

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-532886
(P2024-532886A)

(43)公表日 令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 B 0 6 5
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	Z N A	4 C 0 8 4
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15		4 C 0 8 5
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全51頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-512952(P2024-512952)			(71)出願人	519241381
(86)(22)出願日	令和4年8月25日(2022.8.25)				ナンジン、ジェンスクリプト、バイオテック、カンパニー、リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年2月22日(2024.2.22)				NANJING GENSCRIPT BIOTECH CO., LTD.
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/114642				中華人民共和国 211100 チャンスー、ナンジン、ジャンニンサイエンスパーク、ヨンシーロード28
(87)国際公開番号	WO2023/025215				28 Yongxi Road, Jiangning Science Park, Nanjing, Jiangsu 211100 China
(87)国際公開日	令和5年3月2日(2023.3.2)			(74)代理人	110003421
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/114549				弁理士法人フィールズ国際特許事務所
(32)優先日	令和3年8月25日(2021.8.25)			(72)発明者	カン、リウ
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				最終頁に続く
(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,最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 ヒトCD16aに対する抗体及びその変異体

(57)【要約】

本出願は、結合分子を提供する。結合分子は、ナチュラルキラー（NK）細胞表面に発現するCD16a（FcγRIIIA）に特異的に結合するが、CD16b（FcγRIIIB）に結合しない。このような結合分子の、初代ヒトNK細胞の刺激及び活性化における用途をさらに開示した。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単離された抗体又はその抗原結合部分であって、
C D R 1 領域と、C D R 2 領域と、C D R 3 領域とを含むモノマー可変ドメインを含み、
前記 C D R 1 領域、C D R 2 領域及び C D R 3 領域は、
それぞれ S E Q I D N O : 2、3 及び 4 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 6、7 及び 8 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 14、15 及び 16 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 14、15 及び 64 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 14、15 及び 66 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 18、19 及び 20 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 26、27 及び 28 であるアミノ酸配列、又は、
前記 C D R 1 領域、前記 C D R 2 領域及び前記 C D R 3 領域のうちのいずれか一つ又は
複数に約 3 つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む、単離された抗体又はその抗原
結合部分。

10

【請求項 2】

前記 C D R 1 領域、前記 C D R 2 領域及び前記 C D R 3 領域は、
それぞれ S E Q I D N O : 2、3 及び 4 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 6、7 及び 8 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 18、19 及び 20 であるか、もしくは、
それぞれ S E Q I D N O : 26、27 及び 28 であるアミノ酸配列、又は、
前記 C D R 1 領域、前記 C D R 2 領域及び前記 C D R 3 領域のうちのいずれか一つ又は
複数に約 3 つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む、請求項 1 に記載の抗体又はそ
の抗原結合部分。

20

【請求項 3】

前記抗体又はその抗原結合部分は、ヒト C D 16 a に特異的に結合する、請求項 1 に記
載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 4】

前記抗体又はその抗原結合部分は、単一ドメイン抗体 (s d A b) 又は V_HH ドメイン
である、請求項 1 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

30

【請求項 5】

前記抗体又はその抗原結合部分は、ラクダ科、キメラ、ヒト又はヒト化である、請求項
1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 6】

前記モノマー可変ドメインは、S E Q I D N O : 1、5、13、17、25、29
、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、
43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、5
6、57、58、59、60、61 及び 62 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少
なくとも 80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98% 又
は 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体又はその抗原結合
部分。

40

【請求項 7】

前記モノマー可変ドメインは、S E Q I D N O : 1、5、13、17、25、29
、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、
43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、5
6、57、58、59、60、61 及び 62 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含
む、請求項 6 に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 8】

前記モノマー可変ドメインは、S E Q I D N O : 29、30、31、32、33、
34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、4

50

7、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項9】

前記モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO：29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項10】

前記モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO：42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項11】

前記モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO：42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項10に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項12】

抗体又はその抗原結合部分であって、SEQ ID NO：1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むモノマー可変ドメインを含む、抗体又はその抗原結合部分。

【請求項13】

前記抗体はヒト化抗体であり、且つ前記モノマー可変ドメインはSEQ ID NO：42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項12に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項14】

前記抗体又はその抗原結合部分は、前記モノマー可変ドメインと融合するIgG Fc領域をさらに含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項15】

前記IgG Fc領域は、ヒトIgG4 Fc領域又はマウスIgG1 Fc領域である、請求項14に記載の抗体又はその抗原結合部分。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合部分を含む、二重特異性分子、免疫コンジュゲート又はキメラ抗原受容体。

【請求項17】

請求項1～15のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合部分又は請求項16に記載の二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体をコードする、核酸分子。

【請求項18】

請求項17に記載の核酸分子を含有する、発現ベクター。

【請求項19】

請求項18に記載の発現ベクターを含有する、宿主細胞。

【請求項20】

請求項1～15のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合部分又は請求項16に記載の二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体、及び薬学的に許容されるキャリア剤を含む、薬物組成物。

【請求項21】

10

20

30

40

50

細胞傷害性薬剤をさらに含む、請求項 20 に記載の薬物組成物。

【請求項 22】

被験体の癌疾患を治療するための方法であって、治療有効量の請求項 20 又は 21 に記載の薬物組成物を前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 23】

前記癌疾患は、副腎癌、膀胱癌、乳癌、結直腸癌、胃癌、神経膠芽腫、腎臓癌、非小細胞肺癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、多発性骨髄腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、腎細胞癌、精巣癌及び子宮癌からなる群から選択される、請求項 22 に記載の方法。

10

【請求項 24】

被験体における NK 細胞の増殖を促進する方法であって、治療有効量の請求項 20 又は 21 に記載の薬物組成物を前記被験体に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

Fcγ 受容体 (FcγR) は、免疫グロブリン G (IgG) の Fc 領域に結合する細胞表面受容体である。これらの受容体は、抗体-抗原複合体を形成し、エフェクター細胞応答において機能する。例えば、免疫複合体により架橋活性化された Fcγ 受容体は、病原体の貪食作用をもたらす、直接細胞傷害性によって外因性細胞及び形質転換細胞を死滅させ、毒性物質を除去し炎症反応を引き起こす。抗体治療において、IgG は、抗原結合断片によって標的を認識し、Fcドメインにより白血球上に発現する様々なタイプの FcγR を結合して、細胞により媒介される反応を引き起こすことによって、白血病、リンパ腫、腫瘍、自己免疫性疾患及び他の疾患を治療する。

20

【0002】

Fcγ 受容体には、FcγRI、FcγRII 及び FcγRIII という三つのクラスがある。FcγRIII は、CD16 と呼ばれ、抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) に関与することが知られているいくつかの IgG の Fc 部分の低親和性受容体であり、NK 細胞による標的細胞の開裂を誘発するための最も典型的な膜受容体である。ヒト FcγRIII は、FcγRIIIA (CD16a) 及び FcγRIIIB (CD16b) という二つのサブタイプで存在し、それらが、その細胞外免疫グロブリン結合領域において 96% の配列同一性を有する。FcγRIIIA (CD16a) は、膜貫通受容体としてマクロファージ、マスト細胞及び NK 細胞上に発現する。しかしながら、FcγRIIIB (CD16b) は、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー受容体 (FcγRIIIB サブタイプ) として多形核顆粒球 (PMN) 上に存在し、腫瘍細胞殺傷を誘発することができない。なお、FcγRIIIB は、可溶性受容体として血清に存在し、抗体に結合した後、インビボで免疫複合体を形成することによって副作用を引き起こし得る。

30

【0003】

FcγR を発現するエフェクター細胞は、ADCC を介して腫瘍細胞の破壊に関与することが証明されている。これは、FcγR 活性の使用に関する、癌を治療するいくつかの免疫治療方法の開発をもたらす。自然免疫の細胞媒体として、NK 細胞は、プロの細胞キラーであり、T 細胞とは異なり、追加の (事前) 刺激を必要とせずに、常に構成的に活性化された状態で存在する。これまで産生された抗 CD16 抗体の大部分は、FcγRIIIA 及び FcγRIIIB という二つの CD16 サブタイプを区別することができない。

40

【0004】

CD16b に対して、CD16a に特異的であり、所望の治療特性を有する抗 CD16a 結合分子又は抗体が必要である。

【発明の概要】

50

【0005】

一態様では、本開示は、単離された抗体又はその抗原結合部分を提供し、該単離された抗体又はその抗原結合部分は、CDR1領域と、CDR2領域と、CDR3領域とを含むモノマー可変ドメインを含み、該CDR1領域、CDR2領域及びCDR3領域は、それぞれSEQ ID NO: 2、3及び4であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 6、7及び8であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 14、15及び16であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 14、15及び64であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 14、15及び66であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 18、19及び20であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 26、27及び28であるアミノ酸配列、又は該CDR1領域、該CDR2領域及び該CDR3領域のうちのいずれか一つ又は複数に約3つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む。

10

【0006】

いくつかの実施例において、CDR1領域、CDR2領域及びCDR3領域は、それぞれSEQ ID NO: 2、3及び4であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 6、7及び8であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 18、19及び20であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 26、27及び28であるアミノ酸配列、又は該CDR1領域、該CDR2領域及び該CDR3領域のうちのいずれか一つ又は複数に約3つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む。

20

【0007】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、ヒトCD16aに特異的に結合する。

【0008】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、単ドメイン抗体 (s d A b) 又はV_HHドメインを含むか又はそれである。

【0009】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、ラクダ科、キメラ、ヒト又はヒト化である。

【0010】

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

40

【0011】

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0012】

50

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。これらの実施例のうちのいくつかにおいて、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0013】

別の態様では、本開示は、モノマー可変ドメインを含む単離された抗体又はその抗原結合部分を提供し、該モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。抗体は、ヒト化抗体であってもよく、且つモノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでもよい。

10

【0014】

本明細書に開示された単離された抗体又はその抗原結合部分のうちのいずれか一つにおいて、抗体又はその抗原結合部分は、モノマー可変ドメインと融合するIgG Fc領域をさらに含んでもよい。IgG Fc領域は、ヒトIgG4 Fc領域又はマウスIgG1 Fc領域であってもよい。ある実施例において、ヒトIgG4 Fc領域は、SEQ ID NO: 73のアミノ酸配列を含んでもよい。ある実施例において、マウスIgG1 Fc領域は、SEQ ID NO: 74のアミノ酸配列を含んでもよい。

20

【0015】

さらなる態様では、本開示は、二重特異性分子、免疫コンジュゲート又はキメラ抗原受容体を提供し、該二重特異性分子、免疫コンジュゲート又はキメラ抗原受容体は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合部分を含む。

【0016】

さらなる態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合部分又はその二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体をコードする核酸分子を提供する。さらなる態様では、本開示は、上記核酸分子を含有する発現ベクターを提供する。さらなる態様では、本開示は、上記発現ベクターを含有する宿主細胞を提供する。

30

【0017】

さらなる態様では、本開示は、薬物組成物を提供し、それは、本明細書に記載の抗体もしくはその抗原結合部分、又は本明細書に記載の二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体、及び薬学的に許容されるキャリア剤を含む。いくつかの実施例において、薬物は、細胞傷害性薬剤をさらに含んでもよい。さらなる態様では、本開示は、被験体の癌疾患を治療するための方法を提供し、該方法は、治療有効量の本明細書に記載の薬物組成物を被験体に投与することを含む。癌疾患は、副腎癌、膀胱癌、乳癌、結直腸癌、胃癌、神経膠芽腫、腎臓癌、非小細胞肺癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、多発性骨髄腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、腎細胞癌、精巣癌及び子宮癌からなる群から選択される。

40

【0018】

さらなる態様では、本開示は、被験体におけるNK細胞の増殖を促進する方法を提供し、該方法は、治療有効量の本明細書に記載の薬物組成物を被験体に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1A-1】及び

【図1A-2】本開示のいくつかの実施例における抗体とヒトCD16aタンパク質との

50

F A C S 結合曲線を示した図である。

【図 2 A - 1】及び

【図 2 A - 2】本開示のいくつかの実施例における抗体とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線を示した図である。

【図 2 B - 1】本開示のいくつかの実施例における抗体とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線を示した図である。

【図 2 B - 2】本開示のいくつかの実施例における抗体とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合親和性を示した図である。

【図 3】NK 細胞の細胞傷害性誘発に関する、本開示のいくつかの実施例における抗体の細胞傷害性アッセイの結果を示した図である。

【図 4 A】及び

【図 4 B】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との結合親和性を示した図である。

【図 5 A】及び

【図 5 B】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との結合親和性を示した図である。

【図 6 A】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 6 B】これらのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 7 A】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 7 B】これらのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 8 A】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 8 B】これらのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 9 A】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 9 B】これらのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 1 0 A】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 1 0 B】これらのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 b タンパク質との F A C S 結合曲線及びデータを示した図である。

【図 1 1 A】及び

【図 1 1 B】NK 9 2 / C D 1 6 a - 1 5 8 V / V 細胞を用いた、本開示のいくつかのヒト化 s d A b 及びヒト C D 1 6 a タンパク質の乳酸脱水素酵素 (L D H) 細胞傷害性アッセイの結果を示した図である。

【図 1 2】NK 9 2 / C D 1 6 a - 1 5 8 V / V 細胞を用いた、本開示のいくつかのヒト化 s d A b 及びヒト C D 1 6 a タンパク質用量依存性応答のリバース A D C C バイオアッセイにおける乳酸脱水素酵素 (L D H) 細胞傷害性アッセイの結果を示した図である。

【図 1 3 A】及び

【図 1 3 B】本開示のいくつかのヒト化 s d A b とヒト C D 1 6 a タンパク質との F A C S C y n o 結合曲線及びデータを示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 0】

一態様では、本開示は、抗 C D 1 6 ラマ単一ドメイン抗体を提供し、それは、F c γ R I I I A (C D 1 6 a) に対する特異性を示すが、F c γ R I I I B (C D 1 6 b) に特

10

20

30

40

50

異的に結合しない。本開示は、これらのラマ s d A b に基づくヒト化 s d A b 及びその融合タンパク質をさらに提供する。本開示の抗体（又は結合分子）は、結合時に N K 細胞を活性化することができ、且つ疾患関連細胞に対する二重特異性又は多重特異性結合分子の成分として使用され得る。

【0021】

本明細書で使用される抗体の用語「抗原結合部分」は、抗体の一つ又は複数の断片を指し、それが、抗原（例えば、C D 1 6 a タンパク質）に結合する能力を保持した。これは、単一の可変ドメインを含有する重鎖可変領域と、このようなドメイン及びそれに化学的に連結される別のポリペプチド断片を含む大きな分子とを含んでもよい。このような単鎖抗体は、用語「抗原結合部分」にカバーされることも意図される。

10

【0022】

本明細書で使用される「単離された抗体」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。C D 1 6 a タンパク質に特異的に結合する単離された抗体は、C D 1 6 a タンパク質に結合しない抗体を実質的に含まない。ヒト C D 1 6 a に結合する単離された抗体は、他の抗原、例えば、ヒト C D 1 6 b タンパク質又は他の種からの C D 1 6 a タンパク質に結合してもよい。単離された抗体は、また他の細胞物質及び／又は化学品を実質的に含まなくてもよい。

【0023】

本明細書で 사용되는ように、「C D 1 6 a 結合タンパク質」、「C D 1 6 a 抗体」及び「抗 C D 1 6 a 抗体」という用語は、交換使用可能であり、V L 及び／又は V H ドメインと相互作用することによって C D 1 6 a に結合する（F c 媒介性結合とは異なる）複数の分子を指す。C D 1 6 a 結合タンパク質の例としては、キメラ抗体、ヒト化抗体及びヒト抗体（例えば、2本の重鎖及び2本の軽鎖を含む）、その断片（例えば、F a b、F a b'、F（a b'）₂及びF v断片）、二機能性又は多機能性抗体、単鎖抗体、融合タンパク質（例えば、ファージディスプレイ融合タンパク質）、「ミニボディ（Minibodies）」（例えば、米国特許第5,837,821号を参照されたい）、並びにV L及び／又はV Hドメイン又はその断片を含む他の抗原結合タンパク質が挙げられる。

20

【0024】

本明細書で 사용되는用語「モノクローナル抗体」は、単一分子からなる抗体分子を有する製剤を指す。

30

【0025】

「単一ドメイン抗体」又は「s d A b」という用語は、三つの相補性決定領域（C D R）を有する単一モノマー可変抗体ドメインを含む単一抗原結合ポリペプチドを指し、それが、抗原に結合することができるが、対応するC D R含有ポリペプチドとペアリングしない。いくつかの場合に、単一ドメイン抗体は、ラクダ科重鎖抗体（H C A b）から操作されたものであり、且つH C A bのV_HHドメイン又は断片とも呼ばれる。単一ドメイン抗体は、重鎖のみの抗体の抗原結合部分である。V_HHは、またナノ抗体と呼ばれてもよい。ラクダ科s d A bは、既知の最小の抗原結合抗体断片の一つである（例えば、Hamer s-Castermanら, Nature 363:446-8 (1993)、Greenbergら, Nature 374:168-73 (1995)、Hassanzadeh-Ghassabehら, Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013)を参照されたい）。例として、本開示の例における特定の単一ドメイン抗体は、AR [数字及び／又は他の記号]、例えばAR8866、AR8866-1.1、AR8804、AR8804-1.1などとして言及される。

40

【0026】

本明細書で 사용되는ように、「ヒトC D 1 6 a に特異的に結合する」抗体又は分子は、ヒトC D 1 6 a タンパク質に結合するが、ヒトC D 1 6 a タンパク質ではないタンパク質に実質的に結合しない抗体又はポリペプチド分子を指す。特に、本明細書においてヒトC D 1 6 a に特異的に結合すると言及される抗体又は分子は、ヒトC D 1 6 a に対する結合親和性が、ヒトC D 1 6 b に対する結合親和性より少なくとも100倍高いものである

50

べきである。

【0027】

本明細書で使用されるように、「融合タンパク質 (fused protein)」、「融合タンパク質 (fusion protein)」、「融合抗体 (fusion antibody)」又は「融合抗体 (fused antibody)」という用語は、単ドメイン抗体 (例えば、V_HH) 部分及びIgG定常領域Fc (例えば、ヒトIgG4 Fc領域又はマウスIgG1 Fc領域) を同時に含む抗体分子を指し、ここで、この二つの部分は、例えば、組換え法によって化学的に連結される。例えば、sdAbは、IgGの天然ヒンジ領域によりIgG Fc領域に直接融合してもよい。sdAbは、融合抗体におけるIgG Fcの上流にあり、即ちN末端により近く、ここで、sdAb及びIgG Fc領域にはヒンジ領域が挿入している。融合する抗体タンパク質は、その構成要素として本明細書で言及されてもよく、例えば、AR8776-sdAb-hIgG4 Fcは、ヒトIgG4 Fc領域と融合するAR8776-sdAbからなる融合タンパク質又は抗体を指す。

10

【0028】

本明細書で使用されるように、「ラクダ科抗体」という用語は、可変領域を有する抗体 (又は、さらに特に、単ドメイン抗体又はV_HH断片である) を含むことが意図され、ここで、フレームワーク領域及びCDR領域は、いずれもラクダ科生殖系列の重鎖のみの抗体配列に起源する。なお、該抗体が定常領域を含有すれば、該定常領域もラクダ科生殖系列抗体配列に起源してもよい。本発明のラクダ科抗体は、ラクダ科生殖系列抗体配列によりコードされるものではないアミノ酸残基 (例えば、インビトロでランダムもしくは部位特異的誘発により導入された突然変異又はインビボで体細胞突然変異により導入された突然変異) を含んでもよい。しかしながら、本明細書で使用されるように、「ラクダ科抗体」という用語は、別の哺乳動物種の生殖系列に由来するCDR配列がラクダ科フレームワーク配列に移植された抗体を含むことが意図されていない。

20

【0029】

「キメラ抗体」という用語は、非ヒト (例えば、ラクダ科) 起源の遺伝物質をヒト起源の遺伝物質と組み合わせることによって調製された抗体を指す。又は、さらに一般的には、キメラ抗体は、異なる種の遺伝物質により産生された異なる部分を有する抗体を指す。

【0030】

本明細書で使用されるように、「ヒト化抗体」という用語は、非ヒト (例えば、ラクダ科) 種からの抗体を指し、そのタンパク質配列は、天然に産生されたヒト抗体変異体との類似性を増加させるように改変された。

30

【0031】

二つ又はそれ以上の核酸又はタンパク質／ペプチドの文脈において本明細書で使用される用語「同一性」パーセントは、最大の対応性のために比較及びアラインメント (必要であれば、ギャップを導入する) を行う場合、任意の保存的アミノ酸置換を配列同一性の一部として考慮することなく、二つ又はそれ以上の配列又はサブ配列が、同じ特定のパーセントのヌクレオチド又はアミノ酸残基を有することを指す。配列比較ソフトウェアもしくはアルゴリズムを用いて、又は目視検査によって同一性パーセントを測定してもよい。アミノ酸又はヌクレオチド配列アラインメントを取得するために用いられ得る様々なアルゴリズム及びソフトウェアは、当分野でよく知られている。これらは、BLAST、ALIGN、Megalign、BestFit、GCG Wisconsin Package及びその変異体を含むが、それらに限らない。

40

【0032】

本明細書で使用されるように、「被験体」という用語は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物及び非哺乳動物を含む。いくつかの実施例において、被験体は、ヒトである。

【0033】

当業者は、様々な方法／システムで抗体のCDRを定義する。これらのシステム及び／

50

又は定義は、長年にわたって開発され改善され、且つKabat、Chothia、IMGT、AbM及びContactを含む。Kabat定義は、配列変異性に基づき、且つ一般的に使用されている。Chothia定義は、構造的ループ領域の位置に基づく。IMGTシステムは、可変ドメイン構造内の配列変異性及び位置に基づく。AbM定義は、KabatとChothiaとの間のトレードオフである。Contact定義は、利用可能な抗体結晶構造に対する分析に基づく。例示的なシステムは、KabatとChothiaとの組み合わせである。

【0034】

CD16aのタンパク質及び核酸配列は、Genbankにおいて登録番号P08637（タンパク質）及びX52645（核酸）として報告されており、SWISS-PROTにおいて登録番号CAA36870として報告されている。CD16bのタンパク質及び核酸配列は、Genbankにおいて登録番号O75015（タンパク質）及びX16863（核酸）として報告されており、SWISS-PROTにおいてCAA34753として報告されている。

ヒトCD16aを標的とする抗体（又は抗ヒトCD16a抗体）

【0035】

一態様では、本開示は、単離された抗体又はその抗原結合部分を提供し、該単離された抗体又はその抗原結合部分は、CDR1領域、CDR2領域及びCDR3領域を含有するモノマー可変ドメインを含み、該CDR1領域、CDR2領域及びCDR3領域は、それぞれSEQ ID NO：2、3及び4であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：6、7及び8であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：14、15及び16であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：14、15及び64であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：14、15及び66であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：18、19及び20であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：26、27及び28であるアミノ酸配列、又は該CDR1領域、該CDR2領域及び該CDR3領域のうちのいずれか一つ又は複数に約3つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む。いくつかの実施例において、CDR1領域、CDR2領域及びCDR3領域は、それぞれSEQ ID NO：2、3及び4であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：6、7及び8であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：18、19及び20であるか、もしくはそれぞれSEQ ID NO：26、27及び28であるアミノ酸配列、又は該CDR1領域、該CDR2領域及び該CDR3領域のうちのいずれか一つ又は複数に約3つまでのアミノ酸置換が含まれる変異体を含む。

【0036】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、ヒトCD16aに特異的に結合する。

【0037】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、単ドメイン抗体（sdAb）又はV_HHドメインを含むか又はそれである。

【0038】

いくつかの実施例において、抗体又はその抗原結合部分は、ラクダ科、キメラ、ヒト又はヒト化である。

【0039】

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO：1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO：1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、

42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0040】

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及び52からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

10

【0041】

いくつかの実施例において、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。これらの実施例のうちのいくつかにおいて、モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

【0042】

別の態様では、本開示は、モノマー可変ドメインを含む単離された抗体又はその抗原結合部分を提供し、該モノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 1、5、13、17、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61及び62からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。抗体は、ヒト化抗体であってもよく、且つモノマー可変ドメインは、SEQ ID NO: 42、44、45、47及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでもよい。

30

【0043】

本明細書に記載の抗体又はその抗原結合部分は、モノマー可変ドメインと融合するIgG Fc領域をさらに含んでもよい。例えば、IgG Fc領域は、ヒトIgG4 Fc領域又はマウスIgG1 Fc領域であってもよい。ある実施例において、ヒトIgG4 Fc領域は、SEQ ID NO: 73のアミノ酸配列を含んでもよい。ある実施例において、マウスIgG1 Fc領域は、SEQ ID NO: 74のアミノ酸配列を含んでもよい。

40

【0044】

さらなる態様では、本開示は、二重特異性分子、免疫コンジュゲート（又は抗体薬物コンジュゲート）又はキメラ抗原受容体を提供し、それは、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合部分を含む。

50

【0045】

「二重特異性分子」という用語は、少なくとも一つの他の機能性分子、例えば、別のペプチド又はタンパク質（例えば、別の抗体又は受容体リガンド）に連結される本開示の抗体を指す。二重特異性分子は、少なくとも二つの異なる結合部位又は標的分子を有してもよく、且つ三つ又はそれ以上の特異性を有する分子を含んでもよい。

【0046】

「免疫コンジュゲート」という用語は、本開示の抗体と治療剤とのコンジュゲートを指し、該治療剤は、例えば、細胞毒素、アルキル化剤、DNA副溝結合剤、DNAインターカレーティング剤、DNA架橋剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、核外搬出阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼI又はII阻害剤などである。ADCでは、抗体及び治療剤は、開裂可能なリンカー（例えば、ペプチジル、ジスルフィド）を介してコ

50

ンジュゲートすることができる。

【0047】

「キメラ抗原受容体」又は「CAR」という用語は、確定された特異性を免疫エフェクター細胞（典型的には、T細胞である）に移植し、T細胞機能を増強する操作された受容体を指す。次世代CARは、細胞外結合ドメインを含み、それは、単ドメイン抗体、ヒンジ領域、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメイン（主にCD3-ζの細胞内ドメインであり、それは、一つ又は複数の共刺激ドメインと共に、T細胞活性化シグナルを伝達する主なものである）を含む。CARはさらに、T細胞の増殖、持続性及び抗腫瘍活性を増強する因子、例えば、サイトカイン及び共刺激リガンドを有してもよい。

【0048】

さらなる態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の抗体（又はその抗原結合部分）又は二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体の抗体もしくはその抗原結合部分をコードする核酸分子を提供する。核酸分子を含む発現ベクターを含有する宿主細胞（例えば、CHO細胞又はリンパ球、又は微生物、例えば、大腸菌、及び真菌、例えば、酵母）は、本開示の抗体、好ましくは単ドメイン抗体を産生するために用いられ得る。

【0049】

単ドメイン抗体を調製する方法は記述されている。例えば、Els Pardonら、Nature Protocol, 2014; 9(3): 674を参照されたい。単ドメイン抗体調製の一般的な方法は、CD16aのような目的抗原によるラクダ科種の免疫、免疫動物からのリンパ球回収、cDNAの調製、標準的なクローニングスキームによるファージディスプレイライブラリーの作成、抗原特異的結合物を濃縮するための3〜4ラウンドのファージスクリーニングに関する。多様な単ドメイン抗体ライブラリーは、また多様性を合成によりV_HH足場に導入することによって調製され得る。

【0050】

単ドメイン抗体は、ラクダ科単ドメイン抗体を発現するファージディスプレイライブラリーから単離されてもよい。ファージライブラリーのスクリーニングは、当分野に既知の様々な技術により完成され得る。例えば、CD16aタンパク質の受容体結合ドメインがコーティングされているシェードガイドを用いて数ラウンドのますます厳しくなる選択において溶液パニングを行うことによって、ラクダ科天然単ドメイン抗体ライブラリーにおける、コロナウイルススパイクタンパク質に結合する抗体をスクリーニングしてもよい。単離物は、最初に単ドメイン抗体として発現し、ELISAによって受容体結合ドメインとの結合をスクリーニングしてもよく、且つその後、選択された単離物をクローニングし、IgG4又はIgG1 Fc領域に連結される単ドメイン抗体として発現し、ELISA及び／又はSPRによってCD16aタンパク質との結合及び機能活性を再分析し、CHO哺乳動物細胞系においてトランスフェクトして単ドメイン抗体を発現してもよい。

【0051】

一実施例において、本開示の単ドメイン抗体又はその抗原結合部分をコードするDNAは、標準的な分子生物学技術により得られてもよく、一つ又は複数の発現ベクターに挿入され、遺伝子を転写及び翻訳調節配列に操作可能に連結する。「操作可能に連結される」という用語は、抗体遺伝子をベクターに連結し、ベクターにおける転写及び翻訳制御配列に抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するその所期の機能を発揮させることを意味することが意図されている。「調節配列」という用語は、抗体遺伝子の転写又は翻訳を制御するプロモーター、エンハンサー及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことが意図されている。このような調節配列は、例えば、Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)) に記述されている。哺乳動物宿主細胞の発現のための好ましい調節配列は、哺乳動物細胞における高レベルのタンパク質発現をガイドするウイルス

10

20

30

40

50

エレメント、例えば、サイトメガロウイルスウイルス（CMV）、シミアンウイルス（Simian Virus）40（SV40）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス一次進行プロモーター（AdMLP））及びポリオーマウイルスに由来するプロモーター及び／又はエンハンサーを含む。代替的に、非ウイルス調節配列、例えば、ユビキチンプロモーター又はβ-グロビンプロモーターを用いてもよい。さらに、調節エレメントは、異なる起源の配列、例えば、SRαプロモーター系で構成され、それは、SV40初期プロモーター配列及びヒトT細胞白血病ウイルス1型からの長末端反復配列を含有する（Takebeら、（1988）Mol. Cell. Biol. 8：466-472）。用いられた発現宿主細胞に適応する発現ベクター及び発現制御配列を選択する。

【0052】

10

DNAをコードする抗体を発現ベクターに挿入してもよい。組換え発現ベクターは、シグナルペプチドをコードすることができ、それが、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を促進する。抗体をコードするDNAをベクターにクローニングし、抗体をコードするDNAのアミノ末端にシグナルペプチドをフレーム内で連結してもよい。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチド又は異種シグナルペプチド（即ち、非免疫グロブリン由来のシグナルペプチド）であってもよい。

【0053】

s d A b（又はs d A b-I g G F c）を発現するために、抗体鎖をコードする一つ又は複数の発現ベクターを標準的技術によって宿主細胞にトランスフェクトしてもよい。「トランスフェクション」という異なる形の用語は、外因性DNAを原核又は真核宿主細胞に導入するために一般的に用いられる複数の技術、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラントランスフェクションなどをカバーすることが意図されている。本開示の抗体を発現するための哺乳動物宿主細胞は、HEK293細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO細胞）、NSO骨髓腫細胞、COS細胞及びSP2細胞を含む。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入する場合、宿主細胞を十分な時間培養して、宿主細胞内での抗体の発現を可能にするか、又はより好ましくは、宿主細胞が増殖する培地に抗体を分泌させることを可能にすることによって、抗体を産生する。抗体は、標準タンパク質精製方法を用いて培地から回収され得る。

20

薬物組成物及び治療方法

30

【0054】

別の態様では、本開示は、薬物組成物を提供し、それは、一つ又は複数の本発明の抗体、又は本明細書に記載の二重特異性分子、免疫コンジュゲートもしくはキメラ抗原受容体、及び従来技術による薬学的に許容されるキャリア剤を含む。

【0055】

該組成物は、一つ又は複数の別の薬物有効成分、例えば、別の抗体、薬物、例えば、細胞傷害性薬剤又は抗腫瘍剤を含んでもよい。本発明の薬物組成物はさらに、例えば、別の抗癌剤、別の抗炎症剤などとの併用治療において投与されてもよい。本明細書で使用されるように、「薬学的に許容されるキャリア剤」は、薬学的に許容されるキャリア剤、賦形剤又は安定剤を含む。これらは、生理学的に適合する溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、界面活性剤、増粘剤又は乳化剤、固体粘着剤、分散又は懸濁助剤、溶解度促進剤、着色剤、香味剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、防腐剤、等張剤などを含むが、それらに限らない。適切なキャリア剤の選択は、当業者の知識の範囲内にある。

40

【0056】

該薬物組成物は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、表皮及び他の投与経路に適用され得る。投与経路に応じて、有効成分は、一つの材料でコーティングするか、又は他の方式で一つの材料又は構造にロードすることによって、酸及びそれを不活性化する場合のある他の自然条件の作用から保護される。本明細書で使用する「非経口投与」という語句は、通常、注射による、経腸投与及び局所投与以外の投与モードを指すことが意図され、且

50

つ静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、及び胸骨内の注射と注入を含むが、それらに限らない。代替的に、本発明の抗体は、非経口経路、例えば、局所、経表皮又は経粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経口、膈内、経直腸、舌下又は局所によって投与されてもよい。

【0057】

別の態様では、本開示は、被験体（例えば、ヒト又は非ヒト哺乳動物）の免疫媒介性疾患（例えば、癌）を治療するための方法を提供し、該方法は、治療有効量の本明細書に記載の薬物組成物を被験体に投与することを含む。癌は、副腎癌、膀胱癌、乳癌、結直腸癌、胃癌、神経膠芽腫、腎臓癌、非小細胞肺癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、多発性骨髄腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、腎細胞癌、精巣癌及び子宮癌からなる群から選択されてもよい。

10

【0058】

別の態様では、本開示は、被験体におけるNK細胞の増殖を促進する方法を提供し、該方法は、治療有効量の本明細書に記載の薬物組成物を被験体に投与することを含む。

【0059】

被験体に組成物を投与する場合、用量プロトコルを調整することによって、最適な所望の反応（例えば、治療反応）を提供することができる。被験体、治療される疾患などに基づいて単回ボース又は分割用量を投与することができる。本明細書で使用される用量単位形態は、治療対象被験体の単位用量として適切な物理的離散単位を指す。各単位は所定量の有効成分を含有し、該有効成分は、計算によって、必要な薬物キャリア剤と組み合わせて所望の治療効果をもたらすことができる。徐放性製剤を使用してもよく、この場合に投与頻度を低下させる必要がある。

20

【0060】

本開示の抗体の投与について、用量の範囲は、被験体の体重に対して約0.0001～100mg/kgであってもよく、より一般的には、0.01～5mg/kgである。例えば、用量は、0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重もしくは10mg/kg体重又は1～10mg/kgの範囲内であってもよい。適切な治療プロトコルは、週に一回、約二週間に一回、約三週間に一回、約四週間に一回、約一ヶ月に一回などであってもよい。本発明の抗CD16a抗体の例示的用量プロトコルは、静脈内投与される1mg/kg体重又は3mg/kg体重を含んでもよい。

30

【0061】

「治療有効量」又は本発明のCD16aを標的とする抗体の「治療有効量」は、好ましくは、疾患症状の重症度の低下、疾患の無症候性期間の頻度及び／又は持続時間の増加、疾患の痛みによる損傷もしくは障害の可能性の予防又は低下、又は疾患の進行の抑制又は遅延をもたらす。例えば、腫瘍を有する被験体の治療に対して、「治療有効量」の抗体組成物は、治療されていない被験体に比べて、腫瘍増殖を少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、なおさらに好ましくは少なくとも約80%抑制することができる。

40

例

【0062】

以下の例は、単に本発明的の例示であることを意図するため、いかなる方式で本発明を限定するものと見なされるべきではない。以下の具体例と詳細な記述は、説明として提供されるものであり、限定として提供されるものではない。

例1：抗CD16aラマ単ドメイン抗体（sdAb）の産生
免疫

【0063】

現行の動物福祉法に従い、組換えヒトCD16a-Hisタンパク質（Acro Bi

50

o s y s t e m s、カタログ番号：C D A - H 5 2 S 1) を用いてラマを免疫した。免疫に対して、抗原をP B S 溶液中の形態で投与するか、又は抗原をC F A (完全フロイントアジュバント、初回免疫) 又はI F A (不完全フロイントアジュバント、強化免疫) とのエマルジョンとして製剤化した。抗原を頸部で皮下投与した。動物は、6 回のエマルジョン注射を受け、C F A エマルジョン中の抗原2 0 0 μ gで行った初回免疫、その後にI F A エマルジョン中の抗原1 0 0 μ gを用いて1 週間の間隔で行った3 回の強化免疫、その後にI F A エマルジョン中の抗原5 0 μ gを用いて1 週間の間隔で行った2 回の注射を含む。複数ラウンドの免疫後に、1 0 0 m l の血液試料を採集した。末梢血リンパ球 (P B L) を、ラマ重鎖抗体 (H C A b) の遺伝子供給源として勾配遠心分離によって血液試料から単離した。A F M 1 3 からの、C D 1 6 a を標的とする可変断片 (特許番号：U S 9, 0 3 5, 0 2 6 B 2、A f f i r m e d G M B H、ドイツ) を陽性対照 (及び基準抗体) としてヒトI g G 4 又はマウスI g G 1 形態に組み込み、正常なヒトI g G 4 又はマウスI g G 1 をそれぞれアイソタイプ対照とした。

10

ファージディスプレイライブラリーの構築

【0 0 6 4】

メーカーのプロトコルに従って、T R I Z O L 試薬 (T h e r m o F i s h e r、カタログ番号1 5 5 9 6 0 2 6) を用いて、単離されたリンパ球から全R N A を抽出し、それをR T - P C R の出発材料として用いることによって、s d A b をコードする遺伝子断片を増殖させた。遺伝子増殖に対して、メーカーのプロトコルに従って、P R I M E S C R I P T 第1 鎖c D N A を用いてキット (T a k a r a、カタログ番号6 1 1 0 A) を合成し、オリゴ (d T) _{2 0} プライマーを用いて、単離されたR N A をc D N A に逆転写した。6 個のフォワード及び2 個のリバース特異性縮重プライマーをデザインして、V_HH 断片を増殖させた。

20

【0 0 6 5】

二段階P C R 方法によってV_HH 断片の可変領域を増殖させた。一回目のP C R のD N A 生成物を二回目のP C R でテンプレートとして用いた。V_HH P C R 断片を含有する増殖した第2 のP C R 生成物に対してゲル精製及び酵素消化を行い、その後ファージミドプラスミドに挿入した。エレクトロポレーションにより組換えプラスミドを大腸菌細胞に形質転換し、サイズが1 $\times$ 1 0⁹ より大きいファージディスプレイライブラリーを作成した。標準的プロトコルに基づいてライブラリーファージを調製し、濾過し滅菌した後に- 8 0 $^{\circ}$ C で備蓄品として保存した。

30

ファージディスプレイのパニング

【0 0 6 6】

ヒトC D 1 6 a 細胞を過剰発現するC H O - K 1 細胞 (A T C C、カタログ番号：C C L - 6 1) (G e n s c r i p t により構築) を用いて、構築されたファージライブラリーをスクリーニングし、又はまずヒトC D 1 6 b 細胞を過剰発現するC H O - K 1 細胞 (G e n s c r i p t により構築) を用いて逆スクリーニングを行い、そしてG e n S c r i p t により開発された標準手順に従って、ヒトC D 1 6 a を過剰発現するC H O - K 1 細胞を用いてパニングを行った。少なくとも2 ラウンドの選択を行い、各選択が出力した濃縮因子 (対照に対する、溶出液に存在するファージの数)、多様性及びC D 1 6 a 陽性C D 1 6 b 陰性又は弱クローンのパーセントを分析した。

40

【0 0 6 7】

これらのパラメータに基づいて、さらなるスクリーニングのために最適な選択クローンを選択し、ハイスループットスクリーニングのためにそれをライブラリーとして可溶性発現ベクターにサブクローニングした。s d A b コード配列を有するリーディングフレームにおいて、ベクターがC 末端H i s タグをコードした。コロニーを選択し9 6 ウェル深型プレート (1 m l 体積) で成長させ、且つI P T G 及び0 . 1 % T r i t o n を添加することによって上清におけるs d A b 発現を誘導した。酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) によって上清をスクリーニングした。簡単に言えば、それぞれ0 . 5 μ g / m l C D 1 6 a 及びC D 1 6 b タンパク質で9 6 ウェルプレートをコーティングし、4 $^{\circ}$ C で1

50

6時間インキュベートし、そして3% MPBSでブロッキングした。各ウェルに50 μ l上清を添加することによって一次抗体インキュベートを行い、プレートを37°Cで1時間インキュベートした。そして、100 μ l抗V_HH二次抗体（Genscript、カタログ番号：A01861）を各ウェルにピペティングした。そして、プレートを室温（RT）で60minインキュベートした。0.05% PBSTで洗浄した後、各ウェルに100 μ l TMBを添加した。そして、プレートをRTで15minインキュベートし、且つ50 μ l 1M HCLを添加して反応を終了させた。450nm位置でプレートを読み取った。

s d A b - F c 融合タンパク質の産生

【0068】

抗CD16a s d A bとヒトIgG4（又はマウスIgG1）Fc領域を融合させることによって抗CD16a s d A b - F c 融合タンパク質コンストラクトを産生した。CHO-3E7細胞の瞬時的発現のために、コンストラクトの大量調製（maxiprep）を調製した。タンパク質Aアガロース樹脂を含有するカラムクロマトグラフィーによって、発現した抗CD16a s d A b - F c 融合タンパク質を精製した。22個の分子を産生した。

例2：抗CD16a s d A bのインビトロ特徴づけ

CD16aに対する抗CD16a s d A bの特異的親和性

【0069】

以上に記載したように、ヒトCD16は、CD16a及びCD16bという二つのサブタイプで発現することができ、それらは、高度に相同であり、それらの細胞外免疫グロブリン結合領域に96%の配列同一性を有する。なお、CD16bは、可溶性受容体として血清に存在してもよく、抗体に結合した後、インビボで免疫複合体を形成することによって副作用を引き起こし得る。CD16a特異性抗体は、疾患関連細胞に対する二重特異性又は多重特異性抗体の構築に特に有用である。この場合に、抗体は、主にNK細胞を動員し、且つサイクルの可溶性CD16bと結合するか、又は好中球もしくは活性化された好酸球に結合してNK細胞結合から移されることはない。

【0070】

CD16bではなくヒトCD16aに対する22種のs d A b結合特異性を確定するために、ヒトCD16a（Acro Biosystems、カタログ番号：CDA-H52S1）又はCD16b（Acro Biosystems、カタログ番号：CDB-H5227）をELISAプレート（0.5 μ g/ml、100 μ l）に4°Cで一晩プレコーティングした。翌日、ウェルを3倍連続希釈されたs d A b融合タンパク質（hIgG4 Fc領域を有し、SEQ ID NO：73）（初期濃度が1.0 μ g/mlである）と共にインキュベートし、そしてHRPコンジュゲーションヤギ抗ヒトIgG（H+L）（Rockland）と共にインキュベートして、基質TMB発色反応を行った。450nm位置の光密度リードを用いて、結合を定量した。ヒトCD16aに対して特異的親和性を示すが、CD16bに対して親和性を示さないか又は無視できるほど低い親和性を有するs d A bを選択してさらにスクリーニングした。結果（図1A-1、図1A-2、図2A-1、図2A-2）に基づいて、合計7個のs d A b分子、即ちAR8804、AR8820、AR8776、AR8875、AR8866、AR8887、AR8861（SEQ ID NO：1、5、9、13、17、21、25）を選択してさらに検証した。そして、これらの選択されたリーダー配列を、さらなる研究のためにマウスIgG1 Fcと融合させた。

例3：s d A bのNK細胞傷害性誘発効果

【0071】

該部分では、AR8776、AR8804、AR8820、AR8861、AR8866、AR8875及びAR8887 s d A bをマウスIgG1 Fc形態（SEQ ID NO：74）に再連結し、CD16aに対する親和性特異性をELISAにより検証した。簡単に言えば、CD16a結合アッセイに対して、ヒトCD16a（Acro B

10

20

30

40

50

i o s y s t e m s、カタログ番号：C D A - H 5 2 S 1) を E L I S A プレート (1 μ g / m l、100 μ l) に 4℃で一晩プレコーティングした。翌日、ウェルを3倍連続希釈された s d A b 融合タンパク質 (m I g G 1 F c を有する) (初期濃度が 1.0 μ g / m l である) と共にインキュベートし、そして H R P コンジュゲーションヤギ抗マウス I g G (H + L) (R o c k l a n d、カタログ番号：610-103-121) と共にインキュベートし、基質 T M B 発色反応を行った。C D 16 b 結合アッセイに対して、C D 16 b (A c r o B i o s y s t e m s、カタログ番号：C D B - H 5 2 2 7) を E L I S A プレート (1 μ g / m l、100 μ l) に 4℃で一晩プレコーティングした。翌日、ウェルを単回用量 1.0 μ g / m l の s d A b 融合タンパク質 (m I g G 1 F c を有する) と共にインキュベートし、そして H R P コンジュゲーションヤギ抗マウス I g G (H + L) (R o c k l a n d、カタログ番号：610-103-121) と共にインキュベートし、基質 T M B 発色反応を行った。再連結された分子は、C D 16 a に対する親和性特異性を保持した (図 2 B - 1、図 2 B - 2)。A F M - C D 16 a - m I g G 1 (C D 16 a - m L C K - I g G 1 又は A F M 13 - C D 16 a - m I g G 1 と呼ばれる) は基準対照試料として用いられたが、マウス I g G はアイソタイプ対照として用いられた。11 H 1 D 3 は、ヒト C D 16 a に対する内部 m A b - マウス I g G 1 抗体であり、ヒト C D 16 b に対して高い親和性を有すると証明され、本実験において陽性試料として用いられた。E L I S A 実験後にリバーサ A D C C アッセイを行うことによって、これらの分子が N K 細胞の細胞傷害性を誘発する強度を測定した。簡単に言えば、10,000 個のヒト N K - 9 2 1 5 8 V / V 細胞を、5 μ g / m l s d A b を用いて前処理されたマウス P 8 1 5 標的細胞 (S a i l y B i o、上海) と 5 : 1 の E / T 比で 4 時間共培養した。そして、L D H 細胞傷害性キット (R o c h e) を用いて、特異的開裂のパーセントを計算した。A F M - C D 16 a - m I g G 1 (C D 16 a - m L C K - I g G 1 と呼ばれる) は基準対照試料として用いられたが、マウス I g G はアイソタイプ対照として用いられた。結果によると、A R 8 8 8 7 を除いて、全ての s d A b は、いずれも顕著な細胞傷害性誘発活性を示し、ここで、分子 A R 8 8 6 1、A R 8 8 6 6 及び A R 8 8 7 5 は、基準抗体よりも優れた細胞傷害性誘発活性を示した (図 3)。そのため、A R 8 8 0 4、A R 8 8 2 0、A R 8 8 6 1、A R 8 8 6 6 及び A R 8 8 7 5 分子を選択してヒト化を行った。

例 4 : ヒト化抗体の産生及び分析

候補抗体のヒト化デザイン

【0072】

抗体の機能アッセイにおける効果及びその可変ドメイン配列に基づいて、C D R、H V ループ及び F R を分析し、相同性モデリングを行うことによって、A R 8 8 0 4、A R 8 8 2 0、A R 8 8 6 1、A R 8 8 6 6 及び A R 8 8 7 5 の s d A b のモデリング構造を得た。フレームワーク残基の溶媒接触表面積を計算した。結果に基づいて、埋め込まれたフレームワーク残基 (即ち溶媒接触表面積 < 15%) を同定した。いくつかの V H のヒト受容体を選択し、それらは、ラマ対照物と最も高い配列の同一性を有する。ラマ抗体の C D R をヒト受容体フレームワーク上に直接移植することによって、移植抗体の配列を得た。開発可能性評価によって、移植配列における、脱アミド、異性化酸化及びグリコシル化などを含む翻訳後修飾及び化学分解を分析した。P T M ホットポイント、例えば、N - グリコシル化部位、異常なプロリン残基、脱アミド部位、異性化部位、酸化部位及びペアリングされていないシステイン残基などを同定し、それらは、移植抗体の結合活性及び調製可能性に影響を及ぼし得る。ヒト化抗体をコードする D N A 配列を合成した。抗体特徴を比較して最適な候補抗体を選択した。これらのヒト化分子の産生に成功した。

ヒト化抗体

【0073】

ヒト化抗体の産生について、本発明者らは、ヒト化抗 C D 16 a s d A b をヒト I g G 4 (又はマウス I g G 1) F c 領域の N 末端に融合させることによって、抗 C D 16 a s d A b - F c 融合タンパク質を産生した。各抗 C D 16 a s d A b - F c 融合タンパ

ク質を発現するDNA配列をpTT5ベクターにおけるEcoRIとHindIII制限部位との間に挿入した。37℃及び100rpm下で、発現プラスミドによりトランスフェクトされたこれらのCHO-3E7細胞を6に日間培養した。上清部分を遠心分離によって収集し、且つタンパク質Aカラムによってタンパク質を精製した。

ヒト化抗体の特異的結合の親和性分析ELISA

【0074】

上記のように、CD16a特異性抗体は、疾患関連細胞に対する二重特異性又は多重特異性抗体の構築に特に有用である。ELISAによってヒト化sdAbのタンパク質結合特異性を測定するために、精製された誘導された41種のヒト化sdAb-mIgG1Fc融合タンパク質をELISAプレート(0.5µg/ml、100µl)に4℃で一晩プレコーティングした。翌日、ウェルを1.0µg/mlの一次抗体と共にインキュベートし、そしてHRPコンジュゲーションヤギ抗マウスIgG(H+L)(Rockland、カタログ番号:610-103-121)と共にインキュベートし、基質TMB発色反応を行った。450nm位置の光密度リードを用いて、抗体-CD16a及びCD16b結合(図4A-4B、図5A-5B)を定量し、CD16aに対して特異的親和性を有する候補物を選択して、さらなるスクリーニングを行った。AFM-CD16a-mIgG1は基準対照試料として用いられたが、マウスIgGはアイソタイプ対照として用いられた。

【0075】

ヒトCD16aに対して顕著な親和性を有するが、ヒトCD16bに対して親和性を示さないか又は無視できるほど低い親和性を有する合計34種のヒト化分子を選択して、FACSによってさらに確認した。簡単に言えば、sdAb生成物の細胞表面CD16a結合EC₅₀を測定するために、ヒトCD16aを発現するHEK293細胞(Genscriptにより構築)を収穫し、連続希釈された抗CD16a sdAb(最大濃度:100nM、3倍希釈)と共にインキュベートし、そして蛍光団(iFluor 647)により標識されたヤギ抗マウスIgG(H+L)二次抗体(Jackson immunoresearch、カタログ番号:115-605-062)と共にインキュベートした。そしてフローサイトメトリーで試料を分析した。GraphPad Prism v6.02ソフトウェアを用いて生データをプロットし、4パラメータベストフィット値プログラムでEC₅₀を分析した。AFM-CD16a-mIgG1(CD16a-mIgG1)は基準対照試料として用いられたが、マウスIgGはアイソタイプ対照として用いられた。結果(図6A/6B/7A/7B/8A/8B/9A/9B/10A/10B)は、選択された分子の親和性特異性を証明した。しかしながら、分子AR8866からの全ての誘導体(合計10個)は、他の親分子からのものよりもはるかに弱い親和性を示した。

ヒト化sdAbのNK細胞傷害性誘発効果

【0076】

以上に記載したように、リバーサADCCアッセイによって、ヒト化sdAbがNK細胞の細胞傷害性を誘発する強度を測定した。簡単に言えば、10,000個のヒトNK-92 158V/V細胞を、0.008µg/ml sdAb-mIgG1 Fc融合タンパク質(pTT5ヒト化sdAb-mIgG1Fc)を用いて前処理されたマウスP815標的細胞(SaileyBio、上海)と5:1のE/T比で4時間共培養した。そして、LDH細胞傷害性キット(Roche)を用いて、特異的開裂のパーセントを計算した。AFM13-CD16a-mIgG1は基準対照として用いられたが、マウスIgGはアイソタイプ対照として用いられた。図11A及び図11Bに示すように、結果によると、16種の分子は、pTT5-AR8861-1.1mIgG1Fc、pTT5-AR8861-1.2mIgG1Fc、pTT5-AR8861-2.1mIgG1Fc、pTT5-AR8861-2.2mIgG1Fc、pTT5-AR8861-1.3mIgG1Fc、pTT5-AR8861-4.1mIgG1Fc、pTT5-AR8861-4.2mIgG1Fc、pTT5-AR8861-5.1mIgG1Fc、pTT5-

AR8861-5. 2mIgG1Fc、pTT5-AR8861-6mIgG1Fc、pTT5-AR8804-3. 1mIgG1Fc、pTT5-AR8804-3. 3mIgG1Fc、pTT5-AR8804-1. 3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1. 1mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1. 3mIgG1Fc及びpTT5-AR8820-3. 1mIgG1Fcを含み、NK細胞の細胞傷害性を誘発するのに顕著な効果を示した(図11A/11B)。

【0077】

インビトロ活性をさらに証明するために、そのうちのいくつかの抗ヒトCD16a sdAbリーダー配列を選択して、リバースADCCバイオアッセイの用量依存性応答を行った。簡単に言えば、10,000個のヒトNK-92 158V/V細胞を、5倍連続希釈された試料(初期濃度1.0µg/mlから希釈)を用いて前処理されたマウスP815標的細胞(SailyBio、上海)と5:1のE/T比で4時間共培養した。そして、LDH細胞傷害性キット(Roche)を用いて、特異的開裂のパーセントを計算した。図12に示すように、選択されたリーダー配列pTT5-AR8804-3. 1mIgG1Fc、pTT5-AR8804-3. 3mIgG1Fc及びpTT5-AR8820-1. 3mIgG1Fcは、AFM13-CD16a-mIgG1の基準抗体よりはるかに多くの活性を示した。

抗CD16aヒト化抗体及びカニクイザルCD16aタンパク質の種間反応

【0078】

抗体生成物の交差反応を確定するために、カニクイザルCD16aを発現するHEK293細胞(Genscriptにより構築)を収穫し、それぞれ連続希釈された抗CD16aヒト化sdAb-mIgG1Fc(最大濃度:100nM、3倍希釈)と共にインキュベートし、そして蛍光団(iFluor 647)により標識されたヤギ抗マウスIgG(H+L)二次抗体(Jackson immunoresearch、カタログ番号:115-605-062)と共にインキュベートした。そしてフローサイトメトリーで試料を分析した。GraphPad Prism v6.02ソフトウェアを用いて生データをプロットし、4パラメータベストフィット値プログラムでEC50を分析した。pTT5-AR8804-3. 2mIgG1Fc、pTT5-AR8804-3. 3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1. 1mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1. 2mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1. 3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-2. 1mIgG1Fc、pTT5-AR8820-2. 3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-3. 1mIgG1Fc及びpTT5-AR8820-3. 3mIgG1Fcの分子は、カニクイザルCD16aタンパク質との良好な交差反応を示した(図13)。

配列表

下線が付けられているアミノ酸配列はそれぞれCDR1、CDR2及びCDR3である。

ラクダ科sdAb

> AR8804

AVQLVDSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQAPGKERELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNAKNTVLLQMNSLEPEDTAIYYCNTGNFNTYTRRYSSPSETWGGQTQVTVSS(SEQ ID NO:1)

AR8804のCDR1:RYAMA(SEQ ID NO:2)

AR8804のCDR2:VVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNAKNTVLL

AR8804のCDR3:GNFNTYTRRYSSPSET(SEQ ID NO:4)

> AR8820

QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQGPGKERELVAVVRITGSPIYADFVGGRFTISRDNAKSTVLL

QMNSLKPEDTAIYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQTQVT
VSS (SEQ ID NO: 5)
AR88200CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)
AR88200CDR2: VVRITGSP¹YADFVGG (SEQ ID NO: 7)
AR88200CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID NO: 8)
> AR8776
AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA
PGKGLEWVSSSINRGGSITNYADSVKGRFAISRDNAKNTIY
LQMNNLRPEDTAQYSCARGDSTYSRLSAAYRGQGTQVTVS
S (SEQ ID NO: 9) 10
AR87760CDR1: NYAMS (SEQ ID NO: 10)
AR87760CDR2: SINRGGGSITNYADSVKGR (SEQ ID NO:
11)
AR87760CDR3: GDSTYSRLSAAY (SEQ ID NO: 12)
> AR8875
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGSITSYADSVKGRFAISRDNAKNTMY
LQMNNLRPEDTARYVCARGDSTYSRLTAAYRGQGTQVTVS
S (SEQ ID NO: 13)
AR87750CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14) 20
AR87750CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGR (SEQ ID NO:
15)
AR87750CDR3: GDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 16)
> AR8866
QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNTLW
LQLNALKPEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLRGQGTQVTVS
S (SEQ ID NO: 17)
AR88660CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR88660CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGR (SEQ ID NO: 30
19)
AR88660CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8887
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGFLYYYSIGWFRQAPG
KEREWVSCISRSGAGTSYANSVKGRSTISRDNDKNTVYLG
MNSLKSEDTAVYYCARRATSSCTATMTRGQYDYWGQGTQV
TVSS (SEQ ID NO: 21)
AR88870CDR1: YSIG (SEQ ID NO: 22)
AR88870CDR2: CISRSGAGTSYANSVKGR (SEQ ID NO: 40
23)
AR88870CDR3: RATSSCTATMTRGQYDY (SEQ ID NO:
24)
> AR8861
AVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNTLW
LQLNALKPEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLRGQGTQVTVS
S (SEQ ID NO: 25)
AR88610CDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR88610CDR2: DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID NO:
27)

10

20

30

40

50

AR8861のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

以下はヒト化s d A bである

> AR8861-1.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKGNRRTSMLSGTLWGQG GTLVTVS
S (SEQ ID NO:29)

AR8861-1.1のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-1.1のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO:27)

AR8861-1.1のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

> AR8861-1.2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQG GTLVTVS
S (SEQ ID NO:30)

AR8861-1.2のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-1.2のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO:27)

AR8861-1.2のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

> AR8861-2.1

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRTSMLSGTLWGQG GTLVTVS
S (SEQ ID NO:31)

AR8861-2.1のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-2.1のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
NO:27)

AR8861-2.1のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

> AR8861-2.2

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQG GTLVTVS
S (SEQ ID NO:32)

AR8861-2.2のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-2.2のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
NO:27)

AR8861-2.2のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

> AR8861-3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLVWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQG GTLVTVS
S (SEQ ID NO:33)

AR8861-3のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-3のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
O:27)

10

20

30

40

50

AR8861-3のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)
> AR8861~4.1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRTSMLSGTLWGQGGLTLVTVS
S (SEQ ID NO:34)
AR8861~4.1のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)
AR8861~4.1のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID
NO:27)
AR8861~4.1のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28) 10
> AR8861~4.2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNANKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLTLVTVS
S (SEQ ID NO:35)
AR8861~4.2のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)
AR8861~4.2のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID
NO:27)
AR8861~4.2のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28) 20
> AR8861-5.1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNANKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRTSMLSGTLWGQGGLTLVTVS
S (SEQ ID NO:36)
AR8861-5.1のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)
AR8861-5.1のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID
NO:27)
AR8861-5.1のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28) 30
> AR8861-5.2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNANKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLTLVTVS
S (SEQ ID NO:37)
AR8861-5.2のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)
AR8861-5.2のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID
NO:27)
AR8861-5.2のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28) 40
> AR8861-6
QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVADISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNANKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLTLVTVS
S (SEQ ID NO:38)
AR8861-6のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)
AR8861-6のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKGR (SEQ ID N
O:27)
AR8861-6のCDR3:GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28) 50

> AR8804-1.1
EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 39)
AR8804-1.1 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)
AR8804-1.1 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)
AR8804-1.1 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4) 10

> AR8804-1.3
EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 40)
AR8804-1.3 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)
AR8804-1.3 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)
AR8804-1.3 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4) 20

> AR8804-2.3
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWVRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNAKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 41)
AR8804-2.3 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)
AR8804-2.3 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)
AR8804-2.3 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4) 30

> AR8804-3.1
QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 42)
AR8804-3.1 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)
AR8804-3.1 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)
AR8804-3.1 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4) 40

> AR8804-3.2
QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 43)
AR8804-3.2 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)
AR8804-3.2 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)
AR8804-3.2 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4) 50

> AR8804-3.3

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGWGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 44)

AR8804-3.3のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-3.3のCDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-3.3のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

10

> AR8820-1.1

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGSPIYADFVGGGRFTISRDN
SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGWGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 45)

AR8820-1.1のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1.1のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1.1のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

20

> AR8820-1.2

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVRITGSPIYADFVGGGRFTISRDN
SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGWGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 46)

AR8820-1.2のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1.2のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1.2のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

30

> AR8820-1.3

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGSPIYADFVGGGRFTISRDN
SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGWGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 47)

AR8820-1.3のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1.3のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1.3のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

40

> AR8820-2.1

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVRITGSPIYADFVGGGRFTISRDN
SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGWGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 48)

AR8820-2.1のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-2.1のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-2.1のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

50

> AR8820-2.3

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVRITGSPIIYADFVGGGRFTISRDN SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNRGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 49)

AR8820-2.3のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-2.3のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-2.3のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

10

> AR8820-3.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGSPIIYADFVGGGRFTISRDN AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 50)

AR8820-3.1のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3.1のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-3.1のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

20

> AR8820-3.2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVRITGSPIIYADFVGGGRFTISRDN AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 51)

AR8820-3.2のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3.2のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-3.2のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

30

> AR8820-3.3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGSPIIYADFVGGGRFTISRDN AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 52)

AR8820-3.3のCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3.3のCDR2: VVRITGIPIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-3.3のCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

40

> AR8866-1.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKGNRRNSMLSGTLWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 53)

AR8866-1.1のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-1.1のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKG (SEQ ID
NO: 19)

AR8866-1.1のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 2
0)

50

> AR8866-1.2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 54)
AR8866-1.2のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR8866-1.2のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID
NO: 19)
AR8866-1.2のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8866-2.1
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 55)
AR8866-2.1のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR8866-2.1のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID
NO: 19)
AR8866-2.1のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8866-2.2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 56)
AR8866-2.2のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR8866-2.2のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID
NO: 19)
AR8866-2.2のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8866-3
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLVWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 57)
AR8866-3のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR8866-3のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID N
O: 19)
AR8866-3のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8866-4.1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 58)
AR8866-4.1のCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)
AR8866-4.1のCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID
NO: 19)
AR8866-4.1のCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)
> AR8866-4.2

10

20

30

40

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 59)

AR8866-4. 2^oCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-4. 2^oCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 19)

AR8866-4. 2^oCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-5. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 60)

AR8866-5. 1^oCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-5. 1^oCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 19)

AR8866-5. 1^oCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-5. 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 61)

AR8866-5. 2^oCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-5. 2^oCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 19)

AR8866-5. 2^oCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-6

QVQLVESGGGVVQPGGRSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVADDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 62)

AR8866-6^oCDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-6^oCDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 19)

AR8866-6^oCDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8875-1. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLVWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNAKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 63)

AR8875-1. 1^oCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-1. 1^oCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 15)

AR8875-1. 1^oCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)

> AR8875-1. 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA

10

20

30

40

50

PGKGLVWVSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSDSTYSRLTAAYWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 65)

AR8875-1. 2 ϕ CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-1. 2 ϕ CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO: 15)

AR8775-1. 2 ϕ CDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 6
6)

> AR8875-2

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 67)

AR8875-2 ϕ CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-2 ϕ CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN
O: 15)

AR8775-2 ϕ CDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)

> AR8875-3. 2

EVQLVES GGGGLVKP GGS LRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSDSTYSRLTAAYWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 68)

AR8875-3. 2 ϕ CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-3. 2 ϕ CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN
NO: 15)

AR8875-3. 2 ϕ CDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 6
6)

> AR8875-4. 1

EVQLVES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 69)

AR8875-4. 1 ϕ CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-4. 1 ϕ CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN
NO: 15)

AR8875-4. 1 ϕ CDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 6
4)

> AR8875-4. 2

EVQLVES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSDSTYSRLTAAYWGQGT LVTVS
S (SEQ ID NO: 70)

AR8875-4. 2 ϕ CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-4. 2 ϕ CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN
NO: 15)

AR8875-4. 2 ϕ CDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 6
6)

> AR8875-5

QVQLVES GGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVASIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN SKNTLY

10

20

30

40

50

LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 71)

AR8875-5のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-5のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)

AR8875-5のCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)

> AR8875-6

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNACKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCARADSTYSRLTAAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72)

10

AR8875-6のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-6のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)

AR8875-6のCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)

ヒトIgG4 Fc

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
TYRVVSVLTVQLHWDWLNQGEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 73)

20

マウスIgG1 Fc

VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVT
CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTF
RSVSELPIMHQDWLNQGEYKCKRVNSAAFPAPIEKTISKTK
GRPKAPQVYTIPTPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE
WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAG
NTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO: 74)

30

40

50

【図面】
【図 1 A】

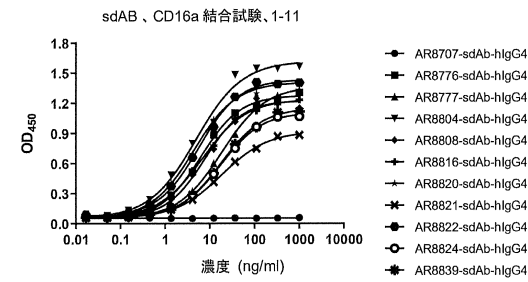


図1A-1

【図 2 A】

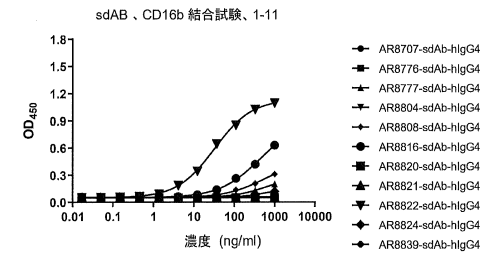


図2A-1

10

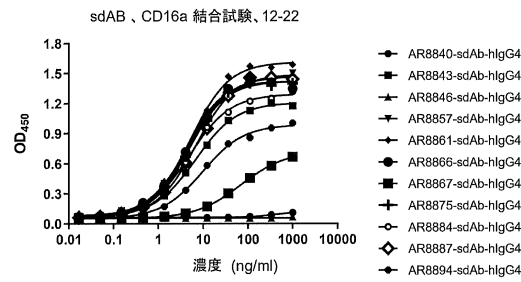


図1A-2

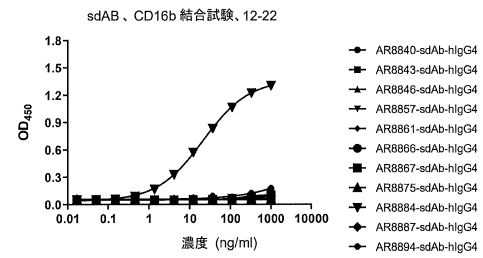


図2A-2

20

30

40

50

【図 6】

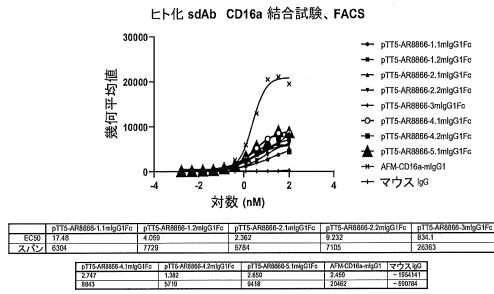


図6A

【図 7】

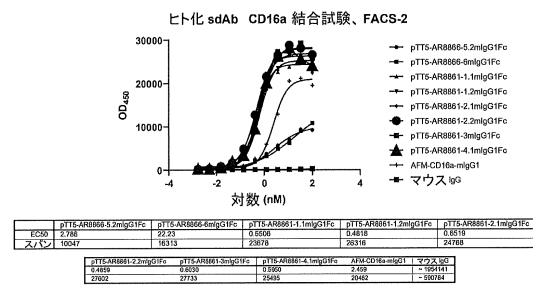


図7A

10

ヒト化 sdAb CD16b 結合試験、FACS

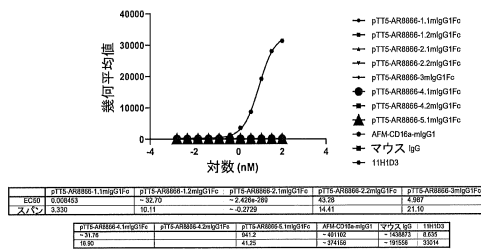


図6B

ヒト化 sdAb CD16b 結合試験、FACS-2

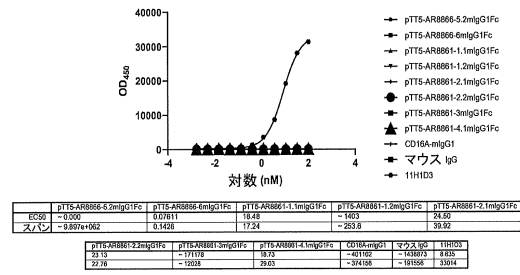


図7B

20

【図 8】

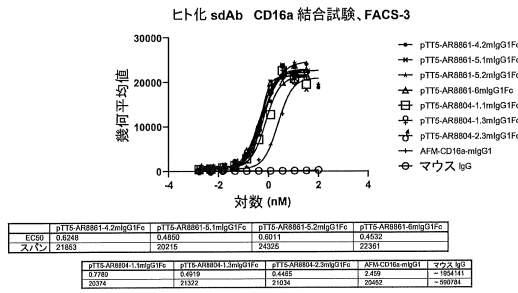


図8A

【図 9】

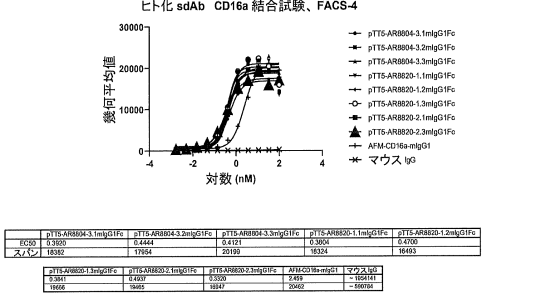


図9A

30

ヒト化 sdAb CD16b 結合試験、FACS-3

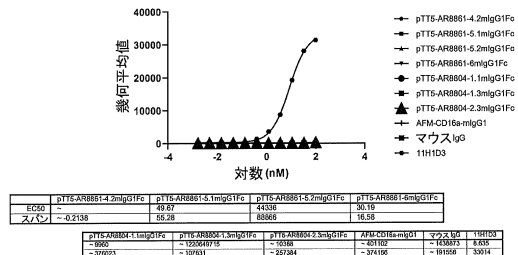


図8B

ヒト化 sdAb CD16b 結合試験、FACS-4

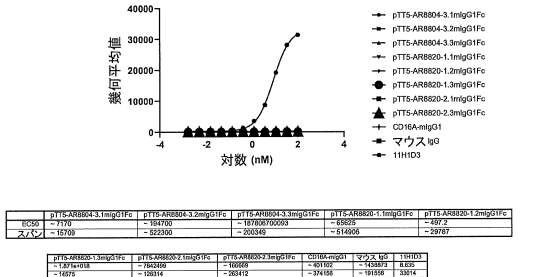


図9B

40

50

【図 1 0】

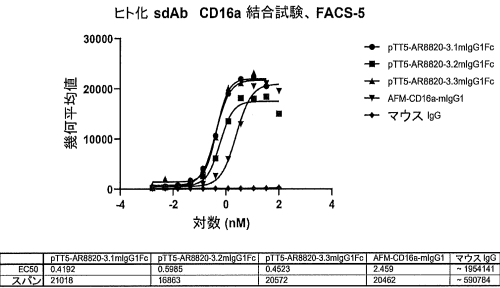


図 10A

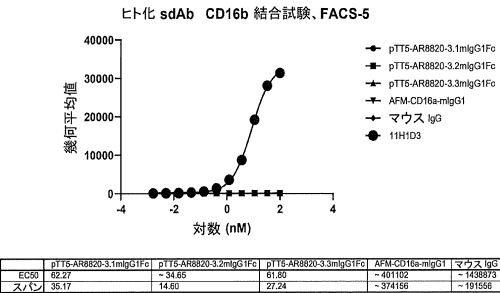


図 10B

【図 1 1】

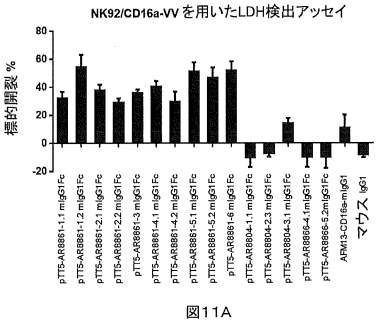


図 11A

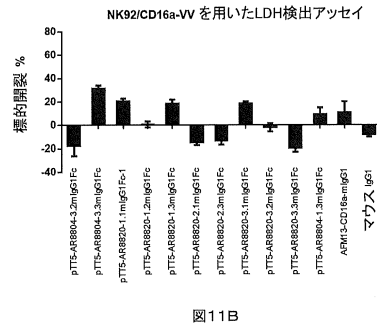


図 11B

【図 1 2】

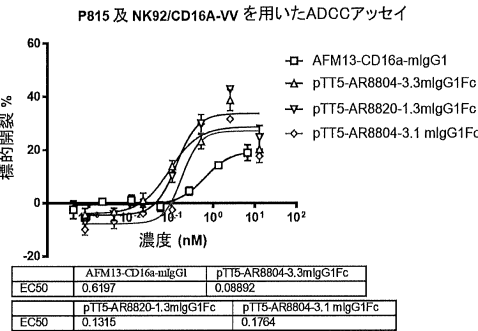


図 12

【図 1 3】

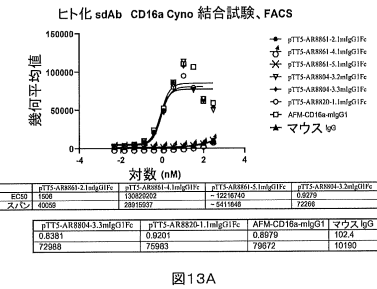


図 13A

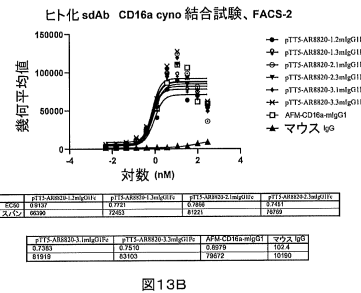


図 13B

【配列表】

2024532886000001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年2月28日(2024.2.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

抗体生成物の交差反応を確定するために、カニクイザルCD16aを発現するHEK293細胞(Genscriptにより構築)を収穫し、それぞれ連続希釈された抗CD16aヒト化sdAb-mIgG1Fc(最大濃度:100nM、3倍希釈)と共にインキュベートし、そして蛍光団(iFluor 647)により標識されたヤギ抗マウスIgG(H+L)二次抗体(Jackson immuno research、カタログ番号:115-605-062)と共にインキュベートした。そしてフローサイトメトリーで試料を分析した。GraphPad Prism v6.02ソフトウェアを用いて生データをプロットし、4パラメータベストフィット値プログラムでEC₅₀を分析した。pTT5-AR8804-3.2mIgG1Fc、pTT5-AR8804-3.3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1.1mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1.2mIgG1Fc、pTT5-AR8820-1.3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-2.1mIgG1Fc、pTT5-AR8820-2.3mIgG1Fc、pTT5-AR8820-3.1mIgG1Fc及びpTT5-AR8820-3.3mIgG1Fcの分子は、カニクイザルCD16aタンパク質との良好な交差反応を示した(図13)。

10

20

配列表

下線が付けられているアミノ酸配列はそれぞれCDR1、CDR2及びCDR3である。

ラクダ科sdAb

> AR8804

AVQLVDSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQAPGKERELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNAKNTVLLQMNSLEPEDTAIYYCNTGNFNTYTRRYSSPSETWGGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:1)

30

AR8804のCDR1:RYAMA(SEQ ID NO:2)

AR8804のCDR2:VVRITGSPIYADFVGG(SEQ ID NO:3)

AR8804のCDR3:GNFNTYTRRYSSPSET(SEQ ID NO:4)

> AR8820

QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSISRYAMAWYRQGPGKERELVAVVRITGSPIYADFVGGGRFTISRDNAKSTVLLQMNSLKPEDTAIYYCNTGNFNTYTRRYSSPSETWGGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:5)

40

AR8820のCDR1:RYAMA(SEQ ID NO:6)

AR8820のCDR2:VVRITGSPIYADFVGG(SEQ ID NO:7)

AR8820のCDR3:GNFNTYTRRYSSPSET(SEQ ID NO:8)

> AR8776

AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSSINRGGSITNYADSVKGRFAISRDNAKNTIYLQMNNLRPEDTAQYSCARGDSTYSRLSAAYRGQGTQVTVS(SEQ ID NO:9)

AR8776のCDR1:NYAMS(SEQ ID NO:10)

AR8776のCDR2:SINRGGSITNYADSVKGG(SEQ ID NO:

50

11)

AR8776のCDR3:GDSTYSRLSAAY (SEQ ID NO:12)

> AR8875

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGSSITSYADSVKGRFAISRDNNAKNTMY
LQMNNLRPEDTARYVCARGDSTYSRLTAAYRGQGQTQVTVS
S (SEQ ID NO:13)

AR8775のCDR1:NYAMT (SEQ ID NO:14)

AR8775のCDR2:SIDRGGSSITSYADSVKG (SEQ ID NO:15)

AR8775のCDR3:GDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO:16)

> AR8866

QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDNNAKNTLW
LQLNALKPEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLRGQGQTQVTVS
S (SEQ ID NO:17)

AR8866のCDR1:VWTMS (SEQ ID NO:18)

AR8866のCDR2:DISHSGIYTTYADSVKG (SEQ ID NO:19)

AR8866のCDR3:GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO:20)

> AR8887

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGFLYYSIGWFRQAPG
KEREWVSCISRSGAGTSYANSVKGRSTISRDNDKNTVYLV
MNSLKSEDTAVYYCARRATSSCTATMTRGQYDYWGQGQTQV
TVSS (SEQ ID NO:21)

AR8887のCDR1:YSIG (SEQ ID NO:22)

AR8887のCDR2:CISRSGAGTSYANSVKG (SEQ ID NO:23)

AR8887のCDR3:RATSSCTATMTRGQYDY (SEQ ID NO:24)

> AR8861

AVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNNAKNTLW
LQLNALKPEDTAVYYCAQGNRRRTSMLSGTLRGQGQTQVTVS
S (SEQ ID NO:25)

AR8861のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKG (SEQ ID NO:27)

AR8861のCDR3:GNRRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

以下はヒト化s dAbである

> AR8861-1.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKGNRRRTSMLSGTLWGQGQGLVTVS
S (SEQ ID NO:29)

AR8861-1.1のCDR1:IWTMS (SEQ ID NO:26)

AR8861-1.1のCDR2:DISHSGLYTTYADSVKG (SEQ ID NO:27)

AR8861-1.1のCDR3:GNRRRTSMLSGTL (SEQ ID NO:28)

8)

10

20

30

40

50

> AR8861-1.2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 30)
AR8861-1.2のCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR8861-1.2のCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 27)
AR8861-1.2のCDR3: GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-2.1
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGGNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 31)
AR8861-2.1のCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR8861-2.1のCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 27)
AR8861-2.1のCDR3: GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-2.2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 32)
AR8861-2.2のCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR8861-2.2のCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 27)
AR8861-2.2のCDR3: GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-3
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLVWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 33)
AR8861-3のCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR8861-3のCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 27)
AR8861-3のCDR3: GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861~4.1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDDISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGGNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 34)
AR8861~4.1のCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)
AR8861~4.1のCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDN (SEQ ID NO: 27)
AR8861~4.1のCDR3: GNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861~4.2

10

20

30

40

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS IWTMSSWVRQA
PGKGLEWVSD DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ GNNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 35)

AR8861~4. 2^oCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)

AR8861~4. 2^oCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISR (SEQ ID NO: 27)

AR8861~4. 2^oCDR3: GNNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-5. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS IWTMSSWVRQA
PGKGLEWVSD DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARG GNNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 36)

AR8861-5. 1^oCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)

AR8861-5. 1^oCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISR (SEQ ID NO: 27)

AR8861-5. 1^oCDR3: GNNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-5. 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS IWTMSSWVRQA
PGKGLEWVSD DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ GNNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 37)

AR8861-5. 2^oCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)

AR8861-5. 2^oCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISR (SEQ ID NO: 27)

AR8861-5. 2^oCDR3: GNNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8861-6

QVQLVESGGGVVQPGGRSLRLSCAASGFTFS IWTMSSWVRQA
PGKGLEWVAD DISHSGLYTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ GNNRRTSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 38)

AR8861-6^oCDR1: IWTMS (SEQ ID NO: 26)

AR8861-6^oCDR2: DISHSGLYTTYADSVKGRFTISR (SEQ ID NO: 27)

AR8861-6^oCDR3: GNNRRTSMLSGTL (SEQ ID NO: 28)

> AR8804-1. 1

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSVS RYAMAWYRQA
PGKGRELVSV VVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT GNFNTYTRRYSPSETWGQGGLTVT
VSS (SEQ ID NO: 39)

AR8804-1. 1^oCDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-1. 1^oCDR2: VVRITGIPIYADFVKGRFTISR (SEQ ID NO: 3)

AR8804-1. 1^oCDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID NO: 4)

> AR8804-1. 3

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSVS RYAMAWYRQA

10

20

30

40

50

PGKGRELVSVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 40)

AR8804-1. 3 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-1. 3 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-1. 3 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

> AR8804-2. 3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWVRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNAKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 41)

AR8804-2. 3 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-2. 3 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-2. 3 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

> AR8804-3. 1

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 42)

AR8804-3. 1 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-3. 1 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-3. 1 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

> AR8804-3. 2

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCATGNFNTYTRRYSPSETWGGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 43)

AR8804-3. 2 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-3. 2 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-3. 2 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

> AR8804-3. 3

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSVSRYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVRITGIPIYADFVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNTGNFNTYTRRYSPSETWGGKGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 44)

AR8804-3. 3 ϕ CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 2)

AR8804-3. 3 ϕ CDR2: VVRITGIPIYADFVKG (SEQ ID
NO: 3)

AR8804-3. 3 ϕ CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 4)

> AR8820-1. 1

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSSISRYAMAWYRQA

10

20

30

40

50

PGKGRELVAVVVRITGSP¹IIYADFVGG²RFTISRDN³SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WKGKTTVT
VSS (SEQ ID NO: 45)

AR8820-1. 1⁰CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1. 1⁰CDR2: VVVRITG¹SPIIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1. 1⁰CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

> AR8820-1. 2

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSIS¹RYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVVRITGSP¹IIYADFVGG²RFTISRDN³SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WKGKTTVT
VSS (SEQ ID NO: 46)

AR8820-1. 2⁰CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1. 2⁰CDR2: VVVRITG¹SPIIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1. 2⁰CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

> AR8820-1. 3

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSSIS¹RYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVVRITGSP¹IIYADFVGG²RFTISRDN³SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNT⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WKGKTTVT
VSS (SEQ ID NO: 47)

AR8820-1. 3⁰CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-1. 3⁰CDR2: VVVRITG¹SPIIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-1. 3⁰CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

> AR8820-2. 1

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSIS¹RYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVVRITGSP¹IIYADFVGG²RFTISRDN³SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WQGKTTVT
VSS (SEQ ID NO: 48)

AR8820-2. 1⁰CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-2. 1⁰CDR2: VVVRITG¹SPIIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-2. 1⁰CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

> AR8820-2. 3

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSSIS¹RYAMAWYRQA
PGKGRELVSVVVRITGSP¹IIYADFVGG²RFTISRDN³SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNR⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WQGKTTVT
VSS (SEQ ID NO: 49)

AR8820-2. 3⁰CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-2. 3⁰CDR2: VVVRITG¹SPIIYADFVGG (SEQ ID
NO: 7)

AR8820-2. 3⁰CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID N
O: 8)

> AR8820-3. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSIS¹RYAMAWYRQA

PGKGRELVAVVVRITGSP¹PIYADFVGG²RFTISRDN³AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT⁴GNFNTYTRRYSPSET⁵WGGQGT⁶LVTVSS (SEQ ID NO: 50)

AR8820-3. 1⁷CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3. 1⁸CDR2: VVVRITG⁹SPIYADFVGG (SEQ ID NO: 7)

AR8820-3. 1⁹CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID NO: 8)

> AR8820-3. 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSIS¹⁰RYAMAWYRQA
PGKGREWVAVVVRITGSP¹¹PIYADFVGG¹²RFTISRDN¹³AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAT¹⁴GNFNTYTRRYSPSET¹⁵WGGQGT¹⁶LVTVSS (SEQ ID NO: 51)

AR8820-3. 2¹⁷CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3. 2¹⁸CDR2: VVVRITG¹⁹SPIYADFVGG (SEQ ID NO: 7)

AR8820-3. 2¹⁹CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID NO: 8)

> AR8820-3. 3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSIS²⁰RYAMAWYRQA
PGKGRELVAVVVRITGSP²¹PIYADFVGG²²RFTISRDN²³AKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCNT²⁴GNFNTYTRRYSPSET²⁵WGGQGT²⁶LVTVSS (SEQ ID NO: 52)

AR8820-3. 3²⁷CDR1: RYAMA (SEQ ID NO: 6)

AR8820-3. 3²⁸CDR2: VVVRITG²⁹SPIYADFVGG (SEQ ID NO: 7)

AR8820-3. 3²⁹CDR3: GNFNTYTRRYSPSET (SEQ ID NO: 8)

> AR8866-1. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS³⁰VWTMSWVRQA
PGKGLEWVSD³¹ISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN³²SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAK³³GNRRNSMLSGTL³⁴WGGQGT³⁵LVTVSS (SEQ ID NO: 53)

AR8866-1. 1³⁶CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-1. 1³⁷CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN³⁸SKNTLY (SEQ ID NO: 19)

AR8866-1. 1³⁹CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-1. 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS⁴⁰VWTMSWVRQA
PGKGLEWVSD⁴¹ISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN⁴²SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ⁴³GNRRNSMLSGTL⁴⁴WGGQGT⁴⁵LVTVSS (SEQ ID NO: 54)

AR8866-1. 2⁴⁶CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-1. 2⁴⁷CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN⁴⁸SKNTLY (SEQ ID NO: 19)

AR8866-1. 2⁴⁹CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-2. 1

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS⁵⁰VWTMSWVRQA

PGKGLEWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRNSMLSGTLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 55)

AR8866-2.1 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-2.1 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
(SEQ ID NO: 19)

AR8866-2.1 CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-2.2

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 56)

AR8866-2.2 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-2.2 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
(SEQ ID NO: 19)

AR8866-2.2 CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-3

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLVWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 57)

AR8866-3 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-3 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
(SEQ ID NO: 19)

AR8866-3 CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-4.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRNSMLSGTLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 58)

AR8866-4.1 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-4.1 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
(SEQ ID NO: 19)

AR8866-4.1 CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-4.2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQGNRRNSMLSGTLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 59)

AR8866-4.2 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-4.2 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN AKNSLY
(SEQ ID NO: 19)

AR8866-4.2 CDR3: GNRRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-5.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVWTMSWVRQA
PGKGLEWVSDISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY

10

20

30

40

50

LQMNSLRAEDTAVYYCARGNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 60)

AR8866-5.1 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-5.1 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO: 19)

AR8866-5.1 CDR3: GNRNRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-5.2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS VWTMSWVRQA
PGKGLEWVSD DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ GNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 61)

AR8866-5.2 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-5.2 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO: 19)

AR8866-5.2 CDR3: GNRNRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8866-6

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFS VWTMSWVRQA
PGKGLEWVAD DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAQ GNRRNSMLSGTLWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 62)

AR8866-6 CDR1: VWTMS (SEQ ID NO: 18)

AR8866-6 CDR2: DISHSGIYTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
NO: 19)

AR8866-6 CDR3: GNRNRNSMLSGTL (SEQ ID NO: 20)

> AR8875-1.1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLVWVSS SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAR ADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 63)

AR8875-1.1 CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-1.1 CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
NO: 15)

AR8875-1.1 CDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)

> AR8875-1.2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLVWVSS SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAR SDSTYSRLTAAYWGQGGLVTVS
S (SEQ ID NO: 65)

AR8875-1.2 CDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)

AR8875-1.2 CDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN AKNTLY
NO: 15)

AR8875-1.2 CDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 66)

> AR8875-2

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYAMTWVRQA
PGKGLEWVSS SIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAR ADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVS

10

20

30

40

50

S (SEQ ID NO: 67)
AR8875-2のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)
AR8875-2のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)
AR8875-2のCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)
> AR8875-3.2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSDSTYSRLTAAYWGQGGLVTVSS (SEQ ID NO: 68) 10
AR8875-3.2のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)
AR8875-3.2のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)
AR8875-3.2のCDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 66)
> AR8875-4.1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVSS (SEQ ID NO: 69) 20
AR8875-4.1のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)
AR8875-4.1のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)
AR8875-4.1のCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)
> AR8875-4.2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSDSTYSRLTAAYWGQGGLVTVSS (SEQ ID NO: 70) 30
AR8875-4.2のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)
AR8875-4.2のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)
AR8875-4.2のCDR3: SDSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 66)
> AR8875-5
QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVASSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVSS (SEQ ID NO: 71) 40
AR8875-5のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14)
AR8875-5のCDR2: SIDRGGGSITSYADSVKGG (SEQ ID NO: 15)
AR8875-5のCDR3: ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO: 64)
> AR8875-6
EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQA
PGKGLEWVSSSIDRGGGSITSYADSVKGRFTISRDNAKNSLY
LQMNSLRAEDTALYYCARADSTYSRLTAAYWGQGGLVTVSS (SEQ ID NO: 72)
AR8875-6のCDR1: NYAMT (SEQ ID NO: 14) 50

AR8875-6のCDR2:SIDRGGSSITSYADSVKG (SEQ ID NO:15)

AR8875-6のCDR3:ADSTYSRLTAAY (SEQ ID NO:64)
ヒトIgG4 Fc

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:73)

10

マウスIgG1 Fc

VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVT
CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTF
RSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTK
GRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE
WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAG
NTFTCSVLHEGLHNHHTTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:74)

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/114642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(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) C07K;A61K 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) CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, ELSEVIER, ISI Web of Knowledge, PubMed, NCBI, STN: antibody, single domain antibody, VHH antibody, CD16a, SEQ ID NOS: 1-8, 13-20, 25-28, 29-62		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018039626 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 01 March 2018 (2018-03-01) claim 1	1-24
A	US 2004010124 A1 (JOHNSON, L.S., et al.) 15 January 2004 (2004-01-15) the whole document	1-24
A	WO 2007009065 A2 (MACROGENICS, INC.) 18 January 2007 (2007-01-18) the whole document	1-24
A	WO 2018158350 A1 (AFFIMED GMBH) 07 September 2018 (2018-09-07) the whole document	1-24
A	LI, W. et al. "Identification of high-affinity anti-CD16A allotype-independent human antibody domains" <i>Experimental and Molecular Pathology</i> , Vol. 101, 03 October 2016 (2016-10-03), pages 281-289	1-24
☒ 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 "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 04 November 2022		Date of mailing of the international search report 28 November 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer ZHANG, Lei Telephone No. 86-(10)-53962037

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2022/114642

Category*

Relevant to claim No.

A

ZHAO, Y.N.et al. "Identification of anti-CD16a single domain antibodies and their application in bispecific antibodies"
CANCER BIOLOGY & THERAPY, Vol. 21, No. 1, 31 December 2020 (2020-12-31),
pages 72-80

1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/114642
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 13ter.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 13ter.1(a)).☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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: [1] The sequence listing actually submitted is in the form of an Annex C/ST.26 XML file.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/114642
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.: 22-24 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: [1] Claims 22-23 direct to a method for treating a cancer disease in a subject, claim 24 directs to a method of promoting NK cell proliferation in a subject, and the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of claim 20 or 21. Therefore, claims 22-24 do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). However, the search has been carried out and based on the use of the pharmaceutical composition in preparing the medicaments.	10
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.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	20
		30
		40
		50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/114642

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2018039626	A1	01 March 2018	None	
US	2004010124	A1	15 January 2004	US 2011152504 A1	23 June 2011
				CA 2487932 A1	11 December 2003
				US 2007244303 A1	18 October 2007
				WO 03101485 A1	11 December 2003
				AU 2003232456 A1	19 December 2003
				US 2008050371 A1	28 February 2008
				AT 483472 T	15 October 2010
				BR 0311471 A	27 April 2007
				JP 2005532342 A	27 October 2005
				HK 1074991 A1	02 December 2005
				EP 1513554 A1	16 March 2005
				DE 60334453 D1	18 November 2010
WO	2007009065	A2	18 January 2007	US 2007036786 A1	15 February 2007
				CA 2614766 A1	18 January 2007
				MX 2008000030 A	02 April 2008
				BR P10612814 A2	20 June 2017
				CN 101627054 A	13 January 2010
				JP 2009500458 A	08 January 2009
				EP 1907002 A2	09 April 2008
				IL 188591 D0	13 April 2008
WO	2018158350	A1	07 September 2018	EP 3589316 A1	08 January 2020
				AU 2018226526 A1	15 August 2019
				CA 3052886 A1	07 September 2018
				KR 20190120276 A	23 October 2019
				US 2020010547 A1	09 January 2020
				CN 110461357 A	15 November 2019
				BR 112019017869 A2	12 May 2020
				EA 201991632 A1	12 March 2020
				MX 2019010172 A	18 December 2019
				JP 2020510657 A	09 April 2020
				ZA 201906362 B	24 February 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	D
			A 6 1 K	39/395	N
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
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,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
チョンダオ、リ
- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
チーフエイ、ザオ
- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
クイエン、シャオ
- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
ビン、リウ
- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
イ、ジン
- (72)発明者 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8
リウソン、イン
- 中華人民共和国チアンス、ナンキン、ジャンニン、サイエンス、パーク、ヨンシー、ロード、2 8

F ターム (参考)

4B065 AA01X AA57X AA72X AA90X AA90Y AB01 BA02 CA43 CA44
4C084 AA19 NA05 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
4C085 AA13 AA14 AA16 BB11 DD62 EE01
4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 BA41 DA76 EA20 FA74