(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-540799
(P2023-540799A)
(43)公表日　令和5年9月26日(2023.9.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	４Ｂ０６４
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ	４Ｂ０６５
Ｃ０７Ｋ　16/46　(2006.01)		Ｃ０７Ｋ	16/46		４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)		Ｃ１２Ｐ	21/08		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全196頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-516074(P2023-516074)
(86)(22)出願日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月1日(2023.5.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/049769
(87)国際公開番号　WO2022/056199
(87)国際公開日　令和4年3月17日(2022.3.17)
(31)優先権主張番号　63/165,050
(32)優先日　令和3年3月23日(2021.3.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/077,407
(32)優先日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/077,415
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　多重特異性免疫標的化分子及びその使用

(57)【要約】
ｖβ１７、ＣＤ２８及び別の標的（例えば、ＢＣＭＡ又はＰＳＭＡなどのがん抗原）に結合する三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントが本明細書に提供され、記載される。抗体をコードする核酸、抗体を含む組成物、抗体を生成する方法、及び疾患を治療又は予防するために抗体を使用する方法についても記載される。

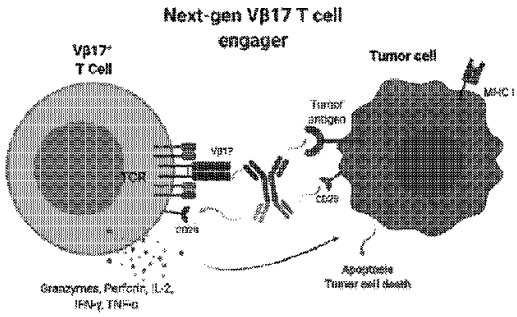


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
三重特異性抗体であって、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含み、
任意選択で、前記がん抗原が、ＢＣＭＡであるか、又は
任意選択で、前記がん抗原が、ＰＳＭＡである、三重特異性抗体。
【請求項２】
Ｖβ１７に結合する前記第１の結合ドメインが、
（１）（ｉ）それぞれ、配列番号９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（２）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（３）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（４）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（５）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（６）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（７）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（８）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（９）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ

ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１０）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１１）（ｉ）それぞれ、配列番号４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号４９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１２）（ｉ）それぞれ、配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１３）（ｉ）それぞれ、配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１４）（ｉ）それぞれ、配列番号８１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１５）（ｉ）それぞれ、配列番号８３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１６）（ｉ）それぞれ、配列番号８５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１７）（ｉ）それぞれ、配列番号８７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１８）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６６５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は

（１９）（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及び

ＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、請求項１に記載の三重特異性抗体。

【請求項３】

ｉ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、

ｉｉ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、

ｉｉｉ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、

ｉｖ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、

ｖ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は

ｖｉ．前記第１の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、請求項２に記載の三重特異性抗体。

【請求項４】

前記第１の結合ドメインが、Ｔ細胞の表面上に存在するＶβ１７に結合する、請求項１～３のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。

【請求項５】

前記がん抗原が、細胞の表面上に存在する、請求項１～４のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。

【請求項６】

前記がん抗原が、ＢＣＭＡである、請求項１～５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。

【請求項７】

前記ＢＣＭＡが、Ｂ細胞の表面上に存在する、請求項６に記載の三重特異性抗体。

【請求項８】

ＢＣＭＡに結合する前記第２の結合ドメインが、

（１）（ｉ）それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は

（２）（ｉ）それぞれ、配列番号１０５２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０５３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、請求項６又は７に記載の三重特異性抗体。

【請求項９】

ｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、

ｉｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
ｉｉｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
ｉｖ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
ｖ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は
ｖｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、請求項８に記載の三重特異性抗体。

【請求項１０】

前記がん抗原が、ＰＳＭＡである、請求項１～５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。

【請求項１１】

前記ＰＳＭＡが、前立腺細胞の表面上に存在する、請求項１０に記載の三重特異性抗体。

【請求項１２】

ＰＳＭＡに結合する前記第２の結合ドメインが、
（ｉ）それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、請求項１０又は１１に記載の三重特異性抗体。

【請求項１３】

ｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、
ｉｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
ｉｉｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
ｉｖ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
ｖ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は
ｖｉ．前記第２の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、請求項８に記載の三重特異性抗体。

【請求項１４】

前記第３の結合ドメインが、Ｔ細胞の表面上に存在するＣＤ２８に結合する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。

【請求項１５】
ＣＤ２８に結合する前記第３のドメインが、
（１）（ｉ）それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（２）（ｉ）それぞれ、配列番号６９１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（３）（ｉ）それぞれ、配列番号６９２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は
（４）（ｉ）それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項１６】
ｉ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、
ｉｉ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
ｉｉｉ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
ｉｖ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
ｖ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は
ｖｉ．前記第３の結合ドメインの前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、請求項１５に記載の三重特異性抗体。
【請求項１７】
ｉ．前記第１の結合ドメインが、ヒト化されているか、
ｉｉ．前記第２の結合ドメインが、ヒト化されているか、
ｉｉｉ．前記第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、
ｉｖ．前記第１の結合ドメイン及び第２の結合ドメインが、ヒト化されているか、
ｖ．前記第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、
ｖｉ．前記第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、又は
ｖｉｉ．前記第１の結合ドメイン、前記第２の結合ドメイン及び前記第３の結合ドメイ

ンが、ヒト化されている、請求項１～１６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項１８】
前記三重特異性抗体が、ＩｇＧ抗体である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項１９】
前記ＩｇＧ抗体が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である、請求項１８に記載の三重特異性抗体。
【請求項２０】
前記抗体が、カッパ軽鎖を含む、請求項１８又は１９に記載の三重特異性抗体。
【請求項２１】
前記抗体が、ラムダ軽鎖を含む、請求項１８又は１９に記載の三重特異性抗体。
【請求項２２】
前記第１の結合ドメインが、Ｖβ１７抗原に結合する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２３】
前記第１の結合ドメインが、Ｖβ１７エピトープに結合する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２４】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、前記Ｖβ１７の抗原に対する結合部位を形成する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２５】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、前記Ｖβ１７のエピトープに対する結合部位を形成する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２６】
前記第１の結合ドメインが、Ｖβ１７に特異的に結合する、請求項１～２５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２７】
前記第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡの抗原に結合する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２８】
前記第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡのエピトープに結合する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項２９】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡの抗原に対する結合部位を形成する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３０】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３１】
前記第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡに特異的に結合する、請求項２７～３０のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３２】
前記第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡの抗原に結合する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３３】
前記第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡのエピトープに結合する、請求項１～２６のいず

れか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３４】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＰＳＭＡの抗原に対する結合部位を形成する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３５】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＰＳＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３６】
前記第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡに特異的に結合する、請求項３２～３５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３７】
前記第３の結合ドメインが、ＣＤ２８の抗原に結合する、請求項１～３６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３８】
前記第３の結合ドメインが、ＣＤ２８のエピトープに結合する、請求項１～３６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項３９】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８の抗原に対する結合部位を形成する、請求項１～３６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項４０】
前記ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８のエピトープに対する結合部位を形成する、請求項１～３６のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項４１】
前記第３の結合ドメインが、ＣＤ２８に特異的に結合する、請求項１～４０のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項４２】
前記三重特異性抗体が、多価である、請求項１～３５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体。
【請求項４３】
三重特異性抗体であって、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる第１の手段と、がん細胞の表面上のがん抗原に結合することができる第２の手段と、前記Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体。
【請求項４４】
前記がん抗原がＢＣＭＡであり、前記がん細胞がＢ細胞がん細胞である、請求項４３に記載の三重特異性抗体。
【請求項４５】
前記がん抗原がＰＳＭＡであり、前記がん細胞が前立腺がん細胞である、請求項４３に記載の三重特異性抗体。
【請求項４６】
請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体をコードする、核酸。
【請求項４７】
請求項４６に記載の核酸を含む、ベクター。
【請求項４８】
請求項４７に記載のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項４９】
請求項４７に記載のベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キット。

【請求項５０】
請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と、そのためのパッケージと、を含む、キット。
【請求項５１】
請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
【請求項５２】
請求項５１に記載の医薬組成物を製造する方法であって、前記三重特異性抗体を薬学的に許容される担体と組み合わせて、前記医薬組成物を得ることを含む、方法。
【請求項５３】
Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、前記Ｔ細胞を、請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と接触させることを含む、方法。
【請求項５４】
２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、前記プロセスが、
Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる第１の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
がん細胞上のがん抗原に結合することができる第２の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合することができる第３の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
前記Ｔ細胞上のＶβ１７抗原、前記がん細胞上のがん抗原及び前記Ｔ細胞上の前記ＣＤ２８抗原に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセス。
【請求項５５】
（ｉ）前記がん細胞上の前記がん抗原に結合する第２の結合ドメインを得る機能を実行するための前記ステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２であるか、又は（ｉｉ）前記Ｔ細胞上の前記ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインを得る機能を実行するための前記ステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメイン及びｎ個の標的分子を提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、請求項５４に記載のプロセス。
【請求項５６】
Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、前記方法が、前記Ｔ細胞を請求項１～６９のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、前記接触させることが、前記Ｔ細胞を前記Ｂ細胞に方向付ける、方法。
【請求項５７】
細胞表面上でＢＣＭＡを発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、前記方法が、前記Ｂ細胞を請求項１～６９のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、前記Ｂ細胞を前記医薬組成物又は前記抗体又は前記三重特異性抗体と接触させることが、前記Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法。
【請求項５８】
前記Ｂ細胞が、前記三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記Ｂ細胞が、前記三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある、請求項５７に記載の方法。
【請求項６０】
Ｖβ１７を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、前記方法が、前記Ｔ細胞を請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、

前記接触させることが、前記Ｔ細胞を前記がん細胞に方向付ける、方法。
【請求項６１】
がん細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体を、前記がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有する前記がん細胞と接触させることを含み、前記接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にあり、前記接触させることが、前記がん細胞の成長又は増殖の阻害をもたらす、方法。
【請求項６２】
対象におけるがん細胞を排除する方法であって、請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体を、前記がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有する前記がん細胞と接触させることを含み、前記接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にあり、前記接触させることが、前記がん細胞の排除をもたらす、方法。
【請求項６３】
対象における疾患を治療する方法であって、有効量の請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体を前記対象に投与することを含み、前記疾患が、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有する前記がん細胞によって全て又は部分的に引き起こされる、方法。
【請求項６４】
前記対象が、ヒトである、請求項６２又は６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記対象が、前記方法を必要としている対象である、請求項６２～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記がん抗原が、がん細胞の表面上に存在する、請求項１～４５のいずれか一項に記載の三重特異性抗体又は請求項５６～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
（ｉ）前記がん細胞が、副腎がん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、妊娠性絨毛、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、副鼻腔がん、皮膚がん、軟部肉腫脊椎がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん子宮内膜がん、膣がん、若しくは外陰がんの細胞であり、
（ｉｉ）がん抗原が、アンジオポエチン、ＢＣＭＡ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５（ＩＬ２－Ｒ）、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ１２３（ＩＬ－３Ｒ）、ｃＭＥＴ、ＤＬＬ／Ｎｏｔｃｈ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＧＦ、ＦＧＦ－Ｒ、ＧＤ２、ＨＥＲ２、メソテリン、ネクチン－４、ＰＡＰ、ＰＤＧＦＲα、ＰＳＡ、ＰＳＡ３、ＰＳＭＡ、ＲＡＮＫＬ、ＳＬＡＭＦ７、ＳＴＥＡＰ１、ＴＡＲＰ、ＴＲＯＰ２、ＶＥＧＦ、若しくはＶＥＧＦ－Ｒ抗原であり、かつ／又は
（ｉｉｉ）前記がん抗原が、ＣＥＡ、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２、ＨＰＶ Ｅ６、ＨＰＶ Ｅ７、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化クロリドチャネル２、サイクリン－Ｂ１、９Ｄ７、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン、ＢＡＧＥファミリー抗原、ＣＡＧＥファミリー抗原、ＧＡＧＥファミリー抗原、ＭＡＧＥファミリー抗原、ＳＡＧＥファミリー抗原、ＸＡＧＥファミリー抗原、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ、ＳＳＸ－２、Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＲＴ－１、Ｇｐ１００、ｐｍｅｌ１７、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、Ｐ．ポリペプチド、ＭＣ１Ｒ、前立腺特異的抗原、β－カテニン、若しくはＢＲＣＡ１抗原である、請求項６６に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項６８】
（ｉ）前記副腎がんが、副腎皮質性がん腫（ＡＣＣ）、副腎皮質がん、褐色細胞腫、若しくは神経芽細胞腫である、
（ｉｉ）前記肛門がんが、扁平上皮細胞がん腫、総排泄腔がん腫、腺がん腫、基底細胞

がん腫、若しくは黒色腫である、
（ｉｉｉ）前記虫垂がんが、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）、粘液性腺がん腫、杯細胞カルチノイド、腸型腺がん腫、若しくは印環細胞腺がん腫である、
（ｉｖ）前記胆管がんが、肝外胆管がん、腺がん腫、肝門部胆管がん、肝門部領域胆管がん、遠位胆管がん、若しくは肝内胆管がんである、
（ｖ）前記膀胱がんが、移行細胞がん腫（ＴＣＣ）、乳頭状がん腫、扁平がん腫、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、
（ｖｉ）前記骨がんが、原発性骨がん、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、骨の巨細胞腫瘍、脊索腫、若しくは転移性骨がんである、
（ｖｉｉ）前記脳がんが、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠腫、混合神経膠腫、下垂体がん、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、松果体部腫瘍、髄芽腫、若しくは原発性ＣＮＳリンパ腫である、
（ｖｉｉｉ）前記乳がんが、乳腺がん腫、侵襲性乳がん、非侵襲性乳がん、乳肉腫、化生性がん腫、腺嚢がん腫、葉状腫瘍、血管肉腫、ＨＥＲ２陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、若しくは炎症性乳がんである、
（ｉｘ）前記子宮頸がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である、
（ｘ）前記結腸直腸がんが、結腸直腸腺がん腫、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、カルチノイド腫瘍、粘液性腺がん腫、印環細胞腺がん腫、消化管カルチノイド腫瘍、若しくは黒色腫である、
（ｘｉ）前記食道がんが、腺がん腫若しくは扁平上皮細胞がん腫である、
（ｘｉｉ）前記胆嚢がんが、腺がん腫、乳頭状腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、扁平上皮細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、
（ｘｉｉｉ）前記妊娠性絨毛性疾患（ＧＴＤ）が、胞状奇胎、妊娠性絨毛性新生物（ＧＴＮ）、絨毛がん腫、胎盤部トロホブラスト腫瘍（ＰＳＴＴ）、若しくは類上皮性トロホブラスト腫瘍（ＥＴＴ）である、
（ｘｉｖ）前記頭頸部がんが、喉頭がん、鼻咽頭がん、下咽頭がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、唾液腺がん、口腔がん、中咽頭がん、若しくは扁桃がんである、
（ｘｖ）前記ホジキンリンパ腫が、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型、若しくは結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（ＮＬＰＨＬ）である、
（ｘｖｉ）前記腸がんが、小腸がん（small intestine cancer）、小腸がん（small bowel cancer）、腺がん腫、肉腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、若しくはリンパ腫である、
（ｘｖｉｉ）前記腎臓がんが、腎細胞がん（ＲＣＣ）、明細胞ＲＣＣ、乳頭状ＲＣＣ、嫌色素性ＲＣＣ、集合管ＲＣＣ、未分類ＲＣＣ、移行細胞がん、尿路上皮がん、腎盂がん腫、若しくは腎肉腫である、
（ｘｖｉｉｉ）前記白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、ヘアリーセル白血病（ＨＣＬ）、若しくは骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）である、
（ｘｉｘ）前記肝臓がんが、肝細胞がん腫（ＨＣＣ）、線維層板型ＨＣＣ、胆管細胞がん腫、血管肉腫、若しくは肝転移である、
（ｘｘ）前記肺がんが、小細胞肺がん、小細胞がん腫、複合型小細胞がん腫、非小細胞肺がん、肺腺がん腫、扁平上皮細胞肺がん、大細胞未分化型がん腫、肺結節、転移性肺がん、腺扁平上皮がん腫、大細胞神経内分泌がん腫、唾液腺型肺がん腫、肺カルチノイド、中皮腫、肺の肉腫様がん腫、若しくは悪性顆粒細胞肺腫瘍である、
（ｘｘｉ）前記黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、末端黒子型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、無色素性黒色腫、線維形成性黒色腫、眼黒色腫、若しくは転移性黒色腫である、
（ｘｘｉｉ）前記中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、若しくは精巣中皮腫である、

（ｘｘｉｉｉ）前記多発性骨髄腫が、活動型若しくはくすぶり型多発性骨髄腫である、
（ｘｘｉｖ）前記神経内分泌腫瘍が、消化管神経内分泌腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、若しくは肺神経内分泌腫瘍である、
（ｘｘｖ）前記非ホジキンリンパ腫が、未分化大細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、前駆Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病（ＡＴＬＬ）、ヘアリーセル白血病、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫、ナチュラルキラー細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、アリベール－バザン症候群、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、全身性ＡＬＣＬ、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、若しくは肝脾ガンマ／デルタＴ細胞リンパ腫である、
（ｘｘｖｉ）前記口腔がんが、扁平上皮細胞がん腫、疣状がん腫、小唾液腺がん腫、リンパ腫、良性口腔腫瘍、好酸球性肉芽腫、線維腫、顆粒細胞腫瘍、角化棘細胞腫、平滑筋腫、骨軟骨腫、脂肪腫、シュワン細胞腫、神経線維腫、乳頭腫、尖圭コンジローマ、疣贅型黄色腫、化膿性肉芽腫、横紋筋腫、歯原性腫瘍、白板症、紅板症、扁平上皮細胞口唇がん、基底細胞口唇がん、口がん、歯肉がん、若しくは舌がんである、
（ｘｘｖｉｉ）前記卵巣がんが、卵巣上皮がん、粘液性上皮卵巣がん、子宮内膜上皮卵巣がん、明細胞上皮卵巣がん、未分化型上皮卵巣がん、卵巣低悪性度腫瘍、原発性腹膜がん、卵管がん、胚細胞腫瘍、奇形腫、未分化卵巣胚細胞がん、内胚葉洞腫瘍、性索間質性腫瘍、性索性腺間質腫瘍、卵巣間質腫瘍、顆粒膜細胞腫瘍、顆粒膜卵胞膜腫瘍、セルトリ－ライディッヒ腫瘍、卵巣肉腫、卵巣がん肉腫、卵巣腺肉腫、卵巣平滑筋肉腫、卵巣線維肉腫、クルケンベルグ腫瘍、若しくは卵巣嚢胞である、
（ｘｘｖｉｉｉ）前記膵臓がんが、膵外分泌腺がん、膵内分泌腺がん、若しくは膵腺がん腫、膵島細胞腫瘍、若しくは神経内分泌腫瘍である、
（ｘｘｉｘ）前記前立腺がんが、前立腺腺がん腫、前立腺肉腫、移行細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは神経内分泌腫瘍である、
（ｘｘｘ）前記洞がんが、扁平上皮細胞がん腫、粘膜細胞がん腫、腺様嚢胞細胞がん腫、腺房細胞がん腫、副鼻腔未分化がん腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、上顎洞がん、篩骨洞がん、若しくは鼻咽頭がんである、
（ｘｘｘｉ）前記皮膚がんが、基底細胞がん、扁平上皮がん腫、黒色腫、メルケル細胞がん腫、カポジ肉腫（ＫＳ）、日光角化症、皮膚リンパ腫、若しくは角化棘細胞腫である、
（ｘｘｘｉｉ）前記軟部組織がんが、血管肉腫、皮膚線維肉腫、上皮性肉腫、ユーイング肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫（ＤＬ）、粘液性／円形細胞脂肪肉腫（ＭＲＣＬ）、高分化型脂肪肉腫（ＷＤＬ）、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫（ＲＭＳ）、若しくは滑膜肉腫である、
（ｘｘｘｉｉｉ）前記脊髄がんが、脊髄転移性腫瘍である、
（ｘｘｘｉｖ）前記胃がんが、胃腺がん腫、胃リンパ腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、胃カルチノイド腫瘍、Ｉ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、ＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、若しくはＩＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイドである、
（ｘｘｘｖ）前記精巣がんが、セミノーマ、非セミノーマ、胚性がん腫、卵黄嚢がん腫、絨毛がん腫、奇形腫、性腺間質腫瘍、ライディッヒ細胞腫瘍、若しくはセルトリ細胞腫瘍である、

（ｘｘｘｉｖ）前記咽頭がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、肉腫、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん、喉頭がん、喉頭扁平上皮細胞がん、喉頭腺がん腫、リンパ上皮腫、紡錘細胞がん腫、疣状がん、未分化がん腫、若しくはリンパ節がんである、
（ｘｘｘｖ）前記甲状腺がんが、乳頭状がん腫、濾胞状がん腫、ハースル細胞がん腫、甲状腺髄様がん腫、若しくは未分化がん腫である、
（ｘｘｘｖｉ）前記子宮がんが、子宮内膜がん、子宮内膜腺がん腫、類子宮内膜がん腫、漿液性腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、子宮がん肉腫、子宮肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、若しくは未分化肉腫である、
（ｘｘｘｖｉｉ）前記膣がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、黒色腫、若しくは肉腫である、又は
（ｘｘｘｖｉｉｉ）前記外陰部がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である、請求項６７に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項６９】
前記がん抗原が、ＢＣＭＡである、請求項６６に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７０】
前記がん細胞が、Ｂ細胞である、請求項６９に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７１】
前記がんが、リンパ腫である、請求項６９又は７０に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７２】
前記がんが、白血病である、請求項６９又は７０に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７３】
前記がん抗原が、ＰＳＭＡである、請求項６６に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７４】
前記がん細胞が、前立腺がん細胞である、請求項６９に記載の三重特異性抗体又は方法。
【請求項７５】
前記がんが、前立腺がんである、請求項６９又は７０に記載の三重特異性抗体又は方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２０年９月１１日に出願された米国特許出願第６３／０７７，４５８号、２０２０年９月１１日に出願された米国特許出願第６３／０７７，４１５号、２０２０年９月１１日に出願された米国特許出願第６３／０７７，４０７号、及び２０２１年３月２３日に出願された米国特許出願第６３／１６５，０５０号の利益を主張するものであり、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（分野）
本明細書では、とりわけ、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びがん抗原に結合する三重特異性抗体を含む、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びがん抗原（例えば、腫瘍関連抗原（tumor associated antigen、ＴＡＡ））に結合する分子、並びにその抗原結合フラグメントが提供される。本明細書では、とりわけ、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＢＣＭＡに結合する三重特異性抗体を含む、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＢＣＭＡ（B-cell maturation antigen）に結合する分子、並びにその抗原結合フラグメントが提供される。本明細書では、とりわけ、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＰＳＭＡに結合する三重特異性抗体を含む、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＰＳＭＡに結合する分子、並びにその抗原結合フラグメントが提供される。また、抗体をコードする核酸及び発現ベクター、ベクターを含有する組換え細胞、並びに抗体を含む組成物も提供される。また、抗体を作製する方法、及び免疫応答を調節するために抗体を

使用する方法も提供される。

【０００３】

（電子的に提出された配列表の参照）

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式の配列表としてＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出され、ファイル名が「１４６２０－２７５－２２８＿ＳＬ．ｔｘｔ」で、２０２１年９月６日に作成され、９８０，２７７バイトのサイズを有する配列表を含む。ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００４】

（概要）

一態様では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、第２の標的に結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２の標的は、がん抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍特異的抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ネオアンチゲンである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＰＳＭＡである。

【０００５】

別の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が提供される。一実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。一実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。

【０００６】

三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶ

Ｈ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号４９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３

のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６６５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例示的な付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、Ｔ細胞の表面上に存在するＶβ１７に結合する。

【０００７】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、細胞の表面上に存在する。

【０００８】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡは、Ｂ細胞の表面上に存在する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０５２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　Ｃ

ＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０５３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例示的な付番システムに従う。

【０００９】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡは、前立腺細胞の表面上に存在する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例示的な付番システムに従う。

【００１０】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、Ｔ細胞の表面上に存在するＣＤ２８に結合する。

【００１１】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ

ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例示的な付番システムに従う。

【００１２】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の結合ドメインはヒト化されている。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメイン及び第２の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメイン、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。

【００１３】

本明細書で提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体はＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４アイソタイプである。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ１抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ２抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ３抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ４抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、カッパ軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ラムダ軽鎖を含む。

【００１４】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の結合ドメイン

は、Ｖβ１７抗原に結合する。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、Ｖβ１７エピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、Ｖβ１７の抗原に対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、Ｖβ１７のエピトープに対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、Ｖβ１７に特異的に結合する。

【００１５】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡの抗原に結合する。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡのエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＢＣＭＡの抗原に対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＢＣＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡに特異的に結合する。

【００１６】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡの抗原に結合する。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡのエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＰＳＭＡの抗原に対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＰＳＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡに特異的に結合する。

【００１７】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ＣＤ２８の抗原に結合する。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインはＣＤ２８のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＣＤ２８の抗原に対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＣＤ２８のエピトープに対する結合部位を形成する。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ＣＤ２８に特異的に結合する。

【００１８】

本明細書で提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体は多価である。

【００１９】

別の態様では、Ｔ細胞の表面上でＶβ１７に結合することができる第１の手段と、がん細胞の表面上のがん抗原に結合することができる第２の手段と、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、がん抗原はＢＣＭＡであり、がん細胞はＢ細胞がん細胞である。いくつかの実施形態では、がん抗原はＰＳＭＡであり、がん細胞は前立腺がん細胞である。

【００２０】

別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体をコードする核酸が提供される。別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターが提供される。別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞が提供される。

【００２１】

別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクター

を含むキットが提供される。別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体と、そのためのパッケージと、を含む、キットが提供される。

【００２２】

一態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が提供される。別の態様では、本明細書に提供される三重特異性抗体を含む医薬組成物を製造する方法であって、三重特異性抗体を薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物を得ることを含む、方法が提供される。

【００２３】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を、本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が提供される。

【００２４】

別の態様では、２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するプロセスであって、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる第１の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、がん細胞上のがん抗原に結合することができる第２の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合することができる第３の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｔ細胞上のＶβ１７抗原、がん細胞上のがん抗原、及びＴ細胞上のＣＤ２８抗原に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセスが提供される。プロセスのいくつかの実施形態では、（ｉ）がん細胞上のがん抗原に結合する第２の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２であるか、又は（ｉｉ）Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメイン及びｎ個の標的分子を提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である。

【００２５】

別の態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法が提供される。別の態様では、細胞表面上でＢＣＭＡを発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体若しくは三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法が提供される。いくつかの実施形態では、Ｂ細胞は、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある。いくつかの実施形態では、Ｂ細胞は、三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある。

【００２６】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける、方法が提供される。

【００２７】

別の態様では、がん細胞の成長を阻害する方法であって、本明細書に提供される三重特異性抗体を、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞と接触させることを含み、接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下で行われ、接触させることが、がん細胞の成長の阻害をもたらす、方法が提供される。別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、本明細書に提供される三重特異性抗体を、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞と接触させることを含み、接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下で行われ、接触させることが、がん細胞の増殖の阻害をもたらす、方法が提供される。

【００２８】

別の態様では、対象におけるがん細胞を除去する方法であって、本明細書に提供される

三重特異性抗体を、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞と接触させることを含み、接触させることが、Ｖβ１７を発現Ｔ細胞の存在下で行われ、接触させることが、がん細胞の除去をもたらす、方法が提供される。別の態様では、対象における疾患を治療する方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含み、疾患が、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞によって全て又は部分的に引き起こされる、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。

【００２９】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、がん細胞の表面上に存在する。

【００３０】

いくつかの実施形態では、がん細胞は、副腎がん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、妊娠性絨毛性、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、洞がん、皮膚がん、軟部組織肉腫脊髄がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、子宮内膜がん、膣がん、又は外陰部がんの細胞である。いくつかの実施形態では、がん抗原が、アンジオポエチン、ＢＣＭＡ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５（ＩＬ２－Ｒ）、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ１２３（ＩＬ－３Ｒ）、ｃＭＥＴ、ＤＬＬ／Ｎｏｔｃｈ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＧＦ、ＦＧＦ－Ｒ、ＧＤ２、ＨＥＲ２、メソテリン、ネクチン－４、ＰＡＰ、ＰＤＧＦＲα、ＰＳＡ、ＰＳＡ３、ＰＳＭＡ、ＲＡＮＫＬ、ＳＬＡＭＦ７、ＳＴＥＡＰ１、ＴＡＲＰ、ＴＲＯＰ２、ＶＥＧＦ、又はＶＥＧＦ－Ｒ抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原が、ＣＥＡ、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２、ＨＰＶ　Ｅ６、ＨＰＶ　Ｅ７、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化クロリドチャネル２、サイクリン－Ｂ１、９Ｄ７、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン、ＢＡＧＥファミリー抗原、ＣＡＧＥファミリー抗原、ＧＡＧＥファミリー抗原、ＭＡＧＥファミリー抗原、ＳＡＧＥファミリー抗原、ＸＡＧＥファミリー抗原、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ、ＳＳＸ－２、Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＲＴ－１、Ｇｐ１００、ｐｍｅｌ１７、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、Ｐ．ポリペプチド、ＭＣ１Ｒ、前立腺特異的抗原、β－カテニン、又はＢＲＣＡ１抗原である。

【００３１】

いくつかの実施形態では、（ｉ）副腎がんが、副腎皮質性がん腫（adrenocortical carcinoma、ＡＣＣ）、副腎皮質がん、褐色細胞腫、又は神経芽細胞腫である、（ｉｉ）肛門がんが、扁平上皮細胞がん腫、総排泄腔がん腫、腺がん腫、基底細胞がん腫、若しくは黒色腫である、（ｉｉｉ）虫垂がんが、神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor、ＮＥＴ）、粘液性腺がん腫、杯細胞カルチノイド、腸型腺がん腫、若しくは印環細胞腺がん腫である、（ｉｖ）胆管がんが、肝外胆管がん、腺がん腫、肝門部胆管がん、肝門部領域胆管がん、遠位胆管がん、若しくは肝内胆管がんである、（ｖ）膀胱がんが、移行細胞がん腫（transitional cell carcinoma、ＴＣＣ）、乳頭状がん腫、扁平がん腫、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、（ｖｉ）骨がんが、原発性骨がん、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、骨の巨細胞腫瘍、脊索腫、若しくは転移性骨がんである、（ｖｉｉ）脳がんが、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠腫、混合神経膠腫、下垂体がん、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、松果体部腫瘍、髄芽腫、若しくは原発性ＣＮＳ（central nervous system）リンパ腫である、（ｖｉｉｉ）乳がんが、乳腺がん腫、侵襲性乳がん、非侵襲性乳がん、乳肉腫、化生性がん腫、腺嚢がん腫、葉状腫瘍、血管肉腫、ＨＥＲ２陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、若しくは炎症性乳がんである、（ｉｘ）子宮頸がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である、（ｘ）結腸直腸がんが、結腸直腸腺がん腫、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、カルチノ

イド腫瘍、粘液性腺がん腫、印環細胞腺がん腫、消化管カルチノイド腫瘍、若しくは黒色腫である、（ｘｉ）食道がんが、腺がん腫若しくは扁平上皮細胞がん腫である、（ｘｉｉ）胆嚢がんが、腺がん腫、乳頭状腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、扁平上皮細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、（ｘｉｉｉ）妊娠性絨毛性疾患（gestational trophoblastic disease、ＧＴＤ）が、胞状奇胎、妊娠性絨毛性新生物（gestational trophoblastic neoplasia、ＧＴＮ）、絨毛がん腫、胎盤部トロホブラスト腫瘍（placental-site trophoblastic tumor、ＰＳＴＴ）、若しくは類上皮性トロホブラスト腫瘍（epithelioid trophoblastic tumor、ＥＴＴ）である、（ｘｉｖ）頭頸部がんが、喉頭がん、鼻咽頭がん、下咽頭がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、唾液腺がん、口腔がん、中咽頭がん、若しくは扁桃がんである、（ｘｖ）ホジキンリンパ腫が、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型、若しくは結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma、ＮＬＰＨＬ）である、（ｘｖｉ）腸がんが、小腸がん（small intestine cancer）、小腸がん（small bowel cancer)、腺がん腫、肉腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、若しくはリンパ腫である、（ｘｖｉｉ）腎臓がんが、腎細胞がん（renal cell carcinoma、ＲＣＣ）、明細胞ＲＣＣ、乳頭状ＲＣＣ、嫌色素性ＲＣＣ、集合管ＲＣＣ、未分類ＲＣＣ、移行細胞がん、尿路上皮がん、腎盂がん腫、若しくは腎肉腫である、（ｘｖｉｉｉ）白血病が、急性リンパ球性白血病（acute lymphocytic leukemia、ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia、ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（chronic lymphocytic leukemia、ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia、ＣＭＬ）、ヘアリーセル白血病（hairy cell leukemia、ＨＣＬ）、若しくは骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome、ＭＤＳ）である、（ｘｉｘ）肝臓がんが、肝細胞がん腫（hepatocellular carcinoma、ＨＣＣ）、線維層板型ＨＣＣ、胆管細胞がん腫、血管肉腫、若しくは肝転移である、（ｘｘ）肺がんが、小細胞肺がん、小細胞がん腫、複合型小細胞がん腫、非小細胞肺がん、肺腺がん腫、扁平上皮細胞肺がん、大細胞未分化型がん腫、肺結節、転移性肺がん、腺扁平上皮がん腫、大細胞神経内分泌がん腫、唾液腺型肺がん腫、肺カルチノイド、中皮腫、肺の肉腫様がん腫、若しくは悪性顆粒細胞肺腫瘍である、（ｘｘｉ）黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、末端黒子型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、無色素性黒色腫、線維形成性黒色腫、眼黒色腫、若しくは転移性黒色腫である、（ｘｘｉｉ）中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、若しくは精巣中皮腫である、（ｘｘｉｉｉ）多発性骨髄腫が、活動型若しくはくすぶり型多発性骨髄腫である、（ｘｘｉｖ）神経内分泌腫瘍が、消化管神経内分泌腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、若しくは肺神経内分泌腫瘍である、（ｘｘｖ）非ホジキンリンパ腫は、未分化大細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、ＳＬＬ）、前駆Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病（adult T cell lymphoma/leukemia、ＡＴＬＬ）、ヘアリーセル白血病、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、ＤＬＢＣＬ）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue、ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫、ナチュラルキラー細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、アリベール－バザン症候群、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T cell lymphoma、ＡＩＴＬ）、未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large-cell lymphoma、ＡＬＣＬ）、全身性ＡＬＣＬ、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（enteropathy-type T cell lymphoma、ＥＡＴＬ）、又は肝脾ガンマ／デルタＴ細胞リ

ンパ腫である、（ｘｘｖｉ）口腔がんが、扁平上皮細胞がん腫、疣状がん腫、小唾液腺がん腫、リンパ腫、良性口腔腫瘍、好酸球性肉芽腫、線維腫、顆粒細胞腫瘍、角化棘細胞腫、平滑筋腫、骨軟骨腫、脂肪腫、シュワン細胞腫、神経線維腫、乳頭腫、尖圭コンジローマ、疣贅型黄色腫、化膿性肉芽腫、横紋筋腫、歯原性腫瘍、白板症、紅板症、扁平上皮細胞口唇がん、基底細胞口唇がん、口がん、歯肉がん、若しくは舌がんである、（ｘｘｖｉｉ）卵巣がんが、卵巣上皮がん、粘液性上皮卵巣がん、子宮内膜上皮卵巣がん、明細胞上皮卵巣がん、未分化型上皮卵巣がん、卵巣低悪性度腫瘍、原発性腹膜がん、卵管がん、胚細胞腫瘍、奇形腫、未分化卵巣胚細胞がん、内胚葉洞腫瘍、性索間質性腫瘍、性索性腺間質腫瘍、卵巣間質腫瘍、顆粒膜細胞腫瘍、顆粒膜卵胞膜腫瘍、セルトリ－ライディッヒ腫瘍、卵巣肉腫、卵巣がん肉腫、卵巣腺肉腫、卵巣平滑筋肉腫、卵巣線維肉腫、クルケンベルグ腫瘍、若しくは卵巣嚢胞である、（ｘｘｖｉｉｉ）膵臓がんが、膵外分泌腺がん、膵内分泌腺がん、又は膵腺がん腫、膵島細胞腫瘍、若しくは神経内分泌腫瘍である、（ｘｘｉｘ）前立腺がんが、前立腺腺がん腫、前立腺肉腫、移行細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは神経内分泌腫瘍である、（ｘｘｘ）洞がんが、扁平上皮細胞がん腫、粘膜細胞がん腫、腺様嚢胞細胞がん腫、腺房細胞がん腫、副鼻腔未分化がん腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、上顎洞がん、篩骨洞がん、若しくは鼻咽頭がんである、（ｘｘｘｉ）皮膚がんが、基底細胞がん、扁平上皮がん腫、黒色腫、メルケル細胞がん腫、カポジ肉腫（Kaposi sarcoma、ＫＳ）、日光角化症、皮膚リンパ腫、若しくは角化棘細胞腫である、（ｘｘｘｉｉ）軟部組織がんが、血管肉腫、皮膚線維肉腫、上皮性肉腫、ユーイング肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor、ＧＩＳＴ）、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫（dedifferentiated liposarcoma、ＤＬ）、粘液性／円形細胞脂肪肉腫（myxoid/round cell liposarcoma、ＭＲＣＬ）、高分化型脂肪肉腫（well-differentiated liposarcoma、ＷＤＬ）、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma、ＲＭＳ）、若しくは滑膜肉腫である、（ｘｘｘｉｉｉ）脊髄がんが、脊髄転移性腫瘍である、（ｘｘｘｉｖ）胃がんが、胃腺がん腫、胃リンパ腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、胃カルチノイド腫瘍、Ｉ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、ＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、若しくはＩＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイドである、（ｘｘｘｖ）精巣がんが、セミノーマ、非セミノーマ、胚性がん腫、卵黄嚢がん腫、絨毛がん腫、奇形腫、性腺間質腫瘍、ライディッヒ細胞腫瘍、若しくはセルトリ細胞腫瘍である、（ｘｘｘｉｖ）咽頭がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、肉腫、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん、喉頭がん、喉頭扁平上皮細胞がん、喉頭腺がん腫、リンパ上皮腫、紡錘細胞がん腫、疣状がん、未分化がん腫、若しくはリンパ節がんである、（ｘｘｘｖ）甲状腺がんが、乳頭状がん腫、濾胞状がん腫、ハースル細胞がん腫、甲状腺髄様がん腫、若しくは未分化がん腫である、（ｘｘｘｖｉ）子宮がんが、子宮内膜がん、子宮内膜腺がん腫、類子宮内膜がん腫、漿液性腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、子宮がん肉腫、子宮肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、若しくは未分化肉腫である、（ｘｘｘｖｉｉ）膣がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、黒色腫、若しくは肉腫である、又は（ｘｘｘｖｉｉｉ）外陰部がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、がん細胞は、Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。

【００３３】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、がん細胞は、前立腺がん細胞である。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。

【００３４】

別の態様では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインとを含む、三重特異性抗体が本

明細書に提供される。

【００３５】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００３７】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００３８】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００３９】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶ

Ｌと、を含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号６６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４２】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７は、Ｔ細胞の表面上に存在する。

【００４３】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第２の結合ドメインは、配列番号８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号９３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。本明細書に提供される三重特異性抗体の他の実施形態では、ＢＣＭＡは、細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、細胞は、Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【００４４】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第２の結合ドメインは、配列番号１０１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号１０３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。本明細書に提供される三重特異性抗体の他の実施形態では、ＰＳＭＡは、細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、細胞は、前立腺細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【００４５】
いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号７０２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号７９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４６】
いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号７０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号７９５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４７】
いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号７０４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号７９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４８】
いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号７０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、配列番号７９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬとを含むか、又は配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【００４９】
本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８は、Ｔ細胞の表面上に存在する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８は、Ｂ細胞の表面上に存在する。

【００５０】
本明細書で提供される第１の結合ドメイン、第２の結合ドメイン、及び第３の結合ドメインの任意の組み合わせが、三重特異性抗体について企図される。

【００５１】
いくつかの実施形態では、三重特異性抗体の第１の結合ドメインはヒト化されており、第２の結合ドメインはヒト化されており、第３の結合ドメインはヒト化されており、第１

の結合ドメイン及び第２の結合ドメインはヒト化されており、第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒト化されており、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒト化されているか、又は３つ全ての結合ドメインがヒト化されている。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である。

【００５２】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、Ｖβ１７抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、Ｖβ１７エピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、Ｖβ１７の抗原に対する結合部位を形成する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、Ｖβ１７のエピトープに対する結合部位を形成する。

【００５３】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡの抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡのエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＢＣＭＡの抗原に対する結合部位を形成する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＢＣＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する。

【００５４】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡの抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡのエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＰＳＭＡの抗原に対する結合部位を形成する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＰＳＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する。

【００５５】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ＣＤ２８の抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ＣＤ２８のエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＣＤ２８の抗原に対する結合部位を形成する。本明細書に提供される三重特異性抗体の実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３は、ＣＤ２８のエピトープに対する結合部位を形成する。

【００５６】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及びＢ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、Ｂ細胞は死滅する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及びＢ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、Ｂ細胞は死滅する。ある特定の実施形態では、Ｂ細胞は、がん性Ｂ細胞である。

【００５７】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、

Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及び前立腺細胞の表面上のＰＳＭＡに結合する場合、Ｂ細胞は死滅する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及び前立腺細胞の表面上のＰＳＭＡに結合する場合、前立腺細胞は死滅する。ある特定の実施形態では、前立腺細胞は、がん性前立腺細胞である。ＰＳＭＡを発現する他の標的細胞も企図される。

【００５８】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約５００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$で、インビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約３００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$で、インビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約１６０ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でインビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体ＥＣ$_{50}$は、エフェクターＴ細胞と標的Ｂ細胞との混合物で評価される。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約０．０１：１～約１０：１である。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約０．１：１～約５：１である。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約１：１である。

【００５９】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体がＴ細胞の表面上のＣＤ２８に結合する場合に、Ｔ細胞はサイトカインを放出する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、又は腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質である。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ケモカインは、ＣＣケモカイン、ＣＸＣケモカイン、Ｃケモカイン、又はＣＸ３Ｃケモカインである。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、インターフェロンは、Ｉ型インターフェロン、２型インターフェロン又は３型インターフェロンである。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５又はＩＬ－１７である。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、リンホトキシンα、腫瘍壊死因子、リンホトキシンβ、ＯＸ４０リガンド、ＣＤ４０リガンド、Ｆａｓリガンド、ＣＤ２７リガンド、ＣＤ３０リガンド、ＣＤ１３７リガンド、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド、核因子κ－Ｂリガンドの受容体活性化因子、ＴＮＦ関連アポトーシス弱誘導因子、増殖誘導リガンド、Ｂ細胞活性化因子、ＬＩＧＨＴ、血管内皮増殖阻害剤、ＴＮＦスーパーファミリーメンバー１８、又はエクトジスプラシンＡである。

【００６０】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、多価である。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、少なくとも５つの抗原に結合することができる。

【００６１】

一態様では、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる第１の手段と、Ｂ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合することができる第２の手段と、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる第１の手段は、Ｖβ１７抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる第１の手段は、Ｖβ１７エピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる第１の手段は、ＢＣＭＡ抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる

第１の手段は、ＢＣＭＡエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の手段は、ＣＤ２８抗原に結合するＣＤ２８に結合することができる。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第１の手段は、ＣＤ２８エピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる第２の手段は、ＢＣＭＡ抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる第２の手段は、ＢＣＭＡエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第３の手段は、ＣＤ２８抗原に結合する。本明細書で提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第３の手段は、ＣＤ２８エピトープに結合する。

【００６２】

一態様では、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる第１の手段と、前立腺細胞の表面上のＰＳＭＡに結合することができる第２の手段と、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる第１の手段は、Ｖβ１７抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる第１の手段は、Ｖβ１７エピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合することができる第１の手段は、ＰＳＭＡ抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合することができる第１の手段は、ＰＳＭＡエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、第１の手段は、ＣＤ２８抗原に結合するＣＤ２８に結合することができる。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第１の手段は、ＣＤ２８エピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合することができる第２の手段は、ＰＳＭＡ抗原に結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合することができる第２の手段は、ＰＳＭＡエピトープに結合する。本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第３の手段は、ＣＤ２８抗原に結合する。本明細書で提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる第３の手段は、ＣＤ２８エピトープに結合する。

【００６３】

一態様では、三重特異性抗体をコードする核酸が本明細書に提供される。一態様では、三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターが本明細書に提供される。一態様では、三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞が本明細書に提供される。一態様では、三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットが本明細書に提供される。一態様では、パッケージは、ベクターを保持するための区画を含む。

【００６４】

一態様では、三重特異性抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が本明細書に提供される。一態様では、医薬組成物を製造する方法であって、抗体と薬学的に許容される担体とを組み合わせて、医薬組成物を得ることを含む、方法が本明細書に提供される。

【００６５】

一態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞を標的細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける、方法が本明細書に提供される。一態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を標的細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける、方法が本明

細書に提供される。

【００６６】

ある特定の実施形態では、標的細胞は、がん細胞である。一実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞である。一実施形態では、標的細胞は、がん性Ｂ細胞である。ある特定の実施形態では、標的細胞は、ＢＣＭＡを発現する。一実施形態では、標的細胞は、前立腺細胞である。一実施形態では、標的細胞は、前立腺がん細胞である。ある特定の実施形態では、標的細胞は、ＰＳＭＡを発現する。

【００６７】

一態様では、細胞表面上でがん抗原を発現する標的細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、標的細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、標的細胞を医薬組成物又は抗体若しくは三重特異性抗体と接触させることが、標的細胞の成長又は増殖を阻害する、方法が本明細書に提供される。一態様では、細胞表面上でがん抗原を発現する標的細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、標的細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、標的細胞を医薬組成物又は抗体若しくは三重特異性抗体と接触させることが、標的細胞の成長又は増殖を阻害する、方法が本明細書に提供される。

【００６８】

本明細書に提供される方法のいくつかの実施形態では、標的細胞は、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある。本明細書に提供される方法のいくつかの実施形態では、標的細胞は、三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある。

【００６９】

一態様では、対象における標的細胞を排除するための方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一態様では、対象におけるがん抗原を発現する標的細胞を排除するための方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【００７０】

一態様では、対象におけるがん抗原を発現する標的細胞によって全て又は一部が引き起こされる疾患を治療する方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、がんである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、白血病である。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、前立腺がんである。一態様では、対象におけるＣＤ２８を発現する標的細胞によって全て又は一部が引き起こされる疾患を治療する方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、白血病を有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、リンパ腫を有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、前立腺がんを有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【００７１】

一態様では、療法において使用するための本明細書に定義される三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【００７２】

一態様では、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、本明細書に定義される三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。本方法のいくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。本方法のいくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。一態様では、使用は、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む。

【００７３】

一態様では、２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、標的細胞上のがん抗原に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、標的細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｔ細胞上のＶβ１７（例えば、Ｖβ１７抗原）、標的細胞上のがん抗原（例えば、腫瘍関連抗原）及び標的細胞上のＣＤ２８（例えば、ＣＤ２８抗原）に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセスが本明細書に提供される。本プロセスのいくつかの実施形態では、がん抗原に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及び標的細胞上のＣＤ２８及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及び標的細胞上のがん抗原及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７エピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、がん抗原に結合することができる結合ドメインは、エピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８エピトープに結合する。

【００７４】

一態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法が本明細書に提供される。一態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法が本明細書に提供される。

【００７５】

一態様では、細胞表面上でＢＣＭＡを発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体若しくは三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法が本明細書に提供される。一態様では、細胞表面上でＣＤ２８を発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体若しくは三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法が本明細書に提供される。

【００７６】

本明細書に提供される方法のいくつかの実施形態では、Ｂ細胞は、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある。本明細書に提供される方法のいくつかの実施形態では、Ｂ細胞は、三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある。

【００７７】

一態様では、対象におけるＢＣＭＡを発現するＢ細胞を排除するための方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一態様では、対象におけるＣＤ２８を発現するＢ細胞を排除するための方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【００７８】

一態様では、対象におけるＢＣＭＡを発現するＢ細胞によって全て又は一部が引き起こ

される疾患を治療する方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、がんである。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、白血病である。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、リンパ腫である。一態様では、対象におけるＣＤ２８を発現するＢ細胞によって全て又は一部が引き起こされる疾患を治療する方法であって、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、がんである。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、白血病である。本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、リンパ腫である。

【００７９】

本方法のいくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、白血病を有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、リンパ腫を有する。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。本方法のいくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【００８０】

一態様では、療法において使用するための本明細書に定義される三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【００８１】

一態様では、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、本明細書に定義される三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。本方法のいくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。一態様では、使用は、有効量の三重特異性抗体を対象に投与することを含む。

【００８２】

一態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。一態様では、ＣＤ２８を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を、三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。本方法のいくつかの実施形態では、接触させることが、ＣＤ２８を発現する対照Ｔ細胞と比較して、サイトカイン発現の増加をもたらす。

【００８３】

一態様では、２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、標的細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｔ細胞上のＶβ１７（例えば、Ｖβ１７抗原）、Ｂ細胞上のＢＣＭＡ（例えば、ＢＣＭＡ抗原）及びＴ細胞上のＣＤ２８（例えば、ＣＤ２８抗原）に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセスが本明細書に提供される。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及びＴ細胞上のＣＤ２８及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及びＢ細胞上のＢＣＭＡ及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７エピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインは、ＢＣＭＡ抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインは、ＢＣＭＡエピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８抗原に結合する。本プロセスのい

くつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８エピトープに結合する。

【００８４】

一態様では、２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｂ細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、Ｔ細胞上のＶβ１７（例えば、Ｖβ１７抗原）、Ｂ細胞上のＢＣＭＡ（例えば、ＢＣＭＡ抗原）及びＢ細胞上のＣＤ２８（例えば、ＣＤ２８抗原）に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセスが本明細書に提供される。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及びＢ細胞上のＣＤ２８及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップが、ｎ回繰り返され、Ｔ細胞上のＶβ１７及びＢ細胞上のＢＣＭＡ及びｎ個の標的分子に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎは、少なくとも２である。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインは、Ｖβ１７エピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインは、ＢＣＭＡ抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインは、ＢＣＭＡエピトープに結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８抗原に結合する。本プロセスのいくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインは、ＣＤ２８エピトープに結合する。

【図面の簡単な説明】

【００８５】

前述の発明の概要、並びに本出願の特定の実施形態の以下の詳細な説明は、添付図面とともに読んだときにより深く理解されるであろう。しかしながら、本出願は、図面に示される実施形態そのものに限定されないことを理解するべきである。

【図１】がん細胞にＴ細胞を動員し、がん細胞の死を誘導するための、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体の結合を示す。

【図２】抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が、Ｐａｎ　Ｔ細胞に対して強力な結合を示すことを示す。Ｃ２８Ｂ１９、Ｃ２８Ｂ１０３及びＣ２８Ｂ１０５クローンを有する抗体は、用量依存的様式でＰａｎ　Ｔ細胞への強い結合を示した。

【図３】抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が、ＢＣＭＡ及びＣＤ２８を使用して、Ｈ９２９細胞に対して強力な結合を示すことを示す。Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体は、ＣＤ２８及びＢＣＭＡ依存的様式で、Ｈ９２９細胞への強力な結合を示した。

【図４Ａ】ＣＤ２８の結合が、プレート結合アゴニズムアッセイにおいて、Ｖβ１７ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図４Ａは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ２５活性化を示す。図４Ｂは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ７１活性化を示す。図４Ｃは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞の増殖を示す。

【図４Ｂ】ＣＤ２８の結合が、プレート結合アゴニズムアッセイにおいて、Ｖβ１７ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図４Ａは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ２５活性化を示す。図４Ｂは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ７１活性化を示す。図４Ｃは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞の増殖を示す。

【図４Ｃ】ＣＤ２８の結合が、プレート結合アゴニズムアッセイにおいて、Ｖβ１７ｔ細

胞の活性化を強力に増強することを示す。図４Ａは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ２５活性化を示す。図４Ｂは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞のＣＤ７１活性化を示す。図４Ｃは、９６時間でのＶβ１７＋Ｔ細胞の増殖を示す。

【図５Ａ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｂ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｃ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｄ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｅ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｆ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図５Ｇ】ＣＤ２８の結合が、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強することを示す。図５Ａ～図５Ｂは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ２５のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｃ～図５Ｄは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。図５Ｄ～図５Ｆは、９６時間でのＨ９２９細胞の存在下でのＣＤ７１のアップレギュレーションによるＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示す。

【図６Ａ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞の疲弊を誘導しないことを示す。図６Ａは、ＬＡＧ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＬＡＧ３を発現することが見出された。図６Ｂは、ＰＤ１が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体の両方の存在下で、Ｖβ１７＋Ｔ細胞上でアッ

プレギュレートされることを示す。図６Ｃは、ＴＩＭ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＴＩＭ３細胞を発現することが見出された。

【図６Ｂ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞の疲弊を誘導しないことを示す。図６Ａは、ＬＡＧ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＬＡＧ３を発現することが見出された。図６Ｂは、ＰＤ１が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体の両方の存在下で、Ｖβ１７＋Ｔ細胞上でアップレギュレートされることを示す。図６Ｃは、ＴＩＭ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＴＩＭ３細胞を発現することが見出された。

【図６Ｃ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞の疲弊を誘導しないことを示す。図６Ａは、ＬＡＧ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＬＡＧ３を発現することが見出された。図６Ｂは、ＰＤ１が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体の両方の存在下で、Ｖβ１７＋Ｔ細胞上でアップレギュレートされることを示す。図６Ｃは、ＴＩＭ３がＶβ１７Ｔ細胞のごく一部のみで誘導され、Ｖβ１７－Ｔ細胞では、アップレギュレーションが見られなかったことを示す。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＴＩＭ３細胞を発現することが見出された。

【図７Ａ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞によって誘導される細胞傷害性を強力に増強することを示す。図７Ａは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｂは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｃは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。

【図７Ｂ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞によって誘導される細胞傷害性を強力に増強することを示す。図７Ａは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｂは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｃは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。

【図７Ｃ】ＣＤ２８の結合が、Ｖβ１７Ｔ細胞によって誘導される細胞傷害性を強力に増強することを示す。図７Ａは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｂは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。図７Ｃは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。

【図８Ａ】ＣＤ２８の結合がサイトカイン分泌を強力に増強することを示す。図８Ａ～図８Ｄは、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体と比較して優れたサイトカイン放出を示したことを示す。

【図８Ｂ】ＣＤ２８の結合がサイトカイン分泌を強力に増強することを示す。図８Ａ～図８Ｄは、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体と比較して優れたサイトカイン放出を示したことを示す。

【図８Ｃ】ＣＤ２８の結合がサイトカイン分泌を強力に増強することを示す。図８Ａ～図８Ｄは、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体と比較して優れたサイトカイン放出を示したことを示す。

【図８Ｄ】ＣＤ２８の結合がサイトカイン分泌を強力に増強することを示す。図８Ａ～図

８Ｄは、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体が、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体と比較して優れたサイトカイン放出を示したことを示す。

【図９】Ｈ９２９細胞株におけるＢＣＭＡ発現に対する共刺激リガンドの発現を示す。試験した両方の多発性骨髄腫細胞株、ＭＭ１．Ｒ及びＨ９２９は、ＣＤ２８を発現することが見出されたが、いずれの細胞株においても４ＩＢＢＬの発現は観察されなかった。

【図１０】本明細書に開示される以下のＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体並びにそれらの説明：ＶＢ２８Ｂ３５、ＶＢ２８Ｂ３６、ＶＢ２８Ｂ３８、ＶＢ２８Ｂ３９、及びＶＢ２８Ｂ４０のグラフ図を示す。

【図１１】本明細書に開示される以下のＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体並びにそれらの説明：ＶＢ２８Ｂ１６、ＶＢ２８Ｂ１７、ＶＢ２８Ｂ１８、ＶＢ２８Ｂ１９、ＶＢ２８Ｂ２０、ＶＢ２８Ｂ２１、ＶＢ２８Ｂ２２、ＶＢ２８Ｂ２３、ＶＢ２８Ｂ２４、ＶＢ２８Ｂ２５、ＶＢ２８Ｂ２６、及びＶＢ２８Ｂ２７のグラフ図を示す。

【図１２】本明細書に開示される以下のＶβ１７×ＣＤ２８×ＰＳＭＡ三重特異性抗体並びにそれらの説明：ＶＢ２８Ｂ２８、ＶＢ２８Ｂ２９、ＶＢ２８Ｂ３１、ＶＢ２８Ｂ３２、及びＶＢ２８Ｂ３３のグラフ図を示す。

【図１３】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ三重特異性抗体による刺激時のＶβ１７＋Ｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬレベルを示す。抗アポトーシスタンパク質ＢｃＬ－ｘＬは、ＣＤ２８活性化を伴って、Ｖβ１７＋Ｔ細胞において誘導される。

【図１４】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照を用いたＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。

【図１５】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照からのサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、ＣＤ２８共刺激で増強される。

【図１６】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照を用いたＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。

【図１７】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照からのサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、ＣＤ２８共刺激で増強される。

【図１８】Ｖβ１７／ｎｕｌｌ又はｎｕｌｌ／ｎｕｌｌ対照を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。Ｎｕｌｌアーム対照によるＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化はない。

【図１９】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体及びそれらの対照による細胞傷害性を示す。Ｖβ１７＋Ｔ細胞の枯渇は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体によって誘導される細胞傷害性の完全な喪失をもたらす。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性では、細胞傷害性は観察されなかった。

【図２０】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体及びそれらの対照による細胞傷害性を示す。Ｖβ１７＋Ｔ細胞の枯渇は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体によって誘導される細胞傷害性の完全な喪失をもたらす。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性では、細胞傷害性は観察されなかった。

【図２１】ドナー１における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋Ｔ細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はなく、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体による活性化が観察された。

【図２２】ドナー２における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋Ｔ細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はなく、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体による活性化が観察された。

【図２３】ドナー１において、Ｖβ１７を発現又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、Ｖβ１７Ｔ細胞依存的様式で、ＣＤ２８共刺激によって増強される。
【図２４】ドナー２において、Ｖβ１７を発現又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、Ｖβ１７Ｔ細胞依存的様式で、ＣＤ２８共刺激によって増強される。
【図２５】ドナー１における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して、より高い活性化を示す。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体では活性化は観察されなかったが、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体では活性化が観察された。
【図２６】ドナー１における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して、より高い活性化を示す。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体では活性化は観察されなかったが、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体では活性化が観察された。
【図２７】ドナー１において、Ｖβ１７を有するか又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、Ｖβ１７Ｔ細胞依存的様式で、ＣＤ２８共刺激によって増強される。
【図２８】ドナー２において、Ｖβ１７を有するか又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、Ｖβ１７Ｔ細胞依存的様式で、ＣＤ２８共刺激によって増強される。
【図２９】標的細胞の非存在下での抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体によるＶβ１７＋及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激とＶβ１７ＴＣＲ刺激との組み合わせは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独又は標的細胞の非存在下と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を増強した。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して同様の活性化を示し、活性化は抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体で観察されるが、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ又は抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ二重特異性抗体による活性化はない。
【図３０】標的細胞の非存在下での抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体によるＶβ１７＋及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を増強させた。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、活性化は、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体で観察されるが、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はない。
【図３１】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体が、非ＴＡＡ細胞株に対して細胞傷害性を誘導しないことを示す。
【図３２】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体が、非ＴＡＡ細胞株に対して細胞傷害性を誘導しないことを示す。
【図３３】抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体によって媒介される細胞傷害性を示す。用量依存的細胞傷害性は、Ｃ４－２Ｂ細胞上の抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体のみで観察された。ＣＤ２８のＬＣのＮ末端にＰＳＭＢを有する抗体は、細胞傷害性を誘導しなかった。抗Ｖβ１７／ｎｕｌｌ／抗ＰＳＭＡ抗体で誘導された細胞傷害性はなかった。
【００８６】
（詳細な記述）

「背景技術」において、また、本明細書全体を通じて各種刊行物、論文及び特許を引用又は記載し、これら参照文献の各々はその全容が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に含まれる文書、操作、材料、デバイス、物品などの考察は、本発明のコンテキストを与えるためのものである。かかる考察は、これらの事物のいずれか又は全てが、開示又は特許請求されるいずれかの発明に対する先行技術の一部を構成することを容認するものではない。

【００８７】

特に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。そうでない場合、本明細書で使用される特定の用語は、本明細書に記載される意味を有するものである。

【００８８】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用するとき、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、特に文脈上明らかでない限り、複数の指示対象物を含むことに留意する必要がある。

【００８９】

特に明記しない限り、本明細書に記載される濃度又は濃度範囲などのあらゆる数値は、全ての場合において、用語「約」によって修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、数値は、典型的には、記載される値の±１０％を含む。例えば、１ｍｇ／ｍＬの濃度は０．９ｍｇ／ｍＬ～１．１ｍｇ／ｍＬを含む。同様に、１％～１０％（ｗ／ｖ）の濃度範囲は０．９％（ｗ／ｖ）～１１％（ｗ／ｖ）を含む。本明細書で使用するとき、数値範囲の使用は、文脈上そうでない旨が明確に示されない限り、その範囲内の整数及び値の分数を含む、全ての可能な部分範囲、その範囲内の全ての個々の数値を明示的に含む。

【００９０】

別途記載のない限り、一連の要素に先行する用語「少なくとも」は、一連の全ての要素を指すと理解されるべきである。当業者であれば、単なる通常の実験手順を使用するだけで、本明細書に記載した本発明の特定の実施形態に対して多くの均等物を認識するか、又は確認することができよう。かかる均等物は、本発明によって包含されることが意図される。

【００９１】

本明細書で使用するとき、用語「備える（comprises）、「備える（comprising）」、「含む（includes）」、「含む（including）」、「有する（has）」、「有する（having）」、「含有する（contains）」、若しくは「含有する（containing）」、又はこれらの任意の他の変形形態は、述べられている整数又は整数群を含むことが意図されるが、これら以外の他の整数又は整数群を除外するものではなく、非排他的又は非制限的であることが意図されることが理解されよう。例えば、一連の要素を含む組成物、混合物、プロセス、方法、物品、又は装置は、必ずしもそれらの要素のみに限定されるものではなく、明示的に列挙されない、又はそのような組成物、混合物、プロセス、方法、物品、若しくは装置に本来存在しない他の要素を含んでもよい。更に、明示的に反対に明記されない限り、「又は」は包括的な「又は」を指すものであり、排他的な「又は」を指すものではない。例えば、条件Ａ又はＢは、Ａが真であり（又は存在する）かつＢが偽である（又は存在しない）場合、Ａが偽であり（又は存在しない）かつＢが真である（又は存在する）場合、並びにＡ及びＢの両方が真である（又は存在する）場合、のいずれか１つによって満たされる。

【００９２】

本明細書で使用するとき、複数の列挙された要素間の「及び／又は」という接続的な用語は、個々の及び組み合わされた選択肢の両方を包含するものとして理解される。例えば、２つの要素が「及び／又は」によって接続される場合、第１の選択肢は、第２の要素なしに第１の要素が適用可能であることを指す。第２の選択肢は、第１の要素なしに第２の要素が適用可能であることを指す。第３の選択肢は、第１及び第２の要素が一緒に適用可

能であることを指す。これらの選択肢のうちのいずれか１つは、意味に含まれ、したがって、本明細書で使用するとき、用語「及び／又は」の要件を満たすことが理解される。選択肢のうちの２つ以上の同時適用性もまた、意味に含まれ、したがって、用語「及び／又は」の要件を満たすことが理解される。

【００９３】

本明細書で使用するとき、用語「からなる（consists of）」、又は「からなる（consist of）」若しくは「からなる（consisting of）」などの変形は、明細書及び特許請求の範囲全体にわたって使用するとき、任意の列挙された整数又は整数群を包含するが、追加の整数又は整数群が、指定の方法、構造、又は組成物に追加されることはないことを示す。

【００９４】

本明細書で使用するとき、用語「から本質的になる（consists essentially of）」、又は「から本質的になる（consist essentially of）」若しくは「から本質的になる（consisting essentially of）」などの変形は、明細書及び特許請求の範囲全体にわたって使用するとき、任意の列挙された整数又は整数群を包含し、任意選択で、指定の方法、構造、又は組成物の基本的又は新規の特性を実質的に変化させない任意の列挙された整数又は整数群も包含することを示す。Ｍ．Ｐ．Ｅ．Ｐ．§２１１１．０３を参照されたい。

【００９５】

本明細書で使用するとき、「対象」は、任意の動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。本明細書で使用するとき、用語「哺乳動物」は、あらゆる哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、これらに限定されるものではないが、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒトなど、より好ましくはヒトが挙げられる。

【００９６】

好ましい本発明の構成要素の寸法又は特徴を指すときに本明細書で使用される「約」、「およそ」、「概ね」、「実質的に」などの用語は、当業者には理解されるように、記載の寸法／特徴が厳密な境界又はパラメータではなく、機能的に同じ又は類似する、それらからのわずかな相違を除外するものではないことを示すことも理解すべきである。最小値では、数値パラメータを含むこのような参照は、当該技術分野において受け入れられている数学的及び工業的原理（例えば、四捨五入、測定、又は他の系統誤差、製作公差など）を使用すると、最下位の桁は変化しない変形形態を含むであろう。

【００９７】

「同一」又は「同一性」パーセントという用語は、２つ又は３つ以上の核酸又はポリペプチド配列（例えば、三重特異性抗体及びそれをコードするポリヌクレオチド、Ｖβ１７ポリペプチド及びそれをコードするＶβ１７ポリヌクレオチド、ＣＤ２８ポリペプチド及びそれをコードするＣＤ２８ポリヌクレオチド、ＢＣＭＡポリペプチド及びそれをコードするＢＣＭＡポリヌクレオチド、並びにＰＳＭＡポリペプチド及びそれをコードするＰＳＭＡポリヌクレオチド）に関連して、以下の配列比較アルゴリズムのうちの１つを使用して又は目視検査によって測定したとき、一致が最大になるように比較及び位置合わせした場合に同じであるか、又は特定のパーセントの同じであるアミノ酸残基若しくはヌクレオチドを有する２つ又は３つ以上の配列又はサブ配列を指す。

【００９８】

配列比較のために、典型的には１つの配列は、試験配列がそれに対して比較される参照配列として作用する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験及び参照配列がコンピュータに入力され、必要に応じて、サブ配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。次いで、配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列の配列同一性パーセントを計算する。

【００９９】

比較のための配列の最適なアラインメントは、例えば、Ｓｍｉｔｈ＆Ｗａｔｅｒｍａｎ

，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２（１９８１）のローカルホモロジーアルゴリズム、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ＆Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３（１９７０）のホモロジーアラインメントアルゴリズム、Ｐｅａｒｓｏｎ＆Ｌｉｐｍａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８５：２４４４（１９８８）の類似性検索方法、これらのアルゴリズムのコンピュータ化された実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩにおけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）、又は目視検査（全般的には、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，ａ ｊｏｉｎｔ ｖｅｎｔｕｒｅ ｂｅｔｗｅｅｎ Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．ａｎｄ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，（１９９５ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）（Ａｕｓｕｂｅｌ）を参照されたい）によって行うことができる。

【０１００】

配列同一性パーセント及び配列類似性を求めるのに好適なアルゴリズムの例は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２にそれぞれ記載されているＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムである。ＢＬＡＳＴ分析を行うソフトウェアは、国立生物工学情報センター（National Center for Biotechnology Information）を通じて公的に入手可能である。このアルゴリズムは、最初に、データベース配列における同じ長さのワードと位置合わせしたときに一致するか、又はいくつかの正の値の閾値スコアＴを満たすかのいずれかの、クエリー配列における長さＷの短いワードを同定することによって、高スコア配列対（high scoring sequence pair、ＨＳＰ）を同定することを含む。Ｔは、隣接ワードスコア閾値（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．、上記）と称される。これらの初期隣接ワードヒットは、それを含有するより長いＨＳＰを見つけるために検索を開始するためのシードとして機能する。次いで、累積位置合わせスコアを増加させることができる限り、各配列に沿ってワードヒットを両方向に延長する。

【０１０１】

ヌクレオチド配列については、パラメータＭ（一致する残基の対についてのリワードスコア、常に０より大きい値である）及びパラメータＮ（不一致の残基についてのペナルティスコア、常に０より小さい値である）を使用して累積スコアを計算する。アミノ酸配列については、スコアリングマトリックスを使用して累積スコアを計算する。累積位置合わせスコアがその最大獲得値から量Ｘだけ低下したとき、１つ又は２つ以上の負のスコアリング残基の位置合わせの蓄積により、累積スコアがゼロ以下になったとき、又はいずれかの配列の末端に達したときに、各方向におけるワードヒットの延長を停止する。ＢＬＡＳＴアルゴリズムのパラメータＷ、Ｔ、及びＸが、位置合わせの感度及び速度を決定する。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列について）は、デフォルトとして、ワード長（word、Ｗ）１１、期待値（expectation、Ｅ）１０、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、及び両方の鎖の比較を使用する。アミノ酸配列については、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、デフォルトとして、ワード長（Ｗ）３、期待値（Ｅ）１０、及びＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックスを使用する（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ＆Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５（１９８９）を参照されたい）。

【０１０２】

配列同一性パーセントを計算することに加えて、ＢＬＡＳＴアルゴリズムは、２つの配列間の類似性の統計解析も行う（例えば、Ｋａｒｌｉｎ＆Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５７８７（１９９３）を参照されたい）。ＢＬＡＳＴアルゴリズムによって提供される類似性の１つの尺度は、最小合計確率（Ｐ（Ｎ））であり、これは、２つのヌクレオチド配列間又は２つのアミノ酸配列

間の一致が偶然に生じる確率の指標を提供する。例えば、核酸は、試験核酸と参照核酸との比較における最小合計確率が、約０．１未満、より好ましくは約０．０１未満、最も好ましくは約０．００１未満である場合、参照配列に類似しているとみなされる。

【０１０３】

２つの核酸配列又はポリペプチドが実質的に同一であることの更なる指標は、以下に記載されるように、第１核酸によりコード化されるポリペプチドが、第２核酸によりコード化されるポリペプチドと免疫学的に交差反応性であることである。したがって、ポリペプチドは、典型的には、第２ポリペプチドと実質的に同一であり、例えば、２つのペプチドは保存的置換によってのみ異なる。２つの核酸配列が実質的に同一である別の指標は、２つの分子がストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズすることである。

【０１０４】

本明細書で使用するとき、用語「ポリヌクレオチド」は、同義的に「核酸分子」、「ヌクレオチド」、又は「核酸」とも称され、非修飾ＲＮＡ若しくはＤＮＡ又は修飾ＲＮＡ若しくはＤＮＡであってよい、任意のポリリボヌクレオチド又はポリデオキシリボヌクレオチドを指す。「ポリヌクレオチド」としては、一本鎖及び二本鎖ＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖の領域の混合物であるＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡ、並びに一本鎖及び二本鎖の領域の混合物であるＲＮＡ、一本鎖又はより典型的には二本鎖又は一本鎖及び二本鎖の領域の混合物であってよいＤＮＡ及びＲＮＡを含むハイブリッド分子が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、「ポリヌクレオチド」は、ＲＮＡ若しくはＤＮＡ又はＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。ポリヌクレオチドという用語には、１つ又は２つ以上の修飾された塩基を含有するＤＮＡ又はＲＮＡ、及び安定性又は他の理由により修飾された骨格を有するＤＮＡ又はＲＮＡも含まれる。「修飾された」塩基は、例えば、トリチル化塩基及び異常な塩基、例えば、イノシンを含む。様々な修飾をＤＮＡ及びＲＮＡに行うことができる。したがって、「ポリヌクレオチド」は、典型的には天然に認められるポリヌクレオチドの化学的、酵素的又は代謝的に修飾された形態、並びにウイルス及び細胞のＤＮＡ及びＲＮＡの特徴を有する化学的形態を包含する。「ポリヌクレオチド」はまた、比較的短い核酸鎖（多くの場合、オリゴヌクレオチドと称される）も包含する。

【０１０５】

本明細書で使用するとき、用語「ベクター」は、別の核酸セグメントを機能的に挿入することによってそのセグメントの複製又は発現を行うことができるレプリコンのことである。

【０１０６】

本明細書で使用するとき、用語「宿主細胞」は、本発明の核酸分子を含む細胞を指す。「宿主細胞」は、例えば、初代細胞、培養中の細胞、又は細胞株由来の細胞のいずれの種類の細胞であってもよい。一実施形態では、「宿主細胞」は、本明細書に開示される核酸分子をトランスフェクトした細胞である。別の実施形態では、「宿主細胞」は、かかるトランスフェクトされた細胞の子孫又は潜在的な子孫である。細胞の後代は、例えば、後続の世代で生じる可能性のある変異若しくは環境の影響、又は宿主細胞ゲノムへの核酸分子の組み込みによって、親細胞と同一である場合もあり、同一ではない場合もある。

【０１０７】

本明細書で使用するとき、用語「発現」は、遺伝子産物の生合成を指す。この用語は、遺伝子のＲＮＡへの転写を包含する。この用語はまた、ＲＮＡの１つ又は２つ以上のポリペプチドへの翻訳も包含し、全ての天然に生じる、転写後及び翻訳後修飾も更に含まれる。発現される三重特異性抗体は、宿主細胞の細胞質内、細胞培養の成長培地などの細胞外環境中に存在し得るか、又は細胞膜に固定され得る。

【０１０８】

本明細書で使用するとき、用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、又は「タンパク質」は、アミノ酸から構成される分子を指すことができ、当業者によってタンパク質として認識され得る。本明細書では、アミノ酸残基の従来の１文字又は３文字コードが使用される。用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」は、任意の長さのアミノ酸

のポリマーを指すために、本明細書において互換的に使用することができる。ポリマーは、直鎖又は分枝鎖であってよく、修飾されたアミノ酸を含むことができ、かつ非アミノ酸により中断されてもよい。この用語はまた、天然に修飾されているか、又は介入によって修飾されているアミノ酸ポリマーを包含する。介入の例としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、又は任意の他の操作若しくは修飾、例えば、標識成分とのコンジュゲートが挙げられる。また、例えば、アミノ酸の１つ又は２つ以上の類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）を含有するポリペプチド、並びに当該技術分野において既知である他の修飾も定義に含まれる。

【０１０９】

本明細書に記載のペプチド配列は、通常の慣習に従って記載され、ペプチドのＮ末端領域は左側にあり、Ｃ末端領域は右側にある。アミノ酸の異性体形態は既知であるが、別途明示的に示されない限り、示されるのはアミノ酸のＬ型である。

【０１１０】

抗体

一態様では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、第２の標的に結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第２の標的は、がん抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍特異的抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ネオアンチゲンである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＰＳＭＡである。

【０１１１】

また、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＢＣＭＡに結合する多重特異性分子も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、多重特異性分子は、三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体を含む。例示的なＶβ１７抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＣＤ２８抗体を含む。例示的なＣＤ２８抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＢＣＭＡ抗体を含む。例示的なＢＣＭＡ抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体、ＣＤ２８抗体、及びＢＣＭＡ抗体を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体の抗原結合フラグメントを含む。Ｖβ１７抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントを含む。ＣＤ２８抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＢＣＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。ＢＣＭＡ抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体の抗原結合フラグメント、ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメント、及びＢＣＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。

【０１１２】

ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメント、三重特異性抗体をコードする核酸及び発現ベクター、ベクターを含有する組換え細胞、並びに三重特異性抗体を含む組成物が本明細書に提供される。また、抗体を作製する方法、及びがんを含む疾患を治療するために三重特異性抗体を使用する方法も提供される。本明細書に開示される抗体は、１つ又は２つ以上の望ましい機能的特性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７への高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＢＣＭＡへの高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＣＤ２８への高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７に対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＢＣＭＡに対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、

ＣＤ２８に対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、単独で投与されたときに疾患又は障害を治療又は予防する能力を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、他の療法と組み合わせて投与されたときに疾患又は障害を治療又は予防する能力を有する。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、白血病又はリンパ腫である。

【０１１３】

また、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＰＳＭＡに結合する多重特異性分子も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、多重特異性分子は、三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体を含む。例示的なＶβ１７抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＣＤ２８抗体を含む。例示的なＣＤ２８抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＰＳＭＡ抗体を含む。例示的なＰＳＭＡ抗体が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体、ＣＤ２８抗体、及びＰＳＭＡ抗体を含む。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体の抗原結合フラグメントを含む。Ｖβ１７抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントを含む。ＣＤ２８抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＰＳＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。ＰＳＭＡ抗体の例示的な抗原結合フラグメントが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７抗体の抗原結合フラグメント、ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメント、及びＰＳＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。

【０１１４】

ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメント、三重特異性抗体をコードする核酸及び発現ベクター、ベクターを含有する組換え細胞、並びに三重特異性抗体を含む組成物が本明細書に提供される。また、抗体を作製する方法、及びがんを含む疾患を治療するために三重特異性抗体を使用する方法も提供される。本明細書に開示される抗体は、１つ又は２つ以上の望ましい機能的特性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７への高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＰＳＭＡへの高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＣＤ２８への高親和性結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７に対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＰＳＭＡに対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＣＤ２８に対する高い特異性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、単独で投与されたときに疾患又は障害を治療又は予防する能力を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、他の療法と組み合わせて投与されたときに疾患又は障害を治療又は予防する能力を有する。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、前立腺がんである。

【０１１５】

本明細書で使用するとき、用語「抗体」は、広義で使用され、かつヒト、ヒト化、複合、及びキメラ抗体を含む、免疫グロブリン又は抗体分子、並びにモノクローナル又はポリクローナルである抗体フラグメントを含む。一般に、抗体は、特定の抗原に対する結合特異性を示すタンパク質又はペプチド鎖である。抗体の構造は、周知である。免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて５つの主なクラス（すなわち、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭ）に割り当てることができる。ＩｇＡ及びＩｇＧは、アイソタイプのＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４として更に細分類される。したがって、本明細書に提供される抗体は、５つの主要なクラス又

は対応する下位クラスのいずれかのものであることができる。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４である。脊椎動物種の抗体軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて２つの明確に異なるタイプ、すなわちκ及びλのうちの一方に割り当てることができる。したがって、本明細書に提供される抗体は、カッパ又はラムダ軽鎖定常ドメインを含有することができる。特定の実施形態によれば、本明細書に開示される抗体は、ラット又はヒト抗体由来の重鎖及び／又は軽鎖定常領域を含む。

【０１１６】

重鎖及び軽鎖定常ドメインに加えて、抗体は、軽鎖可変領域（ＶＬ）及び重鎖可変領域（ＶＨ）で構成される抗原結合領域を含有し、これらの領域の各々が、３つのドメイン（すなわち、相補性決定領域１（complementarity determining region 1、ＣＤＲ１）、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３）を含有する。「ＣＤＲ」は、免疫グロブリン（Ｉｇ又は抗体）ＶＨβ－シートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域のうちの１つ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、若しくはＨＣＤＲ３）、又は抗体ＶＬβ－シートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域のうちの１つ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、若しくはＬＣＤＲ３）を指す。したがって、ＣＤＲは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。ＣＤＲ領域は、当業者に周知であり、例えば、Ｋａｂａｔによって、抗体可変（variable、Ｖ）ドメイン内の最も可変性の高い領域として定義されている（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６（１９７７）、Ｋａｂａｔ，Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５（１９７８））。ＣＤＲ領域配列はまた、保存されたβ－シートフレームワークの一部ではないので、様々な高次構造に適応することができる残基として、Ｃｈｏｔｈｉａによって構造的に定義されている（Ｃｈｏｔｈｉａ　ａｎｄ　Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。両方の用語は、当該技術分野において十分に認識されている。ＣＤＲ領域配列はまた、ＡｂＭ、Ｃｏｎｔａｃｔ、及びＩＭＧＴによって定義されている。例示的なＣＤＲ領域配列は、本明細書に、例えば、配列表、及び以下の実施例に提供される表に例示される。標準的な抗体可変領域内のＣＤＲの位置は、多数の構造の比較によって決定されている（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８（１９９７）、Ｍｏｒｅａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０：２６７－２７９（２０００））。超可変領域内の残基の数は異なる抗体では変化するため、標準的な位置に対する追加の残基には、従来、標準的な可変領域付番スキーム（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．、上記（１９９７））における残基番号の次に、ａ、ｂ、ｃなどを付けて付番される。そのような命名法は、当業者には周知である。

【０１１７】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１ドメインは、本明細書において、ＬＣＤＲ１又はＶＬ　ＣＤＲ１と互換的に称される。軽鎖可変領域ＣＤＲ２ドメインは、本明細書において、ＬＣＤＲ２又はＶＬ　ＣＤＲ２と互換的に称される。軽鎖可変領域ＣＤＲ３ドメインは、本明細書において、ＬＣＤＲ３又はＶＬ　ＣＤＲ３と互換的に称される。重鎖可変領域ＣＤＲ１ドメインは、本明細書において、ＨＣＤＲ１又はＶＨ　ＣＤＲ１と互換的に称される。重鎖可変領域ＣＤＲ２ドメインは、本明細書において、ＨＣＤＲ２又はＶＨ　ＣＤＲ２と互換的に称される。重鎖可変領域ＣＤＲ１ドメインは、本明細書において、ＨＣＤＲ３又はＶＨＣＤＲ３と互換的に称される。

【０１１８】

本明細書で使用するとき、ＶＨ又はＶＬなどの用語「超可変領域」は、配列において超可変である、及び／又は構造的に定義されるループを形成する、抗体可変領域の領域を指す。概して、抗体は、６つの超可変領域、すなわちＶＨ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）の３つ、及びＶＬ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）の３つを含む。多数の超可変領域の描写が使用されており、本明細書に包含される。「Ｋａｂａｔ」ＣＤＲは、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている（例えば、Ｋａｂａｔ

ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１）を参照されたい）。「Ｃｈｏｔｈｉａ」は、それに代えて、構造ループの位置を指す（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）を参照されたい）。Ｋａｂａｔ付番規則を使用して付番されたときのＣｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ－ＨＣＤＲ１ループの末端は、ループの長さに応じてＨ３２からＨ３４まで変化する（これは、Ｋａｂａｔ付番スキームが、Ｈ３５Ａ及びＨ３５Ｂに挿入を配置するためであり、３５Ａも３５Ｂも存在しない場合、ループは３２で終わり、３５Ａのみが存在する場合、ループは３３で終わり、３５Ａ及び３５Ｂの両方が存在する場合、ループは３４で終わる）。「ＡｂＭ」超可変領域は、Ｋａｂａｔ ＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａ構造ループとの間の妥協案を表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されている（例えば、Ｍａｒｔｉｎ，ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｖｏｌ．２，Ｃｈａｐｔｅｒ ３，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇを参照されたい）。「Ｃｏｎｔａｃｔ」超可変領域は、利用可能な複合結晶構造の分析に基づく。

【０１１９】

最近、ユニバーサル付番システムが開発され、広く採用されている、ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（登録商標）（Ｌａｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７（１）：５５－７７（２００３））。ＩＭＧＴは、免疫グロブリン（immunoglobulin、ＩＧ）、Ｔ細胞受容体（T cell receptor、ＴＲ）、並びにヒト及び他の脊椎動物の主要組織適合複合体（major histocompatibility complex、ＭＨＣ）専門の統合情報システムである。本明細書において、ＣＤＲは、アミノ酸配列と、軽鎖又は重鎖内の位置との両方の観点において言及される。免疫グロブリン可変部ドメインの構造内のＣＤＲの「位置」は、種の間で保存され、ループと称される構造で存在するため、可変部ドメイン配列を構造的特徴に従って整合する付番システムを使用することにより、ＣＤＲ及びフレームワーク残基は容易に同定される。この情報は、１つの種の免疫グロブリンからのＣＤＲ残基を、典型的にはヒト抗体からのアクセプターフレームワーク内に移植及び置き換えることに使用され得る。Ｈｏｎｅｇｇｅｒ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３０９：６５７－６７０（２００１）によって、更なる付番システム（ＡＨｏｎ）が開発されている。例えば、Ｋａｂａｔ付番及びＩＭＧＴ固有の付番システムを含む付番システム間の対応関係は、当業者に周知である（例えば、Ｋａｂａｔ、上記；Ｃｈｏｔｈｉａ及びＬｅｓｋ、上記；Ｍａｒｔｉｎ、上記；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．、上記を参照されたい）。本明細書に示される例示的なシステムは、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａを組み合わせている。

【０１２０】

【表１】

	例示	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_H CDR1	26～35	27～38	31～35	26～35	26～32	30～35
V_H CDR2	50～65	56～65	50～65	50～58	53～55	47～58
V_H CDR3	95～102	105～117	95～102	95～102	96～101	93～101
V_L CDR1	24～34	27～38	24～34	24～34	26～32	30～36
V_L CDR2	50～56	56～65	50～56	50～56	50～52	46～55
V_L CDR3	89～97	105～117	89～97	89～97	91～96	89～96

【０１２１】

超可変領域は、次のような「拡張超可変領域」を含んでもよい：ＶＬ内の２４～３６又は２４～３４（ＬＣＤＲ１）、４６～５６又は５０～５６（ＬＣＤＲ２）、及び８９～９７又は８９～９６（ＬＣＤＲ３）、並びにＶＨ内の２６～３５又は２６～３５Ａ（ＨＣＤ

Ｒ１）、５０～６５又は４９～６５（ＨＣＤＲ２）、及び９３～１０２、９４～１０２、又は９５～１０２（ＨＣＤＲ３）。配列表に含まれる、上記の付番スキームの各々を反映するＣＤＲ配列が、本明細書に提供される。

【０１２２】

用語「定常領域」又は「定常ドメイン」は、抗原に対する抗体の結合に直接関与しないが、Ｆｃ受容体との相互作用などの様々なエフェクター機能を示す軽鎖及び重鎖のカルボキシ末端部分を指す。この用語は、抗原結合部位を含有する可変領域である免疫グロブリンの他の部分と比較してより保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常領域は、重鎖のＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３領域、並びに軽鎖のＣＬ領域を含有してもよい。

【０１２３】

用語「フレームワーク」又は「ＦＲ」残基は、ＣＤＲに隣接する可変領域残基である。ＦＲ残基は、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、ドメイン抗体、ダイアボディ、直鎖抗体、及び三重特異性抗体中に存在する。ＦＲ残基は、超可変領域残基又はＣＤＲ残基以外の可変ドメイン残基である。

【０１２４】

本明細書で使用するとき、「単離された抗体」という用語は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、Ｖβ１７に特異的に結合する単離された抗体は、Ｖβ１７に結合しない抗体を実質的に含まず、第２の標的（例えば、ＢＣＭＡ又はＰＳＭＡなどのがん抗原）に特異的に結合する単離された抗体は、第２の標的に結合しない抗体を実質的に含まず、第３の標的（例えば、ＣＤ２８）に特異的に結合する単離された抗体は、第２の標的（例えば、ＣＤ２８）に結合しない抗体を実質的に含まない。更に、単離抗体は、他の細胞物質及び／又は化学物質を実質的に含まない。

【０１２５】

本明細書で使用するとき、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、微量に存在し得る自然発生変異を除いて同一である。本明細書に開示されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、ファージディスプレイ技術、単一リンパ球遺伝子クローニング技術、又は組換えＤＮＡ法によって作製することができる。例えば、モノクローナル抗体は、トランスジェニック非ヒト動物、例えば、トランスジェニックマウス又はラットから得られるＢ細胞を含むハイブリドーマによって生成され得、ヒト重鎖導入遺伝子及び軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する。

【０１２６】

本明細書で使用するとき、用語「抗原結合フラグメント」は、例えば、ダイアボディ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖフラグメント、ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント（disulfide stabilized Fv、ｄｓＦｖ）、（ｄｓＦｖ）$_2$、二重特異性ｄｓＦｖ（ｄｓＦｖ－ｄｓＦｖ’）、ジスルフィド安定化ダイアボディ（ｄｓダイアボディ）、単鎖抗体分子（ｓｃＦｖ）、単一ドメイン抗体（single domain antibody、ｓｄＡｂ）ｓｃＦｖ二量体（二価ダイアボディ）、１つ若しくは２つ以上のＣＤＲを含む抗体の部分から形成される多重特異性抗体、ラクダ化単一ドメイン抗体、ナノボディ、ドメイン抗体、二価ドメイン抗体、又は抗原に結合するが完全な抗体構造を含まない任意の他の抗体フラグメントなどの抗体フラグメントを指す。抗原結合フラグメントは、親抗体又は親抗体フラグメントが結合する同じ抗原に結合することができる。特定の実施形態によれば、抗原結合フラグメントは、軽鎖可変領域、軽鎖定常領域、及び重鎖のＦｄフラグメントを含む。他の特定の実施形態によれば、抗原結合フラグメントはＦａｂ及びＦ（ａｂ’）を含む。

【０１２７】

本明細書で使用するとき、用語「単鎖抗体」は、約１５～約２０個のアミノ酸の短いペプチドによって接続される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、この分野において従来既知の単鎖抗体を指す。本明細書で使用するとき、用語「単一ドメイン抗体」は、重鎖可

変領域及び重鎖定常領域を含むか、又は重鎖可変領域のみを含む、この分野において従来既知の単一ドメイン抗体を指す。

【０１２８】

本明細書で使用するとき、用語「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体、又は当該技術分野において既知である任意の技術を用いて作製される、ヒトによって産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を指す。ヒト抗体のこの定義は、インタクトな若しくは完全長の抗体、そのフラグメント、並びに／又は少なくとも１つのヒト重鎖及び／若しくは軽鎖ポリペプチドを含む抗体を含む。

【０１２９】

本明細書で使用するとき、用語「ヒト化抗体」とは、抗体の抗原結合特性が保持されるが、人体における抗原の抗原性が低下するように、改変によりヒト抗体への配列相同性を増加させた非ヒト抗体を意味する。

【０１３０】

本明細書で使用するとき、用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が２つ又は３つ以上の種に由来する抗体を指す。軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、多くの場合、所望の特異性、親和性、及び能力を有する１つの種の哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する抗体の可変領域に対応するが、定常領域は、その種における免疫応答の惹起を回避するために、別の種の哺乳動物（例えば、ヒト）に由来する抗体の配列に対応する。

【０１３１】

「特異性」という用語は、抗原の特定のエピトープの抗原結合タンパク質（抗体など）の選択的認識を指す。天然抗体は、例えば、単一特異性である。「多重特異性」という用語は、本明細書で使用するとき、抗原結合タンパク質（抗体など）が、２つ又は３つ以上の抗原結合部位を有し、それらの少なくとも２つが異なる抗原に結合することを表す。「二重特異性」は、本明細書で使用するとき、抗原結合タンパク質が２つの異なる抗原結合特異性を有することを表す。

【０１３２】

本明細書で使用するとき、用語「多重特異性抗体」は、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む抗体を指し、複数のうちの第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第１のエピトープに対する結合特異性を有し、複数のうちの第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第２のエピトープに対する結合特異性を有する。ある実施形態では、第１及び第２のエピトープは、重複しないか、又は実質的に重複しない。ある実施形態では、第１及び第２のエピトープは、異なる抗原上、例えば、異なるタンパク質（又は多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態では、多重特異性抗体は、第３、第４、又は第５の免疫グロブリン可変ドメインを含む。ある実施形態では、多重特異性抗体は、二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子、又は四重特異性抗体分子である。

【０１３３】

本明細書で使用するとき、「三重特異性抗体」という用語は、３つ以下のエピトープ又は３つ以下の抗原に結合する多重特異性抗体を指す。三重特異性抗体は、第１のエピトープ（例えば、Ｖβ１７抗原上のエピトープ）に対する結合特異性を有する第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列、第２のエピトープ（例えば、ＢＣＭＡ又はＰＳＭＡ抗原上のエピトープ）に対して結合特異性を有する第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列、及び第３のエピトープ（例えば、ＣＤ２８抗原上のエピトープ）に対して結合特異性を有する第３の免疫グロブリン可変ドメインによって特徴付けられる。ある実施形態では、第１、第２及び第３のエピトープは、異なる抗原上、例えば、異なるタンパク質（又は多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態では、三重特異性抗体は、第１のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列と、第２のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列と、第３のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列とを含む。ある実施形態では、三重特異性抗体は、第１のエピトー

プに対して結合特異性を有する半抗体又はそのフラグメントと、第２のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体又はそのフラグメントと、第３のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体又はそのフラグメントとを含む。ある実施形態では、三重特異性抗体は、第１のエピトープに対して結合特異性を有するｓｃＦｖ又はそのフラグメントと、第２のエピトープに対して結合特異性を有するｓｃＦｖ又はそのフラグメントと、第３のエピトープに対して結合特異性を有するｓｃＦｖ又はそのフラグメントとを含む。ある実施形態では、第１のエピトープはＶβ１７上に位置し、第２のエピトープはＢＣＭＡ上に位置し、第３のエピトープはＣＤ２８上に位置する。ある実施形態では、第１のエピトープはＶβ１７上に位置し、第２のエピトープはＰＳＭＡ上に位置し、第３のエピトープはＣＤ２８上に位置する。

【０１３４】

「価」という用語は、本明細書で使用するとき、抗原結合タンパク質（抗体など）における特定の数の結合部位の存在を意味する。例えば、天然抗体又は完全長抗体は、２つの結合部位を有し、二価である。したがって、「三価」、「四価」、「五価」及び「六価」という用語は、抗原結合タンパク質（抗体など）における、それぞれ２つの結合部位、３つの結合部位、４つの結合部位、５つの結合部位、及び６つの結合部位の存在を示す。

【０１３５】

本明細書で使用するとき、用語「半抗体」は、１つの免疫グロブリン軽鎖に関連する１つの免疫グロブリン重鎖を指す。当業者であれば、半抗体がそのフラグメントを包含することができ、例えば、ラクダ科を起源とする単一の可変ドメインからなる抗原結合ドメインを有することもできることを容易に理解するであろう。

【０１３６】

本明細書で使用するとき、「Ｖβ１７」という用語は、細胞傷害性Ｔ細胞に対する免疫応答に応答して発現されるＴ細胞受容体を指す。Ｖβ１７発現ＣＤ８＋Ｔ細胞は、一般に、対象におけるインフルエンザＡウイルス曝露に応答して産生される。Ｖβ１７発現ＣＤ８＋Ｔ細胞は、対象におけるインフルエンザ曝露に応答して大きなリコールを提供する。「Ｖβ１７」という用語は、細胞（Ｔ細胞を含む）によって天然に発現されるか、又はそのポリペプチドをコードする遺伝子若しくはｃＤＮＡでトランスフェクトされた細胞上に発現され得る、任意のＶβ１７バリアント、アイソフォーム、及び種間相同体を含む。記載されない限り、好ましくは、Ｖβ１７はヒトＶβ１７である。例示的なヒトＶβ１７アミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＢ４９７３０．１によって提供される。

【０１３７】

本明細書で使用するとき、「ＢＣＭＡ」という用語は、Ｂ細胞成熟抗原を指し、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１７（tumor necrosis factor receptor superfamily member 17、ＴＮＦＲＳＦ１７）としても知られ、ヒトにおいてＴＮＦＲＳＦ１７遺伝子によってコードされるタンパク質である。ＢＣＭＡは、Ｂ細胞活性化因子を認識するＴＮＦ受容体スーパーファミリーの細胞表面受容体である。ＢＣＭＡは、成熟Ｂリンパ球において優先的に発現される。「ＢＣＭＡ」という用語は、細胞（Ｂ細胞を含む）によって天然に発現されるか、又はそのポリペプチドをコードする遺伝子若しくはｃＤＮＡでトランスフェクトされた細胞上に発現され得る、任意のＢＣＭＡバリアント、アイソフォーム、及び種間相同体を含む。記載されない限り、好ましくは、ＢＣＭＡはヒトＢＣＭＡである。例示的なヒトＢＣＭＡヌクレオチド配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＢＣ０５８２９１によって提供される。ヒトゲノムにはＢＣＭＡ遺伝子の４つの主要なハプロタイプが存在し、本開示において、「ＢＣＭＡ」という用語は、４つ全てを包含することを意味する（Ｋａｗａｓａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｉｍｍｕｎ．２：２７６－９，２００１）。

【０１３８】

本明細書中で使用するとき、「前立腺特異的膜抗原」又は「ＰＳＭＡ」という用語は、特定の細胞上で発現されるＩＩ型膜タンパク質を指す。「ＰＳＭＡ」という用語は、本明

細書で使用するとき、ＨＧＮＣ：３７８８、Ｅｎｔｒｅｚ　Ｇｅｎｅ：２３４６、Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００８６２０５、ＯＭＩＭ：６００９３４、及びＵｎｉＰｒｏｔＫＢ：Ｑ０４６０９と称されるタンパク質を含む。「ＰＳＭＡ」という用語は、細胞（前立腺細胞を含む）によって天然に発現されるか、又はそのポリペプチドをコードする遺伝子若しくはｃＤＮＡでトランスフェクトされた細胞上に発現され得る、任意のＰＳＭＡバリアント、アイソフォーム、及び種間相同体を含む。特定の実施形態では、ＰＳＭＡは、ヒトＰＳＭＡである。「ＰＳＭＡに対する抗体」又は「抗ＰＳＭＡ抗体」という用語は、本明細書で使用するとき、ＰＳＭＡに特異的に結合する抗体に関する。

【０１３９】

本明細書で使用するとき、「ＣＤ２８」という用語は、Ｔ細胞及びいくつかのナチュラルキラー細胞の表面上で構成的に発現される分化クラスター２８を指す。ＣＤ２８はまた、いくつかのＢ細胞上で発現される。ＣＤ２８は、Ｉ型膜貫通糖タンパク質であり、その単一のＩｇ可変様細胞外ドメインによって免疫グロブリンファミリーのメンバーである。「ＣＤ２８」という用語は、細胞（Ｔ細胞を含む）によって天然に発現されるか、又はそのポリペプチドをコードする遺伝子若しくはｃＤＮＡでトランスフェクトされた細胞上に発現され得る、任意のＣＤ２８バリアント、アイソフォーム、及び種相同体を含む。記載されない限り、好ましくは、ＣＤ２８はヒトＣＤ２８である。例示的なヒトＣＤ２８アミノ酸配列は、ＮＣＢＩアクセッション番号ＮＰ＿００６１３０で開示されている。

【０１４０】

本明細書で使用するとき、「Ｖβ１７に特異的に結合する」抗体は、１×１０$^{-7}$Ｍ以下、例えば、１×１０$^{-8}$Ｍ以下、５×１０$^{-9}$Ｍ以下、１×１０$^{-9}$Ｍ以下、５×１０$^{-10}$Ｍ以下、又は１×１０$^{-10}$Ｍ以下のＫＤでＶβ１７、好ましくはヒトＶβ１７に結合する抗体を指す。

【０１４１】

本明細書で使用するとき、「ＢＣＭＡに特異的に結合する」抗体は、１×１０$^{-7}$Ｍ以下、好ましくは、１×１０$^{-8}$Ｍ以下、より好ましくは５×１０$^{-9}$Ｍ以下、１×１０$^{-9}$Ｍ以下、５×１０$^{-10}$Ｍ以下、又は１×１０$^{-10}$Ｍ以下のＫＤでＢＣＭＡ、好ましくはヒトＢＣＭＡに結合する抗体を指す。

【０１４２】

本明細書で使用するとき、「ＣＤ２８に特異的に結合する」抗体は、１×１０$^{-7}$Ｍ以下、好ましくは、１×１０$^{-8}$Ｍ以下、より好ましくは５×１０$^{-9}$Ｍ以下、１×１０$^{-9}$Ｍ以下、５×１０$^{-10}$Ｍ以下、又は１×１０$^{-10}$Ｍ以下のＫＤでＣＤ２８、好ましくはヒトＣＤ２８に結合する抗体を指す。

【０１４３】

「ＫＤ」という用語は、ＫｄのＫａに対する比（すなわち、Ｋｄ／Ｋａ）から得られ、モル濃度（Ｍ）として表される解離定数を指す。抗体のＫＤ値は、本開示を考慮して当該技術分野における方法を用いて決定することができる。例えば、抗体のＫＤは、表面プラズモン共鳴を使用することによって、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）システムなどのバイオセンサシステムを使用することによって、又はＯｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６システムなどのバイオレイヤインターフェロメトリー技術を使用することによって求めることができる。

【０１４４】

抗体のＫＤの値が小さいほど、抗体が標的抗原に結合する親和性が高い。

【０１４５】

一態様では、Ｖβ１７、第２の標的、及びＣＤ２８に結合する、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、第２の標的は、がん抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍特異的抗原である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）である。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ネオアンチゲンである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、

抗体は、ヒト化抗体である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｖβ１７×（がん抗原）×ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｖβ１７×ＴＡＡ×ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ×ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｖβ１７×ＰＳＭＡ×ＣＤ２８三重特異性抗体である。様々な例示的なＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域、ＶＬ領域、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及び／又はＶＬ　ＣＤＲ３を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ領域を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域と、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ領域と、を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と、を含む、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む代表的なＶＨ及びＶＬアミノ酸配列が、配列表、並びに図、及び実施例セクションの表に提供される。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、インタクトな抗体であるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体が提供される。他の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体の抗原結合フラグメントが提供される。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体の抗原結合フラグメントは、機能的フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ダイアボディである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ’である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆ（ａｂ’）２である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆｖフラグメントである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント（ｄｓＦｖ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、$(dsFv)_2$である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、三重特異性ｄｓＦｖ（ｄｓＦｖ－ｄｓＦｖ’）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ジスルフィド安定化ダイアボディ（ｄｓダイアボディ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、単鎖抗体分子（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ｓｃＦｖ二量体（二価ダイアボディ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、１つ又は２つ以上のＣＤＲを含む抗体の一部分から形成される多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ラクダ化単一

ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ナノボディである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、二価ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、抗原に結合するが、完全な抗体構造を含まない抗体フラグメントである。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、単鎖抗体を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、単一ドメイン抗体を含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ナノボディを含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＶＨＨ抗体を含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ラマ抗体を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、単鎖抗体を含まない。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、単一ドメイン抗体を含まない。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ナノボディを含まない。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＶＨＨ抗体を含まない。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、ラマ抗体を含まない。当該技術分野において既知の三重特異性抗体の任意の形態が企図されることが理解されるであろう。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、多重特異性抗体に含まれる。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗体の抗原結合フラグメントを含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、本明細書に提供される抗ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントを含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体の抗原結合フラグメントを含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、アゴニスト抗体である。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｔ細胞を活性化する。他の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、アンタゴニスト抗体である。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｔ細胞を不活化させる。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｔ細胞の活性化をブロックする。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｔ細胞の活性を調節する。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、Ｔ細胞の活性を活性化も不活性化もしない。特定の実施形態では、Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である。特定の実施形態では、ノブインホール（knob-in-hole）形式で本明細書に提供されるＶβ１７×ＢＣＭＡ×ＣＤ２８抗体を含む、三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、三重特異性抗体に含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される抗Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、多重特異性抗体に含まれる。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７エピトープに結合する本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗体を含む第１の結合ドメインと、ＰＳＭＡエピトープに結合する本明細書に提供される抗ＰＳＭＡ抗体を含む第２の結合ドメインと、ＣＤ２８エピトープに結合する本明細書に提供される抗ＣＤ２８抗体を含む第３の結合ドメインと、を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７エピトープに結合する本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗原結合フラグメントを含む第１の結合ドメインと、ＰＳＭＡエピトープに結合する本明細書に提供される抗ＰＳＭＡ抗原結合フラグメントを含む第２の結合ドメインと、ＣＤ２８エピトープに結合する本明細書に提供される抗ＣＤ２８抗原結合フラグメントを含む第３の結合ドメインと、を含む。

【０１５２】
一態様では、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ及びＣＤ２８に結合する抗体が本明細書に提供される。一態様では、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ又はＣＤ２８に結合する抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、ヒト化抗体である。
【０１５３】
一態様では、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ及びＣＤ２８に結合する抗体が本明細書に提供される。一態様では、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ又はＣＤ２８に結合する抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、ヒト化抗体である。
【０１５４】
ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域、ＶＬ領域、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及び／又はＶＬ　ＣＤＲ３を含む、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域を含む、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ領域を含む、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ領域と、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ領域と、を含む、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と、本明細書に記載される抗体のうちのいずれか１つのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と、を含む抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体の、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む、代表的なＶＨ及びＶＬアミノ酸配列が、配列表に提供される。
【０１５５】
ある特定の実施形態では、インタクトな抗体である抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体が提供される。他の実施形態では、提供されるのは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体であり、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントは、機能的フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ダイアボディである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ’である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆ（ａｂ’）２である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、Ｆｖフラグメントである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント（ｄｓＦｖ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、$(dsFv)_2$である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、三重特異性ｄｓＦｖ（ｄｓＦｖ－ｄｓＦｖ’）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ジスルフィド安定化ダイアボディ（ｄｓダイアボディ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、単鎖抗体分子（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは

、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ｓｃＦｖ二量体（二価ダイアボディ）である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、１つ又は２つ以上のＣＤＲを含む抗体の一部分から形成される多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ラクダ化単一ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ナノボディである。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、二価ドメイン抗体である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、抗原に結合するが、完全な抗体構造を含まない抗体フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、単鎖抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、単一ドメイン抗体を含む。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ナノボディを含む。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＶＨＨ抗体を含む。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ラマ抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、単鎖抗体を含まない。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、単一ドメイン抗体を含まない。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ナノボディを含まない。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＶＨＨ抗体を含まない。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ラマ抗体を含まない。当該技術分野において既知の三重特異性抗体の任意の形態が企図されることが理解されるであろう。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、多重特異性抗体である。他の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８は、三重特異性抗体である。ある特定の実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗体、抗ＢＣＭＡ抗体、及び抗ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントを含む。他の実施形態では、三重特異性抗体は、本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗体、抗ＢＣＭＡ抗体、及び抗ＣＤ２８抗体の抗原結合フラグメントを含む。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、アゴニスト抗体である。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｔ細胞を活性化する。他の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、アンタゴニスト抗体である。ある特定の実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｔ細胞を不活性化する。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｔ細胞の活性化をブロックする。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｔ細胞の活性を調節する。いくつかの実施形態では、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｔ細胞の活性を活性化することも不活性化することもない。特定の実施形態では、Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である。特定の実施形態では、ノブインホール形式で本明細書に提供されるＶβ１７×ＢＣＭＡ×ＣＤ２８抗体を含む三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、三重特異性抗体に含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、多重特異性抗体に含まれ得る。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７エピトープに結合する本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗体を含む第１の結合ドメインと、ＢＣＭＡエピトープに結合する本明細書に提供される抗ＢＣＭＡ抗体を含む第２の結合ドメインと、ＣＤ２８エピトープに結合する本明細書に提供される抗ＣＤ２８抗体を含む第３の結合ドメインと、を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、Ｖβ１７エピトープに結合する本明細書に提供される抗Ｖβ１７抗原結合フラグメントを含む第１の結合ドメインと、ＢＣＭＡエピトープに結合する本明細書に提供される抗

ＢＣＭＡ抗原結合フラグメントを含む第２の結合ドメインと、ＣＤ２８エピトープに結合する本明細書に提供される抗ＣＤ２８抗原結合フラグメントを含む第３の結合ドメインと、を含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、例示的な付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。特定の抗体実施形態の６つのＣＤＲ（ＶＨ　ＣＤＲ１～３及びＶＬ　ＣＤＲ１～３）の例示的なセットが本明細書に提供される。他のＣＤＲセットも企図され、本明細書に提供される抗体実施形態の範囲内である。

【０１５９】

一態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）第２の標的に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。特定の実施形態では、第２の標的は、がん抗原である。したがって、ある特定の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、がん抗原は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、腫瘍特異性抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ネオアンチゲンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。したがって、一態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。別の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＨアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体の重鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に記載されるＶβ１７抗体の軽

鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＥ１７．５Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｈ１である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｈ３である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｈ４である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｈ５である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンである。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１４である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１５である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１６である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１７である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１８である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ１９である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ２０である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ２１である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ２２である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ２である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＶｂ１７＿２０２Ｂ４Ｄ１である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＶｂ１７＿２１０Ｅ１０Ａ１である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ６６３である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ６９４である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ６９８である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＢ１７Ｂ７３３である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、クローンＶｂ１７＿Ｎ３３Ｓである。他のＶβ１７抗体（その抗原結合フラグメントを含む）もまた、本明細書に提供される三重特異性抗体のＶβ１７に結合する第１の結合アームとして企図される。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号９７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号９８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１１０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１１２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１１３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１１７のアミノ酸配列を有するＶＨ

ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１１８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１１９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１２４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１３０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１３３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１３４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２６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、第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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７のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号８のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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１０のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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９のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号１０のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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２５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有する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、第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ

酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。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７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む。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９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）

配列番号１６９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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１９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２２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、第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５

８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１６９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２１５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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１９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２３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、第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４７のアミ

ノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１６９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１７６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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１９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２４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、第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）

配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１９４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２００のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２０６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２２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、第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２０のアミノ酸配列に対して

少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１９４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２００のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２０６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２１５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつ

かの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２３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、第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１８８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１９４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２００のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２０６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）

配列番号２１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２４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、第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４

２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２２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、第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３１のアミ

ノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１９８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２１５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２１６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２３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、第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ

）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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２４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、第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２１のアミノ酸配列に対

して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２７０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２７２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２７３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２７５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２７８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２７９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２８１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２８２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２８４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２８５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２８７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２８８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２９３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２９５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２９６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２９７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号２９８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２９９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３０１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３０２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３０４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３０５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつ

かの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号４９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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４６のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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４７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、第１の結合ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号４７のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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１１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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１２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む。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４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３０７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３０８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３１０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３１１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３１３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３１４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３１６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３１７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３１８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３２０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３２２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３２３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を有する

ＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３２６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３２９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３３０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３３１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３３２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３３５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３３８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３４１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３４４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３４７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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７７のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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７８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、第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６６４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６６５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６６４のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６６５のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６６４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６６４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３５０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３５１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３５３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３５６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３５９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３６２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３６５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３６７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３６８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３６９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３７０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３７１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３７３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３７４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３７７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３７９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３８０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３８１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３８２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３８３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３８５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３８６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号３８８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３８９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３９０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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８０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、第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６６６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６６７のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６６６のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６６７のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３９２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３９３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号３９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号３９５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号３９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号３９７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号３９８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４０１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４０４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４０７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４１０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４１２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４１３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２

、及び配列番号４１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４１８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４１９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４２４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４２５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４３０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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８１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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８２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、第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６６８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６６９のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６６８のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６６９のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４３３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４３４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４３５のアミノ酸配列を有するＶＨ

ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４４５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４５１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４６９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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８３のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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８４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、第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６７０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６７１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６７０のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６７１のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを

含む。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８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４７６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４８１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４８５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４８８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４９０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４９１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４９３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号４９５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号４９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号４９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号４９８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４９９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５００のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５０６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５１０のアミ

ノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５１２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５１３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号５１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５１５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５１６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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８５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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８６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、第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６７２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６７３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６７２のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６７３のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５２１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５２２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含

む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号５５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号５５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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８７のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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８８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、第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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６７４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。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６７５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。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６７４のアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号６７５のアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む。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８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。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６７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。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６７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一

性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。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６７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖と、配列番号６７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖とを含む。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６８７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２４６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　Ｃ

ＤＲ２、及び配列番号２６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号６８６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号２６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号２６４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６６５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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６６５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、第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０５７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０６２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０７５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０７７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０５６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０７０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０７１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０６７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０６８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０８１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０８２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０８３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０６３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む、ＶＬとを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ

ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。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１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。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１０８５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、第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０８５のアミノ酸配列を有するＶＬとを含む。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１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨを含む。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１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬを含む。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１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＨと、配列番号１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＶＬとを含む。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供ＢＣＭＡ抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体の重鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体の軽鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡ抗体は、クローンＢＣＭＢ５１９である。他のＢＣＭＡ抗体（その抗原結合フラグメントを含む）もまた、本明細書に提供される三重特異性抗体のＢＣＭＡに結合する第２の結合アームとして企図される。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号９３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６２５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３０

のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６３４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９６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、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０５２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それ

ぞれ、配列番号１０５３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５３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、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０５３のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０５３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡに結合する。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供ＰＳＭＡ抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体の重鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体の軽鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡ抗体は、クローンＰＳＭＢ４１０である。他のＰＳＭＡ抗体（その抗原結合フラグメントを含む）もまた、本明細書に提供される三重特異性抗体のＰＳＭＡに結合する第２の結合アームとして企図される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ＰＳＭＡに結合する。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０１６の

アミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０４１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４７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、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＨアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態で

は、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体の重鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に記載されるＣＤ２８抗体の軽鎖アミノ酸配列を含む。他の実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、クローンＣ２８Ｂ１１である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、クローンＣ２８Ｂ１９である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、クローンＣ２８Ｂ１０３である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、クローンＣ２８Ｂ１０５である。他のＣＤ２８抗体（その抗原結合フラグメントを含む）もまた、本明細書に提供される三重特異性抗体のＣＤ２８に結合する第３の結合アームとして企図される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７０２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８１２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８１８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８２４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７３９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８３０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８４８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８５４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８６０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７７６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７８２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７８８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８７８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９６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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。い

くつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８１３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８１９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８２５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７７７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７８３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８７９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９７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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む

。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７０４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８１４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８２０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７７２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７７８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７８４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８７４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８８０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９８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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８８】
いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８１５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８２１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７６１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７６７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７７３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）配列番号７７９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７８５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む、ＶＨと、（ｉｉ）配列番号８６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８７５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８８１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９９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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０１８９】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８２のアミノ酸配列を有する重鎖を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形

態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８５のアミノ酸配列を有する重鎖を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８８９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９５のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号８９９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９００のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０４のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０７のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９０９のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１０のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１４のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１７のアミノ酸配

列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９１９のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９２０のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９２１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０４９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６７のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４５のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６９のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７０のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００４のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番

号１００５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２００】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９４９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８５のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７４のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０３】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７６のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９８９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０５】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７７のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０６】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５５のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９７８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０４８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０５０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０５１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０２０８】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００７のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００８のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９４のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１００９のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９５９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９５のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１０のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６０のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９６のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１１のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６１のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９７のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１２のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１４】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６２のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９８のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１３のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６３のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９９９のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１４のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。
【０２１６】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号９６４の

アミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０００のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、配列番号１０１５のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【０２１７】

一態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）第２の標的に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２６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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、Ｖ

Ｈ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　Ｃ

ＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有す

ＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４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、Ｖβ１７に

結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸

配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８５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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０８５のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号４７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、Ｖβ１７に結

合する第１の結合ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号４７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７８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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８０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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合す

る第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８２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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８４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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合す

る第１の結合ドメインは、配列番号８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８６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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号８８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号８７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号８８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８８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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合す

る第１の結合ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号６６５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６６５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号６６５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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６６５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、それぞれ配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８５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、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０８５のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、配列番号１０８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと

、配列番号１０８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、がん抗原である。例示的ながん抗原を下記に提供する。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍特異的抗原である。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）である。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、ネオアンチゲンである。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＢＣＭＡである。したがって、いくつかの実施形態では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び

配列番号９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号９３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６２５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６２６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６２７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６３４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６３５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６４０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６４６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６４７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６４９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６５０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６５２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６５５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号６５８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９６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、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結

合ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５３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、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０５３のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０５２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０５３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、第２の標的は、ＰＳＭＡである。したがって、いくつかの実施形態では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が提供される。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインは、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配

列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４７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、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、配列番号１０４６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号１０４７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０１９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０１８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０３１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０３２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０３０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０４３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０４４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０４５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、（ｉ）配列番号１０２５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１０２６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０２７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号１０４０のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１０４１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号１０４２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ

１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９６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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ、配列番号６９１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ配列番号６９７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９７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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ、配列番号６９２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ配列番号６９８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ

１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９８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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、それぞれ配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、（ｉ）それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９９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、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインは、配列番号６９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８に結合する第３の抗原結合ドメインは、配列番号６９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨと、配列番号６９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＬと、を含む。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ヘテロ二量体形成を促進する相補性ＣＨ３ドメインを有するＩｇＧ様分子を含む；組換えＩｇＧ様二重標的化分子（この分子の３つの側面は各々、少なくとも３つの異なる抗体のＦａｂフラグメント又はＦａｂフラグメントの一部を含む）；ＩｇＧ融合分子（完全長ＩｇＧ抗体が、余分のＦａｂ断片又はＦａｂ断片の一部に融合されている）；Ｆｃ融合分子（一本鎖Ｆｖ分子又は安定化されたダイアボディが、重鎖定常ドメイン、Ｆｃ領域、又はその一部に融合されている）；Ｆａｂ融合分子（異なるＦａｂ断片が一緒に融合されている）；異なる一本鎖Ｆｖ分子又は異なるダイアボディ又は異なる重鎖抗体（例えば、ドメイン抗体、ナノボディ）が互いに、又は

別のタンパク質若しくは担体分子に融合されている、ＳｃＦｖ及びダイアボディベースの並びに重鎖抗体（例えば、ドメイン抗体、ナノボディ）が挙げられる。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、相補性ＣＨ３ドメイン分子を有するＩｇＧ様分子としては、Ｔｒｉｏｍａｂ／Ｑｕａｄｒｏｍａ（Ｔｒｉｏｎ Ｐｈａｒｍａ／Ｆｒｅｓｅｎｉｕｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、Ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－Ｈｏｌｅｓ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＣｒｏｓｓＭＡｂｓ（Ｒｏｃｈｅ）及び静電的に調整されたもの（Ａｍｇｅｎ）、ＬＵＺ－Ｙ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ストランドを交換し操作したドメインボディ（Ｓｔｒａｎｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｄｏｍａｉｎ ｂｏｄｙ、ＳＥＥＤｂｏｄｙ）（ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ）、Ｂｉｃｌｏｎｉｃ（Ｍｅｒｕｓ）、並びにＤｕｏＢｏｄｙ（Ｇｅｎｍａｂ Ａ／Ｓ）が挙げられる。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、組換えＩｇＧ様二重標的化分子としては、Ｄｕａｌ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ（ＤＴ）－Ｉｇ（ＧＳＫ／Ｄｏｍａｎｔｉｓ）、Ｔｗｏ－ｉｎ－ｏｎｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、Ｃｒｏｓｓ－ｌｉｎｋｅｄ Ｍａｂｓ（Ｋａｒｍａｎｏｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｎｔｅｒ）、ｍＡｂ２（Ｆ－Ｓｔａｒ）、及びＣｏｖＸ－ｂｏｄｙ（ＣｏｖＸ／Ｐｆｉｚｅｒ）が挙げられる。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、ＩｇＧ融合分子としては、Ｄｕａｌ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎ（ＤＶＤ）－Ｉｇ（Ａｂｂｏｔｔ）、ＩｇＧ－ｌｉｋｅ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ（ＩｎｎＣｌｏｎｅ／Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、Ｔｓ２Ａｂ（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ／ＡＺ）、及びＢｓＡｂ（Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ）、ＨＥＲＣＵＬＥＳ（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ）、並びにＴｖＡｂ（Ｒｏｃｈｅ）が挙げられる。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、Ｆｃ融合分子としては、ＳｃＦｖ／Ｆｃ融合体（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）、ＳＣＯＲＰＩＯＮ（Ｅｍｅｒｇｅｎｔ ＢｉｏＳｏｌｕｔｉｏｎｓ／Ｔｒｕｂｉｏｎ，Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ／ＢＭＳ）、二重親和性再標的化技術（Ｆｃ－ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）、及び二重（ＳｃＦｖ）$_2$－Ｆａｂ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ－－Ｃｈｉｎａ）を挙げることができる。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、Ｆａｂ融合三重特異性抗体としては、Ｆ（ａｂ）$_2$（Ｍｅｄａｒｅｘ／ＡＭＧＥＮ）、Ｄｕａｌ－Ａｃｔｉｏｎ又はＢｉｓ－Ｆａｂ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、Ｄｏｃｋ－ａｎｄ－Ｌｏｃｋ（ＤＮＬ）（ＩｍｍｕｎｏＭｅｄｉｃｓ）、Ｂｉｖａｌｅｎｔ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ（Ｂｉｏｔｅｃｎｏｌ）、及びＦａｂ－Ｆｖ（ＵＣＢ－Ｃｅｌｌｔｅｃｈ）が挙げられる。ＳｃＦｖ抗体、ダイアボディに基づく抗体、及びドメイン抗体としては、三重特異性Ｔ細胞エンゲージャ（ＢｉＴＥ）（Ｍｉｃｒｏｍｅｔ）、タンデムダイアボディ（Tandem Diabody、Ｔａｎｄａｂ）（Ａｆｆｉｍｅｄ）、二重親和性再標的技術（Dual Affinity Retargeting Technology、ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）、一本鎖ダイアボディ（Ａｃａｄｅｍｉｃ）、ＴＣＲ様抗体（ＡＩＴ、ＲｅｃｅｐｔｏｒＬｏｇｉｃｓ）、ヒト血清アルブミンＳｃＦｖ融合体（Ｍｅｒｒｉｍａｃｋ）、及びＣＯＭＢＯＤＹ（Ｅｐｉｇｅｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、二重標的ナノボディ（Ａｂｌｙｎｘ）、二重標的重鎖のみドメイン抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５７】

本明細書で使用するとき、「ホモ二量体形成」は、同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖の相互作用を意味する。本明細書で使用するとき、「ホモ二量体」は、同一のＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖を有する抗体を意味する。

【０２５８】

本明細書で使用するとき、「ヘテロ二量体形成」は、同一でないＣＨ３アミノ酸配列を

有する２本の重鎖の相互作用を意味する。本明細書で使用するとき、「ヘテロ二量体」は、同一でないＣＨ３アミノ酸配列を有する２本の重鎖を有する抗体を意味する。

【０２５９】

「ノブインホール」ストラテジ（例えば、国際公開第２００６／０２８９３６号を参照されたい）を使用して、完全長の二重特異性及び三重特異性抗体を生成することができる。簡潔に述べると、ヒトＩｇＧにおけるＣＨ３ドメインの界面を形成する選択されたアミノ酸は、ヘテロ二量体形成を促進するように、ＣＨ３ドメイン相互作用に影響を及ぼす位置において変異され得る。小さな側鎖を有するアミノ酸（ホール）が、第１の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖内に導入され、大きな側鎖を有するアミノ酸（ノブ）が、第２の抗原に特異的に結合する抗体の重鎖内に導入される。２つの抗体の共発現後に、ヘテロ二量体が、「ホール」を有する重鎖と「ノブ」を有する重鎖との優先的な相互作用の結果として形成される。ノブ及びホールを形成する例示的なＣＨ３置換の対は、Ｔ３６６Ｙ／Ｆ４０５Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｆ４０５Ｗ、Ｆ４０５Ｗ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３９４Ｗ／Ｙ４０７Ｔ、Ｔ３９４Ｓ／Ｙ４０７Ａ、Ｔ３６６Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、Ｆ４０５Ｗ／Ｔ３９４Ｓ、及びＴ３６６Ｗ／Ｔ３６６Ｓ＿Ｌ３６８Ａ＿Ｙ４０７Ｖである（第１の重鎖の第１のＣＨ３ドメインにおける改変位置／第２の重鎖の第２のＣＨ３ドメインにおける改変位置として表現）。

【０２６０】

他の戦略、例えば、１つのＣＨ３表面における正に荷電した残基及び第２のＣＨ３表面における負に荷電した残基を置換することによる静電的相互作用を使用する重鎖ヘテロ二量体形成の促進が、米国特許出願公開第２０１０／００１５１３３号、米国特許出願公開第２００９／０１８２１２７号、米国特許出願公開第２０１０／０２８６３７号、又は米国特許出願公開第２０１１／０１２３５３２号に記載されるように使用され得る。他の戦略では、ヘテロ二量体形成は、米国特許出願公開第２０１２／０１４９８７６号又は米国特許出願公開第２０１３／０１９５８４９号に記載されるように、下記置換：Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５ＡＹ４０７Ｖ／Ｔ３９４Ｗ、Ｔ３６６Ｉ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗ／Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、Ｌ３５１Ｙ＿Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ｖ　Ｋ４０９Ｆ　Ｙ４０７Ａ／Ｔ３６６Ａ＿Ｋ４０９Ｆ、又はＴ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ　Ｙ４０７Ｖ／Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗ（第１の重鎖の第１のＣＨ３ドメインにおける改変位置／第２の重鎖の第２のＣＨ３ドメインにおける改変位置として表現）により促進され得る。

【０２６１】

別の特定の態様によれば、本発明は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ＡＤＣＣ）を誘導する単離Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、例えば、インビトロでＡＤＣＣを誘導することができる。三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、約１ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でＡＤＣＣを誘導することができる。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４バックボーンを含む。そのような一実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ４アイソタイプの抗体バックボーンを有する。一実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。一実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。

【０２６２】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体によって誘発されるＡＤＣＣは、抗体Ｆｃにおける特定の置換によって増強され得る。例示的な置換としては、例えば、米国特許第６，７３７，０５６号に記載されるように、アミノ酸２５６、２９０、２９８、３１２、３５６、３３０、３３３、３３４、３６０、３７

８、又は４３０位（残基の付番は、ＥＵインデックスに準じる）おける置換が挙げられる。

【０２６３】

別の特定の態様によれば、本発明は、Ｖβ１７発現細胞、ＣＤ２８発現細胞、及び／又は標的発現細胞においてＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導することができる、単離されたＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。いくつかの実施形態では、標的は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、標的は、ＰＳＭＡである。三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、例えば、約２ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$値でインビトロにおいて、Ｖβ１７発現細胞、ＣＤ２８発現細胞、及び／又は標的発現細胞においてＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導することができる。ある特定の実施形態では、ＥＣ$_{50}$は、約２．０ｎＭ未満、約１．９ｎＭ未満、約１．８ｎＭ未満、約１．７ｎＭ未満、約１．６ｎＭ未満、約１．５ｎＭ未満、約１．４ｎＭ未満、約１．３ｎＭ未満、約１．２ｎＭ未満、約１．１ｎＭ未満、約１．０ｎＭ未満、約０．９ｎＭ未満、約０．８ｎＭ未満、約０．７ｎＭ未満、約０．６ｎＭ未満、約０．５ｎＭ未満、約０．４ｎＭ未満、約０．３ｎＭ未満、約０．２ｎＭ未満、及び約０．１ｎＭ未満である。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体である。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、単鎖抗体を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、単一ドメイン抗体を含まない。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ナノボディを含まない。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ＶＨＨ抗体を含まない。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、ラマ抗体を含まない。

【０２６６】

ある特定の実施形態では、三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、１：１のエフェクター対標的細胞の比でインビトロにおいて評価したとき、約１６０ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でインビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、Ｖβ１７は、Ｔ細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８は、Ｔ細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８は、Ｔ細胞の表面上に存在する。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、がん細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、ＢＣＭＡは、標的細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７はＴ細胞の表面上に存在し、ＢＣＭＡは標的細胞の表面上にあり、ＣＤ２８はＴ細胞の表面上にある。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７はＴ細胞の表面上に存在し、ＢＣＭＡは標的細胞の表面上にあり、ＣＤ２８は標的細胞の表面上にある。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及び標的細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、標的細胞は死滅する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及び標的細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、標的細胞は死滅する。ある特定の実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞である。ある特定の実施形態では、標的は、Ｂ細胞がん細胞である。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、ＰＳＭＡは、標的細胞の表面上に存在する。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７はＴ細胞の表面上に存在し、ＰＳＭＡは標的細胞の表面上にあり、ＣＤ２８はＴ細胞の表面上にある。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７はＴ細胞の表面上に存在し、ＰＳＭＡは標的細胞の表面上にあり、ＣＤ２８は標的細胞の表面上にある。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上の

ＣＤ２８、及び標的細胞の表面上のＰＳＭＡに結合する場合、標的細胞は死滅する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及び標的細胞の表面上のＰＳＭＡに結合する場合、標的細胞は死滅する。ある特定の実施形態では、標的細胞は、前立腺細胞である。ある特定の実施形態では、標的細胞は、前立腺がん細胞である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約５００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でインビトロにおいて標的細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約３００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でインビトロにおいて標的細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、約１６０ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$でインビトロにおいて標的細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する。いくつかの実施形態では、ＥＣ$_{50}$は、エフェクターＴ細胞と標的Ｂ細胞との混合物で評価される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、αβＴ細胞である。いくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約０．０１：１～約５：１である。いくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約０．１：１～約２：１である。いくつかの実施形態では、エフェクター細胞対標的細胞の比は、約１：１である。

【０２７１】

ある特定の実施形態では、ＥＣ$_{50}$は、約１ｐＭ未満、約０．９ｐＭ未満、約０．８ｐＭ未満、約０．７ｐＭ未満、約０．６ｐＭ未満、約０．５ｐＭ未満、約０．４ｐＭ未満、約０．３００ｐＭ未満、約０．２ｐＭ未満、約０．１９ｐＭ未満、約０．１８ｐＭ未満、約０．１７ｐＭ未満、約０．１６ｐＭ未満、約０．１５ｐＭ未満、約０．１４ｐＭ未満、約０．１３ｐＭ未満、約０．１２ｐＭ未満、約０．１１ｐＭ未満、約０．１ｐＭ未満、約０．０９ｐＭ未満、約０．０８ｐＭ未満、約０．０７ｐＭ未満、約０．０６ｐＭ未満、約０．０５ｐＭ未満、約０．０４ｐＭ未満、約０．０３ｐＭ未満、約０．０２ｐＭ未満、又は約０．０１ｐＭ未満である。ある特定の実施形態では、ＥＣ$_{50}$は、約１０００ｐＭ未満、約９００ｐＭ未満、約８００ｐＭ未満、約７００ｐＭ未満、約６００ｐＭ未満、約５００ｐＭ未満、約４００ｐＭ未満、約３００ｐＭ未満、約２００ｐＭ未満、約１９０ｐＭ未満、約１８０ｐＭ未満、約１７０ｐＭ未満、約１６０ｐＭ未満、約１５０ｐＭ未満、約１４０ｐＭ未満、約１３０ｐＭ未満、約１２０ｐＭ未満、約１１０ｐＭ未満、約１００ｐＭ未満、約９０ｐＭ未満、約８０ｐＭ未満、約７０ｐＭ未満、約６０ｐＭ未満、約５０ｐＭ未満、約４０ｐＭ未満、約３０ｐＭ未満、約２０ｐＭ未満、又は約１０ｐＭ未満である。

【０２７２】

ある特定の実施形態では、エフェクター対標的細胞の比は、例えば、０．０１：１、０．０２：１、０．０３：１、０．０４：１、０．０５：１、０．０６：１、０．０７：１、０．０８：１、０．０９：１、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、又は１０：１であり得る。

【０２７３】

本明細書に提供される三重特異性抗体のいくつかの実施形態では、三重特異性抗体がＴ細胞の表面上のＣＤ２８に結合する場合に、Ｔ細胞はサイトカインを放出する。他の実施形態では、Ｔ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｔ細胞が、三重特異性抗体による活性化の際にサイトカインを放出する、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、サイトカインは、ケモカインである。いくつかの実施形態では、サイトカインは、インターフェロンである。いくつかの実施形態では、サイトカインは、インターロイキンである。いくつかの実施形態では、サイトカインは、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質である。いくつかの実施形態では、ケモカインは、ＣＣケモカインである。いくつかの実施形態では、ケモカインは、ＣＸＣケモカインである。いくつかの実施形態では、ケモカインは、Ｃケモカイン又はＣＸ３Ｃケモカインである。いくつかの実施形態では。いくつかの実施形態では、インターフェロンは、Ｉ型インターフェロンである。いくつかの実施形態

では、インターフェロンは、２型インターフェロンである。いくつかの実施形態では、インターフェロンは、３型インターフェロンである。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－２である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－３である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－４である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－５である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－６である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－７である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－８である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－９である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１０である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１１である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１２である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１３である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１５又はＩＬ－１７である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、リンホトキシンアルファである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、腫瘍壊死因子である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、リンホトキシンベータである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＯＸ４０リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＣＤ４０リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、Ｆａｓリガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＣＤ２７リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＣＤ３０リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＣＤ１３７リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、核因子カッパ－Ｂリガンドの受容体活性化因子である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、アポトーシスのＴＮＦ関連弱誘導因子である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、増殖誘導リガンドである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、Ｂ細胞活性化因子である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＬＩＧＨＴである。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、血管内皮増殖阻害剤である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、ＴＮＦスーパーファミリーメンバー１８である。いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質は、エクトジスプラシンＡである。

【０２７４】

ある特定の実施形態では、三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの濃度は、約０．０００００５ｎｇ／ｍＬ、約０．０００００５ｎｇ／ｍＬ、約０．０００５、約０．００５ｎｇ／ｍＬ、約０．０１ｎｇ／ｍＬ、約０．０２ｎｇ／ｍＬ、約０．０３ｎｇ／ｍＬ、約０．０４ｎｇ／ｍＬ、約０．０５ｎｇ／ｍＬ、約０．０６ｎｇ／ｍＬ、約０．０７ｎｇ／ｍＬ、約０．０８ｎｇ／ｍＬ、約０．０９ｎｇ／ｍＬ、約０．１ｎｇ／ｍＬ、約０．５ｎｇ／ｍＬ、約１．０ｎｇ／ｍＬ、約１０ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ約、約３０ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約９０ｎｇ／ｍＬ、約１００ｎｇ／ｍＬ、又は約１０００ｎｇ／ｍＬである。

【０２７５】

別の態様では、Ｖβ１７への結合について本明細書に記載のＶβ１７抗体のいずれかと競合する抗体が本明細書に提供される。別の態様では、本明細書に記載のＶβ１７抗体のいずれかと同じエピトープに結合する抗体が本明細書に提供される。別の態様では、本明

細書に記載のＶβ１７抗体によって結合されたＶβ１７上のエピトープと重複するＶβ１７上のエピトープに結合するＶβ１７抗体が提供される。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７抗体は、三重特異性抗体である。

【０２７６】

別の態様では、Ｖβ１７への結合についてＶβ１７リファレンス抗体と競合する抗体が提供される。別の態様では、Ｖβ１７リファレンス抗体と同じＶβ１７エピトープに結合するＶβ１７抗体が提供される。別の態様では、Ｖβ１７リファレンス抗体によって結合されたＶβ１７上のエピトープと重複するＶβ１７上のエピトープに結合するＶβ１７抗体が提供される。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＨを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＶβ１７リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｈｏｔ

ｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。ある特定の実施形態では、抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、二重特異性抗体である。ある特定の実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７リファレンス抗体は、三重特異性抗体である。

【０２７７】

別の態様では、ＣＤ２８への結合について本明細書に記載のＣＤ２８抗体のいずれかと競合する抗体が本明細書に提供される。別の態様では、本明細書に記載のＣＤ２８抗体のいずれかと同じエピトープに結合する抗体が本明細書に提供される。別の態様では、本明細書に記載のＣＤ２８抗体によって結合されたＣＤ２８上のエピトープと重複するＣＤ２８上のエピトープに結合するＣＤ２８抗体が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、及びＶＨ ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、ＶＨ ＣＤＲ３、ＶＬ ＣＤＲ１、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。ある特定の実施形態では、ＣＤ２８抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８抗体は、三重特異性抗体である。

【０２７８】

別の態様では、ＣＤ２８への結合についてＣＤ２８リファレンス抗体と競合する抗体が提供される。別の態様では、ＣＤ２８リファレンス抗体と同じＣＤ２８エピトープに結合するＣＤ２８抗体が提供される。別の態様では、ＣＤ２８リファレンス抗体によって結合されたＣＤ２８上のエピトープと重複するＣＤ２８上のエピトープに結合するＣＤ２８抗体が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ ＣＤＲ１、ＶＨ ＣＤＲ２、及びＶＨ ＣＤ

Ｒ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、本明細書に提供されるＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｋａｂａｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＡｂＭ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３アミノ酸配列は、ＩＭＧＴ付番システムに従う。ある特定の実施形態では、抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、二重特異性抗体である。ある特定の実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、多重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８リファレンス抗体は、三重特異性抗体である。

【０２７９】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、本明細書で提供される三重特異性抗体の免疫エフェクター特性は、当業者に既知の技術によりＦｃを改変することによってエンハンス又はサイレンシングさせることができる。例えば、Ｆｃエフェクター機能、例えば、Ｃｌｑ結合、補体依存性細胞傷害性（complement dependent cytotoxicity、ＣＤＣ）、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞媒介性貪食（antibody-dependent cell-mediated phagocytosis、ＡＤＣＰ）、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体、ＢＣＲ）のダウンレギュレーションなどが、これらの活性を担うＦｃ中の残基を改変することにより提供され、かつ／又は制御され得る。

【０２８０】

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」又は「ＡＤＣＣ」は、Ｆｃ受容体（Fc receptor、ＦｃＲ）を発現する非特異的細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（Natural Killer、ＮＫ）細胞、好中球、及びマクロファージ）が標的細胞上に結合した抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす、細胞が媒介する反応を指す。

【０２８１】

ＡＤＣＣを誘導する抗体の能力は、そのオリゴ糖成分を操作することにより増強され得る。ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ３は、Ａｓｎ２９７においてＮ－グリコシル化される。ここで、グリカンの大部分は、公知の二分岐Ｇ０、Ｇ０Ｆ、Ｇ１、Ｇ１Ｆ、Ｇ２、又はＧ２Ｆの形態である。遺伝子操作されていないＣＨＯ細胞により生成される抗体は、典型的には、少なくとも約８５％のグリカンフコース含量を有する。Ｆｃ領域に結合した二分岐の複雑なタイプのオリゴ糖からコアフコースを除去すると、抗原結合もＣＤＣ活性も変化させることなく、改善されたＦｃγＲＩＩＩａ結合を介して抗体のＡＤＣＣが増強される。こ

のようなＡｂは、二分岐の複雑なタイプのＦｃオリゴ糖を有する、比較的高度に脱フコシル化された抗体の発現を成功させることが報告されている様々な方法、例えば、培養浸透圧の制御（Ｋｏｎｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　６４：２４９－６５，２０１２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株Ｌｅｃ１３の適用（Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７７：２６７３３－２６７４０，２００２）、宿主細胞株としてのバリアントＣＨＯ株ＥＢ６６の適用（Ｏｌｉｖｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＭＡｂｓ；２（４），２０１０；印刷に先立つ電子公開、ＰＭＩＤ：２０５６２５８２）、宿主細胞株としてのラットハイブリドーマ細胞株ＹＢ２／０の適用（Ｓｈｉｎｋａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７８：３４６６－３４７３，２００３）、α－１，６－フコシルトランスフェラーゼ（ＦＵＴ８）遺伝子に対して特異的な低分子干渉ＲＮＡの導入（Ｍｏｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ８８：９０１－９０８，２００４）、又はβ－１，４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ及びゴルジα－マンノシダーゼＩＩ若しくは強力なアルファ－マンノシダーゼＩ阻害剤であるキフネンシンの共発現（Ｆｅｒｒａｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８１：５０３２－５０３６，２００６、Ｆｅｒｒａｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ　９３：８５１－８６１，２００６；Ｘｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｅｎｇ　９９：６５２－６５，２００８）を使用して達成され得る。

【０２８２】

別の特定の態様によれば、本発明は、単離されたＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに関し、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントがキメラである。

【０２８３】

別の特定の態様によれば、本発明は、単離されたＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに関し、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントが、ヒトであるか、又はヒト化されている。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＴＡＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体である。

【０２８４】

別の一般的な態様では、本発明は、単離されたヒト化Ｖβ１７×ＣＤ２８二重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。

【０２８５】

ある特定の実施形態では、単離されたヒト化抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２８のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、好ましくは９０％、より好ましくは９５％以上、例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ヒト化Ｖβ１７モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号２８のアミノ酸配列を含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ヒトである。他の実施形態では、第１の結合ドメイン及び第２の結合ドメインの両方が、ヒトである。他の実施形態では、第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインのは、ヒトである。他の実施形態では、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒトである。他の実施形態では、第１の結合ドメイン、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒトである。いくつかの実施形態では、第１の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第２の結合ドメインは、ヒト化されている。いくつかの実施形態では、第３の結合ドメインは、ヒト化されている。他の実施形態では、第１の結合

ドメイン及び第２の結合ドメインは、ヒト化されている。他の実施形態では、第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。他の実施形態では、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。他の実施形態では、第１の結合ドメイン、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインは、ヒト化されている。他の実施形態では、第１の結合ドメインはヒトであり、かつ第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒト化されている。他の実施形態では、第２の結合ドメインはヒトであり、かつ第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒト化されている。他の実施形態では、第３の結合ドメインはヒトであり、かつ第２の結合ドメイン及び第１の結合ドメインはヒト化されている。他の実施形態では、第１の結合ドメインはヒト化されており、かつ第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒトである。他の実施形態では、第２の結合ドメインはヒト化されており、かつ第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインはヒトである。他の実施形態では、第３の結合ドメインはヒト化されており、かつ第２の結合ドメイン及び第１の結合ドメインはヒトである。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、ＩｇＧ抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ１抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ２抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ３抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧ抗体は、ＩｇＧ４抗体である。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、多価である。いくつかの実施形態では、三重特異性抗体は、少なくとも５つの抗原に結合することができる。

【０２８９】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される三重特異性抗体は、多重特異性抗体の一部である。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインを含み、かつがん抗原に結合する第２の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインと、がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８抗原に結合する第３の結合ドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインを含み、かつＴＡＡに結合する第２の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインと、ＴＡＡに結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８抗原に結合する第３の結合ドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインを含み、かつＢＣＭＡ抗原に結合する第２の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインと、ＢＣＭＡ抗原に結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８抗原に結合する第３の結合ドメインと、を含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインを含み、かつＰＳＭＡ抗原に結合する第２の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書に提供されるように、Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインと、ＰＳＭＡ抗原に結合する第２の結合ドメインと、ＣＤ２８抗原に結合する第３の結合ドメインと、を含む。本明細書に提供される様々な抗体のいくつかの実施形態では、抗体は、所与の抗原のエピトープに結合する。

【０２９０】

また、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする単離された核酸も提供される。また、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする単離された核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に開示される単離された核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。

【０２９１】
ある特定の態様では、本明細書に提供されるＶβ１７に結合する抗体をコードする核酸が提供される。また、本明細書に提供されるＶβ１７に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるＶβ１７に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。また、本明細書に提供されるＶβ１７に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットも提供される。ある特定の態様では、本明細書に提供されるＢＣＭＡに結合する抗体をコードする核酸が提供される。また、本明細書に提供されるＢＣＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるＢＣＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。また、本明細書に提供されるＢＣＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットも提供される。ある特定の態様では、本明細書に提供されるＰＳＭＡに結合する抗体をコードする核酸が提供される。また、本明細書に提供されるＰＳＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるＰＳＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。また、本明細書に提供されるＰＳＭＡに結合する抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットも提供される。ある特定の態様では、本明細書に提供されるＣＤ２８に結合する抗体をコードする核酸が提供される。また、本明細書に提供されるＣＤ２８に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるＣＤ２８に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。また、本明細書に提供されるＣＤ２８に結合する抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットも提供される。
【０２９２】
また、本明細書に提供されるように、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体をコードする核酸も提供される。また、本明細書に提供される、Ｖβ１７、がん抗原及びＣＤ２８に結合する三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるように、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体をコードする核酸も提供される。また、本明細書に提供される、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ及びＣＤ２８に結合する三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、本明細書に提供されるように、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体をコードする核酸も提供される。また、本明細書に提供される、Ｖβ１７、ＰＳＭＡ及びＣＤ２８に結合する三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターも提供される。また、提供される三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞も提供される。また、提供される三重特異性抗体をコードする核酸を含むベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キットも提供される。
【０２９３】
一般的な態様では、本発明は、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする単離された核酸に関する。タンパク質のアミノ酸配列を変えることなく、タンパク質のコード配列を変更する（例えば、置換する、欠失させる、挿入するなど）ことができることが、当業者には理解されるであろう。したがって、タンパク質のアミノ酸配列を変化させることなく、本明細書で提供される三重特異性抗体をコードする核酸配列を変化させることができることが、当業者には理解されるであろう。
【０２９４】
別の一般的な態様では、本発明は、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする単離された核酸を含むベクターに関する。本開示を考慮し

て、当業者に既知である任意のベクター、例えばプラスミド、コスミド、ファージベクター、又はウイルスベクターなどを使用することができる。いくつかの実施形態では、ベクターは、例えばプラスミドなどの組換え発現ベクターである。ベクターは、例えば、プロモータ、リボソーム結合エレメント、ターミネータ、エンハンサ、選択マーカー、及び複製起点という、発現ベクターの従来の機能を確立するための任意のエレメントを含むことができる。プロモータは、常時発現型、誘導型、又は再形成可能なプロモータであり得る。細胞に核酸を送達することができる多数の発現ベクターが当該技術分野において既知であり、細胞内で抗体又はその抗原結合断片を生成するために、本明細書で使用することができる。従来のクローニング技術又は人工遺伝子合成を使用して、本明細書に提供される実施形態による組換え発現ベクターを生成することができる。このような技術は、本開示の観点から、当業者に周知である。

【０２９５】

別の一般的な態様では、本発明は、本明細書に提供される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする単離された核酸を含む宿主細胞に関する。本開示の観点から、当業者に既知である任意の宿主細胞を、本明細書に提供される抗体又はその抗原結合フラグメントの組換え発現に使用することができる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、大腸菌ＴＧ１若しくはＢＬ２１細胞（例えば、ｓｃＦｖ又はＦａｂ抗体の発現の場合）、ＣＨＯ－ＤＧ４４若しくはＣＨＯ－Ｋ１細胞、又はＨＥＫ２９３細胞（例えば、完全長ＩｇＧ抗体の発現の場合）である。特定の実施形態によれば、組換え発現ベクターは、組換え核酸が効果的に発現するように宿主細胞ゲノムに安定的に組み込まれる、化学的トランスフェクション、熱ショック、又はエレクトロポレーションなどの従来の方法によって宿主細胞に形質転換される。

【０２９６】

別の一般的な態様では、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを製造する方法が提供される。本方法は、三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする核酸を含む細胞を、本明細書に開示される三重特異性又はその抗原結合フラグメントを生成する条件下で培養することと、細胞又は細胞培養物（例えば、上清）から抗体又はその抗原結合フラグメントを回収することと、を含む。発現した抗体又はその抗原結合フラグメントを細胞から収集し、当該技術分野において公知の従来の技術に従って、そして、本明細書に記載のとおり精製することができる。

【０２９７】

また、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを製造する方法も提供される。本方法は、三重特異性抗体の２つの重鎖及び２つの軽鎖をコードする核酸を含む細胞を、重鎖及び軽鎖又はその抗原結合フラグメントを産生する条件下で培養することと、三重特異性抗体の重鎖及び軽鎖又はその抗原結合フラグメントを細胞又は培養物から回収することと、を含み得る。三重特異性抗体の重鎖及び軽鎖の収集に続いて、重鎖及び軽鎖対は、自己集合を可能にするのに好適な条件で混合され、その後、自己集合した三重特異性抗体が収集される。

【０２９８】

医薬組成物

別の一般的な態様では、本発明は、本明細書に提供される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物に関する。また、本明細書に提供されるＶβ１７に結合する抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供される。また、本明細書に提供されるがん抗原に結合する抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供される。また、本明細書に提供されるＢＣＭＡに結合する抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供される。また、本明細書に提供されるＰＳＭＡに結合する抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供される。また、本明細書に提供されるＣＤ２８に結合する抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物も提供される。また、医薬組成物を製造する方法であって、抗体を薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物を

得ることを含む、方法も提供される。別の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が本明細書に提供される。別の態様では、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が本明細書に提供される。本明細書に提供される三重特異性抗体のいずれも、医薬組成物において企図される。本明細書で使用するとき、用語「医薬組成物」は、薬学的に許容される担体と一緒に本明細書に提供される抗体を含む製造物を意味する。本明細書に提供される抗体及びそれを含む組成物は、本明細書で言及される治療用途のための医薬の製造においても有用である。

【０２９９】

また、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物、例えば、緩衝組成物又は精製組成物などを製造する方法も提供される。例えば、本方法は、三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを、三重特異性抗体の保存及び使用に許容される緩衝液と組み合わせることを含み得る。

【０３００】

本明細書で使用するとき、用語「担体」は、任意の賦形剤、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、油、脂質、脂質含有小胞、ミクロスフェア、リポソーム封入体、又は医薬製剤で使用するための当該技術分野において周知である他の材料を指す。担体、賦形剤又は希釈剤の特性は、特定の用途の投与経路によって決まる点は理解されよう。本明細書で使用するとき、用語「薬学的に許容される担体」は、本発明による組成物の効果にも本明細書で提供される組成物の生物活性にも干渉しない無毒性材料を指す。特定の実施形態によれば、本開示を考慮して、抗体の医薬組成物での使用に好適ないずれの薬学的に許容される担体も、本明細書で使用され得る。

【０３０１】

薬学的に許容される担体を有する医薬的活性成分の製剤は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（例えば２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００５）及びそれ以降の任意の改訂版）にあるように、当該技術分野において既知である。追加成分の非限定的な例としては、緩衝剤、希釈剤、溶媒、張度調節剤、防腐剤、安定剤、及びキレート剤が挙げられる。１つ又は２つ以上の薬学的に許容される担体が、本明細書に提供される医薬組成物の製剤化において使用され得る。

【０３０２】

本発明の一実施形態では、医薬組成物は液体製剤である。液体製剤の好ましい例は、水性製剤、すなわち、水を含む製剤である。液体製剤は、溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ゲルなどを含んでいてよい。水性製剤は、典型的には、少なくとも５０重量％の水、又は少なくとも６０重量％、７０重量％、７５重量％、８０重量％、８５重量％、９０重量％、又は少なくとも９５重量％の水を含む。

【０３０３】

一実施形態では、医薬組成物は、例えば、注射デバイス（例えば、シリンジ又は注入ポンプ）を介して注射することができる注射液として製剤化され得る。注射は、例えば、皮下に、筋肉内に、腹腔内に、硝子体内に、又は静脈内に送達され得る。

【０３０４】

別の実施形態では、医薬組成物は、そのまま使用することができるか、又は医師若しくは患者が使用前に溶媒及び／若しくは希釈剤を加える固体製剤、例えば、凍結乾燥又は噴霧乾燥組成物である。固体剤形としては、圧縮錠剤及び／又はコーティング錠剤などの錠剤、並びにカプセル剤（例えば、硬又は軟ゼラチンカプセル）を挙げることができる。医

薬組成物はまた、例えば、サッシェ、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ、又は再構成用の粉末の形態であってもよい。

【０３０５】

剤形は即時放出であってもよく、その場合、水溶性若しくは水分散性担体を含んでいてよく、又は剤形は遅延放出、持続放出、若しくは調節放出であってもよく、その場合、胃腸管若しくは皮下における剤形の溶解速度を制御する非水溶性ポリマーを含んでいてよい。

【０３０６】

他の実施形態では、医薬組成物は、鼻腔内に、口内に、又は舌下に送達され得る。

【０３０７】

水性製剤のｐＨは、ｐＨ３～ｐＨ１０であり得る。本明細書で提供される一実施形態では、製剤のｐＨは、約７．０～約９．５である。本明細書で提供される別の実施形態では、製剤のｐＨは、約３．０～約７．０である。

【０３０８】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、緩衝剤を含む。緩衝剤の非限定的な例としては、アルギニン、アスパラギン酸、ビシン、シトレート、リン酸一水素二ナトリウム、フマル酸、グリシン、グリシルグリシン、ヒスチジン、リジン、マレイン酸、リンゴ酸、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、コハク酸塩、酒石酸、トリシン、及びトリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、及びこれらの混合物が挙げられる。緩衝剤は、個々に又は全体に、約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定の緩衝剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替実施形態を構成する。

【０３０９】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、防腐剤を含む。防腐剤の非限定的な例としては、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブロノポール、ブチル４－ヒドロキシベンゾエート、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロヘキシジン、クロルフェネシン、ｏ－クレゾール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、エチル４－ヒドロキシベンゾエート、イミド尿素、メチル４－ヒドロキシベンゾエート、フェノール、２－フェノキシエタノール、２－フェニルエタノール、プロピル４－ヒドロキシベンゾエート、デヒドロ酢酸ナトリウム、チオメロサール、及びこれらの混合物が挙げられる。防腐剤は、個々に又は全体に、約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定の防腐剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替実施形態を構成する。

【０３１０】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、等張剤を含む。等張剤の非限定的な例としては、塩（塩化ナトリウムなど）、アミノ酸（グリシン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、及びスレオニンなど）、アルジトール（グリセロール、１，２－プロパンジオールプロピレングリコールなど）、１，３－プロパンジオール、及び１，３－ブタンジオール）、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００）、並びにこれらの混合物が挙げられる。等張剤の別の例としては、糖が挙げられる。糖の非限定的な例は、例えば、フルクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、アルファ及びベータ－ＨＰＣＤ、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、並びにカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む、単糖類、二糖類、若しくは多糖類、又は水溶性グリカンを含み得る。等張剤の別の例は、糖アルコールであり、用語「糖アルコール」は、少なくとも１つの－ＯＨ基を有するＣ（４～８）炭化水素として定義される。糖アルコールの非限定的な例としては、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、ガラクチトール、ズルシトール、キシリトール、及びアラビトールが挙げられる。等張剤は、個々に又は全体に、約０

．０１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定の等張剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替を構成する。

【０３１１】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、キレート剤を含む。キレート剤の非限定的な例としては、クエン酸、アスパラギン酸、エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid、ＥＤＴＡ）の塩、及びこれらの混合物が挙げられる。キレート剤は、個々に又は全体に、約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これらの具体的なキレート剤の各１つを含む医薬組成物は、本発明の代替実施形態を構成する。

【０３１２】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、安定剤を含む。安定剤の非限定的な例としては、１つ若しくは２つ以上の凝集阻害剤、１つ若しくは２つ以上の酸化阻害剤、１つ若しくは２つ以上の界面活性剤、及び／又は、１つ若しくは２つ以上のプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。

【０３１３】

本明細書で提供される別の実施形態では、医薬組成物は、安定剤を含み、当該安定剤は、カルボキシ／ヒドロキシセルロース及びその誘導体（ＨＰＣ、ＨＰＣ－ＳＬ、ＨＰＣ－Ｌ、及びＨＰＭＣなど）、シクロデキストリン、２－メチルチオエタノール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ３３５０など）、ポリビニルアルコール（polyvinyl alcohol、ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン、塩（塩化ナトリウムなど）、硫黄含有物質（例えばモノチオグリセロール）、又はチオグリコール酸である。安定剤は、個々に又は全体に、約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定の安定剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替実施形態を構成する。

【０３１４】

本明細書で提供される更なる実施形態では、医薬組成物は、１つ若しくは２つ以上の界面活性剤、好ましくは１つの界面活性剤、少なくとも１つの界面活性剤、又は２つの異なる界面活性剤を含む。用語「界面活性剤」は、水溶性（親水性）部分及び脂溶性（親油性）部分から構成される任意の分子又はイオンを指す。界面活性剤は、例えば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、及び／又は双性界面活性剤からなる群から選択され得る。界面活性剤は、個々に又は全体に、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定の界面活性剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替実施形態を構成する。

【０３１５】

本明細書で提供される更なる実施形態では、医薬組成物は、１つ又は２つ以上のプロテアーゼ阻害剤、例えば、ＥＤＴＡ、及び／又はベンズアミジン塩酸（ＨＣｌ）などを含む。プロテアーゼ阻害剤は、個々に又は全体に、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌの濃度で存在し得る。これら特定のプロテアーゼ阻害剤の各１つを含む医薬組成物は、本明細書で提供される代替実施形態を構成する。

【０３１６】

別の一般的な態様では、本発明は、本明細書に開示される三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、医薬組成物を製造する方法であって、三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物を得ることを含む、方法に関する。

【０３１７】

使用方法

別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、ＣＤ２８を発現

するＴ細胞を活性化する方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、ＣＤ２８を発現する対照Ｔ細胞と比較して、サイトカイン発現の増加をもたらす。

【０３１８】

別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を不活性化する方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、ＣＤ２８を発現するＴ細胞を不活性化する方法が本明細書に提供される。

【０３１９】

別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の活性化をブロックする方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の活性化をブロックする方法が本明細書に提供される。

【０３２０】

別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の活性化を調節する方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の活性化を調節する方法が本明細書に提供される。

【０３２１】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を標的細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける。別の態様では、ＣＤ２８を発現するＴ細胞を標的細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける。別の態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞を標的細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける。

【０３２２】

また、標的細胞の表面上のがん抗原を標的化する方法であって、標的細胞を本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに曝露することを含む、方法も提供される。また、標的細胞の表面上のがん抗原を標的化する方法であって、標的細胞を本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に曝露することを含む、方法も提供される。

【０３２３】

一実施形態では、Ｖβ１７ｘＣＤ２８三重特異性抗体は、がん抗原に更に結合する。ある特定の実施形態では、がん抗原は、ＴＡＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、標的細胞は、がん細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞がん細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、前立腺細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、前立腺がん細胞である。

【０３２４】

Ｖβ１７、がん抗原及び／又はＣＤ２８に結合する三重特異性抗体及びその抗原結合フラグメントの機能的活性は、当該技術分野において既知の方法により、かつ本明細書に記載されるとおり特性評価され得る。Ｖβ１７、がん抗原及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価する方法としては、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、及びＯｃｔｅｔＲｅｄ分析を含む親和性及び特異性アッセイ；ＦＡＣＳによる標的細胞に対する抗体の結合を検出する結合アッセイ；Ｔ細胞上のＶβ１７、標的細胞上のが

ん抗原、標的細胞上のＣＤ２８及び／又はＴ細胞上のＣＤ２８への抗体の結合を検出するための結合アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態によれば、Ｖβ１７、がん抗原／及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価するための方法としては、以下に記載するものが挙げられる。

【０３２５】

また、Ｖβ１７発現Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける方法も提供される。また、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける方法も提供される。また、Ｖβ１７発現及びＣＤ２８発現Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、Ｖβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントが、Ｔ細胞を標的細胞に方向付ける。

【０３２６】

また、標的細胞の成長又は増殖を阻害するための方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現Ｔ細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、標的細胞をＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、標的細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、標的細胞をＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、標的細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、標的細胞をＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、標的細胞の成長又は増殖を阻害する。

【０３２７】

別の態様では、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、対象におけるがん細胞を排除するための方法が本明細書に提供される。

【０３２８】

別の一般的な態様では、本発明は、疾患又は障害の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、本明細書に開示される三重特異性抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、対象におけるがん抗原を発現する標的細胞を排除するか、又はがん抗原を発現する標的細胞によって全て若しくは部分的に引き起こされる疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７、ＣＤ２８、及びがん抗原に結合する。

【０３２９】

本明細書に提供される実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本明細書に提供されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。

【０３３０】

一実施形態では、Ｖβ１７ｘＣＤ２８三重特異性抗体は、がん抗原に更に結合する。ある特定の実施形態では、がん抗原は、ＴＡＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、標的細胞は、がん細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｂ細胞がん細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、前立腺細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、前立腺がん細胞である。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、がん細胞は、副腎がん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀

胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、妊娠性絨毛性、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、洞がん、皮膚がん、軟部組織肉腫脊髄がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、子宮内膜がん、膣がん、又は外陰部がんの細胞である。いくつかの実施形態では、がんは、副腎がん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、妊娠性絨毛性、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、洞がん、皮膚がん、軟部組織肉腫脊髄がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、子宮内膜がん、膣がん、又は外陰部がんである。いくつかの実施形態では、がんは、副腎がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肛門がんである。いくつかの実施形態では、がんは、虫垂がんである。いくつかの実施形態では、がんは、胆管がんである。いくつかの実施形態では、がんは、膀胱がんである。いくつかの実施形態では、がんは、骨がんである。いくつかの実施形態では、がんは、脳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、食道がんである。いくつかの実施形態では、がんは、胆嚢がんである。いくつかの実施形態では、がんは、妊娠性絨毛性である。いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、がんは、ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓がんである。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、肝臓がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫である。いくつかの実施形態では、がんは、中皮腫である。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、口腔がんである。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣がんである。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓がんである。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、洞がんである。いくつかの実施形態では、がんは、皮膚がんである。いくつかの実施形態では、がんは、軟部組織肉腫脊髄がんである。いくつかの実施形態では、がんは、胃がんである。いくつかの実施形態では、がんは、精巣がんである。いくつかの実施形態では、がんは、咽頭がんである。いくつかの実施形態では、がんは、甲状腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、子宮がん子宮内膜がんである。いくつかの実施形態では、がんは、膣がんである。いくつかの実施形態では、がんは、外陰部がんである。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、副腎がんは、副腎皮質性がん腫（ＡＣＣ）、副腎皮質がん、褐色細胞腫、又は神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態では、肛門がんは、扁平上皮細胞がん腫、総排泄腔がん腫、腺がん腫、基底細胞がん腫、又は黒色腫である。いくつかの実施形態では、虫垂がんは、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）、粘液性腺がん腫、杯細胞カルチノイド、腸型腺がん腫、又は印環細胞腺がん腫である。いくつかの実施形態では、胆管がんは、肝外胆管がん、腺がん腫、肝門部胆管がん、肝門部領域胆管がん、遠位胆管がん、又は肝内胆管がんである。いくつかの実施形態では、膀胱がんは、移行細胞がん腫（ＴＣＣ）、乳頭状がん腫、扁平がん腫、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、小細胞がん腫、又は肉腫である。いくつかの実施形態では、骨がんは、原発性骨がん、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、骨の巨細胞腫瘍、脊索腫、又は転移性骨がんである。いくつかの実施形態では、脳がんは、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、上衣腫、乏突起膠腫、混合神経膠腫、下垂体がん、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、松果体部腫瘍、髄芽腫、又は原発性ＣＮＳリンパ腫である。いくつかの実施

形態では、乳がんは、乳腺がん腫、侵襲性乳がん、非侵襲性乳がん、乳肉腫、化生性がん腫、腺嚢がん腫、葉状腫瘍、血管肉腫、ＨＥＲ２陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、又は炎症性乳がんである。いくつかの実施形態では、子宮頸がんは、扁平上皮細胞がん腫又は腺がん腫である。いくつかの実施形態では、結腸直腸がんは、結腸直腸腺がん腫、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、カルチノイド腫瘍、粘液性腺がん腫、印環細胞腺がん腫、消化管カルチノイド腫瘍、又は黒色腫である。いくつかの実施形態では、食道がんは、腺がん腫又は扁平上皮細胞がん腫である。いくつかの実施形態では、胆嚢がんは、腺がん腫、乳頭状腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、扁平上皮細胞がん腫、小細胞がん腫、又は肉腫である。いくつかの実施形態では、妊娠性絨毛性疾患（ＧＴＤ）は、胞状奇胎、妊娠性絨毛性新生物（ＧＴＮ）、絨毛がん腫、胎盤部トロホブラスト腫瘍（ＰＳＴＴ）、又は類上皮性トロホブラスト腫瘍（ＥＴＴ）である。いくつかの実施形態では、頭頸部がんは、喉頭がん、鼻咽頭がん、下咽頭がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、唾液腺がん、口腔がん、中咽頭がん、又は扁桃がんである。いくつかの実施形態では、ホジキンリンパ腫は、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型、又は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（ＮＬＰＨＬ）である。いくつかの実施形態では、腸がんは、小腸がん（small intestine cancer）、小腸がん（small bowel cancer）、腺がん腫、肉腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、又はリンパ腫である。いくつかの実施形態では、腎臓がんは、腎細胞がん（ＲＣＣ）、明細胞ＲＣＣ、乳頭状ＲＣＣ、嫌色素性ＲＣＣ、集合管ＲＣＣ、未分類ＲＣＣ、移行細胞がん、尿路上皮がん、腎盂がん腫、又は腎肉腫である。いくつかの実施形態では、白血病は、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、ヘアリーセル白血病（ＨＣＬ）、又は骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）である。特定の実施形態では、白血病は、ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、肝臓がんは、肝細胞がん腫（ＨＣＣ）、線維層板型ＨＣＣ、胆管細胞がん腫、血管肉腫、又は肝転移である。いくつかの実施形態では、肺がんは、小細胞肺がん、小細胞がん腫、複合型小細胞がん腫、非小細胞肺がん、肺腺がん腫、扁平上皮細胞肺がん、大細胞未分化型がん腫、肺結節、転移性肺がん、腺扁平上皮がん腫、大細胞神経内分泌がん腫、唾液腺型肺がん腫、肺カルチノイド、中皮腫、肺の肉腫様がん腫、又は悪性顆粒細胞肺腫瘍である。いくつかの実施形態では、黒色腫は、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、末端黒子型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、無色素性黒色腫、線維形成性黒色腫、眼黒色腫、又は転移性黒色腫である。いくつかの実施形態では、中皮腫は、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、又は精巣中皮腫である。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫は、活動型又はくすぶり型の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、神経内分泌腫瘍は、消化管神経内分泌腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、又は肺神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、未分化大細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、前駆Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病（ＡＴＬＬ）、ヘアリーセル白血病、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫、ナチュラルキラー細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、アリベール－バザン症候群、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、全身性ＡＬＣＬ、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、又は肝脾ガンマ／デルタＴ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、口腔がんは、扁平上皮細胞がん腫、疣状がん腫、小唾液腺がん腫、リンパ腫、良性口腔腫瘍、好酸球性肉芽腫、線維腫、顆粒細胞腫瘍、角化棘細胞腫、平滑筋腫、骨軟骨腫

、脂肪腫、シュワン細胞腫、神経線維腫、乳頭腫、尖圭コンジローマ、疣贅型黄色腫、化膿性肉芽腫、横紋筋腫、歯原性腫瘍、白板症、紅板症、扁平上皮細胞口唇がん、基底細胞口唇がん、口がん、歯肉がん、又は舌がんである。いくつかの実施形態では、卵巣がんは、卵巣上皮がん、粘液性上皮卵巣がん、子宮内膜上皮卵巣がん、明細胞上皮卵巣がん、未分化型上皮卵巣がん、卵巣低悪性度腫瘍、原発性腹膜がん、卵管がん、胚細胞腫瘍、奇形腫、未分化卵巣胚細胞がん、内胚葉洞腫瘍、性索間質性腫瘍、性索性腺間質腫瘍、卵巣間質腫瘍、顆粒膜細胞腫瘍、顆粒膜卵胞膜腫瘍、セルトリ－ライディッヒ腫瘍、卵巣肉腫、卵巣がん肉腫、卵巣腺肉腫、卵巣平滑筋肉腫、卵巣線維肉腫、クルケンベルグ腫瘍、又は卵巣嚢胞である。いくつかの実施形態では、膵臓がんは、膵外分泌腺がん、膵内分泌腺がん、又は膵腺がん腫、膵島細胞腫瘍、又は神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、前立腺がんは、前立腺腺がん腫、前立腺肉腫、移行細胞がん腫、小細胞がん腫、又は神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、洞がんは、扁平上皮細胞がん腫、粘膜細胞がん腫、腺様嚢胞細胞がん腫、腺房細胞がん腫、副鼻腔未分化がん腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、上顎洞がん、篩骨洞がん、又は鼻咽頭がんである。いくつかの実施形態では、皮膚がんは、基底細胞がん、扁平上皮がん腫、黒色腫、メルケル細胞がん腫、カポジ肉腫（ＫＳ）、日光角化症、皮膚リンパ腫、又は角化棘細胞腫である。いくつかの実施形態では、軟部組織がんは、血管肉腫、皮膚線維肉腫、上皮性肉腫、ユーイング肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫（ＤＬ）、粘液性／円形細胞脂肪肉腫（ＭＲＣＬ）、高分化型脂肪肉腫（ＷＤＬ）、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫（ＲＭＳ）、又は滑膜肉腫である。いくつかの実施形態では、脊髄がんは、脊髄転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、胃がんは、胃腺がん腫、胃リンパ腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、胃カルチノイド腫瘍、Ｉ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、ＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、又はＩＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイドである。いくつかの実施形態では、精巣がんは、セミノーマ、非セミノーマ、胚性がん腫、卵黄嚢がん腫、絨毛がん腫、奇形腫、性腺間質腫瘍、ライディッヒ細胞腫瘍、又はセルトリ細胞腫瘍である。いくつかの実施形態では、咽頭がんは、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、肉腫、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん、喉頭がん、喉頭扁平上皮細胞がん、喉頭腺がん腫、リンパ上皮腫、紡錘細胞がん腫、疣状がん、未分化がん腫、又はリンパ節がんである。いくつかの実施形態では、甲状腺がんは、乳頭状がん腫、濾胞状がん腫、ハースル細胞がん腫、甲状腺髄様がん腫、又は未分化がん腫である。いくつかの実施形態では、子宮がんは、子宮内膜がん、子宮内膜腺がん腫、類子宮内膜がん腫、漿液性腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、子宮がん肉腫、子宮肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、又は未分化肉腫である。いくつかの実施形態では、膣がんは、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、黒色腫、又は肉腫である。いくつかの実施形態では、外陰部がんは、扁平上皮細胞がん腫又は腺がん腫である。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、アンジオポエチン、ＢＣＭＡ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５（ＩＬ２－Ｒ）、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ１２３（ＩＬ－３Ｒ）、ｃＭＥＴ、ＤＬＬ／Ｎｏｔｃｈ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＧＦ、ＦＧＦ－Ｒ、ＧＤ２、ＨＥＲ２、メソテリン、ネクチン－４、ＰＤＧＦＲα、ＲＡＮＫＬ、ＳＬＡＭＦ７、ＴＲＯＰ２、ＶＥＧＦ、又はＶＥＧＦ－Ｒである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、アンジオポエチンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ１９である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ２０である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ２２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ２５（ＩＬ２－Ｒ）である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ３０である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ３３である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ３７である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ３８である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ５２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ５６である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤ１２３（ＩＬ－３Ｒ）である

。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ｃＭＥＴである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＤＬＬ／Ｎｏｔｃｈである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＥＧＦＲである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＥｐＣＡＭである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＦＧＦである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＦＧＦ－Ｒである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＧＤ２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＨＥＲ２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、メソテリンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ネクチン－４である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＤＧＦＲαである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＲＡＮＫＬである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＳＬＡＭＦ７である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＴＲＯＰ２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＶＥＧＦである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＶＥＧＦ－Ｒである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＫＬＫ２である。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＥＡ、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２、ＨＰＶ　Ｅ６、ＨＰＶ　Ｅ７、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化クロリドチャネル２、サイクリン－Ｂ１、９Ｄ７、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン、ＢＡＧＥファミリー抗原、ＣＡＧＥファミリー抗原、ＧＡＧＥファミリー抗原、ＭＡＧＥファミリー抗原、ＳＡＧＥファミリー抗原、ＸＡＧＥファミリー抗原、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ、ＳＳＸ－２、Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＲＴ－１、Ｇｐ１００、ｐｍｅｌ１７、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、Ｐ．ポリペプチド、ＭＣ１Ｒ、前立腺特異的抗原、β－カテニン、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＣＤＫ４、ＣＭＬ６６、フィブロネクチン、ＭＡＲＴ－２、ｐ５３、Ｒａｓ、ＴＧＦ－βＲＩＩ、又はＭＵＣ１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＥＡである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、未成熟ラミニン受容体である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＴＡＧ－７２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＨＰＶ　Ｅ６である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＨＰＶ　Ｅ７である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＩＮＧ－４である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、カルシウム活性化クロリドチャネル２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、サイクリン－Ｂ１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、９Ｄ７である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＥｐＣＡＭである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＥｐｈＡ３である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、Ｈｅｒ２／ｎｅｕである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、テロメラーゼである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、メソテリンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＳＡＰ－１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、サバイビンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＧＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＭＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＳＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＸＡＧＥファミリー抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＰＲＡＭＥである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＳＳＸ－２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、Ｍｅｌａｎ－Ａである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＭＡＲＴ－１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、Ｇｐ１００である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ｐｍｅｌ１７である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、チロシナーゼである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＴＲＰ－１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＴＲＰ－２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、Ｐ．ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＭＣ１Ｒである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、前立腺特異的抗原である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、β－カテニンである。いくつかの

実施形態では、がん抗原は、ＢＲＣＡ１である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＢＲＣＡ２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＤＫ４である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＣＭＬ６６である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、フィブロネクチンである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＭＡＲＴ－２である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ｐ５３である。いくつかの実施形態では、がん抗原は、Ｒａｓである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＴＧＦ－βＲＩＩである。いくつかの実施形態では、がん抗原は、ＭＵＣ１である。

【０３３５】

また、療法において使用するための本明細書に提供される三重特異性抗体も提供される。また、対象におけるがんを治療する方法において使用するための本明細書に提供される三重特異性抗体も提供される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、対象は、その治療を必要としている対象である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３３６】

本発明の実施形態によれば、記載されるＶβ１７ｘＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、保存又は使用のための緩衝組成物中に提供され得る。記載されるＶβ１７×ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの保存のために好適な緩衝液は、保存中の劣化を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの凝集を促進しないことによって、又は保存容器への接着を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの安定性を維持するのに役立つ。

【０３３７】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける。別の態様では、ＣＤ２８を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける。別の態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける。特定の実施形態では、がん細胞は、本明細書に提供されるがんの細胞である。

【０３３８】

また、がん細胞の表面上のがん抗原を標的化する方法であって、がん細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに曝露することを含む、方法も提供される。また、がん細胞の表面上の抗原を標的化する方法であって、がん細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に曝露することを含む、方法も提供される。

【０３３９】

Ｖβ１７、がん抗原及び／又はＣＤ２８に結合する三重特異性抗体及びその抗原結合フラグメントの機能的活性は、当該技術分野において既知の方法により、かつ本明細書に記載されるとおり特性評価され得る。Ｖβ１７、がん抗原及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価する方法としては、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、及びＯｃｔｅｔＲｅｄ分析を含む親和性及び特異性アッセイ；ＦＡＣＳによる標的細胞に対する抗体の結合を検出する結合アッセイ；Ｔ細胞上のＶβ１７、がん細胞上のがん抗原、がん細胞上のＣＤ２８及び／又はＴ細胞上のＣＤ２８への抗体の結合を検出するための結合アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態によれば、Ｖβ１７、抗原、及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価するための方法としては、以下に記載するものが挙げられる。

【０３４０】
また、Ｖβ１７発現Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける方法も提供される。また、ＣＤ２８発現Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける方法も提供される。また、Ｖβ１７発現及びＣＤ２８発現Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける。
【０３４１】
また、がん細胞の成長又は増殖を阻害するための方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含み、がん細胞を抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、がん細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含み、がん細胞を抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、がん細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、がん細胞を抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、がん細胞の成長又は増殖を阻害する。
【０３４２】
別の態様では、対象におけるがん細胞を排除するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。
【０３４３】
別の一般的な態様では、本発明は、疾患又は障害の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、本明細書に開示される単離された三重特異性抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、対象におけるがん抗原を発現するがん細胞を排除するか、又はがん抗原を発現するがん細胞によって全て若しくは部分的に引き起こされる疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７、ＣＤ２８、及びがん抗原に結合する。
【０３４４】
本明細書に提供される実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。
【０３４５】
本発明の実施形態によれば、記載される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、保存又は使用のための緩衝組成物中に提供され得る。記載される抗Ｖβ１７／抗がん抗原／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの保存のために好適な緩衝液は、保存中の劣化を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの凝集を促進しないことによって、又は保存容器への接着を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの安定性を維持するのに役立つ。
【０３４６】
ある特定の実施形態では、がん抗原は、腫瘍関連抗原である。ある特定の実施形態では

、がん抗原は、腫瘍特異性抗原である。ある特定の実施形態では、がん抗原は、ネオアンチゲンである。ある特定の実施形態では、がん抗原は、Ｂ細胞がん抗原である。ある特定の実施形態では、がん抗原は、ＢＣＭＡである。ある特定の実施形態では、がん抗原は、前立腺がん抗原である。ある特定の実施形態では、がん抗原は、ＰＳＭＡである。

【０３４７】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける。別の態様では、ＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける。別の態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける。

【０３４８】

また、Ｂ細胞の表面上のＢＣＭＡを標的化する方法であって、Ｂ細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに曝露することを含む、方法も提供される。また、Ｂ細胞の表面上の抗原を標的化する方法であって、Ｂ細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に曝露することを含む、方法も提供される。

【０３４９】

また、Ｂ細胞の表面上のＣＤ２８を標的化する方法であって、Ｂ細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに曝露することを含む、方法も提供される。また、Ｂ細胞の表面上の抗原を標的化する方法であって、Ｂ細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に曝露することを含む、方法も提供される。

【０３５０】

Ｖβ１７、ＢＣＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する三重特異性抗体及びその抗原結合フラグメントの機能的活性は、当該技術分野において既知の方法により、かつ本明細書に記載されるとおり特性評価され得る。Ｖβ１７、ＢＣＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価する方法としては、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、及びＯｃｔｅｔＲｅｄ分析を含む親和性及び特異性アッセイ、ＦＡＣＳによる標的細胞に対する抗体の結合を検出する結合アッセイ；Ｔ細胞上のＶβ１７、Ｂ細胞上のＢＣＭＡ、Ｂ細胞上のＣＤ２８及び／又はＴ細胞上のＣＤ２８への抗体の結合を検出するための結合アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態によれば、Ｖβ１７、ＢＣＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価するための方法としては、以下に記載するものが挙げられる。

【０３５１】

また、Ｖβ１７発現Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける方法も提供される。また、ＣＤ２８発現Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける方法も提供される。また、Ｖβ１７発現及びＣＤ２８発現Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける。

【０３５２】

また、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害するための方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７

発現Ｔ細胞を、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、Ｂ細胞を抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、Ｂ細胞を抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、Ｂ細胞を抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する。

【０３５３】

別の態様では、対象におけるＢ細胞を排除するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【０３５４】

別の一般的な態様では、本発明は、疾患又は障害の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、本明細書に開示される単離された三重特異性抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、対象におけるＢＣＭＡを発現するＢ細胞を排除するか、又はＢＣＭＡを発現するＢ細胞によって全て若しくは部分的に引き起こされる疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるＣＤ２８を発現するＢ細胞を排除するか、又はＣＤ２８を発現するＢ細胞によって全て若しくは部分的に引き起こされる疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要としている対象である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７、ＣＤ２８、及びＢＣＭＡに結合する。

【０３５５】

本明細書に提供される実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。

【０３５６】

本発明の実施形態によれば、記載される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、保存又は使用のための緩衝組成物中に提供され得る。記載される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの保存のために好適な緩衝液は、保存中の劣化を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの凝集を促進しないことによって、又は保存容器への接着を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの安定性を維持するのに役立つ。

【０３５７】

別の態様では、Ｖβ１７を発現するＴ細胞を前立腺細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける。別の態様では、ＣＤ２８を発現するＴ細胞を前立腺細胞に方向付ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける。別の態様では、Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞を前立腺細胞に方向付

ける方法であって、Ｔ細胞を本明細書に提供される三重特異性抗体と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、接触させることが、Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける。特定の実施形態では、前立腺細胞は前立腺がん細胞である。他のＰＳＭＡ発現細胞も企図される。

【０３５８】

また、前立腺細胞の表面上のＰＳＭＡを標的化する方法であって、前立腺細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントに曝露することを含む、方法も提供される。また、前立腺細胞の表面上の抗原を標的化する方法であって、前立腺細胞を本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に曝露することを含む、方法も提供される。

【０３５９】

Ｖβ１７、ＰＳＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する三重特異性抗体及びその抗原結合フラグメントの機能的活性は、当該技術分野において既知の方法により、かつ本明細書に記載されるとおり特性評価され得る。Ｖβ１７、ＰＳＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価する方法としては、Ｂｉａｃｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、及びＯｃｔｅｔＲｅｄ分析を含む親和性及び特異性アッセイ、ＦＡＣＳによる標的細胞に対する抗体の結合を検出する結合アッセイ；Ｔ細胞上のＶβ１７、前立腺細胞上のＰＳＭＡ、前立腺細胞上のＣＤ２８及び／又はＴ細胞上のＣＤ２８への抗体の結合を検出するための結合アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態によれば、Ｖβ１７、ＰＳＭＡ、及び／又はＣＤ２８に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを特性評価するための方法としては、以下に記載するものが挙げられる。

【０３６０】

また、Ｖβ１７発現Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける方法も提供される。また、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける方法も提供される。また、Ｖβ１７発現及びＣＤ２８発現Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントが、Ｔ細胞を前立腺細胞に方向付ける。

【０３６１】

また、前立腺細胞の成長又は増殖を阻害するための方法も提供される。本方法は、Ｖβ１７発現Ｔ細胞を、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、前立腺細胞を抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、前立腺細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、ＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、前立腺細胞を抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、前立腺細胞の成長又は増殖を阻害する。本方法は、Ｖβ１７発現及び／又はＣＤ２８発現Ｔ細胞を、本明細書で提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントと接触させることを含むことができ、前立腺細胞を抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの組成物と接触させることが、前立腺細胞の成長又は増殖を阻害する。

【０３６２】

別の態様では、対象における前立腺細胞を排除するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【０３６３】

別の一般的な態様では、本発明は、疾患又は障害の治療を必要としている対象におけるそれを治療する方法であって、本明細書に開示される単離された三重特異性抗体若しくは

その抗原結合フラグメント、又は医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、対象におけるＰＳＭＡを発現する前立腺細胞を排除するか、又はＰＳＭＡを発現する前立腺細胞によって全て若しくは部分的に引き起こされる疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に提供される三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、その方法を必要とする対象である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、三重特異性抗体は、Ｖβ１７、ＣＤ２８、及びＰＳＭＡに結合する。

【０３６４】

本明細書に提供される実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。

【０３６５】

本発明の実施形態によれば、記載される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントは、保存又は使用のための緩衝組成物中に提供され得る。記載される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体又はその抗原結合フラグメントの保存のために好適な緩衝液は、保存中の劣化を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの凝集を促進しないことによって、又は保存容器への接着を最小限に抑えることによって、抗体若しくは抗体フラグメントの安定性を維持するのに役立つ。

【０３６６】

本明細書で使用するとき、用語「有効量」は、対象において所望の生物学的又は医薬的応答を惹起する活性成分又は構成成分の量を指す。

【０３６７】

特定の実施形態によれば、有効量は、次の効果のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上を達成するのに十分な療法の量を指す：（ｉ）治療される疾患、障害若しくは病態又はそれに関連する症状の重症度を軽減又は改善すること、（ｉｉ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状の期間を短縮すること、（ｉｉｉ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状の進行を予防すること、（ｉｖ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状の退縮を生じさせること、（ｖ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状の進行又は発症を予防すること、（ｖｉ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状の再発を予防すること、（ｖｉｉ）治療される疾患、障害、若しくは状態、又はそれに関連する症状を有する対象の入院を減少させること、（ｖｉｉｉ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状を有する対象の入院期間を短縮させること、（ｉｘ）治療される疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状を有する対象の生存率を高めること、（ｘｉ）治療される対象の疾患、障害若しくは状態、又はそれに関連する症状を阻害又は軽減すること、及び／あるいは（ｘｉｉ）別の療法の予防又は治療効果を強化又は改善すること。

【０３６８】

有効量又は薬用量は、治療される疾患、障害、又は病態、投与手段、標的部位、対象の生理学的状態（例えば、年齢、体重、健康状態を含む）、対象がヒトであるか動物であるか、投与される他の医薬、及び処置が予防的なものであるか治療的なものであるか、などの様々な要因に従って異なり得る。治療用量は、安全性及び有効性を最適化するために最適に漸増される。

【０３６９】

特定の実施形態によれば、本明細書に記載される組成物は、対象への想定される投与経路に好適であるように製剤化される。例えば、本明細書に記載される組成物は、静脈内投与、皮下投与、又は筋肉内投与に好適であるように製剤化することができる。

【０３７０】

本明細書で使用するとき、用語「治療する（treat）」、「治療する（treating）」

、及び「治療（treatment）」は全て、がんに関連する少なくとも１つの測定可能な身体的パラメータの改善又は回復を指し、これは対象において必ずしも認識されるとは限らないが、対象において認識可能な場合もある。用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」はまた、疾患、障害、又は病態を退縮させる、その進行を防止する、又は少なくともその進行を遅らせることを指す場合もある。特定の実施形態では、「治療する（treat）」、「治療する（treating）」、及び「治療（treatment）」は、腫瘍若しくはより好ましくはがんなどの疾患、障害、若しくは病態に関連する１つ又は２つ以上の症状の緩和、進行若しくは発症の予防、又はその期間の短縮を指す。特定の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、疾患、障害、又は病態の再発の防止を指す。特定の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、疾患、障害、又は病態を有する対象の生存率の向上を指す。特定の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、対象における疾患、障害、又は病態の消失を指す。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＶβ１７ｘＣＤ２８三重特異性抗体は、補足療法と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるＶβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、補充療法と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるＶβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、補充療法と組み合わせて使用される。

【０３７２】

本明細書で使用するとき、対象への２種類又は３種類以上の療法の投与の文脈における用語「併用」は、２種類以上の療法の使用を指す。用語「併用」の使用は、療法を対象に投与する順序について限定しない。例えば、第１の療法（例えば、本明細書に記載される組成物）は、対象に第２の治療薬を投与する前（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、１６時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、又は１２週間前）に、同時に、又は後（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、１６時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、又は１２週間後）に投与してよい。

【０３７３】

本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｖβ１７発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、Ｖβ１７を発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７抗体と接触させることを含む、方法が提供される。本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、ＢＣＭＡ発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、ＢＣＭＡを発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＢＣＭＡ抗体と接触させることを含む、方法が提供される。本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、ＣＤ２８発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、ＣＤ２８を発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体と接触させることを含む、方法が提供される。ある特定の実施形態では、検出は、ＥＬＩＳＡによるものである。いくつかの実施形態では、検出は、ＦＡＣＳ分析によるものである。また、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８抗体と、使用説明書と、を含む、キットも提供される。

【０３７４】

本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、Ｖβ１７発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、Ｖβ１７を発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＶβ１７抗体と接触させることを含む、方法が提供される。本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ

／抗ＣＤ２８抗体は、ＰＳＭＡ発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、ＰＳＭＡを発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＰＳＭＡ抗体と接触させることを含む、方法が提供される。本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８抗体は、ＣＤ２８発現細胞を検出するための薬剤として使用されてもよい。したがって、別の方法では、ＣＤ２８を発現する細胞を検出する方法であって、細胞を、本明細書に提供されるＣＤ２８抗体と接触させることを含む、方法が提供される。ある特定の実施形態では、検出は、ＥＬＩＳＡによるものである。いくつかの実施形態では、検出は、ＦＡＣＳ分析によるものである。また、本明細書に提供される抗Ｖβ１７／抗ＰＳＭＡ／抗ＣＤ２８抗体と、使用説明書と、を含む、キットも提供される。

【０３７５】

例示的な抗体は、本明細書並びに実施例、表、図及び配列表に提供される。

【０３７６】

実施形態

本発明は、以下の非限定的な実施形態を提供する。

【０３７７】

第１の組の実施形態では、以下が提供される。

Ａ１．三重特異性抗体であって、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体。

Ａ２．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号５１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。

Ａ３．抗体が、

配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号７７のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号７８のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ２に記載の三重特異性抗体。

Ａ４．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号５４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号５５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号５８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。

Ａ５．抗体が、

配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号７９のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号８０のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ４に記載の三重特異性抗体。

Ａ６．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号５９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。

Ａ７．抗体が、

配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ６に記載の三重特異性抗体。
Ａ８．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号６４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号６５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号６６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号６８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。
Ａ９．抗体が、
配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨ、
配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ８に記載の三重特異性抗体。
Ａ１０．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号７０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号４９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号７２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。
Ａ１１．抗体が、
配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨ、
配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ１０に記載の三重特異性抗体。
Ａ１２．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号４８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号５６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号７６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。
Ａ１３．抗体が、
配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨ、
配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ１２に記載の三重特異性抗体。
Ａ１４．第１の結合ドメインが、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号６６６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１に記載の三重特異性抗体。
Ａ１５．抗体が、
配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨ、
配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ１４に記載の三重特異性抗体。
Ａ１６．Ｖβ１７が、Ｔ細胞の表面上に存在する、実施形態Ａ１～Ａ１５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ１７．第２の結合ドメインが、（ｉ）配列番号８９のアミノ酸配列を有するＶＨ　Ｃ

ＤＲ１、配列番号９０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号９１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号９２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号９３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１～Ａ１６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ１８．抗体が、

配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号１０５３のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号９５のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号１０５３のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ１７に記載の三重特異性抗体。

Ａ１９．ＢＣＭＡが、Ｂ細胞の表面上に存在する、実施形態Ａ１～Ａ１８のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ２０．第２の結合ドメインが、（ｉ）配列番号７０２のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０８のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９４のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８００のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１～Ａ１９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ２１．抗体が、

配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号６９０のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号６９６のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ２０に記載の三重特異性抗体。

Ａ２２．第２の結合ドメインが、（ｉ）配列番号７０３のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７０９のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９５のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０１のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１～Ａ１９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ２３．抗体が、

配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ２２に記載の三重特異性抗体。

Ａ２４．第２の結合ドメインが、（ｉ）配列番号７０４のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１０のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１６のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９６のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０２のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０８のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実施形態Ａ１～Ａ１９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ２５．抗体が、

配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨ、

配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は

配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ２４に記載の三重特異性抗体。

Ａ２６．第２の結合ドメインが、（ｉ）配列番号７０５のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７１１のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ２、及び配列番号７１７のアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号７９７のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号８０３のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ２、及び配列番号８０９のアミノ酸配列を有するＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬと、を含む、実

施形態Ａ１～Ａ１９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ２７．抗体が、
配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨ、
配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬを含むか、又は
配列番号６９３のアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号６９９のアミノ酸配列を有するＶＬを含む、実施形態Ａ２６に記載の三重特異性抗体。
Ａ２８．ＣＤ２８が、Ｔ細胞の表面上に存在する、実施形態Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ２９．ＣＤ２８が、Ｂ細胞の表面上に存在する、実施形態Ａ１～Ａ２８のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３０．第１の結合ドメインがヒト化されており、第２の結合ドメインがヒト化されており、第３の結合ドメインがヒト化されており、第１の結合ドメイン及び第２の結合ドメインがヒト化されており、第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインがヒト化されており、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインがヒト化されているか、又は３つ全ての結合ドメインがヒト化されている、実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３１．三重特異性抗体が、ＩｇＧ抗体である、実施形態Ａ１～３０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３２．ＩｇＧ抗体が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である、実施形態Ａ３１に記載の三重特異性抗体。
Ａ３３．第１の結合ドメインが、Ｖβ１７抗原に結合する、実施形態Ａ１～Ａ３２のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３４．第１の結合ドメインが、Ｖβ１７エピトープに結合する、実施形態Ａ１～Ａ３２のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３５．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、Ｖβ１７の抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ３２のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３６．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、Ｖβ１７のエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ３２のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３７．第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡの抗原に結合する、実施形態Ａ１～Ａ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３８．第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡのエピトープに結合する、実施形態Ａ１～Ａ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ３９．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡの抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ４０．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ４１．第３の結合ドメインが、ＣＤ２８の抗原に結合する、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ４２．第３の結合ドメインが、ＣＤ２８のエピトープに結合する、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ４３．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８の抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ４４．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８のエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ａ１～Ａ４０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ４５．三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８、及びＢ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、Ｂ細胞が死滅する、実施形態Ａ２８～Ａ４４のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ４６．三重特異性抗体が、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７、Ｂ細胞の表面上のＣＤ２８、及びＢ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合する場合、Ｂ細胞が死滅する、実施形態Ａ２９～Ａ４４のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ４７．約５００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$で、インビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する、実施形態Ａ４５及びＡ４６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ４８．約３００ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$で、インビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する、実施形態Ａ４５及びＡ４６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ４９．約１６０ｐＭ未満のＥＣ$_{50}$で、インビトロにおいてＢ細胞のＴ細胞依存性細胞傷害性を誘導する、実施形態Ａ４５及びＡ４６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ５０．ＥＣ$_{50}$が、エフェクターＴ細胞と標的Ｂ細胞との混合物を用いて評価される、実施形態Ａ４７～Ａ４９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ５１．エフェクター細胞対標的細胞の比が、約０．０１：１～約１０：１である、実施形態Ａ５０に記載の三重特異性抗体。

Ａ５２．エフェクター細胞対標的細胞の比が、約０．１：１～約５：１である、実施形態Ａ５０に記載の三重特異性抗体。

Ａ５３．エフェクター細胞対標的細胞の比が、約１：１である、実施形態Ａ５０に記載の三重特異性抗体。

Ａ５４．三重特異性抗体がＴ細胞の表面上のＣＤ２８に結合する場合に、Ｔ細胞がサイトカインを放出する、実施形態Ａ２８～５３のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ５５．サイトカインが、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、又は腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質である、実施形態Ａ５４に記載の三重特異性抗体。

Ａ５６．ケモカインが、ＣＣケモカイン、ＣＸＣケモカイン、Ｃケモカイン又はＣＸ３Ｃケモカインである、実施形態Ａ５５に記載の三重特異性抗体。

Ａ５７．インターフェロンが、Ｉ型インターフェロン、２型インターフェロン又は３型インターフェロンである、実施形態Ａ５５に記載の三重特異性抗体。

Ａ５８．インターロイキンが、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５又はＩＬ－１７である、実施形態Ａ５５に記載の三重特異性抗体。

Ａ５９．腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するタンパク質が、リンホトキシンα、腫瘍壊死因子、リンホトキシンβ、ＯＸ４０リガンド、ＣＤ４０リガンド、Ｆａｓリガンド、ＣＤ２７リガンド、ＣＤ３０リガンド、ＣＤ１３７リガンド、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド、核因子κ－Ｂリガンドの受容体活性化因子、ＴＮＦ関連アポトーシス弱誘導因子、増殖誘導リガンド、Ｂ細胞活性化因子、ＬＩＧＨＴ、血管内皮増殖阻害剤、ＴＮＦスーパーファミリーメンバー１８、又はエクトジスプラシンＡである、実施形態Ａ５５に記載の三重特異性抗体。

Ａ６０．三重特異性抗体が、多価である、実施形態Ａ１～Ａ５９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６１．三重特異性抗体が、少なくとも５つの抗原に結合することができる、実施形態Ａ６０に記載の三重特異性抗体。

Ａ６２．三重特異性抗体であって、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる第１の手段と、Ｂ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合することができる第２の手段と、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体。

Ａ６３．三重特異性抗体であって、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる

第１の手段と、Ｂ細胞の表面上のＢＣＭＡに結合することができる第２の手段と、Ｂ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体。

Ａ６４．Ｖβ１７に結合することができる第１の手段が、Ｖβ１７抗原に結合する、実施形態Ａ６２及びＡ６３のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６５．Ｖβ１７に結合することができる第１の手段が、Ｖβ１７エピトープに結合する、実施形態Ａ６２及びＡ６３のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６６．ＢＣＭＡ結合することができる第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡ抗原に結合する、実施形態Ａ６２～Ａ６５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６７．ＢＣＭＡ結合することができる第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡエピトープに結合する、実施形態Ａ６２～Ａ６５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６８．ＣＤ２８結合することができる第３の結合ドメインが、ＣＤ２８抗原に結合する、実施形態Ａ６２～Ａ６７のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ６９．ＣＤ２８結合することができる第３の結合ドメインが、ＣＤ２８エピトープに結合する、実施形態Ａ６２～Ａ６７のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ａ７０．実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の二重特異性抗体をコードする、核酸。

Ａ７１．実施形態Ａ７０に記載の核酸を含む、ベクター。

Ａ７２．実施形態Ａ７１に記載のベクターを含む、宿主細胞。

Ａ７３．実施形態Ａ７１に記載のベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キット。

Ａ７４．実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

Ａ７５．実施形態Ａ７４に記載の医薬組成物を製造する方法であって、抗体を薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物を得ることを含む、方法。

Ａ７６．Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法。

Ａ７７．細胞表面上でＢＣＭＡを発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体又は三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法。

Ａ７８．Ｂ細胞が、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある、実施形態Ａ７７に記載の方法。

Ａ７９．Ｂ細胞が、三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある、実施形態Ａ７７に記載の方法。

Ａ８０．Ｖβ１７を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法。

Ａ８１．細胞表面上でＣＤ２８を発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体又は三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法。

Ａ８２．Ｂ細胞が、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある、実施形態Ａ８１に記載の方法。

Ａ８３．対象におけるＢＣＭＡを発現するＢ細胞を排除するための方法であって、有効量の実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法。

Ａ８４．対象におけるＣＤ２８を発現するＢ細胞を排除するための方法であって、有効量の実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法。

Ａ８５．対象ががんを有する、実施形態Ａ８３及び８４のいずれか１つに記載の方法。
Ａ８６．対象が白血病を有する、実施形態Ａ８５に記載の方法。
Ａ８７．対象がリンパ腫を有する、実施形態Ａ８５に記載の方法。
Ａ８８．対象におけるＢＣＭＡを発現するＢ細胞によって全て又は一部が引き起こされる疾患を治療する方法であって、有効量の実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法。
Ａ８９．対象におけるＣＤ２８を発現するＢ細胞によって全て又は一部が引き起こされる疾患を治療する方法であって、有効量の実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を対象に投与することを含む、方法。
Ａ９０．疾患ががんである、実施形態Ａ８８及び８９のいずれか１つに記載の方法。
Ａ９１．疾患が白血病である、実施形態Ａ９０に記載の方法。
Ａ９２．疾患がリンパ腫である、実施形態Ａ９０に記載の方法。
Ａ９３．対象が、その治療を必要としている対象である、実施形態Ａ８３～Ａ９２のいずれか１つに記載の方法。
Ａ９４．対象が、ヒトである、実施形態Ａ８３～Ａ９３のいずれか１つに記載の方法。
Ａ９５．療法において使用するための、実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ９６．対象におけるがんを治療する方法において使用するための、実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ａ９７．がんが白血病である、実施形態Ａ９６に記載の使用のための三重特異性抗体。
Ａ９８．がんがリンパ腫である、実施形態Ａ９６に記載の使用のための三重特異性抗体。
Ａ９９．対象が、その治療を必要としている対象である、実施形態Ａ９６～Ａ９８のいずれか１つに記載の使用のための三重特異性抗体。
Ａ１００．対象がヒトである、実施形態Ａ９６～Ａ９９のいずれか１つに記載の使用のための三重特異性抗体。
Ａ１０１．Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を、実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含む、方法。
Ａ１０２．ＣＤ２８を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を、実施形態Ａ１～Ａ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含む、方法。
Ａ１０３．接触させることが、ＣＤ２８を発現する対照Ｔ細胞と比較して、サイトカイン発現の増加をもたらす、実施形態Ａ１０２に記載の方法。
Ａ１０４．２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、プロセスが、
Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｔ細胞上のＶβ１７抗原、Ｂ細胞上のＢＣＭＡ抗原、及びＴ細胞上のＣＤ２８抗原に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセス。
Ａ１０５．ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、プロセスが、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのｎ個のステップを含み、プロセスが、Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、標的分子のｎ個の数である、実施形態Ａ１０４に記載のプロセス。
Ａ１０６．ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するための

ステップがｎ回繰り返され、プロセスが、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを含み、プロセスが、Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、標的分子のｎ個の数である、実施形態Ａ１０４に記載のプロセス。

Ａ１０７．２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、プロセスが、

Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、

Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、

Ｂ細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、

Ｔ細胞上のＶβ１７抗原、Ｂ細胞上のＢＣＭＡ抗原及びＢ細胞上のＣＤ２８抗原に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセス。

Ａ１０８．ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、プロセスが、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを含み、プロセスが、Ｂ細胞上のＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、標的分子のｎ個の数である、実施形態Ａ１０７に記載のプロセス。

Ａ１０９．ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、プロセスが、Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを含み、プロセスが、Ｂ細胞上のＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインを得る機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、標的分子のｎ個の数である、実施形態Ａ１０７に記載のプロセス。

Ａ１１０．Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインが、Ｖβ１７抗原に結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１０９のいずれか１つに記載のプロセス。

Ａ１１１．Ｖβ１７に結合することができる結合ドメインが、Ｖβ１７エピトープに結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１０９のいずれか１つに記載のプロセス。

Ａ１１２．ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインが、ＢＣＭＡ抗原に結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１１１のいずれか１つに記載のプロセス。

Ａ１１３．ＢＣＭＡに結合することができる結合ドメインが、ＢＣＭＡエピトープに結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１１１のいずれか１つに記載のプロセス。

Ａ１１４．ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインが、ＣＤ２８抗原に結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１１３のいずれか１つに記載のプロセス。

Ａ１１５．ＣＤ２８に結合することができる結合ドメインが、ＣＤ２８エピトープに結合する、実施形態Ａ１０４～Ａ１１３のいずれか１つに記載のプロセス。

【０３７８】

第２の組の実施形態では、以下が提供される。

Ｂ１．三重特異性抗体であって、（ａ）Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）がん抗原に結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含み、

任意選択で、がん抗原が、ＢＣＭＡであるか、又は

任意選択で、がん抗原が、ＰＳＭＡである、三重特異性抗体。

Ｂ２．Ｖβ１７に結合する第１の結合ドメインが、

（１）（ｉ）それぞれ、配列番号９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２

、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（２）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（３）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（４）（ｉ）それぞれ、配列番号１９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（５）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（６）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（７）（ｉ）それぞれ、配列番号２０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（８）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２２のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（９）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（１０）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号２４のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（１１）（ｉ）それぞれ、配列番号４６のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号４９のア

ミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１２）（ｉ）それぞれ、配列番号７７のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号７８のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１３）（ｉ）それぞれ、配列番号７９のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８０のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、実施形態Ｂ１に記載の三重特異性抗体。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のアミノ酸配列を有するＶＨを含む、

（１４）（ｉ）それぞれ、配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１５）（ｉ）それぞれ、配列番号８３のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８４のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１６）（ｉ）それぞれ、配列番号８５のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８６のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１７）（ｉ）それぞれ、配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、

（１８）（ｉ）それぞれ、配列番号２１のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６６５のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は

（１９）（ｉ）それぞれ、配列番号１０８４のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０８５のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ。

Ｂ３．

ｉ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、

ｉｉ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ

ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
　ｉｉｉ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
　ｉｖ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
　ｖ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は
　ｖｉ．第１の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、実施形態Ｂ２に記載の三重特異性抗体。
　Ｂ４．第１の結合ドメインが、Ｔ細胞の表面上に存在するＶβ１７に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ３のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
　Ｂ５．がん抗原が、細胞の表面上に存在する、実施形態Ｂ１～Ｂ４のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
　Ｂ６．がん抗原が、ＢＣＭＡである、実施形態Ｂ１～Ｂ５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
　Ｂ７．ＢＣＭＡ抗原が、Ｂ細胞の表面上にある、実施形態Ｂ６に記載の三重特異性抗体。
　Ｂ８．ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインが、
　（１）（ｉ）それぞれ、配列番号９５のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は
　（２）（ｉ）それぞれ、配列番号１０５２のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０５３のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、実施形態Ｂ６又はＢ７に記載の三重特異性抗体。
【０３７９】
　Ｂ９．
　ｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、
　ｉｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
　ｉｉｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
　ｉｖ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
　ｖ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システ

ムに従うか、又は
ｖｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、実施形態Ｂ８に記載の三重特異性抗体。
Ｂ１０．がん抗原が、ＰＳＭＡである、実施形態Ｂ１～Ｂ５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ｂ１１．ＰＳＭＡ抗原が、前立腺細胞の表面上にある、実施形態Ｂ１０に記載の三重特異性抗体。
Ｂ１２．ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインが、
（ｉ）それぞれ、配列番号１０４６のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号１０４７のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、実施形態Ｂ１０又はＢ１１に記載の三重特異性抗体。
Ｂ１３．
ｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、
ｉｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、
ｉｉｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、
ｉｖ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、
ｖ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は
ｖｉ．第２の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、実施形態Ｂ８に記載の三重特異性抗体。
Ｂ１４．第３の結合ドメインが、Ｔ細胞の表面上に存在するＣＤ２８に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ１３のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。
Ｂ１５．ＣＤ２８に結合する第３のドメインが、
（１）（ｉ）それぞれ、配列番号６９０のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９６のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（２）（ｉ）それぞれ、配列番号６９１のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９７のアミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、
（３）（ｉ）それぞれ、配列番号６９２のアミノ酸配列を有するＶＨのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９８の

アミノ酸配列を有するＶＬのＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、又は

（４）（ｉ）それぞれ、配列番号６９３のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに（ｉｉ）それぞれ、配列番号６９９のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有する、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含むＶＬ、を含む、実施形態Ｂ１～Ｂ１４のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ１６．

ｉ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔ付番システムに従うか、

ｉｉ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｈｏｔｈｉａ付番システムに従うか、

ｉｉｉ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＡｂＭ付番システムに従うか、

ｉｖ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、Ｃｏｎｔａｃｔ付番システムに従うか、

ｖ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、ＩＭＧＴ付番システムに従うか、又は

ｖｉ．第３の結合ドメインのＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、例示的付番システムに従う、実施形態Ｂ１５に記載の三重特異性抗体。

Ｂ１７．

ｉ．第１の結合ドメインが、ヒト化されているか、

ｉｉ．第２の結合ドメインが、ヒト化されているか、

ｉｉｉ．第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、

ｉｖ．第１の結合ドメイン及び第２の結合ドメインが、ヒト化されているか、

ｖ．第１の結合ドメイン及び第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、

ｖｉ．第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインが、ヒト化されているか、又は

ｖｉｉ．第１の結合ドメイン、第２の結合ドメイン及び第３の結合ドメインが、ヒト化されている、実施形態Ｂ１～Ｂ１６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ１８．三重特異性抗体が、ＩｇＧ抗体である、実施形態Ｂ１～Ｂ１７のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ１９．ＩｇＧ抗体が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４抗体である、実施形態Ｂ１８に記載の三重特異性抗体。

Ｂ２０．抗体が、カッパ軽鎖を含む、実施形態Ｂ１８又はＢ１９に記載の三重特異性抗体。

Ｂ２１．抗体が、ラムダ軽鎖を含む、実施形態Ｂ１８又はＢ１９に記載の三重特異性抗体。

Ｂ２２．第１の結合ドメインが、Ｖβ１７抗原に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２１のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２３．第１の結合ドメインが、Ｖβ１７エピトープに結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２１のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２４．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ

ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、Ｖβ１７の抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２１のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２５．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、Ｖβ１７のエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２１のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２６．第１の結合ドメインが、Ｖβ１７に特異的に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２７．第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡの抗原に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２８．第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡのエピトープに結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ２９．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡの抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３０．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＢＣＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３１．第２の結合ドメインが、ＢＣＭＡに特異的に結合する、実施形態Ｂ２７～Ｂ３０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３２．第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡの抗原に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３３．第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡのエピトープに結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３４．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＰＳＭＡの抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３５．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＰＳＭＡのエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ２６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３６．第２の結合ドメインが、ＰＳＭＡに特異的に結合する、実施形態Ｂ３２～Ｂ３５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３７．第３の結合ドメインが、ＣＤ２８の抗原に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３８．第３の結合ドメインが、ＣＤ２８のエピトープに結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ３９．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８の抗原に対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ４０．ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３が、ＣＤ２８のエピトープに対する結合部位を形成する、実施形態Ｂ１～Ｂ３６のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ４１．第３の結合ドメインが、ＣＤ２８に特異的に結合する、実施形態Ｂ１～Ｂ４０のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ４２．三重特異性抗体が、多価である、実施形態Ｂ１～Ｂ３５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体。

Ｂ４３．三重特異性抗体であって、Ｔ細胞の表面上のＶβ１７に結合することができる第１の手段と、がん細胞の表面上のがん抗原に結合することができる第２の手段と、Ｔ細胞の表面上のＣＤ２８に結合することができる第３の手段と、を含む、三重特異性抗体。

Ｂ４４．がん抗原がＢＣＭＡであり、がん細胞がＢ細胞がん細胞である、実施形態Ｂ４３に記載の三重特異性抗体。

Ｂ４５．がん抗原がＰＳＭＡであり、がん細胞が前立腺がん細胞である、実施形態Ｂ４３に記載の三重特異性抗体。
Ｂ４６．実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の二重特異性抗体をコードする、核酸。
Ｂ４７．実施形態Ｂ４６に記載の核酸を含む、ベクター。
Ｂ４８．実施形態Ｂ４７に記載のベクターを含む、宿主細胞。
Ｂ４９．実施形態Ｂ４７に記載のベクターと、そのためのパッケージと、を含む、キット。
Ｂ５０．実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と、そのためのパッケージと、を含む、キット。
Ｂ５１．実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
Ｂ５２．実施形態Ｂ５１に記載の医薬組成物を製造する方法であって、三重特異性抗体を薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物を得ることを含む、方法。
Ｂ５３．Ｖβ１７を発現するＴ細胞を活性化する方法であって、Ｔ細胞を、実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含む、方法。
Ｂ５４．２つ以上の標的分子に結合する抗体を作製するためのプロセスであって、プロセスが、
Ｔ細胞上のＶβ１７に結合することができる第１の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
がん細胞上のがん抗原に結合することができる第２の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合することができる第３の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップと、
Ｔ細胞上のＶβ１７抗原、がん細胞上のがん抗原及びＴ細胞上のＣＤ２８抗原に結合することができる抗体を提供する機能を実行するためのステップと、を含む、プロセス。
Ｂ５５．（ｉ）がん細胞上のがん抗原に結合する第２の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメインを提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２であるか、又は（ｉｉ）Ｔ細胞上のＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインを得る機能を実行するためのステップがｎ回繰り返され、Ｔ細胞上に存在するＶβ１７に結合する第１の結合ドメイン及びｎ個の標的分子を提供する機能を実行するためのｎ個のステップを更に含み、ｎが少なくとも２である、実施形態Ｂ５４に記載のプロセス。
Ｂ５６．Ｖβ１７及びＣＤ２８を発現するＴ細胞をＢ細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を実施形態Ｂ１～Ｂ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をＢ細胞に方向付ける、方法。
Ｂ５７．細胞表面上でＢＣＭＡを発現するＢ細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、方法が、Ｂ細胞を実施形態Ｂ１～Ｂ６９のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、Ｂ細胞を医薬組成物又は抗体又は三重特異性抗体と接触させることが、Ｂ細胞の成長又は増殖を阻害する、方法。
Ｂ５８．Ｂ細胞が、三重特異性抗体と接触している間、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にある、実施形態Ｂ５７に記載の方法。
Ｂ５９．Ｂ細胞が、三重特異性抗体と接触している間、ＣＤ２８を発現するＴ細胞の存在下にある、実施形態Ｂ５７に記載の方法。
Ｂ６０．Ｖβ１７を発現するＴ細胞をがん細胞に方向付ける方法であって、方法が、Ｔ細胞を実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体と接触させることを含み、接触させることが、Ｔ細胞をがん細胞に方向付ける、方法。
Ｂ６１．がん細胞の成長又は増殖を阻害する方法であって、実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞と接触させることを含み、接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下

にあり、接触させることが、がん細胞の成長又は増殖の阻害をもたらす、方法。

Ｂ６２．対象におけるがん細胞を排除する方法であって、実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞と接触させることを含み、接触させることが、Ｖβ１７を発現するＴ細胞の存在下にあり、接触させることが、がん細胞の排除をもたらす、方法。

Ｂ６３．対象における疾患を治療する方法であって、有効量の実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体を対象に投与することを含み、疾患が、がん細胞の表面上に存在するがん抗原を有するがん細胞によって全て又は部分的に引き起こされる、方法。

Ｂ６４．対象が、ヒトである、実施形態Ｂ６２又はＢ６３に記載の方法。

Ｂ６５．対象が、その治療を必要としている対象である、実施形態Ｂ６２～Ｂ６４のいずれか１つに記載の方法。

Ｂ６６．がん抗原が、がん細胞の表面上に存在する、実施形態Ｂ１～Ｂ４５のいずれか１つに記載の三重特異性抗体又は実施形態Ｂ５６～Ｂ６５のいずれか１つに記載の方法。

Ｂ６７．

（ｉ）がん細胞が、副腎がん、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、妊娠性絨毛、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、副鼻腔がん、皮膚がん、軟部肉腫　脊椎がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん　子宮内膜がん、膣がん、若しくは外陰がんの細胞であり、

（ｉｉ）がん抗原が、アンジオポエチン、ＢＣＭＡ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５（ＩＬ２－Ｒ）、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ１２３（ＩＬ－３Ｒ）、ｃＭＥＴ、ＤＬＬ／Ｎｏｔｃｈ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＧＦ、ＦＧＦ－Ｒ、ＧＤ２、ＨＥＲ２、メソテリン、ネクチン－４、ＰＡＰ、ＰＤＧＦＲα、ＰＳＡ、ＰＳＡ３、ＰＳＭＡ、ＲＡＮＫＬ、ＳＬＡＭＦ７、ＳＴＥＡＰ１、ＴＡＲＰ、ＴＲＯＰ２、ＶＥＧＦ、若しくはＶＥＧＦ－Ｒ抗原であり、かつ／又は

（ｉｉｉ）がん抗原が、ＣＥＡ、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２、ＨＰＶ　Ｅ６、ＨＰＶ　Ｅ７、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化クロリドチャネル２、サイクリン－Ｂ１、９Ｄ７、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン、ＢＡＧＥファミリー抗原、ＣＡＧＥファミリー抗原、ＧＡＧＥファミリー抗原、ＭＡＧＥファミリー抗原、ＳＡＧＥファミリー抗原、ＸＡＧＥファミリー抗原、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ、ＳＳＸ－２、Ｍｅｌａｎ－Ａ、ＭＡＲＴ－１、Ｇｐ１００、ｐｍｅｌ１７、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、Ｐ．ポリペプチド、ＭＣ１Ｒ、前立腺特異的抗原、β－カテニン、若しくはＢＲＣＡ１抗原である、実施形態Ｂ６６に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ６８．

（ｉ）副腎がんが、副腎皮質性がん腫（ＡＣＣ）、副腎皮質がん、褐色細胞腫、若しくは神経芽細胞腫である、

（ｉｉ）肛門がんが、扁平上皮細胞がん腫、総排泄腔がん腫、腺がん腫、基底細胞がん腫、若しくは黒色腫である、

（ｉｉｉ）虫垂がんが、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）、粘液性腺がん腫、杯細胞カルチノイド、腸型腺がん腫、若しくは印環細胞腺がん腫である、

（ｉｖ）胆管がんが、肝外胆管がん、腺がん腫、肝門部胆管がん、肝門部領域胆管がん、遠位胆管がん、若しくは肝内胆管がんである、

（ｖ）膀胱がんが、移行細胞がん腫（ＴＣＣ）、乳頭状がん腫、扁平がん腫、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、

（ｖｉ）骨がんが、原発性骨がん、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、骨の巨細胞腫瘍、脊索腫、若しくは転移性骨がんである、

（ｖｉｉ）脳がんが、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、上衣腫、乏突

起膠腫、混合神経膠腫、下垂体がん、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、松果体部腫瘍、髄芽腫、若しくは原発性ＣＮＳリンパ腫である、

（ｖｉｉｉ）乳がんが、乳腺がん腫、侵襲性乳がん、非侵襲性乳がん、乳肉腫、化生性がん腫、腺嚢がん腫、葉状腫瘍、血管肉腫、ＨＥＲ２陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、若しくは炎症性乳がんである、

（ｉｘ）子宮頸がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である、

（ｘ）結腸直腸がんが、結腸直腸腺がん腫、原発性結腸直腸リンパ腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、カルチノイド腫瘍、粘液性腺がん腫、印環細胞腺がん腫、消化管カルチノイド腫瘍、若しくは黒色腫である、

（ｘｉ）食道がんが、腺がん腫若しくは扁平上皮細胞がん腫である、

（ｘｉｉ）胆嚢がんが、腺がん腫、乳頭状腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、扁平上皮細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは肉腫である、

（ｘｉｉｉ）妊娠性絨毛性疾患（ＧＴＤ）が、胞状奇胎、妊娠性絨毛性新生物（ＧＴＮ）、絨毛がん腫、胎盤部トロホブラスト腫瘍（ＰＳＴＴ）、若しくは類上皮性トロホブラスト腫瘍（ＥＴＴ）である、

（ｘｉｖ）頭頸部がんが、喉頭がん、鼻咽頭がん、下咽頭がん、鼻腔がん、副鼻腔がん、唾液腺がん、口腔がん、中咽頭がん、若しくは扁桃がんである、

（ｘｖ）ホジキンリンパ腫が、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型、若しくは結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（ＮＬＰＨＬ）である、

（ｘｖｉ）腸がんが、小腸がん（small intestine cancer）、小腸がん（small bowel cancer）、腺がん腫、肉腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、若しくはリンパ腫である、

（ｘｖｉｉ）腎臓がんが、腎細胞がん（ＲＣＣ）、明細胞ＲＣＣ、乳頭状ＲＣＣ、嫌色素性ＲＣＣ、集合管ＲＣＣ、未分類ＲＣＣ、移行細胞がん、尿路上皮がん、腎盂がん腫、若しくは腎肉腫である、

（ｘｖｉｉｉ）白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、ヘアリーセル白血病（ＨＣＬ）、若しくは骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）である、

（ｘｉｘ）肝臓がんが、肝細胞がん腫（ＨＣＣ）、線維層板型ＨＣＣ、胆管細胞がん腫、血管肉腫、若しくは肝転移である、

（ｘｘ）肺がんが、小細胞肺がん、小細胞がん腫、複合型小細胞がん腫、非小細胞肺がん、肺腺がん腫、扁平上皮細胞肺がん、大細胞未分化型がん腫、肺結節、転移性肺がん、腺扁平上皮がん腫、大細胞神経内分泌がん腫、唾液腺型肺がん腫、肺カルチノイド、中皮腫、肺の肉腫様がん腫、若しくは悪性顆粒細胞肺腫瘍である、

（ｘｘｉ）黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、末端黒子型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、無色素性黒色腫、線維形成性黒色腫、眼黒色腫、若しくは転移性黒色腫である、

（ｘｘｉｉ）中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、若しくは精巣中皮腫である、

（ｘｘｉｉｉ）多発性骨髄腫が、活動型若しくはくすぶり型多発性骨髄腫である、

（ｘｘｉｖ）神経内分泌腫瘍が、消化管神経内分泌腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、若しくは肺神経内分泌腫瘍である、

（ｘｘｖ）非ホジキンリンパ腫が、未分化大細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、前駆Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病（ＡＴＬＬ）、ヘアリーセル白血病、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ

腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫、ナチュラルキラー細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、アリベール－バザン症候群、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、全身性ＡＬＣＬ、腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、若しくは肝脾ガンマ／デルタＴ細胞リンパ腫である、

（ｘｘｖｉ）口腔がんが、扁平上皮細胞がん腫、疣状がん腫、小唾液腺がん腫、リンパ腫、良性口腔腫瘍、好酸球性肉芽腫、線維腫、顆粒細胞腫瘍、角化棘細胞腫、平滑筋腫、骨軟骨腫、脂肪腫、シュワン細胞腫、神経線維腫、乳頭腫、尖圭コンジローマ、疣贅型黄色腫、化膿性肉芽腫、横紋筋腫、歯原性腫瘍、白板症、紅板症、扁平上皮細胞口唇がん、基底細胞口唇がん、口がん、歯肉がん、若しくは舌がんである、

（ｘｘｖｉｉ）卵巣がんが、卵巣上皮がん、粘液性上皮卵巣がん、子宮内膜上皮卵巣がん、明細胞上皮卵巣がん、未分化型上皮卵巣がん、卵巣低悪性度腫瘍、原発性腹膜がん、卵管がん、胚細胞腫瘍、奇形腫、未分化卵巣胚細胞がん、内胚葉洞腫瘍、性索間質性腫瘍、性索性腺間質腫瘍、卵巣間質腫瘍、顆粒膜細胞腫瘍、顆粒膜卵胞膜腫瘍、セルトリ－ライディッヒ腫瘍、卵巣肉腫、卵巣がん肉腫、卵巣腺肉腫、卵巣平滑筋肉腫、卵巣線維肉腫、クルケンベルグ腫瘍、若しくは卵巣嚢胞である、

（ｘｘｖｉｉｉ）膵臓がんが、膵外分泌腺がん、膵内分泌腺がん、若しくは膵腺がん腫、膵島細胞腫瘍、若しくは神経内分泌腫瘍である、

（ｘｘｉｘ）前立腺がんが、前立腺腺がん腫、前立腺肉腫、移行細胞がん腫、小細胞がん腫、若しくは神経内分泌腫瘍である、

（ｘｘｘ）洞がんが、扁平上皮細胞がん腫、粘膜細胞がん腫、腺様嚢胞細胞がん腫、腺房細胞がん腫、副鼻腔未分化がん腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、上顎洞がん、篩骨洞がん、若しくは鼻咽頭がんである、

（ｘｘｘｉ）皮膚がんが、基底細胞がん、扁平上皮がん腫、黒色腫、メルケル細胞がん腫、カポジ肉腫（ＫＳ）、日光角化症、皮膚リンパ腫、若しくは角化棘細胞腫である、

（ｘｘｘｉｉ）軟部組織がんが、血管肉腫、皮膚線維肉腫、上皮性肉腫、ユーイング肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫（ＤＬ）、粘液性／円形細胞脂肪肉腫（ＭＲＣＬ）、高分化型脂肪肉腫（ＷＤＬ）、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫（ＲＭＳ）、若しくは滑膜肉腫である、

（ｘｘｘｉｉｉ）脊髄がんが、脊髄転移性腫瘍である、

（ｘｘｘｉｖ）胃がんが、胃腺がん腫、胃リンパ腫、消化管間質腫瘍、カルチノイド腫瘍、胃カルチノイド腫瘍、Ｉ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、ＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイド、若しくはＩＩＩ型ＥＣＬ細胞カルチノイドである、

（ｘｘｘｖ）精巣がんが、セミノーマ、非セミノーマ、胚性がん腫、卵黄嚢がん腫、絨毛がん腫、奇形腫、性腺間質腫瘍、ライディッヒ細胞腫瘍、若しくはセルトリ細胞腫瘍である、

（ｘｘｘｉｖ）咽頭がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、肉腫、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん、喉頭がん、喉頭扁平上皮細胞がん、喉頭腺がん腫、リンパ上皮腫、紡錘細胞がん腫、疣状がん、未分化がん腫、若しくはリンパ節がんである、

（ｘｘｘｖ）甲状腺がんが、乳頭状がん腫、濾胞状がん腫、ハースル細胞がん腫、甲状腺髄様がん腫、若しくは未分化がん腫である、

（ｘｘｘｖｉ）子宮がんが、子宮内膜がん、子宮内膜腺がん腫、類子宮内膜がん腫、漿液性腺がん腫、腺扁平上皮がん腫、子宮がん肉腫、子宮肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、若しくは未分化肉腫である、

（ｘｘｘｖｉｉ）膣がんが、扁平上皮細胞がん腫、腺がん腫、黒色腫、若しくは肉腫である、又は

（ｘｘｘｖｉｉｉ）外陰部がんが、扁平上皮細胞がん腫若しくは腺がん腫である、三重特異性抗体又は方法実施形態Ｂ６７。

Ｂ６９．がん抗原が、ＢＣＭＡである、実施形態Ｂ６６に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７０．がん細胞が、Ｂ細胞である、実施形態Ｂ６９に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７１．がんがリンパ腫である、実施形態Ｂ６９又はＢ７０に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７２．がんが白血病である、実施形態Ｂ６９又はＢ７０に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７３．がん抗原が、ＰＳＭＡである、実施形態Ｂ６６に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７４．がん細胞が、前立腺がん細胞である、実施形態Ｂ６９に記載の三重特異性抗体又は方法。

Ｂ７５．がんが前立腺がんである、実施形態Ｂ６９又はＢ７０に記載の三重特異性抗体又は方法。

【０３８０】

本明細書に提供される三重特異性抗体の代表的なアミノ酸配列は、実施例のセクションに提供される表及び配列表に示されており、ある特定の実施形態として企図される。加えて、本明細書に提供される抗体をコードする代表的な核酸配列は、実施例のセクションに提供される表及び配列表に示されており、ある特定の実施形態として企図される。

【０３８１】

また、Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＢＣＭＡに結合する例示的な多重特異性（三重特異性）抗体も、本明細書の実施例に提供される。これらの実施例は、対象における多様な細胞及び組織を効果的に標的化することができる追加の例示的な三重特異性抗体の例示である。いくつかの実施形態では、（ａ）Ｖβ１７抗原に結合する第１の結合ドメインと、（ｂ）ＢＣＭＡに結合する第２の結合ドメインと、（ｃ）ＣＤ２８に結合する第３の結合ドメインと、を含む、三重特異性抗体が本明細書に提供される。

【０３８２】

Ｖβ１７に結合する例示的な結合剤、ＣＤ２８に結合する例示的な結合剤、並びにＢＣＭＡに結合する例示的な結合剤は、本明細書の他の箇所に提供される。

【０３８３】

本発明の特定の実施形態が本明細書に記載される。前述の説明を読むと、開示された実施形態の変形形態は、当業者に明らかになり得、必要に応じてそのような変形形態を採用し得ることが予想される。したがって、本発明が、本明細書に具体的に記載されるもの以外の方法で実施されること、並びに本発明が、適用法によって許可されるように、本明細書に添付の特許請求の範囲に列挙される主題の全ての修正物及び同等物を含むことが意図される。また、全ての可能性のあるこれらの変形形態における上記要素の任意の組み合わせは、本明細書において別途記載のない限り、又は文脈が明らかに矛盾しない限り、本明細書に包含される。本発明の多くの実施形態が説明されてきた。しかしながら、様々な修正が、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく実行され得ることが、理解されるであろう。したがって、実施例のセクションにおける説明は、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定するのではなく、例示することを意図するものである。

【実施例】

【０３８４】

以下の実施例は、Ｔ細胞が強力な抗腫瘍機能を示すという前提に基づいている。これらの細胞はＴＣＲ－ハプロタイプ－Ｖβ１７を発現し、これらの細胞の大部分は、腫瘍標的細胞の効率的な細胞傷害性を示す。次いで、この能力は、１つのアームがＶβ１７構造に結合し、他のアームがＴ細胞上のＣＤ２８に結合し、第３のアームがＢ細胞（多くの場合、Ｂ細胞媒介性腫瘍細胞において）上のＢＣＭＡに結合するように構築された三重特異性

抗体を使用して発揮される。したがって、三重特異性抗体は、エフェクター及び標的細胞を一緒に架橋し、腫瘍死滅をもたらす。この作用機序は、図１に概要が示されている概略図に記載されている。

【０３８５】

実施例１：抗Ｖβ１７ＭＡＢ　Ｅ１７．５Ｆのヒトフレームワーク適合

マウスＩｇＧ１抗ヒトＴ細胞受容体Ｖβ１７クローンＥ１７．５Ｆは、商業的に供給された。試料調製及びＬＣ／ＭＳＭＳ分析を、Ｐｒｏｔｅａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ｉｎｃ．（Ｍｏｒｇａｎｔｏｗｎ，ＷＶ）で行った。試料を還元し、アルキル化し、７つのアリコートに分割し、トリプシン／ＬｙｓＣ、キモトリプシン、ＬｙｓＣ、ペプシン、及びＡｓｐＮ、エラスターゼ、及びプロテイナーゼＫ酵素でタンパク質分解によって消化した。得られたペプチドを、ＺＩＰＴＩＰ　Ｃ１８　Ｐｉｐｅｔｔｅ　Ｔｉｐを使用して脱塩し、逆相クロマトグラフィーを使用してオンラインで分離した。ＨＣＤフラグメント化を使用して、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｑ－ＥＸＡＣＴＩＶＥ分光計で質量分析を実施した。デノボ配列タグをＩＭＧＴベースの抗体配列データベースにマッチさせることによって、ＰＥＡＫＳソフトウェアを使用してＭＳデータセットを分析した。デノボ同定されたペプチドのコンティグ配列アセンブリを使用して、配列中のギャップを割り当てた。全てのＣＤＲ及び超変異を、ＭＳ／ＭＳスペクトルを検査することによって確認する

【０３８６】

得られた配列を表１及び２に示す。

【０３８７】

【表２】

表１：ＴＣＲ　Ｖβ１７クローンＥ１７．５ＦのＣＤＲ配列。

抗体	HCDR1	配列番号	HCDR2	配列番号	HCDR3	配列番号
E17.5F	GYSITSGYFWN	1	YISYDGSNN	2	PSPGTGYAVDY	3
抗体	LCDR1	配列番号	LCDR2	配列番号	LCDR3	配列番号
E17.5F	RSSQSLVHSNGNTYLH	4	KVSNRFS	5	SQSTHVPFT	6

【０３８８】

【表３】

表２：ＴＣＲ　Ｖｂ１７クローンＥ１７．５Ｆの重鎖及び軽鎖配列。

mAb ID	重鎖アミノ酸配列	配列番号
B17B01	NVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVAGYSITSGYFWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTYGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	7
	軽鎖アミノ酸配列	配列番号
B17B01	NVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKFLIYKVSNRFSGVPDRFSGGGSGTEFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	8

【０３８９】

二重特異性抗体の調製のために配列に変更を加えた（表３）。変化としては、以下が挙げられる：（１）重鎖のフレームワーク突然変異Ａｓｎ１が保存されておらず、したがっ

て配列がＤＶＱＬＷ配列を有するように改変されている；（２）Ｆｃにおいて特定された別の突然変異、Ｋ３３７Ｙは特徴的ではないとみなされ、したがって、この突然変異を含まない構築物を合成した；及び（３）重鎖上の潜在的な二次グリコシル化部位が観察され、したがって、Ｎ結合部位（Ｎ８２ａ、Ｃｈｏｔｈｉａ付番に基づく）を含む及び含まないこのｍＡｂの２つのバージョンを合成した。

【０３９０】

【表４】

表３：Ｖβ１７クローンＥ１７．５Ｆ抗体バリアントについての重鎖及び軽鎖配列

mAb ID	重鎖アミノ酸配列	配列番号
B17B1	NVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVAGYSITSGYFWNWIRQFPGNKLE WMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYY CASPSPGTGYAVDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	９
B17B2	DVQLKESGPGLVKPSQSLSVTCSVTGYSITSGYYWNWYRQFPGNKL EWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQILLKLTYVTTEDTATYY CTRPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	１１
	軽鎖アミノ酸配列	配列番号
B17B1	NVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPG QSPKFLIYKVSNRFSGVPDRFSGGGSGTEFTLKISRVEAEDLGVYFC SQSTHVPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	１０
B17B2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPG QPPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCS QSTHVPFTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTK DEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	１２

【０３９１】

２つの抗体（Ｂ１７Ｂ１及びＢ１７Ｂ２）をＨＥＫ２９３Ｅｘｐｉ細胞において発現させた。上清をＶβ１７結合（Ｂ１７Ｂ１及びＢ１７Ｂ２）について試験し、Ｂ１７Ｂ１のみが結合を示した。したがって、Ｆｃ置換を含むＩｇＧ４定常領域を有するＢ１７Ｂ１を発現させた。

【０３９２】

抗ヒトＴＣＲ Ｖβ１７マウスｍＡｂ Ｂ１７Ｂ１を、ヒトフレームワーク適合（ＨＦＡ）法（Ｆｒａｎｓｓｏｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０１０；３９８：２１４－２３１）を使用してヒト化した。ヒト化重鎖及び軽鎖の最良の組み合わせを見つけるために、いくつかのヒトＶ領域配列を試験のために選択した（表４）。ヒト生殖細胞系の選択は、フレームワーク（ＦＲ）領域におけるマウス抗体との全体的な配列類似性にのみ基づくものであった。ＣＤＲ配列も、その長さ又は標準構造も、この選択には考慮しなかった。

【０３９３】

ＨＦＡで使用されるＣＤＲ定義は、（Ｆｒａｎｓｓｏｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ

．Ｂｉｏｌ．２０１０；３９８：２１４－２３１）に記載されており、Ｍａｒｔｉｎの定義に対応する（Ａｂｈｉｎａｎｄａｎ ＫＲ ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ ＡＣ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００８；４５：３８３２－３８３９）。ＣＤＲ（表１）を、以下に記載されるように定義した（Ｃｈｏｔｈｉａ付番スキームを使用して、［Ｃｈｏｔｈｉａ Ｃ，ａｎｄ Ｌｅｓｋ Ａ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９８７；１９６：９０１－９１７］）：

ＨＣＤＲ１（配列番号１）２６～３５
ＨＣＤＲ２（配列番号２）５０～５８
ＨＣＤＲ３（配列番号３）９５～１０２
ＬＣＤＲ１（配列番号４）２４～３４
ＬＣＤＲ２（配列番号５）５０～５６
ＬＣＤＲ３（配列番号６）８９～９７

【０３９４】

選択されたヒト生殖系は、表４に（ＩＭＧＴ表記で）提供される。

【０３９５】

【表５】

表４：ＶＨ及びＶＬバリアント

Ab VH	配列	配列番号
B17H1	NVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVAGYSITSGYFWNWIRQFP GNKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKL NSVTTEDTATYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTSVTVSS	25
B17H3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYFWNWVRQ APGKGLEWVSYISYDGSNNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSS	19
B17H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYFWNWVRQ APGKGLEWVSYISYDGSNNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSS	20
B17H5	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYFWNWIRQPP GKGLEWIGYISYDGSNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSS	21
Ab VL	配列	配列番号
B17L1	NVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKFLIYKVSNRFSGVPDRFSGGGSGTEFTLKISRVE AEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIK	26
B17L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWY QQKPGKAPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCSQSTHVPFTFGQGTKLEIK	22
B17L4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWY QQKPGKAPKFLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCSQSTHVPFTFGQGTKLEIK	23
B17L5	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWF QQRPGQSPRFLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCSQSTHVPFTFGQGTKLEIK	24

ＣＤＲ１～３に下線を付す

【０３９６】

いくつかのバリアントにおける「逆突然変異」を、ＶＬ／ＶＨ対合及びＣＤＲコンフォメーションに重要であることが知られているＦＲ位置に導入した。選択されたヒト生殖系は、表５に（ＩＭＧＴ表記で）提供され、逆突然変異が示されている。

【０３９７】

【表６】

表５：選択されたＪ領域

Ｊ領域	配列	配列番号
IGHJ1*01 HC	WGQGTLVTVSS	42
IGKJ2*01 LC	FGQGTKLEIK	43

【０３９８】

３つの重鎖及び３つの軽鎖の９つのペアワイズ組み合わせ全てのアミノ酸配列をＤＮＡに逆翻訳し、遺伝子合成技術を使用してｃＤＮＡを調製した（米国特許第６，６７０，１２７号、米国特許第６，５２１，４２７号）。ＣＭＶプロモータを含む自社製発現ベクターを使用し、標準的な分子生物学的手法を使用して、重鎖（Heavy chain、ＨＣ）可変領域を、ヒトＩｇＧ４定常領域上にサブクローニングした。ＣＭＶプロモータを含む自社製発現ベクターを使用し、標準的な分子生物学的手法を使用して、軽鎖（Light chain、ＬＣ）可変領域を、ヒトラムダ（λ）定常領域上にサブクローニングした。得られたプラスミドを、ＨＥＫ ＥＸＰＩ細胞（ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）にトランスフェクトし、ｍＡｂを発現させた。プロテインＡカラム（ＨＩＴＲＡＰ ＭＡＢＳＥＬＥＣＴ ＳＵＲＥカラム）を使用する標準的な方法により精製した。溶出後、プールを、Ｄ－ＰＢＳ、ｐＨ７．２の中に透析した。

【０３９９】

【表７】

表６：９つのヒト化Ｖβ１７抗体の重鎖及び軽鎖

mAb	Hc	配列番号	Lc	配列番号	濃度（μg／mL）
B17B14	B17H3	19	B17L3	22	686.3
B17B15	B17H3	19	B17L4	23	13.8
B17B16	B17H3	19	B17L5	24	14.6
B17B17	B17H4	20	B17L3	22	335.1
B17B18	B17H4	20	B17L4	23	45.2
B17B19	B17H4	20	B17L5	24	27.5
B17B20	B17H5	21	B17L3	22	602.1
B17B21	B17H5	21	B17L4	23	570.9
B17B22	B17H5	21	B17L5	24	320.5

【０４００】

ヒト化抗体を、ＥＬＩＳＡによって、ＴＣＲＶβ１７（配列番号２７）／Ｖａ１０．２－Ｆｃ（配列番号４４）融合タンパク質への結合についてスクリーニングした。ビオチン化ＴＣＲＶβ１７／Ｖａ１０．２－Ｆｃ融合タンパク質を、ストレプトアビジン被覆ＥＬＩＳＡプレートに添加した。未結合タンパク質を洗い流し、ｍＡｂをある濃度範囲（０．０１～１０μｇ／ｍＬ）で添加した。プレートを洗浄し、抗カッパ：ＨＲＰ検出抗体を添加した。プレートを洗浄し、化学発光検出試薬を添加し、発光についてＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＥＮＶＩＳＩＯＮプレートリーダーでプレートを読み取った。Ｂ１７Ｂ２０及びＢ１７Ｂ２１は、ＴＣＲ－Ｖβ１７タンパク質への陽性結合を示した。Ｂ１７Ｂ２２は、このタンパク質への弱い結合を示した。次いで、これらの抗体を、更なる研究のために上記のように精製した。Ｂ１７Ｂ２１は、組換えＴＣＲ－Ｖβ１７タンパク質への、及びＭ１刺激Ｔ細胞への良好な結合を示し、したがって、更なる機能研究のための分子として、具体的には、二重特異性抗体としてのＴ細胞再指向性がん細胞死滅に選択された。

【０４０１】

したがって、Ｂ１７Ｂ２１（抗Ｖβ１７）及びＩ３ＲＢ２１７（抗ＣＤ１２３抗体）の可変領域配列を使用して、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）細胞のＴ細胞再指向性死滅について試験するための二重特異性抗体を生成した。

【０４０２】

実施例２－Ｖβ１７及びＢＣＭＡに結合する多重特異性抗体

実施例２．１：抗Ｖβ１７抗体の生成

免疫原。ヒトＦｃに融合した組換えヒトＴＣＲ　Ｖβ１７×Ｖα１０．２を免疫原として使用し、配列を表７に列挙する。

【０４０３】

【表８】

表７．免疫原のアミノ酸配列。

	タンパク質ID	「ノブ」アーム及び「ホール」アームのアミノ酸配列	配列番号
ヒトFcに融合したTCR Vβ17×Vα10．2	Vβ17－TRBC2－hFc	VDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWY RQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKE SFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSSRSSYEQYFGPGTRL TVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYSLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	560
	Vα10．2－TRAC－hFc	QLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQ EPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSS LHITAAQPGDTGLYLCAGAGSQGNLIFGKGTKLSVKP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	561

【０４０４】

免疫原のタンパク質産生。免疫原をコードする発現プラスミド（表７を参照されたい）を、１：１のＤＮＡ比でＣＨＯ細胞にトランスフェクトした。７５０ｍＬの発現スケールのためのＤＮＡの総量は、７５０ｕｇであった。最終的な発現量は、２回の供給及びエンハンサの添加後に１Ｌであった。ＡＫＴＡｐｒｉｍｅ　ｐｌｕｓ器具（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、７日後の上清（１Ｌ）を、リン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅ、ＰＢＳ）、ｐＨ６．８で予め平衡化した１０ｍＬのカラム容積（ｃｏｌｕｍｎ ｖｏｌｕｍｅ、ＣＶ）を有するＭＡＢＳＥＬＥＣＴ　ＳＵＲＥ（ＧＥ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に、５ｍＬ／分の流速で適用した。カラム材料に結合する非特異的タンパク質を、５００ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ６．８（５ＣＶ）を補充したＰＢＳで洗浄した。Ｆｃ含有免疫原を、４０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ５．０（５ＣＶ）、ｐＨ４．５（５ＣＶ）、ｐＨ４．０（１０ＣＶ）、ｐＨ３．５（５ＣＶ）、及びｐＨ３．０（５ＣＶ）で段階的に溶出した。標的タンパク質の大部分はｐＨ４．０段階で溶出した。画分をプールし、ＰＢＳ（ｐＨ６．８）で予め平衡化したＨＩＬＯＡＤ　１６／６００　ＳＵＰＥＲＤＥＸ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）カラムに、０．２ｍＬ／分の流速で適用した（５ｍＬ）。標的タンパク質を溶出し、プールし、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、分析ＳＥＣ、ＭＳによるインタクト質量によって分析した。純度は、９９．５％と推定された。

【０４０５】

マウスにおける免疫化及びＶβ１７結合剤のスクリーニング。６つの異なるＭＨＣの組

み合わせを有する野生型マウスを、迅速免疫化プロトコルを使用して免疫化した。血清力価に基づいて、細胞融合のために８匹のマウスを選択した。免疫原及び増殖させたＶβ１７＋Ｔ細胞を使用して、ＬＵＭＩＮＥＸによってハイブリドーマ上清をスクリーニングした。ヒットを、Ｖ領域で回収し、二重特異性抗体に直接フォーマット化した。

【０４０６】

実施例２．２：抗ＢＣＭＡ　ＭＡＢの産生及びデノボ配列決定

抗ＢＣＭＡクローンを得て、配列決定した。抗ＢＣＭＡ（ＢＣＭＢ５１９）の３つのＶＨ　ＣＤＲ及び３つのＶＬ　ＣＤＲ配列を、表８に示し（それぞれ、配列番号８９～９４）、抗ＢＣＭＡ抗体のＶＨ及びＶＬ配列を、表９に示す（それぞれ、配列番号９５及び９６）。

【０４０７】

【表９】

表８：抗ＢＣＭＡ　ｍＡｂのＣＤＲ配列。

mAb ID	HCDR1	配列番号	HCDR2	配列番号	HCDR3	配列番号
BCMB519	GFTFSSYA	89	ISGSGGST	90	AKDEGYSSGHYYGMDV	91
mAb ID	LCDR1	配列番号	LCDR2	配列番号	LCDR3	配列番号
BCMB519	QSISSSF	92	GAS	93	QHYGSSPMYT	94

【０４０８】

【表１０】

表９：抗ＢＣＭＡ　ｍＡｂのＶＨ及びＶＬ配列。

mAb ID	VHアミノ酸配列	配列番号
BCMB519	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS	95
mAb ID	VLアミノ酸配列	配列番号
BCMB519	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIK	96

【０４０９】

実施例２．３：抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ二重特異性抗体の調製

全ての二重特異性抗体を、前述のように（Ａｔｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７０：２６－３５，１９９７）、ヒトＩｇＧ１として、ノブイントゥーホール形式の完全長抗体として産生した。標準的なＰＣＲ制限酵素ベースのクローニング技術を使用して、ＩｇＧ１　Ｆｃサイレント発現カセットの定常領域を含有するカスタム哺乳動物発現ベクターに、可変領域をコードする核酸配列をサブクローニングした。二重特異性抗体を、チャイニーズハムスター卵巣細胞株における一過性トランスフェクションによって発現した。

【０４１０】

ＣＨＯ細胞で発現された二重特異性抗体の配列を以下の表１０に示す。

【０４１１】

【表１１－１】

表１０：ＣＨＯ細胞で発現された抗体の配列

二重特異性抗体	鎖情報	アミノ酸配列	配列番号
Vb17×BCMA（B17B622）	重鎖1 Vb17＿202B4D1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTV SGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGIIWAGGGTNYNSALMSR LSITKDNSKSQVSLKMNSLQTDDTAMYYCARGTFFNYDYFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	562
	軽鎖1 Vb17＿202B4D1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC KASQDVGTDVAWYQQKPGQSPKLMIYWASTRHTGVPDRFTGS GSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSRYPWTFGAGTKLELKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	563
	重鎖2 BCMB519	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYG MDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	559
Vb17×BCMA（B17B624）	重鎖1 Vb17＿210E10A1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTV SGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGIIWAGGNTNSNSALMSR LSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARGSFYSYLYFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	564
	軽鎖1 Vb17＿210E10A1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPSYLAASPGETITINCRA SKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNDYPLTFGAGTKLELKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	565
	重鎖2 BCMB519	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYG MDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	559

【０４１２】

【表１１－２】

（表１０の続き）

二重特異性抗体	鎖情報	アミノ酸配列	配列番号
Null×BCMA（B17B612）	重鎖1 B21M	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS GFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKS RLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARLYGFTYGFAYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	566
	軽鎖1 B21M	METHSQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINC RASQSVDYNGISYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNPESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQIIEDPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	567
	重鎖2 BCMB519	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYG MDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	559
ScFv配列			
B17B621 ZWA：Va10．2－TRVAB1－Fab－RF ZWB：BCMB519－scFv	重鎖1 Va10．2－TRVAB1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQQSGPELVKPGASVKMSC KASGNTIPTYVMHWVKLKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFK GKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAKDGTYVEFAYW GQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	568
	軽鎖1 Va10．2－TRVAB1	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSRKFMSTSVGDRVNITCK ASQNIRTAVAWFQQRPGQSPKLLFYLASNRHTGVPDRFTGSG SGTDFTLTINDVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGSGTKLEMKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	569

【０４１３】

【表１１－３】

（表１０の続き）

二重特異性抗体	鎖情報	アミノ酸配列	配列番号
	重鎖2 BCMB519	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYG MDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	559
B17B627 ZWA:Va10．2－TRVAB2－Fab－RF ZWB:BCMB519－scFv	重鎖1 Va10．2－TRVAB2	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLQQSGPELVKPGASVKMSC KASGYTFTRYVIHWMKQKPGQGLEWIGYVNPYNNGTKYTEKFK GKATLTSDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPRLSGEDAM EYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSP G	570
	軽鎖1 Va10．2－TRVAB2	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPKSMSMSVGERVTLTC KASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG SATDFTLTISSVQAEDLAEYHCGQSHSFPYTFGSGTKLELKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC	571
	重鎖2 BCMB519	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYG MDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	559

【０４１４】

最初に、Ｍａｂ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅプロテインＡカラム（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ）によって抗体を精製した（Ｂｒｏｗｎ，Ｂｏｔｔｏｍｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ．１９９８）。カラムをリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７．２で平衡化し、２ｍＬ／分の流速で発酵上清を充填した。充填後、カラムをＰＢＳ（４ＣＶ）で洗浄し、続いて、３０ｍＭ酢酸ナトリウム、ｐＨ３．５で溶出した。ＡＫＴＡ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）において２８０ｎｍでの吸光度によってモニタリングしたときにタンパク質ピークを含有する画分を一緒にプールし、１％の３Ｍ酢酸ナトリウム、ｐＨ９．０を添加することによってｐＨ５．０に中和した。最終精製ステップとして、ＳＵＰＥＲＤＥＸ　２００カラム（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用して、抗体を分取サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）で精製した。エンドトキシン測定、並びに還元及び非還元条件下でのＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動によって、サンプルの完全性を評価した。質量分析によってインタクトな質

量を確認した。

【０４１５】

【表１２－１】

表１１：抗Ｖβ１７及び抗ＢＣＭＡ重鎖及び軽鎖配列

mAb名	鎖情報	アミノ酸配列	配列番号
B17B663	重鎖	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADVQLQESGPGLVAPSQSLSIT CTVSGFSLSSYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWAGGGTNYN SALKSRLSISKDNSKSQVFLKMKSLQTDDTARYYCARNFF YDYDDGMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	572
	軽鎖	MARSALLILALLLLGLFSPGAWGNTQMNQTPLSLPVSLGD QASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYFCSQST HVPLTFGAGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	573
B17B694	重鎖	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQIQLVQSGPELKKPGETVKIS CKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTY ADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDMATYFCARPY FGDYAMDYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	574
	軽鎖	MARSALLILALLLLGLFSPGAWGDVQMIQSPASLSVSVGE TVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQVLVYTATNLADG VPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGNPW TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	575
B17B698	重鎖	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQQSGPGLVAPSQSLSI TCTVSGFSLTSYAISWIRQPPGKGLEWLGIIWAGGGTNYNS ALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQIDDTARYYCARNPFY DYDEGLDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	576
	軽鎖	MARSALLILALLLLGLFSPGAWGDIVMTQSPLSLPVSLGD QASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST HVPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	577

【０４１６】

【表１２－２】

（表１１の続き）

mAb名	鎖情報	アミノ酸配列	配列番号
B17B733	重鎖	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLKESGPVLVAPSQSLSIT CTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGKGLEWLGVIWAGGNTNYNS TLMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARGSF YDYLYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	578
	軽鎖	MARSALLILALLLLGLFSPGAWGDIQMTQSPSYLAASPGE TITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNELLIYSGSTLQSGIP SRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	579

【０４１７】

実施例２．４：Ｈ９２９細胞及びヒトＴ細胞を使用した抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ二重特異性抗体の結合及び細胞傷害性の評価

ＶＢ１７抗体（Ｖｂ１７＿２０２Ｂ４Ｄ１－Ｆａｂ－ＲＦ、ＢＣＭＢ５１９－ｓｃＦｖ（Ｂ１７Ｂ６２２．００１））は、Ｔ細胞に結合し、インビトロでＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞に対するＴ細胞の細胞傷害性を媒介する（データは示さず）。ＶＢ１７抗体（Ｖｂ１７＿２１０Ｅ１０Ａ１－Ｆａｂ－ＲＦ、ＢＣＭＢ５１９－ｓｃＦｖ（Ｂ１７Ｂ６２４．００１））は、Ｔ細胞に結合し、インビトロでＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞に対するＴ細胞の細胞傷害性を媒介する（データは示さず）。対照抗体（Ｂ２１Ｍ－Ｆａｂ－ＲＦ×ＢＣＭＢ５１９－ＬＨ－ｓｃＦｖ（Ｂ１７Ｂ６１２．００１））は、Ｔ細胞に結合せず、又はインビトロでＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞に対するＴ細胞の細胞傷害性を媒介しない（データは示さず）。方法に記載のとおり、ＥＣ$_{50}$値を計算した。これらの図で示される代表的なデータは、単一の実験からのものである。結合アッセイのために、αβ濃縮Ｔ細胞を使用し、試料を測定前に３７℃で１時間インキュベートした。死滅アッセイのために、ヒトｐａｎ　Ｔ細胞（エフェクター）を、Ｈ９２９と、５：１のＥ：Ｔ比において、様々な濃度の二重特異性抗体の存在下で、３７℃において７２時間共培養した。二重特異性構築物を、５０ｎＭの抗体濃度で開始した３倍希釈系列を用いて、１１点滴定曲線で試験した。ヒトｐａｎ　Ｔ細胞をエフェクター細胞として使用した。Ｈ９２９－ＷＴ腫瘍細胞株を標的細胞として使用した。用量応答曲線は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ二重特異性が、ＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞に対して、用量依存的にＴ細胞の細胞傷害性を媒介したことを示す。

【０４１８】

実施例３：抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体の調製

実施例３．１：材料及び方法

抗ＣＤ２８抗体の生成。ＯＭＮＩＲＡＴＳを、組換えヒトＣＤ２８（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．、ＭＮ，ＵＳＡ；カタログ番号：３４２－ＣＤ－２００；ロット番号：ＸＴ３２１５０５Ａ）を用いて、反復免疫化複数部位（ＲＩＭＭＳ）プロトコルに従うことによって週２回、合成１２回の免疫化追加免疫を行った。血清を採取し、ＣＤ２８に対する循環ＩｇＧ特異的抗体を評価し、抗原をプレートに直接コーティングした固相ＥｌｉｓａでＦ価を測定した。Ｂリンパ球融合のためにリンパ節を採取した。免疫原及び増殖させたｐａｎ－Ｔ細胞を使用して、ＬＵＭＩＮＥＸによってハイブリドーマ上清をスクリーニングした。ヒットを、Ｖ領域で回収し、ヒトＩｇＧ１抗体にフォーマット化した。

【０４１９】
細胞培養。ＮＣＩ－Ｈ９２９骨髄腫細胞を、ウシ胎児血清（１００９９－１４１、Ｇｉｂｃｏ）を最終濃度２０％まで含有するＲＰＭＩ－１６４０培地（Ａ１０４９１０１、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）中で培養した。培養物を３７℃で１５００ｒｐｍにて５分間回転させることによって、細胞を２～３日ごとに継代培養した。培養上清を廃棄し、細胞を０．５～１×１０６／ｍｌの密度で新鮮な培地に戻して播種した。凍結ＰＢＭＣをＨｅｍａｃａｒｅから入手した。ＰＢＭＣはまた、インフォームドコンセント後にＣｌｉｎｉｇｅｎｅからの健常なボランティアからの新鮮な血液から単離された。
【０４２０】
結合アッセイ。ＰＢＭＣ（ドナーロット番号１９０５４１４１、Ｈｅｍａｃａｒｅ）を３７℃の水浴中で急速に解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ細胞単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用してＣＤ３　Ｔ細胞単離に供した。Ｐａｎ　Ｔ細胞単離後、０．１×１０^{6}細胞を９６ウェルＶ型底プレートのウェルごとに播種した。細胞を、製造業者のプロトコルに従って、暗所、氷上で２０分間、固定可能なバイオレット生／死染色（Ｌ３４９５５、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色した。染色後の細胞を、１５００ｒｐｍで５分間回転させることによって、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ＋２％ＦＢＳ）で洗浄した。上清を廃棄し、細胞を、５μｇ／ｍｌの開始濃度及び３倍連続希釈で１００μｌのそれぞれの抗体希釈物中に懸濁した。抗体希釈液をＦＡＣＳ緩衝液中で調製した。細胞を抗体希釈液とともに３７℃で３０分間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を上記のようにＦＡＣＳ緩衝液で２回洗浄し、続いてＦＡＣＳ緩衝液中１：５０希釈のヒトＩｇＧに対するＰＥコンジュゲートヤギポリクローナル抗体（ａｂ９８５９６、Ａｂｃａｍ）で染色した。細胞を二次抗体とともに氷上で３０分間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を上記のようにＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。細胞を１００μｌのＢＤ　ｃｙｔｏｆｉｘ緩衝液（５５４６５５、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）に再懸濁することによって固定し、氷上で２０分間インキュベートした。細胞をペレット化し、ＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーター（ＡＣＥＡ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）での取得のためにＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。Ｈ９２９細胞を使用する結合アッセイについては、０．１×１０^{6}個のＨ９２９細胞を、９６ウェルＶ型底プレートのウェルごとに播種し、上記のように染色した。生細胞をゲーティングすることによって試料を分析し、二次のみの対照からバックグラウンド蛍光を差し引くことによって結合率を得た。
【０４２１】
アゴニズムアッセイ。抗体希釈液を１μｇ／ｍｌの開始濃度でＰＢＳ中で調製し、続いて４倍連続希釈した。抗体を添加していないウェルを陰性対照として使用した。１００μｌの抗体希釈液を使用して９６ウェル平底細胞培養プレートをコーティングし、３７℃で２時間インキュベートした。ＰＢＭＣ（ドナーロット番号１９０５４４５６、１９０５７６５２、Ｈｅｍａｃａｒｅ）を解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ細胞単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用してＰａｎ　Ｔ細胞単離に供した。単離されたＰａｎ　Ｔ細胞を計数し、製造業者のプロトコルに従って細胞トレースバイオレット染料（Ｃ３４５５７、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色した。抗体でコーティングされたプレートを２００μｌの培地で洗浄し、０．３×１０^{6}のＣＴＶ標識Ｐａｎ　Ｔ細胞をウェルごとに播種した。プレートを５％ＣＯ２のインキュベーター中で３７℃で９６時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。１５０μｌの細胞培養上清を収集し、ＬＵＭＩＮＥＸを使用するサイトカインプロファイリングのために－２０℃で保存した。細胞ペレットをＡＰＣ－Ｃｙ７生／死染色（Ｌ１０１１９、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）に供した。生／死染色後、細胞をＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。次いで、ペレットを、Ｆｃブロックを含有するＦＡＣＳ緩衝液（５６４２２０、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）中に再懸濁し、氷上で１０分間インキュベートし、その後、細胞をＢｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　７８５（商標）コンジュゲートＣＤ２５（３０２６３８、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）及びＰＥ／Ｃｙ７コンジュゲートＣ

Ｄ７１（３３４１１２、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）抗体で染色し、氷上で３０分間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞をＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、１００μｌのＢＤ　ｃｙｔｏｆｉｘ緩衝液（５５４６５５、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）中に再懸濁することによって細胞を固定し、氷上で２０分間インキュベートした。固定後、細胞を洗浄し、試料をＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁し、ＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーターで取得した。増殖をＣＴＶ染料によってモニターした。細胞を生細胞集団上でゲーティングし、続いてＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞上でゲーティングした。ＣＤ２５、ＣＤ７１及びＣＴＶ染色液の発現を各細胞集団でモニターし、４パラメータ非線形回帰曲線を用いて、抗体濃度の対数に対する陽性細胞の割合（％）としてプロットした。

【０４２２】

エフェクタープロファイリング。ＰＢＭＣ（ＣｌｉｎｉｇｅｎｅからのドナーＨＰＵ－００２８４及びＨｅｍａｃａｒｅからのドナーロット番号１９０５４１４１、１９０５４４５６、２００６１１０１）を解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）に供した。Ｈ９２９細胞を計数し、９６ウェルＵ字型底プレートの１００μｌの培地中に１０，０００細胞／ウェルで播種した。単離されたＰａｎ　Ｔ細胞を計数し、製造業者のプロトコルに従って細胞トレースバイオレット染料（Ｃ３４５５７、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色した。Ｖβ１７　Ｔ細胞頻度を、ＰＥコンジュゲートＴＣＲ　Ｖβ１７抗体（ＩＭ２０４８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して、各ドナー由来のＰａｎ　Ｔ細胞において決定した。次いで、ＣＴＶ標識Ｐａｎ　Ｔ細胞を、１　Ｖβ１７：１　Ｈ９２９細胞のエフェクター対標的比が得られるように、プレーティングしたＨ９２９細胞に添加した。８０μｌのＲＰＭＩ培地＋１０％ＦＢＳ中のエフェクター細胞懸濁液をウェルごとに添加した。例えば、ＨＰＵ－００２８４についてのＶβ１７のパーセンテージは４．３％であったので、０．２３×10^6細胞をウェル当たり８０μｌの培地中に播種した。１０倍濃度の抗体を調製し（１０μｇ／ｍｌ）、続いてＲＰＭＩ培地＋１０％ＦＢＳ中で４倍連続希釈した。２０μｌの連続希釈したＡｂを１８０μｌの共培養物に添加して、共培養物中の抗体の最終濃度を１倍とした。細胞培養プレートを３７℃で９６時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。１５０μｌの細胞培養上清を収集し、ＬＵＭＩＮＥＸによるサイトカインプロファイリングのために－２０℃で保存した。細胞をＡＰＣ－Ｃｙ７生／死染色（Ｌ１０１１９、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色し、続いてＦｃブロック（５６４２２０、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で染色した。細胞ペレットを、製造業者の推奨に従って、Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　７８５（商標）抗ヒトＣＤ２５（３０２６３８、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、ＰＥ／Ｃｙ７抗ヒトＣＤ７１（３３４１１２、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、ＢＶ　６５０抗ヒトＴＩＭ３（３４５０２８、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）４８８抗ヒトＬＡＧ３（３６９３２６、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、及びＢｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　７１１抗ヒトＰＤ１抗体（カタログ番号３２９９２８、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で染色するために採取した。細胞を染色後にＦＡＣＳ緩衝液中で洗浄し、ＢＤ　ｃｙｔｏｆｉｘ緩衝液（５５４６５５、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で固定した。固定後、試料をＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁し、ＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーターで取得した。細胞を生細胞集団上でゲーティングし、続いてＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞上でゲーティングした。ＣＤ２５、ＣＤ７１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＰＤ１及びＣＴＶ染料の発現を各細胞集団上でモニターし、ＧＲＡＰＨＰＡＤ　Ｐｒｉｓｍバージョン８．１．１を使用する４パラメータ非線形回帰曲線を使用して、抗体濃度の対数に対する陽性細胞の割合（％）としてプロットした。

【０４２３】

Ｌｕｍｉｎｅｘ分析。エフェクタープロファイリングアッセイからの上清をゆっくりと解凍し、ＲＰＭＩ培地＋１０％ＦＢＳを用いて１：１０に希釈した。サイトカイン分析は、ＭＩＬＬＩＰＬＥＸ　ＭＡＰヒトＣＤ８＋Ｔ細胞磁気ビーズパネル免疫学的Ｍｕｌｔｉｐｌｅｘアッセイ（ＨＣＤ８ＭＡＧ－１５Ｋ、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を用いて行った。Ｌ

ＵＭＩＮＥＸプレートリーダー（Ｍａｇｐｉｘ）を使用してプレートを読み取った。

【０４２４】

インビトロ細胞傷害性アッセイ。ＰＢＭＣ（ドナーロット番号１８０４７５６３、１９０５６２７９、Ｈｅｍａｃａｒｅからの）を解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ細胞単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用してＰａｎ　Ｔ細胞単離に供した。別のセットを、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＰＥ陽性選択キット（１８５５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌｓ）を使用してＶβ１７枯渇に供し、続いてＰａｎ　Ｔ細胞単離に供した。Ｈ９２９細胞を製造業者のプロトコルに従って０．５μｍのＣＴＶ染料（Ｃ３４５５７、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で標識し、計数し、９６ウェルＵ字型底プレートの１００μｌのＲＰＭＩ培地（ＡＴＣＣ改変）＋２０％ＦＢＳ中に１０，０００細胞／ウェルで播種した。Ｖβ１７　Ｔ細胞頻度を、ＰＥコンジュゲートＴＣＲ　Ｖβ１７抗体（ＩＭ２０４８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して、各ドナー由来のＰａｎ　Ｔ細胞において決定した。次いで、ＣＴＶ標識Ｐａｎ　Ｔ細胞を、１　Ｖβ１７：１　Ｈ９２９細胞のエフェクター対標的比が得られるように、プレーティングしたＨ９２９細胞に添加した。８０μｌのＲＰＭＩ培地＋１０％ＦＢＳ中のエフェクター細胞懸濁液をウェルごとに添加した。１０倍濃度の抗体を調製し（１０μｇ／ｍｌ）、続いて培地中で４倍連続希釈した。２０μｌの連続希釈した抗体を１８０μｌの共培養物に添加して、共培養物中の抗体の最終濃度を１倍とした。細胞培養プレートを３７℃で９６時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。インキュベーション期間の終わりに、細胞を遠心分離し、１５０μｌの細胞培養上清を除去し、細胞を、ＰＢＳ中で１：５０に希釈した５０μｌの７ＡＡＤ（４２０４０４、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）に再懸濁し、ＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーターで取得した。標的細胞をＣＴＶ陽性細胞として特定し、標的細胞内の死細胞の割合を７ＡＡＤ＋細胞としてゲーティングした。抗体特異的死細胞の割合を、Ｐａｎ　Ｔ細胞及びＨ９２９細胞のみを含有するウェルにおいて観察された溶解を差し引くことによって計算した。死細胞の割合を、ＧＲＡＰＨＰＡＤ　Ｐｒｉｓｍバージョン８．１．１を使用して４パラメータ非線形回帰曲線において抗体の対数濃度に対してプロットした。

【０４２５】

商業的供給源から入手したマウス抗ヒトＣＤ２８クローンのデノボ配列決定：ＣＤ２８抗体を商業的供給源から入手し、内部でクローンＣ２８Ｂ１９と命名した。抗体アイソタイプはマウスＩｇＧ１、カッパであった。試料調製及びＬＣ／ＭＳＭＳ分析を、Ｐｒｏｔｅａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ｉｎｃ．（Ｍｏｒｇａｎｔｏｗｎ，ＷＶ）で行った。試料を還元し、アルキル化し、７つのアリコートに分割し、トリプシン／ＬｙｓＣ、キモトリプシン、ＬｙｓＣ、ペプシン、及びＡｓｐＮ、エラスターゼ、及びプロテイナーゼＫ酵素でタンパク質分解によって消化した。得られたペプチドを、ＺＩＰＴＩＰ　Ｃ１８　Ｐｉｐｅｔｔｅ　Ｔｉｐを使用して脱塩し、逆相クロマトグラフィーを使用してオンラインで分離した。ＨＣＤフラグメント化を使用して、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｑ－ＥＸＡＣＴＩＶＥ分光計で質量分析を実施した。デノボ配列タグをＩＭＧＴベースの抗体配列データベースにマッチさせることによって、ＰＥＡＫＳソフトウェアを使用してＭＳデータセットを分析した。デノボ同定されたペプチドのコンティグ配列アセンブリを使用して、配列中のギャップを割り当てた。全てのＣＤＲ及び超変異を、ＭＳ／ＭＳスペクトルを検査することによって確認した。Ｌｅｕ及びＩｌｅアミノ酸残基は、質量分析法によって実質的に区別できない。ＣＤＲ領域中のＬｅｕ／Ｉｌｅを、決定された配列をＶ領域配列データベースに整列させることによって特定し、キモトリプシン酵素特異性によって確認した。ＣＤＲにおけるＬｅｕ／Ｉｌｅ特定の予想信頼度は８０％である。

【０４２６】

実施例３．２：抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体の産生

抗Ｖβ１７、抗ＣＤ２８及び抗ＢＣＭＡ抗体の可変領域配列を使用して、Ｈ９２９細胞のＴ細胞再指向性死滅について試験する三重特異性ヒトＩｇＧ１抗体を生成した。

【０４２７】

三重特異性抗体を、サイレントＦｃを含むヒトＩｇＧ１として、ノブイントゥーホール形式のＦａｂ（ＣＤ２８）×ｓｃＦｖ（Ｖβ１７）×ｓｃＦｖ（ＢＣＭＡ）抗体として産生した。可変領域をコードする核酸配列を、標準的なＰＣＲ制限酵素ベースの標準的なクローニング技術を使用して、ヒトＩｇＧ１発現カセットの定常領域を含有するカスタム哺乳動物発現ベクターにサブクローニングし、配列決定、検証した。二重特異性抗体を、チャイニーズハムスター卵巣細胞株における一過性トランスフェクションによって発現した。抗体を、最初にＭＡＢＳＥＬＥＣＴ　ＳＵＲＥプロテインＡカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）によって精製した。カラムをＰＢＳ　ｐＨ７．２で平衡化し、２ｍＬ／分の流速で発酵上清を装填した。装填後、カラムを４カラム容量のＰＢＳで洗浄し、続いて、３０ｍＭ酢酸ナトリウム、ｐＨ３．５で溶出した。２８０ｎｍでの吸光度によってモニターされるようなタンパク質ピークを含有する画分をプールし、１％の３Ｍ酢酸ナトリウムｐＨ９．０を添加することによってｐＨ５．０に中和した。二重特異性ｍＡｂを、ＰＢＳ緩衝剤で平衡化した分取ＳＵＰＥＲＤＥＸ　２００　１０／３００　ＧＬ（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）サイズ排除クロマトグラフィー（size exclusion chromatography、ＳＥＣ）カラム上で更に精製した。試料の完全性を、エンドトキシン測定（３．０ＥＵ／ｍｇ未満）、還元及び非還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ＳＥＣ、並びにＭＳによるインタクト質量によって評価した。

【０４２８】

三重特異性抗体の設計を、以下の表１２に示す。

【０４２９】

【表１３】

表１２：三重特異性抗体の設計

		鎖A 説明		鎖B 説明		分子の説明
番号	名称	N末端 （Fab）	C末端	N末端 （Fab）	C末端	
1	VB28B1	C28B11	B17B21	C28B11	BCMB519	C28B11×B17B21×BCMB519
2	VB28B2	C28B19	B17B21	C28B19	BCMB519	C28B19×B17B21×BCMB519
3	VB28B3	C28B103	B17B21	C28B103	BCMB519	C28B103×B17B21×BCMB519
4	VB28B4	C28B105	B17B21	C28B105	BCMB519	C28B105×B17B21×BCMB519
5	VB28B5	B21M	B17B21	B21M	BCMB519	B21M×B17B21×BCMB519
6	VB28B6	C28B11	Null	C28B11	BCMB519	C28B11×Null×BCMB519
7	VB28B7	C28B19	Null	C28B19	BCMB519	C28B19×Null×BCMB519
8	VB28B8	C28B103	Null	C28B103	BCMB519	C28B103×Null×BCMB519
9	VB28B9	C28B105	Null	C28B105	BCMB519	C28B105×Null×BCMB519
10	VB28B10	B21M	Null	B21M	BCMB519	B21M×Null×BCMB519

【０４３０】

実施例３．３：抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＰＡＮ　Ｔ細胞に対して強力な結合を示す

Ｖβ１７Ｔ細胞上のＣＤ２８への結合を試験するために、Ｐａｎ　Ｔ細胞をヒトＰＢＭＣから単離し、様々なＣＤ２８結合剤を含有するＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体との結合について試験した。Ｃ２８Ｂ１９、Ｃ２８Ｂ１０３及びＣ２８Ｂ１０５クローンを有する抗体は、用量依存的様式でｐａｎ　Ｔ細胞への強い結合を示した。図２及び表１３を参照されたい。結合についてのＥＣ５０値は、Ｃ２８Ｂ１９、Ｃ２８Ｂ１０３及びＣ２８Ｂ１０５についてそれぞれ０．０６μｇ／ｍｌ、０．０３μｇ／ｍｌ及び０．０６μｇ／ｍｌであると決定された。Ｃ２８Ｂ１１クローンを有する抗体は、ＣＤ２８に対する不十分な結合剤であることが観察され、Ｖβ１７結合アームのために、ｐａｎ　Ｔ細胞の５％のみへの結合を示した。Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体はまた、５％のｐａｎ　Ｔ細胞のみへの結合を示し、これはまた、試験したドナーにおけるＶβ１７Ｔ細胞の頻度であった。ｐａ

ｎ　Ｔ細胞への結合は、Ｖβ１７アームを欠く三重特異性抗体の結合についてのＥＣ５０値が完全三重特異性抗体と同様であったので、三重特異性抗体のＣＤ２８アームに依存した。Ｖβ１７及びＣＤ２８結合アームを欠く抗体では、結合は観察されなかった。

【０４３１】

【表１４】

表１３：Ｐａｎ　Ｔ細胞への細胞結合

名称	hIgG1　AASフォーマット	EC_{50}（μｇ／ml）
VB28B1	Vb17×CD28×CD28×BCMA	結合せず
VB28B2	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０６
VB28B3	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０３
VB28B4	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０６
VB28B5	Vb17×null×null×BCMA	Vb17＋T細胞に対してのみ結合が観察された
VB28B6	Null×CD28×CD28×BCMA	NA
VB28B7	Null×CD28×CD28×BCMA	０．０６
VB28B8	Null×CD28×CD28×BCMA	０．０２
VB28B9	Null×CD28×CD28×BCMA	０．１５
VB28B10	Null×Null×BCMA	結合せず

【０４３２】

実施例３．４：抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ／抗ＣＤ２８三重特異性抗体は、ＢＣＭＡ及びＣＤ２８を使用してＨ９２９細胞に対して強力な結合を示す

Ａｂｃ．Ｈ９２９細胞は、ＣＤ２８を発現することが観察された（データは示さず）。これは、ＣＤ２８を発現する多発性骨髄腫細胞と一致している。Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体は、ＣＤ２８及びＢＣＭＡ依存的様式で、Ｈ９２９細胞への強力な結合を示した。図３及び表１４を参照されたい。ＥＣ５０値は、Ｃ２８Ｂ１９、Ｃ２８Ｂ１０３及びＣ２８Ｂ１０５クローンを有する三重特異性抗体について、それぞれ０．１０μｇ／ｍｌ、０．０３μｇ／ｍｌ及び０．１４μｇ／ｍｌであると決定された。ＣＤ２８アームの非存在下で結合の強力な減少が観察されたので（ＥＣ５０＞５μｇ／ｍｌ）、三重特異性抗体の結合は、ＣＤ２８アームに大きく依存していた。Ｃ２８Ｂ１１クローンを有するＶＢ２８Ｂ１抗体は、Ｃ２８Ｂ１１クローンの弱い親和性のために、他の抗体と比較して、Ｈ９２９細胞に対してより不良な結合を示した。

【０４３３】

【表１５】

表１４：ＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞株への細胞結合

名称	hIgG1　AASフォーマット	EC_{50}（μｇ／ml）
VB28B1	Vb17×CD28×CD28×BCMA	＞5
VB28B2	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０４
VB28B3	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０８
VB28B4	Vb17×CD28×CD28×BCMA	０．０６
VB28B5	Vb17×null×null×BCMA	＞5
VB28B6	Null×CD28×CD28×BCMA	NA
VB28B7	Null×CD28×CD28×BCMA	０．１０
VB28B8	Null×CD28×CD28×BCMA	０．０３
VB28B9	Null×CD28×CD28×BCMA	０．１４
VB28B10	Null×Null×BCMA	＞5

【０４３４】

実施例３．５：ＣＤ２８の結合は、プレート結合アゴニズムアッセイにおいてＶβ１７

Ｔ細胞の活性化を強力に増強する
　Ｖβ１７　Ｔ細胞に対するＣＤ２８刺激の効果を具体的に調べるために、ｐａｎ　Ｔ細胞を、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ又はｎｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体でコーティングしたプレート上で９６時間培養した。培養期間の終わりに、Ｖβ１７　Ｔ細胞の活性化を、ＣＤ２５図４Ａ、ＣＤ７１図４Ｂ及び増殖（図４Ｃ）を用いてチェックした。ＶＢ２８Ｂ２、ＶＢ２８Ｂ３及びＶＢ２８Ｂ４抗体は、Ｖβ１７　Ｔ細胞上のＣＤ２５及びＣＤ７１発現のアップレギュレーション並びにＶβ１７Ｔ細胞の増殖の増加によって示されるように、Ｖβ１７Ｔ細胞活性化の強い増強を示した。ＶＢ２８Ｂ１抗体はＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示さず、これはこの抗体で観察された弱い結合と一致していた。ＶＢ２８Ｂ３（クローンＣ２８Ｂ１０３）による活性化が最も強いことが観察された。Ｖβ１７アームの非存在下では、ＣＤ２８結合による活性化の増加は観察されなかった。予想どおり、ＣＤ３及びＣＤ２８の組み合わせによる刺激は、Ｖβ１７Ｔ細胞の活性化をもたらした。全体的なＣＤ２８共刺激は、Ｖβ１７　Ｔ細胞活性化の強い増強をもたらし、これは、標的細胞上のＣＤ２８発現とは無関係であった。
【０４３５】
　実施例３．６：ＣＤ２８の結合は、Ｈ９２９細胞の存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を強力に増強する
　Ｖβ１７Ｔ細胞に対するＣＤ２８刺激の効果及びＨ９２９細胞に対するＣＤ２８結合の結果を調査するために、ｐａｎ　Ｔ細胞を、Ｖβ１７細胞対Ｈ９２９細胞の１：１　ＥＴ比で、抗体の存在下で９６時間、Ｈ９２９細胞とともに培養した。Ｖβ１７　Ｔ細胞の活性化は、Ｖβ１７　Ｔ細胞上のＣＤ２５（図５Ａ及び図５Ｂ）及びＣＤ７１（図５Ｃ及び図５Ｄ）の上方制御、並びにＶβ１７　Ｔ細胞の増殖の増加（図５Ｅ、図５Ｆ及び図５Ｇ）によって示されるように、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体の添加によって用量依存的に観察された。Ｖβ１７×ＢＣＭＡの２つのフォーマットを試験し、Ｂ１７Ｂ６１９（Ｖβ１７－Ｆａｂ×ＢＣＭＡ－ＳｃＦｖ）による活性化が、ＶＢ２８Ｂ５によって誘導される活性化よりも強いことが観察された。重要なことに、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡによって誘導された活性化は、Ｖβ１７×ＢＣＭＡによる活性化と比較してほぼ１００倍増強された。これは、ＶＢ２８Ｂ２、ＶＢ２８Ｂ３及びＶＢ２８Ｂ４抗体についても当てはまった。ＶＢ２８Ｂ１抗体は、前と同様に、活性化のいかなる増加も示さなかった。三重特異性抗体によるＶβ１７陰性Ｔ細胞の活性化もまた、Ｖβ１７＋細胞よりもはるかに低いレベルではあるが観察された。Ｖβ１７＋細胞の強い用量依存性活性化もまた、Ｃ２８Ｂ１０３結合剤を有するＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡで観察された。興味深いことに、ｎｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡのこのクローンによるＶβ１７－細胞の活性化は、Ｖβ１７＋細胞の活性化よりも低く、Ｖβ１７＋Ｔ細胞がＶβ１７－Ｔ細胞よりも本質的に活性化され得ることを示唆した。他の２つのＣＤ２８結合剤のうち、抗体ＶＢ２８Ｂ２を含有するＣＤ２８Ｂ１９及びそのＶＢ１７ｎｕｌｌ対照ＶＢ２８Ｂ７は、Ｖβ１７　Ｔ細胞のみの特異的活性化を誘導するのに最良であることが観察された。Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体は、予想どおり、Ｖβ１７－Ｔ細胞の活性化を示さなかった。
【０４３６】
　実施例３．７：ＣＤ２８の結合はＶβ１７　Ｔ細胞の疲弊を誘導しない
　Ｔ細胞へのＣＤ２８の結合によって誘導される活性化の増加が、Ｖβ１７Ｔ細胞のより高い疲弊をもたらすかどうかを試験するために、ｐａｎ　Ｔ細胞を、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体又はＶβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びそれらのＮｕｌｌアーム対照の存在中でＨ９２９細胞と共培養した。疲弊細胞を同定するために、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３及びＰＤ１マーカーを使用したが、ＰＤ１アップレギュレーションもＴ細胞活性化の徴候である。ＰＤ１は、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体の両方の存在下で、Ｖβ１７＋Ｔ細胞上でアップレギュレートされることが見出された（図６Ｂ参照されたい）。活性化マーカーで観察されたように、ＰＤ１＋ＶＢ１７Ｔ細胞の割合は、Ｖβ１７×ＢＣＭＡと比較して、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体で高かった。ＬＡＧ３及びＴＩＭ３は、Ｖβ１７Ｔ細胞のごく一部でのみ誘導されることが観察され、Ｖ

β１７－Ｔ細胞上ではアップレギュレーションは見られなかった（図６Ａ及び図６Ｃを参照されたい）。全体として、Ｖβ１７Ｔ細胞の２０％のみがＴＩＭ３及びＬＡＧ３を発現することが見出された。

【０４３７】

実施例３．８：ＣＤ２８の結合は、ＶＢ１７Ｔ細胞によって誘導される細胞傷害性を強力に増強する

Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性抗体の存在下でのＶβ１７Ｔ細胞の活性化の増加が、Ｖβ１７Ｔ細胞の機能的活性の増加ももたらしたかどうかを調べるために、Ｈ９２９細胞を用いた細胞傷害性アッセイを設定した（図７Ａ、図７Ｂ及び図７Ｃ参照されたい）。Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体は、約０．０１μｇ／ｍｌのＥＣ５０で用量依存的にＨ９２９標的細胞死を誘導した。この細胞傷害性は、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体によって約１００倍だけ、非常に強く増強された。ＶＢ２８Ｂ７抗体（ｎｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ）はいかなる細胞傷害性も示さず、したがって、増加した細胞傷害性応答の特異性を示した。Ｖβ１７アームの非存在下でＶβ１７Ｔ細胞の活性化を示したＶＢ２８Ｂ８及びＶＢ２８Ｂ９（ｎｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ）抗体もまた、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体よりも低いレベルではあるが、Ｈ９２９細胞に対する細胞傷害性を示した。Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体によって誘導される細胞傷害性応答の特異性を示すために、Ｖβ１７Ｔ細胞枯渇Ｐａｎ　Ｔ細胞の細胞傷害性活性を調べた。Ｖβ１７Ｔ細胞の枯渇は、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体の細胞傷害性活性のほぼ完全な抑止をもたらした。Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体の活性は、Ｖβ１７Ｔ細胞の枯渇とともに完全に失われた。

【０４３８】

実施例３．９：ＣＤ２８の結合は、サイトカイン分泌を強力に増強する

Ｔ細胞活性化及び細胞傷害性の増強と一致して、Ｖβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ三重特異性もまた、Ｖβ１７×ＢＣＭＡ抗体及びＮｕｌｌ×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体と比較して優れたサイトカイン放出を示した（図８Ａ、図８Ｂ、図８Ｃ及び図８Ｄを参照されたい）。ＶＢ２８Ｂ１抗体は、この抗体が不十分なＣＤ２８結合を示し、Ｖβ１７Ｔ細胞活性化又はＨ９２９標的細胞に対する細胞傷害性を示さなかったので、予想どおり、サイトカイン放出の増加を示さなかった。ＶＢ２８Ｂ８及びＶＢ２９Ｂ９抗体も強力なサイトカイン放出を示したが、そのレベルはＶβ１７×ＣＤ２８×ＢＣＭＡ抗体よりも低かった。これは、これらの抗体で観察されたＶβ１７Ｔ細胞の活性化プロファイルと一致していた。

【０４３９】

実施例３．１０：ＢＣＭＡ発現Ｈ９２９細胞株での共刺激リガンドの発現

多発性骨髄腫細胞株における共刺激リガンドの発現を確認するために、多発性骨髄腫細胞株ＭＭ１．Ｒ及びＨ９２９を抗ヒトＣＤ２８（精製抗ヒトＣＤ２８、カタログ番号５５５７２５、ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）で３０分間染色し、続いてヤギ抗マウスＩｇＧ（カタログ番号４０５３０７、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で染色した。４１ＢＢＬ発現については、細胞を、製造業者のプロトコルに従って、抗ヒトＣＤ１３７抗体（カタログ番号３１１５０６）で氷上で３０分間染色した。全ての染色をＦｃブロック後に行った。染色後、細胞をＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーター上で取得した。細胞をＦＳＣ／ＳＳＣ上でゲーティングし、続いて生細胞のゲーティングを行い、ＣＤ２８発現及び４１ＢＢ発現をヒストグラムとしてプロットした。図９に示すように、試験した両方の多発性骨髄腫細胞株、ＭＭ１．Ｒ及びＨ９２９はＣＤ２８を発現することが見出されたが、いずれの細胞株においても４ＩＢＢＬの発現は観察されなかった。これは、初代骨髄腫形質細胞上でのＣＤ２８発現を示した以前の報告と一致している。

【０４４０】

実施例３．１１：抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ三重特異性抗体の評価

抗Ｖβ１７、抗ＣＤ２８及び抗ＢＣＭＡ抗体の可変領域配列を使用して、細胞傷害性、活性化、サイトカイン放出及び増殖について試験される三重特異性ヒトＩｇＧ１抗体を生成した。三重特異性抗体を産生し、以下に記載するアッセイを実施例３．１に従って実施

した。

【０４４１】

例示的な抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体をそれらの説明とともに図１０に示す。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体の例示的な対照抗体及びそれらの説明を図１１に示す。

【０４４２】

抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体の評価

細胞傷害性アッセイを、ＣＤ２８　ＫＯ　Ｈ９２９細胞において実施例３．１に従って実施した。ＣＤ２８　ＫＯは、表１５に示されるように、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体に対するＣＤ２８結合によって誘導される細胞傷害性又はＶβ１７Ｔ細胞活性化に対して効果を有さない。ＣＤ２５及びＣＤ７１の発現による抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体についてのＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化プロファイルを、ＣＤ２８　ＫＯ　Ｈ９２９細胞においてモニターし、表１６に示す。

【０４４３】

【表１６】

表１５：抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＭＣＡ三重特異性抗体のＥＣ$_{50}$。

抗体	細胞傷害性EC_{50}（μｇ／ｍｌ）
VB28B2－H929 WT	＜0.000152
VB28B7－H929 WT	＞1
VB28B2－H929 CD28 KO	＜0.000152
VB28B7－H929 CD28 KO	＞1
B17B619－H929 WT	0.3201
B17B620－H929 WT	ND
B17B619－H929 CD28 KO	0.1328
B17B620－H929 CD28 KO	ND

【０４４４】

【表１７】

表１６：抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＭＣＡ三重特異性抗体のＥＣ$_{50}$。

抗体	CD25 EC_{50}（μｇ／ｍｌ）	CD71 EC_{50}（μｇ／ｍｌ）
VB28B2－H929 WT	＜0.000152	＜0.000152
VB28B7－H929 WT	＞1	＞1
VB28B2－H929 CD28 KO	0.0005493	0.0004558
VB28B7－H929 CD28 KO	＞1	＞1
B17B619－H929 WT	0.2734	0.2821
B17B620－H929 WT	ND	ND
B17B619－H929 CD28 KO	0.1502	0.1465
B17B620－H929 CD28 KO	ND	ND

【０４４５】

次に、Ｂｃｌ－ｘＬレベルを、１：１比のＶβ１７Ｔ細胞：Ｈ９２９細胞を含むＰａｎＴ細胞アッセイにおいて分析した。Ｂｃｌ－ｘＬ発現を下記のように決定した。図１３に示されるように、アポトーシスタンパク質Ｂｃｌ－ｘＬは、ＣＤ２８活性化によりＶβ１７Ｔ細胞において誘導される。

【０４４６】

ＢＣＬ－ＸＬ発現。ＰＢＭＣを解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ細胞単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用してＰａｎ　Ｔ細胞単離に供した。Ｈ９２９細胞を計数し、１００μｌのＲＰＭＩ培地（ＡＴＣＣ改変）＋２０％ＦＢＳ中、９６ウェルＵ字型底プレートに１０，０００細胞／ウェルで播種した。Ｖβ１７　Ｔ細胞頻度を、ＰＥコンジュゲートＴＣＲ　Ｖβ１７抗体（ＩＭ２０４８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅ

ｒ）を使用して、各ドナー由来のＰａｎ　Ｔ細胞において決定した。次いで、Ｐａｎ　Ｔ細胞を、１　Ｖβ１７：１　Ｈ９２９細胞のエフェクター対標的比が得られるように、プレーティングしたＨ９２９細胞に添加した。８０μｌのＲＰＭＩ培地＋１０％ＦＢＳ中のエフェクター細胞懸濁液をウェルごとに添加した。１０倍濃度の抗体を調製し（１０μｇ／ｍｌ）、続いて培地中で３倍連続希釈した。２０μｌの連続希釈した抗体を１８０μｌの共培養物に添加して、共培養物中の抗体の最終濃度を１倍とした。細胞培養プレートを３７℃で２４時間及び４８時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離し、ＡＰＣ－Ｃｙ７生／死染色（Ｌ１０１１９、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色し、続いてＦｃブロック（４２２３０２、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で染色した。細胞ペレットを、製造業者の推奨に従って、Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　７８５（商標）抗ヒトＣＤ２５（３０２６３８、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、ＰＥコンジュゲートＴＣＲ　Ｖβ１７抗体（ＩＭ２０４８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）及びＢｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　５１０（商標）抗ヒトαβ（３０６７３４、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で染色するために採取した。細胞を染色後にＦＡＣＳ緩衝液中で洗浄し、ＢＤ　ｃｙｔｏｆｉｘ緩衝液（５５４６５５、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で固定した。固定後、９０％メタノールを添加することによって試料を透過処理し、氷上で１０分間インキュベートした。細胞をインキュベーション後に洗浄し、次いでＢｃｌ－ＸＬ（５４Ｈ６）ウサギｍＡｂ　ＡＰＣコンジュゲート（１：５０希釈）（１２０９９Ｓ、Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ）で染色した。細胞を４℃で４５分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を洗浄し、次いでＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁し、ＮＯＶＯＣＹＴＥフローサイトメーターで取得した。細胞を生細胞集団上でゲーティングし、続いてＶβ１７＋Ｔ細胞上でゲーティングした。Ｂｃｌ－ＸＬの発現を、異なる濃度で２４時間及び４８時間でモニターし、ＧＲＡＰＨＰＡＤ　Ｐｒｉｓｍバージョン８．１．１を用いてプロットした。

【０４４７】

例示的な対照及びｎｕｌｌ抗体の評価

細胞傷害性アッセイを、Ｖβ１７＋Ｔ細胞及びＨ９２９細胞（１：１のＥＴ比）において実施例３．１に従って実施した。表１７に示されるように、ＣＤ２８共刺激をＶβ１７ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して細胞傷害性を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、Ｃ２８Ｂ１９結合剤を使用した場合、ＣＤ２８も発現するＨ９２９細胞と同様の抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体に対する細胞傷害性を示す。ＣＤ２８二重特異性では細胞傷害性は示されなかったが、ＣＤ２８をＢＣＭＡと組み合わせた場合、細胞傷害性が誘導された。

【０４４８】

【表１８】

表１７：抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＭＣＡ三重特異性抗体のＥＣ$_{50}$。

抗体	細胞傷害性EC_{50}（μｇ／ml）
VB28B2	＜0.000152
VB28B7	＞1
VB28B16	0.01714
VB28B19	ND
VB28B4	＜0.000152
VB28B9	0.08105
VB28B17	0.005312
VB28B20	ND
B17B619	0.04087
B17B620	ND

【０４４９】

表１８は、Ｃ２８Ｂ１９結合剤によるＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。

ＣＤ２８共刺激をＶβ１７　ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して、より高い活性化を示す。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性では活性化は観察されなかったが、抗ＣＢ２８／抗ＢＣＭＡ抗体では活性化が観察された。

【０４５０】

【表１９】

表１８：Ｃ２８Ｂ１９結合剤によるＶβ１７細胞の活性化プロファイルの概要。

抗体	CD25 EC_{50}（μg／ml）		CD71 EC_{50}（μg／ml）		増殖EC_{50}（μg／ml）	
	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）
VB28B2	＜0.000152	＜0.000152	＜0.000152	＜0.000152	0.0007426	＜0.000152
VB28B7	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1
VB28B16	0.009315	0.005331	0.008532	0.003268	0.01215	0.006202
VB28B19	＞1	＞1	＞1	＞1	ND	ND
B17B619	0.05358	0.01947	0.04002	0.01204	0.1203	0.02921
B17B620	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1

【０４５１】

図１４は、Ｃ２８Ｂ１９結合剤を含有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照抗体によるＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示し、一方、図１６は、Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。図１５は、Ｃ２８Ｂ１９結合剤を含有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８対照抗体からのサイトカイン放出を示し、一方、図１７は、Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、図１５及び図１７の両方においてＣＤ２８共刺激で増強される。表１９は、Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。

【０４５２】

【表２０】

表１９：Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるＶβ１７細胞の活性化プロファイルの概要。

抗体	CD25 EC_{50}（μg／ml）		CD71 EC_{50}（μg／ml）		増殖EC_{50}（μg／ml）	
	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）	ドナー1（20001461）	ドナー2（20001464）
VB28B4	＜0.000152	＜0.000152	＜0.000152	＜0.000152	0.0007701	＜0.000152
VB28B9	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1
VB28B17	0.002414	0.001535	0.002262	0.001300	0.004898	0.001532
VB28B20	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	ND
B17B619	0.05358	0.01947	0.04002	0.01204	0.1203	0.02921
B17B620	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1

【０４５３】

図１８は、抗Ｖβ１７／ｎｕｌｌ又はｎｕｌｌ／ｎｕｌｌ対照によるＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ｎｕｌｌアーム対照ではＶβ１７＋Ｔ細胞の活性化はなかった。

【０４５４】

次に、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体の性能を、それらのそれぞれの対照と比較した。Ｃ２８Ｂ１９又はＣ２８Ｂ１０５結合剤を有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、Ｖβ１７　Ｔ細胞を枯渇させ、これは、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体によって誘導される細胞傷害性の完全な喪失をもたらした（図１９及び図２０を参照されたい）。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体では細胞傷害性も観察されず、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体でのみ観察された。表２０は、観察されたＶβ１７Ｔ細胞の細胞傷害性の概要を示す。

【０４５５】

【表２１】

表２０．Ｖβ１７Ｔ細胞の存在下で観察された細胞傷害性の概要。

抗体	細胞傷害性EC50（μg／ml）	
	ドナー1（HPU 12096）	ドナー2（HPU 11198）
VB28B2	＜0.000152	＜0.000152
VB28B7	0.04744	0.07568
VB28B16	0.004458	0.001278
VB28B19	＞1	ND
VB28B4	＜0.000152	＜0.000152
VB28B9	＞1	＞1
VB28B17	0.005208	0.001171
VB28B20	＞1	ND
B17B619	0.02318	0.002288
B17B620	＞1	ND

【０４５６】

次に、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体及びそれらの対照抗体を使用して、Ｐａｎ　Ｔ細胞において細胞傷害性を測定した。図２１ドナー１における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７　ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋Ｔ細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はなく、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体による活性化が観察された。図２２ドナー２における抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７　ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋Ｔ細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はなく、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体による活性化が観察された。表２１は、Ｃ２９Ｂ１９結合剤によるＶβ１７細胞の活性化プロファイルの概要を提供する。

【０４５７】

【表２２】

表２１：Ｃ２９Ｂ１９結合剤によるＶβ１７細胞の活性化プロファイルの概要。

抗体	CD25 EC_{50}（μg／ml）		CD71 EC_{50}（μg／ml）		増殖EC_{50}（μg／ml）	
	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）
VB28B2	0.001219	0.0008328	0.0003172	0.0004703	0.0007165	0.001188
VB28B7	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1
VB28B16	0.01181	0.01634	0.004179	0.005700	0.005637	0.007809
VB28B19	＞1	＞1	＞1	ND	＞1	＞1
B17B619	＞1	0.05333	0.01854	0.03407	0.02637	0.05754
B17B620	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【０４５８】

図２３及び図２４は、ドナー１（図２３）及びドナー２（図２４）において、Ｃ２８Ｂ１９結合剤を有するＶβ１７を発現するか、又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。サイトカイン分泌は、Ｖβ１７Ｔ細胞依存的様式で、ＣＤ２８共刺激によって増強される。

【０４５９】

図２５及び図２６は、ドナー１（図２５）又はドナー２（図２６）における、Ｃ２８Ｂ１０５を含有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体を用いたＶβ１７＋Ｔ細胞及

びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。ＣＤ２８共刺激をＶβ１７　ＴＣＲ刺激と組み合わせることは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を強力に増強する。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して、より高い活性化を示す。抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体では活性化は観察されなかったが、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体では活性化が観察された。表２２は、Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるＶβ１７細胞の活性化プロファイルを更に概説する。

【０４６０】

【表２３】

表２２．Ｃ２８Ｂ１０５結合剤によるＶｂ１７細胞の活性化プロファイルの概要。

抗体	CD25 EC_{50}（μg／ml）		CD71 EC_{50}（μg／ml）		増殖EC_{50}（μg／ml）	
	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）	ドナー1（NHV12486）	ドナー2（NHHV12505）
VB28B4	0.009595	0.0001320	0.0002389	0.0006759	0.0007455	0.001514
VB28B9	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1	＞1
VB28B17	0.02020	0.02107	0.004712	0.006995	ND	0.01027
VB28B20	＞1	＞1	ND	ND	ND	ND
B17B619	0.1181	0.05333	0.01854	0.03407	0.02637	0.05754
B17B620	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【０４６１】

図２７及び図２８は、ドナー１（図２９）又はドナー２（図３０）においてＶβ１７を有するか、又は枯渇させたＰａｎ　Ｔ細胞におけるサイトカイン放出を示す。

【０４６２】

図３１は、標的細胞の非存在下でのＣ２８Ｂ１９を含有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体によるＶβ１７＋及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示し、一方、図３２は、Ｃ２８Ｂ１０５を含有する抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体によるＶβ１７＋及びＶβ１７－Ｔ細胞の活性化プロファイルを示す。図３１において、ＣＤ２８共刺激とＶβ１７　ＴＣＲ刺激との組み合わせは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独又は標的細胞の非存在下と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を増強した。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体と比較して同様の活性化を示し、活性化は抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体で観察されるが、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ又は抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ二重特異性抗体による活性化はない。図３２において、ＣＤ２８共刺激とＶβ１７　ＴＣＲ刺激との組み合わせは、Ｖβ１７　ＴＣＲ刺激単独と比較して、Ｖβ１７＋細胞の活性化を増強した。抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＣＤ２８抗体は、抗Ｖβ１７／抗ＢＣＭＡ抗体と比較してより高い活性化を示し、活性化は、抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体で観察されるが、抗ＣＤ２８／ｎｕｌｌ二重特異性抗体による活性化はない。表２３は、標的細胞の非存在下でのＶβ１７　Ｔ細胞の活性化を更に概説する。

【０４６３】

【表２４】

表２３．標的細胞の非存在下でのＶβ１７　Ｔ細胞の活性化の概要。

抗体	CD25 EC_{50}（μg／ml）	CD71 EC_{50}（μg／ml）	増殖EC_{50}（μg／ml）
VB28B2	0.01035	0.008070	0.01406
VB28B7	＞1	＞1	＞1
VB28B16	0.008087	0.006496	0.008845
VB28B19	ND	＞1	ND
VB28B4	0.008640	0.005567	0.01513
VB28B9	ND	＞1	＞1
VB28B17	0.009397	0.007823	ND
VB28B20	ND	＞1	＞1
B17B619	ND	＞1	ND
B17B620	ND	ND	ND

【０４６４】

図３３及び図３４は、抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＢＣＭＡ抗体がＴＡＡ細胞株に対する細胞傷害性を誘導しないことを示す。

【０４６５】

実施例４：Ｖβ１７、ＣＤ２８及びＰＳＭＡに結合する多重特異性抗体

抗Ｖβ１７、抗ＣＤ２８及び抗ＰＳＭＡ抗体の可変領域配列を使用して、結合及び細胞傷害性について試験される三重特異性ヒトＩｇＧ１抗体を生成した。三重特異性抗体を産生し、以下に記載するアッセイを実施例３．１に従って実施した。例示的な抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体を、図１４に示す。

【０４６６】

細胞傷害性アッセイ（ＩＮＣＵＣＹＴＥ）。アッセイ設定の１日前に、Ｃ４２Ｂ－ＮＬＲ及びＬｎＣＡＰ－ＧＦＰを７０００／ウェルで播種し、５％CO_2インキュベーター中で、３７℃にて一晩維持した。アッセイ当日に、ＰＢＭＣを解凍し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＴ細胞単離キット（１７９５１、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用してＰａｎ　Ｔ細胞単離に供した。Ｖβ１７　Ｔ細胞頻度を、ＰＥコンジュゲートＴＣＲ　Ｖβ１７抗体（ＩＭ２０４８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して、各ドナー由来のＰａｎ　Ｔ細胞において決定した。次いで、ＣＴＶ標識Ｐａｎ　Ｔ細胞を、播種したＣ４２Ｂ－ＮＬＲ細胞及びＬｎＣＡＰ－ＧＦＰ細胞に添加して、それにより、１　Ｖβ１７：１標的細胞のエフェクター対標的比を得た。１０倍濃度の抗体を調製し、続いて培地中で連続希釈した。２０μｌの連続希釈した抗体を１８０μｌの共培養物に添加して、共培養物中の抗体の最終濃度を１倍とした。細胞培養プレートを３７℃のＩｎｃｕｃｙｔｅでインキュベートした。適切な設定を選択し、スキャンを３時間ごとにスケジュールした。７２時間及び９６時間のインキュベーション後、ＩＮＣＵＣＹＴＥソフトウェアを使用して分析を行った。分析から、各ウェルからの蛍光強度を得た。記録された蛍光強度は、ウェル中の生細胞集団に正比例する。抗体特異的死細胞の割合を、以下に述べる式に従って、ウェル中で観察された生細胞集団から計算した。死細胞の割合を、ＧＲＡＰＨＰＡＤ　Ｐｒｉｓｍバージョン８．１．１を使用して４パラメータ非線形回帰曲線において抗体の対数濃度に対してプロットした。抗体を含むウェル中の強度／抗体を含まないウェル中の強度×１００を評価することによって性細胞の割合を計算する。溶解（死細胞）のパーセントを１００－生細胞％として計算する。

【０４６７】

抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体を使用したＰａｎ　Ｔ細胞、ＬｎＣａＰ細胞、及びＣ４－２Ｂ細胞結合を表２４及び図３３に示す。

【０４６８】

【表２５】

表２４：Ｐａｎ　Ｔ細胞及び標的細胞への結合の概要。

抗体	Pan T細胞結合EC_{50}（μg／ml）		LnCaP細胞結合EC_{50}（μg／ml）	C4－2B細胞結合EC_{50}（μg／ml）
	ドナー1	ドナー2		
VB28B28	＞10	＞10	0.1596	1.095
VB28B29	＞10	＞10	0.1349	0.9797
VB28B31	1.292	0.9500	0.1498	1.2222
VB28B32	＞10	＞10	0.2331	1.722
VB28B33	＞10	＞10	ND	ND
VB28B34	＞10	＞10	0.1455	1.030

【０４６９】

用量依存的細胞傷害性は、Ｃ４－２Ｂ細胞上の抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体のみで観察された図３３。抗Ｖβ１７／ｎｕｌｌ／抗ＰＳＭＡ抗体又はＣＤ２８軽鎖Ｎ末端上にＰＭＳＡを有する抗体では、細胞傷害性は観察されなかった。

【０４７０】

表２５は、Ｐａｎ　Ｔ細胞及びＨ９２９標的細胞への抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体結合の概要を更に示す。

【０４７１】

【表２６】

表２５．抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体についての結合データ

抗体	Pan T細胞結合EC_{50}（μg／ml）		H929細胞結合EC_{50}（μg／ml）
	ドナー1	ドナー2	
VB28B33	＞10	＞10	1．404
VB28B35	＞10	＞10	＜0．0046
VB28B36	ND	ND	＜0．0046
VB28B38	1．267	1．076	＜0．0046
VB28B39	＞10	＞10	0．01673
VB28B40	1．124	1．213	0．1206
B17B619	0．1589	0．1244	0．1223
B17B620	＞10	＞10	＞10

【０４７２】

表２６は、Ｈ９２９標的細胞を使用した抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体細胞傷害性の概要を示す。

【０４７３】

【表２７】

表２６．抗Ｖβ１７／抗ＣＤ２８／抗ＰＳＭＡ抗体についての細胞傷害性データ

抗体	H929細胞結合EC_{50}（μg／ml）	
	ドナー1	ドナー2
VB28B33	0．6249	0．3780
VB28B35	＜0．0046	＜0．0046
VB28B36	ND	ND
VB28B38	ND	ND
VB28B39	＜0．0046	＜0．0046
VB28B40	ND	ND
B17B619	0．01692	0．01282
B17B620	ND	ND

【０４７４】

実施例５：例示的な抗体及び配列

本明細書のある特定の実施例において使用される例示的な抗体の更なる詳細は、表２７及び表２８に提供される。

【０４７５】

【表２８】

表２７．例示的なＶβ１７、ＣＤ２８、ＢＣＭＡ及びＰＳＭＡ抗体クローン。

	標的	VHの配列番号	VLの配列番号	VH CDR1*の配列番号	VH CDR2の配列番号	VH CDR3の配列番号	VL CDR1の配列番号	VL CDR2の配列番号	VL CDR3の配列番号
E17．5F	Vβ17	25	26	1	2	3	4	5	6
B17B1	Vβ17	25	26	1	2	3	4	5	6
B17H1	Vβ17	25	26	1	2	3	4	5	6
B17H3	Vβ17	19	22	1	2	3	4	5	6
B17H4	Vβ17	20	23	1	2	3	4	5	6
B17H5	Vβ17	21	24	1	2	3	4	5	6
B17B14	Vβ17	19	22	1	2	3	4	5	6
B17B15	Vβ17	19	23	1	2	3	4	5	6
B17B16	Vβ17	19	24	1	2	3	4	5	6
B17B17	Vβ17	20	22	1	2	3	4	5	6
B17B18	Vβ17	20	23	1	2	3	4	5	6
B17B19	Vβ17	20	24	1	2	3	4	5	6
B17B20	Vβ17	21	22	1	2	3	4	5	6
B17B21	Vβ17	21	23	1	2	3	4	5	6
B17B22	Vβ17	21	24	1	2	3	4	5	6
B17B2	Vβ17	46	47	45	2	3	4	5	6
Vb17_202B4D1	Vβ17	77	78	48	49	50	51	52	53
Vb17_210E10A1	Vβ17	79	80	48	54	55	56	57	58
B17B663	Vβ17	81	82	59	49	60	61	62	63
B17B694	Vβ17	83	84	64	65	66	67	68	69
B17B698	Vβ17	85	86	70	49	71	61	72	73
B17B733	Vβ17	87	88	48	74	75	56	57	76
Vb17_N33S	Vβ17	21	665	1	2	3	664	5	6
C28B11	CD28	690	696	721	727	733	812	818	824
C28B19	CD28	691	697	722	728	734	813	819	825
C28B103	CD28	692	698	723	729	735	814	820	826
C28B105	CD28	693	699	724	730	736	815	821	827
BCMB519	BCMA	92	96	89	90	91	92	93	94
PSMB410	PSMA	1046	1047	1019	1020	1021	1034	1035	1036

＊単一の定義のみによって示されるＶＨ　ＣＤＲ１～３及びＶＬ　ＣＤＲ１～３の配列。当該技術分野において既知の他のＣＤＲ定義も利用され得る（例えば、例示的な、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡｂＭ、ＩＭＧＴ、及び／又はＣｏｎｔａｃｔ）。

【０４７６】

【表２９－１】

表２８．例示的な多重特異性抗体。

名称	説明	アイソタイプ	HC1アイソタイプ	HC1の配列番号	LC1アイソタイプ	LC1の配列番号	HC2アイソタイプ	HC2の配列番号	LC2のアイソタイプ	LC1の配列番号	可変領域名称
B17B619	HC1(ZWA):Vb17－B17B21－N33S－Fab－RF;HC2(ZWB):BCMB519－LH－scFv	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	942	カッパ	965	IgG1	978	NA	NA	BCMB519、Vb17－B17B21－LC－N33S
B17B620	HC1(ZWA):Vb17－B17B21－N33S－Fab－RF;HC2(ZWB):Null－LH－MSCD334－scFv	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	943	カッパ	966	IgG1	1049	NA	NA	Vb17－B17B21－LC－N33S、Null－LH－MSCD334
VB28B2	HC1(KIHA):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(KIHB):N－末端:C28B19－Fab－RF、C－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	－－－	カッパ	－－－	IgG1	－－－	カッパ	－－－	BCMB519、Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72
VB28B4	HC1(KIHA):N－末端:C28B105(C28Y3／4__093__B10)－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(KIHB):N－末端:C28B105(C28Y3／4__093__B10)－Fab－RF、C－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	－－－	カッパ	－－－	IgG1	－－－	カッパ	－－－	BCMB519、Vb17－B17B21－LC－N33S、C28F102
VB28B7	HC1(KIHA):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(KIHB):N－末端:C28B19－Fab－RF、C－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	－－－	カッパ	－－－	IgG1	－－－	カッパ	－－－	BCMB519、C28B19;C28F72、Null－LH－MSCD334

【０４７７】

【表２９－２】

（表２８の続き）

名称	説明	アイソタイプ	HC1アイソタイプ	HC1の配列番号	LC1アイソタイプ	LC1の配列番号	HC2アイソタイプ	HC2の配列番号	LC2のアイソタイプ	LC1の配列番号	可変領域名称
VB28B9	HC1(KIHA):N－末端:C28B105(C28Y3／4__093__B10)－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(KIHB):N－末端:C28B105(C28Y3／4__093__B10)－Fab－RF、C－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	－－－	カッパ	－－－	IgG1	－－－	カッパ	－－－	BCMB519、C28F102、Null－LH－MSCD334
VB28B16	HC1(ノブ3):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):C28B19－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	944	カッパ	967	IgG1	980	カッパ	1001	Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72
VB28B17	HC1(ノブ3):N－末端:C28B105－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):C28B105－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	945	カッパ	968	IgG1	981	カッパ	1002	Vb17－B17B21－LC－N33S、C28F102
VB28B18	HC1(ノブ3):N－末端:B21M－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):B21M－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	946	カッパ	969	IgG1	982	カッパ	1003	B21M、12782L__19、Vb17－B17B21－LC－N33S
VB28B19	HC1(ノブ3):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3－RF):C28B19－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	947	カッパ	970	IgG1	983	カッパ	1004	C28B19、C28F72、Null－LH－MSCD334
VB28B20	HC1(ノブ3):N－末端:C28B105－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3－RF):C28B105－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	948	カッパ	971	IgG1	984	カッパ	1005	C28F102、Null－LH－MSCD334

【０４７８】

【表２９－３】

（表２８の続き）

名称	説明	アイソタイプ	HC1アイソタイプ	HC1の配列番号	LC1アイソタイプ	LC1の配列番号	HC2アイソタイプ	HC2の配列番号	LC2のアイソタイプ	LC1の配列番号	可変領域名称
VB28B21	HC1(ノブ3):N－末端:B21M－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3－RF):B21M－Fab－RF	IgG1、カッパ、IgG1、カッパ	IgG1	949	カッパ	972	IgG1	985	カッパ	1006	B21M、12782L__19、Null－LH－MSCD334
VB28B22	HC1(ノブ3):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	950	カッパ	973	IgG1	986	NA	NA	Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72、Null－LH－MSCD334
VB28B23	HC1(ノブ3):N－末端:C28B105－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	951	カッパ	974	IgG1	987	NA	NA	Vb17－B17B21－LC－N33S、C28F102、Null－LH－MSCD334
VB28B24	HC1(ノブ3):N－末端:B21M－Fab、C－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	952	カッパ	975	IgG1	988	NA	NA	B21M、12782L__19、Vb17－B17B21－LC－N33S、Null－LH－MSCD334
VB28B25	HC1(ノブ3):N－末端:C28B19－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	953	カッパ	976	IgG1	989	NA	NA	C28B19、C28F72、Null－LH－MSCD334
VB28B26	HC1(ノブ3):N－末端:C28B105－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	954	カッパ	977	IgG1	990	NA	NA	C28F102、Null－LH－MSCD334

【０４７９】

【表２９－４】

（表２８の続き）

名称	説明	アイソタイプ	HC1アイソタイプ	HC1の配列番号	LC1アイソタイプ	LC1の配列番号	HC2アイソタイプ	HC2の配列番号	LC2のアイソタイプ	LC1の配列番号	可変領域名称
VB28B27	HC1(ノブ3):N－末端:B21M－Fab、C－末端:Null－LH－MSCD334－scFv;HC2(ホール3):Null－LH－MSCD334－scFv__K447	IgG1、カッパ、IgG1	IgG1	955	カッパ	978	IgG1	991	NA	NA	B21M、12782L__19、Null－LH－MSCD334
VB28B28	HC1(ノブ3):Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:PSMB410－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	1048	NA	NA	IgG1	1050	カッパ	1051	PSMB410__PS3F63、Vb17－B17B21－LC－N33S
VB28B29	HC1(ノブ3):Null－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:PSMB410－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	956	NA	NA	IgG1	992	カッパ	1007	PSMB410__PS3F63、Null－LH－MSCD334
VB28B31	HC1(ノブ3):PSMB410－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	957	NA	NA	IgG1	993	カッパ	1008	PSMB410__PS3F63
VB28B32	HC1(ノブ3):PSMB410－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	958	NA	NA	IgG1	994	カッパ	1009	PSMB410__PS3F63、Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72
VB28B33	HC1(ノブ3):Null－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	959	NA	NA	IgG1	995	カッパ	1010	Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72、Null－LH－MSCD334

【０４８０】

【表２９－５】

（表２８の続き）

名称	説明	アイソタイプ	HC1アイソタイプ	HC1の配列番号	LC1アイソタイプ	LC1の配列番号	HC2アイソタイプ	HC2の配列番号	LC2のアイソタイプ	LC1の配列番号	可変領域名称
VB28B35	HC1(ノブ3):Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	960	NA	NA	IgG1	996	カッパ	1011	BCMB519、Vb17－B17B21－LC－N33S
VB28B36	HC1(ノブ3):Null－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	961	NA	NA	IgG1	997	カッパ	1012	BCMB519、Null－LH－MSCD334
VB28B38	HC1(ノブ3):BCMB519－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	962	NA	NA	IgG1	998	カッパ	1013	BCMB519
VB28B39	HC1(ノブ3):BCMB519－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):CD28B19－Fab－RF、LC－N－末端:Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	963	NA	NA	IgG1	999	カッパ	1014	BCMB519、Vb17－B17B21－LC－N33S、C28B19;C28F72
VB28B40	HC1(ノブ3):Vb17－B17B21－N33S－LH－scFv;HC2(ホール3－RF):B21M－Fab－RF、LC－N－末端:BCMB519－LH－scFv	IgG1、IgG1、カッパ	IgG1	964	NA	965	IgG1	1000	カッパ	1015	BCMB519、B21M;12782L__19、Vb17－B17B21－LC－N33S

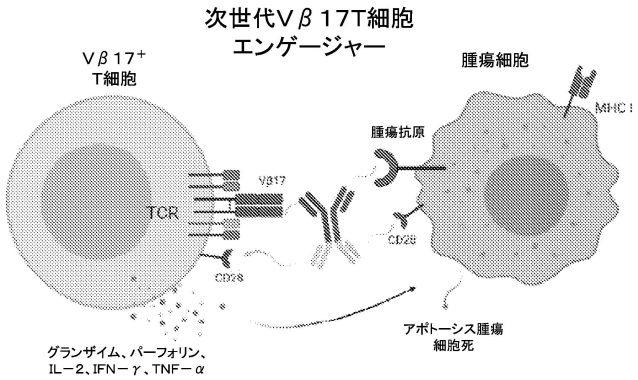
＊　＊　＊　＊　＊

【０４８１】

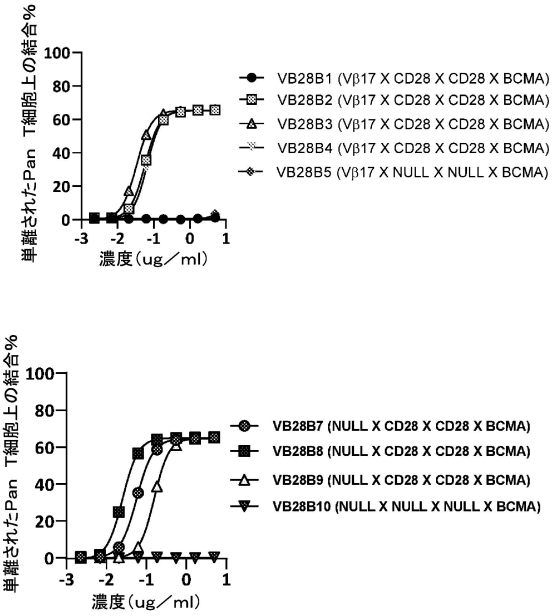
当業者は、広い発明概念から逸脱することなく、上で説明される実施形態に変更を行うことができることを理解するであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に制限されず、本説明によって定義されるように本発明の趣旨及び範囲内の修正を包含することを意図するものと理解される。

【図面】

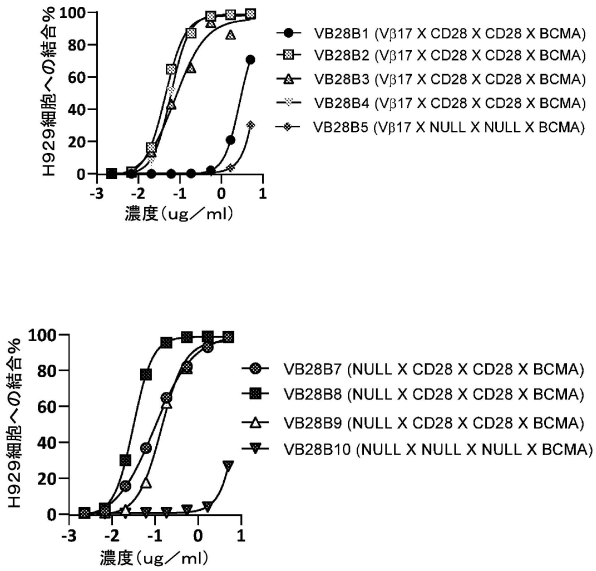
【図１】



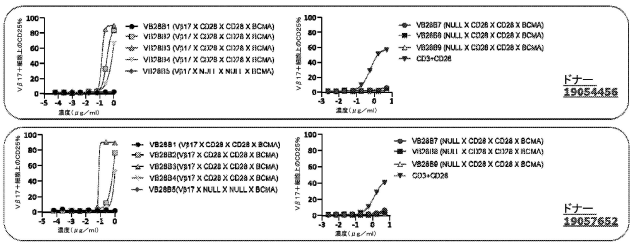
【図２】



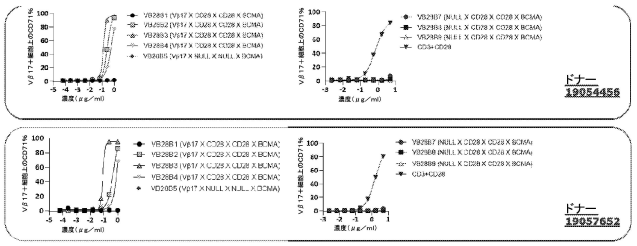
【図３】



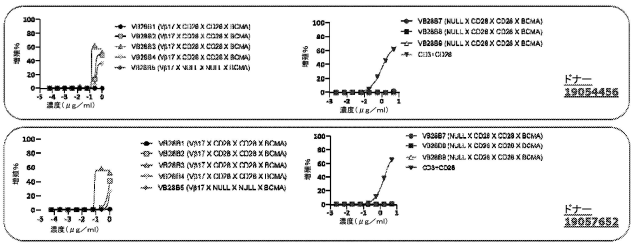
【図４Ａ】



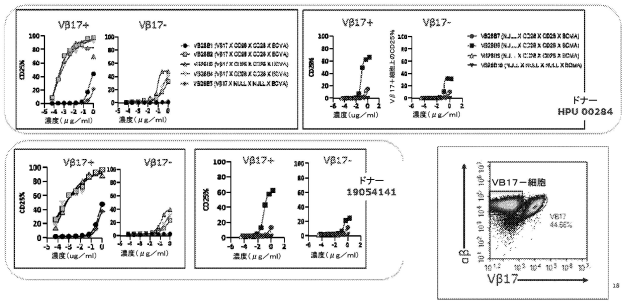
【図４Ｂ】



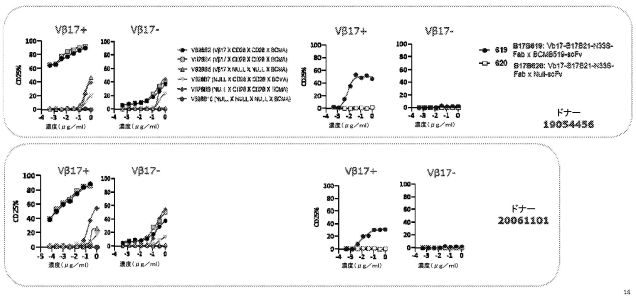
【図４Ｃ】



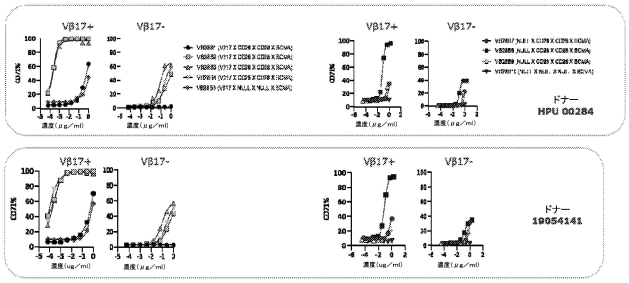
【図５Ａ】



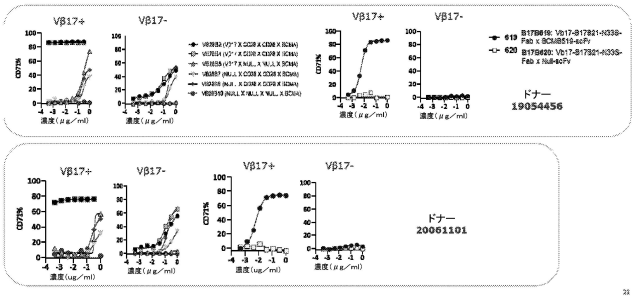
【図５Ｂ】



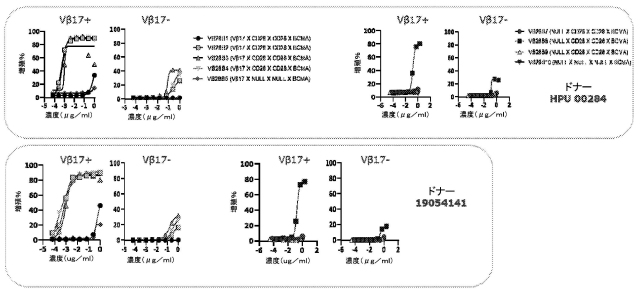
【図５Ｃ】



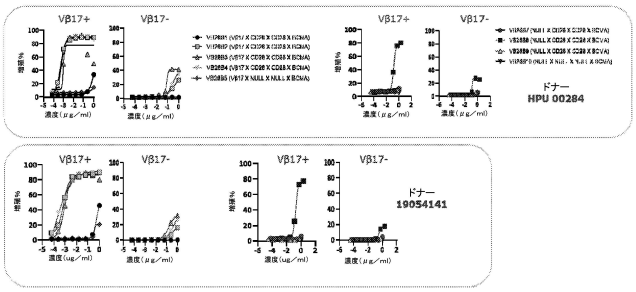
【図５Ｄ】



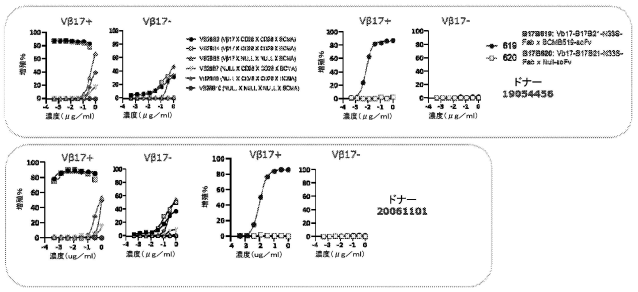
【図５Ｅ】



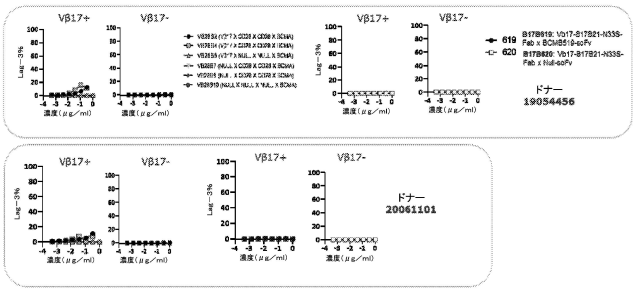
【図５Ｆ】



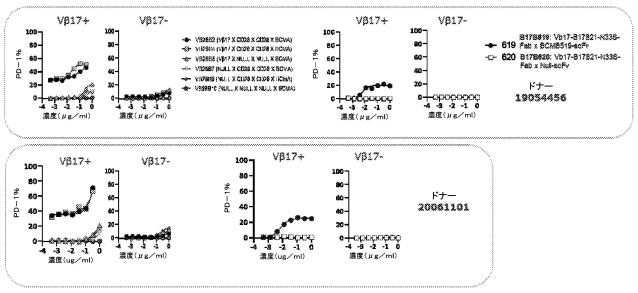
【図５Ｇ】



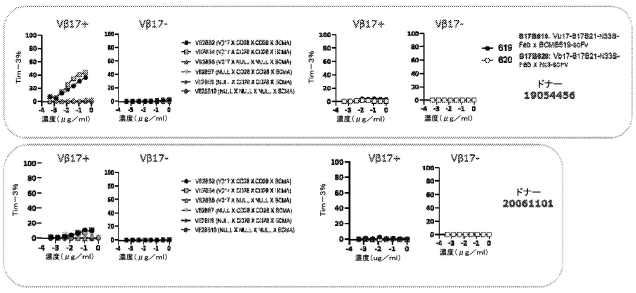
【図６Ａ】



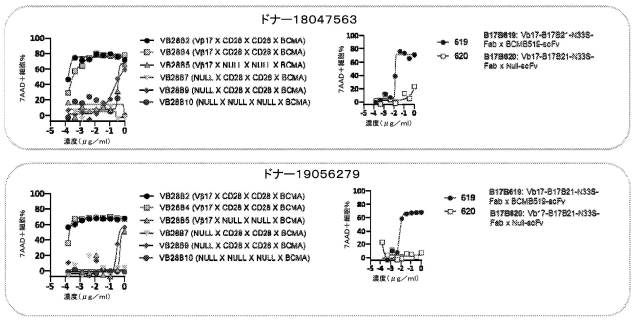
【図６Ｂ】



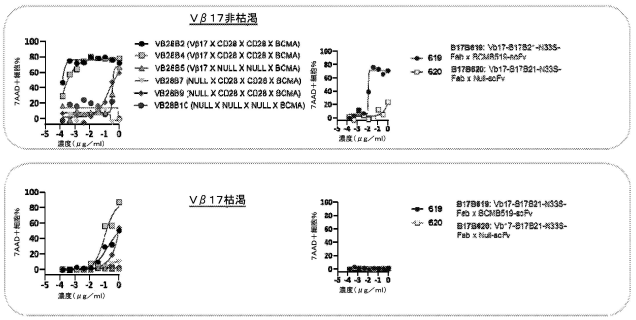
【図６Ｃ】



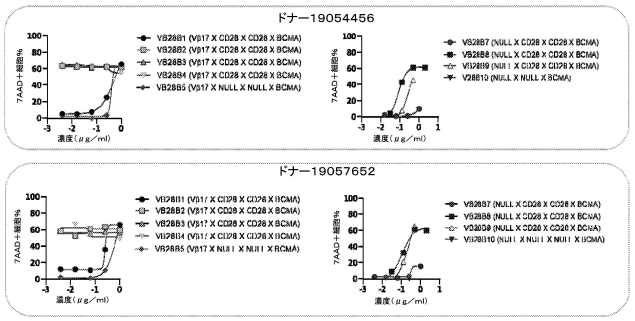
【図７Ａ】



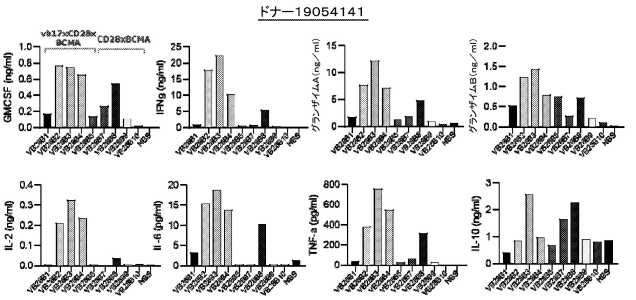
【図７Ｂ】



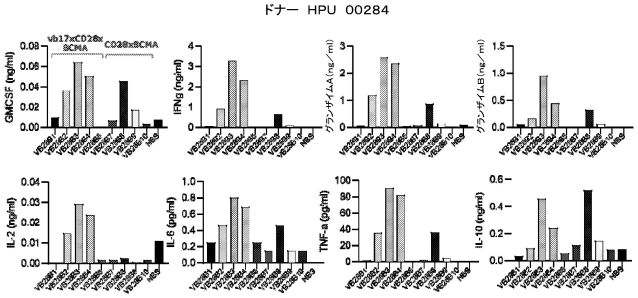
【図７Ｃ】



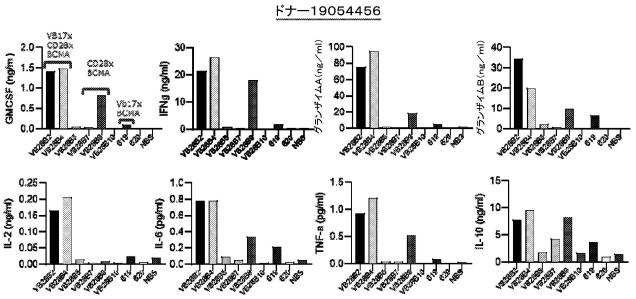
【図８Ａ】



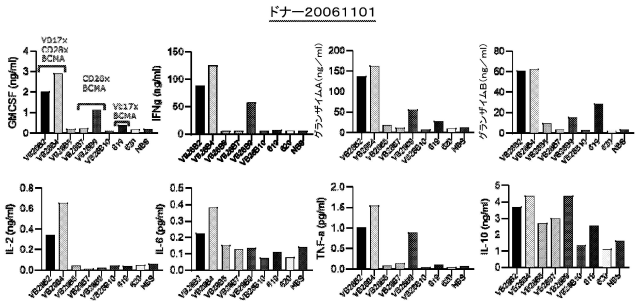
【図８Ｂ】



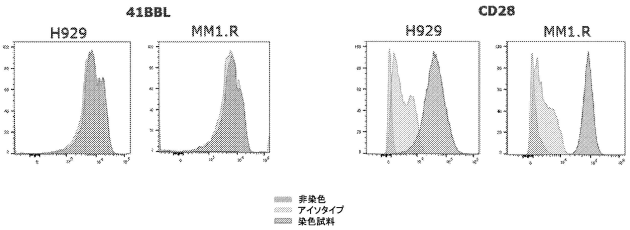
【図８Ｃ】



【図８Ｄ】



【図９】



【図１０】

名称	説明	TPP Glyphフォーマット
VB28B35	HC1(ノブ3):Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:BCMB519−LH−scFv	
VB28B36	HC1(ノブ3):Null−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:BCMB519−LH−scFv	
VB28B38	HC1(ノブ3):BCMB519−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF	
VB28B39	HC1(ノブ3):BCMB519−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv	
VB28B40	HC1(ノブ3):Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):B21M−Fab−RF, LC−N−末端:BCMB519−LH−scFv	

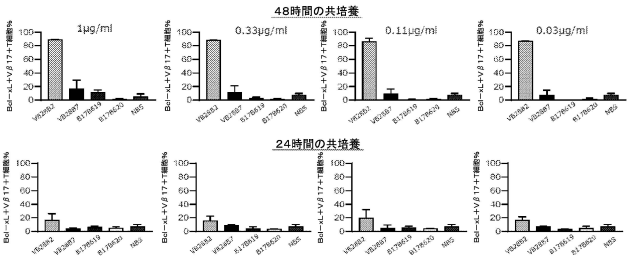
【図１１】

名称	説明	TPP Glyph フォーマット	名称	説明	TPP Glyph フォーマット
VB28B16	HC1(ノブ3):N−末端:C28B19−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):C28B19−Fab−RF		VB28B22	HC1(ノブ3):N−末端:C28B19−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	
VB28B17	HC1(ノブ3):N−末端:C28B105−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):C28B105−Fab−RF		VB28B23	HC1(ノブ3):N−末端:C28B105−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	
VB28B18	HC1(ノブ3):N−末端:B21M−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):B21M−Fab−RF		VB28B24	HC1(ノブ3):N−末端:B21M−Fab, C−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	
VB28B19	HC1(ノブ3):N−末端:C28B19−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3−RF):C28B19−Fab−RF		VB28B25	HC1(ノブ3):N−末端:C28B19−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	
VB28B20	HC1(ノブ3):N−末端:C28B105−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3−RF):C28B105−Fab−RF		VB28B26	HC1(ノブ3):N−末端:C28B105−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	
VB28B21	HC1(ノブ3):N−末端:B21M−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3−RF):B21M−Fab−RF		VB28B27	HC1(ノブ3):N−末端:B21M−Fab, C−末端:Null−LH−MSCD334−scFv; HC2(ホール3):Null−LH−MSCD334−scFv_K447	

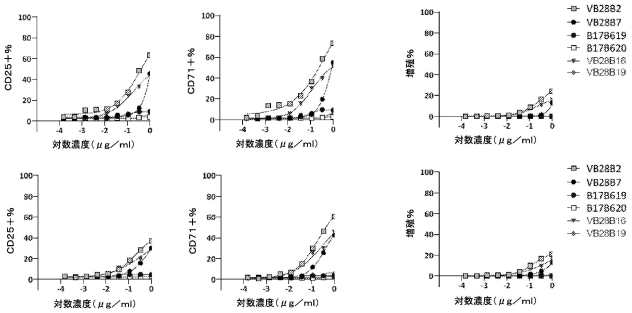
【図１２】

名称	説明	TPP Glyphフォーマット
VB28B28	HC1(ノブ3):Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:PSMB410−LH−scFv	
VB28B29	HC1(ノブ3):Null−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:PSMB410−LH−scFv	
VB28B31	HC1(ノブ3):PSMB410−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF	
VB28B32	HC1(ノブ3):PSMB410−LH−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv	
VB28B33	HC1(ノブ3):Null−scFv; HC2(ホール3−RF):CD28B19−Fab−RF, LC−N−末端:Vb17−B17B21−N33S−LH−scFv	

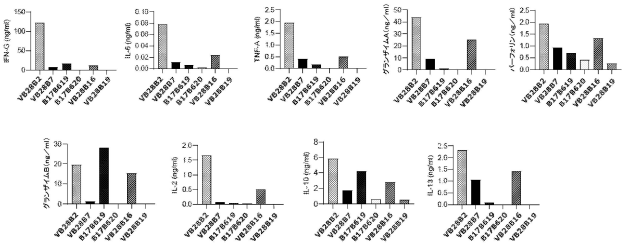
【図１３】



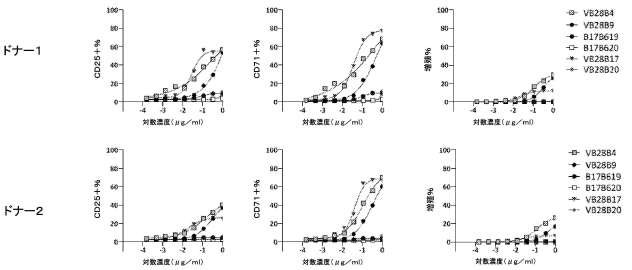
【図１４】



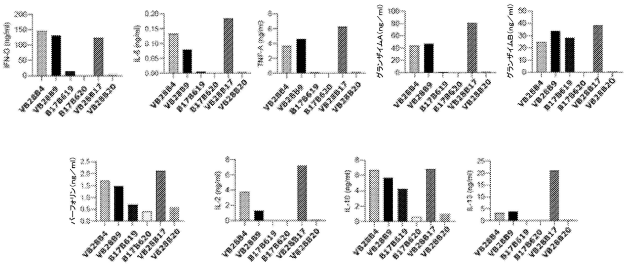
【図１５】



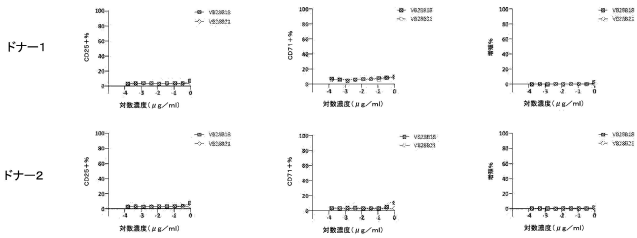
【図１６】



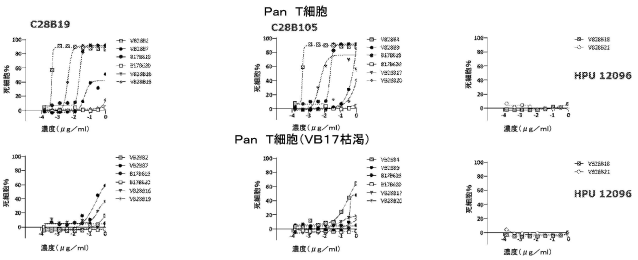
【図１７】



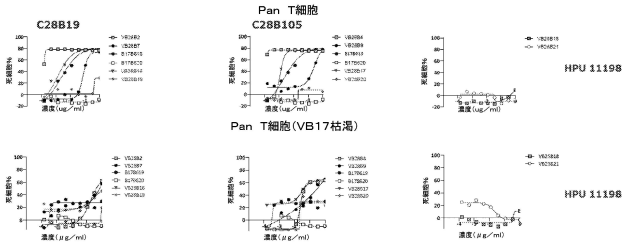
【図１８】



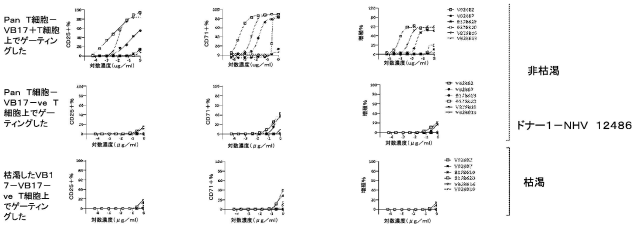
【図１９】



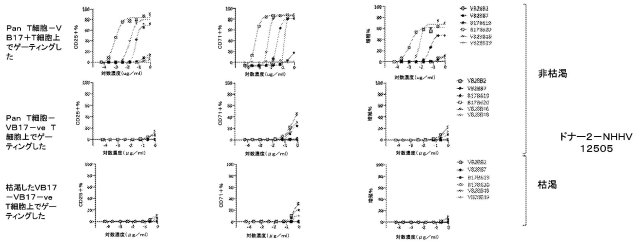
【図２０】



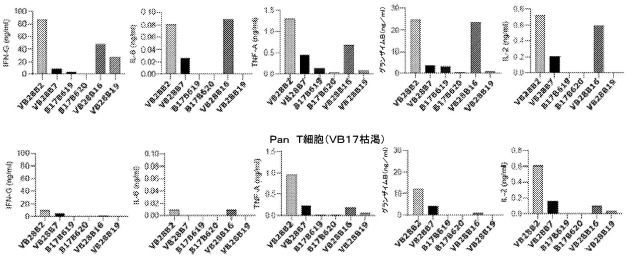
【図２１】



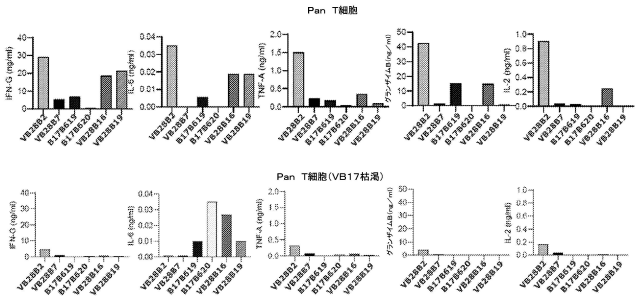
【図２２】



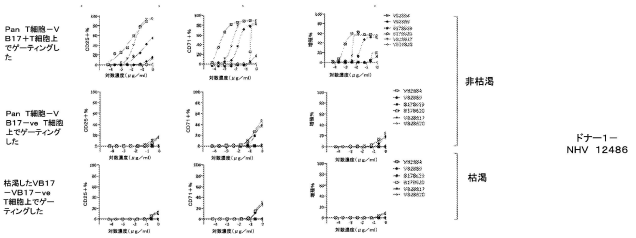
【図２３】



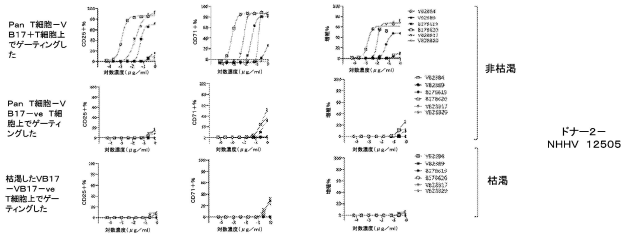
【図２４】



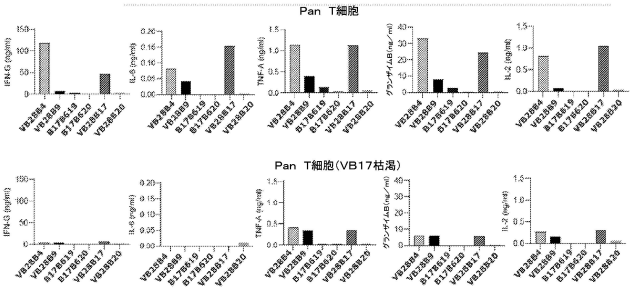
【図２５】



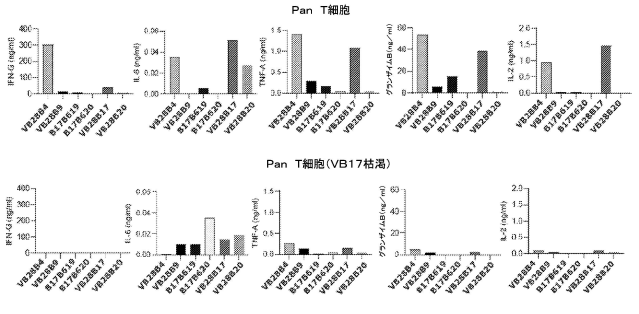
【図２６】



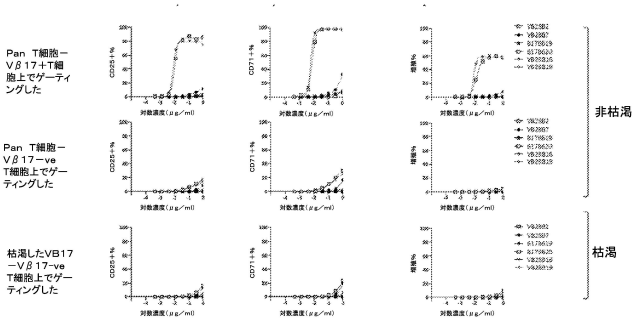
【図２７】



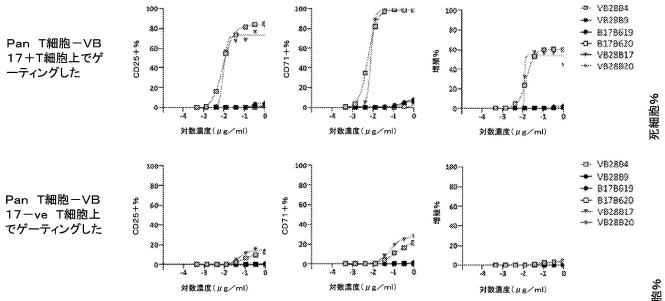
【図２８】



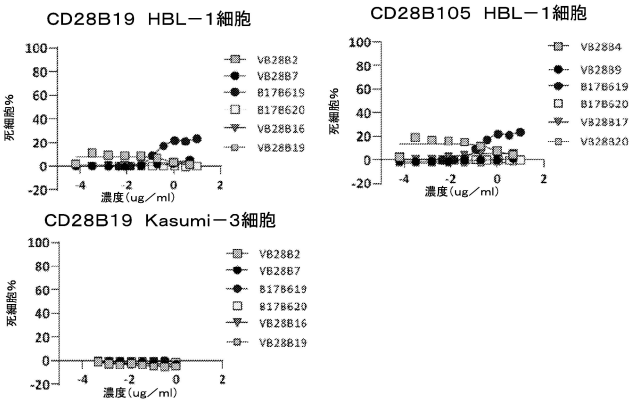
【図２９】



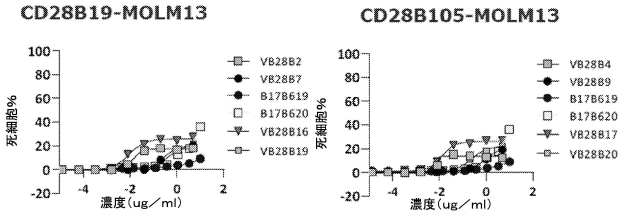
【図３０】



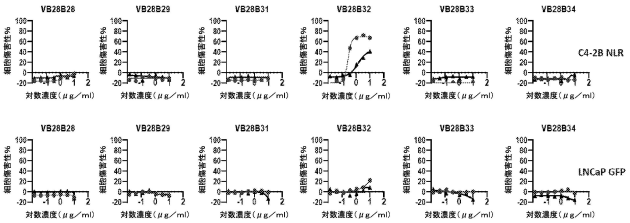
【図３１】



【図３２】



【図３３】



【配列表】

<u>20235407990000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/49769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07K 16/46, C07K 16/22, A61K 39/00, A61P 35/02 (2022.01)
CPC - C07K 16/468, C07K 16/22, A61P 35/02, A61K 2039/505, C07K 16/2809

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 -- A	WO 2020/010250 A2 (ELSTAR THERAPEUTICS, INC.) 09 January 2020 (09.01.2020) Claim 1, pg 15, ln 14-24, pg 56, ln 10-26, pg 57, ln 19-26, pg 251, ln 30 to pg 252, ln 9, pg 258, ln 20-31	1, 4/1, 43-45 ----- 2, 3, 4/(2-3)
A	WO 2019/091384 A1 (YAFEI SHANGHAI BIOLOG MEDICINE SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 16 May 2019 (16.05.2019) para [0115], SEQ ID NO: 19	2, 3, 4/(2-3)
A	US 2017/0015738 A1 (H. LUNDBECK A/S) 19 January 2017 (19.01.2017) abstract, para [0064], SEQ ID NO: 34	2, 3, 4/(2-3)
A	WO 2020/142672 A2 (ELSTAR THERAPEUTICS, INC.) 09 July 2020 (09.07.2020) abstract, para [0329], SEQ ID NO: 282	2, 3, 4/(2-3)
A	US 2016/0347858 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 01 December 2016 (01.12.2016) abstract, Claim 10, SEQ ID NO: 12	2, 3, 4/(2-3)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 January 2022	FEB 04 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/49769

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/49769

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.: 5-42, 46-53, 56-75
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:

- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

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.:
1-4, 43-45 limited to SEQ ID NOs: 9-10, 21, 665

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/49769

Continuation of:
Box No. III. Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Groups I+: Claims 1-4, 43-45, drawn to a trispecific antibody comprising binding domains that bind to Vbeta17, a cancer antigen, and CD28. The composition will be searched to the extent that the binding domain that binds to Vbeta17 encompasses VH SEQ ID NO; 9 and VL SEQ ID NO: 10. It is believed that claims 1-4, 43-45 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 9 and 10. Additional Vbeta17 binding domain(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected Vbeta17 binding domain(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be an Vbeta17 binding domain comprising VH SEQ ID NO: 19 and VL SEQ ID NO: 22 (Claims 1-4, 43-45).

Group II: Claims 54-55, drawn to a process for making an antibody that binds to more than one target molecule.

The inventions listed as Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ include the special technical feature of a composition which differs from the special technical feature of a process, as disclosed by Group II.

No technical features are shared between the amino acid sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II were considered to share the technical features of including: a trispecific antibody, these shared technical features are previously disclosed by WO 2020/010250 A2 to Elstar Therapeutics, Inc. (hereinafter "Elstar").

Elstar teaches (instant claim 1) a trispecific antibody (Claim 1, A multispecific molecule (e.g ., a bispecific molecule), comprising a first moiety (e.g., a first immune cell engager) comprising an antibody molecule which binds (e.g., specifically binds) to a T cell receptor beta variable region (TCRbetaV) ("anti-TCRbetaV antibody molecule") comprising: (a) a first binding domain that binds to Vbeta17 (pg 15, ln 14-24, In some embodiments of any of the compositions disclosed herein, the anti-TCRbetaV antibody molecule binds to a TCRBV family (e.g., gene family), e.g., a TCRBV gene family comprising subfamilies, e.g., as described herein.....TCRbetaV17 subfamily.), (b) a second binding domain that binds to cancer antigen (pg 56, ln 10-26, In some embodiments, the tumor-targeting moiety binds to BCMA. In embodiments, the tumor-targeting moiety comprises a BCMA targeting moiety.), and (c) a third binding domain that binds to CD28 (pg 251, ln 30 to pg 252, ln 9, The present disclosure provides, inter alia, multispecific (e.g., bi-, tri-, quad- specific) or multifunctional molecules, that are engineered to contain one or more T cell engager that mediate binding to and/or activation of a T cell. In some embodiments, the T cell engager is an antigen binding domain that binds to, e.g., activates TCRbeta, e.g., a TCRbetaV region, as described herein. In some embodiments, the T cell engager is selected from an antigen binding domain or ligand that binds to (e.g., and in some embodiments activates) one or more of.....CD28.); wherein optionally the cancer antigen is BCMA, or wherein optionally the cancer antigen is PSMA (pg 56, ln 10-26).

As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I+ and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued):
Claims 5-42, 46-53, 56-75 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/00	
		A61P	35/02	

(32)優先日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/077,458
(32)優先日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,KE,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,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　星川 亮
(72)発明者　ガネサン，ラジクマール
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４２２，ブルー ベル フォーンビュー サークル ５９７
(72)発明者　ハンセン，マイケル，リース
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者　グレワル，イクバル，エス．
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００
(72)発明者　シング，サンジャヤ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

Ｆターム（参考）　4B064　AG27 CA19 CC24 CE12 DA01
4B065　AA01X AA57X AA72X AA90X AB01 BA02 CA25 CA44
4C085　AA13 AA14 BB01 BB36 CC22 CC23 EE01
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 FA72 FA74 GA26