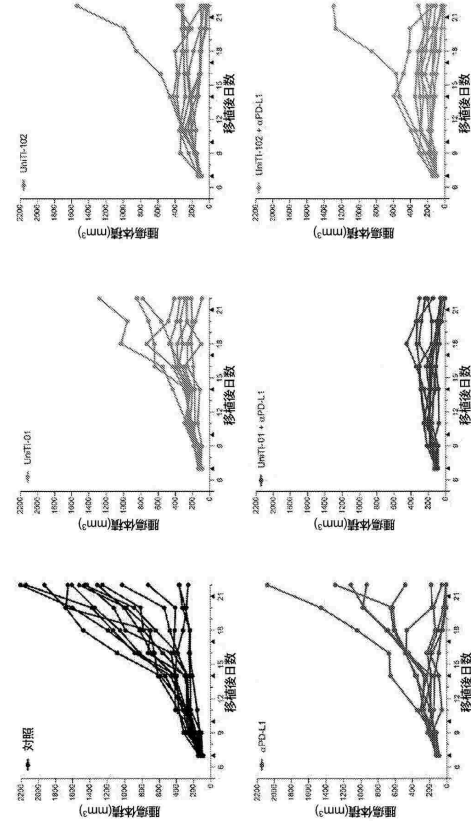
【図 27 A】



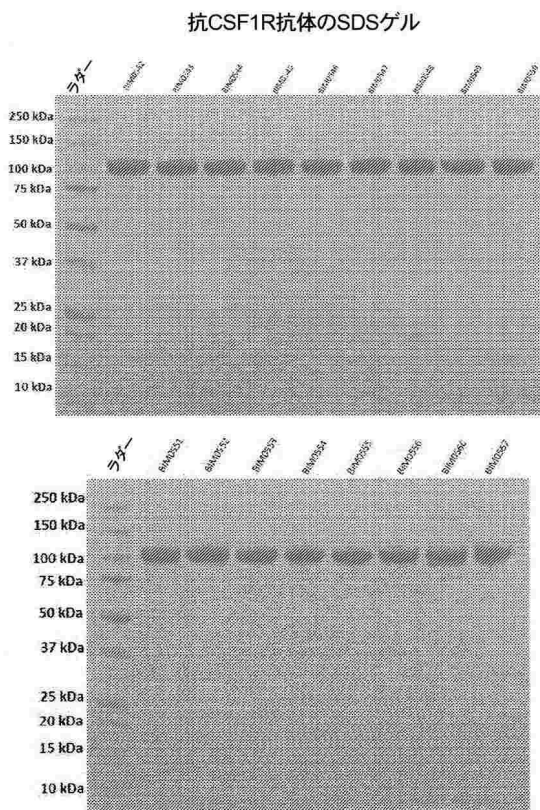
【図 27 B】



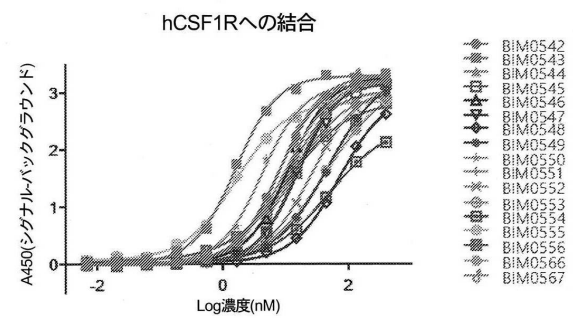
【図 27 C】



【図 28】



【図 29 A】



10

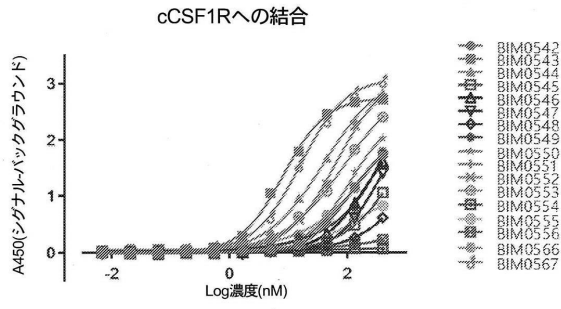
20

30

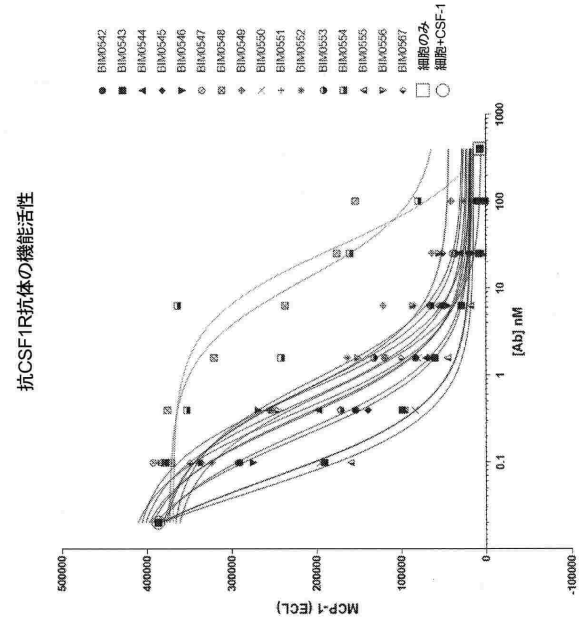
40

50

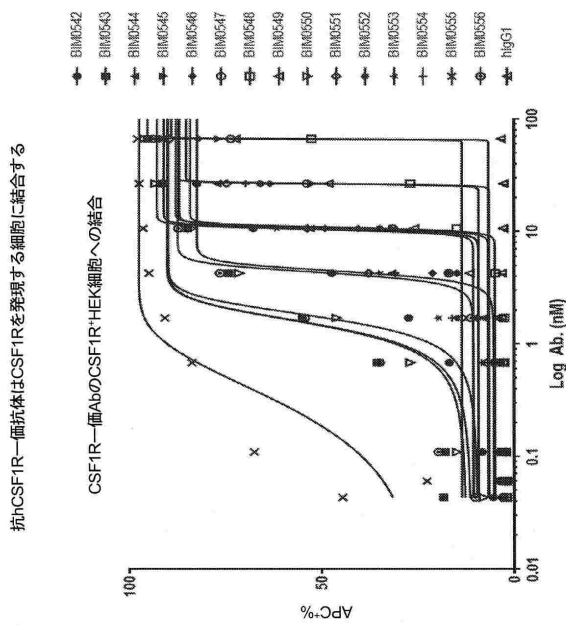
【図 29 B】



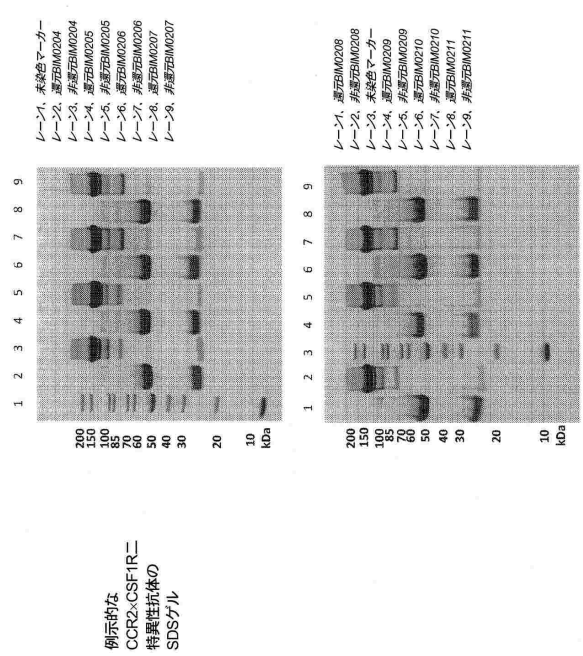
【図 30】



【図 31】



【図 32】



10

20

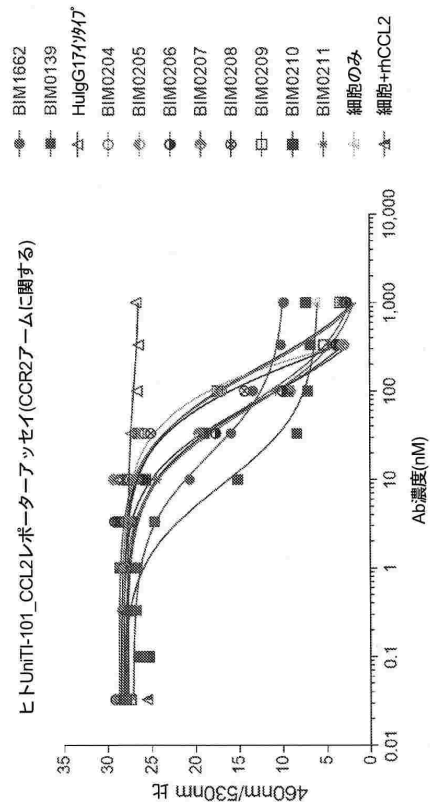
30

40

50

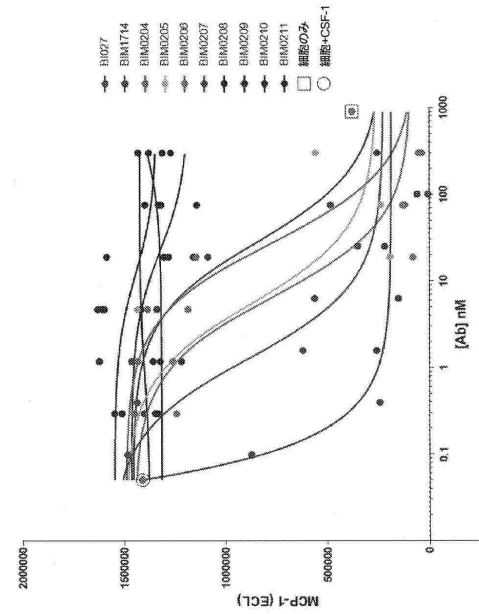
【図 3 3】

CCR2×CSF1R二特異性抗体はTango CCR2-bla U2OS細胞においてCCL2依存レポーター活性を遮断する

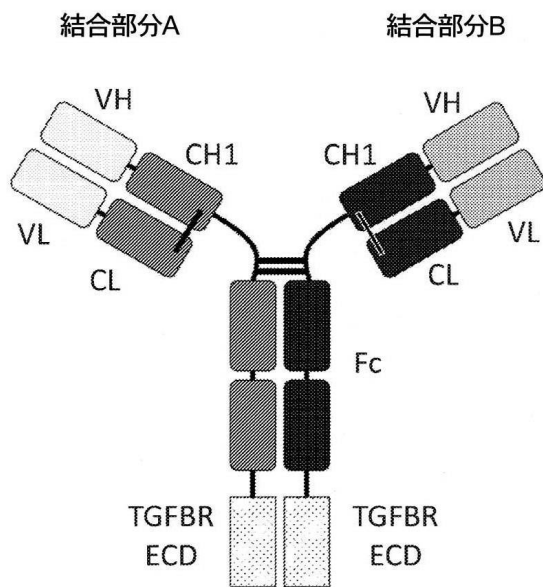


【図 3 4】

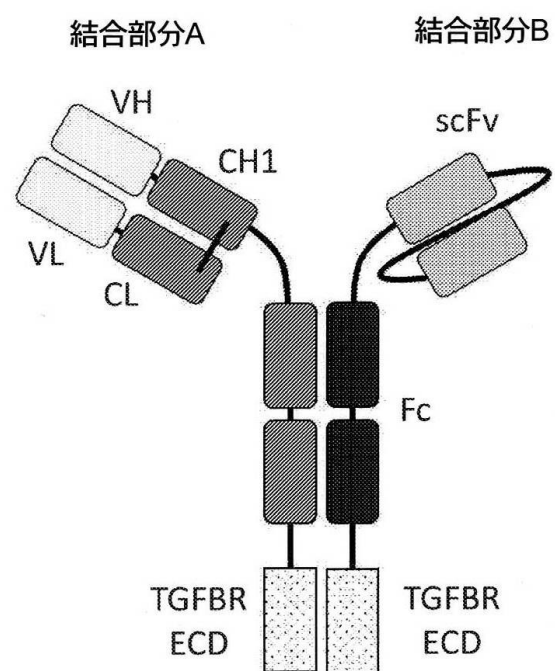
CCR2×CSF1R二特異性抗体は精製ヒト単球においてhCSF1様分CCL2(MCP-1)分泌を遮断する



【図 3 5 A】



【図 3 5 B】



10

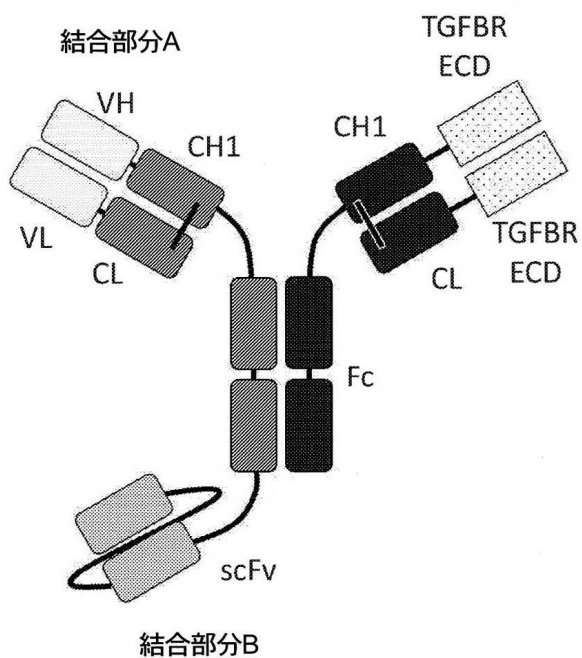
20

30

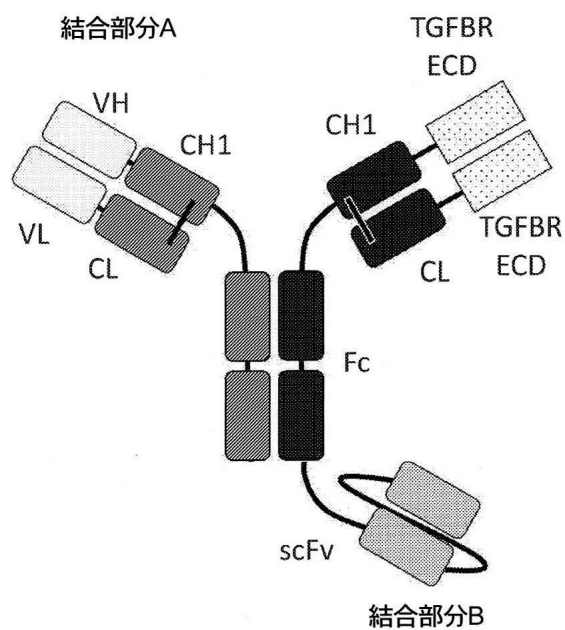
40

50

【図 3 5 C】



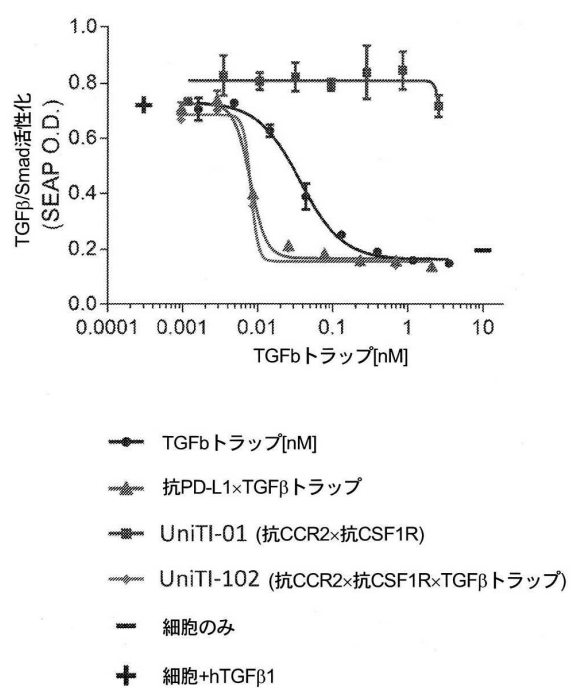
【図 3 5 D】



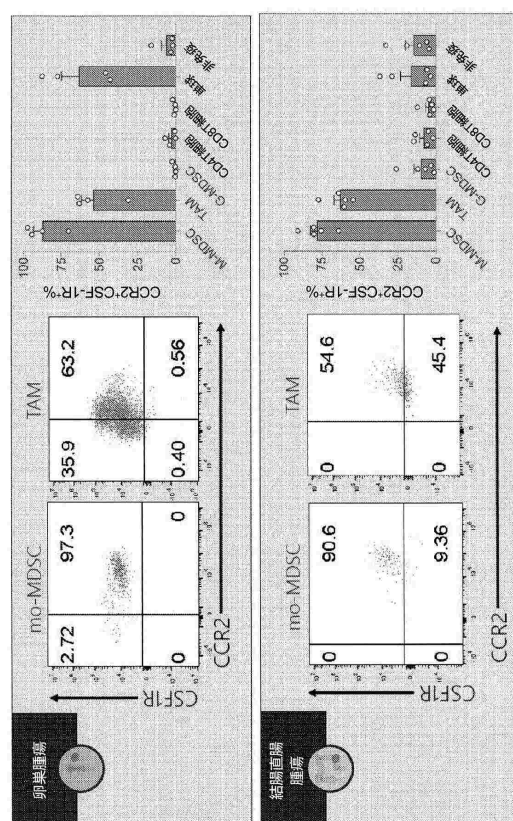
10

20

【図 3 6】



【圖 3 7】

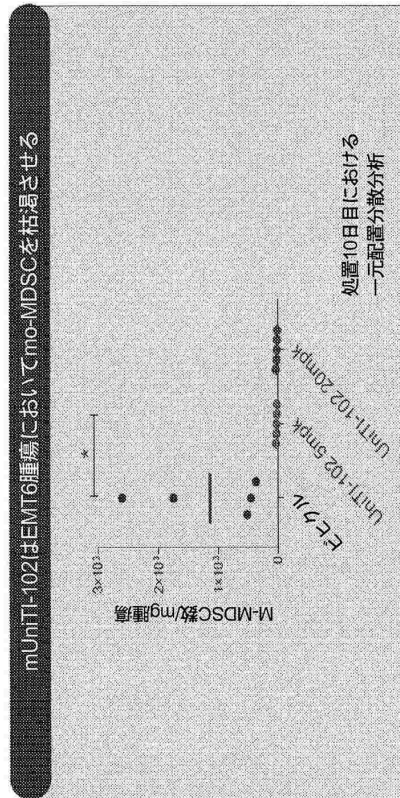


CSF-1RおよびCCR2共発現はCD163+TAM上でも検出された

30

40

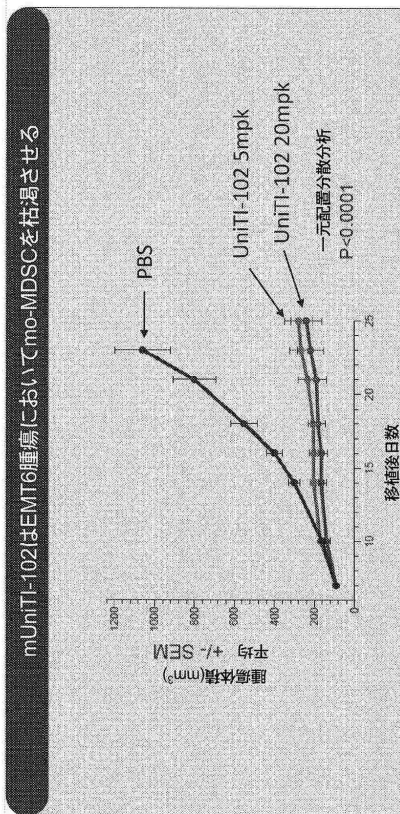
【図 3 8 A】



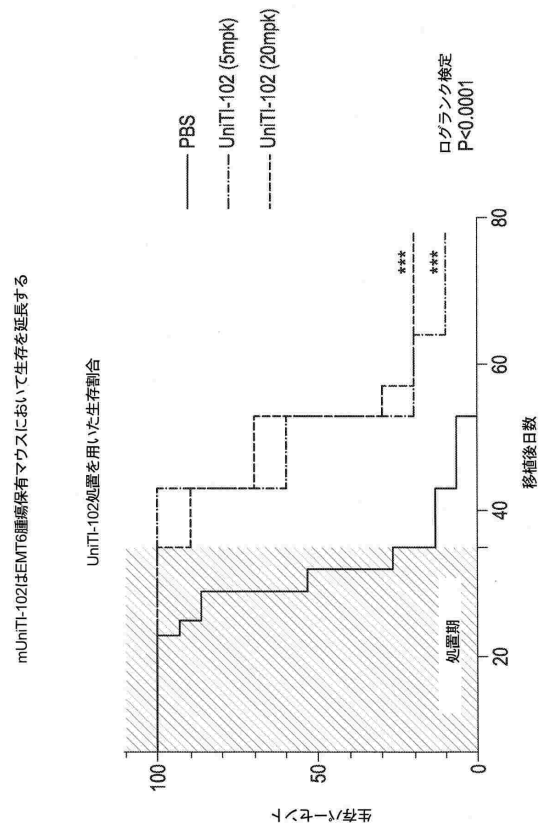
【図 3 8 B】



【図 3 8 C】



【図 3 8 D】



10

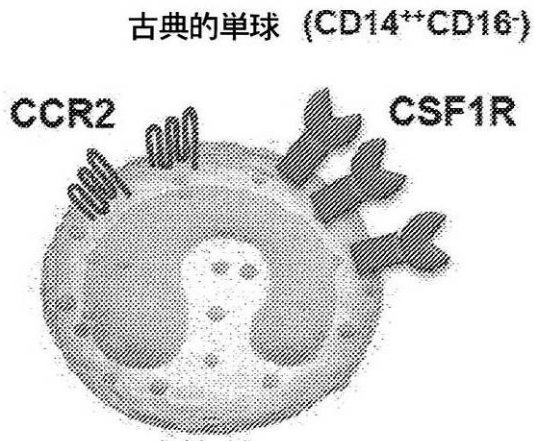
20

30

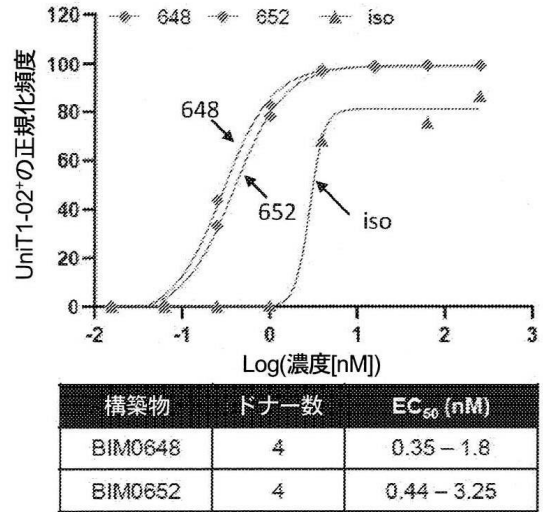
40

50

【図 3 9 A】

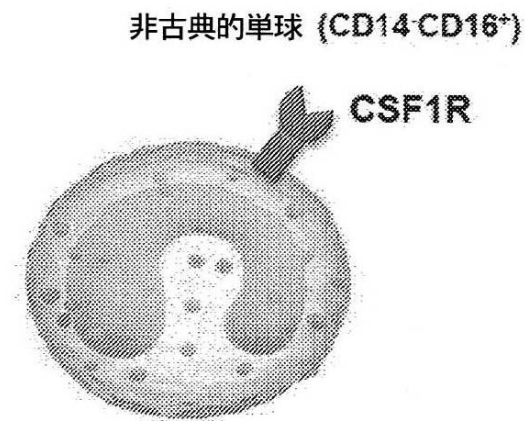


【図 3 9 B】

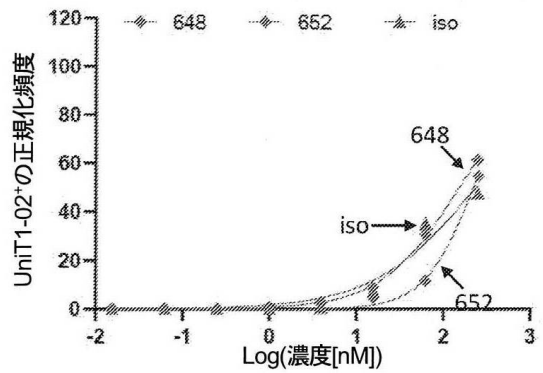


10

【図 3 9 C】



【図 3 9 D】



20

30

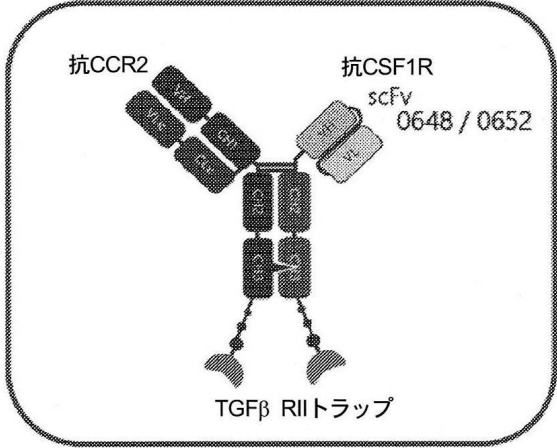
40

50

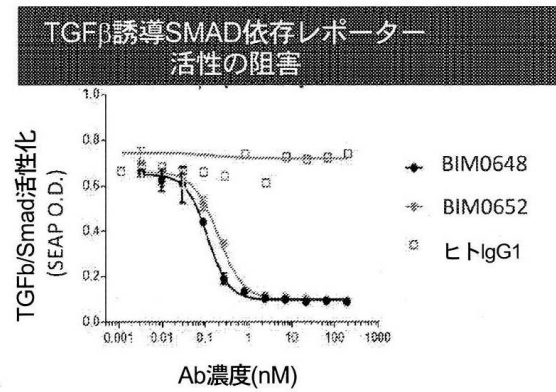
【図 3 9 E】

単球上でのCCR2およびCSF1Rの受容体密度				
ヒト (n=3)	古典的	中間	非古典的	古典的/非古典的比
CCR2	141123	N/A	0	
CSF1R	71379	N/A	5172	13.8
CCR2:CSF1R比	1.98			

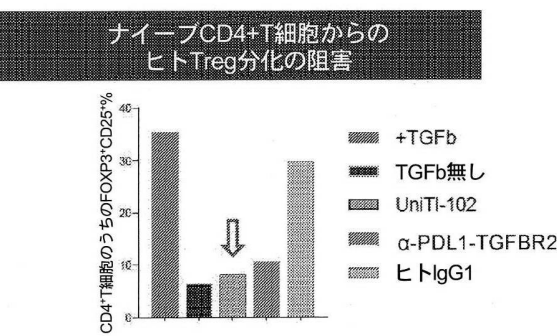
【図 3 9 F】



【図 4 0 A】



【図 4 0 B】



10

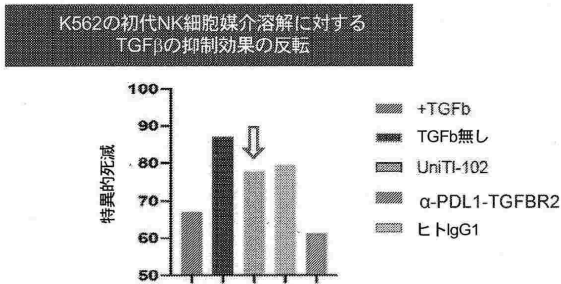
20

30

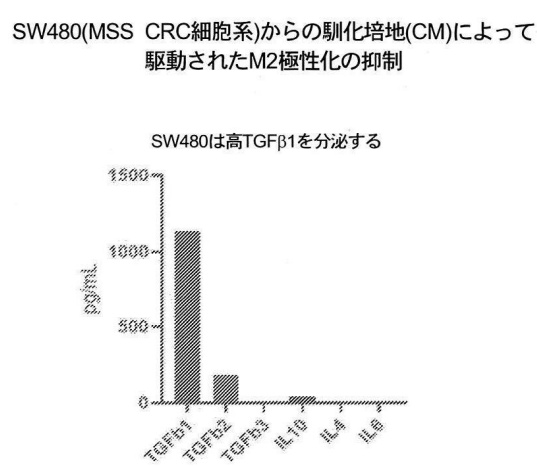
40

50

【図 4 0 C】

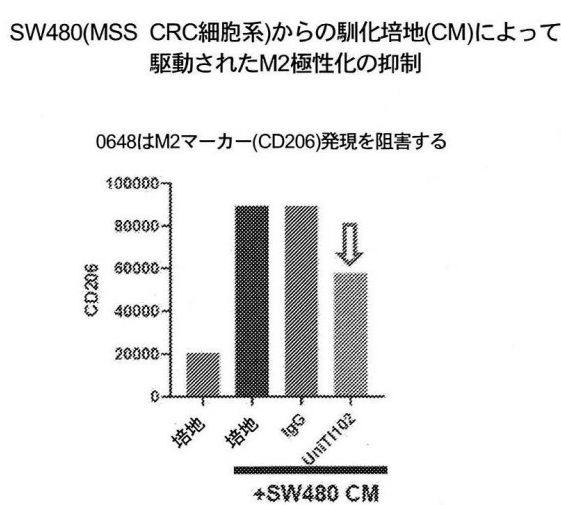


【図 4 0 D】

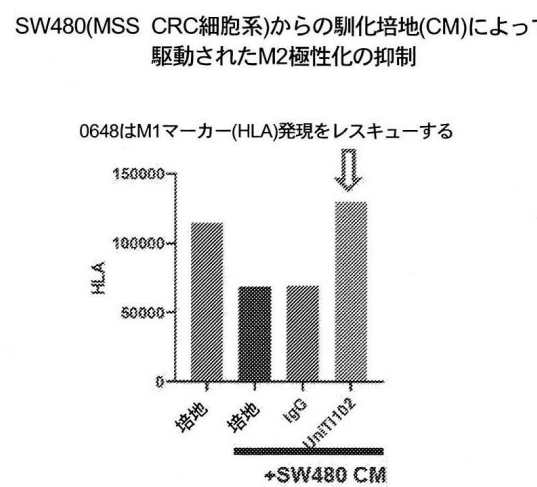


10

【図 4 0 E】



【図 4 0 F】



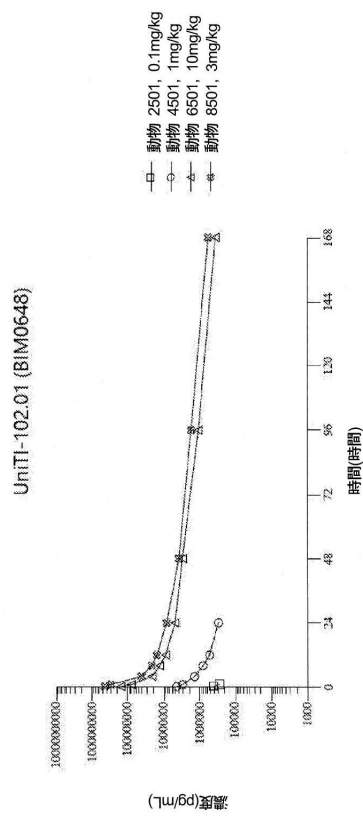
20

30

40

50

【図 4 1 A】

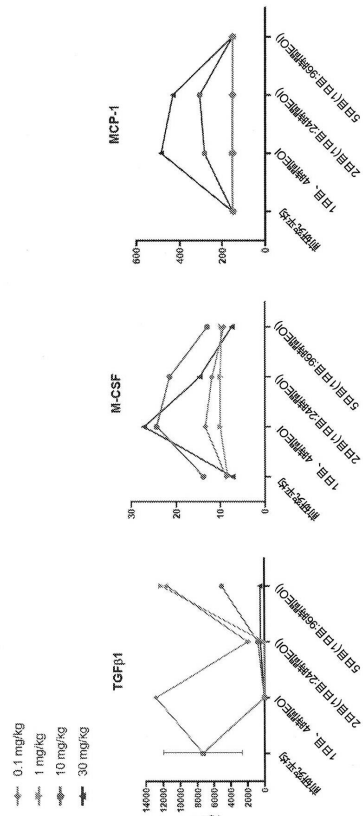


【図 4 1 B】

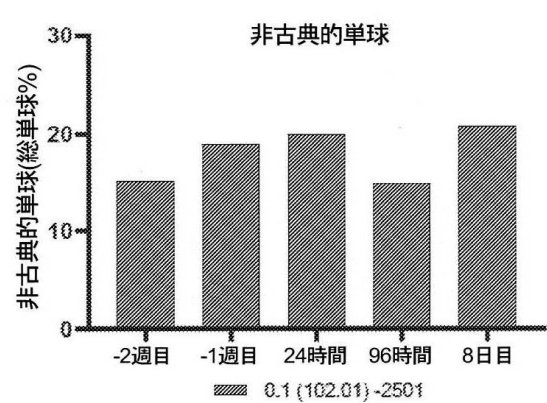
分析物	用量 (mg/kg)	動物	T _{max} (時間)	C _{max} (μg/mL)	C _{max} /SC ₁ (mg/kg)	T _{max} (時間)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	T _{1/2} (時間)	CL (mL/kg)	V _d (mL/kg)
UniTI-102.01	0.1	2501	0.75	0.414	4.14	1.5	NR1	23.5	28.5	NC	NC
	1	4501	0.75	4.53	4.53	25.5	NR1	23.5	11.7	35.1	653
	10	6501	0.75	157	15.7	168.5	74.8	768	37.6	13.0	710
	30	8501	0.75	451	15.0	168.5	1670	1710	43.8	17.6	1110

NF3-AUCの範囲までの外挿が総量の20%を示したため報告されない。SC₁=注入開始

【図 4 2】



【図 4 3 A】



10

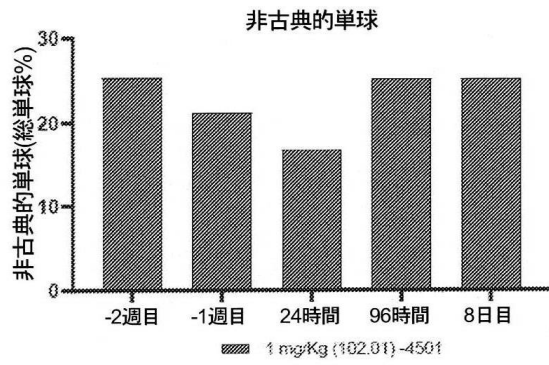
20

30

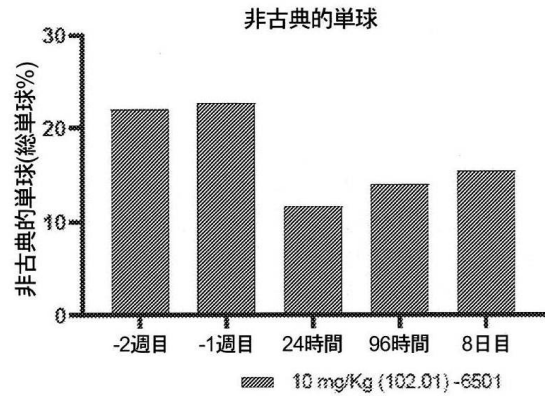
40

50

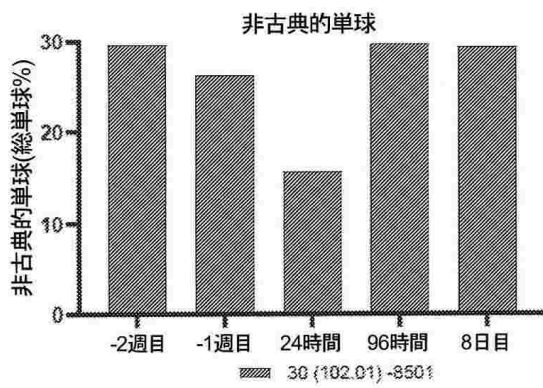
【図 4 3 B】



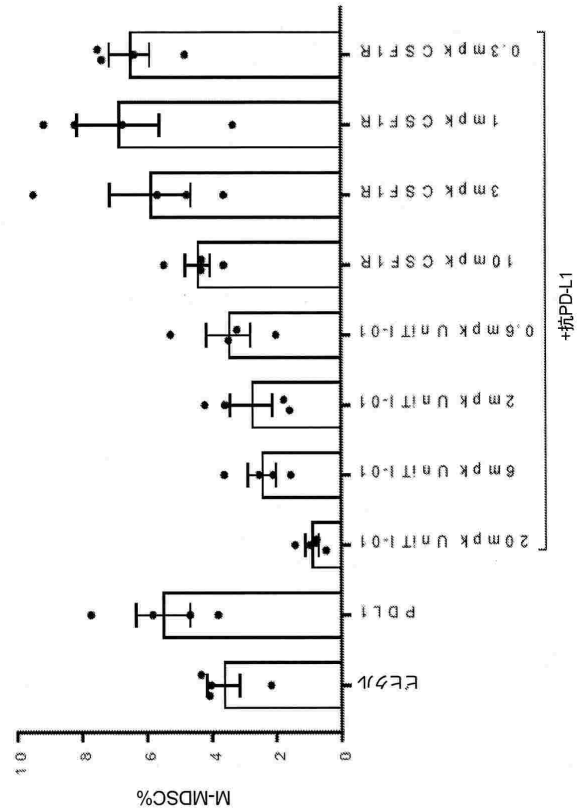
【図 4 3 C】



【図 4 3 D】



【図 4 4】



10

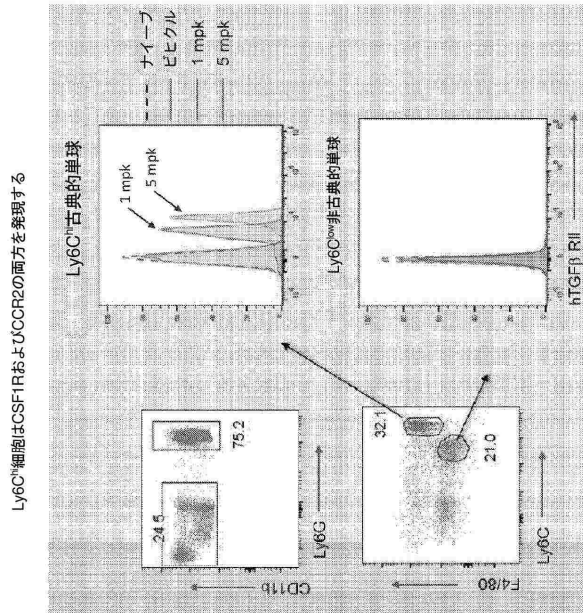
20

30

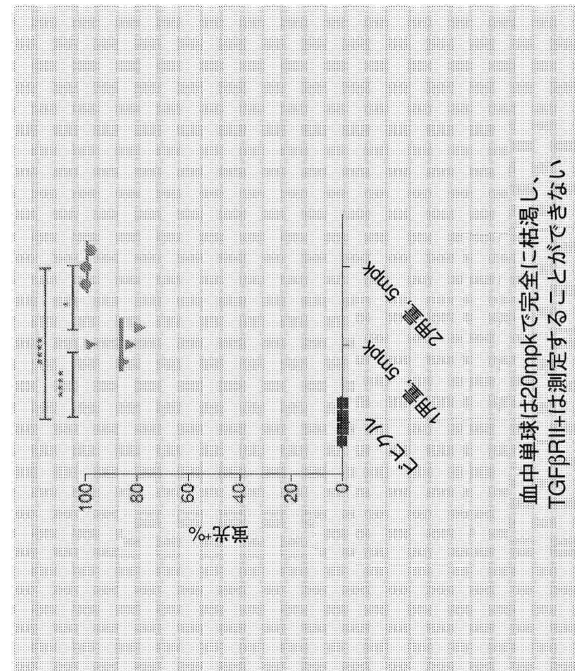
40

50

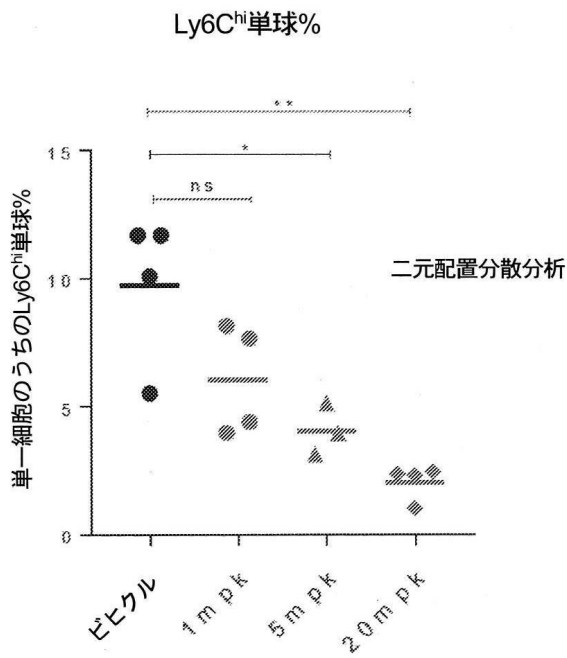
【図 4 5 A】



【図 4 5 B】

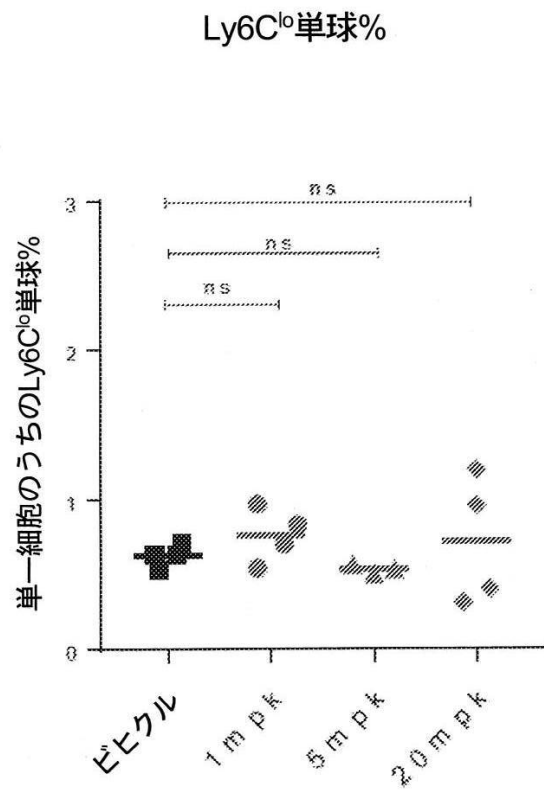


【図 4 6 A】



- 血中CD11b+Ly6G-(4用量のUniTI-102)

【図 4 6 B】



10

20

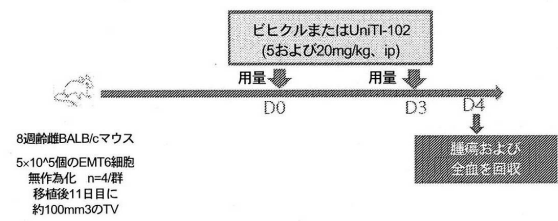
30

40

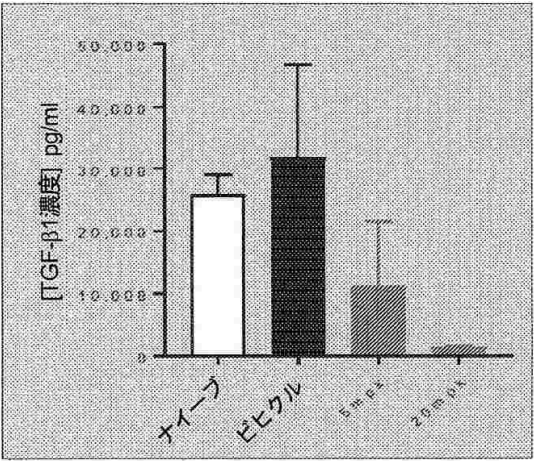
50

【図 4 7 A】

研究設計



【図 4 7 B】



10

【図 4 8】

カニクイザル(n=2)	古典的		中間	非古典的		古典的/非古典的比
	aCCH2	aCSFIR	CCR2.CSF1R比	101985	61415	1.66
				7930.5	100418	
				110	31083	1.98

【図 4 9 A】

生産情報

鎖の数:3

力価:145mg/L

proA捕捉後純度:82%

精製スキーム:ProA+SEC

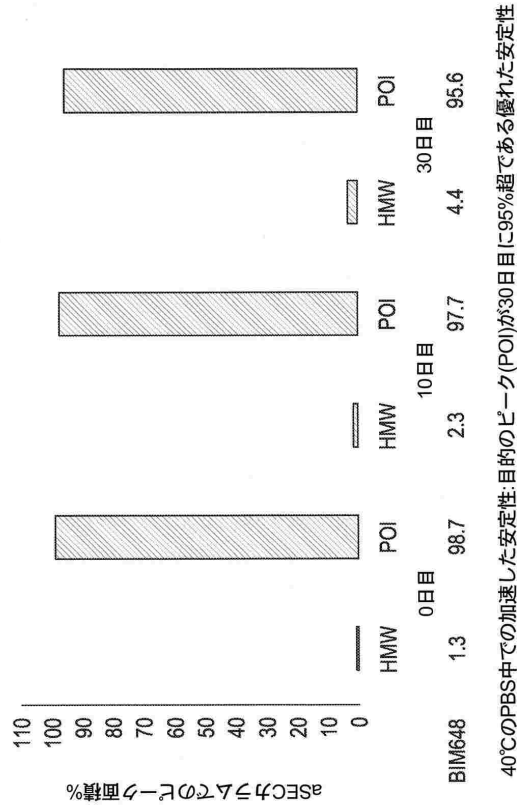
20

30

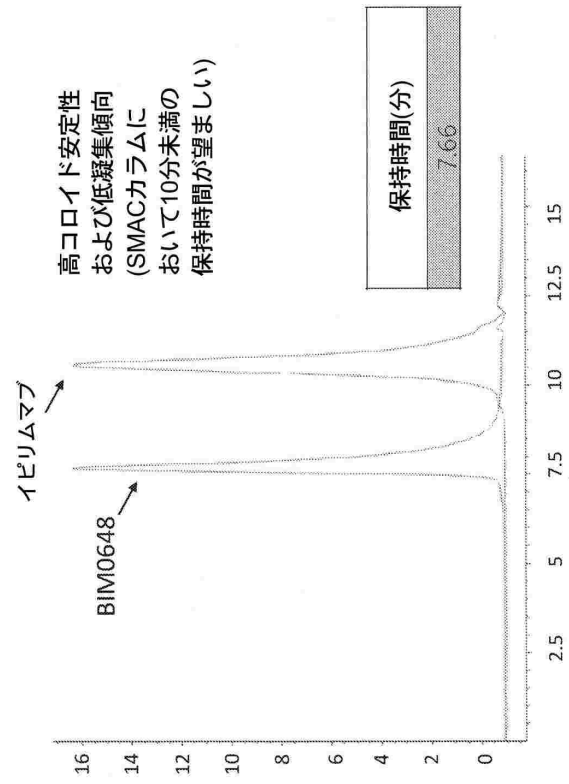
40

50

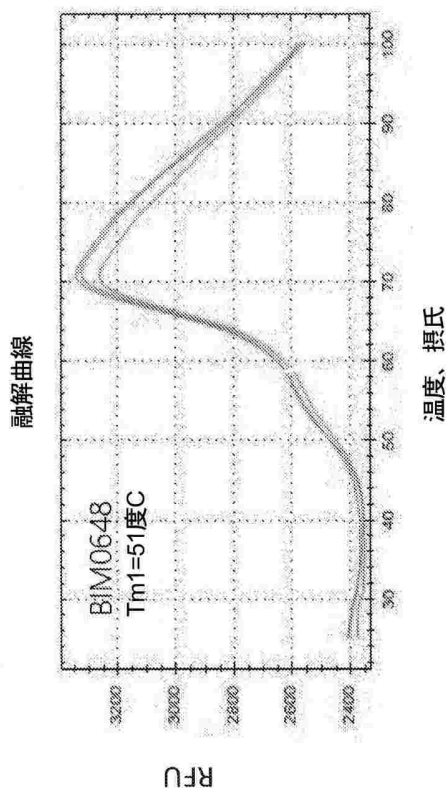
【図 4 9 B】



【図 4 9 C】

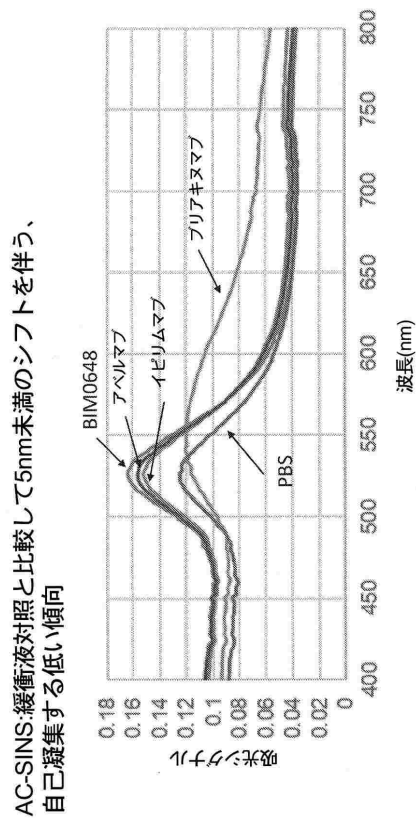


【図 4 9 D】



熱安定性プロファイルは、分子のTGFβII部に起因し得る5
1°CのTm1を示す。70°CのTm2は標準IgGに匹敵する。

【図 4 9 E】



AC-SINS: 緩衝液対照と比較して5nm未満のシフトを伴う、
自己凝集する低い傾向

10

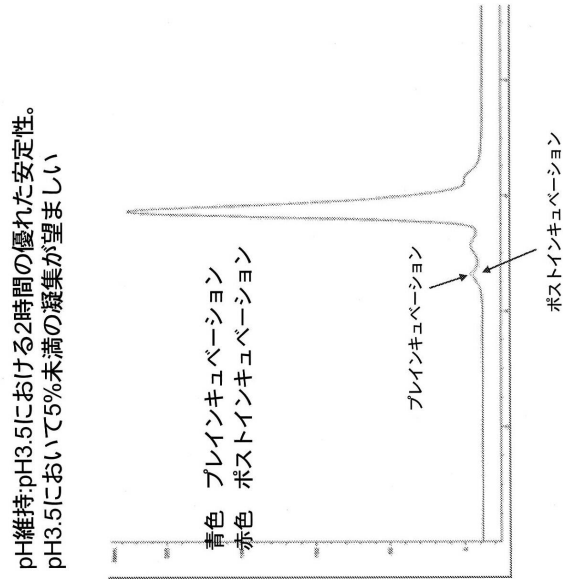
20

30

40

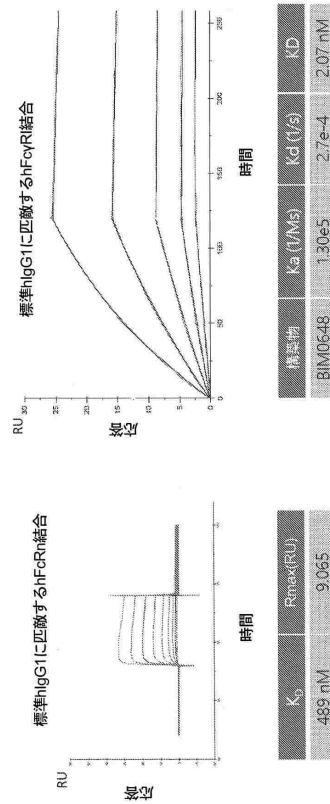
50

【図 4 9 F】

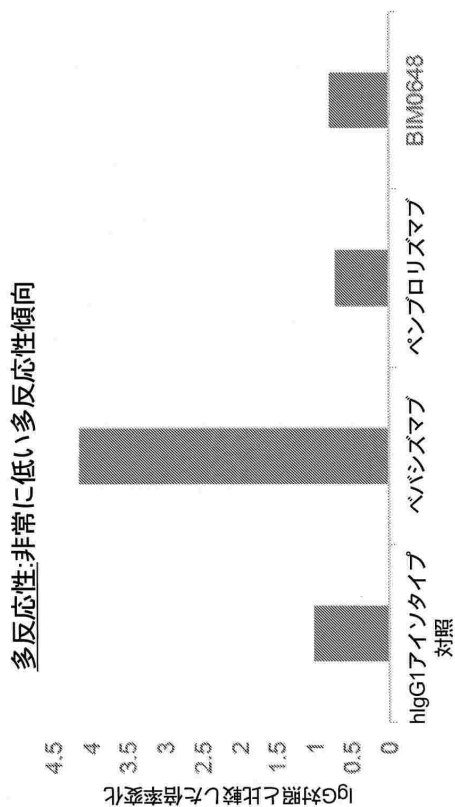


【図 5 0】

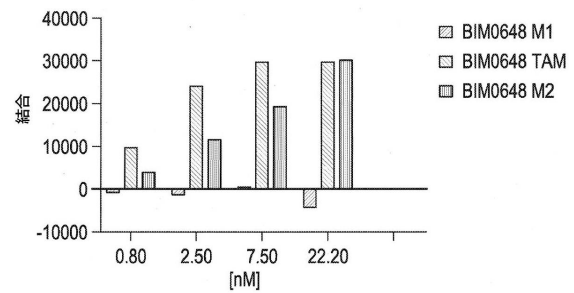
Biacoreを使用して評価したFc受容体への結合



【図 5 1】



【図 5 2 A】



10

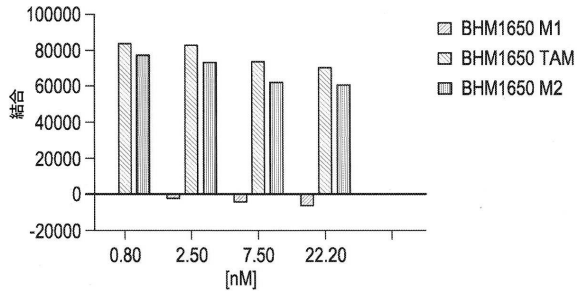
20

30

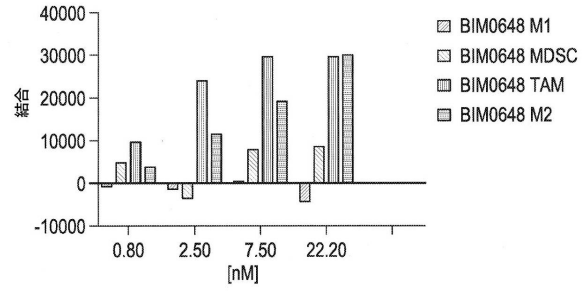
40

50

【図 5 2 B】

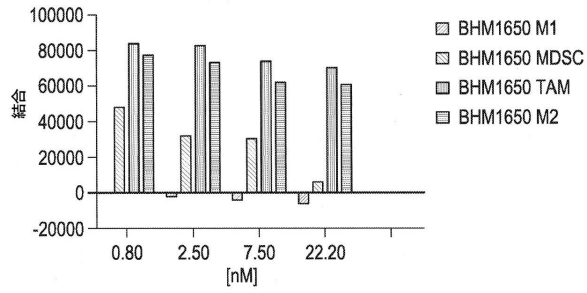


【図 5 2 C】

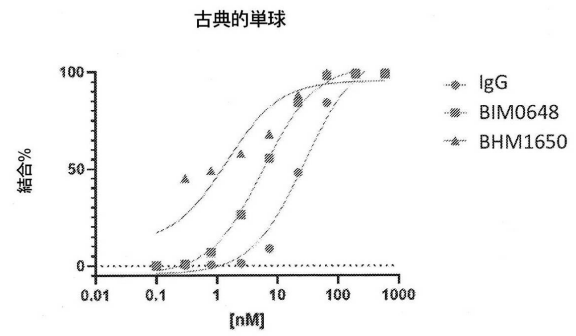


10

【図 5 2 D】

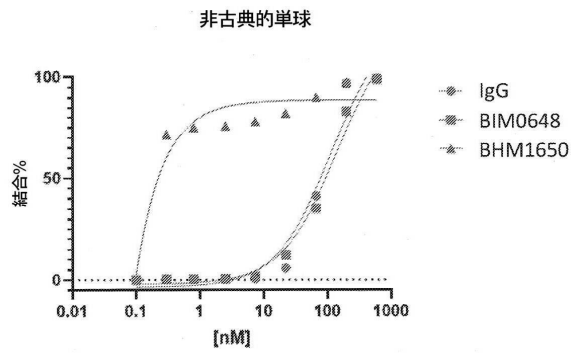


【図 5 3 A】

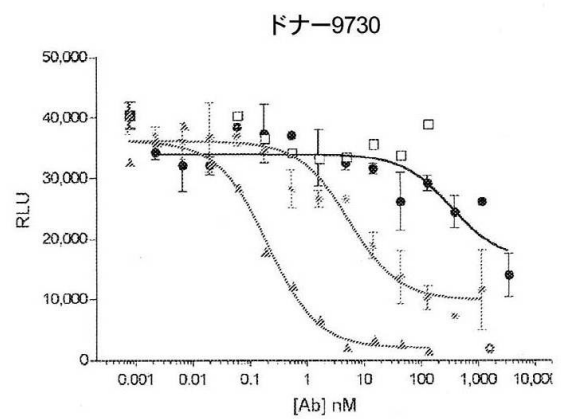


20

【図 5 3 B】



【図 5 4 A】

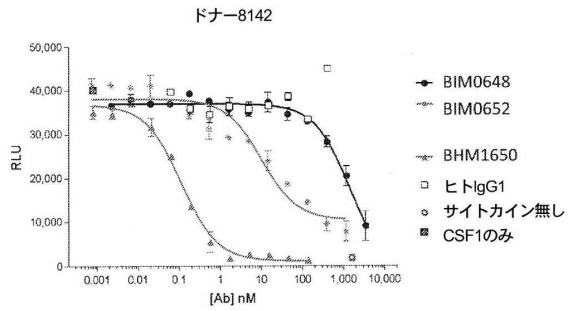


30

40

50

【図 5 4 B】

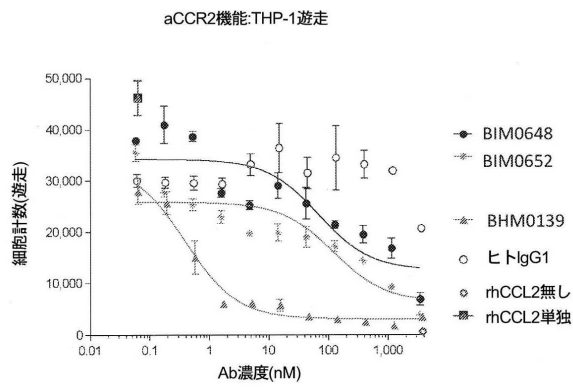


【図 5 4 C】

	ヒト単球生存/増殖/IC ₅₀ (nM)の阻害		
ドナー	BIM0648	BIM0652	BHM1650
9730	341.6	5.432	0.2025
8142	1449	10.01	0.1105

10

【図 5 5 A】



【図 5 5 B】

	THP-1遊走の阻害/		
	BIM0648	BIM0652	BHM0139
IC ₅₀ (nM)	68.6	120.5	0.389

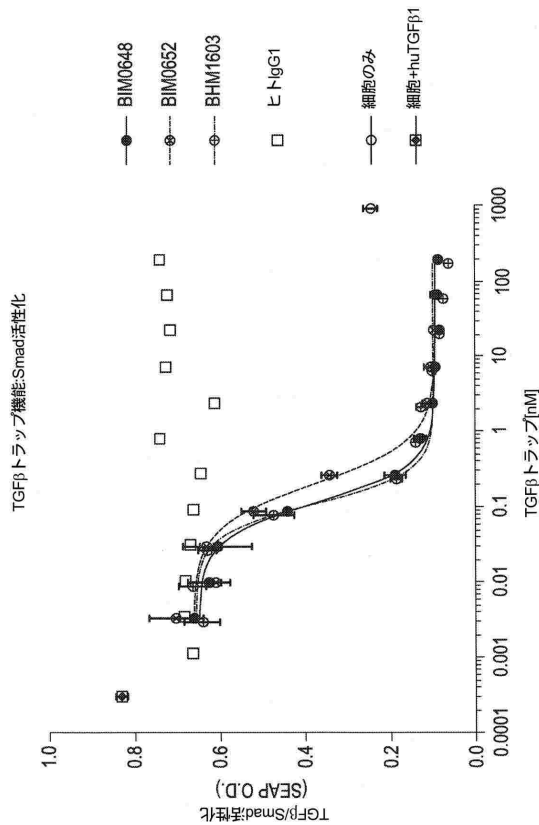
20

30

40

50

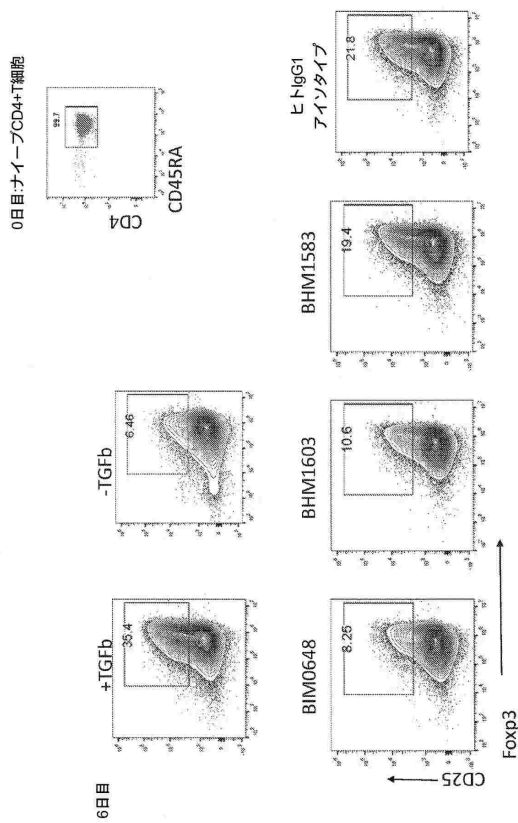
【図 5 6 A】



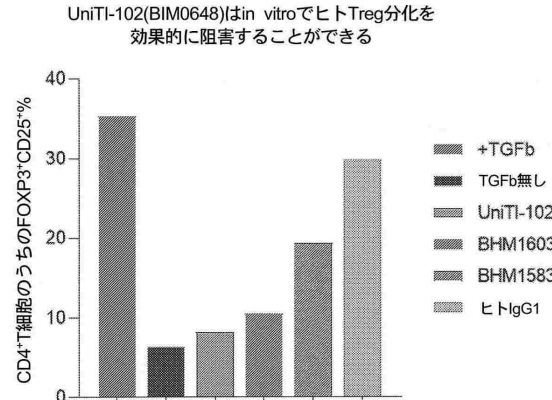
【図 5 6 B】

	Smadシグナルの阻害		
	BIM0648	BIM0652	BHM1603
IC ₅₀ (nM)	0.168	0.198	0.108

【図 5 7】



【図 5 8】



10

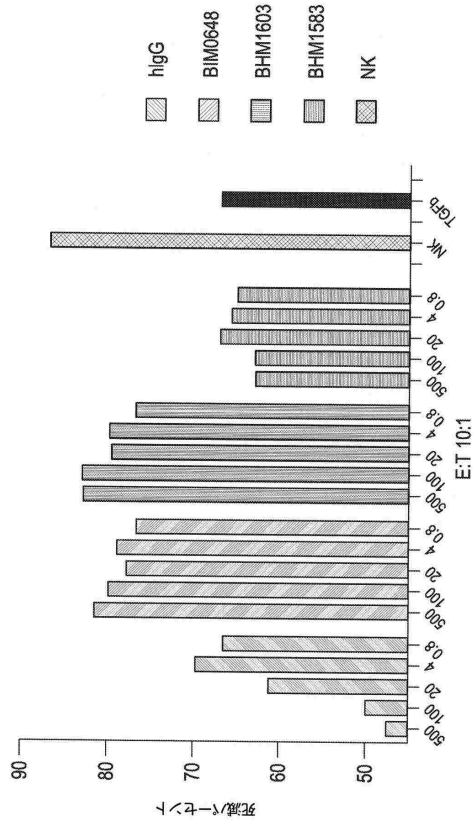
20

30

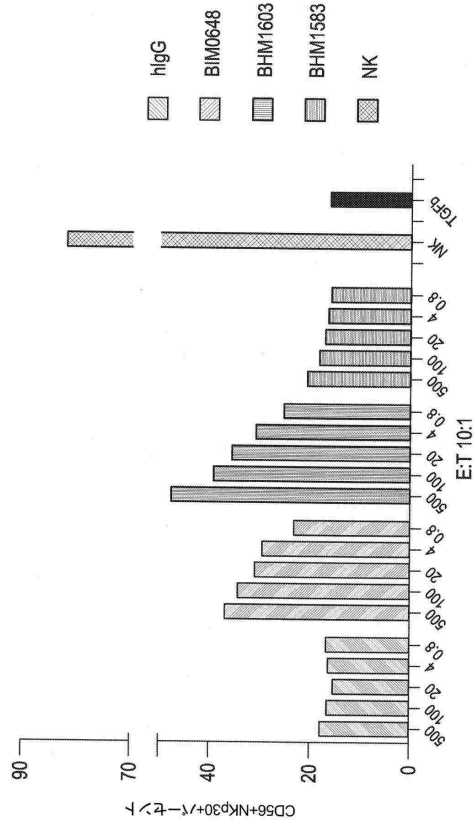
40

50

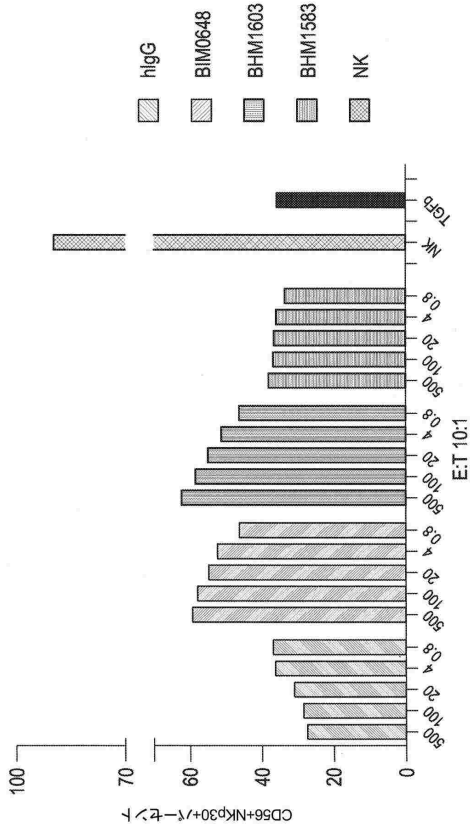
【図 6 1 A】



【図 6 1 B】



【図 6 1 C】



10

20

30

40

50

【配列表】
0007465272000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/750,163

(32)優先日 平成30年10月24日(2018.10.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840, フォース・フロア

(72)発明者 バシュ, ブライアン・エドワード

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840, フォース・フロア

(72)発明者 マイオッコ, ステファニー・ジェイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840, フォース・フロア

(72)発明者 マレック, ピーター

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840, フォース・フロア

審査官 福岡 信子

(56)参考文献

Manji GA et al., "Current and Emerging Therapies in Metastatic Pancreatic Cancer.", Clinic al Cancer Research, 2017年, Vol. 23, No. 7, p.1670-1678

Strohl WR, "Current progress in innovative engineered antibodies.", Protein & Cell, 2017 年, Vol. 9, No. 1, p.86-120

Ayyar BV et al., "Coming-of-Age of Antibodies in Cancer Therapeutics.", Trends in Pharma cological Sciences, 2016年, Vol. 37, No. 12, p.1009-1028

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N

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

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

G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q

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

S w i s s P r o t / G e n e S e q