

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第1部門第1区分  
 【発行日】令和5年5月24日(2023.5.24)

【国際公開番号】WO2020/237173  
 【公表番号】特表2022-533418(P2022-533418A)  
 【公表日】令和4年7月22日(2022.7.22)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-133  
 【出願番号】特願2021-569109(P2021-569109)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

20

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 31/52(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

30

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 C

40

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 43/00 1 2 1

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年5月16日(2023.5.16)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

10

ヒトROR1の細胞外ドメインに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン及びヒトCD3の細胞外ドメインに特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含んでいる、二重特異性結合分子。

## 【請求項2】

前記第1の抗原結合ドメインが、ヒトROR1への結合について配列番号82に記載されている重鎖アミノ酸配列及び配列番号83に記載されている軽鎖アミノ酸配列を含んでいる抗体と競合するか、又は、該抗体と同じヒトROR1のエピトープに結合する、請求項1に記載の二重特異性結合分子。

## 【請求項3】

前記第1の抗原結合ドメインが、以下のものを含んでいる、請求項1に記載の二重特異性結合分子：

20

(a) それぞれ配列番号97、61、62、63、64及び65のアミノ酸配列を含んでいる重鎖(H)-CDR1-3及び軽鎖(L)-CDR1-3；

(b) それぞれ配列番号60、61、62、63、64及び65のアミノ酸配列を含んでいるH-CDR1-3及びL-CDR1-3；

(c) 配列番号72と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含んでいる重鎖可変ドメイン(VH)及び配列番号73と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含んでいる軽鎖可変ドメイン(VL)；

(d) 配列番号74のアミノ酸配列を含んでいるVH及び配列番号73のアミノ酸配列を含んでいるVL；

30

(e) 配列番号72のアミノ酸配列を含んでいるVH及び配列番号73のアミノ酸配列を含んでいるVL；

(f) 配列番号84のアミノ酸配列を含んでいる重鎖(HC)及び配列番号83のアミノ酸配列を含んでいる軽鎖(LC)；

(g) 配列番号82のアミノ酸配列を含んでいるHC及び配列番号83のアミノ酸配列を含んでいるLC；

(h) 配列番号87のアミノ酸配列を含んでいるHC及び配列番号83のアミノ酸配列を含んでいるLC；又は、

(i) 配列番号86のアミノ酸配列を含んでいるHC及び配列番号83のアミノ酸配列を含んでいるLC。

40

## 【請求項4】

前記第2の抗原結合ドメインが、ヒトCD3への結合について以下のものを含んでいる抗体と競合するか、又は、該抗体と同じヒトCD3のエピトープに結合する、請求項1～3のいずれか1項に記載の二重特異性結合分子：

(a) 配列番号70のアミノ酸配列を含んでいる重鎖可変ドメイン(VH)及び配列番号71のアミノ酸配列を含んでいる軽鎖可変ドメイン(VL)；

(b) 配列番号66のアミノ酸配列を含んでいるVH及び配列番号67のアミノ酸配列を含んでいるVL；又は、

(c) 配列番号68のアミノ酸配列を含んでいるVH及び配列番号69のアミノ酸配列を含んでいるVL。

50

## 【請求項 5】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、以下のものを含んでいる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子：

- (a) それぞれ配列番号 54、55、56、57、58 及び 59 のアミノ酸配列を含んでいる重鎖 (H) - CDR 1 - 3 及び軽鎖 (L) - CDR 1 - 3；
- (b) それぞれ配列番号 47、48、49、50、51 及び 52 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3；
- (c) それぞれ配列番号 47、53、49、50、51 及び 52 のアミノ酸配列を含んでいる H - GDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3；
- (d) 配列番号 70 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる重鎖可変ドメイン (VH) 及び配列番号 71 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる軽鎖可変ドメイン (VL)；
- (e) 配列番号 66 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 67 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (f) 配列番号 68 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 69 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (g) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 71 のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (h) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 67 のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (i) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 69 のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (j) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 81 のアミノ酸配列を含んでいる VL；
- (k) 配列番号 76 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 77 のアミノ酸配列を含んでいる VL；又は、
- (l) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び配列番号 79 のアミノ酸配列を含んでいる VL。

10

20

## 【請求項 6】

以下のものを含んでいる、請求項 1 に記載の二重特異性結合分子：

- (a) それぞれ配列番号 97、61、62、63、64 及び 65 のアミノ酸配列を含んでいる重鎖 (H) - CDR 1 - 3 及び軽鎖 (L) - CDR 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 54、55、56、57、58 及び 59 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；
- (b) それぞれ配列番号 60、61、62、63、64 及び 65 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 54、55、56、57、58 及び 59 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；
- (c) それぞれ配列番号 60、61、62、63、64 及び 65 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 47、53、49、50、51 及び 52 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；
- (d) それぞれ配列番号 97、61、62、63、64 及び 65 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 47、48、49、50、51 及び 52 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；
- (e) それぞれ配列番号 97、61、62、63、64 及び 65 のアミノ酸配列を含んでいる H - CDR 1 - 3 及び L - CDR 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 47、53、49、50、51 及び 52 のアミノ酸配列を含んで

30

40

50

いる H - C D R 1 - 3 及び L - C D R 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン ; 又は、

( f ) それぞれ配列番号 6 0、6 1、6 2、6 3、6 4 及び 6 5 のアミノ酸配列を含んでいる H - C D R 1 - 3 及び L - C D R 1 - 3 を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 4 7、4 8、4 9、5 0、5 1 及び 5 2 のアミノ酸配列を含んでいる H - C D R 1 - 3 及び L - C D R 1 - 3 を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン。

【請求項 7】

以下のものを含んでいる、請求項 1 に記載の二重特異性結合分子：

( a ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる重鎖可変ドメイン ( V H ) 及び軽鎖可変ドメイン ( V L ) を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 0 及び 7 1 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( b ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 0 及び 7 1 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( c ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 6 8 及び 6 9 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( d ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 6 6 及び 6 7 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( e ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 6 8 及び 6 9 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；又は、

( f ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 6 6 及び 6 7 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン。

【請求項 8】

以下のものを含んでいる、請求項 1 に記載の二重特異性結合分子：

( a ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる重鎖可変ドメイン ( V H ) 及び軽鎖可変ドメイン ( V L ) を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 8 0 及び 8 1 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( b ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 8 0 及び 8 1 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( c ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 8 及び 7 9 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( d ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 6 及び 7 7 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

( e ) それぞれ配列番号 7 4 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 8 及び 7 9 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；又は、

( f ) それぞれ配列番号 7 2 及び 7 3 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 7 6 及び 7 7 のアミノ酸配列を含んでいる V H 及び V L を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン。

【請求項 9】

以下のものを含んでいる、請求項 1 に記載の二重特異性結合分子：



(c) それぞれ配列番号 82 及び 83 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 78 及び 79 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(d) それぞれ配列番号 84 及び 83 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 76 及び 77 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(e) それぞれ配列番号 84 及び 83 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 78 及び 79 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(f) それぞれ配列番号 82 及び 83 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 76 及び 77 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(g) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 107 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 80 及び 81 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(h) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 106 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 80 及び 81 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(i) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 106 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 78 及び 79 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(j) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 107 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 76 及び 77 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；

(k) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 107 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 78 及び 79 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン；又は、

(l) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含んでいる HC、配列番号 106 又は 109 のアミノ酸配列を含んでいる HC 及び配列番号 83 のアミノ酸配列を含んでいる LC を含んでいる第 1 の抗原結合ドメイン、並びに、それぞれ配列番号 76 及び 77 のアミノ酸配列を含んでいる VH 及び VL を含んでいる第 2 の抗原結合ドメイン。

【請求項 11】

配列番号 14 及び 19 のアミノ酸配列を含んでいる、ヒト ROR1 及びヒト CD3 に特異的に結合する二重特異性結合分子。

【請求項 12】

配列番号 7 及び 19 のアミノ酸配列を含んでいる、ヒト ROR1 及びヒト CD3 に特異的に結合する二重特異性結合分子。

【請求項 13】

配列番号 7 及び 18 のアミノ酸配列を含んでいる、ヒト ROR1 及びヒト CD3 に特異的に結合する二重特異性結合分子。

【請求項 14】

配列番号 7 及び 23 のアミノ酸配列を含んでいる、ヒト ROR1 及びヒト CD3 に特異的に結合する二重特異性結合分子。

【請求項 15】

以下のものを含んでいる、ヒト ROR1 及びヒト CD3 に特異的に結合する二重特異性

10

20

30

40

50

結合分子：

- ( a ) 配列番号 1 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( b ) 配列番号 2 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( c ) 配列番号 3 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( d ) 配列番号 4 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( e ) 配列番号 5 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( f ) 配列番号 6 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( g ) 配列番号 7 及び 1 7 のアミノ酸配列；
- ( h ) 配列番号 7 及び 2 0 のアミノ酸配列；
- ( i ) 配列番号 7 及び 2 1 のアミノ酸配列；
- ( j ) 配列番号 7 及び 2 2 のアミノ酸配列；
- ( k ) 配列番号 8、9 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( l ) 配列番号 8、1 0 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( m ) 配列番号 8、1 1 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( n ) 配列番号 1 2、1 1 及び 1 6 のアミノ酸配列；
- ( o ) 配列番号 1 2、1 3 及び 1 6 のアミノ酸配列；又は、
- ( p ) 配列番号 8、1 5 及び 1 6 のアミノ酸配列。

10

【請求項 1 6】

( a ) 第 1 の抗原結合ドメインの結合価は 2 であり、及び、第 2 の抗原結合ドメインの結合価は 2 である；

20

( b ) 第 1 の抗原結合ドメインの結合価は 1 であり、及び、第 2 の抗原結合ドメインの結合価は 1 である；又は、

( c ) 第 1 の抗原結合ドメインの結合価は 2 であり、及び、第 2 の抗原結合ドメインの結合価は 1 である；

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

【請求項 1 7】

ヒト I g G 1 定常領域を含んでいる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

【請求項 1 8】

アミノ酸置換 L 2 3 4 A、L 2 3 5 A 及び G 2 3 7 A (ここで、該残基は、E U システムに従って番号が付けられている) を含んでいるヒト I g G 1 定常領域を含んでいる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

30

【請求項 1 9】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、s c F v である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

【請求項 2 0】

前記第 2 の抗原結合ドメインの重鎖又は軽鎖アミノ酸配列が、前記第 1 の抗原結合ドメインの重鎖又は軽鎖アミノ酸配列に、ペプチドリッカーを介して融合している、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

【請求項 2 1】

前記第 2 の抗原結合ドメインの重鎖又は軽鎖アミノ酸配列と前記第 1 の抗原結合ドメインの重鎖又は軽鎖アミノ酸配列の間の前記ペプチドリッカーが、G G G G S G G G G S (配列番号 9 3) のアミノ酸配列を有している、請求項 2 0 に記載の二重特異性結合分子。

40

【請求項 2 2】

前記第 2 の抗原結合ドメインが：

( a ) 前記第 1 の抗原結合ドメインの軽鎖のカルボキシ末端；又は、

( b ) 前記第 1 の抗原結合ドメインの軽鎖のアミノ末端；

に融合している、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の二重特異性結合分子。

【請求項 2 3】

以下の特性のうちの少なくとも 1 を有している、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載

50

の二重特異性結合分子：

- (a) E L I S Aで測定された固定化R O R 1の $K_D$ が0.5 n M以下である；
- (b) E L I S Aで測定された可溶性b - R O R 1の $K_D$ が0.4 n M以下である；
- (c) それぞれ配列番号8 2及び8 3の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含んでいる抗体と比較して、R O R 1トランスフェクトM E C細胞及び/又はジャーカット細胞において低減されたインターナリゼーションを示す；
- (d) P B M Cに曝露されたR O R 1トランスフェクトM E C細胞において、1  $\mu$  g / m L以下でL D H放出を誘発させる；
- (e) P B M Cに曝露されたJ e K o - 1細胞において、1  $\mu$  g / m L以下でL D H放出を誘発させる；
- (f) P B M Cに曝露されたM i n o細胞において、1  $\mu$  g / m L以下でL D H放出を誘発させる；
- (g) P B M Cに曝露されたM D A - M B - 4 6 8細胞において、1  $\mu$  g / m L以下でL D H放出を誘発させる；
- (h) フローサイトメトリーで測定した場合、R O R 1トランスフェクトM E C細胞と共培養したT細胞の表面のC D 6 9を1  $\mu$  g / m L以下でアップレギュレートする；
- (i) フローサイトメトリーで測定した場合、J e K o - 1細胞と共培養したT細胞の表面のC D 6 9を1  $\mu$  g / m L以下でアップレギュレートする；
- (j) フローサイトメトリーで測定した場合、M i n o細胞と共培養したT細胞の表面のC D 6 9を1  $\mu$  g / m L以下でアップレギュレートする；
- (k) フローサイトメトリーで測定した場合、M D A - M B - 4 6 8細胞と共培養したT細胞の表面のC D 6 9を1  $\mu$  g / m L以下でアップレギュレートする；及び、
- (l) J e k o - 1細胞又はR O R 1トランスフェクトM E C細胞と共培養したT細胞から、1  $\mu$  g / m L以下で、I F N - 、T N F - 、I L - 1 0、I L - 6、I L - 4及びI L - 2の放出を誘発させる。

10

20

【請求項2 4】

細胞毒性剤にコンジュゲートした請求項1 ~ 2 3のいずれか1項に記載の二重特異性結合分子を含んでいる、イムノコンジュゲート。

【請求項2 5】

請求項1 ~ 2 3のいずれか1項に記載の二重特異性結合分子及び薬学的に許容される賦形剤を含んでいる、医薬組成物。

30

【請求項2 6】

単離された核酸分子であって、請求項1 ~ 2 3のいずれか1項に記載の二重特異性結合分子の第1の抗原結合ドメインの重鎖及び軽鎖可変ドメイン(V H及びV L)をコードするヌクレオチド配列を含んでおり、並びに、さらに、請求項1 ~ 2 3のいずれか1項に記載の二重特異性結合分子の第2の抗原結合ドメインのV H及びV Lをコードするヌクレオチド配列も含んでいる、前記単離された核酸分子。

【請求項2 7】

- (a) 配列番号3 7及び4 2のヌクレオチド配列；
- (b) 配列番号3 0及び4 2のヌクレオチド配列；
- (c) 配列番号3 0及び4 1のヌクレオチド配列；
- (d) 配列番号3 0及び4 6のヌクレオチド配列；
- (e) 配列番号2 4及び3 9のヌクレオチド配列；
- (f) 配列番号2 5及び3 9のヌクレオチド配列；
- (g) 配列番号2 6及び3 9のヌクレオチド配列；
- (h) 配列番号2 7及び3 9のヌクレオチド配列；
- (i) 配列番号2 8及び3 9のヌクレオチド配列；
- (j) 配列番号2 9及び3 9のヌクレオチド配列；
- (k) 配列番号3 0及び4 0のヌクレオチド配列；
- (l) 配列番号3 0及び4 3のヌクレオチド配列；

40

50

- ( m ) 配列番号 3 0 及び 4 4 のヌクレオチド配列 ;
- ( n ) 配列番号 3 0 及び 4 5 のヌクレオチド配列 ;
- ( o ) 配列番号 3 1、3 2 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ;
- ( p ) 配列番号 3 1、3 3 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ;
- ( q ) 配列番号 3 1、3 4 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ;
- ( r ) 配列番号 3 5、3 4 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ;
- ( s ) 配列番号 3 5、3 6 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ; 又は、
- ( t ) 配列番号 3 1、3 8 及び 3 9 のヌクレオチド配列 ;

を含んでいる、請求項 2 6 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 2 8】

10

請求項 2 6 又は 2 7 に記載の単離された核酸分子を含んでいる、ベクター。

【請求項 2 9】

宿主細胞であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子の第 1 の抗原結合ドメインの重鎖及び軽鎖可変ドメイン ( V H 及び V L ) をコードするヌクレオチド配列を含んでおり、並びに、さらに、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子の第 2 の抗原結合ドメインの V H 及び V L をコードするヌクレオチド配列も含んでいる、前記宿主細胞。

【請求項 3 0】

前記宿主細胞が、

20

- ( a ) 配列番号 3 7 及び 4 2 ;
- ( b ) 配列番号 3 0 及び 4 2 ;
- ( c ) 配列番号 3 0 及び 4 1 ;
- ( d ) 配列番号 3 0 及び 4 6 ;
- ( e ) 配列番号 2 4 及び 3 9 ;
- ( f ) 配列番号 2 5 及び 3 9 ;
- ( g ) 配列番号 2 6 及び 3 9 ;
- ( h ) 配列番号 2 7 及び 3 9 ;
- ( i ) 配列番号 2 8 及び 3 9 ;
- ( j ) 配列番号 2 9 及び 3 9 ;
- ( k ) 配列番号 3 0 及び 4 0 ;
- ( l ) 配列番号 3 0 及び 4 3 ;
- ( m ) 配列番号 3 0 及び 4 4 ;
- ( n ) 配列番号 3 0 及び 4 5 ;
- ( o ) 配列番号 3 1、3 2 及び 3 9 ;
- ( p ) 配列番号 3 1、3 3 及び 3 9 ;
- ( q ) 配列番号 3 1、3 4 及び 3 9 ;
- ( r ) 配列番号 3 5、3 4 及び 3 9 ;
- ( s ) 配列番号 3 5、3 6 及び 3 9 ; 又は、
- ( t ) 配列番号 3 1、3 8 及び 3 9 ;

30

のヌクレオチド配列を含んでいる、請求項 2 9 に記載の宿主細胞。

40

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子を産生する方法であって、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の宿主細胞を提供すること ;

前記二重特異性結合分子の発現に適した条件下で前記宿主細胞を培養すること ; 及び

得られた二重特異性結合分子を単離すること ;

を含んでいる、前記方法。

【請求項 3 2】

患者の癌を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子を含む、前記医薬組成物。

50

## 【請求項 33】

患者の癌を治療するための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子の使用。

## 【請求項 34】

患者の癌の治療において使用するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子。

## 【請求項 35】

前記癌が ROR1 陽性癌である、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

## 【請求項 36】

前記癌が、白血病、リンパ腫又は固形腫瘍である、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

10

## 【請求項 37】

前記癌が、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、T細胞白血病、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、T細胞非ホジキンリンパ腫、リンパ形質細胞様リンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫又はリヒター形質転換を受けた非ホジキンリンパ腫である、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

## 【請求項 38】

前記癌が、結腸癌、非小細胞肺癌、膠芽腫、肝細胞癌、膵臓癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、頭頸部癌、卵巣癌、乳癌又はトリプルネガティブ乳癌である、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

20

## 【請求項 39】

前記患者が、追加の治療薬で治療される、請求項 32 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

## 【請求項 40】

前記追加の治療薬が、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬、B細胞リンパ腫 2 (Bcl-2) 阻害薬、ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) 阻害薬及びホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) 阻害薬からなる群から選択される、請求項 39 に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

30

## 【請求項 41】

前記追加の治療薬が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ベネトクラクス、エベロリムス、サバニセルチブ及びイデラリシブからなる群から選択される、請求項 39 に記載の医薬組成物、使用又は使用するための二重特異性結合分子。

## 【請求項 42】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子を含んでいる、キット。

## 【請求項 43】

癌の治療において使用するための、請求項 42 に記載のキット。

## 【請求項 44】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の二重特異性結合分子を含んでいる製品であって、ここで、該製品は、患者の癌を治療するのに適している、前記製品。

40