

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 1 月 9 日 (2020.1.9)

【公表番号】特表 2019-503661 (P2019-503661A)

【公表日】平成 31 年 2 月 14 日 (2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-006

【出願番号】特願 2018-526921 (P2018-526921)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 25 日 (2019.11.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第 1 の F c ドメインと、抗 C D 3 の s c F v と、を含む第 1 の単量体であって、前記抗 C D 3 の s c F v が、

(i) 配列番号 15 で定められた v l C D R 1 と配列番号 16 で定められた v l C D R 2

と配列番号 17 で定められた v l C D R 3 とを含む s c F v 可変軽鎖ドメインと

(i i) 配列番号 11 で定められた v h C D R 1 と配列番号 12 で定められた v h C D R 2 と配列番号 13 で定められた v h C D R 3 とを含む s c F v 可変重鎖ドメインとを含み、前記 s c F v がドメインのリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合する第 1 の単量体と、

(b) 第 2 の単量体であって、

(i) 配列番号 65 で定められた v h C D R 1 と配列番号 66 で定められた v h C D R 2 と配列番号 67 で定められた v h C D R 3 とを含む抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインと

(i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第 2 の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが、配列番号 69 で定められた v l C D R 1 と配列番号 70 で定められた v l C D R 2 と配列番号 71 で定められた v l C D R 3 とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

【請求項 2】

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 18 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3】

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 18 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 1 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 4】

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 68 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 5】

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 68 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 4 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 6】

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 64 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 7】

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 64 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 6 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 8】

前記第 1 の単量体が、配列番号 335 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 9】

前記第 1 の単量体が、配列番号 335 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 10】

前記第 2 の単量体が、配列番号 82 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 11】

前記第 2 の単量体が、配列番号 82 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 10 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 12】

前記軽鎖が配列番号 84 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 13】

前記軽鎖が配列番号 84 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 12 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 14】

X m A b 1 3 5 5 1 より小さく、且つ X m A b 1 4 7 0 2 より大きい、C D 3 に対する結合親和性を示す請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 15】

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第 1 の F c ドメインと、抗 C D 3 の s c F v と、を含む第 1 の単量体であって、前記抗 C D 3 の s c F v が、

(i) 配列番号 15 で定められた v l C D R 1 と配列番号 16 で定められた v l C D R 2 と配列番号 17 で定められた v l C D R 3 とを含む s c F v 可変軽鎖ドメインと

(i i) 配列番号 11 で定められた v h C D R 1 と配列番号 12 で定められた v h C D R 2 と配列番号 13 で定められた v h C D R 3 とを含む S c F v 可変重鎖ドメインとを含み、前記 s c F v がドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合する第 1 の単量体と、

(b) 第 2 の単量体であって、

(i) 配列番号 73 で定められた v h C D R 1 と配列番号 74 で定められた v h C D R 2 と配列番号 75 で定められた v h C D R 3 とを含む抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインと、

(i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第 2 の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインとを含む軽鎖であって、前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが、配列番号 78 で定められた v l C D R 1 と配列番号 79 で定められた v l C D R 2 と配列番号 80 で定められた v l C D R 3 とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

【請求項 16】

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 18 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 15 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 17】

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 18 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 15 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 18】

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 355 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 19】

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 355 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 18 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 20】

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 73 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 21】

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 73 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 20 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 22】

前記第 1 の単量体が、配列番号 107 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む請求項 15 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 23】

前記第 1 の単量体が、配列番号 107 で定められたアミノ酸配列を含む請求項 22 に記

載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 24】

前記第2の単量体が、配列番号106で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項15～23のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 25】

前記第2の単量体が、配列番号106で定められたアミノ酸配列を含む請求項24に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 26】

前記軽鎖が配列番号108で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項15～25のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 27】

前記軽鎖が配列番号108で定められたアミノ酸配列を含む請求項26に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 28】

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第1のFcドメインと、抗CD3のscFvと、を含む第1の単量体であって、前記抗CD3のscFvが、

(i) 配列番号42で定められたv1CDR1と配列番号43で定められたv1CDR2と配列番号44で定められたv1CDR3とを含むscFv可変軽鎖ドメインと

(ii) 配列番号38で定められたvhCDR1と配列番号39で定められたvhCDR2と配列番号40で定められたvhCDR3とを含むscFv可変重鎖ドメインとを含み、前記scFvがドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合する第1の単量体と、

(b) 第2の単量体であって、

(i) 配列番号65で定められたvhCDR1と配列番号66で定められたvhCDR2と配列番号67で定められたvhCDR3とを含む抗CD38重鎖可変ドメインと

(ii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第2の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗CD38可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗CD38可変軽鎖ドメインが、配列番号69で定められたv1CDR1と配列番号70で定められたv1CDR2と配列番号71で定められたv1CDR3とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

【請求項 29】

前記抗CD3のscFvが配列番号45で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 30】

前記抗CD3scFvが配列番号45で定められたアミノ酸配列を含む請求項28に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 31】

前記抗CD38可変軽鎖ドメインが配列番号68で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28～30のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 32】

前記抗CD38可変軽鎖ドメインが配列番号68で定められたアミノ酸配列を含む請求項31に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 33】

前記抗CD38重鎖可変ドメインが配列番号64で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28～32のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 34】

前記抗CD38重鎖可変ドメインが配列番号64で定められたアミノ酸配列を含む請求項33に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項35】

前記第1の単量体が、配列番号110で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28～34のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項36】

前記第1の単量体が、配列番号110で定められたアミノ酸配列を含む請求項35に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項37】

前記第2の単量体が、配列番号109で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28～36のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項38】

前記第2の単量体が、配列番号109で定められたアミノ酸配列を含む請求項37に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項39】

前記軽鎖が配列番号111で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む請求項28～38のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項40】

前記軽鎖が配列番号111で定められたアミノ酸配列を含む請求項39に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項41】

前記第1のFcドメイン及び前記第2のFcドメインがホモ二量体化を減らす1以上の突然変異を含む請求項1～7、15～21及び28～34のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項42】

前記第1のFcドメイン及び前記第2のFcドメインが、S364K/E357Q:L368D/K370S; L368D/K370S:S364K; L368E/K370S:S364K; T411T/E360E/Q362E:D401K; L368D/K370S:S364K/E357L及びK370S:S364K/E357Qから成る群から選択される変異体のセットを含む請求項1～7、15～21及び28～34のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項43】

前記scFvドメインリンカーが荷電リンカーである請求項1～7、15～21、28～34及び42のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項44】

前記重鎖定常ドメインが、アミノ酸置換N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421Dを含む請求項1～7、15～21、28～34、42及び43のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項45】

前記第1及び第2のFcドメインが、アミノ酸置換E233P/L234V/L235A/G236del/S267Kを含む請求項1～7、15～21、28～34、及び42～44のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項46】

請求項1～45のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体をコードする核酸組成物であって、前記組成物が

- (a) 前記第1の単量体をコードする第1の核酸と、
- (b) 前記第2の単量体をコードする第2の核酸と、
- (c) 前記軽鎖をコードする第3の核酸とを含む、核酸組成物。

【請求項 47】

請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体をコードする発現ベクター組成物であって、

- (a) 前記第 1 の単量体をコードする核酸を含む第 1 の発現ベクターと、
- (b) 前記第 2 の単量体をコードする核酸を含む第 2 の発現ベクターと、
- (c) 前記軽鎖をコードする核酸を含む第 3 の発現ベクターとを含む、発現ベクター組成物。

【請求項 48】

請求項 48 に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

【請求項 49】

請求項 47 に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。

【請求項 50】

請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、前記抗体が発現される条件下で請求項 48 または 49 に記載の宿主細胞を培養することと、前記抗体を回収することとを含む、方法。

【請求項 51】

医薬組成物であって、請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体と、薬学上許容できるキャリア、賦形剤または安定剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 52】

造血系悪性腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体を投与することを含む、方法。

【請求項 53】

前記造血系悪性腫瘍が、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、バーキットリンパ腫 (BL)、多発性骨髄腫 (MM)、B 細胞慢性リンパ性白血病 (B-CLL)、B 及び T の急性リンパ性白血病 (ALL)、T 細胞リンパ腫 (TCL)、急性骨髄性白血病 (AML)、ヘアリー細胞白血病 (HCL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、慢性リンパ性白血病 (CLL) 及び慢性骨髄性白血病 (CML) から成る群から選択される請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記方法がさらに 1 以上の追加の治療剤を投与することを含む請求項 52 または 53 に記載の方法。

【請求項 55】

細胞表面上の 2,000 個未満の CD38 分子を含む造血系癌細胞を殺傷する方法であって、該方法は、該造血系癌細胞の殺傷を必要とする対象にヘテロ二量体抗体を投与する工程を含み、該ヘテロ二量体抗体が、

(a) 第 1 の Fc ドメインと、抗 CD3 の scFv と、を含む第 1 の単量体であって、前記抗 CD3 の scFv が、

(i) 配列番号 15 で定められた v1CDR1 と配列番号 16 で定められた v1CDR2 と配列番号 17 で定められた v1CDR3 とを含む scFv 可変軽鎖ドメインと

(ii) 配列番号 11 で定められた vhCDR1 と配列番号 12 で定められた vhCDR2 と配列番号 13 で定められた vhCDR3 とを含む scFv 可変重鎖ドメインとを含み、前記 scFv がドメインのリンカーを用いて前記 Fc ドメインの N 末端に共有結合する第 1 の単量体と、

(b) 第 2 の単量体であって、

(i) 配列番号 65 で定められた vhCDR1 と配列番号 66 で定められた vhCDR2 と配列番号 67 で定められた vhCDR3 とを含む抗 CD38 重鎖可変ドメインと

(ii) 第 2 の Fc ドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第 2 の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗 CD38 可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗 CD38 可変軽鎖ドメインが、配列番号 69 で定められた v1CDR1 と配列番号 70 で定められた v1CDR2 と配列番号 71 で定められた v1CDR3 とを含む軽鎖とを含む、方法。

【請求項 56】

造血系癌を治療する方法におけるサイトカイン放出を低下させる方法であって、該方法が、該サイトカイン放出の低下を必要とする対象にヘテロ二量体抗体を投与する工程を含み、該ヘテロ二量体抗体が、

(a) 第1のFcドメインと、抗CD3のscFvと、を含む第1の単量体であって、前記抗CD3のscFvが、

(i) 配列番号15で定められたv1CDR1と配列番号16で定められたv1CDR2と配列番号17で定められたv1CDR3とを含むscFv可変軽鎖ドメインと

(ii) 配列番号11で定められたvhCDR1と配列番号12で定められたvhCDR2と配列番号13で定められたvhCDR3とを含むscFv可変重鎖ドメインとを含み、前記scFvがドメインのリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合する第1の単量体と、

(b) 第2の単量体であって、

(i) 配列番号65で定められたvhCDR1と配列番号66で定められたvhCDR2と配列番号67で定められたvhCDR3とを含む抗CD38重鎖可変ドメインと

(ii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第2の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗CD38可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗CD38可変軽鎖ドメインが、配列番号69で定められたv1CDR1と配列番号70で定められたv1CDR2と配列番号71で定められたv1CDR3とを含む軽鎖とを含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

本発明はさらに、それを必要とする患者に本発明のヘテロ二量体抗体を投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第1のFcドメインと、抗CD3のscFvと、を含む第1の単量体であって、前記抗CD3のscFvが、

(i) 配列番号15で定められたv1CDR1と配列番号16で定められたv1CDR2と配列番号17で定められたv1CDR3とを含むscFv可変軽鎖ドメインと

(ii) 配列番号11で定められたvhCDR1と配列番号12で定められたvhCDR2と配列番号13で定められたvhCDR3とを含むscFv可変重鎖ドメインとを含み、前記scFvがドメインのリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合する第1の単量体と、

(b) 第2の単量体であって、

(i) 配列番号65で定められたvhCDR1と配列番号66で定められたvhCDR2と配列番号67で定められたvhCDR3とを含む抗CD38重鎖可変ドメインと

(ii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第2の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗CD38可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗CD38可変軽鎖ドメインが、配列番号69で定められたv1CDR1と配列番号70で定められたv1CDR2と配列番号71で定められたv1CDR3とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

(項目2)

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 1 8 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 3)

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 1 8 で定められたアミノ酸配列を含む項目 1 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 4)

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 6 8 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 5)

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 6 8 で定められたアミノ酸配列を含む項目 4 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 6)

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 6 4 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 7)

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 6 4 で定められたアミノ酸配列を含む項目 6 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 8)

前記第 1 の単量体が、配列番号 3 3 5 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 9)

前記第 1 の単量体が、配列番号 3 3 5 で定められたアミノ酸配列を含む項目 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 0)

前記第 2 の単量体が、配列番号 8 2 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 1)

前記第 2 の単量体が、配列番号 8 2 で定められたアミノ酸配列を含む項目 1 0 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 2)

前記軽鎖が配列番号 8 4 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 3)

前記軽鎖が配列番号 8 4 で定められたアミノ酸配列を含む項目 1 2 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 4)

X m A b 1 3 5 5 1 より小さく、且つ X m A b 1 4 7 0 2 より大きい、C D 3 に対する結合親和性を示す項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 5)

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第 1 の F c ドメインと、抗 C D 3 の s c F v と、を含む第 1 の単量体であって、前記抗 C D 3 の s c F v が、

(i) 配列番号 1 5 で定められた v l C D R 1 と配列番号 1 6 で定められた v l C D R 2 と配列番号 1 7 で定められた v l C D R 3 とを含む s c F v 可変軽鎖ドメインと

(i i) 配列番号 1 1 で定められた v h C D R 1 と配列番号 1 2 で定められた v h C D R 2 と配列番号 1 3 で定められた v h C D R 3 とを含む S c F v 可変重鎖ドメインとを含み、前記 s c F v がドメインリンカーを用いて前記 F c ドメインの N 末端に共有結合する第

1 の単量体と、

(b) 第 2 の単量体であって、

(i) 配列番号 7 3 で定められた v h C D R 1 と配列番号 7 4 で定められた v h C D R 2 と配列番号 7 5 で定められた v h C D R 3 と含む抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインと、

(i i) 第 2 の F c ドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第 2 の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインとを含む軽鎖であって、前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが、配列番号 7 8 で定められた v l C D R 1 と配列番号 7 9 で定められた v l C D R 2 と配列番号 8 0 で定められた v l C D R 3 とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

(項目 1 6)

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 1 8 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 7)

前記抗 C D 3 の s c F v が配列番号 1 8 で定められたアミノ酸配列を含む項目 1 5 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 8)

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 3 5 5 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 1 9)

前記抗 C D 3 8 可変軽鎖ドメインが配列番号 3 5 5 で定められたアミノ酸配列を含む項目 1 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 0)

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 7 3 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 1)

前記抗 C D 3 8 重鎖可変ドメインが配列番号 7 3 で定められたアミノ酸配列を含む項目 2 0 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 2)

前記第 1 の単量体が、配列番号 1 0 7 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 3)

前記第 1 の単量体が、配列番号 1 0 7 で定められたアミノ酸配列を含む項目 2 2 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 4)

前記第 2 の単量体が、配列番号 1 0 6 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 5)

前記第 2 の単量体が、配列番号 1 0 6 で定められたアミノ酸配列を含む項目 2 4 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 6)

前記軽鎖が配列番号 1 0 8 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む項目 1 5 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 7)

前記軽鎖が配列番号 1 0 8 で定められたアミノ酸配列を含む項目 2 6 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 2 8)

ヘテロ二量体抗体であって、

(a) 第1のFcドメインと、抗CD3のscFvと、を含む第1の単量体であって、前記抗CD3のscFvが、

(i) 配列番号42で定められたv1CDR1と配列番号43で定められたv1CDR2と配列番号44で定められたv1CDR3とを含むscFv可変軽鎖ドメインと

(ii) 配列番号38で定められたvhCDR1と配列番号39で定められたvhCDR2と配列番号40で定められたvhCDR3とを含むscFv可変重鎖ドメインとを含み、前記scFvがドメインリンカーを用いて前記FcドメインのN末端に共有結合する第1の単量体と、

(b) 第2の単量体であって、

(i) 配列番号65で定められたvhCDR1と配列番号66で定められたvhCDR2と配列番号67で定められたvhCDR3とを含む抗CD38重鎖可変ドメインと

(ii) 第2のFcドメインを含む重鎖定常ドメインとを含む第2の単量体と、

(c) 可変定常ドメインと、抗CD38可変軽鎖ドメインと、を含む軽鎖であって、前記抗CD38可変軽鎖ドメインが、配列番号69で定められたv1CDR1と配列番号70で定められたv1CDR2と配列番号71で定められたv1CDR3とを含む軽鎖とを含む、ヘテロ二量体抗体。

(項目29)

前記抗CD3のscFvが配列番号45で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む項目28に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目30)

前記抗CD3scFvが配列番号45で定められたアミノ酸配列を含む項目28に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目31)

前記抗CD38可変軽鎖ドメインが配列番号68で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む項目28～30のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目32)

前記抗CD38可変軽鎖ドメインが配列番号68で定められたアミノ酸配列を含む項目31に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目33)

前記抗CD38重鎖可変ドメインが配列番号64で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む項目28～32のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目34)

前記抗CD38重鎖可変ドメインが配列番号64で定められたアミノ酸配列を含む項目33に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目35)

前記第1の単量体が、配列番号110で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む項目28～34のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目36)

前記第1の単量体が、配列番号110で定められたアミノ酸配列を含む項目35に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目37)

前記第2の単量体が、配列番号109で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む項目28～36のいずれか1項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目38)

前記第2の単量体が、配列番号109で定められたアミノ酸配列を含む項目37に記載

のヘテロ二量体抗体。

(項目 39)

前記軽鎖が配列番号 111 で定められたアミノ酸配列に対して少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む項目 28 ~ 38 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 40)

前記軽鎖が配列番号 111 で定められたアミノ酸配列を含む項目 39 に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 41)

前記第 1 の Fc ドメイン及び前記第 2 の Fc ドメインがホモ二量体化を減らす 1 以上の突然変異を含む項目 1 ~ 7、15 ~ 21 及び 28 ~ 34 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 42)

前記第 1 の Fc ドメイン及び前記第 2 の Fc ドメインが、S364K / E357Q : L368D / K370S ; L368D / K370S : S364K ; L368E / K370S : S364K ; T411T / E360E / Q362E : D401K ; L368D / K370S : S364K / E357L 及び K370S : S364K / E357Q から成る群から選択される変異体のセットを含む項目 1 ~ 7、15 ~ 21 及び 28 ~ 34 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 43)

前記 scFv ドメインリンカーが荷電リンカーである項目 1 ~ 7、15 ~ 21、28 ~ 34 及び 42 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 44)

前記重鎖定常ドメインが、アミノ酸置換 N208D / Q295E / N384D / Q418E / N421D を含む項目 1 ~ 7、15 ~ 21、28 ~ 34、42 及び 43 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 45)

前記第 1 及び第 2 の Fc ドメインが、アミノ酸置換 E233P / L234V / L235A / G236del / S267K を含む項目 1 ~ 7、15 ~ 21、28 ~ 34、及び 42 ~ 44 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体。

(項目 46)

項目 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体をコードする核酸組成物であって、前記組成物が

(a) 前記第 1 の単量体をコードする第 1 の核酸と、

(b) 前記第 2 の単量体をコードする第 2 の核酸と、

(c) 前記軽鎖をコードする第 3 の核酸とを含む、核酸組成物。

(項目 47)

項目 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体をコードする発現ベクター組成物であって、

(a) 前記第 1 の単量体をコードする核酸を含む第 1 の発現ベクターと、

(b) 前記第 2 の単量体をコードする核酸を含む第 2 の発現ベクターと、

(c) 前記軽鎖をコードする核酸を含む第 3 の発現ベクターとを含む、発現ベクター組成物。

(項目 48)

項目 48 に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

(項目 49)

項目 47 に記載の発現ベクター組成物を含む宿主細胞。

(項目 50)

項目 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体を作製する方法であって、前記抗体が発現される条件下で項目 48 または 49 に記載の宿主細胞を培養することと、前記抗体を回収することを含む、方法。

(項目 5 1)

医薬組成物であって、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体と、薬学上許容できるキャリア、賦形剤または安定剤とを含む、医薬組成物。

(項目 5 2)

造血系悪性腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載のヘテロ二量体抗体を投与することを含む、方法。

(項目 5 3)

前記造血系悪性腫瘍が、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、バーキットリンパ腫 (B L)、多発性骨髄腫 (M M)、B 細胞慢性リンパ性白血病 (B - C L L)、B 及び T の急性リンパ性白血病 (A L L)、T 細胞リンパ腫 (T C L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、ホジキンリンパ腫 (H L)、慢性リンパ性白血病 (C L L) 及び慢性骨髄性白血病 (C M L) から成る群から選択される項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記方法がさらに 1 以上の追加の治療剤を投与することを含む項目 5 2 または 5 3 に記載の方法。