

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-553058

(P2022-553058A)

(43)公表日 令和4年12月21日(2022.12.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	Z 4 C 0 4 7
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全75頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-523597(P2022-523597)	(71)出願人	500203709
(86)(22)出願日	令和2年10月23日(2020.10.23)		アムジェン インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年6月15日(2022.6.15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
(86)国際出願番号	PCT/US2020/057065		2 0 , サウザンド オークス, ワン ア
(87)国際公開番号	WO2021/081326		ムジェン センター ドライブ
(87)国際公開日	令和3年4月29日(2021.4.29)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	62/926,089		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	令和1年10月25日(2019.10.25)	(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 森下 夏樹
	米国(US)	(72)発明者	ジュー, チェン
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
			2 0 - 1 7 9 9 , サウザンド オークス , ワン アムジェン センター ドライブ , メール ストップ 2 8 - 5 - エー, アムジェン インコーポレイテッド 気付 最終頁に続く

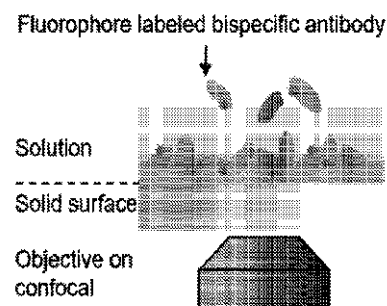
(54)【発明の名称】 低タンパク質濃度のタンパク質損失を最小限に抑えるための組成物及び方法

(57)【要約】

本発明は、低タンパク質濃度の（例えば、固体表面への吸着による）タンパク質損失を最小限に抑えるための組成物及び方法に関する。本明細書で開示される発明は、概して、タンパク質を含む組成物、特に低タンパク質濃度の治療用タンパク質を含む医薬組成物の分野に関する。本明細書で開示される発明はまた、組成物をそれを必要とする対象に投与する方法に関する。本明細書に開示される発明は、界面活性剤がその臨界ミセル濃度よりも低い濃度で使用される場合、界面活性剤は液体組成物中で低濃度のタンパク質を安定化し、固体表面への吸着によるタンパク質損失を効果的に防止できるという驚くべき発見に基づく。

Figure 1

Diagram for the assay for measuring protein binding to a solid surface



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の二重特異性抗体コンストラクトと、界面活性剤の臨界ミセル濃度 (CMC) の少なくとも約 0.25 倍の濃度の前記界面活性剤と、を含む水性組成物であって、前記二重特異性抗体コンストラクトが、標的細胞表面抗原に結合する第 1 の結合ドメイン、T 細胞の表面上のヒト CD3 に結合する第 2 の結合ドメイン、及び任意選択的にアミノからカルボキシルの順にヒンジ-CH₂ドメイン-CH₃ドメイン-リンカー-ヒンジ-CH₂ドメイン-CH₃ドメインを含む第 3 のドメインを含み、前記第 2 の結合ドメインが、配列番号 201 の配列を有するポリペプチドを含む、組成物。

10

【請求項 2】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、約 $0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、又は $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、又は $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、又は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で存在する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポロキサマー、又はトリトン X-100 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、ポリソルベート 20、又はトリトン X-100 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤が、ポロキサマー 188、又はポロキサマー 407 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記界面活性剤が、前記界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍、又は CMC の約 0.25 倍～約 10 倍の濃度で存在する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 8】

前記組成物が、塩、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、又はこれらの組み合わせを更に含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、緩衝剤又は防腐剤を更に含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物の pH が、約 3.5 ～ 約 7.5 である、請求項 8 又は 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物の pH が、約 4.2 ～ 約 7.0 である、請求項 10 に記載の組成物。

40

【請求項 12】

前記塩が、NaCl である、請求項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記糖類又は糖類誘導体が、単糖類、二糖類、環状多糖類、又は糖アルコールである、請求項 8 ～ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記糖類が、スクロース、トレハロース、マンニトール、又はソルビトールである、請求項 8 ～ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アミノ酸が、リジンである、請求項 8 ～ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 16】

前記緩衝剤が、酢酸緩衝剤、グルタミン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、フマル酸緩衝剤、マレイン酸緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、又はリン酸緩衝剤である、請求項 9～15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記二重特異性抗体コンストラクトの前記第 1 及び第 2 の結合ドメインの各々が、VH 領域及び VL 領域を含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、単鎖抗体コンストラクトである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 19】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 176、配列番号 178、及び配列番号 192 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、医薬組成物である、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、プラスチック容器に収容されている、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 22】

前記容器が、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタンを含む材料から作製される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記容器が、PVC を含む材料から作製され、ここで、前記 PVC が、DEHP 又は TOTM を実質的に含まない、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記容器が、IV バッグ又は IV チューブである、請求項 21～23 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 25】

容器内に収容されている水性医薬組成物を含む医薬製剤であって、前記水性医薬組成物が：

- a) $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の二重特異性抗体コンストラクトと、
 - b) 界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の前記界面活性剤と、
- を含み、前記界面活性剤が、少なくとも 20 の HLB 値を有する、医薬製剤。

【請求項 26】

前記水性医薬組成物が、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の前記二重特異性抗体コンストラクトを含む、請求項 25 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 27】

前記水性医薬組成物が、前記界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍、又は CMC の約 0.25 倍～約 10 倍の濃度の前記界面活性剤を含む、請求項 25 又は 26 に記載の医薬製剤。

【請求項 28】

前記水性医薬組成物が、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、又はこれらの組み合わせを更に含む、請求項 25～27 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 29】

前記水性医薬組成物が、約 4.2～約 7.0 の pH を有する、請求項 25～28 のいづ

50

れか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 30】

前記容器が、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタンを含む材料から作製される、請求項 25～29 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 31】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 176、配列番号 178、及び配列番号 192 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、請求項 25～30 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 32】

二重特異性抗体コンストラクトを患者に投与する方法であって：

a) 容器中で水性医薬組成物を調製することであって、前記水性医薬組成物が、約 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の前記二重特異性抗体コンストラクトと、界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の前記界面活性剤と、を含むことと、

b) 前記水性医薬組成物を前記患者に投与することと、を含み、

前記二重特異性抗体コンストラクトが、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 176、配列番号 178、及び配列番号 192 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、方法。

20

【請求項 33】

前記水性医薬組成物が、約 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の前記二重特異性抗体コンストラクトを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記水性医薬組成物が、前記界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍、又は CMC の約 0.25 倍～約 10 倍の濃度の前記界面活性剤を含む、請求項 32 又は 33 に記載の方法。

30

【請求項 35】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、ポリソルベート 20、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、又はトリトン X-100 である、請求項 32～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記水性医薬組成物が、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類、及び防腐剤から選択される 1 つ以上を更に含む、請求項 32～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記水性医薬組成物が、約 4.2～約 7.0 の pH を有する、請求項 32～36 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 38】

前記容器が、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタンを含む材料から作製される、請求項 32～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、又はポリソルベート 20 であって、前記容器が、DEHP 又は TOTM を実質的に含まない PVC を含む材料から作製される、請求項 32～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記水性医薬組成物が、前記二重特異性抗体コンストラクトを含む第 1 の組成物を好適

50

な水溶液で希釈することによって調製される、請求項 32～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記第 1 の組成物が、前記二重特異性抗体コンストラクトを含む液体組成物である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記第 1 の組成物が、前記二重特異性抗体コンストラクトを含む凍結乾燥組成物から再構成された液体組成物である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記好適な溶液が、前記界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の前記界面活性剤を含む、請求項 41～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記水性医薬組成物が、前記好適な水溶液を前記容器中に添加し、続いて適切な量の前記第 1 の組成物を前記容器中に添加することによって調製される、請求項 40～43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記患者が、癌患者である、請求項 32～44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記投与が、IV 投与である、請求項 32～45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記界面活性剤が、ポロキサマー 188、又はポロキサマー 407 である、請求項 25～31 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 48】

前記二重特異性抗体コンストラクトが、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 25、配列番号 48、配列番号 67、配列番号 78、配列番号 88、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 178、又は配列番号 192 のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、請求項 19 に記載の組成物、請求項 31 に記載の医薬製剤、又は請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2019 年 10 月 25 日に出願された米国仮特許出願第 62/926,089 号の利益を主張するものであり、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

ASCII テキストファイルに記録された配列表の提出

ASCII テキストファイルに関する次の提出物の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる：コンピュータ可読形式（CRF）のシーケンスリスト（ファイル名：A-2429-WO-PC-T-ST25、データ作成日：2020 年 10 月 23 日 サイズ：451,608 バイト）。

【0003】

本明細書で開示される発明は、概して、タンパク質を含む組成物、特に低タンパク質濃度の治療用タンパク質を含む医薬組成物の分野に関する。本明細書で開示される発明はまた、組成物をそれを必要とする対象に投与する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

治療用タンパク質は、患者を治療するための重要な種類の治療法である。タンパク質分子は界面活性であり、固体表面への潜在的な吸着を受ける。医薬組成物中の治療用タンパク質は、タンパク質が接触する固体表面（例えば、医薬組成物を収容している容器の表面

10

20

30

40

50

）に吸着される可能性があり、これは、貯蔵及び使用中にタンパク質の損失をもたらす可能性がある。一般に、これらの組成物中の治療用タンパク質の濃度は高く（例えば、 1 mg/mL 以上）、その結果、固体表面へのタンパク質の吸着は、患者への投与に利用できる薬物の不十分な量をもたらさない。しかしながら、組成物中のタンパク質の濃度が低い（例えば、患者に投与する前に組成物を希釈する場合など、 0.1 mg/mL 未満である）場合、タンパク質損失のリスクがより顕著になる可能性があり、これは潜在的に患者への投与に利用できる薬物の不十分な量につながる可能性がある。

【0005】

界面活性剤は、一般に、治療用タンパク質を含む医薬組成物において、例えば、タンパク質凝集を防止し、タンパク質を安定化するために使用される。タンパク質が医薬組成物中に低濃度（例えば、 0.1 mg/mL 以下）で存在する場合、界面活性剤を使用して表面吸着によるタンパク質の損失を効果的に防止できるかどうかは不明である。

10

【0006】

特に組成物が低タンパク質濃度のタンパク質を含む場合、固体表面への吸着によるタンパク質損失を最小限に抑えるタンパク質組成物及び方法が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

低タンパク質濃度のタンパク質を含む組成物、並びに組成物をそれを必要とする対象に投与する方法が、本明細書で開示される。本明細書で開示される組成物及び方法は、固体表面へのタンパク質吸着によるタンパク質損失を最小化又は排除し、患者への治療用タンパク質の正確な投与を確実にするという利点を有する。

20

【0008】

特定の実施形態では、タンパク質と、界面活性剤と、を含む水性組成物であって、タンパク質が、約 $0.001\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ の濃度で組成物中に存在し、界面活性剤が、界面活性剤の臨界ミセル濃度（CMC）の少なくとも約0.25倍の濃度で組成物中に存在する、水性組成物が、本明細書で開示される。

【0009】

特定の実施形態では、タンパク質は、標的細胞表面抗原に結合する第1の結合ドメイン、T細胞の表面上のヒトCD3に結合する第2の結合ドメイン、及び任意選択的にアミノからカルボキシルの順にヒンジ-CH₂ドメイン-CH₃ドメイン-リンカー-ヒンジ-CH₂ドメイン-CH₃ドメインを含む第3のドメインを含む二重特異性抗体コンストラクトである。特定の実施形態では、第2の結合ドメインは、配列番号201の配列を有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、約 $0.001\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、又は約 $0.01\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、又は $0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、又は $0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、又は $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ の濃度で存在する。

30

【0010】

特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート、ポロキサマー、又はトリトンX-100である。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、又はトリトンX-100である。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー188、又はポロキサマー407である。特定の実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約20倍、又はCMCの約0.25倍～約10倍の濃度で存在する。

40

【0011】

特定の実施形態では、組成物は、塩、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、又はこれらの組み合わせを更に含む。特定の実施形態では、塩は、NaClである。特定の実施形態では、糖類又は糖類誘導体は、単糖類、二糖類、環状多糖類、又は糖アルコールである。特定の実施形態では、糖類は、スクロース、トレハロース、マンニトール、又はソルビトールである。特定の実施形態では、アミノ酸は、リジンである。

50

【0012】

特定の実施形態では、組成物のpHは、約3.5～約7.5である。特定の実施形態では、組成物のpHは、約4.2～約7.0である。

【0013】

特定の実施形態では、組成物は、緩衝剤又は防腐剤を更に含む。特定の実施形態では、緩衝剤は、酢酸緩衝剤、グルタミン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、フマル酸緩衝剤、マレイン酸緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、又はリン酸緩衝剤である。

【0014】

特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第1及び第2の結合ドメインの各々は、VH領域及びVL領域を含む。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、単鎖抗体コンストラクトである。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号24、配列番号25、配列番号47、配列番号48、配列番号66、配列番号67、配列番号76、配列番号78、配列番号87、配列番号88、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号176、配列番号178、及び配列番号192から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号13、配列番号15、配列番号25、配列番号48、配列番号67、配列番号78、配列番号88、配列番号109、配列番号110、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号178、又は配列番号192のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0015】

特定の実施形態では、組成物は、IVバッグ又はIVチューブなどのプラスチック容器に収容されている。特定の実施形態では、容器は、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニル(PVC)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、又はポリウレタンを含む材料から作製される。特定の実施形態では、容器は、PVCを含む材料から作製され、ここで、PVCは、ジ-2-エチルヘキシルフタレート(DEHP)又はトリ-2-エチルヘキシルトリメリテート(TOTM)を実質的に含まない。

【0016】

特定の実施形態では、容器内に収容されている水性医薬組成物を含む医薬製剤であって、水性医薬組成物が：約0.001µg/mL～約100µg/mLの濃度の二重特異性抗体コンストラクトと、界面活性剤のCMCの少なくとも約0.25倍の濃度の界面活性剤と、を含み、界面活性剤が、少なくとも20のHLB値を有する、医薬製剤が本明細書で開示される。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー188、又はポロキサマー407である。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、約0.001µg/mL～約50µg/mLの濃度の二重特異性抗体コンストラクトを含む。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約20倍、又はCMCの約0.25倍～約10倍の濃度の界面活性剤を含む。

【0017】

特定の実施形態では、水性医薬組成物は、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、又はこれらの組み合わせを更に含む。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、約4.2～約7.0のpHを有する。

【0018】

特定の実施形態では、容器は、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタン(例えば、ポリエステル及びポリエーテル)を含む材料から作製される。

【0019】

特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号24、配列番号25、配列番号47、配列番号48、配列番号66、配列番号67、配列番号76、配列番号78、配列番号87、配列番号88、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号165、配列番号166、配列

番号 1 6 7、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、及び配列番号 1 9 2 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 2 5、配列番号 4 8、配列番号 6 7、配列番号 7 8、配列番号 8 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 8、又は配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0020】

本明細書ではまた、二重特異性抗体コンストラクトを患者に投与する方法であって：容器中で水性医薬組成物を調製することであって、水性医薬組成物が、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の二重特異性抗体コンストラクトと、界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の界面活性剤と、を含むことと、水性医薬組成物を患者に投与することと、を含み、二重特異性抗体コンストラクトが、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 7、配列番号 8 8、配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、及び配列番号 1 9 2 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、方法が開示される。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 2 5、配列番号 4 8、配列番号 6 7、配列番号 7 8、配列番号 8 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 8、又は配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の二重特異性抗体コンストラクトを含む。

【0021】

特定の実施形態では、水性医薬組成物は、界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍、又は CMC の約 0.25 倍～約 10 倍の濃度の界面活性剤を含む。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、ポリソルベート 20、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407、又はトリトン X-100 である。

【0022】

特定の実施形態では、水性医薬組成物は、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類又は糖類誘導体、及び防腐剤から選択される 1 つ以上を更に含む。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、約 4.2 ～約 7.0 の pH を有する。

【0023】

特定の実施形態では、容器は、ポリオレフィン、PVC、EVA、ポリウレタンを含む材料から作製される。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、又はポリソルベート 20 であって、容器は、DEHP 又は TOTM を実質的に含まない PVC を含む材料から作製される。

【0024】

特定の実施形態では、水性医薬組成物は、二重特異性抗体コンストラクトを含む第 1 の組成物を好適な水溶液で希釈することによって調製される。特定の実施形態では、第 1 の組成物は、二重特異性抗体コンストラクトを含む液体組成物である。特定の実施形態では、第 1 の組成物は、二重特異性抗体コンストラクトを含む凍結乾燥組成物から再構成された液体組成物である。特定の実施形態では、好適な溶液は、界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の界面活性剤を含む。特定の実施形態では、水性医薬組成物は、好適な水溶液を容器中に添加し、続いて適切な量の第 1 の組成物を容器中に添加することによって調製される。

【0025】

特定の実施形態では、患者は、癌患者である。特定の実施形態では、投与は、IV 投与である。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、固体表面に結合しているタンパク質を測定するためのアッセイの図解を示す。

【図2】図2は、界面活性剤の非存在下での固体表面に結合しているタンパク質を示す。

【図3】図3は、様々な界面活性剤の様々な添加が、タンパク質の固体表面への結合を防止することを示す。

【図4】図4は、タンパク質を添加する前に界面活性剤を固体表面に添加することが、タンパク質の表面への結合を効率的に防止することを示す。

【図5】図5は、DEHP含有PVCからのジ-2-エチルヘキシルフタレート（DEHP）の浸出に対する、同じ濃度での様々な界面活性剤の影響を示す。

【図6】図6は、DEHP含有PVCからのDEHPの浸出に対する、CMCの同じ倍率での様々な界面活性剤の影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本明細書に開示される発明は、界面活性剤がその臨界ミセル濃度よりも低い濃度で使用される場合、界面活性剤は液体組成物中で低濃度のタンパク質を安定化し、固体表面への吸着によるタンパク質損失を効果的に防止できるという驚くべき発見に基づく。

【0028】

いくつかの実施形態では、タンパク質と、界面活性剤と、を含む水性組成物であって、タンパク質が、約 $0.001\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で組成物中に存在し、界面活性剤が、界面活性剤の臨界ミセル濃度（CMC）の少なくとも約0.25倍の濃度で組成物中に存在する、水性組成物が、本明細書で開示される。

【0029】

組成物で使用され得る界面活性剤は、典型的には、医薬組成物で使用される任意の界面活性剤であり得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、又はポリソルベート85などのポリソルベートである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20であり、他の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート80である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー124、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー338、及びポロキサマー407などのポロキサマーである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トリトンX-100である。様々な界面活性剤が市販されている（例えば、Tween（登録商標）20、Tween（登録商標）80、Pluronic F68、及びPluronic F127など）。

【0030】

界面活性剤は、その界面活性剤の臨界ミセル濃度（CMC）の少なくとも約0.25倍（ $0.25\times$ ）の濃度で組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約20倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約15倍、又は約0.25倍～約10倍、又は約0.25倍～約8倍、又は約0.25倍～約6倍、又は約0.25倍～約4倍、又は約0.25倍～約2倍、又は約0.25倍～約1倍の濃度で組成物中に存在する。

【0031】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.5倍～約20倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.5倍～約15倍、又は約0.5倍～約10倍、又は約0.5倍～約8倍、又は約0.5倍～約6倍、又は約0.5倍～約4倍、又は約0.5倍～約2倍、又は約0.5倍～約1倍の濃度で組成物中に存在する。

【0032】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍、約0.5倍、約1倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約12倍、約14倍、約16倍、約18倍、又は約20倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約1.25倍、約2.5倍、約3.5倍、約4.5倍、約5.5倍、約6.5倍、約7.5倍、約8.5倍、又は約9.5倍の濃度で組成物中に存在する。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、特定の値又は範囲を変更するために使用する場合、所与の値又は範囲において20パーセント以内、例えば記載された値又は範囲の10パーセント以内、5パーセント以内、4パーセント以内、3パーセント以内、2パーセント以内又は1パーセント以内を含む変動があり得ることを意味すると理解される。

【0034】

臨界ミセル濃度は、それを超えるとミセルが形成される界面活性剤の濃度を指し、それは界面活性剤の特性である。界面活性剤のCMC値は、蛍光光度法、表面張力、導電率測定、及び動的光散乱などの当該技術分野で周知の実験方法によって測定することができる。例えば、Norman Scholz, Thomas Behnke, Ute ReschGenger. *Journal of Fluorescence* 28:465-476 (2018) 及びOender Topel, Burcin Acar Cakir, Leyla Budama, Numan Hoda. *Journal of molecular Liquids* 177;40-43 (2013) を参照されたい。界面活性剤のCMC値は、Attention (登録商標) Sigma700又は701などの装置を使用して自動的に測定することもできる。

【0035】

いくつかの実施形態では、界面活性剤の各々のCMC値は、以下の表1に列挙されている。

【0036】

【表1】

表1. 一般的に使用される界面活性剤のCMC

界面活性剤	CMC* (w/v%)
ポリソルベート20	0.007
ポリソルベート80	0.002
ポロキサマー188	0.4
ポロキサマー407	0.004
トリトン X-100	0.014

【0037】

*表に列挙されているCMC値については、例えば、Le Maire M, Champail P, Moller JV. 2000. *Interaction of membrane proteins and lipids with solubilizing detergents. Biochim Biophys Acta* 1508:86-111; Suksiriworapong J, Rungvimolsin T, Agomol A, Junyaprasert VB, Chantasart D. *Development and characterization of lyophilized diazepam-loaded polymeric micelles*. 2014. *AAPS PharmSciTech*. 15 (1):52-64; <https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/si>

gma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/1/t8532pis.pdfを参照されたい。

【0038】

タンパク質は、約0.001 μ g/mL～約100 μ g/mLの濃度で組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、約0.001 μ g/mL～約90 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約80 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約70 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約60 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約50 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約40 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約30 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約20 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約10 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約5 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約1 μ g/mL、又は約0.001 μ g/mL～約0.01 μ g/mLの濃度で組成物中に存在する。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、約0.01 μ g/mL～約100 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約80 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約70 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約60 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約50 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約40 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約30 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約20 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約10 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約5 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約1 μ g/mL、又は約0.01 μ g/mL～約0.1 μ g/mL、又は約0.1 μ g/mL～約1 μ g/mL、又は約0.1 μ g/mL～約51 μ g/mLの濃度で組成物中に存在する。

20

【0040】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、約0.001 μ g/mL、約0.005 μ g/mL、約0.01 μ g/mL、約0.05 μ g/mL、約0.1 μ g/mL、約1 μ g/mL、約4 μ g/mL、約8 μ g/mL、約10 μ g/mL、約15 μ g/mL、約20 μ g/mL、約25 μ g/mL、約30 μ g/mL、約35 μ g/mL、約40 μ g/mL、約45 μ g/mL、約50 μ g/mL、約55 μ g/mL、約60 μ g/mL、約65 μ g/mL、約70 μ g/mL、約75 μ g/mL、約80 μ g/mL、約85 μ g/mL、約90 μ g/mL、約95 μ g/mL、又は約100 μ g/mLの濃度で組成物中に存在する。

30

【0041】

本明細書に開示される組成物では、タンパク質の濃度又は濃度範囲のいずれかを、界面活性剤の濃度又は濃度範囲のいずれかと組み合わせることができる。

【0042】

任意のタンパク質は、組成物中のタンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、組成物中のタンパク質は、抗原結合タンパク質又は融合タンパク質などの治療用タンパク質である。

【0043】

本明細書で使用する場合、「抗原結合タンパク質」という用語は、1つ以上の標的抗原に特異的に結合するタンパク質を指す。抗原結合タンパク質としては、抗体（例えば、モノクローナル抗体）が挙げられるがこれに限定されない。抗原結合タンパク質は、典型的には、抗原に特異的に結合する抗原結合断片を含み、且つ任意選択的に、抗原結合断片が、抗原結合タンパク質の抗原への結合を促進するコンフォメーションをとることを可能にする骨格又はフレームワーク部分を含むタンパク質である。「抗原結合断片」とは、完全長の重鎖及び／又は軽鎖に存在するアミノ酸の少なくとも一部を欠くが、それでもなお抗原に特異的に結合することができる、抗体の一部を指す。抗原結合断片としては、一本鎖可変断片（scFv）、ナノボディー（例えば、ラクダ重鎖抗体のVHドメイン；VHH断片、Cortez-Retamozo et al., Cancer Research, Vol. 64:2853-57, 2004を参照）、Fab断片、Fab'断片、F

40

50

(a b') 2断片、Fv断片、Fd断片、及び相補性決定領域(CDR)断片が挙げられるが、これらに限定されず、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、又はラクダなどの任意の哺乳動物供給源に由来し得る。抗原結合断片は、標的抗原との結合についてインタクトな抗体と競合する場合があります、断片は、インタクトな抗体の改変(例えば、酵素的又は化学的切断)によって作製され得るか、又は当該技術分野で公知の組換えDNA技術若しくはペプチド合成を使用して新たに合成され得る。

【0044】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、二重特異性の抗原結合タンパク質である。本明細書で使用する場合、用語「二重特異性」は、2つの異なる抗原又は標的又はエピトープに特異的に結合することができる抗原結合タンパク質を指す。本明細書で使用する場合、「エピトープ」は、抗体又はその断片などの抗原結合タンパク質によって特異的に結合され得る任意の決定基を指す。いくつかの実施形態では、二重特異性抗原結合タンパク質は、ある抗原又は標的に特異的に結合する第1のドメインと、別の抗原又は標的に特異的に結合する第2のドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗原結合タンパク質の第1のドメインは、標的細胞表面抗原に特異的に結合し、二重特異性抗原結合タンパク質の第2の結合ドメインは、ヒトCD3、T細胞上のT細胞受容体複合体のサブユニットに特異的に結合する。いくつかの好ましい実施形態では、二重特異性抗原結合タンパク質は、例えば、国際公開第2008119567号パンフレット、及び国際公開第2017134140号パンフレットに記載されているとおりの二重特異性T細胞エンゲージャー(BITE(登録商標))抗体コンストラクトである。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「抗体コンストラクト」は、その構造及び／又は機能が、抗体、例えば全長又は完全免疫グロブリン分子の構造及び／若しくは機能に基づき、且つ／又は抗体若しくはその断片の可変重鎖(VH)及び／又は可変軽鎖(VL)ドメインから抽出される分子を指す。したがって、抗体コンストラクトは、その特異的な標的又は抗原に結合することができる。抗体コンストラクトとしては、抗体の修飾断片、例えばscFv、ジ-scFv又はバイ(s)-scFv、scFv-Fc、scFv-ジッパー、scFab、Fab₂、Fab₃、ダイアボディー、1本鎖ダイアボディー、タンデムダイアボディー(Tandab's)、タンデムジ-scFv、タンデムトリ-scFv、「マルチボディー」、例えばトリアボディー又はテトラボディー及び単一ドメイン抗体、例えばナノボディー又は、他のV領域若しくはドメインに非依存的に抗原若しくはエピトープに特異的に結合するVHH、VH若しくはVLであり得る1つのみの可変ドメインを含む単一可変ドメイン抗体も挙げられる。

【0046】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、第1の結合ドメインと、第2の結合ドメインと、を含み、第1の結合ドメインは第1の細胞表面抗原に特異的に結合し、第2の結合ドメインはヒトCD3に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第1及び第2のドメインは、「二重特異性1本鎖抗体コンストラクト」、より好ましくは二重特異性「1本鎖Fv」(scFv)である。scFvでは、抗体のVL及びVHは、例えば、合成リンカーによって、VL及びVH領域が対になって一価分子を形成する単一のタンパク質鎖として結合される；例えばHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい)。リンカーは、約10個〜約25個のアミノ酸、好ましくは約15個〜20個のアミノ酸の短いペプチドであり得る。リンカーは通常、柔軟性のためにグリシン、並びに溶解性のためにセリン又はスレオニンに富み、VHのN末端をVLのC末端に連結するか又はその逆のいずれかであり得る。このscFvは、定常領域の除去及びリンカーの導入にもかかわらず、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。VH及びVL領域は、VH-VL又はVL-VHの順に配置される。VH領域がリンカー配列のN末端に配置され、且つVL領域がリンカー配列のC末端に配置されることが好ましい。特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第1及び第2のドメインは、こ

これらの形式のいずれかの (s c F v)₂、s c F v-単ドメインmAb、ダイアボディー又はオリゴマーから選択される形式である。

【0047】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、第3のドメインを更に含む。いくつかの実施形態では、第3のドメインは、1本鎖Fc(s c Fc)ドメインである。いくつかの実施形態では、s c Fcドメインは、s c Fc半減期延長(HLE)ドメインである。いくつかの好ましい実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第3のドメインは、アミノからカルボキシルの順に：ヒンジ-CH₂-CH₃-リンカー-ヒンジ-CH₂-CH₃があるHLEドメインである。

【0048】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第1の結合ドメインは、第1の細胞表面抗原に結合する。いくつかの実施形態では、第1の細胞表面抗原は、CD70である。CD70(CD27L又はTNFSF7としても知られる)は、正常な発現が活性化T及びB細胞、成熟樹状細胞及び胸腺髄質上皮細胞のサブセットに制限されるII型膜内在性タンパク質である。

【0049】

いくつかの実施形態では、第1の細胞表面抗原は腫瘍抗原である。本明細書中で使用する場合、「腫瘍抗原」という用語は、腫瘍細胞上に提示されるそれらの抗原を指すものと理解される。これらの抗原は、細胞外部分とともに細胞表面上に提示され得、多くの場合、分子の膜貫通部分及び細胞質部分を併せ持つ。これらの抗原は、場合により腫瘍細胞によってのみ提示され得、正常細胞によって提示され得ない。腫瘍抗原は、腫瘍細胞上に限って発現され得るか、又は正常細胞と比較して腫瘍特異的突然変異を示し得る。この場合、それらは、腫瘍特異抗原と呼ばれる。より一般的な抗原は、腫瘍細胞及び正常細胞によって提示される抗原であり、それらは、腫瘍関連抗原と呼ばれる。これらの腫瘍関連抗原は、正常細胞と比較して過剰発現され得るか、又は正常組織と比較して、腫瘍組織のよりコンパクトさに欠ける構造ゆえに、腫瘍細胞において抗体結合のために接近可能である。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CD19、CD33、上皮増殖因子受容体変異体iii(EGFRvIII)、メソテリン(MSLN)、カドヘリン19(CDH19)、FMS様チロシンキナーゼ3(FLT3)、デルタ様リガンド3(DLL3)、胎盤カドヘリン(CDH3)、B細胞成熟抗原(BCMA)、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、ヒトムチン17(MUC17)、及びクローディン-18アイソフォーム2(CLDN18.2)から選択される腫瘍抗原に結合する。いくつかの実施形態では、腫瘍抗原はヒト腫瘍抗原である。

【0050】

いくつかの好ましい実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、第1のドメイン、第2のドメイン、及び任意選択的に第3のドメインを含み、第1のドメインはCD70に結合し、第2のドメインはヒトCD3に結合し、第3のドメイン(存在する場合)は、アミノからカルボキシルの順に：ヒンジ-CH₂-CH₃-リンカー-ヒンジ-CH₂-CH₃があるHLEドメインである。他の好ましい実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、第1のドメイン、第2のドメイン、及び任意選択的に第3のドメインを含み、第1のドメインは、CD19、CD33、EGFRvIII、MSLN、CDH19、FLT3、DLL3、CDH3、BCMA、PSMA、MUC17、及びC:DN18.2から選択される腫瘍抗原に結合し、第2のドメインは、ヒトCD3に結合し、第3のドメイン(存在する場合)は、アミノからカルボキシルの順に：ヒンジ-CH₂-CH₃-リンカー-ヒンジ-CH₂-CH₃があるHLEドメインである。好ましい実施形態では、第1及び第2のドメインは、ペプチドリナーを介して共に連結されており、且つペプチドリナーを介して第3のドメイン(存在する場合)に連結されている。好ましいペプチドリナーは、本明細書中上記に記載され、アミノ酸配列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser、即ちGly₄Ser又はそのポリマー、即ち(Gly₄Ser)_x〔式中、xは、1以上の整数(例えば2、3、4、5、6又は7)である〕を特徴とする。好ま

10

20

30

40

50

しい実施形態のいくつかでは、第2の結合ドメインは、配列番号201のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CD33に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号1～15のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、EGFRvIIIに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号16～26のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、MSLNに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号27～38及び165のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CDH19に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号39～56のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、DLL3に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号68～78のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0056】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CD19に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号79～88のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0057】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、FLT3に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号57～67のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CDH3に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号89～99のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、BCMAに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号100～110のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、PSMAに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号111～155、166及び167のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、CD70に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第1の結合ドメインは、配列番号156～164のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第2の結合ドメインは、T細胞の表面上のヒトCD3のイプシロンに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第2のドメインは、ヒトCD3ε鎖の細胞外エピトープ

10

20

30

40

50

に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ヒトCD3に特異的に結合する二重特異性抗体コンストラクトの第2のドメインは、配列番号193の配列のアミノ酸配列を有するCDRL1と、配列番号194のアミノ酸配列を有するCDRL2と、配列番号195の配列のアミノ酸配列を有するCDRL3と、を含むVL領域と、配列番号196の配列のアミノ酸配列を有するCDRH1と、配列番号197の配列のアミノ酸配列を有するCDRH2と、配列番号198の配列のアミノ酸配列を有するCDRH3と、を含むVH領域と、を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第2のドメインは、配列番号199のアミノ酸配列を有するVH及び配列番号200のアミノ酸配列を有するVLを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトの第2のドメインは、配列番号201のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、CD70xCD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、CD70に特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。一実施形態では、第1のドメインは、CD70に特異的に結合し、配列番号156～161で示されるようなCDRを含み、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号162のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号163のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、CD70xCD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号164のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、BCMAxCD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、BCMAに特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、BCMAに特異的に結合し、配列番号100～105で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、BCMAxCD3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号106のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号107のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、BCMAxCD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号108のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、BCMAxCD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号109のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。別の実施形態では、BCMAxCD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号110のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

30

40

【0066】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体はCD33xCD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、CD33に特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、CD33に特異的に結合し、配列番号3～5及び8～10で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、CD33xCD3二重特異性抗体コンストラ

50

クトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号1若しくは2のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号6若しくは7のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。別の実施形態では、CD33xC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号11若しくは12のいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。別の実施形態では、BCMAxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号13若しくは15のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、EGFRvIIIxC D3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、EGFRvIIIに特異的に結合する第1のドメイン及びC D3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、EGFRvIIIに特異的に結合し、配列番号16～21で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、C D3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、EGFRvIIIxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号22のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号23のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、EGFRvIIIxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号24若しくは25のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、EGFRvIIIxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号24若しくは26のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、MSLNxC D3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、MSLNに特異的に結合する第1のドメイン及びC D3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、MSLNに特異的に結合し、配列番号27～32で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、C D3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、MSLNxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号33のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号34のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、MSLNxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号35～38のいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、MSLNxC D3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号165のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、CDH19xC D3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、CDH19に特異的に結合する第1のドメイン及びC D3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、CDH19に特異的に結合し、配列番号39～44で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、C D3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、CDH19xC D3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号45若しくは52のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号46若しくは52

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、CDH19 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 47、48～50、及び 53～56 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、CDH19 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 48 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0070】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、DLL3 x CD3 二重特異性抗体であり、これは、DLL3 に特異的に結合する第 1 のドメイン及び CD3 に特異的に結合する第 2 のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLE ドメイン（第 3 のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第 1 のドメインは、DLL3 に特異的に結合し、配列番号 68～73 で示されるような CDR を有し、第 2 のドメインは、CD3 に特異的に結合し、配列番号 193～198 で示されるような CDR を有する。一実施形態では、DLL3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、VH 及び VL を含み、VH は、配列番号 74 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VL は、配列番号 75 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、DLL3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 76～78 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、DLL3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 78 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、FLT3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、FLT3 に特異的に結合する第 1 のドメイン及び CD3 に特異的に結合する第 2 のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLE ドメイン（第 3 のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第 1 のドメインは、FLT3 に特異的に結合し、配列番号 57～62 で示されるような CDR を有し、第 2 のドメインは、CD3 に特異的に結合し、配列番号 193～198 で示されるような CDR を有する。一実施形態では、FLT3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、VH 及び VL を含み、VH は、配列番号 63 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VL は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、FLT3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 65～67 のいずれかのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、FLT3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 67 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、CDH3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、CDH3 に特異的に結合する第 1 のドメイン及び CD3 に特異的に結合する第 2 のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、HLE ドメイン（第 3 のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第 1 のドメインは、CDH3 に特異的に結合し、配列番号 89～94 で示されるような CDR を有し、第 2 のドメインは、CD3 に特異的に結合し、配列番号 193～198 で示されるような CDR を有する。一実施形態では、CDH3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、VH 及び VL を含み、VH は、配列番号 95 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VL は、配列番号 96 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、CDH3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 97～99 のいずれかのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、CDH3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号 99 の

アミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、PSMA $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、PSMAに特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、PSMAに特異的に結合し、配列番号111～116のいずれかで示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、第1のドメインは、PSMAに結合し、配列番号126～131及び141～146のいずれかで示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、PSMA $\times$ CD3二重特異性抗体は、VH及びVLを含み、VHは、配列番号117、132、若しくは147のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号118、133、若しくは148のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、PSMA $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号119～125、134～140、及び149～155のいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、PSMA $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号121、122、124、125、136、137、139、140、151、152、154、及び155のいずれかのアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、PSMA $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号166若しくは167のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

10

20

【0074】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、Cldn18.2 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、Cldn18.2に特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、Cldn18.2に特異的に結合し、配列番号168～173で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、Cldn18.2 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号174のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含み、VLは、配列番号175のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、Cldn18.2 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号176若しくは178のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、Cldn18.2 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号178のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

30

40

【0075】

いくつかの実施形態では、タンパク質は、MUC17 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトであり、これは、MUC17に特異的に結合する第1のドメイン及びCD3に特異的に結合する第2のドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、HLEドメイン（第3のドメイン）を更に含む。一実施形態では、第1のドメインは、MUC17に特異的に結合し、配列番号184～189で示されるようなCDRを有し、第2のドメインは、CD3に特異的に結合し、配列番号193～198で示されるようなCDRを有する。一実施形態では、MUC17 $\times$ CD3二重特異性抗体コンストラクトは、VH及びVLを含み、VHは、配列番号190のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

50

るか、又はそれからなるポリペプチドを含み、V Lは、配列番号191のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。一実施形態では、MUC17xCD3二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号192のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0076】

特定の実施形態では、二重特異性抗体コンストラクトは、配列番号13、配列番号15、配列番号25、配列番号48、配列番号67、配列番号78、配列番号88、配列番号109、配列番号110、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号178、若しくは配列番号192のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなるポリペプチドを含む。

【0077】

本明細書中で開示される二重特異性抗体は、当該技術分野で公知の方法により調製され得る。例えば、二重特異性抗体は、国際公開第2008/119657号パンフレット及び国際公開第2017/134140号パンフレットで開示される方法により調製される。

【0078】

組成物で使用され得る更なる賦形剤

いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物に好適な1つ以上の賦形剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、塩、緩衝剤、糖類若しくは糖類誘導体、アミノ酸、若しくは防腐剤、又は前述のものの2つ以上の組み合わせを更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、塩、糖類又は糖類誘導体、アミノ酸、及び任意選択的に防腐剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、塩、緩衝剤、糖類又は糖類誘導体、及びアミノ酸を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、塩、緩衝剤、糖類又は糖類誘導体、アミノ酸、及び防腐剤を更に含む。

【0079】

組成物で使用され得る例示的な塩としては、医薬組成物での使用に好適な塩（例えば、NaCl）が挙げられる。組成物で使用され得る例示的な緩衝剤としては、酢酸緩衝剤、グルタミン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、フマル酸緩衝剤、マレイン酸緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、及びリン酸緩衝剤が挙げられる。例示的な糖類又は糖類誘導体としては、単糖類、二糖類、環状多糖類、及び糖アルコール、例えば糖（例えば、スクロース及びトレハロース）及び糖アルコール（例えば、マンニトール及びソルビトール）などが挙げられる。例示的なアミノ酸としては、リジン、ヒスチジン、アルギニン、グリシン、メチオニン、及びアラニンが挙げられる。例示的な防腐剤としては、ベンゾエート（例えば、ベンジルアルコール及び安息香酸ナトリウム）及びソルビン酸塩（例えば、ソルビン酸カリウム）が挙げられる。

【0080】

組成物のpHは、約3.5～7.5の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、組成物は、約4.0～約7.0のpHを有する。いくつかの実施形態では、組成物は、約4.2～約7.0、又は約5.0～約7.0、又は約5.5～約7.0、又は約6.0～約7.0、又は約6.5～約7.0、又は約4.2～約6.5、又は約4.2～約6.0、又は約4.2～約5.5、又は約4.2～約5.0、又は約5.0～約6.0、又は約5.0～約6.5、又は約5.0～約6.0、又は約5.0～約5.5、又は約5.5～約6.0、又は約5.5～約6.5、又は約5.5～約6.0、又は約6.0～約6.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、組成物のpHは、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.5、約6.0、約6.5、約7.0、又は約7.5である。

【0081】

組成物のpHは、上記で列挙された1つ以上の緩衝剤を使用することによって達成され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、酢酸緩衝剤、グルタミン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、フマル酸緩衝剤、マレイン酸緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、又はリン酸緩衝剤から選択される緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、組

10

20

30

40

50

成物は、上記の緩衝剤のリストから選択される２つの緩衝剤の組み合わせ、例えば、グルタミン酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤を含む。

【００８２】

いくつかの実施形態では、組成物は、更なる緩衝剤を実質的に含まない。本明細書で使用する場合、語句「更なる緩衝剤を実質的に含まない」は、組成物が、組成物のｐＨを調整及び／又は維持する目的でそこに添加される緩衝剤を含まない。例えば、生理食塩水（０．９％ＮａＣｌ溶液）は更なる緩衝剤を含まず、ｐＨは約５．５を有する。生理食塩水のｐＨは、水に溶解した大気中のＣＯ₂によって部分的に達成及び維持されると考えられている。例えば、Reddi, B. A J Int. J. Med. Sci. 10: 747-750 (2013)を参照されたい。そのような組成物は、組成物の緩衝能力に寄与しない残留緩衝剤を含み得る。

10

【００８３】

いくつかの実施形態では、組成物は、上記で開示される濃度のいずれかのタンパク質と、上記で開示される濃度のいずれかの界面活性剤と、を含み、塩（例えば、ＮａＣｌ）、糖（例えば、スクロース）、アミノ酸（例えば、リジン）、及び任意選択的に防腐剤（例えば、ベンジルアルコール）を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、上記で開示される濃度のいずれかのタンパク質と、上記で開示される濃度のいずれかの界面活性剤と、を含み、塩（例えば、ＮａＣｌ）、糖（例えば、スクロース）、アミノ酸（例えば、リジン）、緩衝剤（例えば、グルタミン酸緩衝剤及び／又はクエン酸緩衝剤）、及び任意選択的に防腐剤（例えば、ベンジルアルコール）を更に含む。組成物のｐＨは、上記で開示されるｐＨ値のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、組成物のｐＨは、約５．５である。

20

【００８４】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、医薬組成物である。本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、それを必要とする患者（例えばヒト）への注射及び／又は投与に好適なタンパク質（例えば、二重特異性抗体コンストラクト）を含む処方物を指すものと理解される。より詳しくは、医薬組成物は実質的に無菌であり、レシipientに対して過度な毒性又は感染性を有する如何なる物質も含有しない。

【００８５】

組成物のための容器

30

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、プラスチック容器に収容されている。本明細書で使用され得る容器としては、無毒且つ物理的の一体性を維持する材料で作製された容器など、医薬品の使用に好適なものが挙げられる。いくつかの実施形態では、容器は、静脈内（ＩＶ）投与用コンポーネントである。本明細書で使用する場合、「ＩＶ投与用コンポーネント」は、ＩＶ投与中に組成物と接触し得るシステムの容器又は一部を指すと理解される。いくつかの実施形態では、容器は、ＩＶバッグ又はＩＶチューブである。

【００８６】

容器の製造に使用され得る材料としては、ガラス及びプラスチックなどの医薬品容器の製造に典型的に使用される材料が挙げられる。

40

【００８７】

いくつかの実施形態では、容器は、プラスチック容器である。いくつかの実施形態では、容器は、ポリオレフィン（例えば、ポリプロピレン（ＰＰ）及びポリエチレン（ＰＥ））、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、エチレン酢酸ビニル（ＥＶＡ）、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、ＰＶＣを含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、ＰＶＣは、ジ－２－エチルヘキシルフタレート（ＤＥＨＰ）又はトリ－２－エチルヘキシルトリメリテート（ＴＯＴＭ）を実質的に含まない。本明細書で使用する場合、用語「～を実質的に含まない」は、ＤＥＨＰ又はＴＯＴＭが使用及び／又は検出されないＰＶＣを指すと理解される。ＤＥＨＰ及びＴＯＴＭは可塑剤であり、ＰＶＣを柔らかくするために使用できる

50

ため、様々な形状に作ることができる。いくつかの実施形態では、容器は、PVCを含まない材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、ポリオレフィン、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、PP及び／又はPEを含む材料から作製される。

【0088】

特定の条件下では、特定の種類のPVCプラスチックに含まれるDEHP又はTOTMは、特定の界面活性剤（例えば、ポリソルベート、実施例3を参照されたい）の特定の濃度の存在下で、プラスチックから浸出する可能性がある。任意の特定の理論に制限されることを望むものではないが、親油性の界面活性剤が多いほど、界面活性剤の存在下でDEHP又はTOTMが浸出しやすくなると考えられている。界面活性剤の親水性親油性比（HLB）は、それが親水性又は親油性である程度の尺度であり、当該技術分野で公知の方法によって計算することができる。例えば、Griffin, William C. Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 5 (4) : 249-56 (1954)を参照されたい。HLB値は、界面活性剤の特性を予測するために使用することができ、例えば、HLB>10は、界面活性剤がより水溶性（脂質不溶性）であることを示し、HLB<10は、界面活性剤がより脂溶性（水不溶性）であることを示す。本明細書に開示される組成物で使用する例示的な界面活性剤のHLB値としては、17（ポリソルベート20）、15（ポリソルベート80）（<https://pharmlabs.unc.edu/labs/emulsions/hlb.htm>）、及び29（ポロキサマー188）（http://www.rumapel.com.ar/cosmetica_miscelaneos/ficha_tecnica/Pluracare%20L-%20F%20Grades.pdf）が挙げられる。容器がDEHP又はTOTMを含むPVCプラスチックから作製される実施形態では、組成物中の界面活性剤は、好ましくは少なくとも20のHLB値（例えば、ポロキサマー、実施例3を参照）、より好ましくは20～30のHLB値を有する。

【0089】

上記の材料から作製されたIVコンポーネント（例えば、IV投与に使用されるIVバッグ及びチューブ）などの容器は市販されている。例えば、様々な好適な容器は、Baxter Healthcare Corporation及びB. Braun Medical Incなどの製造者から入手することができる。

【0090】

医薬製剤

また、本明細書では、上記で開示される水性組成物を含む医薬製剤が開示される。本明細書で使用する場合、「医薬製剤」は、患者（例えば、ヒト）に投与する前に、好適な医薬容器に本明細書に開示される水性組成物を含む製剤を指すと理解される。いくつかの実施形態では、容器に水性医薬組成物を含む医薬製剤であって、水性医薬組成物が：a）約0.001 µg/mL～約100 µg/mLの濃度のタンパク質と、b）界面活性剤のCMCの少なくとも約0.25倍の濃度の界面活性剤と、を含み、タンパク質がブリナツモマブではない、医薬製剤が本明細書で開示される。

【0091】

いくつかの実施形態では、組成物中に含まれる界面活性剤は、ポリソルベートである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、及びポリソルベート85から選択されるポリソルベートである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、又はポリソルベート80である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマーである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー188、又はポロキサマー407である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トリトンX-100である。

【0092】

いくつかの実施形態では、容器に水性医薬組成物を含む医薬製剤であって、水性医薬組成物が：a) 約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の二重特異性抗体コンストラクトと、b) 界面活性剤のCMCの少なくとも約0.25倍の濃度の界面活性剤と、を含み、界面活性剤がポロキサマーではない、医薬製剤が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、ポロキサマー188、又はポロキサマー407である。

【0093】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約20倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤のCMCの約0.25倍～約10倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、上記で開示される濃度範囲のいずれかの範囲内の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、上記で開示される濃度のいずれかの濃度で組成物中に存在する。界面活性剤のCMC値は、上記で開示される方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、特定の一般的に使用される界面活性剤のCMC値を、表1に列記する。

10

【0094】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度のタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、上記で開示される範囲のいずれかの範囲内の濃度のタンパク質（例えば、二重特異性抗体コンストラクト）を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質（例えば、二重特異性抗体コンストラクト）は、上記で開示される濃度のいずれかで組成物中に存在する。上記で開示されるタンパク質の濃度又は濃度範囲のいずれかを、上記で開示される界面活性剤の濃度又は濃度範囲のいずれかと組み合わせることができる。

20

【0095】

上記に開示されるとおり、タンパク質は、抗原結合タンパク質又は融合タンパク質などの治療用タンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、二重特異性抗原結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、上記で開示される二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、CD70 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、BCMA x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、CD33 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、EGFR v III x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、MSLN x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、CDH19 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、DLL3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、FLT3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、CDH3 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、PSMA x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、CLDN18.2 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、MUC17 x CD3 二重特異性抗体コンストラクトである。これらの二重特異性抗体コンストラクトの各々は、上記で開示されている。特定の実施形態では、タンパク質は、配列番号13、配列番号15、配列番号25、配列番号48、配列番号67、配列番号78、配列番号88、配列番号109、配列番号110、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号178、若しくは配列番号192のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなる。

30

40

【0096】

組成物のpHは、上記で開示されるpH範囲のいずれかの範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、組成物のpHは、上記で開示される任意のpHであり得る。

50

【0097】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、医薬組成物での使用に好適な1つ以上の賦形剤を更に含む。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、防腐剤、又はこれらの組み合わせを更に含む。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、塩、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、防腐剤、又はこれらの組み合わせを更に含む。組成物で使用され得る例示的な塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類又はその誘導体、及び防腐剤は、上記で開示されている。

【0098】

いくつかの実施形態では、容器は、プラスチック容器である。いくつかの実施形態では、容器は、ポリオレフィン（例えば、PP及びPE）、PVC、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、PVCを含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、PVCは、DEHP又はTOTMを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、容器は、PVCを含まない材料から作製される。

【0099】

いくつかの実施形態では、組成物中に含まれる界面活性剤は、ポロキサマーであり、容器は、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製することができる。いくつかの実施形態では、組成物中に含まれる界面活性剤は、ポリソルベート又はトリトンX-100であり、容器は、ポリオレフィン、DEHP若しくはTOTMを実質的に含まないPVC、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製することができる。

【0100】

いくつかの実施形態では、容器は、静脈内（IV）投与用コンポーネントである。いくつかの実施形態では、容器は、IVバッグ又はIVチューブである。

【0101】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、容器に水性医薬組成物を含み、水性医薬組成物が、二重特異性抗体コンストラクト（例えば、本明細書で開示される二重特異性抗体コンストラクトのいずれか）と、界面活性剤（例えば、本明細書で開示される界面活性剤のいずれか）と、を含み、塩（例えば、NaCl）、アミノ酸（例えば、リジン）、糖類又は糖類誘導体（例えば、スクロース又はマンニトール）、任意選択的に防腐剤（例えば、ベンジルアルコール）を更に含み、容器が、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、容器に水性医薬組成物を含み、水性医薬組成物が、二重特異性抗体コンストラクト（例えば、本明細書で開示される二重特異性抗体コンストラクトのいずれか）と、界面活性剤（例えば、本明細書で開示される界面活性剤のいずれか）と、を含み、塩（例えば、NaCl）、緩衝剤（例えば、グルタミン酸緩衝剤及び／又はクエン酸緩衝剤）、アミノ酸（例えば、リジン）、糖類又は糖類誘導体（例えば、スクロース又はマンニトール）、任意選択的に防腐剤（例えば、ベンジルアルコール）を更に含み、容器が、ポリオレフィン、PVC、EVA、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。二重特異性抗体コンストラクトの濃度は、タンパク質について上記に開示された濃度のいずれかであり得る。界面活性剤の濃度は、上記で開示される濃度のいずれかであり得る。組成物のpHは、約3.5～約7.0の範囲である。いくつかの実施形態では、組成物のpHは、約5.5である。いくつかの実施形態では、容器は、IVバッグである。

【0102】

組成物を投与する方法

また、本明細書で開示される組成物を患者に投与する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、タンパク質を患者に投与する方法であって、方法が、a) 容器中で水性医薬組成物を調製することであって、水性医薬組成物が、約0.001 µg/mL

10

20

30

40

50

～約 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度のタンパク質（例えば、本明細書で開示される二重特異性抗体コンストラクト）と、界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の界面活性剤と、を含むことと、b) 水性医薬組成物を患者に投与することと、を含み、タンパク質がブリナツモマブではない、方法が本明細書で開示される。

【0103】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、タンパク質（例えば、二重特異性抗体コンストラクト）を含む第 1 の組成物を好適な水溶液で希釈することによって調製される。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、好適な溶液を容器中に添加し、続いて適切な量の第 1 の組成物を容器中に添加し、それによりタンパク質を含む第 1 の組成物を希釈することによって調製される。

【0104】

いくつかの実施形態では、第 1 の組成物は、タンパク質を含む液体組成物である。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物は、タンパク質を含む凍結乾燥組成物から再構成された液体組成物である。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物は、滅菌水を使用して、タンパク質を含む凍結乾燥組成物から再構成された液体組成物である。

【0105】

いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、界面活性剤の CMC の少なくとも約 0.25 倍の濃度の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍、又は約 0.25 倍～約 10 倍の濃度の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、界面活性剤の CMC の 0.25 倍、約 0.5 倍、約 1 倍、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、約 10 倍、約 15 倍、又は約 20 倍の濃度の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、NaCl を更に含む。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、約 3.5～約 7.0、又は約 4.0～約 6.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液は、約 5.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、方法は、調製ステップの前に、第 1 の組成物を希釈するために使用される好適な水溶液で容器をすすぐことを更に含む。

【0106】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物中の界面活性剤は、ポリソルベートである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80、及びポリソルベート 85 から選択されるポリソルベートである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート 20、又はポリソルベート 80 である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマーである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー 188、又はポロキサマー 407 である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、トリトン X-100 である。

【0107】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物中の界面活性剤は、界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 20 倍の濃度で組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、界面活性剤の CMC の約 0.25 倍～約 10 倍の濃度で水性医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、上記で開示される濃度範囲のいずれかの範囲内の濃度で水性医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、上記で開示される濃度のいずれかの濃度で水性医薬組成物中に存在する。界面活性剤の CMC 値は、上記で開示される方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、特定の一般的に使用される界面活性剤の CMC 値を、表 1 に列記する。

【0108】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、約 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 50 $\mu\text{g}/$

10

20

30

40

50

m L の濃度のタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、上記で開示される範囲のいずれかの範囲内の濃度のタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、上記で開示される濃度のいずれかで組成物中に存在する。

【0109】

上記に開示されるとおり、タンパク質は、抗原結合タンパク質、m A b 又は融合タンパク質などの治療用タンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、二重特異性抗原結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、上記で開示される二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、C D 7 0 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、B C M A x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、C D 3 3 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、E G F R v I I I x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、M S L N x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、C D H 1 9 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、D L L 3 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、F L T 3 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、C D H 3 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、P S M A x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、C l d n 1 8 . 2 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。いくつかの実施形態では、タンパク質は、M U C 1 7 x C D 3 二重特異性抗体コンストラクトである。これらの二重特異性抗体コンストラクトの各々は、上記で開示されている。特定の実施形態では、タンパク質は、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 2 5、配列番号 4 8、配列番号 6 7、配列番号 7 8、配列番号 8 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 8、若しくは配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、又はそれからなる。

【0110】

組成物の p H は、上記で開示される p H 範囲のいずれかの範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、組成物の p H は、上記で開示される任意の p H であり得る。

【0111】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、医薬組成物での使用に好適な 1 つ以上の賦形剤を更に含む。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、任意選択的には防腐剤、又は前述のものの 2 つ以上の組み合わせを更に含む。いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、塩、アミノ酸、糖類若しくは糖類誘導体、任意選択的には防腐剤、又は前述のものの 2 つ以上の組み合わせを更に含む。組成物で使用され得る例示的な塩、緩衝剤、アミノ酸、糖類又はその誘導体、及び防腐剤は、上記で開示されている。

【0112】

いくつかの実施形態では、容器は、プラスチック容器又はコンポーネントである。いくつかの実施形態では、容器は、ポリオレフィン（例えば、P P 及び P E）、P V C、E V A、又はポリウレタン（例えば、ポリエステル及びポリエーテル）を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、P V C を含む材料から作製される。いくつかの実施形態では、P V C は、D E H P 又は T O T M を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、容器は、P V C を含まない材料から作製される。いくつかの実施形態では、容器は、I V バッグ又は I V チューブである。

【0113】

いくつかの実施形態では、水性医薬組成物は、I V 投与により患者に投与される。いくつかの実施形態では、患者は、癌患者である。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。

【 0 1 1 4 】

タンパク質の固体表面への結合に接近するための方法

また、本明細書では、タンパク質の固体表面への結合に接近するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、タンパク質の固体表面への結合に接近する方法であって：a) タンパク質を含む水溶液を固体表面とインキュベートすることであって、タンパク質がフルオロフォアで標識されていることと、b) 固体表面から水溶液を除去し、表面をすすぐことと、c) 共焦点顕微鏡を使用して固体表面を画像化することと、を含む方法が本明細書で開示される。

【 0 1 1 5 】

【表 2】

10

表 2 以下に、本明細書で開示される配列を示す

	名称			アミノ酸配列
1.	CD33 ccVH E11	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGGQTSVTVSS
2.	CD33 VH E11	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYYVYFDYWGGQTSVTVSS
3.	CD33 HCDR1 E11	人工	aa	NYGMN
4.	CD33 HCDR2 E11	人工	aa	WINTYTGEPTYADKFQG
5.	CD33 HCDR3 E11	人工	aa	WSWSDGYYVYFDY
6.	CD33 CC VL E11	人工	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNK NSLAWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIPDRFSGS GSGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCG TRLEIK
7.	CD33 VL E11	人工	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNK NSLAWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIPDRFSGS GSGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQG TRLEIK

20

30

【 0 1 1 6 】

40

50

【表 3】

8.	CD33 LCDR1 E11	人工	aa	KSSQSVLDSSTNKNSLA
9.	CD33 LCDR2 E11	人工	aa	WASTRES
10.	CD33 LCDR3 E11	人工	aa	QQSAHFPIT
11.	CD33 HL CC E11	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDS STNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITF GCGTRLEIK
12.	CD33 HL E11	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDS STNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITF GQGTREIK
13.	CD33 CC E11 HL x I2C HL 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQG RVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS WSDGYVYFDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDS STNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDR FSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITF GCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRS KYNMYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

【 0 1 1 7 】

40

50

【表 4】

14.	CD33 E11 HL x I2C HL	人工	aa	MGWSCILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGE SVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWM GWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEI RNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGQ TSVTSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSL VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQKPG QPPKLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSP QPEDSATYYCQQAHPITFGQGRLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSG NYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLHHHHH
15.	CD33 CC x I2C- scFc 二重特異 性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMN WVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRV TMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSD GYVYFDYWGGTSTVTSSGGGGSGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKN SLAWYQKPGQPPKLLSWASTRESGIPDRFSGSGS GTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQAHPITFGCGTRLE IKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGG GGSGGGGSGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

【表 5】

16.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR1	人工	aa	NYGMH
17.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR2	人工	aa	VIWYDGSDKYYADSVRG
18.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR3	人工	aa	DGYDILTGNPRDFDY
19.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR1	人工	aa	RSSQSLVHSDGNTYLS
20.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR2	人工	aa	RISRRFS
21.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR3	人工	aa	MQSTHVPRT
22.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAVIWIYDGSDKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTG NPRDFDYWGQGTLLVTVSS
23.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc VL	人工	aa	DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIK
24.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAVIWIYDGSDKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTG NPRDFDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIK
25.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc 二重特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAVIWIYDGSDKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTG NPRDFDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPA RFGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【 0 1 1 9 】

50

【表 6】

26.	EGFRvIII_CCxCD 3-scFc 二重特 異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAVIWDGSDKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILT NPRDFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPA RFGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGSDKHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
27.	MSLN_5 VH CDR1	人工	aa	DYYMT
28.	MSLN_5 VH CDR2	人工	aa	YISSSGSTIYYADSVKG
29.	MSLN_5 VH CDR3	人工	aa	DRNSHFDY
30.	MSLN_5 VL CDR1	人工	aa	RASQGINTWLA
31.	MSLN_5 VL CDR2	人工	aa	GASGLQS
32.	MSLN_5 VL CDR3	人工	aa	QQAQSFPR

【 0 1 2 0 】

【表 7】

33.	MSLN_5 VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMT WIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHFDY WGQGTLVTVSS
34.	MSLN_5 VL	人工	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGINTWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEI K
35.	MSLN_5 scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMT WIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSVSASVGDRVITICRASQGINTWLAWYQQP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIK
36.	MSLN_5xI2C0 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMT WIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSVSASVGDRVITICRASQGINTWLAWYQQP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGAALTSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL

10

20

30

【 0 1 2 1 】

40

50

【表 8】

37.	MSLN_5xCD3 -scFc 二重 特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYYMT WIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHFDY WGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSVSASVGDRVTITCRASQGINTWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKHTCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPCP PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSLSPGK
-----	---	----	----	--

10

20

30

40

50

【 0 1 2 2 】

【表 9】

38.	MSLN_5_CCx CD3-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMS WIRQAPGKCLEWFSYISSGGIIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGSHPDY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSVSASVGDRVITICRASQDISRWLAWYQQKPG KAPKLLISAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFAIYYCQQAQSFPRTFGCGTKVEIKSGGGGSEV QLVESSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
39.	CDR-H1 CDH19 65254.007	人工	aa	SYGMH

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 10】

40.	CDR-H2 CDH19 65254.007	人工	aa	FIWYEGSNKYAESVKD
41.	CDR-H3 CDH19 65254.007	人工	aa	RAGIIGTIGYYYGMDV
42.	CDR-L1 CDH19 65254.007	人工	aa	SGDRLGEKYTS
43.	CDR-L2 CDH19 65254.007	人工	aa	QDTKRPS
44.	CDR-L3 CDH19 65254.007	人工	aa	QAWESSTVV
45.	VH CDH19 65254.007	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIG TIGYYYGMDVWGQGTTTVTVSS
46.	VL CDH19 65254.007	人工	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATL TISGTQAMDEADYYCQAWESSTTVFGGGTKLTVLS
47.	VH-VL CDH19 65254.007	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIG TIGYYYGMDVWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTS WYQRPQGSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTTVFGGGTKL TVLS
48.	CDH19 65254.007 x I2C	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIG TIGYYYGMDVWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTS WYQRPQGSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTTVFGGGTKL TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHH

10

20

30

40

【0124】

50

【表 1 1】

49.	CDH19 65254.007 x I2C -scFc 二重 特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIWEYSNKKYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIG YYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGKTLTVLSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGDT KTLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNATKPKCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGG SGGGGSGGGSGGGSGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNATKPKCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
-----	---	----	----	---

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

【表 1 2】

50.	CDH19 65254.007 x I2C - scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIG YYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGGKLTVLSSG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGG GGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGN YPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFELYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGG GGSGGGSGGGSGGSDKHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFELYSLKTVDKSRWQQGN VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51.	CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGY YYGMDVWGQGTITVTVSS
52.	CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc VL	人工	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGGKLTVL
53.	CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGY YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGG YELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGGKLTVL

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

【表 1 3】

54.	CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWEYSNKKYAESVKDRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGY YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEKYTSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCTKLTVLSSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
55.	CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWEYSNKKYAESVKDRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGY YYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEKYTSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCTKLTVLSSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGG SGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

【表 1 4】

56.	CDH19 65254.007_CC x I2C - scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWIYEGSNKYAESVKDRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYTSWYQQ RPGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCTKLTLSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
-----	---	----	----	---

【 0 1 2 8 】

【表 15】

57.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR1	人工	aa	NARMGVS
58.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR2	人工	aa	HIFSNDEKSYSTSLKN
59.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR3	人工	aa	IVGYGSGWYGFFDY
60.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR1	人工	aa	RASQGIRNDLG
61.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR2	人工	aa	AASTLQS
62.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR3	人工	aa	LQHNSYPLT
63.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTCTLSGFSLNNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISKDS SKTQVVLMTNVDVPVDATYYCARIVGYGSGWYGF FDYWGQGTTLTVSS
64.	FLT3_ A8-scFc VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
65.	FLT3_7 A8xCD3- scFv	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTCTLSGFSLNNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISKDS SKTQVVLMTNVDVPVDATYYCARIVGYGSGWYGF FDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ EDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
66.	FLT3_7 A8xCD3 二重 特異性分子	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTCTLSGFSLNNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISKDS SKTQVVLMTNVDVPVDATYYCARIVGYGSGWYGF FDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ EDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSGT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【0129】

50

【表 16】

67.	FLT3_7 A8xCD3-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTCTLSGFSLNNARMGVS WIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISKDS SKTQVVLTMTNVDVDTATYYCARIVGYGSGWYGF FDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSLQP EDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	VH CDR1 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	SYYS
69	VH CDR2 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	YVYSGTTNYPNLSKS
70	VH CDR3 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	IAVTGFYFDY
71	VL CDR1 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	RASQRVNNNYLA
72	VL CDR2 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	GASSRAT

【0130】

10

20

30

40

50

【表 17】

73	VL CDR3 DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	QQYDRSPLT
74.	VH DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIATGTFYFDYWGQ GTLVTVSS
75.	VL DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAWY QQRPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
76.	DLL3_1_CC_d elGK	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIATGTFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
77.	DLL3_1_CCxC D3_delGK 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIATGTFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWWVQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

50

【0131】

【表 18】

78.	DLL3_1_CCxCD 3-scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIATGIFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVY YCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTAVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWWQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGV QPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSLKTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
79.	VH CDR1 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	SYGMH
80.	VH CDR2 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	VISYEGSNKYAESVKG
81.	VH CDR3 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	DRGTIFGNYGLEV
82.	VH CD19 97- G1RE-C2 CC	人工	aa	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYAESVKGRTIS RDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTIFGNY GLEVWGQGTITVTVSS
83.	VL CDR1 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	RSSQSLHKNFNYLD
84.	VL CDR2 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	LGSNRAS
85.	VL CDR3 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	MQALQTPFT

【0132】

10

20

30

40

50

【表 19】

86.	VL CD19 97- G1RE-C2 CC	人工	aa	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQSLHKNFNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCGTKVDI K
87.	CD19 97- G1RE-C2 CC x I2C0	人工	aa	MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPVI SGEPASISCRSSQSLHKNFNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPFTFGCGTKVDIKGGGSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKCLEWVAIVSYEGSNKYAESVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTI FGNYGLEVWGQGTITVTVSSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTV SPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAP RGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
88.	CD19 97- G1RE-C2 CC x I2C0-scFc	人工	aa	MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPVI SGEPASISCRSSQSLHKNFNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPFTFGCGTKVDIKGGGSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKCLEWVAIVSYEGSNKYAESVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTI FGNYGLEVWGQGTITVTVSSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTV SPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAP RGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG DKHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

10

20

30

40

【0133】

【表 20】

89.	VH CDR1 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	SYPIN
90.	VH CDR2 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	VIWTGGGTNYASSVKG
91.	VH CDR3 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	SRGVYDFDGRGAMDY
92.	VL CDR1 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	KSSQSLLYSSNQKNYFA
93.	VL CDR2 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	WASTRES
94.	VL CDR3 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	QQYYSYPYT
95.	VH CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINWV RQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFDGR GAMDYWGQGTLLTVSS
96.	VL CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQGTKL EIK
97.	CDH3 G8A 6-B12 scFv	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINWV RQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFDGR GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDI VMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQGTKLEI K
98.	CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 二重特異性 分子	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINWV RQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFDGR GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDI VMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQGTKLEI KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAV TSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL

10

20

30

40

【0134】

50

【表 2 1】

99.	CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 二重特異性 分子 HLE	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINWV RQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISR NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFDGR GAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLYSSNQKNYF AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQGTKLEI KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAV TSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVF GGGTCLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSG GGGGSGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VH	人工	aa	NHIIH
101.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VH	人工	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
102.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VH	人工	aa	DGYRDTDVLDY
103.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VL	人工	aa	QASQDISNYLN
104.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VL	人工	aa	YTSRLHT
105.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VL	人工	aa	QQGNTLPWT
106.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VH	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFNHIIHW VRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDV LDYWGQGTTLTVSS
107.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFFT ISSLEPEDATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIK

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【表 2 2】

108.	BCMA A7 27- C4-G7 CC (44/100) scFv	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNHHIHW VRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDV LDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYYTSSLRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEP EDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIK
109.	BCMA A7 27- C4-G7 CC (44/100) x I2C0 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNHHIHW VRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDV LDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYYTSSLRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEP EDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDVAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
110.	BCMA A7 27- C4-G7 CC (44/100) x I2C0-scFc 二重 特異性分子 HLE	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNHHIHW VRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGYRDTDV LDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYYTSSLRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEP EDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDVAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

【表 2 3】

111.	PM 76-B10.17 CC VH CDR1	人工	aa	DYYMY
112.	PM 76-B10.17 CC VH CDR2	人工	aa	IISDAGYYTYYSDIKKG
113.	PM 76-B10.17 CC VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
114.	PM 76-B10.17 CC VL CDR1	人工	aa	KASQNV DANVA
145.	PM 76-B10.17 CC VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
116.	PM 76-B10.17 CC VL CDR3	人工	aa	QQYDQQLIT
117.	PM 76-B10.17 CC VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGT LTVTVSS
118.	PM 76-B10.17 CC VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
119.	PM 76-B10.17 CC scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGT LTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTISSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
120.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 二重 特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGT LTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTISSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGT LTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGT VVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

50

【表 2 4】

121.	PM 76-B10.17 CC x I2C0-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNV DANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
------	---	----	----	--

10

20

30

40

50

【0 1 3 8】

【表 2 5】

122.	PM 76-B10.17 CC x I2C0- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSDIYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNV DANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSDIYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNV DANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

124.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYSDIHKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVNANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPE NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
------	--	----	----	--

10

20

30

40

50

【 0 1 4 0 】

【表 2 7】

125.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVVKPGESLRISCAASGFTFSYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVNANVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPEN YKTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126.	PM 76-B10.11 CC VH CDR1	人工	aa	DYYMY
127.	PM 76-B10.11 CC VH CDR2	人工	aa	IISDGGYYTYSDIIKG

【 0 1 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

128.	PM 76-B10.11 CC VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
129.	PM 76-B10.11 CC VL CDR1	人工	aa	KASQNVDTNVA
130.	PM 76-B10.11 CC VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
131.	PM 76-B10.11 CC VL CDR3	人工	aa	QQYDQQLIT
132.	PM 76-B10.11 CC VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSS
133.	PM 76-B10.11 CC VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIK
134.	PM 76-B10.11 CC scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTISSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIK

10

20

【 0 1 4 2 】

30

40

50

【表 2 9】

135.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 二重 特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWW QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
136.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWW QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

【表 3 0】

137.	PM 76-B10.11 CC x I2C0- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
138.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYCGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

【表 3 1】

139.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYCGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWW QKPGQCPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLGSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPE NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
------	--	----	----	---

10

20

【 0 1 4 5 】

30

40

50

【表 3 2】

140.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYCGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPEN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR1	人工	aa	DYYMY
142.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR2	人工	aa	IISDGGYYTYYSDIK
143.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
144.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR1	人工	aa	KASQNVDTNVA

【 0 1 4 6 】

【表 3 3】

145.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
146.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR3	人工	aa	QQYDQQLIT
147.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHGAMD YWGQGTLLTVSS
148.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
149.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVITITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTISSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
150.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVITITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTISSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSGT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

50

【 0 1 4 7 】

【表 3 4】

151.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
------	---	----	----	--

10

20

30

40

50

【表 3 5】

152.	PM 76-B10.11 CC x I2C0- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVLPKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSIDIIGKRFITSRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDDSGSFYLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN YKTPPVLDSDGSFYLKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
153.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVLPKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSIDIIGKRFITSRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTISVQ SEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 3 6】

154.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
------	--	----	----	---

10

20

30

40

50

【 0 1 5 0 】

【表 3 7】

155.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)- scFc_delGK 二重特異性 HLE 分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRSLCAASGFTFSDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYCGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQCPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKAAPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG EYKCKVSNKAAPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156.	CD70_21D_CC VH CDR1	人工	aa	TYAMS
157.	CD70_21D_CC VH CDR2	人工	aa	AISGSGGRTFYAESVEG

【 0 1 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

158.	CD70_21D_CC VH CDR3	人工	aa	HDYSNYPYFDY
1659 .	CD70_21D_CC VL CDR1	人工	aa	RASQSVRSTYLA
160.	CD70_21D_CC VL CDR2	人工	aa	GASSRAT
161.	CD70_21D_CC VL CDR3	人工	aa	QQYGDLPFT
162.	CD70_21D_CC VH	人工	aa	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS WVRQAPGKCLEWVSAISGSGGRTFYAESVEGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNYPYF DYWGQGTLLTVSS
163.	CD70_21D_CC VL	人工	aa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWY QQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISR LE PEDFAVYSCQQYGDLPFTFGCGTKLEIK
164.	CD70_21D_CCx 12C scFc	人工	aa	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS WVRQAPGKCLEWVSAISGSGGRTFYAESVEGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNYPYF DYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQS PGTSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPE DFAVYSCQQYGDLPFTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKAA LTLGSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 3 9】

165	MSLN_5_CCxC D3-scFc 二重 特異性 HLE 分子			MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVESGGGLVKPGGS LRLSCAASGFTFSDYYMTWIRQAPGKGLEWLSYISS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDT AVYYCARDNRNSHFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGI NTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSG SGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAQSFRTFGQG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA SGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
-----	--	--	--	---

10

20

30

【 0 1 5 3 】

40

50

【表 4 0】

166	抗 PSMA x12C0(システイ ンクランプを 有する), scFc 二重特異性 分子 HLE PM76-B10.11		QVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSDDYYMYW VRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTSSVQ SEDFATYYCQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSPGK
167	抗 PSMA IC20 二重特異性 分子 PM76-B10.17		QVQLVESGGGLVVKPGESLRLSCAASGFTFSDDYYMYW VRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYSDIIKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMD YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTSSVQS EDFATYYCQYDSYPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

168	抗 Cldn 18.2 VH CDR1 CL-1 及び CL-2	人工	aa	GYMH
169	抗 Cldn18.2 VH CDR2	人工	aa	WINPNSGGTKYAQKFQG
170	抗 Cldn18.2 VH CDR3	人工	aa	DRITVAGTYYYYGMDV
171	抗 Cldn18.2 VL CDR1	人工	aa	RASQGVNNWLA
172	抗 Cldn18.2 VL CDR2	人工	aa	TASSLQS
173	抗 Cldn18.2 VL CDR3	人工	aa	QQANSFPIT
174	抗 Cldn18.2 VH 抗 CL-1	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWVR QAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDV WGQGTTTVSS
175	抗 Cldn18.2 VL CL-1	人工	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGVNNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQ PEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIK
176	抗 Cldn18.2 scFv CL-1	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWVR QAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDV WGQGTTTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSV SASVGDRVITICRASQGVNNWLAWYQKPGKAPKLLIYT ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQA NSFPITFGCGTRLEIK
177	抗 Cldn 18.2xCD3 二重 特異性分子 CL-1 x12C	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWVR QAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDV WGQGTTTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSV SASVGDRVITICRASQGVNNWLAWYQKPGKAPKLLIYT ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQA NSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL

10

20

30

【 0 1 5 5 】

40

50

【表 4 2】

178	抗 Cldn 18.2xCD3 二重 特異性 scFc CL-1 xI2C-scFc	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVR QAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDV WGQGTTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSV SASVGDRTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLIYT ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQA NSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGKLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDKHTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	抗 Cldn18.2 VH CL-2	人工	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWV RQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMD VWGQGTTTVTVSS

10

20

30

40

50

【表 4 3】

180	抗 Cldn18.2 VL CL-2	人工	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGVNNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIRSLQ PEDFATYYCQANSFPITFGCGTRLEIK
181	抗 Cldn18.2 scFv CL-2	人工	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCASGYTFTGYMHVW RQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYGMD VWQGQTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSS VSASVGDRTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLI YTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIRSLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGCGTRLEIK
182	抗 Cldn18.2xCD3 二重特異性 分子 CL-2xI2C	人工	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCASGYTFTGYMHVW RQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYGMD VWQGQTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSS VSASVGDRTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLI YTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIRSLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNMYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
183	抗 Cldn18.2xCD3 二重特異性 scFc 分子 CL-2xI2C-scFc	人工	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCASGYTFTGYMHVW RQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRD TSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYGMD VWQGQTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSS VSASVGDRTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKLLI YTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIRSLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNMYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVTLVHLDWLNKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVTLV HLDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 4 4】

184	抗 MUC17 VH CDR1 MU 8-B7	人工	aa	GYWWS
185	抗 MUC17 VH CDR2 MU 8-B7	人工	aa	DIDASGSKYNPSLKS
186	抗 MUC17 VH CDR3 MU 8-B7	人工	aa	KKYSTVWSYFDN
187	抗 MUC17 VL CDR1 MU 8-B7	人工	aa	SGDKLGDKYAS
188	抗 MUC17 VL CDR2 MU 8-B7	人工	aa	QDRKRPS
189	抗 MUC17 VL CDR3 MU 8-B7	人工	aa	QAWGSSTAV
190	抗 MUC17 VH MU 8-B7	人工	aa	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKCLEWIGDIDASGSKYNPSLKSRTISLDTSKNQFS LKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDNWGQGTTLVT VSS
191	抗 MUC17 VL MU 8-B7	人工	aa	SYELTQPSSVSVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKP GQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

【表 4 5】

192	二重特異性 分子 MU 8-B7 x I2C0scFc	人工	aa	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNP SLKSRVTISLDTSKNQFS LKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDNWGQGTLVT VSSGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSSVPPGQTASIT CSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDRKRP SGVPER FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAVFG CGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGS LKLSAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGG SQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
193	I2C の CDR-L1	人工	aa	GSSTGAVTSGNYPN
194	I2C の CDR-L2	人工	aa	GTKFLAP
195	I2C の CDR-L3	人工	aa	VLWYSNRWV
196	I2C の CDR-H1	人工	aa	KYAMN
197	I2C の CDR-H2	人工	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD
198	I2C の CDR-H3	人工	aa	HGNFGNSYISYWAY
199	I2C の VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQP GGS LKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGT LVT VSS
200	I2C の VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTS VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201	I2C の VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQP GGS LKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGT VVTQEPSLTVS PGGT VTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTS VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

10

20

30

40

【0159】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、より詳細に理解されるであろう。しかし、実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0160】

実施例 1. タンパク質の固体表面への結合を測定する方法

二重特異性抗体コンストラクトは、内部から供給された。これらをフルオロフォアで標識し、標識手順の後に精製した。

【0161】

50

各測定チャンバは、プラスチックカバースリップを備えている。タンパク質の固体表面への結合を測定するために、底部にプラスチックカバースリップを備えた測定チャンバを、最初にフルオロフォアタンパク質（例えば、フルオロフォア標識抗体コンストラクト）を含む溶液とともにインキュベートした。次いで、サンプル溶液を吸引し、カバースリップからすすぎ、後で共焦点顕微鏡で画像化するために緩衝液で満たした。共焦点顕微鏡で測定した蛍光強度は、二重特異性抗体コンストラクトがカバースリップに結合していることを示している。図1は、実験装置の配置図を示す。

【0162】

図2は、界面活性剤の非存在下で、固体表面（カバースリップなど）に別々に結合する2つのフルオロフォア標識抗体コンストラクトの滴定を示す。結合したフルオロフォア標識抗体コンストラクトの蛍光強度は、表面の共焦点x yスキャンによって測定した。

10

【0163】

実施例2．タンパク質の表面への結合を防ぐ界面活性剤による固体表面の処理

いくつかの界面活性剤をそれぞれのCMCの異なる倍率で使用して、二重特異性抗体コンストラクトが固体表面に結合するのを防ぐ際の各界面活性剤の有効性を決定した。この研究では、界面活性剤を含む溶液を最初に表面とインキュベートし、次にフルオロフォア標識抗体コンストラクトを添加してインキュベートした。その後、溶液を吸引し、表面をすすぎ、共焦点顕微鏡で画像化するための緩衝液で満たした。結果を図3に示す。図において、最初のグループの棒は、界面活性剤なしで表面に結合する二重特異性抗体である。これらはベンチマークとして機能し、以下の全てのデータグループがそれらと比較された。2番目から最後のグループまでは、異なるCMCの異なる倍率の異なる界面活性剤で前処理された表面に結合したタンパク質の相対的なパーセンテージである。挿入は、グラフの下部領域の拡大である。PS80、PS20、P188、P407、及びトリトンX-100を調査した。

20

【0164】

界面活性剤及び抗体を表面に添加する順序を試験した。二重特異性抗体1及び2については、2つの順序が試験された：最初のものでは、表面に抗体を添加する前に、界面活性剤含有溶液を表面に添加し；もう一方ではその逆であった。結果を図4に示した（左が抗体1、右が抗体2である）。双方の図について、最初のグループの棒は、界面活性剤なしで表面に結合する二重特異性抗体である。これらはベンチマークとして機能し、以下の全てのデータグループがそれらと比較された。2番目から最後のグループまでは、そのCMCの異なる倍率のPS80で前処理された表面に結合した抗体の相対的なパーセンテージである。界面活性剤は、タンパク質が表面に結合するのを効果的に防いだ。

30

【0165】

実施例3．プラスチックIVコンポーネントで使用される特定の界面活性剤と可塑剤の非互換性

生理食塩水希釈剤を事前に充填したBaxter Viaflex PVC-DEHP IVバッグを研究に使用した。界面活性剤は、ポリソルベート80（PS80）、ポリソルベート20（PS20）、ポロキサマー188（P188）、ポロキサマー407（P407）、及びトリトンX-100を、研究で使用した。異なる量の異なる界面活性剤をバッグとともに25℃で24時間又は48時間インキュベートした。次いで、バッグをサンプリングし、逆相超高压液体クロマトグラフィー（RP-UHPLC）で分析し、UV検出器で検出した。移動相A及びBは、DI水中の0.1%トリフルオロ酢酸（TFA）及びアセトニトリル中の0.1%TFAである。勾配を、以下の表3に列挙する。流速は、0.6 mL／分である。定量化のために、DEHPの標準曲線を同じ条件下で作成した。

40

【0166】

50

【表 4 6】

表 3. RP-UPLC 勾配

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0.0	0.6	95	5
1.5	0.6	5	95
3.1	0.6	5	95
3.2	0.6	95	5
4.0	0.6	95	5

10

【 0 1 6 7】

PS 80、PS 20、及び P 1 8 8 は、PVC-DEHP IV バッグ内の生理食塩水中 0.3 wt %で、25℃の 24 時間及び 48 時間で比較した。結果を図 5 に示す。PS 80 及び PS 20 は、PVC-DEHP IV バッグからの DEHP の大幅な浸出を引き起こしたが、P 1 8 8 は浸出を引き起こさなかった（図 5）。生理食塩水単独を対照として使用した。

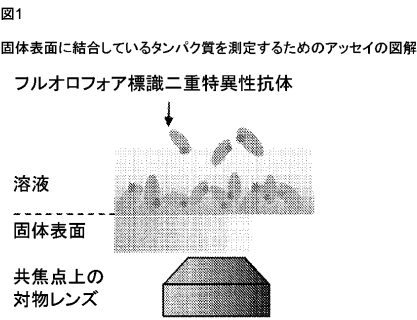
【 0 1 6 8】

PS 80、PS 20、P 1 8 8、P 4 0 7、及びトリトン X-100 を、PVC-DEHP IV バッグ内の生理食塩水中で 25℃で 24 時間インキュベートすることにより、それぞれの CMC の異なる倍率で比較した。浸出した DEHP の量は、図 6 で CMC の倍率の関数としてプロットした。明らかに、ポリソルベートは一定量の DEHP を抽出するが、ポロキサマーは抽出しない。また、浸出した DEHP の量は、使用される界面活性剤の量と相関関係がある。

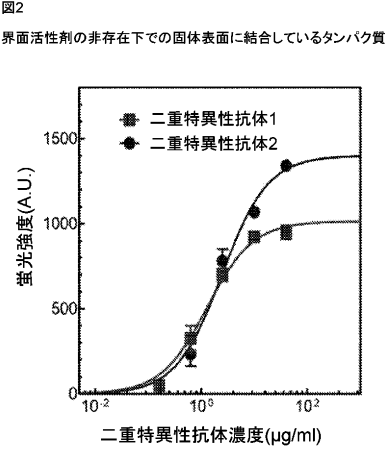
20

【図面】

【図 1】



【図 2】



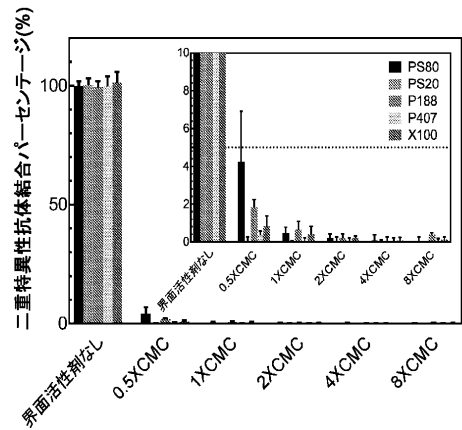
30

40

50

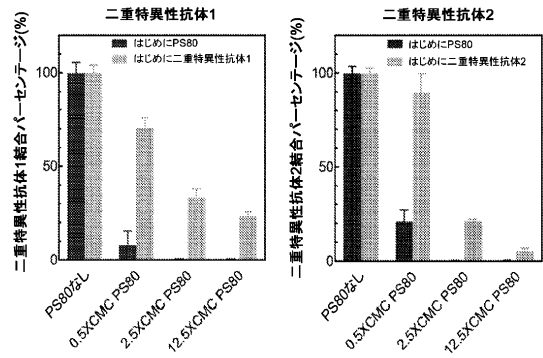
【 図 3 】

図3
様々な界面活性剤のスクリーニング



【 図 4 】

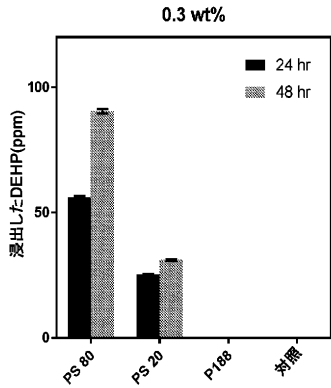
図4
タンパク質を添加する前に界面活性剤を固体表面に添加することが、タンパク質の結合を効率的に防止する



10

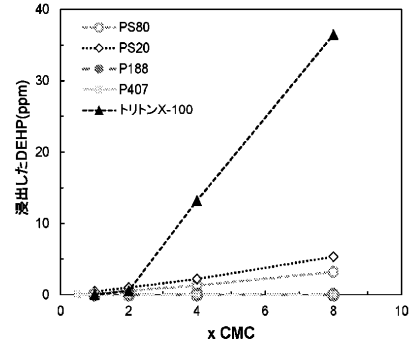
【 図 5 】

図5
DEHPの浸出に対する、同じ濃度での様々な界面活性剤の影響



【 図 6 】

図6
24時間のDEHPの浸出に対する、CMCの同じ倍率での様々な界面活性剤の影響の比較



30

【 配 列 表 】

202255305800001.a p p

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/057065
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395; C07K 16/28 (2021.01) CPC - A61K 39/39591; C07K 16/2809; C07K 2317/31 (2021.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0335706 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al) 26 November 2015 (26.11.2015) entire document	1-3, 25-27
X	US 2019/0151448 A1 (AMGEN INC.) 23 May 2019 (23.05.2019) entire document	32-34
A	US 2017/0218077 A1 (AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH et al) 03 August 2017 (03.08.2017) entire document	1-3, 25-27, 32-34
A	WO 2005/097831 A2 (GASTROTECH PHARMA A/S et al) 20 October 2005 (20.10.2005) entire document	1-3, 25-27, 32-34
A	WO 2019/169245 A1 (SIGILON THERAPEUTICS, INC.) 06 September 2019 (06.09.2019) entire document	1-3, 25-27, 32-34
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 January 2021		Date of mailing of the international search report 9 FEB 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/057065

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-24, 28-31, 35-48
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 J 1/10 (2006.01)	A 6 1 J 1/10	3 3 1 A
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 J 1/10	3 3 1 B
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	
	C 1 2 N 15/13	

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

(72)発明者 グリーン, ダニエル ジェラード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ
ド 気付

(72)発明者 ハオ, チー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ
ド 気付

(72)発明者 カナプラム, シェカール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ
ド 気付

(72)発明者 トゥルーハイト, マイケル ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0-1 7 9 9, サウザンド オークス, ワン アムジ
ェン センター ドライブ, メール ストップ 2 8-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ
ド 気付

F ターム (参考) 4C047 AA11 AA21 BB11 BB12 BB22 CC04
4C076 AA16 BB13 CC27 DD09F DD22 DD26Z DD41Z DD51 DD51Z DD67
EE23F FF70
4C085 AA13 AA40 BB41 BB50 CC32 DD51 EE01 EE05 GG02
4H045 AA10 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20