(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501461
(P2025-501461A)
(43)公表日　令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA　4B064
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15	4B065
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19	4C085
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21	4H045
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全64頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-533998(P2024-533998)
(86)(22)出願日　令和4年12月7日(2022.12.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月2日(2024.7.2)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/137266
(87)国際公開番号　WO2023/104100
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　202111487287.1
(32)優先日　令和3年12月7日(2021.12.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519274183
イノベント バイオロジクス（スーチョウ）カンパニー，リミティド
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ インダストリアル パーク スーチョウ，トンピン ストリート １６８
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＢＣＭＡに結合する抗体およびその使用

(57)【要約】
本発明は、ＢＣＭＡに特異的に結合する親和性増強抗体およびそのＰ３２９Ｇ変異を含む抗体、ならびに上記抗体を含む複合体、融合物、二重特異性抗体または医薬組成物に関する。また、本発明は、上記抗体をコードする核酸および上記核酸を含む宿主細胞、ならびに上記抗体を製造する方法に関する。本発明は、ＢＣＭＡに結合するこれらの抗体の治療的および診断的使用にさらに関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号２７に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号３６に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または前記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
（ｂ）配列番号４５に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号５４に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または前記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
（ｃ）配列番号８１に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号９０に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または前記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、あるいは
（ｄ）配列番号９９に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号１０８に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または前記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
を含み、
ここで、前記アミノ酸変化は、アミノ酸の付加、欠失または置換である、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項２】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
（ａ）前記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号１９）に示されるＨＣＤＲ１、または前記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号２０）に示されるＨＣＤＲ２、または前記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ（配列番号２１）に示されるＨＣＤＲ３、または前記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、前記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号２８）に示されるＬＣＤＲ１、または前記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２９）に示されるＬＣＤＲ２、または前記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号３０）に示されるＬＣＤＲ３、または前記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、
（ｂ）前記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号３７）に示されるＨＣＤＲ１、または前記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３８）に示されるＨＣＤＲ２、または前記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ（配列番号３９）に示されるＨＣＤＲ３、または前記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、前記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号４６）に示されるＬＣＤＲ１、または前記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号４７）に示されるＬＣＤＲ２、または前記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号４８）に示されるＬＣＤＲ３、または前記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ

酸変化の変異体を含み、
（ｃ）前記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号７３）に示されるＨＣＤＲ１、または前記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号７４）に示されるＨＣＤＲ２、または前記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ（配列番号７５）に示されるＨＣＤＲ３、または前記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、前記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号８２）に示されるＬＣＤＲ１、または前記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号８３）に示されるＬＣＤＲ２、または前記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号８４）に示されるＬＣＤＲ３、または前記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、あるいは
（ｄ）前記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号９１）に示されるＨＣＤＲ１、または前記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号９２）に示されるＨＣＤＲ２、または前記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ（配列番号９３）に示されるＨＣＤＲ３、または前記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、前記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号１００）に示されるＬＣＤＲ１、または前記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号１０１）に示されるＬＣＤＲ２、または前記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号１０２）に示されるＬＣＤＲ３、または前記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、
ここで、前記アミノ酸変化は、アミノ酸の付加、欠失または置換である、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項３】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項２に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
（ａ）前記重鎖可変領域は、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号１９）に示されるＨＣＤＲ１、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号２０）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ（配列番号２１）に示されるＨＣＤＲ３を含み、前記軽鎖可変領域は、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号２８）に示されるＬＣＤＲ１、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２９）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号３０）に示されるＬＣＤＲ３を含み、
（ｂ）前記重鎖可変領域は、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号３７）に示されるＨＣＤＲ１、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３８）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ（配列番号３９）に示されるＨＣＤＲ３を含み、前記軽鎖可変領域は、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号４６）に示されるＬＣＤＲ１、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号４７）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号４８）に示されるＬＣＤＲ３を含み、
（ｃ）前記重鎖可変領域は、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号７３）に示されるＨＣＤＲ１、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号７４）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ（配列番号７５）に示されるＨＣＤＲ３を含み、前記軽鎖可変領域は、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号８２）に示されるＬＣＤＲ１、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号８３）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号８４）に示されるＬＣＤＲ３を含み、あるいは

（ｄ）前記重鎖可変領域は、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号９１）に示されるＨＣＤＲ１、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号９２）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ（配列番号９３）に示されるＨＣＤＲ３を含み、前記軽鎖可変領域は、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号１００）に示されるＬＣＤＲ１、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号１０１）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号１０２）に示されるＬＣＤＲ３を含む、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項４】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
（ａ）前記重鎖可変領域は、配列番号２７の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ前記軽鎖可変領域は、配列番号３６の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、
（ｂ）前記重鎖可変領域は、配列番号４５の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ前記軽鎖可変領域は、配列番号５４の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、
（ｃ）前記重鎖可変領域は、配列番号８１の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ前記軽鎖可変領域は、配列番号９０の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、あるいは
（ｄ）前記重鎖可変領域は、配列番号９９の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ前記軽鎖可変領域は、配列番号１０８の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含む、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項５】
重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項４に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
前記抗体またはその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２７に示される重鎖可変領域および配列番号３６に示される軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号４５に示される重鎖可変領域および配列番号５４に示される軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号８１に示される重鎖可変領域および配列番号９０に示される軽鎖可変領域、あるいは
（ｄ）配列番号９９に示される重鎖可変領域および配列番号１０８に示される軽鎖可変領域、を含む、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項６】
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体であり、任意に、ＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体であり、任意に、ＩｇＧ１抗体である、
請求項１～５のいずれか一項に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項７】

前記抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ、単鎖Ｆａｂまたはダイアボディー（ｄｉａｂｏｄｙ）である、
請求項１～６のいずれか一項に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項８】
変異Ｆｃドメインをさらに含む、請求項１～６のいずれか一項に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
ここで、ＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸がグリシン（Ｇ）に変異され、および非変異親抗体ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合と比較して、変異ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合が減少し；例えば、前記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり；好ましくは、前記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり；より好ましくは、前記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体の変異Ｆｃドメインであり；
例えば、前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列、またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性及びＧで変異されたＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸を有する配列を含み；
例えば、前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列、またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性及びＧで変異されたＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸を有する配列を含み；ならびに配列番号１１２に示される軽鎖定常領域配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み；
例えば、前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列および配列番号１１２に示される軽鎖定常領域配列を含む；
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載のＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
以下の特性：
（１）高い親和性でヒトＢＣＭＡ、カニクイザルＢＣＭＡおよびマウスＢＣＭＡなどのＢＣＭＡに結合する特性であって、例えば、ＦｏｒｔｅＢｉｏ動力学結合測定法により測定すると、前記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とＢＣＭＡとの間の結合K_Dは約10^{-9}Ｍ～約10^{-12}Ｍである、前記結合する特性、
（２）細胞表面で発現するＢＣＭＡに特異的に結合する特性、
（３）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＣ細胞傷害殺傷効果を有する特性、
（４）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＰ殺傷効果を有する特性、
（５）ヒトＢＣＭＡを発現する細胞（特に多発性骨髄腫細胞）の成長を阻害および抑制し、かつ／または前記細胞を死滅させる特性、ならびに
（６）ＢＣＭＡを発現する腫瘍に対してインビボ抗腫瘍効果を有するとともに、明らかな毒性・副作用がない特性、
を１つまたは複数有する、
前記ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片をコードする、
単離された核酸。
【請求項１１】
請求項１０に記載の核酸を含むベクターであって、好ましくは、発現ベクターである、
前記ベクター。

【請求項１２】
請求項１０に記載の核酸または請求項１１に記載のベクターを含む宿主細胞であって、好ましくは、前記宿主細胞は原核細胞または真核細胞であり、より好ましくは大腸菌細胞、酵母細胞、哺乳動物細胞、あるいは前記抗体またはその抗原結合断片の調製に適した他の細胞から選択され、最も好ましくは、ＨＥＫ２９３細胞またはＣＨＯ細胞である、
前記宿主細胞。
【請求項１３】
請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を調製する方法であって、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸の発現に適した条件において、請求項１２に記載の宿主細胞を培養することを含み、任意に、前記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を単離することを含み、および任意に、前記宿主細胞から前記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を回収することをさらに含む、
前記方法。
【請求項１４】
請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を含む、複合体、融合物または二重特異性抗体。
【請求項１５】
医薬組成物であって、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項１４に記載の複合体、融合物もしくは二重特異性抗体を含み、および任意に、薬学的に許容可能な担体を含む、
前記医薬組成物。
【請求項１６】
対象におけるＢ細胞関連疾患を予防もしくは治療するための医薬を調製するための、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体もしくはその抗原結合断片、請求項１４に記載の複合体、融合物もしくは二重特異性抗体、または請求項１５に記載の医薬組成物の使用であって、例えば、前記Ｂ細胞関連疾患は、Ｂ細胞悪性腫瘍、形質細胞悪性腫瘍、および自己免疫疾患からなる群から選択され、好ましくは、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、未定悪性度のＢ細胞増殖、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖疾患、免疫調節疾患、関節リウマチ、重症筋無力、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫、結節性多発性動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、ＡＮＣＡ関連血管炎、グッドパスチャー症候群、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞関連アミロイドーシス、もしくは意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症からなる群から選択され、好ましくは、前記Ｂ細胞関連疾患はＢ細胞悪性腫瘍であり、より好ましくは、多発性骨髄腫（ＭＭ）もしくは非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、
前記使用。
【請求項１７】
試料中のＢＣＭＡを検出するためのキットであって、前記キットは、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を含み、以下のステップ：
（ａ）試料と、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とを接触させるステップ；および
（ｂ）前記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とＢＣＭＡとの間の複合体の形成を検出するステップ、
を実施するために使用され、
任意に、前記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片は、検出可能に標識される、
前記キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、抗体薬物分野に関する。具体的には、本発明は、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）に特異的に結合する親和性増強抗体およびそのＰ３２９Ｇ変異を含む抗体ならびに上記抗体を含む組成物に関する。また、本発明は、上記抗体をコードする核酸および上記核酸を含む宿主細胞、ならびに上記抗体を調製する方法に関する。本発明は、ＢＣＭＡに結合するこれらの抗体の治療的および診断的使用にさらに関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ、すなわちＣＤ２６９、ＴＮＦＲＳＦ１７）は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー（ＴＮＦＲＳＦ）である。ＢＣＭＡは、ＩＩＩ型膜貫通タンパク質であり、細胞外ドメイン（ＥＣＤ）においてＴＮＦＲファミリーメンバーの特徴的なシステインリッチドメイン（ＣＲＤ）を持ち、当該ドメインはリガンド結合モチーフを形成する。ＢＣＭＡのリガンドには、Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）およびＢ細胞増殖誘導リガンド（ＡＰＲＩＬ）が含まれ、ここで、Ｂ細胞増殖誘導リガンド（ＡＰＲＩＬ）は、より高い親和性でＢＣＭＡに結合し、腫瘍細胞の増殖を促進する。
【０００３】
ＢＣＭＡは主に成熟Ｂ細胞、すなわち形質細胞の表面で発現され、正常な造血幹細胞および非血液由来組織では発現されず、ＢＣＭＡシグナルは、長時間作用型骨髄形質細胞の生存に不可欠であるが、Ｂ細胞全体の安定性に必要ではない。膜表面ＢＣＭＡは、γセクレターゼによって切断されて脱落する可能性があり、産生された可溶性ＢＣＭＡ（ｓＢＣＭＡ）は、ＢＡＦＦ／ＡＰＲＩＬリガンド結合をブロックすることにより膜表面ＢＣＭＡのシグナル伝達を減少させる可能性がある。ＢＣＭＡが多発性骨髄腫（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｍｙｅｌｏｍａ、ＭＭ）細胞で過剰発現され、古典的および非古典的ＮＦ－κＢシグナルをアップレギュレーションし、ＭＭ細胞の成長、生存、接着を促進し、破骨細胞の活性化、血管新生、転移および免疫抑制などを誘導し、ＢＣＭＡ発現がＭＭを診断する重要なマーカーとなっていることは、前臨床モデルおよびヒト腫瘍において見出されている。さらに、ＭＭ患者血清中のｓＢＣＭＡレベルの上昇は、骨髄内のＭＭ細胞の数に正に比例し、かつその濃度の変化はＭＭ予後および治療応答と密接に関連する。
【０００４】
多発性骨髄腫は、形質細胞腫またはケーラー病とも呼ばれ、形質細胞の異常増殖を特徴とする難治性Ｂ細胞株の悪性腫瘍である。ＢＣＭＡが形質細胞でのみ発現され、天然および記憶Ｂ細胞では発現されないという特性を鑑み、ＢＣＭＡは、Ｂ細胞悪性腫瘍、特に多発性骨髄腫を治療するホット標的となっている。当該分野では、新たなＢＣＭＡ特異的結合分子が依然として必要である。本発明は、高い標的特異性および高い親和性でＢＣＭＡに結合し、特に腫瘍細胞表面で発現されるＢＣＭＡに結合する抗体を提供することにより、このような必要性を満たす。
【発明の概要】
【０００５】
本発明者らは、研究により、高い親和性でＢＣＭＡに結合する新規の抗ＢＣＭＡ抗体のセットを開発した。本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、以下の特性：
（１）高い親和性でヒトＢＣＭＡ、カニクイザルＢＣＭＡおよびマウスＢＣＭＡなどのＢＣＭＡに結合する特性であって、例えば、ＦｏｒｔｅＢｉｏ動力学結合測定法により測定すると、上記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とＢＣＭＡとの間の結合K_Dは約10^{-9}Ｍ～約10^{-12}Ｍである、上記結合する特性、
（２）細胞表面で発現するＢＣＭＡに特異的に結合する特性、
（３）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＣ細胞傷害殺傷効果を有する特性、
（４）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＰ殺傷効果を有する特性、
（５）ヒトＢＣＭＡを発現する細胞（特に多発性骨髄腫細胞）の成長を阻害および抑制し、かつ／または上記細胞を死滅させる特性、ならびに

（６）ＢＣＭＡを発現する腫瘍に対してインビボ抗腫瘍効果を有するとともに、明らかな毒性・副作用がない特性、
を１つまたは複数有する。
【０００６】
第１の態様において、本発明は、ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号２７に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号３６に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または上記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
（ｂ）配列番号４５に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号５４に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または上記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
（ｃ）配列番号８１に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号９０に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または上記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、あるいは
（ｄ）配列番号９９に示される重鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲおよび配列番号１０８に示される軽鎖可変領域のアミノ酸配列における３個のＣＤＲ、または上記６個のＣＤＲ領域の各ＣＤＲ領域あたり２個もしくは１個のアミノ酸変化を超えない、単一のＣＤＲもしくは複数のＣＤＲを有する変異体、
を含み、
ここで、上記アミノ酸変化は、アミノ酸の付加、欠失または置換である、抗体またはその抗原結合断片を提供する。
【０００７】
いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、
（ａ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号１９）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号２０）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ（配列番号２１）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号２８）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２９）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号３０）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、
（ｂ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号３７）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３８）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ（配列番号３９）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号４６）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号

４７）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号４８）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、
（ｃ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号７３）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号７４）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ（配列番号７５）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号８２）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号８３）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号８４）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、あるいは
（ｄ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号９１）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号９２）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ（配列番号９３）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号１００）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号１０１）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号１０２）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、
ここで、上記アミノ酸変化は、アミノ酸の付加、欠失または置換である。
【０００８】
いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで
（ａ）上記重鎖可変領域は、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号１９）に示されるＨＣＤＲ１、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号２０）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ（配列番号２１）に示されるＨＣＤＲ３を含み、上記軽鎖可変領域は、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号２８）に示されるＬＣＤＲ１、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２９）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号３０）に示されるＬＣＤＲ３を含み、
（ｂ）上記重鎖可変領域は、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号３７）に示されるＨＣＤＲ１、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３８）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ（配列番号３９）に示されるＨＣＤＲ３を含み、上記軽鎖可変領域は、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号４６）に示されるＬＣＤＲ１、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号４７）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号４８）に示されるＬＣＤＲ３を含み、
（ｃ）上記重鎖可変領域は、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号７３）に示されるＨＣＤＲ１、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号７４）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ（配列番号７５）に示されるＨＣＤＲ３を含み、上記軽鎖可変領域は、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号８２）に示されるＬＣＤＲ１、ＤＡＳＮ

ＬＥＴ（配列番号８３）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号８４）に示されるＬＣＤＲ３を含み、あるいは
（ｄ）上記重鎖可変領域は、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号９１）に示されるＨＣＤＲ１、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号９２）に示されるＨＣＤＲ２、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ（配列番号９３）に示されるＨＣＤＲ３を含み、上記軽鎖可変領域は、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号１００）に示されるＬＣＤＲ１、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号１０１）に示されるＬＣＤＲ２、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号１０２）に示されるＬＣＤＲ３を含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで
（ａ）上記重鎖可変領域は、配列番号２７の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号３６の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、
（ｂ）上記重鎖可変領域は、配列番号４５の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号５４の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、
（ｃ）上記重鎖可変領域は、配列番号８１の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号９０の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、あるいは
（ｄ）上記重鎖可変領域は、配列番号９９の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号１０８の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、上記抗体またはその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２７に示される重鎖可変領域および配列番号３６に示される軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号４５に示される重鎖可変領域および配列番号５４に示される軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号８１に示される重鎖可変領域および配列番号９０に示される軽鎖可変領域、あるいは
（ｄ）配列番号９９に示される重鎖可変領域および配列番号１０８に示される軽鎖可変領域、
を含む。

【００１１】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体であり、任意に、ＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体であり、任意に、ＩｇＧ１抗体である。いくつかの実施形態では、上記抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ、単鎖Ｆａｂまたはダイアボディー（ｄｉａｂｏｄｙ）である。

【００１２】
いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、変異Ｆｃドメインをさらに含み、ここで、ＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸がグリシン（Ｇ）に変異され、および非変異親抗体ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合と比較して、変異ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合が減少し；例えば、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり；好ましくは、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり；より好ましくは、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体の変異Ｆｃドメインであり；
【００１３】
例えば、上記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性及びＧで変異されたＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸を有する配列を含み；
【００１４】
例えば、上記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性及びＧで変異されたＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸を有する配列を含み；ならびに配列番号１１２に示される軽鎖定常領域配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み；
【００１５】
例えば、上記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１１１に示される重鎖定常領域配列および配列番号１１２に示される軽鎖定常領域配列を含む。
【００１６】
第２の態様において、本発明は、本発明第１の態様の抗体をコードする核酸、上記抗体をコードする核酸を含むベクター、上記核酸分子またはベクターを含む宿主細胞、および上記抗体を調製する方法を提供する。上記方法は、本発明の第１の態様に記載のＢＣＭＡ分子に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸の発現に適した条件において、第１の態様に記載のＢＣＭＡ分子に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸の発現ベクターが導入された宿主細胞を培養することと、上記ＢＣＭＡ分子に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を単離することと、を含み、任意に、上記方法は、上記宿主細胞から上記ＢＣＭＡ分子に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を回収することをさらに含む。好ましくは、上記宿主細胞は原核細胞または真核細胞であり、より好ましくは大腸菌細胞、酵母細胞、哺乳動物細胞あるいは抗体またはその抗原結合断片の調製に適した他の細胞から選択され、最も好ましくは、上記宿主細胞はＨＥＫ２９３細胞またはＣＨＯ細胞である。
【００１７】
第３の態様において、本発明は、本発明の第１の態様の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を含む複合体、融合物または二重特異性抗体に関する。
【００１８】
第４の態様において、本発明は、本発明の第１の態様の抗ＢＣＭＡ抗体もしくはその抗原結合断片、または本発明の第３の態様の複合体、融合物もしくは二重特異性抗体を含み、および任意に、薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物に関する。
【００１９】
第５の態様において、本発明は、対象におけるＢ細胞関連疾患を予防もしくは治療するための医薬を調製するための、本発明の第１の態様の抗ＢＣＭＡ抗体もしくはその抗原結合断片、本発明の第３の態様の複合体、融合物もしくは二重特異性抗体、または本発明の第４の態様の医薬組成物の使用であって、例えば、上記Ｂ細胞関連疾患は、Ｂ細胞悪性腫瘍、形質細胞悪性腫瘍、および自己免疫疾患からなる群から選択され、好ましくは、多発性

骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、未定悪性度のＢ細胞増殖、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖疾患、免疫調節疾患、関節リウマチ、重症筋無力、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫、結節性多発性動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、ＡＮＣＡ関連血管炎、グッドパスチャー症候群、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞関連アミロイドーシス、もしくは意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症からなる群から選択され、好ましくは、上記Ｂ細胞関連疾患はＢ細胞悪性腫瘍であり、より好ましくは、多発性骨髄腫（ＭＭ）もしくは非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、使用に関する。

【００２０】

第６の態様において、本発明は、試料中のＢＣＭＡを検出するキットを提供し、上記キットは、本発明の第１の態様の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片を含み、以下のステップ：

（ａ）試料と本発明の第１の態様の抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とを接触させるステップ；および

（ｂ）上記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とＢＣＭＡとの間の複合体の形成を検出するステップ、を実施するために使用され、任意に、上記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片は、検出可能に標識される。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

以下の図面と合わせて読めば、次に詳細に記載される本発明の好ましい実施形態がより良く理解される。本発明を説明するために、図面には現在の好ましい実施形態が示されている。しかしながら、本発明は、図面に示される実施形態の精確な配置と手段に限定されないと理解すべきである。

【図１】ＡＤＩ－３８４９７抗体がＢＣＭＡ抗原を発現するＨ９２９細胞にのみ結合するが、ＢＣＭＡ遺伝子がノックアウトされたＢＣＭＡ－ＫＯ－Ｈ９２９細胞に結合しないことを示す。

【図２Ａ】表面プラズモン共鳴法（ＳＰＲ）を用いて抗体親和性を測定する方法の模式図を示す。

【図２Ｂ】ＳＰＲを用いて組換えヒト、カニクイザル、マウス、ラットおよびウサギのＢＣＭＡタンパク質に対するＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の代表的親和性を測定するスペクトルを示す。

【図２Ｃ】Ｐ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の、ヒト、カニクイザルおよびマウスのＢＣＭＡを安定的に発現するＣＨＯ－ＧＳ細胞への結合能力を示す。

【図２Ｄ】Ｐ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の、ＢＣＭＡを発現する陽性多発性骨髄腫細胞株ＭＭ．１ｓ、ＲＰＭＩ８２２６、Ｕ２６６、Ｈ９２９、Ｌ３６３およびＡＭＯ１への結合活性を示す。

【図３Ａ】ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の、ＡＤＣＣ殺傷を媒介する能力を示す。

【図３Ｂ】ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の、ＡＤＣＰ殺傷を媒介する能力を示す。

【図３Ｃ】ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の、標的細胞の溶解を媒介する能力を示す。

【図４Ａ】マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の薬物動態実験結果を示す。

【図４Ｂ】マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の薬物動態実験結果を示す。

【図５Ａ】ヒトＨ９２９高発現ＢＣＭＡ腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の治療効果を示す。

【図５Ｂ】ヒトＨ９２９高発現ＢＣＭＡ腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおいてＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を用いて治療したマウスの体重変化を示す。

【図６Ａ】ヒトＨ９２９－ｌｕｃ腫瘍細胞を尾静脈接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおける異なる用量のＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の抗腫瘍薬効を示す。

【図６Ｂ】ヒトＨ９２９－ｌｕｃ腫瘍細胞を尾静脈接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおいてＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を用いて治療したマウスの体重変化を示す。
【図７Ａ】ヒトＨ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の治療効果を示す。
【図７Ｂ】ヒトＨ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおいてＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を用いて治療したマウスの体重変化を示す。
【図７Ｃ】ヒトＨ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおいてＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を使用して治療したマウスの血液学的および血液生化学的検出結果を示す。
【図７Ｄ】ヒトＨ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおいてＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を使用して治療したマウスの血液学的および血液生化学的検出結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
特に限定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者に一般的に理解された意味を有する。本明細書に言及される全ての刊行物、特許出願、特許または他の参照文献は、引用により全体として組み込まれている。また、本明細書に記載の材料、方法および例は、単に説明するためであり、制限するものではない。本発明の他の特徴、目的および利点は、本明細書と図面から、かつ添付された特許請求の範囲から明らかになる。
【００２３】
Ｉ．定義
【００２４】
本明細書を解釈するために次の定義が使用され、また、適切であるならば、単数形で使用される用語には複数形が含まれてもよく、その逆も同様である。本明細書で使用される用語は、具体的な実施形態を説明するためのものに過ぎず、限定するためのものではないと理解しなければならない。
【００２５】
「約」という用語は、数字または数値とともに使用される場合、下限として指定された数字または数値より５％小さく、上限として指定された数字または数値より５％大きい範囲内の数字または数値をカバーすることを意味する。
【００２６】
本明細書で使用されるように、「および／または」という用語は、選択可能なオプションのうちのいずれか１つ、または選択可能なオプションの２つもしくは複数を指す。
【００２７】
本明細書において、「包含する」または「含む」という用語を使用する場合、特記しない限り、言及される要素、整数またはステップからなる場合も含まれる。例えば、ある具体的な配列を「含む」抗体可変領域が言及される場合、この具体的な配列からなる抗体可変領域を包含することも意図する。
【００２８】
「ＢＣＭＡ」と「Ｂ細胞成熟抗原」という用語が互換的に使用することができ、ヒトＢＣＭＡの変異体、アイソタイプ、生物種ホモログおよびＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ）と少なくとも１つの同じエピトープを有する類似物を含む。ＢＣＭＡタンパク質は、細胞外ドメインおよび細胞外ドメインの断片などのＢＣＭＡの断片を含むこともでき、例えば、本発明の任意の抗体と結合する能力を保持する断片である。
【００２９】
本明細書で使用される「ＢＣＭＡ抗体」、「ＢＣＭＡに対する抗体」、「ＢＣＭＡに特異的に結合する抗体」、「ＢＣＭＡを特異的に標的とする抗体」、「ＢＣＭＡを特異的に認識する抗体」という用語が互換的に使用することができ、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）に特異的に結合することができる抗体を意味する。

【００３０】
「抗体」という用語は、本願において最も広い意味で使用されており、抗原結合部位を含むタンパク質を意味し、さまざまな構造の天然抗体および人工抗体を含み、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、単鎖抗体、完全な抗体および抗体断片を含むが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の抗体は、単一ドメイン抗体または重鎖抗体である。
【００３１】
「抗体断片」または「抗原結合断片」が本明細書では互換的に使用することができ、完全な抗体の一部を含み、かつ完全な抗体が結合する抗原に結合する、完全な抗体とは異なる分子を指す。抗体断片の例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ、単鎖Ｆａｂまたはダイアボディー（ｄｉａｂｏｄｙ）を含むが、これらに限定されない。
【００３２】
参照抗体と同様もしくは類似の結合親和性および／または特異性を示す抗体は、参照抗体の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９５％以上の結合親和性および／または特異性があり得る抗体を指す。これは、当該分野での既知の結合親和性および／または特異性の任意の測定方法により測定することができる。
【００３３】
「相補性決定領域」、「ＣＤＲ領域」または「ＣＤＲ」は、抗体可変ドメインにおいて、配列において超可変であるとともに構造上に決定されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ／または抗原接触残基（「抗原接触点」）を含む領域である。ＣＤＲは、主に抗原エピトープに結合する役割を果たす。重鎖のＣＤＲは通常、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３と呼ばれ、Ｎ末端から順に番号付けられる。１つの所定の重鎖可変領域のアミノ酸配列において、各ＣＤＲの精確なアミノ酸配列の境界は、多くの公知の抗体ＣＤＲ割り当てシステムのいずれか１つまたはその組み合わせにより決定することができ、上記割り当てシステムは、例えば、抗体の３次元構造とＣＤＲループのトポロジーに基づくＣｈｏｔｈｉａ（Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７－８８３，Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，「Ｓｔａｎｄａｒｄ ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃａｎｏｎｉｃａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ」，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２７３，９２７－９４８（１９９７））、抗体配列の可変性に基づくＫａｂａｔ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（１９８７））、ＡｂＭ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｂａｔｈ）、Ｃｏｎｔａｃｔ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｃｏｌｌｅｇｅ Ｌｏｎｄｏｎ）、国際ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ ｄａｔａｂａｓｅ（ＩＭＧＴ）（ｈｔｔｐ：／／ｉｍｇｔ．ｃｉｎｅｓ．ｆｒ／）、および大量の結晶構造が利用されるアフィニティ伝播クラスタリング（ａｆｆｉｎｉｔｙ ｐｒｏｐａｇａｔｉｏｎ ｃｌｕｓｔｅｒｉｎｇ）に基づくＮｏｒｔｈ ＣＤＲ定義を含む。
【００３４】
特に断りのない限り、本発明において、「ＣＤＲ」または「ＣＤＲ配列」という用語は、上記いずれか１つの方法で決定されるＣＤＲ配列をカバーする。
【００３５】
ＣＤＲは、参照ＣＤＲ配列（例えば、本発明の例示的なＣＤＲのいずれか１つ）と同じＫａｂａｔ番号付け位置を有することで決定されてもよい。本発明において、抗体可変領域および具体的なＣＤＲ配列（重鎖可変領域残基を含む）に言及する場合、Ｋａｂａｔ番号付けシステムによる番号付け位置を指す。
【００３６】
ＣＤＲが抗体間で異なるにもかかわらず、ＣＤＲにおいては、抗原との結合に直接関与するアミノ酸位置の数が限られている。Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡｂＭおよびＣｏｎ

ｔａｃｔ方法のうちの少なくとも２つを使用することにより、最小の重複領域を決定することができ、それによって抗原と結合するための「最小結合単位」を提供する。最小結合単位は、ＣＤＲの１つのサブ部分であってもよい。当業者に知られているように、抗体の構造とタンパク質の折り畳みによって、ＣＤＲ配列の残り部分の残基を決定することができる。従って、本発明は、本明細書で提供されるいずれのＣＤＲの変異体についても考慮する。例えば、１つのＣＤＲの変異体において、最小結合単位のアミノ酸残基はそのままにしてもよいが、Ｋａｂａｔ、ＣｈｏｔｈｉａまたはＡｂＭに基づいて定義された残りのＣＤＲ残基は、保存的なアミノ酸残基で置換されてもよい。

【００３７】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトＣＤＲ由来のアミノ酸残基とヒトＦＲ由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体におけるＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ）の全てまたは基本的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、かつＦＲの全てまたは基本的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は、任意に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。抗体（例えば、非ヒト抗体）の「ヒト化形態」は、ヒト化が行われた抗体を指す。

【００３８】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞より産生されるかまたは非ヒト由来で、ヒト抗体ライブラリーまたは他のヒト抗体コード配列を利用する抗体のアミノ酸配列に対応する、アミノ酸配列を有する抗体を指す。ヒト抗体についての当該定義には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体が明確に除外されている。

【００３９】

「Ｆｃ領域」という用語は、本明細書において、免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するためであり、上記領域は少なくとも一部の定常領域を含む。当該用語は、天然配列Ｆｃ領域および変異体Ｆｃ領域を含む。一部の実施形態において、ヒトＩｇＧ重鎖のＦｃ領域は、Ｃｙｓ２２６またはＰｒｏ２３０から重鎖のカルボニル基末端に延長している。しかし、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は存在してもよく、または存在しなくてもよい。特に断りのない限り、Ｆｃ領域または定常領域におけるアミノ酸残基の番号は、ＥＵインデックスとも呼ばれるＥＵ番号付けシステムによるもので、例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１に記載された通りである。

【００４０】

いくつかの実施形態では、免疫グロブリンのＦｃ領域は、２つの定常ドメイン、すなわちＣＨ２およびＣＨ３を含み、別のいくつかの実施形態では、免疫グロブリンのＦｃ領域は、３つの定常ドメイン、すなわちＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４を含む。

【００４１】

ＩｇＧのＦｃγ受容体またはＣ１ｑへの結合は、ヒンジ領域およびＣＨ２ドメインに位置する残基に依存する。ＣＨ２ドメインの２つの領域は、ＦｃγＲと補体Ｃ１ｑの結合に対して極めて重要であり、かつＩｇＧ２とＩｇＧ４において唯一の配列を有する。ヒトＩｇＧ１およびＩｇＧ２における２３３位～２３６位の残基の置換、ならびにヒトＩｇＧ４における３２７位、３３０位、および３３１位の残基の置換は、ＡＤＣＣおよびＣＤＣ活性を大幅に低減させることがすでに示された（Ａｒｍｏｕｒら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（８）、１９９９、２６１３－２６２４；Ｓｈｉｅｌｄｓら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（９）、２００１、６５９１－６６０４）。

【００４２】

「機能性Ｆｃ領域」および「機能的Ｆｃ領域」などの類似の用語は、互換的に使用されてもよく、野生型Ｆｃ領域のエフェクター機能を有するＦｃ領域を指す。

【００４３】

「変異Ｆｃ領域」、「Ｆｃ突然変異体」、「変異を有するＦｃ領域」、「突然変異Ｆｃ領

域」、「Ｆｃ領域変異体」、「Ｆｃ変異体」、「変異体Ｆｃ領域」および「突然変異のＦｃ領域」などの類似の用語は、互換的に使用されてもよく、天然配列Ｆｃ領域／野生型Ｆｃ領域と区別する少なくとも１つのアミノ酸修飾を含むＦｃ領域を指す。

【００４４】

いくつかの実施形態では、変異Ｆｃ領域は、天然配列Ｆｃ領域のアミノ酸配列と、１つまたは複数のアミノ酸置換、欠失、または付加が異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、変異Ｆｃ領域は、野生型ＩｇＧのＦｃ領域と比較して、少なくとも１つのアミノ酸置換を有し、上記少なくとも１つのアミノ酸置換は、ＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸のグリシン（Ｇ）への置換である。

【００４５】

「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」とは、抗体Ｆｃ領域に結合する分子を指す。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは天然のヒトＦｃＲである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは、ＩｇＧ抗体に結合する受容体、すなわちＦｃγＲであり、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、およびＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）の３つの受容体を含み、ならびにこれらの受容体の対立遺伝子変異体および可変スプライシング形式を含む。ＦｃγＲＩＩ受容体はＦｃγＲＩＩＡおよびＦｃγＲＩＩＢを含み、ＦｃγＲＩＩＩ受容体はＦｃγＲＩＩＩＡおよびＦｃγＲＩＩＩＢを含む。

【００４６】

用語「エフェクター機能」は、免疫グロブリンアイソタイプによって変化する免疫グロブリンＦｃ領域に直結するそれらの生物学的活性を指す。免疫グロブリンのエフェクター機能の例は、Ｆｃ受容体結合作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞貪食作用（ＡＤＣＰ）、サイトカイン分泌、免疫複合体介在性抗原提示細胞による抗原の取り込み、Ｃ１ｑ結合および補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、細胞表面受容体（Ｂ細胞受容体など）のダウンレギュレーションならびにＢ細胞の活性化を含む。

【００４７】

「抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ＡＤＣＣ）」という用語は、特定の細胞傷害性エフェクター細胞（ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞など）が標的細胞および外来宿主細胞の殺傷を媒介する主要なメカニズムの１つである。いくつかの実施形態では、本発明の抗体は、Ｔリンパ球の抗体依存性細胞傷害作用を提供し、ＮＫ細胞の抗体依存性細胞傷害作用を増強する。

【００４８】

「抗体依存性細胞貪食作用（ＡＤＣＰ）」という用語は、標的細胞に結合する抗体がマクロファージ表面のＦｃγＲＩＩＩａに結合することによってマクロファージの活性化が誘導され、これにより標的細胞が内在化し、ファゴソームによって酸性化分解される、細胞応答を指す。ＡＤＣＰは、ＦｃγＲＩＩａおよびＦｃγＲＩによっても媒介され得るが、その割合は比較的小さい。

【００４９】

「補体依存性細胞傷害作用（ＣＤＣ）」という用語は、補体の存在下での標的細胞の溶解を指す。補体系は、一連のタンパク質からなる先天性免疫系の一部である。補体系のタンパク質は「補体」と呼ばれ、略語記号Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３などで表され、ヒトや脊椎動物の血清、組織液中に存在する、熱に弱くて活性化された後に酵素活性を有するタンパク質のグループである。Ｃ１ｑは補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）経路の第１の成分であり、６つの抗体に結合できるが、補体カスケードを活性化するには２つのＩｇＧに結合するだけで十分である。古典的な補体経路の活性化は、補体系の第１の成分（Ｃ１ｑ）が、関連する抗原に結合する抗体（適切なサブクラス）に結合することによって開始され、一連の補体カスケード反応が活性化され、標的細胞膜に孔が形成され、これにより標的細胞死をもたらす。補体活性化を評価するために、例えばＧａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０２：１６３（１９９６）に記載の方法により、ＣＤＣ測定法を実施することができる。

【００５０】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体と抗原の結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメインは一般に類似の構造を有し、ここで、各ドメインは、４つの保存的なフレームワーク領域（ＦＲ）および３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。（例えば、Ｋｉｎｄｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｋｕｂｙ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６ｔｈｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏ．ｐ９１（２００７）参照）。単一のＶＨドメインまたはＶＬドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。

【００５１】

本明細書に用いられるように、「結合」または「特異的に結合」という用語は、結合作用が抗原に対して選択的であり、かつ不要または非特異的な相互作用と区別できることを意味する。特定の抗原に対する抗体の結合能力は、酵素結合免疫吸着測定（ＥＬＩＳＡ）、ＳＰＲ、バイオレイヤー干渉法または当該分野で知られている他の通常の結合測定法により測定することができる。

【００５２】

「複合体」は、１つまたは複数の他の物質（細胞傷害剤または標識を含むが、これらに限定されない）と結合した抗体である。

【００５３】

「抑制」または「阻害」という用語は、所定の分子の特定のパラメータ（例えば、活性）を低下させることを指す。例えば、この用語は、所定の分子（例えばＢＣＭＡ）の少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％もしくはそれ以上の活性を阻害する物質を含む。したがって、阻害効果は必ずしも１００％とは限らない。

【００５４】

「個体」または「対象」という用語は、互換的に使用可能であり、哺乳動物を含む。哺乳動物は、家畜（例えば、ウシ、ヤギ、ネコ、イヌおよびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよびサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）を含むが、これらに限定されない。特に、個体または対象はヒトである。

【００５５】

「腫瘍」および「癌」という用語は、本明細書において互換的に使用され、固形腫瘍と液性腫瘍を含む。

【００５６】

「がん」および「がん性」という用語は、哺乳動物における、細胞の成長が調節されない生理障害を指す。

【００５７】

「腫瘍」という用語は、悪性か良性かを問わず、全ての腫瘍性（ｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ）の細胞の成長と増殖、および全ての前癌性（ｐｒｅ－ｃａｎｃｅｒｏｕｓ）と癌性の細胞や組織を指す。「癌」、「癌性」および「腫瘍」という用語は、本明細書で言及される場合、互いに排他的ではない。

【００５８】

本明細書で使用される「標識」という用語は、試薬（例えば、抗体）に直接的または間接的に結合または融合され、かつ、その結合または融合の対象試薬による検出を促進する化合物または組成物を指す。標識は、それ自体が検出可能（例えば、放射性同位体標識または蛍光標識）であるか、または、酵素触媒によって標識される場合に、検出可能な基質化合物または組成物の化学的改変に触媒作用を及ぼすことができる。当該用語は、検出可能な物質をプローブまたは抗体にカップリング（すなわち、物理的連結）させることによってプローブもしくは抗体を直接標識すること、および直接標識されている別の試薬との反応によりプローブもしくは抗体を間接的に標識することを含む。間接的な標識の例は、蛍光標識されている二次抗体による一次抗体の検出、および、蛍光標識されているストレプトアビジンタンパク質で検出可能な、ビオチンを有するＤＮＡプローブの末端標識の使用を含む。

【００５９】

「単離された」抗体は、その天然環境の成分から分離されているものを指す。いくつかの実施形態では、抗体は、純度が９５％または９９％を超えるように精製され、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィー（例えば、イオン交換もしくは逆相ＨＰＬＣ）によって決定される。抗体純度を評価するための方法についての概要は、例えば、Ｆｌａｔｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ８４８：７９ー８７（２００７）が参照される。

【００６０】

「単離された」核酸は、その自然環境の成分と分離されている核酸分子を指す。単離された核酸は、一般に当該核酸分子を含む細胞内に含まれる核酸分子を含むが、当該核酸分子は染色体外またはその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。「ＢＣＭＡ抗体をコードする単離された核酸」は、ＢＣＭＡ抗体の鎖またはその断片をコードする１つまたは複数の核酸分子を指し、単一のベクターまたは別々のベクター内におけるそのような核酸分子、および、宿主細胞内の１つまたは複数の位置に存在するそのような核酸分子を含む。

【００６１】

以下のように、配列間の配列同一性を算出する。

【００６２】

２つのアミノ酸配列または２つの核酸配列の同一性パーセンテージを決定するために、前記配列を最適比較のためにアラインメントを行う（例えば、最適アラインメントのために第１と第２のアミノ酸配列または核酸配列の一方もしくは両方にギャップを導入してもよく、あるいは比較のために、非相同配列を捨ててもよい）。一好ましい実施形態では、比較のために、アラインメントされる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％、さらに好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。次に、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第１の配列における位置が、第２の配列における対応の位置での同一のアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有されている場合、上記分子はこの位置において同一である。

【００６３】

数学アルゴリズムにより、２つの配列間の配列比較および同一性パーセンテージの計算を実現することができる。一好ましい実施形態において、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセンテージは、ＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムに統合されたＮｅｅｄｌｅｍａおよびＷｕｎｓｃｈ（（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３）アルゴリズム（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍにて取得可能）により、Ｂｌｏｓｓｕｍ　６２行列もしくはＰＡＭ２５０行列、およびギャップ重み１６、１４、１２、１０、８、６もしくは４と長さ重み１、２、３、４、５もしくは６を用いて決定される。別の好ましい実施形態において、ＧＣＧソフトウェアパッケージにおけるＧＡＰプログラム（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍにて取得可能）により、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰ行列、およびギャップ重み４０、５０、６０、７０もしくは８０と長さ重み１、２、３、４、５もしくは６を用いて、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセンテージを決定する。特に好ましいパラメータセット（および特に断りのない限り使用すべき１つのパラメータセット）は、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４、およびフレームシフトギャップペナルティ５のＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコアリング行列を採用する。

【００６４】

また、ＰＡＭ１２０加重余り表、ギャップ長ペナルティ１２、ギャップペナルティ４を利用して、ＡＬＩＧＮプログラム（２．０版）に統合されたＥ．ＭｅｙｅｒｓとＷ．Ｍｉｌｌｅｒアルゴリズム（（１９８９）ＣＡＢＩＯＳ、４：１１－１７）により、２つのアミノ酸配列またはヌクレオチド配列間の同一性パーセンテージを決定してもよい。

【００６５】

追加的にまたは選択的に、本明細書に記載の核酸配列とタンパク質配列を「問い合わせ配列」として利用してパブリックデータベースに対して検索を実行することにより、例えば、他のファミリーメンバーの配列または関連配列を同定することができる。

【００６６】

「アミノ酸変化」および「アミノ酸修飾」という用語が互換的に使用することができ、アミノ酸の付加、欠失、置換および他の修飾を指す。アミノ酸の付加、欠失、置換および他の修飾の任意の組み合わせが、最終的なポリペプチド配列が所望の特性を有することを条件として、行うことができる。いくつかの実施形態では、抗体のアミノ酸置換は、抗体のＦｃ受容体への結合の低下をもたらす。例えばＦｃ領域の結合特性を改変する目的で、非保存的アミノ酸置換、すなわち、異なる構造および／または化学的特性を有する別のアミノ酸による１つのアミノ酸の置換が特に好ましい。アミノ酸置換は、非天然アミノ酸または２０種の標準アミノ酸の天然アミノ酸誘導体（例えば、４－ヒドロキシプロリン、３－メチルヒスチジン、オルニチン、ホモセリン、５－ヒドロキシリジン）による置換を含む。当該分野で公知の遺伝的または化学的方法を用いてアミノ酸変化を生じることができる。遺伝的方法は、部位特異的変異誘発、ＰＣＲ、遺伝子合成などを含むことができる。遺伝子工学以外の方法（例えば化学修飾）によりアミノ酸側鎖基を改変する方法は有用であり得る。本明細書では、同じアミノ酸変化を表すために、様々な名称を使用することができる。例えば、Ｆｃドメインの３２９位のプロリンからグリシンへの置換は、３２９Ｇ、Ｇ３２９、G_{329}、Ｐ３２９Ｇ　Ｐｒｏ３２９Ｇｌｙと表すことができ、あるいは「ＰＧ」と略称される。

【００６７】

「保存的配列修飾」、「保存的配列変化」という用語は、アミノ酸配列を含む抗体または抗体断片の結合特性に顕著に影響を与えないか、またはそれを変化させないアミノ酸修飾または変化を指す。そのような保存的修飾は、アミノ酸の置換、付加および欠失を含む。部位特異的変異誘発およびＰＣＲ媒介性変異誘発などの当該分野で公知の標準技術によって、本発明の抗体または抗体断片に修飾を導入することができる。保存的置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されたアミノ酸置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野において定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β－側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸を含む。

【００６８】

「医薬組成物」という用語は、それに含まれる活性成分の生物学的活性を有効にする形態で存在するとともに、上記組成物が投与された対象に許容されない毒性がある別の成分を含まない組成物を指す。

【００６９】

「薬学的に許容可能な担体（ｃａｒｒｉｅｒ）」という用語は、活性物質とともに投与される希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全もしくは不完全））、賦形剤、緩衝剤または安定化剤などを指す。

【００７０】

「ＢＣＭＡに関連する疾患」という用語は、ＢＣＭＡの発現または活性の増加によって引き起こされ、悪化し、あるいは他の方式で関連する任意の疾患を指す。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「治療」とは、存在している症状、病症、病徴または疾患の進行もしくは重症度を軽減、中断、遅延、寛解、停止、低減、または逆転することを指す。所望の治療効果は、疾患の発生または再発の防止、症状の軽減、疾患のいかなる直接的

または間接的な病理学的結果の減少、転移の防止、疾患の進行速度の低減、疾患状態の改善または緩和、および予後の緩和または改善を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の抗体分子は、疾患の発症を遅延させるため、または疾患の進行を低下させるためのものである。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「予防」は、疾患、病症、または特定の疾患もしくは病症にかかる症状の発生または進行に対する阻害を含む。いくつかの実施形態では、癌の家族歴がある対象は、予防プログラムの候補である。一般的に、癌の背景では、「予防」という用語は、癌にかかる病徴または症状が生じる前に、特に、癌に罹患するリスクのある対象に癌が生じる前の薬物投与を指す。

【００７３】

「有効量」という用語は、１回分もしくは複数回分の用量で患者に投与された後、治療または予防が必要な患者に所望の効果が得られるという本発明の抗体または組成物の量または用量を指す。有効量は、当業者である主治医が、例えば、哺乳動物の生物種、体重、年齢および一般的健康状態、かかる具体的な疾患、疾患の程度もしくは重症度、個々の患者の応答、投与される具体的な抗体、投与形態、投与製剤の生物学的利用能の特徴、選ばれる投与計画、および任意の併用療法の適用などの様々な要因を考慮して容易に決定することができる。

【００７４】

「治療有効量」とは、必要な期間にわたって必要な用量で所望の治療結果を効果的に実現するための量を指す。抗体もしくは抗体断片またはその組成物の治療有効量は、例えば、疾患の状態、個体の年齢、性別と重量、および抗体もしくは抗体部分が個体に所望の反応を起こす能力などの様々な要因によって変更することができる。治療有効量は、抗体もしくは抗体断片またはその組成物の任意の毒性または有害作用が有益な治療効果に及ばないという量であってもよい。治療を受けていない対象に対して、「治療有効量」は、計測可能なパラメータ（例えば、腫瘍増殖率、腫瘍体積など）の少なくとも約２０％、より好ましくは少なくとも約４０％、さらに好ましくは少なくとも約５０％、６０％もしくは７０％、さらに好ましくは少なくとも約８０％もしくは９０％が抑制されることが好ましい。ヒト腫瘍における効能を示す動物モデルシステムにおいて、計測可能なパラメータ（例えば、がん）に対する化合物の抑制能力を評価することができる。

【００７５】

「予防有効量」とは、必要な期間にわたって必要な用量で所望の予防結果を効果的に実現するための量を指す。一般的に、予防目的の用量が対象における疾患の初期段階より前にまたは疾患の初期段階に適用されるため、予防有効量は治療有効量を下回る。

【００７６】

本明細書において核酸に言及する場合に使用される用語「ベクター（ｖｅｃｔｏｒ）」は、それに連結された別の核酸を増殖させることができる核酸分子を指す。当該用語は、自己複製の核酸構造であるベクター、およびそれが導入された宿主細胞のゲノムに結合されたベクターを含む。いくつかのベクターは、それに効果的に連結された核酸の発現をガイドすることができる。かかるベクターは本明細書において、「発現ベクター」と呼ばれる。

【００７７】

「宿主細胞」という用語は、既に外因性ポリヌクレオチドが導入された細胞を指し、かかる細胞の子孫を含む。宿主細胞は、「形質転換体」および「形質転換された細胞」を含み、初代より形質転換された細胞およびそれより誘導された子孫を含むが、継代数を考慮しない。子孫は、核酸の内容において親細胞とは全く同じではない可能性があり、変異を含んでもよい。本明細書では、初代形質転換細胞からスクリーニングまたは選択された同じ機能または生物学的活性を有する変異体子孫を含む。宿主細胞は、本発明の抗体分子の産生に使用可能な任意のタイプの細胞系であってもよく、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞などの真核細胞と、大腸菌細胞などの原核細胞とを含む。宿主細胞は、培養された細胞

を含み、遺伝子組換え動物、遺伝子組換え植物または培養された植物組織もしくは動物組織の内部の細胞を含む。

【００７８】

「対象／患者試料」は、患者または対象から得た細胞、組織または体液の集まりを指す。組織または細胞試料の由来としては、新鮮な、冷凍されたおよび／または保存された器官や組織試料や生検試料や穿刺試料などの固形組織、血液もしくは任意の血液成分、脳脊髄液、羊膜液（羊水）、腹膜液（腹水）や間質液などの体液、対象における妊娠もしくは発育の任意段階に由来する細胞であってもよい。組織試料は、自然界において天然に組織と混ぜ合わせない化合物、例えば、防腐剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養素、抗生物質などを含んでもよい。本明細書に言及される腫瘍試料の非限定的な例は、腫瘍生検試料、吸引物、気管支肺胞洗浄液、胸膜腔内液（胸水）、痰、尿、手術標本、遊走する腫瘍細胞、血清、血漿、遊走する血漿タンパク質、腹水、腫瘍から誘導されたかもしくは腫瘍様の特性を示す初代細胞培養物または細胞株、あるいはホルマリンで固定されたかもしくはパラフィンで包埋された腫瘍試料もしくは冷凍された腫瘍試料などの保存された腫瘍試料を含む。

【００７９】

ＩＩ．本発明にかかるＢＣＭＡ分子に特異的に結合する抗体および変異Ｆｃドメインを含むその抗体

【００８０】

本発明は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、高い標的特異性および高い親和性でＢＣＭＡに結合する抗体を提供し、ここで、

【００８１】

（ａ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号１９）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号２０）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ（配列番号２１）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号２８）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２９）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号３０）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、

【００８２】

（ｂ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ（配列番号３７）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３８）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ（配列番号３９）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ（配列番号４６）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号４７）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＫＹＦＤＩＴ（配列番号４８）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、

【００８３】

（ｃ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号７３）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号７４）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ（配列番号７５）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号８２）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号８３）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号８４）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、あるいは

【００８４】

（ｄ）上記重鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ（配列番号９１）に示されるＨＣＤＲ１、または上記ＨＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号９２）に示されるＨＣＤＲ２、または上記ＨＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ（配列番号９３）に示されるＨＣＤＲ３、または上記ＨＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、上記軽鎖可変領域は、Ｋａｂａｔ番号付けによる、ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ（配列番号１００）に示されるＬＣＤＲ１、または上記ＬＣＤＲ１の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、ＤＡＳＮＬＥＴ（配列番号１０１）に示されるＬＣＤＲ２、または上記ＬＣＤＲ２の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体、およびＱＱＡＦＤＬＩＴ（配列番号１０２）に示されるＬＣＤＲ３、または上記ＬＣＤＲ３の２個以下のアミノ酸変化もしくは１個以下のアミノ酸変化の変異体を含み、

【００８５】

ここで、上記アミノ酸変化は、アミノ酸の付加、欠失または置換である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体は、ヒト、カニクイザル、マウス、ラットおよびウサギのＢＣＭＡなどの哺乳動物ＢＣＭＡに結合する。

【００８７】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体は、ＢＣＭＡに特異的に結合する重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで、

【００８８】

（ａ）上記重鎖可変領域は、配列番号２７の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号３６の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、

【００８９】

（ｂ）上記重鎖可変領域は、配列番号４５の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号５４の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、

【００９０】

（ｃ）上記重鎖可変領域は、配列番号８１の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を

有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号９０の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、あるいは

【００９１】

（ｄ）上記重鎖可変領域は、配列番号９９の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、かつ上記軽鎖可変領域は、配列番号１０８の配列またはそれと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列を含み、

【００９２】

ここで、上記少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の同一性を有する配列におけるアミノ酸変化は、好ましくはアミノ酸置換、より好ましくはアミノ酸保存的置換であり、好ましくは、上記アミノ酸変化はＣＤＲ領域に生じない。

【００９３】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体であり、好ましくは、ＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体であり、より好ましくは、ヒトＩｇＧ１抗体などのＩｇＧ１抗体である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本明細書により提供されるＢＣＭＡ分子に結合する抗体は、変異Ｆｃドメインを含み、ここで、ＥＵ番号付けによるＰ３２９位置のアミノ酸はグリシン（Ｇ）に変異し、非変異親抗体ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合と比較して、変異ＦｃドメインのＦｃγ受容体結合が減少し、例えば、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり、好ましくは、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体の変異Ｆｃドメインであり、より好ましくは、上記変異ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体の変異Ｆｃドメインであり、例えば、上記変異ＦｃドメインはヒトＩｇＧ１抗体の変異Ｆｃドメインである。

【００９５】

ＢＣＭＡ分子に結合した、Ｐ３２９Ｇ変異Ｆｃドメインを含む抗体は、Ｆｃγ受容体に結合することで抗体依存性細胞傷害性を発揮することができず、抗体依存性細胞貪食作用（ＡＤＣＰ）を発揮することもできない。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体は、以下の特性：

（１）高い親和性でヒトＢＣＭＡ、カニクイザルＢＣＭＡおよびマウスＢＣＭＡなどのＢＣＭＡに結合する特性であって、例えば、ＦｏｒｔｅＢｉｏ動力学結合測定法により測定すると、上記抗ＢＣＭＡ抗体またはその抗原結合断片とＢＣＭＡとの間の結合K_Dは約10^{-9}Ｍ～約10^{-12}Ｍである、上記結合する特性、

【００９７】

（２）細胞表面で発現するＢＣＭＡに特異的に結合する特性、

（３）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＣ細胞傷害殺傷効果を有する特性、

（４）ＢＣＭＡを発現する細胞に対してＡＤＣＰ殺傷効果を有する特性、

（５）ヒトＢＣＭＡを発現する細胞（特に多発性骨髄腫細胞）の成長を阻害および抑制し、かつ／または上記細胞を死滅させる特性、ならびに

【００９８】

（６）ＢＣＭＡを発現する腫瘍に対してインビボ抗腫瘍効果を有するとともに、明らかな毒性・副作用がない特性、

【００９９】

を１つまたは複数有する。

いくつかの実施形態では、本発明は、ＢＣＭＡ分子に結合する上記抗体またはその断片のいずれかまたはその鎖のいずれかをコードする核酸を提供する。一実施形態において、上

記核酸を含むベクターを提供する。一実施形態において、ベクターは発現ベクターである。一実施形態において、上記核酸または上記ベクターを含む宿主細胞を提供する。一実施形態において、宿主細胞は真核のものである。別の実施形態において、宿主細胞は、酵母細胞、哺乳動物細胞（例えば、ＣＨＯ細胞もしくはＨＥＫ２９３細胞）あるいは抗体またはその抗原結合断片の調製に適した他の細胞から選択される。別の実施形態において、宿主細胞は原核のものである。

【０１００】

例えば、本発明の核酸は、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体をコードする核酸を含む。いくつかの実施形態において、上記核酸を含む１つまたは複数のベクターを提供する。一実施形態において、ベクターは発現ベクター、例えば、真核発現ベクターである。ベクターは、ウイルス、プラスミド、コスミド、λファージまたは酵母人工染色体（ＹＡＣ）を含むが、これらに限定されない。一実施形態において、ベクターはｐｃＤＮＡ３．４発現ベクターである。

【０１０１】

発現のための発現ベクターまたはＤＮＡ配列が調製されると、発現ベクターを適切な宿主細胞にトランスフェクションまたは導入することができる。この目的を達成するために、例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム共沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス形質導入、ウイルストランスフェクション、パーティクルガン、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の通常技術のような様々な技術を利用することができる。プロトプラスト融合の場合、細胞を培地において培養して適切な活性をスクリーニングする。産生されたトランスフェクション細胞の培養と産生された抗体分子の回収のための方法と条件は、当業者に知られているもので、かつ本明細書および従来技術で既知の方法により、使用される特定の発現ベクターと哺乳動物宿主細胞によって変更または最適化することができる。

【０１０２】

また、トランスフェクションされた宿主細胞を選択可能な１つまたは複数のマーカーを導入することにより、その染色体にＤＮＡが安定的に導入された細胞を選択することができる。マーカーは、栄養要求性宿主に原栄養性、殺生物剤（例えば、抗生物質）耐性または重金属（例えば、銅）耐性などを付与することができる。選択可能な標識遺伝子は、発現すべきＤＮＡ配列と直接連結されるか、または同時形質転換により同じ細胞に導入することができる。ｍＲＮＡ合成の最適化のために、追加の要素を必要とする可能性がある。これらの要素は、スプライシングシグナル、転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルを含んでもよい。

【０１０３】

一実施形態において、本発明のポリヌクレオチドを含む宿主細胞を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。いくつかの実施形態において、宿主細胞は、酵母細胞、哺乳動物細胞または抗体の調製に適した他の細胞から選択される。好適な宿主細胞は、大腸菌などの原核微生物を含む。宿主細胞は、糸状真菌もしくは酵母などの真核微生物、または昆虫細胞などのさまざまな真核細胞であってもよい。脊椎動物の細胞を宿主として用いてもよい。例えば、懸濁成長に適するように改変された哺乳動物細胞株を使用することができる。使用可能な哺乳動物宿主細胞株の例としては、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）、ヒト胎児腎臓株（ＨＥＫ２９３または２９３Ｆ細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）、サル腎臓細胞（ＣＶ１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）、ヒト子宮頸がん細胞（ＨＥＬＡ）、イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ）、バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ　３Ａ）、ヒト肺細胞（Ｗ１３８）、ヒト肝臓細胞（ＨｅｐＧ２）、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞）、ＣＨＯ－Ｓ細胞、ＮＳＯ細胞、ＹＯ、ＮＳ０、Ｐ３Ｘ６３およびＳｐ２／０などの骨髄腫細胞株が含まれる。タンパク質の産生に適した哺乳動物宿主細胞株についての概説は、例えば、Ｙａｚａｋｉ＆Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，第２４８巻（ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，Ｈ

ｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ），ｐ２５５～２６８（２００３）が参照される。一好ましい実施形態では、上記宿主細胞は、ＣＨＯ細胞またはＨＥＫ２９３細胞である。

【０１０４】

一実施形態において、本発明は、ＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）を調製する方法を提供し、上記方法は、上記ＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）をコードする核酸の発現に適した条件において、上記ＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）をコードする核酸または上記核酸を含む発現ベクターを含む宿主細胞を培養することを含み、および任意に、上記ＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）を単離することを含む。ある実施形態において、上記方法は、上記宿主細胞（または宿主細胞培地）からＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）を回収することをさらに含む。

【０１０５】

本明細書に記載されるように調製された本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）は、高速液体クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、アフィニティークロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーなどの既知の従来技術により精製することができる。特定のタンパク質を精製するための実際の条件は、正味電荷、疎水性、親水性などの要因にも依存し、かつこれらは当業者にとって自明である。サイズ排除クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィーなどを含む、さまざまな既知の分析方法のいずれか１つによって、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）の純度を決定することができる。

【０１０６】

当該分野で既知のさまざまな測定法によって、本明細書により提供されるＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）に対して、同定、スクリーニングまたはその物理的／化学的特徴および／または生物学的活性の特徴付けを行うことができる。一態様では、例えば、ＦＡＣＳ、ＥＬＩＳＡまたはＷｅｓｔｅｒｎブロッティングなどの既知の方法によって、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）に対してその抗原結合活性を試験する。当該分野で既知の方法によって、ＢＣＭＡへの結合を測定することができ、本明細書には例示的な方法が開示されている。いくつかの実施形態では、ＦＡＣＳを用いて、本発明にかかるＢＣＭＡ分子に結合する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）の、細胞表面ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ）への結合を測定する。

【０１０７】

本発明は、ＢＣＭＡ分子に結合した、生物学的活性を有する抗体（Ｐ３２９Ｇ変異抗体を含む）を同定するための測定法をさらに提供する。生物学的活性は、例えばＡＤＣＣ作用、ＣＤＣ作用などを含んでもよい。

【０１０８】

いずれの上記インビトロ測定法に使用される細胞も、ＢＣＭＡを天然に発現するか、または改変によりＢＣＭＡを発現する細胞株を含む。改変によりＢＣＭＡを発現する上記細胞株は、正常な場合にＢＣＭＡを発現しないが、ＢＣＭＡをコードするＤＮＡが細胞にトランスフェクションされた後にＢＣＭＡを発現する細胞株である。

【０１０９】

ＩＩＩ．融合物および複合体

【０１１０】

本発明は、本発明にかかる抗体を含む融合物または複合体を提供する。本発明の抗体を異種分子に融合または結合することによって融合物または複合体を生成することができる。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、本発明にかかる抗体のポリペプチドは、１つまたは複数の異種分子と融合または結合することができ、ここで、上記異種分子は、タンパク質／ポリペプチド／ペプチド、マーカー、薬物および細胞傷害剤を含むが、これらに限定されない。タ

ンパク質、ポリペプチドもしくはペプチドまたは化学分子が抗体と融合または結合する方法は、本分野において既知である。例えば、ＵＳ５，３３６，６０３、ＵＳ５，６２２，９２９およびＥＰ３６７，１６６を参照する。

【０１１２】

一実施形態において、本発明にかかる抗体は、異種タンパク質またはポリペプチドもしくはペプチドと組換えて融合することで融合タンパクを形成する。もう１つの実施形態において、本発明にかかる抗体は、タンパク質分子または非タンパク質分子と結合することで複合体を生成する。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗体は、全長抗体または抗体断片の形式で異種分子と融合または結合することができる。

【０１１４】

リンカーは本発明にかかる融合物および／または複合体における異なる実体を共有結合して連結するために用いられる。リンカーは、化学リンカーまたは単鎖ペプチドリンカーを含む。いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗体は、ペプチドリンカーによってその他のペプチド断片またはタンパク質に融合される。いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗体は、化学リンカーによってその他の分子、例えば、マーカーまたは薬物分子に結合される。

【０１１５】

本発明のペプチドリンカーは、アミノ酸残基からなるペプチドを含む。このようなリンカーペプチドは、通常、フレキシブルであり、それに連結される抗原結合部分が独立して移動できる。リンカーペプチドの長さは、当業者が実際の状況によって容易に決定するものであり、例えば、長さが少なくとも４個～１５個のアミノ酸であり、またはより長く、例えば、約２０個～２５個のアミノ酸である。

【０１１６】

ＩＶ．診断および検出のための方法および組成物

【０１１７】

本発明は、診断および検出における、本発明にかかる抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体の使用を提供する。本明細書に提供される抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体はいずれも、生体試料におけるヒトＢＣＭＡの存在を検出するために用いられる。

【０１１８】

本明細書に用いられる「検出」という用語は、定量的または定性的な検出を含む。例示的な検出方法は、免疫組織化学、免疫細胞化学、フローサイトメトリー（例えば、ＦＡＣＳ）、抗体分子による複合の磁気ビーズ、ＥＬＩＳＡ測定法、ＰＣＲ－技術（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ）を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、生体試料は、体液、細胞または組織を含む。いくつかの実施形態において、生体試料は、血、血清または生物に由来する他の液体試料である。

【０１１９】

一実施形態において、抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体の診断または検出のための方法を提供する。更なる態様において、生体試料におけるＢＣＭＡの存在を検出する方法を提供する。一部の実施形態において、当該方法は、抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体がＢＣＭＡとの結合を許容する条件下で、生体試料を本出願に記載の抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体と接触させるとともに、抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体とＢＣＭＡとの間に複合物が形成されたか否かを検出することを含む。このような方法は、インビトロでもインビボ方法でもよい。

【０１２０】

一実施形態において、抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体を、例えば、ＢＣＭＡが患者の選択した生物的マーカーに用いられる場合、抗ＢＣＭＡ抗体治療に適切な対象を選択するために用いる。本発明の抗体、融合物または複合体を使用して診断できる例示的な病症は、Ｂ細胞関連疾患、例えば、多発性骨髄腫を含む。いくつかの実施形態において、本発

明の抗体、融合物または複合体で多発性骨髄腫（ＭＭ）患者を分類する方法を提供し、上記方法は、上記患者のＢ細胞、好ましくは悪性Ｂ細胞が上記Ｂ細胞の表面にＢＣＭＡタンパク質を発現するか否かを決定することを含み、ここで、上記Ｂ細胞がその表面にＢＣＭＡタンパクを発現する場合、上記患者がそれに応じてＢＣＭＡを標的部位としての治療剤（例えば、抗ＢＣＭＡ抗体）を用いて治療する可能性がある。いくつかの実施形態において、抗ＢＣＭＡ抗体は、診断剤または検出可能な試薬と結合することができる。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のいかなる抗ＢＣＭＡ抗体、融合物または複合体を含む、診断または検出のための試薬キットを提供する。

【０１２１】

Ｖ．治療のための方法および組成物

【０１２２】

本発明は、Ｂ細胞関連疾患を治療する方法であって、上記対象に有効量の本発明にかかる抗体もしくはその抗原結合断片、あるいは本発明の融合物もしくは複合体を投与することを含む、方法を提供する。

【０１２３】

Ｂ細胞関連疾患は、異常なＢ細胞の活性に関連する病症であり、Ｂ細胞悪性腫瘍、形質細胞悪性腫瘍、自己免疫疾患を含むが、これらに限定されない。ＢＣＭＡ抗体を使用して治療できる例示的な病症は、例えば、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、未定悪性度のＢ細胞増殖、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖疾患、免疫調節疾患、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、ＡＮＣＡ関連血管炎、グッドパスチャー症候群、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞関連アミロイドーシス、もしくは意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、全身性エリテマトーデス、リューマチ性関節炎を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗体、融合物および複合体は、ヒトＢ細胞関連疾患、例えば、Ｂ細胞悪性腫瘍、好ましくは、多発性骨髄腫（ＭＭ）または非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）の治療のために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗ＢＣＭＡ抗体、融合物および複合体の抗腫瘍作用は、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少または腫瘍細胞生存の減少を含むが、これらに限定されない。

【０１２５】

本発明のＢＣＭＡ抗体、融合物および複合体をその他の治療形式と組み合せて投与して、上記疾病、例えば、腫瘍の治療のために用いることができることが理解すべきである。上記その他の治療形式は、治療剤、放射線療法、化学療法、移植、免疫療法などを含む。いくつかの実施形態において、本発明にかかる抗体分子、融合物および複合体とその他の治療剤とを組み合わせて用いる。例示的な治療剤は、サイトカイン、成長因子、ステロイド、ＮＳＡＩＤ、ＤＭＡＲＤ、抗炎剤、化学療法剤、放射線治療剤、治療性抗体またはその他の活性剤と補助剤、例えば、抗腫瘍薬物を含む。

【０１２６】

本発明の理解を補助するために、以下の実施例を説明する。いかなる方法によって、実施例を、本発明の請求範囲を制限するものと解釈する意図もなく、そうすべきでもない。

【実施例】

【０１２７】

実施例１　ＢＣＭＡ親和性が改善された抗体の生成および発現

国際出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０１９／０７４４１９（ＢＣＭＡ抗体関連特許）からＢＣＭＡ親抗体ＡＤＩ－３４８６１の重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列（それぞれ配列番号９に示されるＶＨ、配列番号１８に示されるＶＬ配列）ならびにＢＣＭＡ親抗体ＡＤＩ－３４８５７の重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列（それぞれ配列番号６３に示

されるＶＨ、配列番号７２に示されるＶＬ配列）を得た。
【０１２８】
ＢＣＭＡに対する親和性が改善された抗体を得るために、本実施例は、ＢＣＭＡ親抗体ＡＤＩ－３４８６１およびＡＤＩ－３４８５７に対して、親和性変異体設計および機能測定を行った。
【０１２９】
標準方法（Ｓｉｌａｃｃｉら、（２００５）、Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ５、２３４０－５０）を使用し、ファージディスプレイ法により親抗体ＡＤＩ－３４８６１およびＡＤＩ－３４８５７に由来する親和性成熟Ｆａｂの生成を実施した。親抗体ＡＤＩ－３４８６１の数回のパニング後、親和性成熟抗体ＡＤＩ－３８４９１（配列番号２７に示されるＶＨ、配列番号３６に示されるＶＬ配列を有する）および抗体ＡＤＩ－３８４９７（配列番号４５に示されるＶＨ、配列番号５４に示されるＶＬ配列を有する）を最初に得、親抗体ＡＤＩ－３４８５７の数回のパニング後、親和性成熟抗体ＡＤＩ－３８４８１（配列番号８１に示されるＶＨ、配列番号９０に示されるＶＬ配列を有する）および抗体ＡＤＩ－３８４８４（配列番号９９に示されるＶＨ、配列番号１０８に示されるＶＬ配列を有する）を最初に得た。
【０１３０】
抗体ＡＤＩ－３８４９１の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号２６）および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号３５）、抗体ＡＤＩ－３８４９７の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号４４）および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号５３）、抗体ＡＤＩ－３８４８１の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号８０）および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号８９）、抗体ＡＤＩ－３８４８４の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号９８）および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列（配列番号１０７）を、軽鎖および重鎖定常領域断片を含む改変された真核発現ベクタープラスミドｐｃＤＮＡ３．３（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）にそれぞれ構築し、製造業者の指示に従って、ＥｘｐｉＣＨＯ一過性発現システム（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ、Ａ２９１３３）を使用してＣＨＯ－Ｋ細胞において抗体の全長重鎖および軽鎖を共発現した後、タンパク質Ａアフィニティークロマトグラフィーにより精製し、抗体ＡＤＩ－３８４９１、抗体ＡＤＩ－３８４９７、抗体ＡＤＩ－３８４８１および抗体ＡＤＩ－３８４８４を得た。
【０１３１】
実施例２　Ｆｏｒｔｅｂｉｏによる抗体親和性の検出
【０１３２】
Ｆｏｒｔｅｂｉｏ社のＯｃｔｅｔ　ＱＫｅ　ｓｙｓｔｅｍ機器を使用し、抗ヒト抗体Ｆｃセグメントの捕捉抗体（ＡＨＣ）バイオプローブによる抗体Ｆｃセグメントの捕捉方法により抗体親和性を測定した。具体的な操作は、以下の通りである。
【０１３３】
抗体ＡＤＩ－３４８６１、抗体ＡＤＩ－３８４９１、抗体ＡＤＩ－３８４９７、抗体ＡＤＩ－３４８５７、抗体ＡＤＩ－３８４８１および抗体ＡＤＩ－３８４８４をＰＢＳ緩衝液でそれぞれ４μｇ／ｍＬに希釈し、ＡＨＣプローブ（Ｃａｔ：１８－００１５、ＰＡＬＬ）の表面を１２０ｓ流した。ヒト、カニクイザル、マウスＢＣＭＡ（６０ｎＭ）を流動相として使用し、結合時間は１８０ｓ、解離時間は１８０ｓであった。実験終了後、ブランク対照（ＰＢＳ緩衝液）応答値を除き、ソフトウェアを用いて１：１のＬａｎｇｍｕｉｒ結合モードのフィッティングを行い、抗原抗体結合の速度定数を計算した。速度定数を下記の表１に示した。
【０１３４】
結果は、対応する親抗体ＡＤＩ－３４８６１と比較して、変異後の抗体ＡＤＩ－３８４９１、抗体ＡＤＩ－３８４９７の親和性が顕著に向上し、対応する親抗体ＡＤＩ－３４８５７と比較して、変異後の抗体ＡＤＩ－３８４８１、抗体ＡＤＩ－３８４８４の親和性が顕

著に向上することを示した。

【表１】

表１　ＢＣＭＡに対する各抗体の結合親和性

抗体	ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＩｇＧ　K_D　溶液中のヒトＢＣＭＡ－ＩＨＭ（１００ｎＭ）［一価］	ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＩｇＧ　K_D　溶液中のヒトＢＣＭＡモノマー（１００ｎＭ）［一価］	ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＩｇＧ　K_D　溶液中のカニクイザルＢＣＭＡ－Ｆｃ（１００ｎＭ）	ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＩｇＧ　K_D　溶液中のマウスＢＣＭＡ－Ｆｃ（１００ｎＭ）［Ａｖｉｄ］
ＡＤＩ－３４８６１	５．１４Ｅ－０８	１．７３Ｅ－０８	２．１１Ｅ－０９	３．６８Ｅ－０９
ＡＤＩ－３８４９１	２．６２Ｅ－０９	１．０２Ｅ－０９	１．２７Ｅ－０９	３．０４Ｅ－０９
ＡＤＩ－３８４９７	１．０２Ｅ－０９	６．２１Ｅ－１０	６．０２Ｅ－１０	５．０３Ｅ－１０
ＡＤＩ－３４８５７	４．４０Ｅ－０８	３．５９Ｅ－０８	１．４７Ｅ－０９	２．４１Ｅ－０９
ＡＤＩ－３８４８１	４．９６Ｅ－１０	１．００Ｅ－１０	８．９７Ｅ－１０	２．４４Ｅ－０９
ＡＤＩ－３８４８４	５．３９Ｅ－１０	７．９４Ｅ－１１	１．０７Ｅ－０９	８．５０Ｅ－１０

【０１３５】

実施例３　細胞に基づく抗体機能の測定

細胞表面で発現されるＢＣＭＡに対する抗体の結合親和性を試験するために、３種の細胞（ＮＣＩ－Ｈ９２９細胞、ＢＣＭＡ－ＫＯ－Ｈ９２９細胞およびヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞）を用いて測定した。ＮＣＩ－Ｈ９２９細胞（明細書でＨ９２９細胞とも略称）（南京科佰生物科技有限公司から購入）は、ＢＣＭＡ分子を細胞表面で天然に発現するヒト多発性骨髄腫細胞株であり、ＢＣＭＡ－ＫＯ－Ｈ９２９細胞は、Ｈ９２９細胞に基づいて、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９技術により、ＢＣＭＡ遺伝子を特異的に標的としてフレームシフト変異を引き起こさせて、さらにＢＣＭＡ分子を正常に発現することができない細胞株（南京金斯瑞生物科技有限公司に構築を委託）であり、ヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞は、外因性ヒトＢＣＭＡをＣＨＯ－Ｓ細胞に導入して調製された。ヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞の調製方法：ヒトＢＣＭＡ（ＮＰ＿００１１８３．２、配列番号１０９）をコードする配列をｐｃＤＮＡ３．３（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）ベクターのポリクローナルサイトにクローニングし、ヒトＢＣＭＡを発現する発現ベクターを得て、次にヒトＢＣＭＡを発現する当該発現ベクターをＣＨＯ－Ｓ細胞（ＡＴＣＣ）に導入して真核発現を行い、細胞表面でヒトＢＣＭＡを発現するＣＨＯ－Ｓ細胞を得た。

【０１３６】

ヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞またはＨ９２９細胞を、１．０×10^5細胞／ウェルで９６ウェルプレートに接種し、希釈した１０ｎＭの各抗体（抗体ＡＤＩ－３４８６１、抗体ＡＤＩ－３８４９１、抗体ＡＤＩ－３８４９７、抗体ＡＤＩ－３４８５７、抗体ＡＤＩ－３８４８１および抗体ＡＤＩ－３８４８４）を添加した。４℃で３０分間インキュベートした後、細胞を洗浄し、ＡＰＣで標識されたヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｃ、カタログ番号：１０９－１３６－０９７、アロフィコシアニンで標識された、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片に特異的に結合するヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体Ｆ（ａｂ’）$_2$断片（Ａｌｌｏｐｈｙｃｏｃｙａｎｉｎ（ＡＰＣ）ＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ　Ｆ（ａｂ’）$_2$　Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｇｏａｔ　Ａｎｔｉ－Ｈｕｍａｎ　ＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）$_2$　ｆｒａｇｍｅｎｔ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ））１００μＬを添加し、４℃で３０分間インキュベートした。次に、細胞を洗浄し、フローサイトメトリー（Ｂｅｃｋｍ

ａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）により各抗体の、細胞表面で発現されるＢＣＭＡ分子への結合を検出した。ＣＨＯ－Ｓ細胞を陰性対照として使用した。

【表２】

表２．各抗体の、細胞表面で発現されるＢＣＭＡへの結合

抗体	ＣＨＯ－Ｓ細胞ＭＦＩ（蛍光強度中央値）	ヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞ＭＦＩ	ヒトＢＣＭＡ　ＣＨＯ－Ｓ細胞（ＦＯＢ、背景に対する倍数）	ヒトＢＣＭＡ　Ｈ９２９細胞ＭＦＩ	ヒトＢＣＭＡ　Ｈ９２９細胞（ＦＯＮ、陰性に対する倍数）
ＡＤＩ－３４８６１	２５２	１００１	４	１３９７	６
ＡＤＩ－３８４９１	２４７	９９６	４	１０９８	５
ＡＤＩ－３８４９７	２７６	２３１６	８	５６７１	２６
ＡＤＩ－３４８５７	３０４	８７７	３	２２７５	１０
ＡＤＩ－３８４８１	２７０	２６２２	１０	６６５９	３１
ＡＤＩ－３８４８４	２５２	２７２５	１１	７７１８	３５

【０１３７】

表２から分かるように、抗体ＡＤＩ－３４８６１、抗体ＡＤＩ－３８４９１、抗体ＡＤＩ－３８４９７はいずれも、細胞表面で発現されるＢＣＭＡに結合し、かつ細胞表面で発現されるＢＣＭＡに対する抗体ＡＤＩ－３８４９７の結合親和性が顕著に向上した。抗体ＡＤＩ－３４８５７、抗体ＡＤＩ－３８４８１、抗体ＡＤＩ－３８４８４はいずれも、細胞表面で発現されるＢＣＭＡに結合し、かつ細胞表面で発現されるＢＣＭＡに対する抗体ＡＤＩ－３８４８１、ＡＤＩ－３８４８４の結合親和性が顕著に向上した。

【０１３８】

さらに、Ｈ９２９細胞およびＢＣＭＡ－ＫＯ－Ｈ９２９細胞を３．０×１０^{5}細胞／ウェルで９６ウェルプレートに接種し、希釈したＡＤＩ－３８４９７抗体（１μｇ／ウェル）を添加し、陰性対照ウェルに抗体を添加しないとした。４℃で３０分間インキュベートした後、細胞を洗浄し、ＡＰＣで標識されたヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｃ、カタログ番号：１０９－１３６－０９７）１００μＬを全ての細胞ウェルに添加し、４℃で３０分間インキュベートした。次に、細胞を洗浄し、フローサイトメトリーにより、抗体ＡＤＩ－３８４９７抗体の、各細胞表面で発現されるＢＣＭＡ分子への結合を検出した。

【０１３９】

図１から分かるように、ＡＤＩ－３８４９７抗体は、ＢＣＭＡ抗原を発現するＨ９２９細胞にのみ結合するが、ＢＣＭＡ遺伝子がノックアウトされたＢＣＭＡ－ＫＯ－Ｈ９２９細胞に結合しないため、ＡＤＩ－３８４９７抗体は、ＢＣＭＡ抗原に特異的に結合することができる。

【０１４０】

実施例４　ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４８４　ＰＧ抗体の調製および抗原結合活性の検出

【０１４１】

４．１　ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４８４ＰＧ抗体の調製

【０１４２】

ＵＳ９２７３１４１Ｂ２特許から、ＧＳＫ社のＢＣＭＡ抗体クローンＪ６Ｍ０の軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を対照抗体（ＧＳＫ　ＩｇＧ）として得た。

【０１４３】

ＧＳＫ　ＩｇＧ、ＡＤＩ－３８４９７、ＡＤＩ－３８４８４抗体の軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を使用し、ＷＴを含むヒト由来ＩｇＧ１重鎖定常領域（配列番号１１０）またはＰ３２９Ｇ点変異を含むヒト由来ＩｇＧ１重鎖定常領域（配列番号１１１）お

よびκ軽鎖定常領域（配列番号１１２）のｐｃＤＮＡ３．４発現ベクター（上海伯英から購入）にロードした。軽鎖および重鎖の発現ベクターを２：３のモル比でＰＥＩによりＨＥＫ２９３細胞に同時トランスフェクトし、５日間～７日間培養した後に培地上清を収集した。抗体を含む上清培地をＰｒｏｔｅｉｎ　Ａカラムによりさらに精製した後、ＰＢＳで透析した。ＮａｎｏＤｒｏｐ機器で２８０ｎｍの吸光度値を読み取って濃度を検出し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびＳＥＣ－ＨＰＬＣ方法を用いて試料の純度を検出した。ＧＳＫ　ＷＴ抗体、ＧＳＫ　ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＷＴ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＰＧ抗体を得た。

【０１４４】

４．２　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の親和性検出

【０１４５】

Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００により、異なる種のＢＣＭＡに対するＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の親和性を測定し、図２Ａは、表面プラズモン共鳴法（ＳＰＲ）を用いて抗体親和性を測定する方法の模式図を示した。

【０１４６】

具体的な方法は以下の通りである：抗ヒトＦｃ　ＩｇＧ（Ａｂ９７２２１、Ａｂｃａｍ）をＣＭ５チップ（２９１４９６０３、Ｃｙｔｉｖａ）表面にカップリングした後、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体をチップ表面に捕捉し、チップ表面の抗体と流動相中のＢＣＭＡ抗原との間の結合および解離を検出することで、親和性および速度定数を得た。測定プロセスでは、１０倍希釈した１０×ＨＢＳ－ＥＰ＋（ＢＲ－１００６－６９、Ｃｙｔｉｖａ）を実験緩衝液として使用した。親和性検出における各サイクルは、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の捕捉、１つの濃度の抗原への結合およびチップ再生を含む。勾配希釈後の抗原（抗原は１．２５ｎＭ～４０ｎＭの濃度勾配で、２倍希釈）を、３０μＬ／分間の流速で低濃度から高濃度の順にチップ表面を流し、結合時間を１８０ｓとし、適切な解離時間（９００ｓ、６００ｓもしくは６０ｓ）を設定した。最後に、１０ｍＭのグリシン－ＨＣｌ、ｐＨ１．５（ＢＲ－１００３－５４、Ｃｙｔｉｖａ）でチップを再生した。

【０１４７】

データ結果は、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００分析ソフトウェア（バージョン３．１）を使用し、１：１結合モデルを使用して分析された。

【０１４８】

図２Ｂは、組換えヒト、カニクイザル、マウス、ラットおよびウサギＢＣＭＡタンパク質に対するＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の代表的な親和性のＳＰＲ測定スペクトルを示した。結果は、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体が上記異なる種に由来するＢＣＭＡタンパク質のいずれにも結合することができ、ここで結合活性の高低順がヒトＢＣＭＡ＞サルＢＣＭＡ＞マウスＢＣＭＡ＞ラットＢＣＭＡ＞ウサギＢＣＭＡであることを示した。

【表３】

表３　異なる種に由来するＢＣＭＡタンパク質に対するＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の結合親和性

抗原	抗体	ｋａ（１／Ｍｓ）	ｋｄ（１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
ヒトＢＣＭＡ	ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体	２．８７８Ｅ＋５	１．７５６Ｅ－５	６．１０１Ｅ－１１
カニクイザルＢＣＭＡ		３．４０２Ｅ＋５	１．０２５Ｅ－５	３．０１２Ｅ－１１
マウスＢＣＭＡ		４．９２０Ｅ＋５	８．７１６Ｅ－４	１．７７２Ｅ－９
ラットＢＣＭＡ		１．００１Ｅ＋６	８．３１４Ｅ－２	８．３０６Ｅ－８
ウサギＢＣＭＡ		５．８３０Ｅ＋４	５．３０９Ｅ－２	９．１０６Ｅ－７

【０１４９】

４．３　Ｐ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の異なる種に由来するＢＣＭＡ抗原への結合活性の検出

【０１５０】

まず、異なる種に由来するＢＣＭＡ抗原を発現するＣＨＯ　ＧＳ細胞を調製した。具体的

には、ヒト、マウス、カニクイザル由来のＢＣＭＡ遺伝子を合成し、レンチウイルスベクターにクローニングし、次いで、異なる種に由来するＢＣＭＡ遺伝子を含むレンチウイルスをパッケージングし、このレンチウイルスをＣＨＯ　ＧＳ細胞に感染させ、続いてフローサイトメトリーによって選別し、異なる種に由来するＢＣＭＡ抗原を発現するＣＨＯ　ＧＳ細胞株、すなわちｈＢＣＭＡ－ＣＨＯ　ＧＳ、ｍＢＣＭＡ－ＣＨＯ　ＧＳおよびｃｙｎｏＢＣＭＡ－ＣＨＯ　ＧＳ細胞を得た。

【０１５１】

次に、ＦＡＣＳ緩衝液でＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体およびＧＳＫ由来のＢＣＭＡ抗体（すなわち、ＧＳＫ　ＰＧ　ＩｇＧをＢｅｎｃｈｍａｒｋとして使用した）を、１０倍勾配希釈した異なる濃度の抗体溶液に調製し、調製された異なる種に由来するＢＣＭＡ抗原を発現する１Ｅ５個のＣＨＯ　ＧＳ細胞とともに４℃でそれぞれ３０分間インキュベートし、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した後、さらにＦｃγ断片に特異的なＡＰＣ－ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、１０９－１３６－０９８）とともに４℃で３０分間インキュベートした。フローサイトメトリーにより、細胞に結合したＰ３２９Ｇ抗体を検出し、ＡＰＣチャネルＭＦＩを分析し、抗体濃度をＸ軸に、ＡＰＣチャネルＭＦＩをＹ軸にプロットし、結合のＥＣ５０を計算した。

【０１５２】

図２Ｃは、異なる濃度のＰ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の、ヒト、カニクイザルおよびマウスのＢＣＭＡを安定的に発現するＣＨＯ－ＧＳ細胞への結合能力を示した。図２Ｃから分かるように、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ　ＩｇＧ抗体は、細胞表面で発現する異なる種のＢＣＭＡに結合することができるが、ＧＳＫ由来のＢＣＭＡ抗体（Ｂｅｎｃｈｍａｒｋ）は、比較的高い種ＢＣＭＡ特異性を有し、マウスＢＣＭＡを認識せず、当該結果はＳＰＲ検出結果と一致した。

【表４】

表４　異なる種ＢＣＭＡを発現するＣＨＯ－ＧＳ細胞に結合するＰ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体のＥＣ５０値

細胞株	抗体のＥＣ５０（ｎＭ）	
	ＡＤＩ－３８４９７　ＰＧ　ＩｇＧ	ＧＳＫ　ＰＧ　ＩｇＧ
ｈＢＣＭＡ－ＣＨＯ－ＧＳ	１．４９０	５．００２
ｍＢＣＭＡ－ＣＨＯ－ＧＳ	１．１８３	１３１．９
ｃｙｎｏＢＣＭＡ－ＣＨＯ－ＧＳ	１．６９２	１０．０１

【０１５３】

４．４　Ｐ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の腫瘍細胞表面ＢＣＭＡ抗原への結合活性の検出

【０１５４】

対数成長期の腫瘍細胞を適量取り、ＦＡＣＳ緩衝液で２回洗浄し、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＰＧ抗体およびＢｅｎｃｈｍａｒｋとして使用するＧＳＫ　ＰＧ　ＩｇＧを加え、染色対照とした細胞にアイソタイプｈＩｇＧ１抗体を加え、４℃で３０分間染色し、２回洗浄し、ＡＰＣ－Ｆ（ａｂ’）$_2$断片のヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体を加え、４℃で３０分間染色し、細胞を２回洗浄した後にＦＡＣＳ緩衝液で再懸濁させ、フローサイトメーターを用いて検出した。

【０１５５】

図２Ｄは、異なる濃度のＰ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体の、ＢＣＭＡを発現する陽性多発性骨髄腫細胞株ＭＭ．１ｓ、ＲＰＭＩ８２２６、Ｕ２６６、Ｈ９２９、Ｌ３６３およびＡＭＯ１（ＭＭ．１ｓ（ＣＢＰ６０２３９）は南京科佰生物科技有限公司から購入し、ＲＰＭＩ８２２６（ＣＢＰ６０２４４）は南京科佰生物科技有限公司から購入し、Ｕ２６６（ＣＬ－０５１０）は武漢普諾賽生命科技有限公司から購入し、Ｈ９２９（ＣＢＰ６０２４３）は南京科佰生物科技有限公司から購入し、Ｌ３６３（ＣＢＰ６０２４）は南京科佰生物科技有限公司から購入し、ＡＭＯ１（ＣＢＰ６０２４２）は南京科佰生物科技有限公司から購入した）への結合活性を示し、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、ＡＤＩ－３８４８４ＰＧ

抗体は、ＢＣＭＡを発現する陽性腫瘍細胞に結合するとともに濃度依存性を示した。上記ＢＣＭＡを発現する陽性腫瘍細胞では、ＭＭ．１ｓ細胞は、最も高いレベルでＢＣＭＡを発現し、ＲＰＭＩ８２２６、Ｕ２６６およびＨ９２９細胞は中等度レベルでＢＣＭＡを発現し、Ｌ３６３、ＡＭＯ１細胞は低いレベルでＢＣＭＡを発現した。

【表５】

表５　ＢＣＭＡを発現する陽性腫瘍細胞に結合するＰ３２９Ｇ　ＢＣＭＡ抗体のＥＣ５０値

	抗体のＥＣ５０（ｎＭ）		
細胞株名称	ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ　ＩｇＧ	ＡＤＩ－３８４８４ＰＧ　ＩｇＧ	ＧＳＫ　ＰＧ　ＩｇＧ
ＭＭ．１ｓ	１．００７	１．９５３	７．５３５
ＲＰＭＩ８２２６	２．１１７	０．４２８	５．９７２
Ｕ２６６	１．７９５	２．７８９	８．７３６
Ｈ９２９	～１．７１３	～１．５４８	～７．６８６
Ｌ３６３	５．１１３	０．９３４１	１０．３９
ＡＭＯ１	２．４２８	４．２５０	１２．９２

【０１５６】

実施例５　ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の生物学的機能の検出

【０１５７】

５．１　ＡＤＣＣ効果機能の検出

【０１５８】

ドナー３のＰＢＭＣ細胞（Ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　Ｂｌｏｏｄ　Ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　Ｃｅｌｌｓ、末梢血単核細胞）を蘇生し、１０％のウシ胎児血清を含有するＲＰＭＩ１６４０培地で再懸濁させ、３７℃で１時間～２時間安定化させた。効力標的比２５：１でＰＢＭＣと標的細胞とを混合し、異なる濃度のＢＣＭＡ抗体と混合し、３７℃でそれぞれ４時間および２４時間培養し続け、ＬＤＨ検出キット（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ１７８０）を用いて標的細胞に対する抗体媒介性ＰＢＭＣの殺傷効果を検出し、抗体濃度をＸ軸に、細胞溶解比率をＹ軸にプロットし、分析した。細胞を同時に収集し、ＦＡＣＳ緩衝液で２回洗浄し、ＣＤ３、ＣＤ５６、ＣＤ１６およびＣＤ１０７ａ抗体を加え、ここでＣＤ１０７ａ抗体を事前に加え、細胞とともに３７℃で１時間共インキュベートする必要がある。上記細胞抗体混合液を４℃で３０分間染色し、２回洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液で再懸濁させ、フローサイトメーターを用いて検出した。

【０１５９】

図３Ａは、ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の、ＡＤＣＣ殺傷を媒介する能力を示し、結果は、異なるインキュベーション時間（４時間、２４時間）を試験し、異なる検出指標（標的細胞に対する細胞傷害性、ＣＤ３、ＣＤ５６、ＣＤ１６およびＣＤ１０７ａ発現に及ぼす影響）を用いる場合にいずれも、ＷＴ抗体のみがＢＣＭＡを発現する陽性Ｈ９２９腫瘍細胞に対するＡＤＣＣ細胞傷害殺傷効果を媒介するが、Ｐ３２９Ｇ変異抗体がＡＤＣＣ効果を誘導する能力を欠くことを示した。

【０１６０】

５．２　ＡＤＣＰ効果機能の検出

【０１６１】

対数成長期のＡＤＣＰレポーター細胞株（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９８７１）およびＨ９２９細胞を取り、効力標的比２：１、５：１でＡＤＣＰレポーター細胞とＨ９２９標的細胞とを混合し、異なる濃度のＢＣＭＡ抗体と混合し、３７℃で２０時間培養し続け、ルシフェラーゼ検出キット（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｅ２６２０）を用いて抗体媒介性標的細胞依存性レポーター細胞の活性化効果を検出し、抗体濃度をＸ軸に、蛍光読取値の変化をＹ軸にプロットし、分析した。

【０１６２】
図３Ｂは、ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の、ＡＤＣＰ殺傷を媒介する能力を示した。結果は、異なる効力標的比（２：１または５：１）を試験する場合にいずれも、ＡＤＩ－３８４９７ＷＴ抗体のみがＢＣＭＡ発現陽性Ｈ９２９腫瘍細胞に対するＡＤＣＰ殺傷効果を媒介するが、Ｐ３２９Ｇ変異抗体がＡＤＣＰ殺傷効果を誘導する能力を欠くことを示した。
【０１６３】
５．３　Ｐ３２９Ｇ変異抗体の抗増殖機能の検出
【０１６４】
対数成長期のＨ９２９細胞およびＬ３６３細胞を取り、一定の数に従ってウェルプレートに播種し、対数成長期のＨ９２９細胞およびＬ３６３細胞の一部を標的細胞としてマイトマイシンＣにより処理し、陽性対照として使用した。続いて異なる濃度のＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体を加えて混合し、３７℃でそれぞれ４８時間、７２時間および１２０時間培養し続け、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９２４２）を用いて活細胞比率を検出し、共インキュベーション時間をＸ軸に、蛍光読取値をＹ軸にプロットし、分析した。
【０１６５】
図３Ｃは、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体が腫瘍細胞増殖を阻害する能力を有するかどうかを示し、結果は、異なるインキュベーション時間（４８時間、７２時間および１２０時間）ならびに異なるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体濃度（５μｇ／ｍＬ、５０μｇ／ｍＬ）を試験する場合にいずれも、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体自体が腫瘍細胞増殖に対する阻害能力を欠くことを示した。
【０１６６】
実施例６　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体のインビボ薬物動態研究
【０１６７】
６．１　抗体の注射およびサンプリング
【０１６８】
ＢＡＬＢ／ｃマウス（４週齢～６週齢、体重１５ｇ～１７ｇ、雌）を、各群に９匹のマウスで、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１ｍｇ／ｋｇの抗体群、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１０ｍｇ／ｋｇの抗体群およびＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体２００ｍｇ／ｋｇの抗体群の３群に分け、各マウスの投与体積が１０ｍＬ／ｋｇとなるように、１×ＰＢＳで抗体をそれぞれ０．１ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬおよび２０ｍｇ／ｍＬに希釈し、すなわち抗体の投与量はそれぞれ１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｍＬおよび２００ｍｇ／ｍＬであり、投与方式は静脈内注射、投与頻度は単回であった。抗体投与後５分間、３０分間、２ｈ、６ｈ、２４ｈ、４８ｈ、９６ｈ、１６８ｈ、３３６ｈおよび５０４ｈに、マウス眼窩後静脈叢から血液試料を１００μＬ採取し、３０００ｇで遠心分離し、上清液を吸い取って血中薬物濃度の測定のために用いた。
【０１６９】
６．２　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の検出
前日に９６ウェルマイクロプレートをコーティングした。コーティング液（１パックの炭酸塩（Ｔｈｅｒｍｏ、２８３８２）粉末を取り、４００ｍＬの超純水に溶解し、５００ｍＬに定容し、均一に混合してコーティング液とした）でＢＣＭＡ抗原を１μｇ／ｍＬに希釈し、１００μＬ／ウェルとし、封止フィルムで封止し、室温で一晩放置した。コーティング溶液を捨て、吸水紙上で軽くたたいて乾燥させた後、各ウェルに３００μＬの洗浄液を加え、１０秒間振とうして均一に混合し、洗浄液を軽くたたいて乾燥させた後、洗浄を３回繰り返した。ピペットで２００μＬ／ウェルでブロッキング液を加え、封止フィルムで封止し、室温で２ｈインキュベートした。その後、プレートを１回洗浄した。希釈した標準曲線（濃度が既知のＢＣＭＡ抗体で勾配希釈し、標準曲線を作成した（例えば、濃度が既知のＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体で標準曲線を作成した））、品質管理試料および測定待ちの試料を１００μＬ／ウェルで、室温で２ｈインキュベートした。プレコーティン

グ溶液を捨て、吸水紙上で軽くたたいて乾燥させた後、各ウェルに３００μＬの洗浄液を加え、１０秒間振とうして均一に混合し、洗浄液を軽くたたいて乾燥させた後、洗浄を３回繰り返した。１回繰り返した。ヤギ抗ヒトＩｇＧ－Ｆｃ－ＨＲＰ抗体（ＢＥＴＨＹＬ）を１：１０００００で希釈し、各ウェルに１００μＬを加え、室温で暗所で１ｈインキュベートした。その後、プレートを１回洗浄した。ＴＭＢ基質を１００μＬ／ウェルで９６ウェルマイクロプレートに加え、室温で暗所で５分間発色させた。各ウェルに５０μＬのＥＬＩＳＡ停止液を加え、１０秒間振とうし、３０分間以内にＯＤ４５０ｎｍおよびＯＤ６２０ｎｍ値を読み取った。

【０１７０】

図４Ａおよび４Ｂは、マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体（以下のマウスインビボ実験においてＰＧ　Ａｂとも略称）の薬物動態実験結果を示した。１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２００ｍｇ／ｋｇのＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体をマウスに静脈内注射した後、血清中ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の曝露量（ＣｍａｘおよびＡＵＣｌａｓｔ）は用量依存効果を示し、その他の薬物動態パラメータに有意差がなく、表６に示すように、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１ｍｇ／ｋｇ：ＡＵＣ０－ｉｎｆ、Ｃｍａｘ、ＣＬ、Ｔ１／２がそれぞれ２４８０μｇ×ｈ／ｍＬ、３０μｇ／ｍＬ、０．４０ｍＬ／ｋｇ／ｈ、１４５ｈであり、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１０ｍｇ／ｋｇ：ＡＵＣ０－ｉｎｆ、Ｃｍａｘ、ＣＬ、Ｔ１／２がそれぞれ２４７２０μｇ×ｈ／ｍＬ、１８７μｇ／ｍＬ、０．３２ｍＬ／ｋｇ／ｈ、２１９ｈであり、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体２００ｍｇ／ｋｇ：ＡＵＣ０－ｉｎｆ、Ｃｍａｘ、ＣＬ、Ｔ１／２がそれぞれ３９７７３４μｇ×ｈ／ｍＬ、３８９５μｇ／ｍＬ、０．４３ｍＬ／ｋｇ／ｈ、１９７ｈであり、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１ｍｇ／ｋｇの半減期がＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体１０ｍｇ／ｋｇおよび２００ｍｇ／ｋｇよりわずかに短い。

【表６】

表６　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体薬物動態実験の結果

群別	C_{max}（μｇ／ｍＬ）	AUC_{0-t}（μｇ＊ｈ／ｍＬ）	AUC_{0-inf_obs}（μｇ＊ｈ／ｍＬ）	MRT_{0-inf_obs}（ｈ）	$t_{1/2}$（ｈ）	ＣＬ（ｍｌ／ｋｇ／ｈ）	V_{ss}（ｍｌ／ｋｇ）
ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、１ｍｇ／ｋｇ	３０	２２７３	２４８０	１８６	１４５	０．４０	７５
ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、１０ｍｇ／ｋｇ	１８７	２４７２０	３０８３７	３０５	２１９	０．３２	９９
ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体、２００ｍｇ／ｋｇ	３８９５	３９７７３４	４６０８２８	２２９	１９７	０．４３	１００

【０１７１】

実施例７　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体のインビボ抗腫瘍効果

【０１７２】

マウス腫瘍の接種および処理を行った。具体的には、１×ＰＢＳでＨ９２９細胞を再懸濁させ、5×10^{6}個／ｍＬの細胞濃度の細胞懸濁液を調製した。ＮＯＧマウス（４週齢～６週齢、体重１５ｇ～１７ｇ、雌）の右背部を剃毛し、注射体積０．２ｍＬ／匹、すなわち接種量1×10^{6}細胞／マウスでＨ９２９細胞懸濁液を皮下注射した。腫瘍細胞接種後の７日、マウス腫瘍体積が５０．８２mm^{3}～１０４．３６mm^{3}のマウスを、各群に７匹のマウスで、それぞれＰＢＳキャリア群、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体群（明細書では、「ＰＧ　Ａｂ群」とも呼ばれる）に群分けした。群分け完了後、７日目に抗体を、投与

体積を１０ｍＬ／ｋｇとし、投与頻度を週に１回とし、投与方法を腹腔内注射とすように、各マウスに投与した。マウスの体重、腫瘍組織の最大長軸（Ｌ）および最大広軸（Ｗ）を週に２回モニタリングした。

【０１７３】

図５Ａは、ヒトＢＣＭＡ発現陽性Ｈ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおけるＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体の治療効果を示した。結果は、ＢＣＭＡを高発現するＨ９２９腫瘍モデルにおけるＰＧ抗体の投与が顕著な抗腫瘍効果を産生することを示した。

【０１７４】

図５Ｂは、当該実験におけるマウスの体重変化を示した。結果は、ＢＣＭＡを高発現するＨ９２９腫瘍モデルにおいてＰＧ抗体を投与した後、マウスの体重に顕著な変化がないことを示した。

【０１７５】

従って、ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体は、顕著な抗ＢＣＭＡ高発現腫瘍効果を有するとともに、明らかな毒性・副作用がない。

【０１７６】

実施例８　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体のインビボ抗全身性腫瘍効果の研究

【０１７７】

まず、Ｈ９２９－ｌｕｃ細胞を調製した。具体的には、Ｈ９２９細胞（南京科佰生物科技有限公司から購入）を用いて、ＧＦＰ－ルシフェラーゼ遺伝子を含むレンチウイルスをパッケージングし、得られたレンチウイルスをＨ９２９細胞に感染させ、続いてフローサイトメトリーによって選別し、ＧＦＰおよびルシフェラーゼ二重発現のＨ９２９－ｌｕｃ細胞株を得た。

【０１７８】

次に、１×ＰＢＳでＨ９２９－ｌｕｃ細胞を再懸濁させ、２５×１０^{6}個／ｍＬの細胞濃度の細胞懸濁液を調製した。Ｈ９２９－ｌｕｃ細胞懸濁液を、注射体積０．２ｍＬ／匹でＮＯＧマウス（４週齢～６週齢、体重１５ｇ～１７ｇ、雌）に尾静脈注射した。腫瘍細胞接種後の１４日、基質Ｄ－Ｌｕｃｉｆｅｒｉｎ（１５ｍｇ／ｍＬ）を、注射体積１０ｍＬ／ｋｇ／マウスで腹腔内注射し、基質注射の１０分間後にＩＶＩＳ　ｓｐｅｃｔｒｕｍイメージング分析を行った。蛍光シグナルが１．１７×１０^{7}ｐｈｏｔｏｎｓ／ｓｅｃ～１．４３×１０^{8}ｐｈｏｔｏｎｓ／ｓｅｃのマウスを、各群に６匹～７匹のマウスで、それぞれキャリア群、ＰＧ　Ａｂ、０．３ｍｇ／ｋｇ群、ＰＧ　Ａｂ、３ｍｇ／ｋｇ群に群分けした。０．０３ｍｇ／ｍＬの濃度および０．３ｍｇ／ｍＬの濃度の抗体をそれぞれ調製し、群分け完了後の１４日目から、投与体積を１０ｍＬ／ｋｇとし、投与頻度を週に１回とし、投与方法を腹腔内注射とするように、各マウスに抗体を投与し始めた。

【０１７９】

図６Ａは、ヒトＨ９２９－ｌｕｃ腫瘍細胞を尾静脈接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおける異なる用量のＰＧ抗体の抗腫瘍薬効を示した。結果は、全身性腫瘍モデルにおいて、ＰＧ抗体が投与後の１週間程度から抗腫瘍薬効を産生し始め、かつ用量依存性を示し、薬効が２週間維持された後に徐々に減少することを示した。

【０１８０】

図６Ｂは、上記実験におけるマウスの体重変化を示した。結果は、治療中に各処理群のマウス体重が穏やかに増加することを示し、ＰＧ抗体による処理が明らかな毒性を誘導しなかったことを示唆した。

【０１８１】

実施例９　ＡＤＩ－３８４９７ＰＧ抗体のインビボ毒物学的研究

【０１８２】

マウス腫瘍の接種および処理を行った。具体的には、１×ＰＢＳでＨ９２９細胞を再懸濁させ、５×１０^{6}個／ｍＬの細胞濃度の細胞懸濁液を調製した。ＮＯＧマウス（４週齢～６週齢、体重１５ｇ～１７ｇ、雌）の右背部を剃毛し、５×１０^{6}個／ｍＬのＨ９２９細

胞懸濁液を注射体積０．２ｍＬ／匹で皮下注射した。腫瘍細胞接種後の６日、マウス腫瘍体積が３８．４９ｍｍ^3～１０４．７７ｍｍ^{3}のマウスを、表７に示すように各群に２４匹のマウスで、それぞれ腫瘍担持がないキャリア群、腫瘍担持のキャリア群、ＰＧ　Ａｂ群に群分けした。１ｍｇ／ｍＬの濃度の抗体を調製し、群分け完了後、投与体積を１０ｍＬ／ｋｇとし、投与頻度を週に１回とし、投与回数を３回とし、投与方法を腹腔内注射とするように、抗体を各マウスに投与した。マウスの体重、腫瘍組織の最大長軸（Ｌ）および最大広軸（Ｗ）を週に２回モニタリングした。血液学的および血液生化学的検出のために、１回目の抗体投与前、３回目の抗体投与前および実験終了時に各群に４匹のマウスで末梢血を採取した。

【表７】

表７　各群の処理および投与量

群別	細胞株	処理	濃度
１	腫瘍担持なし	キャリア	Ｎ／Ａ
２	Ｈ９２９	キャリア	Ｎ／Ａ
３	Ｈ９２９	ＰＧ抗体	１０　ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）

図７Ａは、ヒトＨ９２９腫瘍細胞を皮下接種した免疫不全腫瘍担持マウスにおけるＰＧ抗体の治療効果を示した。結果は、ＰＧ抗体が抗腫瘍効果を有することを示した。

【０１８３】

図７Ｂは、本実験におけるマウスの体重変化を示した。結果は、ＰＧ抗体の治療中に体重が対照マウスと比較して明らかに変化せず、ＰＧ抗体が明らかな毒性反応を誘導しなかったことを示唆した。

【０１８４】

図７Ｃおよび図７Ｄは、上記実験におけるマウスの血液学的および血液生化学的検出結果を示した。結果は、ＰＧ抗体の治療中にマウスの血液学的および血液生化学的指標が対照マウスと比較して明らかに変化しないことを示し、ＰＧ抗体の治療に毒性反応がないことを示唆した。

【０１８５】

以上、本発明の例示的な実施形態について説明したが、当業者は、これらの開示が単に例示的なものであり、本発明の範囲内で種々の他の置換、適用および修正を行うことができると理解すべきである。したがって、本発明は、本明細書に挙げられた具体的な実施形態に限定されない。

【０１８６】

【表８－１】

例示的な配列

配列番号（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：）	説明	アミノ酸配列／ヌクレオチド配列
1	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＳＩＳＳＳＳＹＹＷＧ
2	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＳＩＳＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ
3	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ
4	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＦＲ１	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧ
5	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧ
6	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣ
7	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
8	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧＧＣＣＣ ＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣＧＧＡＧＡＣＣＣ ＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴ ＧＧＣＴＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＣＴＡ ＣＴＧＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧ ＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＡＧＴ ＡＴＣＴＣＣＴＡＴＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡ ＣＡＡＣＣＣＧＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴＣＧＡＧＴＣＡ ＣＣＡＴＡＴＣＣＧＴＡＧＡＣＡＣＧＴＣＣＡＡＧＡＡＣ ＣＡＧＴＴＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＴＴＣＴＧＴ ＧＡＣＣＧＣＣＧＣＡＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＴＣＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣＣ ＡＴＡＣＴＡＧＡＣＧＴＡＴＧＧＧＧＴＣＡＧＧＧＴＡＣ ＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
9	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧ ＧＳＩＳＳＳＳＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳ ＩＳＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮ ＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＧＤＴ ＩＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ

【表８－２】

１０	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ
１１	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＡＡＳＳＬＱＳ
１２	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＫＹＦＤＩＴ
１３	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
１４	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ
１５	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ
１６	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
１７	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＧＧＧＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＣＡＧＡＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＣＴＧＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＴＡＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＡＣＴＴＴＴＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＴＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
１８	ＡＤＩ－３４８６１親抗体 ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＫＹＦＤＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
１９	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ
２０	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ
２１	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶ
２２	ＡＤＩ－３８４９１ ＶＨ　ＦＲ１	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧ

【表８－３】

２３	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧ
２４	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣ
２５	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
２６	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧＧＣＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣＧＧＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＴＣＣＡＴＣＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＡＧＴＡＴＣＴＣＣＡＴＡＧＣＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＧＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴＣＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＡＴＣＣＧＴＡＧＡＣＡＣＧＴＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＴＴＣＴＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＡＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＴＣＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣＣＡＴＡＣＴＡＧＡＣＧＴＡＴＧＧＧＧＴＣＡＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
２７	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＧＤＴＩＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
２８	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ
２９	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＡＡＳＳＬＱＳ
３０	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＫＹＦＤＩＴ
３１	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
３２	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ
３３	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ
３４	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ

【表８－４】

３５	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣ ＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡ ＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＧＧＧＣＡＡＧＴ ＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＣＡＧＡＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧ ＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣ ＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣ ＡＧＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧ ＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧ ＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＣＴＧ ＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡ ＣＴＧＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＴＡＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＡ ＣＴＴＴＴＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＴＧＡＧ ＡＴＣＡＡＡ
３６	ＡＤＩ－３８４９１抗体 ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳ ＱＳＩＳＲＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳ ＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＫＹＦＤＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥ ＩＫ
３７	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴ
３８	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＳＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ
３９	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＤＲＧＤＱＩＬＤＶ
４０	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＦＲ１	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧ
４１	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧ
４２	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡ ＶＹＹＣ
４３	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＳＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
４４	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧＧＣＣＣ ＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣＧＧＡＧＡＣＣＣ ＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴ ＧＧＣＴＣＣＡＴＣＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＣＴＡ ＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧ ＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＡＧＴ ＡＴＣＴＣＣＡＴＡＧＣＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡ ＣＡＡＣＣＣＧＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴＣＧＡＧＴＣＡ ＣＣＡＴＡＴＣＣＧＴＡＧＡＣＡＣＧＴＣＣＡＡＧＡＡＣ ＣＡＧＴＴＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＴＴＣＴＧＴ ＧＡＣＣＧＣＣＧＣＡＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＴＣＧＴＧＧＡＧＡＣＣＡＧ ＡＴＴＣＴＡＧＡＣＧＴＡＴＧＧＡＧＴＣＡＧＧＧＴＡＣ ＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

【表８－５】

４５	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧ ＧＳＩＶＳＳＳＹＹＷＴＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳ ＩＳＩＡＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮ ＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＧＤＱ ＩＬＤＶＷＳＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
４６	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＲＡＳＱＳＩＳＲＹＬＮ
４７	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＡＡＳＳＬＱＳ
４８	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＫＹＦＤＩＴ
４９	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
５０	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ
５１	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤ ＦＡＴＹＹＣ
５２	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
５３	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣ ＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡ ＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＧＧＧＣＡＡＧＴ ＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＣＡＧＡＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧ ＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣ ＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣ ＡＧＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧ ＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧ ＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＣＴＧ ＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡ ＣＴＧＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＴＡＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＡ ＣＴＴＴＴＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＴＧＡＧ ＡＴＣＡＡＡ
５４	ＡＤＩ－３８４９７抗体 ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳ ＱＳＩＳＲＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳ ＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＫＹＦＤＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥ ＩＫ
５５	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＴＦＳＮＹＡＩＳ
５６	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ
５７	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＦＤＩ

【表８－６】

５８	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ
５９	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ
６０	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣ
６１	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
６２	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＧＧＣ ＴＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＧＧ ＴＧＡＡＧＧＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＡ ＧＧＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＡＣＴＡＴＧＣＴＡＴＣＡＧ ＣＴＧＧＧＴＧＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＡＣＡＡＧ ＧＧＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＧＧＡＴＣＡＴＣ ＣＣＴＡＴＣＴＴＴＧＧＴＡＣＡＧＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣ ＡＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＡＧＴＣＡＣＧＡ ＴＴＡＣＣＧＣＧＧＡＣＧＡＡＴＣＣＡＣＧＡＧＣＡＣＡ ＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧ ＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＡＧＧＣＡＧＧＧＧＡＴＡＣＴＡＣＴＣＡ ＡＧＣＴＧＧＣＴＡＴＴＣＧＡＣＡＴＡＴＧＧＧＧＴＣＡ ＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
６３	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ ＧＴＦＳＮＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩ ＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＧＹＹＳ ＳＷＬＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
６４	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ
６５	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＥＴ
６６	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＡＦＤＬＩＴ
６７	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
６８	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ

【表８－７】

６９	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣ
７０	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
７１	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＡＴＴＡＣＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＴＴＧＧＡＡＡＣＡＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＴＡＣＴＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＡＴＴＧＣＡＡＣＡＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＧＡＣＣＴＣＡＴＣＡＣＴＴＴＴＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＴＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
７２	ＡＤＩ－３４８５７親抗体 ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＡＦＤＬＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
７３	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ
７４	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ
７５	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＬＤＩ
７６	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ
７７	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ
７８	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣ
７９	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ

【表８－８】

８０	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＧＧＣ ＴＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＧＧ ＴＧＡＡＧＧＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＡ ＧＧＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＡＣＧＡＣＧＴＣＡＴＣＡＧ ＣＴＧＧＧＴＧＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＡＣＡＡＧ ＧＧＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＴＣＡＴＣＡＴＣ ＣＣＴＡＴＣＴＴＣＧＧＴＡＴＡＧＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣ ＡＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＡＧＴＣＡＣＧＡ ＴＴＡＣＣＧＣＧＧＡＣＧＡＡＴＣＣＡＣＧＡＧＣＡＣＡ ＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧ ＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＡＧＧＣＡＧＧＧＧＡＴＡＣＴＡＣＴＣＡ ＡＧＣＴＧＧＣＴＴＴＴＧＧＡＣＡＴＡＴＧＧＧＧＴＣＡ ＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
８１	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ ＧＴＦＳＮＤＶＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＶＩＩ ＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＧＹＹＳ ＳＷＬＬＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
８２	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ
８３	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＥＴ
８４	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＡＦＤＬＩＴ
８５	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
８６	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ
８７	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤ ＩＡＴＹＹＣ
８８	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
８９	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣ ＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡ ＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＧＡＧＴ ＣＡＧＧＡＣＡＴＴＡＣＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧ ＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣ ＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＴＧＣＡＴＣＣ ＡＡＴＴＴＧＧＡＡＡＣＡＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧ ＧＴＴＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧ ＡＴＴＴＴＡＣＴＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧ ＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＡＴＴＧＣＡＡＣＡＴＡＴＴＡ ＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＧＡＣＣＴＣＡＴＣＡ ＣＴＴＴＴＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＴＧＡＧ ＡＴＣＡＡＡ

【表８－９】

９０	ＡＤＩ－３８４８１抗体 ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳ ＱＤＩＴＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳ ＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬ ＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＡＦＤＬＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥ ＩＫ
９１	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＣＤＲ１	ＧＴＦＳＮＤＶＩＳ
９２	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＣＤＲ２	ＶＩＩＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧ
９３	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＣＤＲ３	ＡＲＧＲＧＹＹＳＳＷＬＨＤＩ
９４	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ
９５	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＦＲ２	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ
９６	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡ ＶＹＹＣ
９７	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
９８	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨ　ＤＮＡ	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＧＧＣ ＴＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＧＧ ＴＧＡＡＧＧＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＡ ＧＧＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＡＣＧＡＣＧＴＣＡＴＣＡＧ ＣＴＧＧＧＴＧＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＡＣＡＡＧ ＧＧＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＴＣＡＴＣＡＴＣ ＣＣＴＡＴＣＴＴＣＧＧＴＡＴＡＧＣＡＡＡＣＴＡＣＧＣ ＡＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＡＧＴＣＡＣＧＡ ＴＴＡＣＣＧＣＧＧＡＣＧＡＡＴＣＣＡＣＧＡＧＣＡＣＡ ＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧ ＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＡＧＧＣＡＧＧＧＧＡＴＡＣＴＡＣＴＣＡ ＡＧＣＴＧＧＣＴＧＣＡＴＧＡＣＡＴＡＴＧＧＧＧＴＣＡ ＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
９９	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＨアミノ酸	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧ ＧＴＦＳＮＤＶＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＶＩＩ ＰＩＦＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴ ＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＧＹＹＳ ＳＷＬＨＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
１００	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＬ　ＣＤＲ１	ＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮ
１０１	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＬ　ＣＤＲ２	ＤＡＳＮＬＥＴ
１０２	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＬ　ＣＤＲ３	ＱＱＡＦＤＬＩＴ
１０３	ＡＤＩ－３８４８４抗体 ＶＬ　ＦＲ１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ

【表８－１０】

１０４	ＡＤＩ－３８４８４抗体ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ
１０５	ＡＤＩ－３８４８４抗体ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣ
１０６	ＡＤＩ－３８４８４抗体ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
１０７	ＡＤＩ－３８４８４抗体ＶＬ　ＤＮＡ	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＡＴＴＡＣＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＡＡＴＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＴＴＧＧＡＡＡＣＡＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＴＡＣＴＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＡＴＴＧＣＡＡＣＡＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＧＡＣＣＴＣＡＴＣＡＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
１０８	ＡＤＩ－３８４８４抗体ＶＬアミノ酸	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＴＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＦＴＩＳＳＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＡＦＤＬＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
１０９	ヒトＢＣＭＡコード配列	ＭＬＱＭＡＧＱＣＳＱＮＥＹＦＤＳＬＬＨＡＣＩＰＣＱＬＲＣＳＳＮＴＰＰＬＴＣＱＲＹＣＮＡＳＶＴＮＳＶＫＧＴＮＡＩＬＷＴＣＬＧＬＳＬＩＩＳＬＡＶＦＶＬＭＦＬＬＲＫＩＮＳＥＰＬＫＤＥＦＫＮＴＧＳＧＬＬＧＭＡＮＩＤＬＥＫＳＲＴＧＤＥＩＩＬＰＲＧＬＥＹＴＶＥＥＣＴＣＥＤＣＩＫＳＫＰＫＶＤＳＤＨＣＦＰＬＰＡＭＥＥＧＡＴＩＬＶＴＴＫＴＮＤＹＣＫＳＬＰＡＡＬＳＡＴＥＩＥＫＳＩＳＡＲ
１１０	ＷＴ　ＩｇＧ１重鎖定常領域のアミノ酸配列	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【表８－１１】

１１１	Ｐ３２９Ｇ　ＩｇＧ１重鎖定常領域のアミノ酸配列	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧ ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴ ＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ ＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶ ＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴ ＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮ ＫＡＬＧＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ ＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
１１２	κ軽鎖定常領域のアミノ酸配列	ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ ＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤ ＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲ ＧＥＣ

【図面】

【図１】

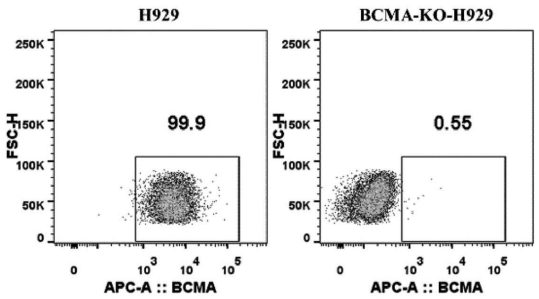


図１

【図２Ａ】



図２Ａ

【図２Ｂ】

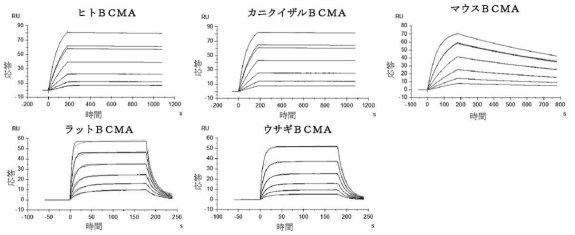


図２Ｂ

【図２Ｃ】

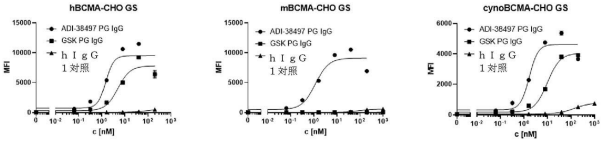


図２Ｃ

【図２Ｄ】

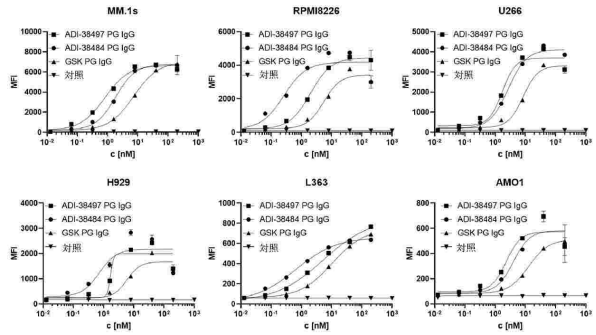


図２Ｄ

【図３Ａ】

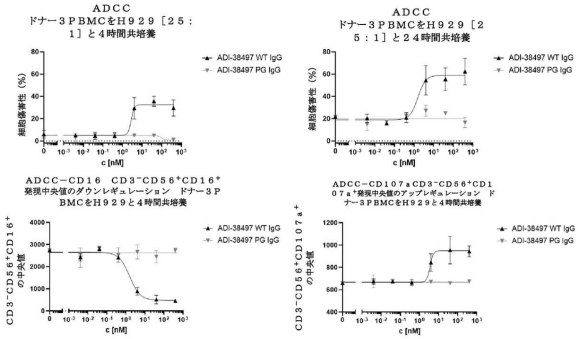


図３Ａ

【図３Ｂ】

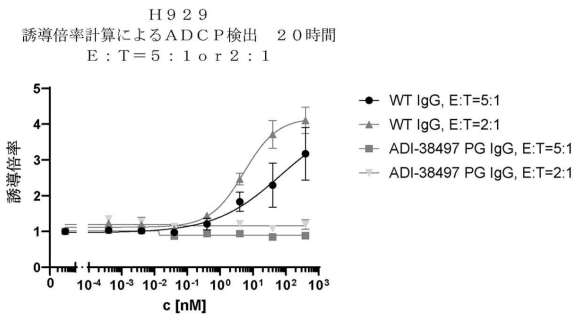


図３Ｂ

【図３Ｃ】

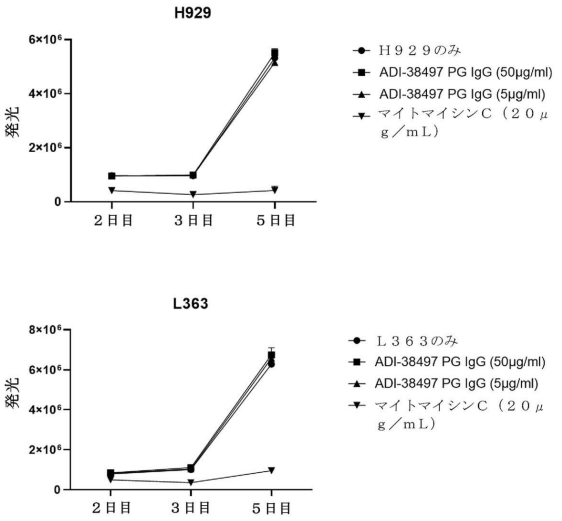


図３Ｃ

【図４Ａ】

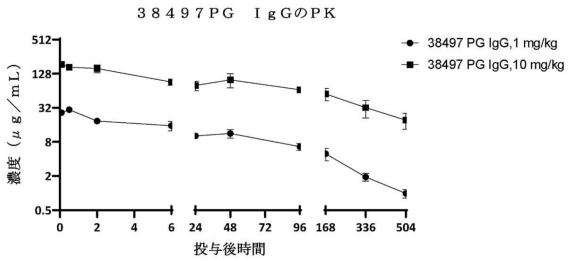


図４Ａ

【図４Ｂ】

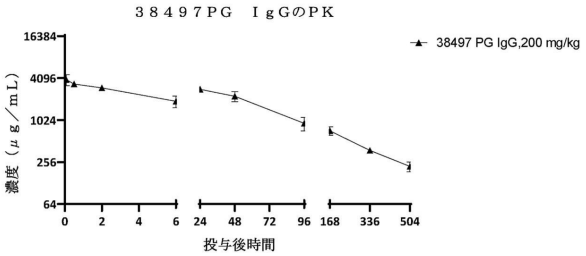


図４Ｂ

【図５Ａ】

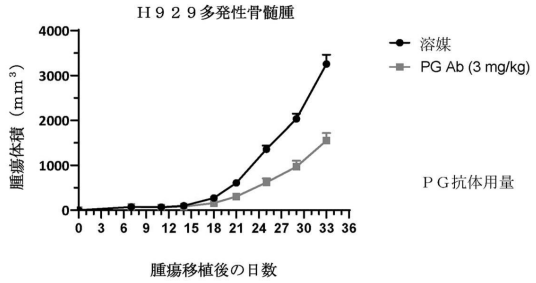


図５Ａ

【図５Ｂ】

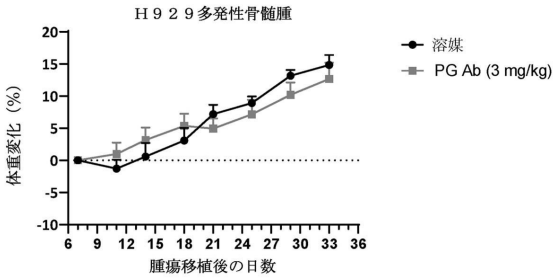


図５Ｂ

【図６Ａ】

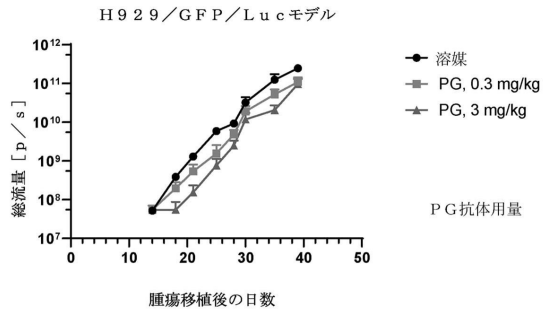


図６Ａ

【図６Ｂ】

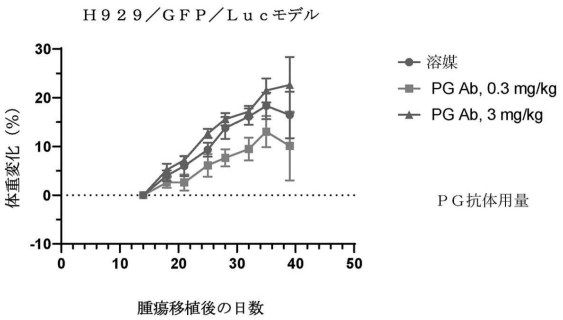


図６Ｂ

【図７Ａ】

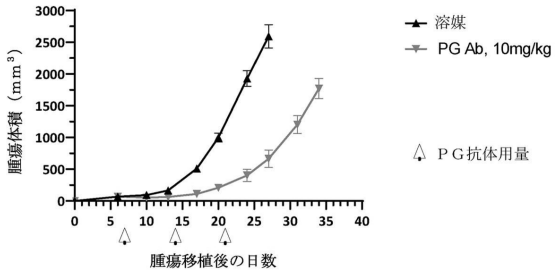


図７Ａ

【図７Ｂ】

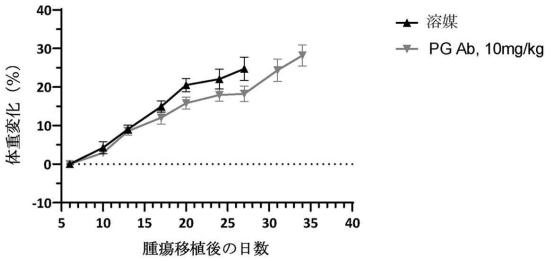


図７Ｂ

【図７Ｃ－１】

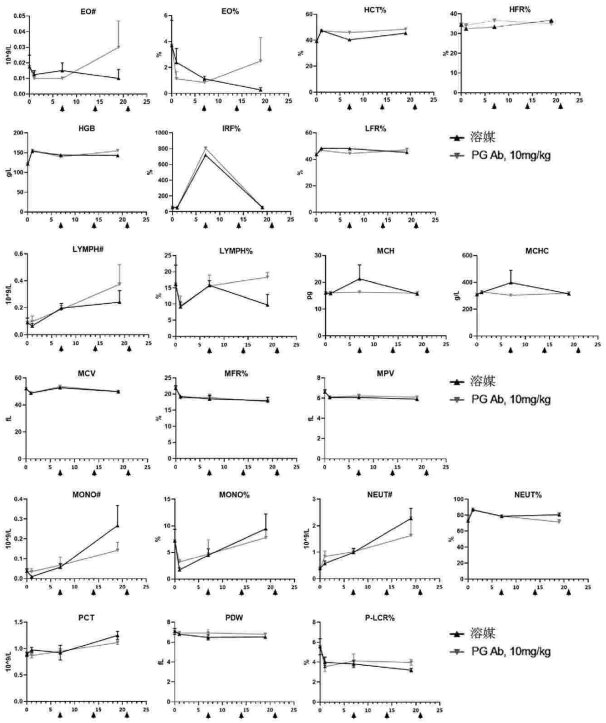


図７Ｃ

【図７Ｃ－２】

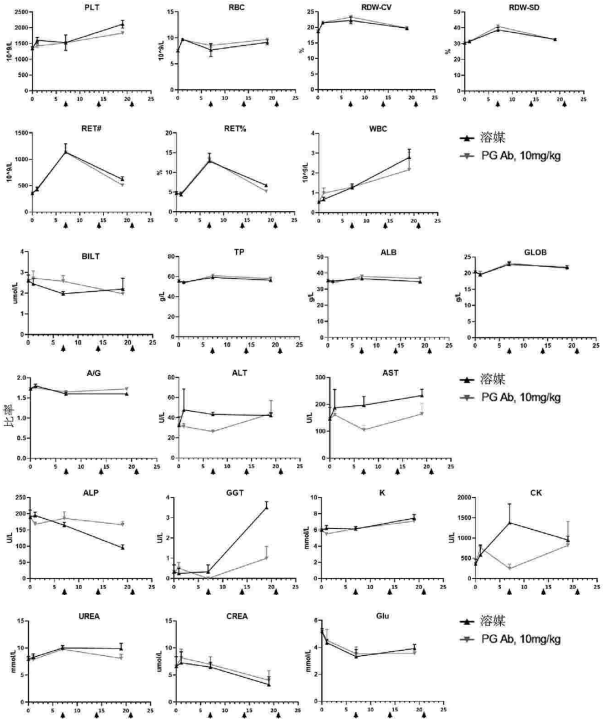


図７Ｃ（続き）

【図７Ｄ】

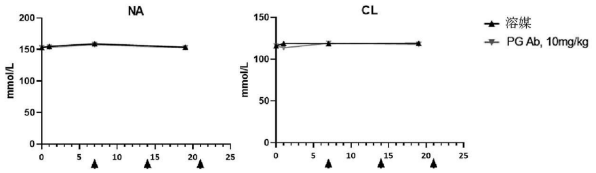


図７Ｄ

【配列表】

<u>２０２５０１４６１０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/137266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i;C07K19/00(2006.01)i;C07K14/725(2006.01)i;C12N15/62(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P37/02(2006.01)i;G01N33/68(2006.01)i

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)

IPC: C07K C12N A61P G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENTXT, VEN, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATA, NCBI, EBI, STN, Pubmed: BCMA, CD269, TNFRSF17, 抗体, 抗原结合片段, antibody, CDR, HV, LV, SEQ ID NOs: 1-112, 信达细胞制药（苏州）有限公司, 发明人

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019149269 A1 (INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.) 08 August 2019 (2019-08-08) claims 1-27, and description, page 2, paragraph 3 to page 3, paragraph 2, tables 1-3, and figures 4-6, and page 28, paragraph 4	1-2, 4, 6-17
X	WO 2021146147 A1 (NKARTA, INC.) 22 July 2021 (2021-07-22) description, paragraphs 0009-0010, and SEQ ID NO: 304	1-2, 4, 6-17
A	CN 108341872 A (KEJI BIOMEDICINE (SHANGHAI) CO., LTD.) 31 July 2018 (2018-07-31) entire document	1-17
A	CN 109265550 A (EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY et al.) 25 January 2019 (2019-01-25) entire document	1-17
A	CN 113185615 A (NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD.) 30 July 2021 (2021-07-30) entire document	1-17

☑ 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
13 February 2023	**20 February 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/137266

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021284749 A1 (ABL BIO INC.) 16 September 2021 (2021-09-16) entire document	1-17
A	WO 2021051390 A1 (SHANGHAI JIBEI BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-17
A	MONTES DE OCA, R. et al. "Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses In Vivo" *MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS*, Vol. 20, No. 10, 31 October 2021 (2021-10-31), pages 1941-1955	1-17
A	栾春燕 等 (LUAN, Chunyan et al.). "B细胞成熟抗原(BCMA)靶向免疫治疗多发性骨髓瘤的研究进展 (Advance of Research on the Immunotherapy Targeting B Cell Maration Antigen for Multiple Myeloma--Review)" *中国实验血液学杂志 (Journal of Experimental Hematology)*, Vol. 27, No. 5, 31 December 2019 (2019-12-31), pages 1701-1705	1-17

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/137266

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.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/137266

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019149269 A1	08 August 2019	None	
WO 2021146147 A1	22 July 2021	None	
CN 108341872 A	31 July 2018	BR 112019014986 A2	28 April 2020
		BR 112019014986 A8	18 October 2022
		CA 3050835 A1	26 July 2018
		EP 3572427 A1	27 November 2019
		EP 3572427 A4	28 April 2021
		WO 2018133877 A1	26 July 2018
		AU 2018209012 A1	12 September 2019
		SG 11201906780 SA	27 August 2019
		RU 2019123366 A	24 February 2021
		RU 2019123366 A3	27 October 2021
		CL 2019002036 A1	04 October 2019
		US 2019359726 A1	28 November 2019
		US 11525006 B2	13 December 2022
		JP 2020506688 A	05 March 2020
		KR 20190130562 A	22 November 2019
		IL 268206 A	26 September 2019
CN 109265550 A	25 January 2019	None	
CN 113185615 A	30 July 2021	JP 2019527557 A	03 October 2019
		JP 6851461 B2	31 March 2021
		KR 20180035918 A	06 April 2018
		CR 20210225 A	24 June 2021
		CR 20180153 A	09 August 2018
		US 2018230225 A1	16 August 2018
		US 10934363 B2	02 March 2021
		SG 11201900635 QA	27 February 2019
		JP 2022183283 A	08 December 2022
		UA 126441 C2	05 October 2022
		CO 2018001405 A2	22 November 2018
		MX 2018001739 A	15 August 2018
		ZA 201807836 B	28 August 2019
		AU 2020200151 A1	30 January 2020
		AU 2020200151 B2	17 March 2022
		AU 2020200151 C1	08 September 2022
		CL 2019000326 A1	04 October 2019
		BR 112018002844 A2	30 April 2019
		MX 2019001294 A	25 April 2019
		WO 2017025038 A1	16 February 2017
		JP 2021087455 A	10 June 2021
		CL 2018000378 A1	17 August 2018
		CA 2994579 A1	16 February 2017
		BR 112019002687 A2	14 May 2019
		EP 3334765 A1	20 June 2018
		EP 3334765 A4	08 May 2019
		KR 20190065999 A	12 June 2019
		CL 2021001686 A1	28 January 2022
		AU 2017311089 A1	21 February 2019
		AU 2017311089 B2	19 November 2020
		WO 2018028647 A1	15 February 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/137266

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3475307	A1	01 May 2019
				EP	3475307	A4	19 August 2020
				EP	4063397	A1	28 September 2022
				JP	2018525033	A	06 September 2018
				JP	6859347	B2	14 April 2021
				UA	125818	C2	15 June 2022
				EA	201890302	A1	31 October 2018
				PH	12018500295	A1	10 May 2021
				IL	264607	A	28 February 2019
				AU	2016305075	A1	08 March 2018
				AU	2016305075	B2	10 October 2019
				EP	3896091	A1	20 October 2021
				US	2020078399	A1	12 March 2020
				US	11535677	B2	27 December 2022
				AU	2022204180	A1	07 July 2022
				IL	294683	A	01 September 2022
				US	2021163615	A1	03 June 2021
				US	11186647	B2	30 November 2021
				SG	10201913485	QA	27 February 2020
				JP	2021094037	A	24 June 2021
				JP	7168173	B2	09 November 2022
				US	2022127371	A1	28 April 2022
				EA	201990208	A1	31 July 2019
				MY	188362	A	03 December 2021
				AU	2021200453	A1	25 February 2021
				CL	2021001706	A1	28 January 2022
				PH	12019500193	A1	29 July 2019
				CA	3019453	A1	15 February 2018
				ZA	201800703	B	19 December 2018
				IL	257297	A	29 March 2018
				IL	257297	B	01 August 2022
				US	2021261675	A1	26 August 2021
				CR	20190050	A	11 June 2019
				CO	2019000946	A2	08 February 2019
				CR	20210042	A	26 February 2021
US	2021284749	A1	16 September 2021	EP	3777895	A1	17 February 2021
				EP	3777895	A4	22 December 2021
				CA	3100187	A1	02 January 2020
				WO	2020004937	A1	02 January 2020
				WO	2020004934	A1	02 January 2020
				KR	20210016056	A	10 February 2021
				JP	2021528364	A	21 October 2021
WO	2021051390	A1	25 March 2021	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/137266

A. 主题的分类

C07K16/28(2006.01)i;C07K19/00(2006.01)i;C07K14/725(2006.01)i;C12N15/62(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P37/02(2006.01)i;G01N33/68(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07K C12N A61P G01N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,ENTXT,VEN，CNKI,万方数据库,NCBI,EBI，STN，Pubmed:BCMA，CD269，TNFRSF17，抗体，抗原结合片段，antibody，CDR，HV，LV，SEQ ID NOs：1-112，信达细胞制药（苏州）有限公司，发明人

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2019149269 A1 (信达生物制药（苏州）有限公司) 2019年8月8日 (2019-08-08) 权利要求1-27，说明书第2页第3段至第3页第2段，表1-3，图4-6,第28页第4段	1-2，4，6-17
X	WO 2021146147 A1 (NKARTA，INC.) 2021年7月22日 (2021-07-22) 说明书第0009-0010段，SEQ ID NO：304	1-2，4，6-17
A	CN 108341872 A (科济生物医药（上海）有限公司) 2018年7月31日 (2018-07-31) 全文	1-17
A	CN 109265550 A (华东师范大学等) 2019年1月25日 (2019-01-25) 全文	1-17
A	CN 113185615 A (南京传奇生物科技有限公司) 2021年7月30日 (2021-07-30) 全文	1-17
A	US 2021284749 A1 (ABL BIO INC.) 2021年9月16日 (2021-09-16) 全文	1-17
A	WO 2021051390 A1 (上海吉倍生物技术有限公司) 2021年3月25日 (2021-03-25) 全文	1-17

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年2月13日	2023年2月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 武雪梅 电话号码 (+86) 010-53961961

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/137266

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	MONTES DE OCA, R.等. "Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses In Vivo" MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, 第20卷，第10期，2021年10月31日 (2021-10-31)， 第1941-1955页	1-17
A	栾春燕等. "B细胞成熟抗原（BCMA）靶向免疫治疗多发性骨髓瘤的研究进展" 中国实验血液学杂志, 第27卷，第5期，2019年12月31日 (2019-12-31)， 第1701-1705页	1-17

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/137266

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:

b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),

☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/137266

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2019149269	A1	2019年8月8日	无			
WO	2021146147	A1	2021年7月22日	无			
CN	108341872	A	2018年7月31日	BR	112019014986	A2	2020年4月28日
				BR	112019014986	A8	2022年10月18日
				CA	3050835	A1	2018年7月26日
				EP	3572427	A1	2019年11月27日
				EP	3572427	A4	2021年4月28日
				WO	2018133877	A1	2018年7月26日
				AU	2018209012	A1	2019年9月12日
				SG	11201906780	SA	2019年8月27日
				RU	2019123366	A	2021年2月24日
				RU	2019123366	A3	2021年10月27日
				CL	2019002036	A1	2019年10月4日
				US	2019359726	A1	2019年11月28日
				US	11525006	B2	2022年12月13日
				JP	2020506688	A	2020年3月5日
				KR	20190130562	A	2019年11月22日
				IL	268206	A	2019年9月26日
CN	109265550	A	2019年1月25日	无			
CN	113185615	A	2021年7月30日	JP	2019527557	A	2019年10月3日
				JP	6851461	B2	2021年3月31日
				KR	20180035918	A	2018年4月6日
				CR	20210225	A	2021年6月24日
				CR	20180153	A	2018年8月9日
				US	2018230225	A1	2018年8月16日
				US	10934363	B2	2021年3月2日
				SG	11201900635	QA	2019年2月27日
				JP	2022183283	A	2022年12月8日
				UA	126441	C2	2022年10月5日
				CO	2018001405	A2	2018年11月22日
				MX	2018001739	A	2018年8月15日
				ZA	201807836	B	2019年8月28日
				AU	2020200151	A1	2020年1月30日
				AU	2020200151	B2	2022年3月17日
				AU	2020200151	C1	2022年9月8日
				CL	2019000326	A1	2019年10月4日
				BR	112018002844	A2	2019年4月30日
				MX	2019001294	A	2019年4月25日
				WO	2017025038	A1	2017年2月16日
				JP	2021087455	A	2021年6月10日
				CL	2018000378	A1	2018年8月17日
				CA	2994579	A1	2017年2月16日
				BR	112019002687	A2	2019年5月14日
				EP	3334765	A1	2018年6月20日
				EP	3334765	A4	2019年5月8日
				KR	20190065999	A	2019年6月12日
				CL	2021001686	A1	2022年1月28日
				AU	2017311089	A1	2019年2月21日
				AU	2017311089	B2	2020年11月19日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/137266

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
				WO	2018028647	A1	2018年2月15日
				EP	3475307	A1	2019年5月1日
				EP	3475307	A4	2020年8月19日
				EP	4063397	A1	2022年9月28日
				JP	2018525033	A	2018年9月6日
				JP	6859347	B2	2021年4月14日
				UA	125818	C2	2022年6月15日
				EA	201890302	A1	2018年10月31日
				PH	12018500295	A1	2021年5月10日
				IL	264607	A	2019年2月28日
				AU	2016305075	A1	2018年3月8日
				AU	2016305075	B2	2019年10月10日
				EP	3896091	A1	2021年10月20日
				US	2020078399	A1	2020年3月12日
				US	11535677	B2	2022年12月27日
				AU	2022204180	A1	2022年7月7日
				IL	294683	A	2022年9月1日
				US	2021163615	A1	2021年6月3日
				US	11186647	B2	2021年11月30日
				SG	10201913485	QA	2020年2月27日
				JP	2021094037	A	2021年6月24日
				JP	7168173	B2	2022年11月9日
				US	2022127371	A1	2022年4月28日
				EA	201990208	A1	2019年7月31日
				MY	188362	A	2021年12月3日
				AU	2021200453	A1	2021年2月25日
				CL	2021001706	A1	2022年1月28日
				PH	12019500193	A1	2019年7月29日
				CA	3019453	A1	2018年2月15日
				ZA	201800703	B	2018年12月19日
				IL	257297	A	2018年3月29日
				IL	257297	B	2022年8月1日
				US	2021261675	A1	2021年8月26日
				CR	20190050	A	2019年6月11日
				CO	2019000946	A2	2019年2月8日
				CR	20210042	A	2021年2月26日
US	2021284749	A1	2021年9月16日	EP	3777895	A1	2021年2月17日
				EP	3777895	A4	2021年12月22日
				CA	3100187	A1	2020年1月2日
				WO	2020004937	A1	2020年1月2日
				WO	2020004934	A1	2020年1月2日
				KR	20210016056	A	2021年2月10日
				JP	2021528364	A	2021年10月21日
WO	2021051390	A1	2021年3月25日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

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）
Ｃ１２Ｐ	*21/08 (2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		
Ｃ１２Ｎ	*15/13 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		
Ｃ１２Ｎ	*15/63 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	
Ｃ０７Ｋ	*16/46 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46		
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*21/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04		
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*7/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06		
		Ａ６１Ｐ	13/12		

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

(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則

(72)発明者　ウェイ ホアフォン
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

(72)発明者　シュイ タン
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

(72)発明者　ダイアナ ビニア ダロウスキ
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

(72)発明者　ビアンカ プリンツ
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

(72)発明者　ナドタカーン ボーランド
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

(72)発明者　ジェイムズ ジョーゲガン
中華人民共和国，チアンスー ２１５１２３，スーチョウ，チャイナ（チアンスー）パイロット フリー トレード ゾーン，スーチョウ エリア，スーチョウ インダストリアル パーク，トンピン ストリート １６８，ビルディング エー２

Fターム（参考） 4B064 AG26 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA26X AA57X AA72X AA83X AA87X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C085 AA13 BB11 EE01
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 CA40 DA75 DA76 FA74 GA26