(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7542438号
(P7542438)

(45)発行日　令和6年8月30日(2024.8.30)

(24)登録日　令和6年8月22日(2024.8.22)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705	
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	ZNA
C07K 16/32 (2006.01)		C07K	16/32	
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z

請求項の数　15　（全332頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-528052(P2020-528052)
(86)(22)出願日　平成30年11月20日(2018.11.20)
(65)公表番号　特表2021-503892(P2021-503892A)
(43)公表日　令和3年2月15日(2021.2.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/062078
(87)国際公開番号　WO2019/104075
(87)国際公開日　令和1年5月31日(2019.5.31)
審査請求日　令和3年11月17日(2021.11.17)
(31)優先権主張番号　62/589,331
(32)優先日　平成29年11月21日(2017.11.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100141195
弁理士　西澤 恵美子
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木 康仁
(72)発明者　グランダ，ブライアン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腫瘍関連抗原に対する三重特異性結合分子及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）（１）ヒトＣＤ２に特異的に結合するＣＤ５８部分又は（２）ヒトＣＤ２に特異的に結合するＣＤ４８部分を含む抗原結合モジュール１（ＡＢＭ１）と；

（ｂ）ＣＤ３に特異的に結合するｓｃＦｖを含む抗原結合モジュール２（ＡＢＭ２）と；

（ｃ）ヒト腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に特異的に結合するＦａｂを含む抗原結合モジュール３（ＡＢＭ３）と

を含む三重特異性結合分子（ＴＢＭ）であって、

ＴＢＭが、（ｉ）ＡＢＭ３、ＡＢＭ２及びＦｃ領域をＮ末端からＣ末端への順に含む第１の半抗体、及び（ｉｉ）ＡＢＭ１及びＦｃ領域をＮ末端からＣ末端への順に含む第２の半抗体を含み、第1の半抗体と第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合され、Ｆｃ領域はＦｃドメインを形成する、ＴＢＭ。

【請求項２】

各抗原結合モジュールは、他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されるのと同時にそのそれぞれの標的に結合することが可能である、請求項１に記載のＴＢＭ。

【請求項３】

ＡＢＭ１は、ＣＤ５８部分である、請求項１又は２に記載のＴＢＭ。

【請求項４】

ＡＢＭ１は、配列番号２５８のアミノ酸３０～１２３を含む、請求項３に記載のＴＢＭ。

【請求項５】
ＡＢＭ２は、
（ａ）表７Ａに記載されるＣＤ３－１～ＣＤ３－２８のいずれかのＶＨ及びＶＬ対；
（ｂ）表７Ａに記載されるＣＤ３－２１～ＣＤ３－２８のいずれかのｓｃＦｖ；
（ｃ）表７Ｂに記載されるＣＤ３－１～ＣＤ３－１２８のいずれか１つについて特定される６つのＣＤＲのセット；
（ｄ）表７Ｃに記載されるＣＤ３－１～ＣＤ３－２１のいずれか１つについて特定される６つのＣＤＲのセット；又は
（ｅ）表７Ｄに記載されるＣＤ３－１～ＣＤ３－２０のいずれか１つについて特定される６つのＣＤＲのセット
を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載のＴＢＭ。
【請求項６】
ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－２１のＶＨ及びＶＬ配列を含む、請求項５に記載のＴＢＭ。
【請求項７】
前記ＴＡＡは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、ＧＤ２、葉酸受容体α、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３突然変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＲＢＢ２、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＡＧ７２、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＧＤ２、ＢＣＭＡ、ｇｐ１００Ｔｎ、ＦＡＰ、チロシナーゼ、ＥＰＣＡＭ、ＣＥＡ、Ｉｇｆ－Ｉ受容体、カドヘリン１７、ＣＤ３２ｂ、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ６４、ＨＥＲ３、ＬＲＰ６、ＬＹＰＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＣ３４Ａ２、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＩＴＲＫ６、ＴＡＣＳＴＤ２又はＥｐｈＢ２である、請求項１～６に記載のＴＢＭ。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか一項に記載のＴＢＭ及び細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤を含むコンジュゲート。
【請求項９】
請求項１～７のいずれか一項に記載のＴＢＭ及び賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１０】
癌に罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、有効量の、請求項１～７のいずれか一項に記載のＴＢＭを含む、医薬組成物。
【請求項１１】
前記癌は、ＨＥＲ２＋癌、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌

、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、有毛細胞白血病、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、ＮＵＴ遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌及び副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌並びにウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

請求項１～７のいずれか一項に記載のＴＢＭをコードする１つ又は複数の核酸。

【請求項１３】

請求項１２に記載の１つ又は複数の核酸を含む細胞。

【請求項１４】

１つ以上のプロモーターの制御下において、請求項１～７のいずれか一項に記載のＴＢＭをコードする１つ以上の核酸配列を含む１つ以上の発現ベクターでトランスフェクトされた細胞。

【請求項１５】

ＴＢＭを産生する方法であって、

（ａ）前記ＴＢＭが発現される条件において、請求項１３又は１４に記載の細胞を培養することと；

（ｂ）細胞培養物から前記ＴＢＭを回収することと

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

１．関連出願の相互参照

本出願は、２０１７年１１月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／５８９，３３１号明細書の優先権の利益を主張するものであり、この仮特許出願の内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０００２】

２．配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体が参照により本明細書に援用される。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０１８年１１月１９日に作成され、ＮＯＶ－００１ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、５９２，１８７バイトのサイズである。

【背景技術】

【０００３】

リダイレクト標的化Ｔ細胞傷害性（ＲＴＣＣ）は、一次治療及び難治性の設定のための興味深い機構である。優れた選択性を有する抗体及び抗体フラグメントは、Ｔ細胞を標的細胞上の単一の受容体に架橋させるのに必要な二重特異性を可能にする様々な形式で問題なく操作されている。

【０００４】

ある適応症のための一次治療又は適応症自体は、Ｔ細胞アネルギーを促進するように免

疫抑制環境を促進して、既存のＲＴＣＣ療法の有効性を低下させることがある。急性骨髄性リンパ腫は、例えば、免疫監視回避に関して特に回避的疾患であることが示されている（Ｔｅａｇｕｅ ａｎｄ Ｋｌｅｉｎ，２０１３，Ｊｏｕｒｎａｌ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ １：１３）。固形腫瘍微小環境はまた、様々な経路を介して腫瘍細胞の脱出の機構を提供し、腫瘍細胞の生存を促進し得る（Ｖａｎｅｙ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３５：Ｓ１５１－Ｓ１８４）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

したがって、改良されたＲＴＣＣ手法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本開示は、腫瘍関連抗原（「ＴＡＡ」）及びＣＤ３又はＴ細胞上のＴＣＲ複合体の他の構成要素に加えてＣＤ２に会合する多重特異性結合分子を提供することにより、ＲＴＣＣの原理を拡大する。

【０００７】

本発明は、ＴＣＲ複合体の構成要素に加えてＣＤ２に会合することが、ＴＡＡ及びＴＣＲ複合体のみを標的にする二重特異性エンゲージャを用いた刺激に反応しないであろうＴ細胞亜集団を活性化することにより、ＲＴＣＣ療法の臨床転帰を改善するという知見に少なくとも部分的に基づいている。実施例に示されるように、ＴＡＡ、ＣＤ２及びＣＤ３に会合する三重特異性結合分子による腫瘍の治療の結果は、特にアネルギーＴ細胞の存在下において、ＴＡＡ及びＣＤ３のみに会合することと比較して改善された抗腫瘍活性をもたらす。理論によって拘束されるものではないが、本発明者らは、単一の多重特異性分子中でＣＤ２会合及びＴＣＲ複合体会合を組み合わせることにより、（例えば、ＴＣＲをクラスター形成することによって）腫瘍細胞のＴ細胞媒介性溶解を促進する一次シグナル伝達経路及びＴ細胞増殖を誘導し、潜在的にアネルギーを克服する第２の共刺激経路の両方を刺激することができると考えている。

【０００８】

したがって、本開示は、（１）腫瘍関連抗原（「ＴＡＡ」）、（２）ＣＤ２、及び（３）ＣＤ３又はＴＣＲ複合体の他の構成要素に結合する三重特異性結合分子（「ＴＢＭ」）を提供する。ＴＢＭは、ＴＡＡ、ＣＤ２及びＴＣＲ複合体の構成要素に結合し得る少なくとも３つの抗原結合モジュール（「ＡＢＭ」）を含む。ある実施形態において、各抗原結合モジュールは、他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されるのと同時にそのそれぞれの標的に結合することが可能である。各ＡＢＭは、免疫グロブリンベース又は非免疫グロブリンベースであり得、したがって、本開示のＴＢＭは、免疫グロブリンベースのＡＢＭ、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ又はそれらの組合せを含み得る。本開示のＴＢＭにおいて使用され得る免疫グロブリンベースのＡＢＭは、以下の第６．２．１節並びに特定の実施形態３１～４０６、５７５～５８３、５９１～６６０、６６２～６６７、６７１、６７３～７６２及び８３０～８９８に記載されている。本開示のＴＢＭにおいて使用され得る非免疫グロブリンベースのＡＢＭは、以下の第６．２．２節並びに特定の実施形態２～３０、４０３～４０６及び５８４～５８９に記載されている。ＴＣＲ複合体の構成要素に結合する例示的なＡＢＭのさらなる特徴は、以下の第６．５節並びに特定の実施形態３８～１０６、５９０～６６７及び１０４５に記載されている。ＣＤ２に結合する例示的なＡＢＭのさらなる特徴は、以下の第６．６節並びに特定の実施形態２～３７、４０３～４０６、５７５～５８９及び１０４４に記載されている。ＴＡＡに結合する例示的なＡＢＭのさらなる特徴は、以下の第６．７節並びに特定の実施形態１０７～２７６、３４６～４０６、６６８～７６２及び１０４６に記載されている。

【０００９】

本開示のＴＢＭ（又はその部分）のＡＢＭは、例えば、短鎖ペプチドリンカー又はＦｃ

ドメインによって互いに連結され得る。ＡＢＭを連結して、ＴＢＭを形成するための方法及び構成要素は、以下の第６．３節並びに特定の実施形態４０１～４５３、７６３～８２９及び８９９～９５７に記載されている。

【００１０】

本開示のＴＢＭは、少なくとも３つのＡＢＭを有する（すなわち、ＴＢＭは、少なくとも３価である）が、４つ以上のＡＢＭを有することもある。例えば、ＴＢＭは、４つのＡＢＭ（すなわち４価である）、５つのＡＢＭ（すなわち５価である）又は６つのＡＢＭ（すなわち６価である）を有し得、ただし、ＴＢＭは、ＴＡＡに結合し得る少なくとも１つのＡＢＭ、ＣＤ２に結合し得る少なくとも１つのＡＢＭ及びＴＣＲ複合体の構成要素に結合し得る少なくとも１つのＡＢＭを有する。例示的な３価、４価、５価及び６価ＴＢＭ形態は、図１に示され、以下の第６．４節及び特定の実施形態９５８～１０４２に記載されている。

【００１１】

本開示は、本開示のＴＢＭ（単一の核酸又は複数の核酸のいずれかにおける）をコードする核酸並びに本開示の核酸及びＴＢＭを発現するように操作された組み換え宿主細胞及び細胞株をさらに提供する。例示的な核酸、宿主細胞及び細胞株は、以下の第６．８節並びに特定の実施形態５７０～５７３及び１１６９～１１７６に記載されている。

【００１２】

本開示は、本開示のＴＢＭを含む薬物コンジュゲートをさらに提供する。このようなコンジュゲートは、ＡＢＭの一部又は全てが非免疫グロブリンドメインであり得るにもかかわらず、便宜上、本明細書において「抗体薬物コンジュゲート」又は「ＡＤＣ」と呼ばれる。ＡＤＣの例は、以下の第６．９節並びに特定の実施形態４６９～５０７及び１０５４～１０９３に記載されている。

【００１３】

本開示は、本開示のＴＢＭ又はコンジュゲートを含む製剤をさらに提供する。製剤の例は、以下の第６．１０節並びに特定の実施形態５０８～５６５及び１０９４～１１５１に記載されている。

【００１４】

本開示のＴＢＭ及びＡＤＣを含む医薬組成物も提供される。医薬組成物の例は、以下の第６．１１節並びに特定の実施形態５６６及び１１５２に記載されている。

【００１５】

例えば、ＴＡＡが発現される増殖性疾患（例えば、癌）を治療するために、本開示のＴＢＭ、ＡＤＣ及び医薬組成物を使用する方法が本明細書においてさらに提供される。例示的な方法は、以下の第６．１２節並びに特定の実施形態５６７～５６８及び１１５３～１１５５に記載されている。

【００１６】

本開示は、本開示のＴＢＭ、ＡＤＣ及び医薬組成物を他の薬剤及び治療法と組み合わせて使用する方法をさらに提供する。例示的な薬剤、治療法及び併用治療の方法は、以下の第６．１３節並びに特定の実施形態５６９及び１１５６～１１６８に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１－１】例示的なＴＢＭ形態である。図１Ａは、図１Ｂ～１Ｚに示される例示的なＴＢＭ形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、ｓｃＦｖのＶＨ及びＶＬドメインを連結するリンカー、ＦｃのＣＨ２及びＣＨ３ドメインを連結するリンカーなどが省略されている）。図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚは、３価ＴＢＭを示し；図１Ｐ～１Ｒは、４価ＴＢＭを示し；図１Ｓは、５価ＴＢＭを示し、図１Ｔ～１Ｕは、６価ＴＢＭを示す。

【図１－２】（上記のとおり。）

【図１－３】（上記のとおり。）

【図１－４】（上記のとおり。）

【図１－５】（上記のとおり。）
【図１－６】（上記のとおり。）
【図１－７】（上記のとおり。）
【図１－８】（上記のとおり。）
【図１－９】（上記のとおり。）
【図１－１０】（上記のとおり。）
【図１－１１】（上記のとおり。）
【図１－１２】（上記のとおり。）
【図１－１３】（上記のとおり。）
【図１－１４】（上記のとおり。）
【図１－１５】（上記のとおり。）
【図１－１６】（上記のとおり。）
【図１－１７】（上記のとおり。）
【図１－１８】（上記のとおり。）
【図１－１９】（上記のとおり。）
【図１－２０】（上記のとおり。）
【図１－２１】（上記のとおり。）
【図１－２２】（上記のとおり。）
【図１－２３】（上記のとおり。）
【図１－２４】（上記のとおり。）
【図１－２５】（上記のとおり。）
【図１－２６】（上記のとおり。）
【図２】実施例１の二重特異性及び三重特異性構築物の概略図である。
【図３－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。図３Ａ～３Ｂ：２４時間（図３Ａ）及び４８時間（図３Ｂ）のインキュベーション後に第１のドナーからの汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果である。図３Ｃ～３Ｄ：２４時間（図３Ｃ）及び４８時間（図３Ｄ）のインキュベーション後に第２のドナーからの汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果である。
【図３－２】（上記のとおり。）
【図３－３】（上記のとおり。）
【図３－４】（上記のとおり。）
【図４－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｄａｕｄｉ標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。図４Ａ：４８時間のインキュベーション後に第１のドナーからの汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果である。図４Ｂ：４８時間のインキュベーション後に第２のドナーからの汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果である。
【図４－２】（上記のとおり。）
【図５】陰性対照ヒトＫ５６２標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。
【図６－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。図６Ａ～６Ｅは、５人の異なるドナ

ーからの汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果を示す。
【図６－２】（上記のとおり。）
【図６－３】（上記のとおり。）
【図６－４】（上記のとおり。）
【図６－５】（上記のとおり。）
【図７】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。図７は、急性骨髄性白血病であると診断された患者からのヒト凍結保存ＰＢＭＣを用いて得られた結果を示す。
【図８－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果である。図８Ａ～８Ｄは、それぞれ４８時間、７２時間、９６時間及び１２０時間の時点における標的細胞再接種から得られた結果を示す。
【図８－２】（上記のとおり。）
【図８－３】（上記のとおり。）
【図８－４】（上記のとおり。）
【図９－１】細胞増殖アッセイ結果である。ＣＤ４＋ソートした細胞が図９Ａに示され、ＣＤ８＋ソートした細胞が図９Ｂに示される。
【図９－２】（上記のとおり。）
【図１０－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたサイトカイン放出アッセイの結果である。図１０Ａ：ＩＦＮγ；図１０Ｂ：ＴＮＦα；図１０Ｃ：ＩＬ２；図１０Ｄ：ＩＬ１０；図１０Ｅ：ＩＬ６；図１０Ｆ：図の説明。
【図１０－２】（上記のとおり。）
【図１０－３】（上記のとおり。）
【図１０－４】（上記のとおり。）
【図１０－５】（上記のとおり。）
【図１０－６】（上記のとおり。）
【図１１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたグランザイムＢ　ＥＬＩＳｐｏｔアッセイの結果である。
【図１２－１】実施例２の三重特異性構築物の概略図である。図１２Ａ：ＡＢ２－１；図１２Ｂ：ＡＢ２－２；図１２Ｃ：ＡＢ２－３。
【図１２－２】（上記のとおり。）
【図１２－３】（上記のとおり。）
【図１３】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例２）である。
【図１４】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモンを標的にする二重特異性構築物、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例２）である。図１４は、カニクイザル汎Ｔエフェクター細胞を用いて得られた結果を示す。
【図１５】ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたＮＦＡＴ活性化アッセイの結果（実施例２）である。

【図１６－１】実施例３の三重特異性構築物の概略図である。図１６Ａ：ＡＢ３－１；図１６Ｂ：ＡＢ３－２；図１６Ｃ：ＡＢ３－３；図１６Ｄ：ＡＢ３－４；図１６Ｅ：ＡＢ３－５。
【図１６－２】（上記のとおり。）
【図１６－３】（上記のとおり。）
【図１６－４】（上記のとおり。）
【図１６－５】（上記のとおり。）
【図１７】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例３）である。
【図１８】ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたＮＦＡＴ活性化アッセイの結果（実施例３）である。
【図１９－１】実施例４の三重特異性構築物の概略図である。図１９Ａ：ＡＢ４－１；図１９Ｂ：ＡＢ４－２；図１９Ｃ：ＡＢ４－３。
【図１９－２】（上記のとおり。）
【図１９－３】（上記のとおり。）
【図２０】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例４）である。
【図２１】ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたＮＦＡＴ活性化アッセイの結果（実施例４）である。
【図２２－１】ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたサイトカイン放出アッセイの結果（実施例４）である。図２２Ａ：ＩＬ－２；図２２Ｂ：ＴＮＦα；図２２Ｃ：ＩＦＮγ；図２２Ｄ：図の説明。
【図２２－２】（上記のとおり。）
【図２２－３】（上記のとおり。）
【図２２－４】（上記のとおり。）
【図２３－１】実施例５の二重特異性及び三重特異性構築物の概略図である。図２３Ａ：二重特異性構築物；図２３Ｂ：三重特異性構築物。
【図２３－２】（上記のとおり。）
【図２４－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物又はヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭのいずれかを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例５）である。
【図２４－２】（上記のとおり。）
【図２５－１】ヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にするＴＢＭを用いたサイトカイン放出アッセイの結果（実施例５）である。図２５Ａは、ＢＭＡ０３１に対応するＣＤ３結合アームを有する構築物についての結果を示し、図２５Ｂは、ＯＫＴ３に対応するＣＤ３結合アームを有する構築物についての結果を示す。三重特異性構築物についての結果が黒色で示され；二重特異性構築物についての結果が灰色で示される。
【図２５－２】（上記のとおり。）
【図２６－１】実施例６の二重特異性及び三重特異性構築物の概略図である。図２６Ａ：二重特異性構築物；図２６Ｂ：三重特異性構築物。
【図２６－２】（上記のとおり。）
【図２７】ヒトＨｅｒ２発現ＨＣＣ１９５４標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトＨｅｒ２を標的にする二重特異性構築物又はヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＨｅｒ２を標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例６）である。
【図２８】ヒトＨｅｒ２発現ＨＣＣ１９５４標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトＨｅｒ２

を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＨｅｒ２又はＧＨのいずれかを発現するＴＢＭを用いたサイトカイン放出アッセイの結果（実施例６）である。
【図２９－１】実施例７の二重特異性及び三重特異性構築物の概略図である。図２９Ａ：二重特異性構築物；図２９Ｂ：三重特異性構築物。
【図２９－２】（上記のとおり。）
【図３０】ヒトメソテリン発現ＯＶＣＡＲ８標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトメソテリンを標的にする二重特異性構築物又はヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトメソテリンを標的にするＴＢＭを用いたリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果（実施例７）である。
【図３１】ヒトメソテリン発現Ｏｖｃａｒ８標的細胞並びにヒトＣＤ３及びヒトメソテリン（ＭＳＬＮ）を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトメソテリン又はＧＨのいずれかを標的にするＴＢＭを用いたサイトカイン放出アッセイの結果（実施例６）である。
【図３２】実施例８の三重特異性構築物の概略図である。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
６．１．定義
本明細書において使用される際、以下の用語は、以下の意味を有することが意図される。
【００１９】
抗原結合モジュール：本明細書において使用される際の「抗原結合モジュール」又は「ＡＢＭ」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を有する本開示のＴＢＭの部分を指す。ＡＢＭは、免疫グロブリンベース又は非免疫グロブリンベースであり得る。本明細書において使用される際、「ＡＢＭ１」及び「ＣＤ２　ＡＢＭ」（など）という用語は、ＣＤ２に特異的に結合するＡＢＭを指し、「ＡＢＭ２」及び「ＴＣＲ　ＡＢＭ」（など）という用語は、ＴＣＲ複合体の構成要素に特異的に結合するＡＢＭを指し、「ＡＢＭ３」及び「ＴＡＡ　ＡＢＭ」（など）という用語は、腫瘍関連抗原に特異的に結合するＡＢＭを指す。ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及びＡＢＭ３という用語は、便宜上使用されるに過ぎず、ＴＢＭの任意の特定の形態を示すことを意図されていない。ある実施形態において、ＴＣＲ　ＡＢＭは、ＣＤ３に結合する（本明細書において「ＣＤ３　ＡＢＭ」などと呼ばれる）。したがって、ＡＢＭ２及びＴＣＲ　ＡＢＭに関連する開示は、ＣＤ３　ＡＢＭにも適用可能である。
【００２０】
抗体：本明細書において使用される際の「抗体」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合することが可能な免疫グロブリンファミリーのポリペプチド（又はポリペプチドのセット）を指す。例えば、ＩｇＧ型の天然「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互接続される少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む四量体である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてＶＨと略記される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、３つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてＶＬと略記される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメイン（本明細書においてＣＬと略記される）から構成される。ＶＨ及びＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるより保存的な領域がその間に散在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変領域にさらに細分され得る。各ＶＨ及びＶＬは、以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４でアミノ末端からカルボキシ末端まで配置された３つのＣＤＲ及び４つのＦＲから構成される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典補体系の第１の構成要素（Ｃｌｑ）を含む、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。「抗体」という用語は、限定はされないが、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、二重特異性又は多重特異性抗体及び抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、本開示の抗体に対する抗Ｉ

ｄ抗体を含む）を含む。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＹ）又はサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）のものであり得る。

【００２１】

軽鎖及び重鎖は、両方とも構造的及び機能的相同性の領域に分けられる。「定常」及び「可変」という用語は、機能的に使用される。これに関して、軽（ＶＬ）及び重（ＶＨ）鎖部分の両方の可変ドメインが抗原認識及び特異性を決定することが理解されるであろう。逆に、軽鎖（ＣＬ）及び重鎖（ＣＨ１、ＣＨ２又はＣＨ３）の定常ドメインは、分泌、経胎盤移動性、Ｆｃ受容体結合、補体結合などの重要な生物学的特性を付与する。慣例により、定常領域ドメインの番号付けは、抗体の抗原結合部位又はアミノ末端からより遠位になるにつれて数が増加する。Ｎ末端は、可変領域であり、Ｃ末端は、定常領域であり；ＣＨ３及びＣＬドメインは、実際にそれぞれ重鎖及び軽鎖のカルボキシ末端を含む。

【００２２】

抗体フラグメント：本明細書において使用される際の抗体の「抗体フラグメント」という用語は、抗体の１つ以上の部分を指す。ある実施形態において、これらの部分は、抗体の接触ドメインの一部である。ある他の実施形態において、これらの部分は、本明細書において「抗原結合フラグメント」、「その抗原結合フラグメント」、「抗原結合部分」などと呼ばれることもある、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗原結合フラグメントである。結合フラグメントの例としては、限定はされないが、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ及びＣＨ１ドメインからなる１価フラグメント；Ｆ（ａｂ）２フラグメント、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結される２つのＦａｂフラグメントを含む２価フラグメント；ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；抗体の単一アームのＶＬ及びＶＨドメインからなるＦｖフラグメント；ＶＨドメインからなるｄＡｂフラグメント（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；及び単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）が挙げられる。したがって、「抗体フラグメント」という用語は、抗体のタンパク質分解フラグメント（例えば、Ｆａｂ及びＦ（ａｂ）２フラグメント）並びに抗体の１つ以上の部分（例えば、ｓｃＦｖ）を含む改変タンパク質を包含する。

【００２３】

抗体フラグメントは、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、細胞内抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、ｖ－ＮＡＲ及びビス－ｓｃＦｖ中にも組み込まれ得る（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ，２００５，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３：１１２６－１１３６を参照されたい）。抗体フラグメントは、フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づいて足場中にグラフトされ得る（フィブロネクチンポリペプチドモノボディを説明する米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【００２４】

抗体フラグメントは、相補的軽鎖ポリペプチド（例えば、ＶＬ－ＶＣ－ＶＬ－ＶＣ）と一緒になって抗原結合領域の対を形成する、タンデムＦｖセグメントの対（例えば、ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）を含む一本鎖分子中に組み込まれ得る（Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８：１０５７－１０６２；及び米国特許第５，６４１，８７０号明細書）。

【００２５】

抗原結合ドメイン：「抗原結合ドメイン」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を有する分子の部分を指す。例示的な抗原結合ドメインは、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する、抗原結合フラグメント並びに免疫グロブリン及び非免疫グロブリンの両方に基づく足場の部分を含む。本明細書において使用される際、「抗原結合ドメイン」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗体フラグメントを包含する。

【００２６】

半抗体：「半抗体」という用語は、少なくとも１つのＡＢＭ又はＡＢＭ鎖を含み、例えばジスルフィド架橋又は分子相互作用（例えば、Ｆｃヘテロ二量体間のノブ・イン・ホール（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）相互作用）により、ＡＢＭ又はＡＢＭ鎖を含む別の分子と会合し得る分子を指す。半抗体は、１つのポリペプチド鎖又は２つ以上のポリペプチド鎖（例えば、Ｆａｂの２つのポリペプチド鎖）から構成され得る。好ましい実施形態において、半抗体は、Ｆｃ領域を含む。

【００２７】

半抗体の例は、抗体（例えば、ＩｇＧ抗体）の重鎖及び軽鎖を含む分子である。半抗体の別の例は、ＶＬドメイン及びＣＬドメインを含む第１のポリペプチドと、ＶＨドメイン、ＣＨ１ドメイン、ヒンジ領域、ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインを含む第２のポリペプチドとを含む分子であり、ここで、前記ＶＬ及びＶＨドメインは、ＡＢＭを形成する。半抗体のさらに別の例は、ｓｃＦｖドメイン、ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインを含むポリペプチドである。

【００２８】

半抗体は、２つ以上のＡＢＭを含み得、例えば、半抗体は、（Ｎ末端からＣ末端への順に）ｓｃＦｖドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン及び別のｓｃＦｖドメインを含む。

【００２９】

半抗体は、別の半抗体中の別のＡＢＭ鎖と会合されたときに完全なＡＢＭを形成するＡＢＭ鎖も含み得る。

【００３０】

したがって、ＴＢＭは、１つ、より典型的に２つ又はさらに３つ以上の半抗体を含み得、半抗体は、１つ以上のＡＢＭ又はＡＢＭ鎖を含み得る。

【００３１】

一部のＴＢＭにおいて、第１の半抗体は、第２の半抗体と会合し、例えばそれとともにヘテロ二量体化する。他のＴＢＭにおいて、第１の半抗体は、例えば、ジスルフィド架橋又は化学的架橋によって第２の半抗体に共有結合される。さらに他のＴＢＭにおいて、第１の半抗体は、共有結合及び非共有相互作用の両方、例えばジスルフィド架橋及びノブ・イン・ホール相互作用によって第２の半抗体と会合する。

【００３２】

「半抗体」という用語は、説明の目的のために意図されるに過ぎず、特定の形態又は製造の方法を暗示していない。「第１の」半抗体、「第２の」半抗体、「左側」半抗体、「右側」半抗体などの半抗体の説明は、便宜上及び説明の目的のために過ぎない。

【００３３】

相補性決定領域：本明細書において使用される際の「相補性決定領域」又は「ＣＤＲ」という用語は、抗原特異性及び結合親和性を付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。例えば、一般に、各重鎖可変領域中に３つのＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２及びＣＤＲ－Ｈ３）並びに各軽鎖可変領域中に３つのＣＤＲ（ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２及びＣＤＲ－Ｌ３）がある。所与のＣＤＲの正確なアミノ酸配列境界は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ”，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，ＪＭＢ ２７３：９２７－９４８（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）及びＩｍＭｕｎｏＧｅｎＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）番号付け（Ｌｅｆｒａｎｃ，１９９９，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ ７：１３２－１３６（１９９９）；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５－７７（「ＩＭＧＴ」番号付けスキーム）によって記載されるものを含む、いくつかの周知のスキームのいずれかを用いて決定され得る。例えば、古典的な形式では、Ｋａｂａｔ法により、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）中のＣＤＲアミノ酸残基が３１～３５（ＣＤＲ－Ｈ１

）、５０～６５（ＣＤＲ－Ｈ２）及び９５～１０２（ＣＤＲ－Ｈ３）と番号付けられ；軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）中のＣＤＲアミノ酸残基が２４～３４（ＣＤＲ－Ｌ１）、５０～５６（ＣＤＲ－Ｌ２）及び８９～９７（ＣＤＲ－Ｌ３）と番号付けられる。Ｃｈｏｔｈｉａ法により、ＶＨ中のＣＤＲアミノ酸が２６～３２（ＣＤＲ－Ｈ１）、５２～５６（ＣＤＲ－Ｈ２）及び９５～１０２（ＣＤＲ－Ｈ３）と番号付けられ；ＶＬ中のアミノ酸残基が２６～３２（ＣＤＲ－Ｌ１）、５０～５２（ＣＤＲ－Ｌ２）及び９１～９６（ＣＤＲ－Ｌ３）と番号付けられる。Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの両方のＣＤＲ定義を組み合わせることにより、ＣＤＲは、ヒトＶＨ中のアミノ酸残基２６～３５（ＣＤＲ－Ｈ１）、５０～６５（ＣＤＲ－Ｈ２）及び９５～１０２（ＣＤＲ－Ｈ３）並びにヒトＶＬ中のアミノ酸残基２４～３４（ＣＤＲ－Ｌ１）、５０～５６（ＣＤＲ－Ｌ２）及び８９～９７（ＣＤＲ－Ｌ３）からなる。ＩＭＧＴ法により、ＶＨ中のＣＤＲアミノ酸残基が約２６～３５（ＣＤＲ－Ｈ１）、５１～５７（ＣＤＲ－Ｈ２）及び９３～１０２（ＣＤＲ－Ｈ３）と番号付けられ、ＶＬ中のＣＤＲアミノ酸残基が約２７～３２（ＣＤＲ－Ｌ１）、５０～５２（ＣＤＲ－Ｌ２）及び８９～９７（ＣＤＲ－Ｌ３）と番号付けられる（「Ｋａｂａｔ」に従う番号付け）。ＩＭＧＴ法により、抗体のＣＤＲ領域は、プログラムＩＭＧＴ／ドメインＧａｐ　Ａｌｉｇｎを用いて決定され得る。

【００３４】

一本鎖Ｆｖ又はｓｃＦｖ：本明細書において使用される際の「一本鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」という用語は、抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含む抗体フラグメントを指し、ここで、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖中に存在する。好ましくは、Ｆｖポリペプチドは、ｓｃＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする、ＶＨ及びＶＬドメイン間のポリペプチドリンカーをさらに含む。ｓｃＦｖの概要については、Ｐｌｕｅｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３、Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（１９９４）Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

【００３５】

二重特異性抗体：本明細書において使用される際の「二重特異性抗体」という用語は、典型的に、ｓｃＦｖ鎖の対合によって形成される、２つの抗原結合部位を有する小型の抗体フラグメントを指す。各ｓｃＦｖは、同じポリペプチド鎖中に軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に連結された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む（ＶＨ－ＶＬ、ここで、ＶＨは、ＶＬに対してＮ末端又はＣ末端のいずれかである）。ＶＨ及びＶＬが、同じポリペプチド鎖上のＶＨ及びＶＬが対合して抗原結合ドメインを形成することを可能にするリンカーによって隔てられる典型的なｓｃＦｖと異なり、二重特異性抗体は、典型的に、同じ鎖上のＶＨ及びＶＬドメイン間の対合を可能にするには短過ぎるリンカーを含み、それにより、ＶＨ及びＶＬドメインが別の鎖の相補的ドメインと対合され、２つの抗原結合部位が形成される。二重特異性抗体は、例えば、欧州特許第４０４，０９７号明細書；国際公開第９３／１１６１号パンフレット；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８にさらに十分に記載されている。

【００３６】

Ｆｖ：「Ｆｖ」という用語は、完全な標的認識及び結合部位を含む、免疫グロブリンに由来し得る最小抗体フラグメントを指す。この領域は、強固に非共有結合された１つの重鎖及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる（ＶＨ－ＶＬ二量体）。この形態において、各可変ドメインの３つのＣＤＲが相互作用して、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上に標的結合部位が規定される。多くの場合、６つのＣＤＲが抗体に標的結合特異性を付与する。しかしながら、ある場合には、単一の可変ドメイン（又は標的に特異的な３つのみのＣＤＲを含むＦｖの半分）でも、標的を認識し、標的に結合する能力を有し得る。本明細書におけるＶＨ－ＶＬ二量体への言及は、任意の特定の形態を示すことを意図されていない。例として、限定はされずに、ＶＨ及びＶＬは、本明細書に記載される任意の形態で一緒にな

って半抗体を形成することができるか、又はそれぞれ別個の半抗体上に存在し、別個の半抗体が会合するときに一緒になって抗原結合ドメインを形成し、例えば本開示のＴＢＭを形成することができる。単一のポリペプチド鎖（例えば、ｓｃＦｖ）上に存在するとき、ＶＨは、ＶＬに対してＮ末端又はＣ末端にあり得る。

【００３７】

多重特異性結合分子：「多重特異性結合分子」という用語は、少なくとも２つの抗原に特異的に結合し、２つ以上の抗原結合ドメインを含む分子を指す。抗原結合ドメインは、それぞれ独立して、抗体フラグメント（例えば、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ナノボディ）、リガンド又は非抗体由来の結合剤（例えば、フィブロネクチン、フィノマー、ＤＡＲＰｉｎ）であり得る。

【００３８】

三重特異性結合分子：「三重特異性結合分子」又は「ＴＢＭ」という用語は、３つの抗原に特異的に結合し、３つ以上の抗原結合ドメインを含む分子を指す。本開示のＴＢＭは、ＴＣＲ複合体の構成要素に特異的な少なくとも１つの抗原結合ドメイン、ＣＤ２に特異的な少なくとも１つの抗原結合ドメイン及びＴＡＡに特異的な少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む。抗原結合ドメインは、それぞれ独立して、抗体フラグメント（例えば、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ナノボディ）、リガンド又は非抗体由来の結合剤（例えば、フィブロネクチン、フィノマー、ＤＡＲＰｉｎ）であり得る。代表的なＴＢＭが図１に示される。ＴＢＭは、１つ、２つ、３つ、４つ又はさらにそれを超えるポリペプチド鎖を含み得る。例えば、図１Ｍに示されるＴＢＭは、単一のポリペプチド鎖上にＡＢＭリンカーによって連結された３つのｓｃＦｖを含む単一のポリペプチド鎖を含む。図１Ｋに示されるＴＢＭは、特に、Ｆｃドメインによって連結された３つのｓｃＦｖを含む２つのポリペプチド鎖を含む。図１Ｊに示されるＴＢＭは、特に、Ｆｃドメインによって連結された、ｓｃＦｖ、リガンド及びＦａｂを形成する３つのポリペプチド鎖を含む。図１Ｃに示されるＴＢＭは、特に、Ｆｃドメインによって連結された、３つのＦａｂを形成する４つのポリペプチド鎖を含む。図１Ｔに示されるＴＢＭは、特に、Ｆｃドメインによって連結された、４つのＦａｂ及び２つのｓｃＦｖを形成する６つのポリペプチド鎖を含む。

【００３９】

ＶＨ：「ＶＨ」という用語は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ又はＦａｂの重鎖を含む、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。

【００４０】

ＶＬ：「ＶＬ」という用語は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ又はＦａｂの軽鎖を含む、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

【００４１】

作動可能に連結された：「作動可能に連結された」という用語は、２つ以上のペプチド又はポリペプチドドメイン又は核酸（例えば、ＤＮＡ）セグメント間に機能的関係を指す。融合タンパク質又は他のポリペプチドに関連して、「作動可能に連結された」という用語は、２つ以上のアミノ酸セグメントが機能的ポリペプチドを生成するように連結されることを意味する。例えば、本開示のＴＢＭに関連して、別個のＡＢＭ（又はＡＢＭの鎖）がペプチドリンカー配列を介し得る。本開示のＴＢＭのポリペプチド鎖など、融合タンパク質をコードする核酸に関連して、「作動可能に連結された」は、２つの核酸が、２つの核酸によってコードされたアミノ酸配列がインフレームのままであるように結合されることを意味する。転写調節に関連して、この用語は、転写配列に対する転写調節配列の機能的関係を指す。例えば、プロモーター又はエンハンサー配列は、それが適切な宿主細胞又は他の発現系におけるコード配列の転写を刺激又は調節する場合、コード配列に作動可能に連結される。

【００４２】

会合された：ＴＢＭに関連して、「会合された」という用語は、２つ以上のポリペプチド鎖間の機能的関係を指す。特に、「会合された」という用語は、２つ以上のポリペプチドが、ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及びＡＢＭ３がそれらのそれぞれの標的に結合し得る機能的Ｔ

ＢＭを生成するように、例えば分子相互作用によって非共有結合的に又は１つ以上のジスルフィド架橋若しくは化学的架橋によって共有結合的に互いに会合されることを意味する。本開示のＴＢＭ中に存在し得る会合の例としては、（限定はされないが）Ｆｃドメイン中のＦｃ領域間の会合（ホモ二量体会合又はより好ましくは第６．３．１．５節に記載されるようにヘテロ二量体会合）、Ｆａｂ又はＦｖ中のＶＨ及びＶＬ領域間の会合並びにＦａｂ中のＣＨ１及びＣＬ間の会合が挙げられる。

【００４３】

ＡＢＭ鎖：個々のＡＢＭは、１つの（例えば、ｓｃＦｖの場合）ポリペプチド鎖として存在し得るか、又は２つ以上のポリペプチド鎖（例えば、Ｆａｂの場合）の会合によって形成され得る。本明細書において使用される際、「ＡＢＭ鎖」という用語は、単一のポリペプチド鎖上に存在するＡＢＭの全て又は一部を指す。「ＡＢＭ鎖」という用語の使用は、便宜上及び説明の目的のために意図されるに過ぎず、特定の形態又は製造の方法を暗示していない。

【００４４】

宿主細胞又は組み換え宿主細胞：「宿主細胞」又は「組み換え宿主細胞」という用語は、例えば、異種核酸の導入によって遺伝子組み換えされた細胞を指す。このような用語は、特定の対象の細胞だけでなく、このような細胞の子孫を指すことが意図されることが理解されるべきである。突然変異又は環境の影響のいずれかのため、ある修飾が後の世代において存在し得るため、このような子孫は、実際には親細胞と同一でないことがあり得るが、本明細書において使用される際の「宿主細胞」という用語の範囲内に依然として含まれる。宿主細胞は、例えば、染色体外異種発現ベクター上で一時的に又は例えば宿主細胞ゲノムへの異種核酸の統合によって安定的に異種核酸を保有し得る。本開示のＴＢＭを発現する目的のために、宿主細胞は、好ましくは、サル腎臓細胞（ＣＯＳ、例えばＣＯＳ－１、ＣＯＳ－７）、ＨＥＫ２９３、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ、例えばＢＨＫ２１）、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、ＮＳＯ、ＰｅｒＣ６、ＢＳＣ－１、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Ｈｅｐ　Ｇ２）、ＳＰ２／０、ＨｅＬａ、メイディン・ダービー・ウシ腎臓（ＭＤＢＫ）、骨髄腫及びリンパ腫細胞又はそれらの誘導体及び／若しくは改変変異体など、哺乳動物由来又は哺乳動物様特性の細胞株である。改変変異体としては、例えば、グリカンプロファイル修飾された及び／又は部位特異的統合部位誘導体が挙げられる。

【００４５】

配列同一性：パーセント「同一性」という用語は、２つ以上の核酸又はポリペプチド配列に関連して、同じである２つ以上の配列を指す。２つの配列が、以下の配列比較アルゴリズムの１つを用いて若しくは手動のアライメント及び視覚的検査によって測定される際、比較ウインドウ上又は指定される領域上の最大一致について比較及びアライメントされる場合、同じであるアミノ酸残基又はヌクレオチドの規定のパーセンテージ（例えば、規定の領域にわたって又は規定されない場合には全配列にわたって６０％の同一性、任意選択的に７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性）を有する場合、２つの配列は、「実質的に同一である」。任意選択的に、同一性は、少なくとも約５０個のヌクレオチド（又はペプチド若しくはポリペプチドの場合、少なくとも約１０個のアミノ酸）の長さの領域にわたって又はより好ましくは１００～５００若しくは１０００個又はそれを超えるヌクレオチド（若しくは２０、５０、２００個又はそれを超えるアミノ酸）の長さの領域にわたって存在する。

【００４６】

配列比較について、典型的に、１つの配列が参照配列としての役割を果たし、それと試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを用いる場合、試験配列及び参照配列がコンピュータ中に入力され、部分配列の座標が指定され、必要に応じて配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。デフォルトプログラムパラメータが使用され得るか、又は代替パラメータが指定され得る。次に、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメー

タに基づいて、参照配列と比べた試験配列の配列同一性パーセントを計算する。比較のための配列のアライメントの方法は、当該技術分野において周知である。比較のための配列の最適なアライメントは、例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，１９７０，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃの局地的相同性アルゴリズムにより、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，１９７０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性アライメントアルゴリズムにより、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４の類似性の探索方法により、これらのアルゴリズム（ｔｈｅ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ中のＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ及びＴＦＡＳＴＡ（Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ））のコンピュータによる実行により、又は手動のアライメント及び視覚的検査（例えば、Ｂｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙを参照されたい）により行われ得る。

【００４７】

配列同一性及び配列類似性パーセントを決定するのに好適なアルゴリズムの２つの例は、ＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ ２．０アルゴリズムであり、これらは、それぞれＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，１９７７，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，１９９０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０に記載されている。ＢＬＡＳＴ分析を行うためのソフトウェアは、アメリカ国立生物工学情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）によって公的に入手可能である。

【００４８】

２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，１９８８，Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．４：１１－１７のアルゴリズムを用いて決定することもでき、このアルゴリズムは、ＰＡＭ１２０残基重量表、１２のギャップ長さペナルティ及び４のギャップペナルティを用いてＡＬＩＧＮプログラム（ｖｅｒｓｉｏｎ ２．０）に組み込まれている。さらに、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，１９７０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３）アルゴリズムを用いて決定することができ、このアルゴリズムは、Ｂｌｏｓｓｏｍ ６２マトリックス又はＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか並びに１６、１４、１２、１０、８、６又は４のギャップ重み及び１、２、３、４、５又は６の長さ重みを用いてＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）中のＧＡＰプログラムに組み込まれている。

【００４９】

保存的配列修飾：「保存配列修飾」という用語は、ＴＢＭ又はその構成要素（例えば、ＡＢＭ又はＦｃ領域）の結合特性に実質的に影響を与えないか又は変化させないアミノ酸修飾を指す。このような保存的修飾は、アミノ酸置換、付加及び欠失を含む。修飾は、部位特異的突然変異誘発及びＰＣＲ媒介突然変異誘発など、当該技術分野において公知の標準的な技術によって本開示のＴＢＭに導入され得る。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（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）、非極性側鎖を有するアミノ酸（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－分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（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）が挙げられる。したがって、本開示のＴＢＭ内の１つ以上のアミノ酸残基は、同

じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換され得、改変されたＴＢＭは、例えば、標的分子への結合及び／又は有効なヘテロ二量体化及び／又はエフェクター機能について試験され得る。

【００５０】

突然変異又は修飾：本明細書において使用される際のポリペプチドに関連して、「突然変異」及び「修飾」という用語は、１つ以上のアミノ酸の置換、付加又は欠失を含み得る。

【００５１】

抗体番号付け方式：本明細書において、抗体ドメイン中の番号付けされたアミノ酸残基への言及は、特に規定されない限り、ＥＵ番号付け方式に基づいている（例えば、表７Ｂ及び７Ｃ中）。この方式は、Ｅｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９６９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ６３：７８－８５によって最初に考案され、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，ｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ，ＵＳＡに詳細に記載されている。

【００５２】

ｄｓＦｖ：「ｄｓＦｖ」という用語は、ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメントを指す。ｄｓＦｖにおいて、ＶＨ及びＶＬがドメイン間ジスルフィド結合によって連結される。このような分子を生成するために、ＶＨ及びＶＬのフレームワーク領域中の１つのアミノ酸がそれぞれシステインに突然変異され、それが次に安定した鎖間ジスルフィド結合を形成する。典型的に、ＶＨ中の４４位及びＶＬ中の１００位がシステインに突然変異される。Ｂｒｉｎｋｍａｎｎ，２０１０，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ １８１－１８９，ＤＯＩ：１０．１００７／９７８－３－６４２－０１１４７－４＿１４を参照されたい。ｄｓＦｖという用語は、当該技術分野において公知のものであるｄｓＦｖ（ＶＨ及びＶＬが、リンカーペプチドではなく鎖間ジスルフィド結合によって連結された分子）又はｓｃｄｓＦｖ（ＶＨ及びＶＬが、リンカー並びに鎖間ジスルフィド結合によって連結された分子）の両方を包含する。

【００５３】

ＶＨドメインのタンデム：本明細書において使用される際の「ＶＨドメイン（又はＶＨ）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一のＶＨドメインからなる一連のＶＨドメインを指す。ＶＨドメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の１つを除いて、リンカーあり又はなしで別のＶＨドメインのＮ末端に連結されたそのＣ末端を有する。タンデムは、少なくとも２つのＶＨドメインを有し、本開示のＴＢＭの特定の実施形態において３、４、５、６、７、８、９又は１０個のＶＨドメインを有する。ＶＨのタンデムは、それらが単一のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法（例えば、第６．３．３節に記載されるように）を用いて、所望の順序で各ＶＨドメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のＶＨドメインのＮ末端は、タンデムのＮ末端として定義される一方、タンデムの最後のＶＨドメインのＣ末端は、タンデムのＣ末端として定義される。

【００５４】

ＶＬドメインのタンデム：本明細書において使用される際の「ＶＬドメイン（又はＶＬ）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一のＶＬドメインからなる一連のＶＬドメインを指す。ＶＬドメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の１つを除いて、リンカーあり又はなしで別のＶＬのＮ末端に連結されたそのＣ末端を有する。タンデムは、少なくとも２つのＶＬドメインを有し、本開示のＴＢＭの特定の実施形態において３、４、５、６、７、８、９又は１０個のＶＬドメインを有する。ＶＬのタンデムは、それらが単一のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法（例えば、第６．３．３節に記載されるように）を用いて、所望の順序で各ＶＬドメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のＶＬドメインのＮ末端は、タンデムのＮ末端として定義される一方、タンデムの最後のＶＬドメインのＣ末端は、タンデムのＣ末端として定義される。

【００５５】
１価：抗原結合分子に関連して本明細書において使用される際の「１価」という用語は、単一の抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。
【００５６】
２価：抗原結合分子に関連して本明細書において使用される際の「２価」という用語は、２つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。ドメインは、同じであるか又は異なり得る。したがって、２価抗原結合分子は、単一特異性又は二重特異性であり得る。
【００５７】
３価：抗原結合分子（例えば、ＴＢＭ）に関連して本明細書において使用される際の「３価」という用語は、３つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。本開示のＴＢＭは、三重特異性であり、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに特異的に結合する。したがって、本開示の３価ＴＢＭは、異なる抗原にそれぞれ結合する少なくとも３つの抗原結合ドメインを有する。本開示の３価ＴＢＭの例は、図１Ｂ～１Ｕに概略的に示される。
【００５８】
４価：抗原結合分子（例えば、ＴＢＭ）に関連して本明細書において使用される際の「４価」という用語は、４つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。本開示のＴＢＭは、三重特異性であり、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに特異的に結合する。したがって、本開示の４価ＴＢＭは、一般に、同じ抗原（好ましくはＴＡＡ）に結合する２つの抗原結合ドメイン及び別の抗原（好ましくはＣＤ２及びＴＣＲ複合体の構成要素）にそれぞれ結合する２つの抗原結合ドメインを有する。本開示の４価ＴＢＭの例は、図１Ｐ～１Ｒに概略的に示される。
【００５９】
５価：抗原結合分子（例えば、ＴＢＭ）に関連して本明細書において使用される際の「５価」という用語は、５つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。本開示のＴＢＭは、三重特異性であり、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに特異的に結合する。したがって、本開示の５価ＴＢＭは、一般に、（ａ）同じ抗原にそれぞれ結合する２対の抗原結合ドメイン及び第３の抗原に結合する単一の抗原結合ドメイン、又は（ｂ）同じ抗原に結合する３つの抗原結合ドメイン及び別の抗原にそれぞれ結合する２つの抗原結合ドメインのいずれかを有する。本開示の５価ＴＢＭの例は、図１Ｓに概略的に示される。
【００６０】
６価：抗原結合分子（例えば、ＴＢＭ）に関連して本明細書において使用される際の「６価」という用語は、６つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。本開示のＴＢＭは、三重特異性であり、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに特異的に結合する。本開示の６価ＴＢＭは、一般に、同じ抗原にそれぞれ結合する３対の抗原結合ドメインを有するが、異なる形態（例えば、ＴＡＡに結合する３つの抗原結合ドメイン、ＴＣＲ複合体の構成要素に結合する２つの抗原結合ドメイン及びＣＤ２に結合する１つの抗原結合ドメイン又はＴＡＡに結合する３つの抗原結合ドメイン、ＣＤ２に結合する２つの抗原結合ドメイン及びＴＣＲ複合体の構成要素に結合する１つの抗原結合ドメイン）は、本開示の範囲内である。本開示の６価ＴＢＭの例は、図１Ｔ～１Ｕに概略的に示される。
【００６１】
特異的に（又は選択的に）結合する：抗原又はエピトープに「特異的に（又は選択的に）結合する」という用語は、タンパク質及び他の生体物質の異種集団中の同種抗原又はエピトープの存在を決定する結合反応を指す。結合反応は、抗体又は抗体フラグメントによって媒介され得るが、媒介される必要はなく、例えばリガンド、ＤＡＲＰｉｎなど、第６．２節に記載される任意のタイプのＡＢＭによって媒介され得る。本開示のＡＢＭはまた、典型的に、５×１０$^{-2}$Ｍ未満、１０$^{-2}$Ｍ未満、５×１０$^{-3}$Ｍ未満、１０$^{-3}$Ｍ未満、５×１０$^{-4}$Ｍ未満、１０$^{-4}$Ｍ未満、５×１０$^{-5}$Ｍ未満、１０$^{-5}$Ｍ未満、５×１０$^{-6}$Ｍ未満、１０$^{-6}$Ｍ未満、５×１０$^{-7}$Ｍ未満、１０$^{-7}$Ｍ未満、５×１０$^{-8}$Ｍ未満

、１０－８Ｍ未満、５×１０－９Ｍ未満又は１０－９Ｍ未満の解離速度定数（ＫＤ）（ｋｏｆｆ／ｋｏｎ）を有し、非特異的抗原（例えば、ＨＳＡ）に結合するためのその親和性より少なくとも２回高い親和性で標的抗原に結合する。「特異的に結合する」という用語は、異種間交差性を排除しない。例えば、１つの種からの抗原に「特異的に結合する」抗原結合モジュール（例えば、抗体の抗原結合フラグメント）は、１つ以上の他の種における該当する抗原にも「特異的に結合」し得る。したがって、このような異種間交差性自体は、「特異的な」結合剤として抗原結合モジュールの分類を変化させない。特定の実施形態において、ヒト抗原に特異的に結合する本開示の抗原結合モジュール（例えば、ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ３）は、１つ以上の非ヒト哺乳動物種、例えば霊長類種（カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）、アカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）及びブタオザル（Ｍａｃａｃａ　ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ）の１つ以上を含むが、これらに限定されない）又はげっ歯類種、例えばハツカネズミ（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）との異種間交差性を有する。他の実施形態において、本開示の抗原結合モジュール（例えば、ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ３）は、異種間交差性を有さない。

【００６２】

モノクローナル抗体：本明細書において使用される際の「モノクローナル抗体」という用語は、同じ遺伝源に由来する、抗体、抗体フラグメント、分子（ＴＢＭを含む）などを含むポリペプチドを指す。

【００６３】

ヒト化：非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態という用語は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。ほとんどの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域に由来する残基が、所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域に由来する残基で置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。ある場合には、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（ＦＲ）残基は、対応する非ヒト残基で置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体に見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに改善するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的に２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、超可変ループの全て又は実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲの全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンｌｏ配列のものである。ヒト化抗体は、任意選択的に、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にヒト免疫グロブリンのものも含む。さらなる詳細については、Ｊｏｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５２２－５２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２９；及びＰｒｅｓｔａ，１９９２、Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６を参照されたい。以下の総説及びその中で引用される参考文献：Ｖａｓｗａｎｉ　ａｎｄ　Ｈａｍｉｌｔｏｎ，１９９８，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ，Ａｓｔｈｍａ＆Ｉｍｍｕｎｏｌ．１：１０５－１１５；Ｈａｒｒｉｓ，１９９５，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ　２３：１０３５－１０３８；Ｈｕｒｌｅ　ａｎｄ　Ｇｒｏｓｓ，１９９４，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．５：４２８－４３３も参照されたい。

【００６４】

ヒト抗体：本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、フレームワーク及びＣＤＲ領域の両方が、ヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含む。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域は、このようなヒト配列、例えばヒト生殖系列配列若しくは突然変異体のヒト生殖系列配列又は例えばＫｎａｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０００，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２９６，５７－８６に記載されているように、ヒトフレームワーク配列分析に由来する抗体含有コンセンサスフレームワーク配列にも由来する。免疫グロブリン可変ドメイン、例えばＣＤＲの構造及び位置は、周知の番号付けスキーム、例えばＫａｂａｔ番号付けスキーム、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けスキーム又はＫａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの組合せを用いて定義され得る（例えば、Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａ

ｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．２７３：９２７　９４８；Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　ｅｄｉｔ．，ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　ｎｏ．９１－３２４２　Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ；Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７；Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，１９８９，Ｎａｔｕｒｅ　３４２：８７７－８８３を参照されたい）。

【００６５】

ヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的突然変異又はインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異又は安定性若しくは製造を促進するための保存的置換）を含み得る。しかしながら、本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するＣＤＲ配列が、ヒトフレームワーク配列上にグラフトされた抗体を含むことを意図されていない。

【００６６】

キメラ抗体：「キメラ抗体」という用語（又はその抗原結合フラグメント）は、（ａ）定常領域又はその部分が、抗原結合部位（可変領域）が、異なる若しくは改変されたクラス、エフェクター機能及び／又は種の定常領域又はキメラ抗体に新しい特性を付与する全く異なる分子、例えば酵素、毒素、ホルモン、成長因子、薬物などに連結されるように改変、置換又は交換されたか；又は（ｂ）可変領域又はその部分が、異なる又は改変された抗原特異性を有する可変領域により改変、置換又は交換された抗体分子（又はその抗原結合フラグメント）である。例えば、マウス抗体は、その定常領域をヒト免疫グロブリンからの定常領域で置換することによって修飾され得る。ヒト定常領域による置換により、キメラ抗体は、元のマウス抗体と比較して、ヒトにおいて低下した抗原性を有しながら、抗原を認識する際にその特異性を保持することができる。

【００６７】

エフェクター機能：「エフェクター機能」という用語は、通常、エフェクター分子の結合によって媒介される、抗原結合ドメイン以外の抗体のドメインを介した結合によって媒介される抗体分子の活性を指す。エフェクター機能は、例えば、抗体への補体のＣ１構成要素の結合によって媒介される補体媒介性エフェクター機能を含む。補体の活性化は、細胞病原体のオプソニン化及び溶解において重要である。補体の活性化は、炎症反応も刺激し、自己免疫過敏性にも関与し得る。エフェクター機能は、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）媒介性エフェクター機能も含み、これは、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）への抗体の定常ドメインの結合時に引き起こされ得る。細胞表面におけるＦｃ受容体への抗体の結合は、抗体で被覆された粒子の貪食及び破壊、免疫複合体のクリアランス、キラー細胞による抗体で被覆された標的細胞の溶解（抗体依存性細胞媒介細胞傷害性又はＡＤＣＣと呼ばれる）、炎症性メディエータの放出、胎盤通過及び免疫グロブリン産生の制御を含む、多くの重要及び多様な生物学的応答を引き起こす。抗体のエフェクター機能は、Ｆｃ受容体又は補体成分などのエフェクター分子に対する抗体の親和性を改変、例えば増強又は低減することによって改変され得る。結合親和性は、一般に、エフェクター分子結合部位を修飾することによって変化され、この場合、対象とする部位を位置特定し、この部位の少なくとも一部を好適な方法で修飾することが適切である。エフェクター分子のための抗体における結合部位の改変が全体的な結合親和性を実質的に改変する必要はないが、エフェクター機構を非生産的結合におけるように無効にするように、相互作用の幾何学的性質を改変し得ることも考えられる。エフェクター機能はまた、エフェクター分子結合に直接関与しないが、エフェクター機能の性能に他の方法で関与する部位を修飾することによって改変され得ることがさらに考えられる。

【００６８】

認識する：本明細書において使用される際の「認識する」という用語は、そのエピトープを見つけ、それと相互作用する（例えば、結合する）ＡＢＭを指す。

【００６９】
エピトープ：エピトープ又は抗原決定基は、抗体又は本明細書に記載される他の抗原結合部分によって認識される抗原の部分である。エピトープは、線形又は立体構造であり得る。
【００７０】
核酸：「核酸」という用語は、「ポリヌクレオチド」という用語と同義的に本明細書において使用され、一本鎖又は二本鎖形態のいずれかのデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド及びそれらのポリマーを指す。この用語は、合成、天然及び非天然であり、参照核酸と同様の結合特性を有し、参照ヌクレオチドと同様に代謝される、公知のヌクレオチド類似体又は修飾された骨格残基又は連結を含む核酸を包含する。このような類似体の例としては、限定はされないが、ホスホロチオエート、ホスホロアミダート、メチルホスホネート、キラル－メチルホスホネート、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド－核酸（ＰＮＡ）が挙げられる。
【００７１】
特に示されない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列だけでなく、その核酸配列の保存的に修飾された変異体（例えば、縮重コドン置換）及び相補配列も暗に包含する。具体的には、以下に詳述されるように、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第３位が、混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成され得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，（１９８５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８；及びＲｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８）。
【００７２】
ベクター：「ベクター」という用語は、それに連結された別のポリヌクレオチドを輸送することが可能なポリヌクレオチド分子を指すことが意図される。１つのタイプのベクターは、「プラスミド」であり、これは、さらなるＤＮＡセグメントがその中にライゲートされ得る環状二本鎖ＤＮＡループを指す。別のタイプのベクターは、ウイルスベクターであり、ここで、さらなるＤＮＡセグメントがウイルスゲノム中にライゲートされ得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞内で自己複製が可能である（例えば、細菌複製起点及びエピソーム哺乳動物ベクターを有する細菌ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中への導入時、宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それにより宿主ゲノムに沿って複製される。さらに、特定のベクターは、それらが作動可能に連結される遺伝子の発現を誘導することが可能である。このようなベクターは、本明細書において「組み換え発現ベクター」（又は単に「発現ベクター」）と呼ばれる。一般に、組み換えＤＮＡ技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、本明細書において、「プラスミド」及び「ベクター」は、同義的に使用され得る。しかしながら、本開示は、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）などのこのような他の形態の発現ベクターを含むことが意図される。
【００７３】
結合配列：表７、８、９、１１、１２又は１３（その下位部分を含む）を参照して、「結合配列」という用語は、該当する表に記載されるＣＤＲ一式、ＶＨ－ＶＬ対又はｓｃＦｖを有するＡＢＭを意味する。
【００７４】
ＶＨ－ＶＬ又はＶＨ－ＶＬ対：ＶＨ－ＶＬ対を参照して、同じポリペプチド鎖上又は異なるポリペプチド鎖上にかかわらず、「ＶＨ－ＶＬ」及び「ＶＨ－ＶＬ対」という用語は、便宜上、使用され、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、任意の特定の配向を示すことを意図されていない。したがって、「ＶＨ－ＶＬ」又は「ＶＨ－ＶＬ対」を含むｓｃＦｖは、例えば、ＶＨ　Ｎ末端からＶＬ又はＶＬ　Ｎ末端からＶＨへの任意の配向でＶＨ及び

ＶＬドメインを有し得る。

【００７５】

ポリペプチド及びタンパク質：「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すように本明細書において同義的に使用される。この語句は、１つ以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工的な化学的模倣体であるアミノ酸ポリマー並びに天然アミノ酸ポリマー及び非天然アミノ酸ポリマーにも適用される。特に示されない限り、特定のポリペプチド配列は、その保存的に修飾された変異体も暗に包含する。

【００７６】

対象：「対象」という用語は、ヒト及び非ヒト動物を含む。非ヒト動物は、全ての脊椎動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類及びは虫類などの哺乳動物及び非哺乳動物を含む。特記されない限り、「患者」又は「対象」という用語は、本明細書において同義的に使用される。

【００７７】

癌：「癌」という用語は、異常細胞の制御されない（多くの場合に急速な）成長によって特徴付けられる疾患を指す。癌細胞は、局所的に又は血流及びリンパ系を介して身体の他の部位に広がり得る。様々な癌の例が本明細書に記載され、限定はされないが、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵臓癌、大腸癌、腎臓癌、肝臓癌、脳腫瘍、副腎癌、自律神経節癌、胆道癌、骨癌、子宮内膜癌、眼癌、卵管癌、生殖管癌、大腸癌、髄膜の癌、食道癌、腹膜癌、下垂体癌、陰茎癌、胎盤癌、胸膜癌、唾液腺癌、小腸癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、上部気道癌、尿路癌、膣癌、外陰癌、リンパ腫、白血病、肺癌など、例えば上記のタイプのいずれかの任意のＴＡＡ陽性癌が挙げられる。

【００７８】

腫瘍：「腫瘍」という用語は、本明細書において「癌」という用語と同義的に使用され、例えば、両方の用語は、固体及び液体、例えばびまん性又は循環腫瘍を包含する。本明細書において使用される際、「癌」又は「腫瘍」という用語は、前悪性並びに悪性の癌及び腫瘍を含む。

【００７９】

腫瘍関連抗原：「腫瘍関連抗原」又は「ＴＡＡ」という用語は、癌細胞の表面において全体的に又はフラグメント（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現され、癌細胞に対する薬剤の優先的な標的化のために有用である分子（典型的にタンパク質、炭水化物、脂質又はそれらのいくつかの組合せ）を指す。ある実施形態において、ＴＡＡは、正常細胞及び癌細胞の両方によって発現されるマーカー、例えば細胞系マーカー、例えばＢ細胞におけるＣＤ１９である。ある実施形態において、ＴＡＡは、正常細胞と比較して癌細胞内で過剰発現される（例えば、正常細胞と比較して１倍の過剰発現、２倍の過剰発現、３倍以上の過剰発現）細胞表面分子である。ある実施形態において、ＴＡＡは、癌細胞、例えば正常細胞において発現される分子と比較して欠失、付加又は突然変異を含む分子内で不適切に合成される細胞表面分子である。ある実施形態において、ＴＡＡは、癌細胞の細胞表面のみにおいて全体的に又はフラグメント（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現され、正常細胞の表面において合成又は発現されない。したがって、「ＴＡＡ」という用語は、当該技術分野において場合により腫瘍特異的抗原（「ＴＳＡ」）として知られている、癌細胞に特異的な抗原を包含する。

【００８０】

治療する、治療、治療すること：本明細書において使用される際、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、本開示の１つ以上のＴＢＭの投与から得られる、増殖性疾患の進行、重症度及び／若しくは期間の減少若しくは改善又は増殖性疾患の１つ以上の症状（好ましくは１つ以上の識別可能な症状）の改善を指す。特定の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、必ずしも患者によって識別されない、腫瘍の成長などの増殖性疾患の少なくとも１つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療する

こと」という用語は、例えば、識別可能な症状の安定化によって物理的に、例えば物理的パラメータの安定化によって生理学的に又はその両方のいずれかの増殖性疾患の進行の阻害を指す。他の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の減少又は安定化を指す。

【００８１】

６．２．抗原結合モジュール

典型的に、本開示のＴＢＭの１つ以上のＡＢＭは、免疫グロブリンベースの抗原結合ドメイン、例えば抗体フラグメント又は誘導体の配列を含む。これらの抗体フラグメント及び誘導体は、典型的に、抗体のＣＤＲを含み、より大きいフラグメント及びその誘導体、例えばＦａｂ、ｓｃＦａｂ、Ｆｖ及びｓｃＦｖを含み得る。

【００８２】

６．２．１．免疫グロブリンベースのモジュール

６．２．１．１．Ｆａｂ

特定の態様において、本開示のＡＢＭは、Ｆａｂドメインである。Ｆａｂドメインは、パパインなどの酵素を用いた免疫グロブリン分子のタンパク質分解的切断又は組み換え発現によって生成され得る。Ｆａｂドメインは、典型的に、ＶＬドメインに結合されたＣＬドメインと対合するＶＨドメインに結合されたＣＨ１ドメインを含む。

【００８３】

野生型免疫グロブリンにおいて、ＶＨドメインは、ＶＬドメインと対合されてＦｖ領域を構成し、ＣＨ１ドメインは、ＣＬドメインと対合されて結合モジュールをさらに安定させる。２つの定常ドメイン間のジスルフィド結合は、Ｆａｂドメインをさらに安定させ得る。

【００８４】

本開示のＴＢＭでは、Ｆａｂヘテロ二量体化手法を用いて、同じＡＢＭに属するＦａｂドメインの適切な会合を可能にし、異なるＡＢＭに属するＦａｂドメインの異常な対合を最小限に抑えることが有利である。例えば、以下の表１に示されるＦａｂヘテロ二量体化手法が使用され得る。

【００８５】

【表１】

	表１ Fab ヘテロ二量体化手法					
名称	手法	VH	CH1	VL	CL	参考文献
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL ドメイン	WT	CH1 ドメイン	Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573。
F2	直交 Fab VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F3	直交 Fab VHVRD2CH1wt - VLVRD2Cλwt	39Y	WT	38R	WT	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu *et al.*, 2015, MAbs 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211。
F6	MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211。
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:377-89; Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:461-669。

【００８６】

したがって、特定の実施形態において、Ｆａｂの２つのポリペプチド間の適切な会合は、例えば、国際公開第２００９／０８０２５１号パンフレットに記載されるようにＦａｂのＶＬ及びＶＨドメインを互いに交換することにより、又はＣＨ１及びＣＬドメインを互いに交換することにより促進される。

【００８７】

適切なＦａｂ対合は、１つ以上のアミノ酸修飾をＣＨ１ドメイン中に及び１つ以上のアミノ酸修飾をＦａｂのＣＬドメイン中に導入し、且つ／又は１つ以上のアミノ酸修飾をＶＨドメイン中に及び１つ以上のアミノ酸修飾をＶＬドメイン中に導入することによっても促進され得る。Ｆａｂ構成要素が他のＦａｂの構成要素とよりも互いと優先的に対合するように、修飾されるアミノ酸は、典型的に、ＶＨ：ＶＬ及びＣＨ１：ＣＬ境界の一部である。

【００８８】

一実施形態において、１つ又はアミノ酸修飾は、残基のＫａｂａｔ番号付けによって示されるように、可変（ＶＨ、ＶＬ）及び定常（ＣＨ１、ＣＬ）ドメインの保存されたフレームワーク残基に限定される。Ａｌｍａｇｒｏ，２００８，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ Ｉｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ １３：１６１９－１６３３には、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ及びＩＭＧＴ番号付けスキームに基づいたフレームワーク残基の定義が提供される。

【００８９】

一実施形態において、ＶＨ及びＣＨ１及び／又はＶＬ及びＣＬドメイン中に導入される修飾は、互いに相補的である。重鎖及び軽鎖境界における相補性は、立体及び疎水性接触、静電／電荷相互作用又は様々な相互作用の組合せに基づいて達成され得る。タンパク質表面間の相補性は、ロック・アンド・キー嵌合、ノブ・イントゥ・ホール、突起及び空洞、ドナー及びアクセプターなどに関して文献に広く記載されており、これらは、全て２つ

の相互作用する表面間の構造的及び化学的マッチの性質を示唆している。

【００９０】

一実施形態において、１つ以上の導入される修飾は、Ｆａｂ構成要素の境界にわたる新たな水素結合を導入する。一実施形態において、１つ以上の導入される修飾は、Ｆａｂ構成要素の境界にわたる新たな塩架橋を導入する。例示的な置換は、国際公開第２０１４／１５０９７３号パンフレット及び国際公開第２０１４／０８２１７９号パンフレットに記載され、これらの内容は、参照により本明細書に援用される。

【００９１】

ある実施形態において、Ｆａｂドメインは、ＣＨ１ドメイン中の１９２Ｅ置換並びにＣＬドメイン中の１１４Ａ及び１３７Ｋ置換を含み、これは、ＣＨ１及びＣＬドメイン間に塩架橋を導入する（Ｇｏｌａｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１９６：３１９９－２１１を参照されたい）。

【００９２】

ある実施形態において、Ｆａｂドメインは、ＣＨ１ドメイン中の１４３Ｑ及び１８８Ｖ置換並びにＣＬドメイン中の１１３Ｔ及び１７６Ｖ置換を含み、これは、ＣＨ１及びＣＬドメイン間の疎水性及び極性接触領域を入れ替える役割を果たす（Ｇｏｌａｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１９６：３１９９－２１１を参照されたい）。

【００９３】

ある実施形態において、Ｆａｂドメインは、Ｆａｂドメインの適切な集合を促進する直交Ｆａｂ境界を導入するためにＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ、ＣＬドメインのいくつか又は全てにおける修飾を含み得る（Ｌｅｗｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４　Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　３２：１９１－１９８）。一実施形態において、３９Ｋ、６２Ｅ修飾がＶＨドメイン中に導入され、Ｈ１７２Ａ、Ｆ１７４Ｇ修飾がＣＨ１ドメイン中に導入され、１Ｒ、３８Ｄ、（３６Ｆ）修飾がＶＬドメイン中に導入され、Ｌ１３５Ｙ、Ｓ１７６Ｗ修飾がＣＬドメイン中に導入される。別の実施形態において、３９Ｙ修飾がＶＨドメイン中に導入され、３８Ｒ修飾がＶＬドメイン中に導入される。

【００９４】

Ｆａｂドメインは、天然ＣＨ１：ＣＬジスルフィド結合を改変ジスルフィド結合で置換するようにも修飾されて、それによりＦａｂ構成要素対合の効率を高め得る。例えば、改変ジスルフィド結合は、１２６ＣをＣＨ１ドメイン中に且つ１２１ＣをＣＬドメイン中に導入することによって導入され得る（Ｍａｚｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５，ＭＡｂｓ　７：３７７－８９を参照されたい）。

【００９５】

Ｆａｂドメインは、ＣＨ１ドメイン及びＣＬドメインを、適切な集合を促進する別のドメインで置換することによっても修飾され得る。例えば、Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５，ＭＡｂｓ　７：３６４－７６には、α　Ｔ細胞受容体のＣＨ１ドメインを定常ドメインで置換すること及びＴ細胞受容体のＣＬドメインをβドメインで置換すること並びに３８Ｄ修飾をＶＬドメイン中に及び３９Ｋ修飾をＶＨドメイン中に導入することにより、ＶＬ及びＶＨドメイン間のさらなる電荷間相互作用とこれらのドメイン置換とを組み合わせることが記載されている。

【００９６】

本開示のＡＢＭは、一本鎖Ｆａｂフラグメントを含むことができ、これは、抗体重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、抗体定常ドメイン１（ＣＨ１）、抗体軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）、抗体軽鎖定常ドメイン（ＣＬ）及びリンカーからなるポリペプチドである。ある実施形態において、抗体ドメイン及びリンカーは、Ｎ末端からＣ末端への方向に以下の順序の１つ：ａ）ＶＨ－ＣＨ１－リンカー－ＶＬ－ＣＬ、ｂ）ＶＬ－ＣＬ－リンカー－ＶＨ－ＣＨ１、ｃ）ＶＨ－ＣＬ－リンカー－ＶＬ－ＣＨ１又はｄ）ＶＬ－ＣＨ１－リンカー－ＶＨ－ＣＬを有する。リンカーは、少なくとも３０個のアミノ酸、好ましくは３２～５０個のアミノ酸のポリペプチドであり得る。一本鎖Ｆａｂドメインは、ＣＬドメインとＣＨ１ドメインとの間の天然ジスルフィド結合によって安定化される。

【００９７】
一実施形態において、一本鎖Ｆａｂフラグメント中の抗体ドメイン及びリンカーは、Ｎ末端からＣ末端への方向に以下の順序の１つ：ａ）ＶＨ－ＣＨ１－リンカー－ＶＬ－ＣＬ、又はｂ）ＶＬ－ＣＬ－リンカー－ＶＨ－ＣＨ１、より好ましくは、ＶＬ－ＣＬ－リンカー－ＶＨ－ＣＨ１を有する。
【００９８】
別の実施形態において、一本鎖Ｆａｂフラグメント中の抗体ドメイン及びリンカーは、Ｎ末端からＣ末端への方向に以下の順序の１つ：ａ）ＶＨ－ＣＬ－リンカー－ＶＬ－ＣＨ１又はｂ）ＶＬ－ＣＨ１－リンカー－ＶＨ－ＣＬを有する。
【００９９】
任意選択的に、一本鎖Ｆａｂフラグメントにおいて、ＣＬ－ドメインとＣＨ１ドメインとの間の天然ジスルフィド結合に加えて、抗体重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及び抗体軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）は、以下の位置：ｉ）重鎖可変ドメイン４４位及び軽鎖可変ドメイン１００位、ｉｉ）重鎖可変ドメイン１０５位及び軽鎖可変ドメイン４３位、又はｉｉｉ）重鎖可変ドメイン１０１位及び軽鎖可変ドメイン１００位（ＫａｂａｔのＥＵインデックスによる番号付け）間のジスルフィド結合の導入によってもジスルフィド安定化される。
【０１００】
一本鎖Ｆａｂフラグメントのこのようなさらなるジスルフィド安定化は、一本鎖Ｆａｂフラグメントの可変ドメインＶＨ及びＶＬ間のジスルフィド結合の導入によって達成される。一本鎖Ｆｖの安定化のための非天然ジスルフィド架橋を導入するための技術は、例えば、国際公開第９４／０２９３５０号パンフレット、Ｒａｊａｇｏｐａｌ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｐｒｏｔ．Ｅｎｇｉｎ．１０：１４５３－５９；Ｋｏｂａｙａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｎｕｃｌｅａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ＆Ｂｉｏｌｏｇｙ，２５：３８７－３９３；及びＳｃｈｍｉｄｔ，ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １８：１７１１－１７２１に記載されている。一実施形態において、一本鎖Ｆａｂフラグメントの可変ドメイン間の任意選択のジスルフィド結合は、重鎖可変ドメイン４４位と軽鎖可変ドメイン１００位との間にある。一実施形態において、一本鎖Ｆａｂフラグメントの可変ドメイン間の任意選択のジスルフィド結合は、重鎖可変ドメイン１０５位と軽鎖可変ドメイン４３位との間にある（ＫａｂａｔのＥＵインデックスによる番号付け）。
【０１０１】
６．２．１．２．ｓｃＦｖ
一本鎖Ｆｖ又は「ｓｃＦｖ」抗体フラグメントは、単一のポリペプチド鎖中の抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含み、一本鎖ポリペプチドとして発現されることが可能であり、それが由来する無傷の抗体の特異性を保持する。一般に、ｓｃＦｖポリペプチドは、ｓｃＦｖが標的結合のための所望の構造を形成することを可能にするＶＨ及びＶＬドメイン間のポリペプチドリンカーをさらに含む。ｓｃＦＶのＶＨ及びＶＬ鎖を連結するのに好適なリンカーの例は、第６．３．３節において特定されるＡＢＭリンカー、例えばＬ１～Ｌ５４として示されるリンカーのいずれかである。
【０１０２】
特に規定されない限り、本明細書において使用される際、ｓｃＦｖは、例えば、ポリペプチドのＮ末端及びＣ末端に関して、いずれかの順序でＶＬ及びＶＨ可変領域を有し得、ｓｃＦｖは、ＶＬ－リンカー－ＶＨを含み得るか又はＶＨ－リンカー－ＶＬを含み得る。
【０１０３】
ｓｃＦｖコード核酸を生成するために、ＶＨ及びＶＬコードＤＮＡフラグメントは、リンカーをコードする、例えば第６．３．３節に記載されるＡＢＭリンカーのいずれか（アミノ酸配列（Ｇｌｙ４～Ｓｅｒ）３など）（配列番号１）をコードする別のフラグメントに作動可能に連結され、ＶＬ及びＶＨ領域が可撓性リンカーによって結合された状態で、ＶＨ及びＶＬ配列が、連続した一本鎖タンパク質として発現され得るようになっている（例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ

８５：５８７９－５８８３；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，１９９０，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４を参照されたい）。

【０１０４】

６．２．１．３．他の免疫グロブリンベースのモジュール

本開示のＴＢＭは、Ｆａｂ又はｓｃＦｖ、例えばＦｖ、ｄｓＦｖ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科（ｃａｍｅｌｉｄ）ＶＨＨドメイン（ナノボディとも呼ばれる）以外の免疫グロブリン形式を有するＡＢＭも含み得る。

【０１０５】

ＡＢＭは、標的に対する十分な親和性を示す単一のＶＨ又はＶＬドメインから構成される単一ドメイン抗体であり得る。特定の実施形態において、単一ドメイン抗体は、ラクダ科ＶＨＨドメインである（例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ，１９９９，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：２５－３８；国際公開第９４／０４６７８号パンフレットを参照されたい）。

【０１０６】

６．２．２．非免疫グロブリンベースのモジュール

特定の実施形態において、本開示のＡＢＭの１つ以上は、非抗体足場タンパク質（設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、アビマー（アビディティ多量体の省略形）、アンチカリン／リポカリン、センチリン、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィリン、アフィチン（ノンフィチンとしても知られている）、ノッチン、プロネクチン、バーサボディ、デュオカリン及びフィノマーを含むが、これらに限定されない）、リガンド、受容体、サイトカイン又はケモカインに由来する。

【０１０７】

本開示のＴＢＭにおいて使用され得る非免疫グロブリン足場としては、Ｍｉｎｔｚ ａｎｄ Ｃｒｅａ，２０１３，Ｂｉｏｐｒｏｃｅｓｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ １１（２）：４０－４８の表３及び４；Ｖａｚｑｕｅｚ－Ｌｏｍｂａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ ２０（１０）：１２７１－８３の図１、表１及び図Ｉ；Ｓｋｒｌｅｃ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３３（７）：４０８－１８の表１及びＢｏｘ ２に列挙されるものが挙げられる。Ｍｉｎｔｚ ａｎｄ Ｃｒｅａ，２０１３，Ｂｉｏｐｒｏｃｅｓｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ １１（２）：４０－４８の表３及び４；Ｖａｚｑｕｅｚ－Ｌｏｍｂａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ ２０（１０）：１２７１－８３の図１、表１及び図Ｉ；Ｓｋｒｌｅｃ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３３（７）：４０８－１８の表１及びＢｏｘ ２の内容（まとめて「足場の開示」）は、参照により本明細書に援用される。特定の実施形態において、足場の開示は、それらがアドネキシンに関して開示するものについて参照により援用される。別の実施形態において、足場の開示は、それらがアビマーに関して開示するものについて参照により援用される。別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアンチカリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがＤＡＲＰｉｎに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがクニッツドメインに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがノッチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがプロネクチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがナノフィチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアドネクチンに関して開示するものについて参照により援用

される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがＡＢＤに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアドヒロンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィマーに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアルファボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアルマジロリピートタンパク質に関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアトリマー／テトラネクチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがオーボディ／ＯＢ－フォールドに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがセンチリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがレペボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアンチカリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアトリマーに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらが二環式ペプチドに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがｃｙｓ－ノットに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがＦｎ３足場（アドネクチン、セントリリン、プロネクチン及びＴｎ３を含む）に関して開示するものについて参照により援用される。

【０１０８】

一実施形態において、本開示のＡＢＭは、設計されたアンキリンリピートタンパク質（「ＤＡＲＰｉｎ」）であり得る。ＤＡＲＰｉｎは、高度に特異的及び高親和性標的タンパク質結合を典型的に示す抗体ミメティックタンパク質である。それらは、典型的に、遺伝子組み換えされ、天然アンキリンタンパク質に由来し、これらのタンパク質の少なくとも３つ、通常、４つ又は５つの反復モチーフからなる。それらの分子量は、４つ又は５つの反復ＤＡＲＰｉｎでそれぞれ約１４又は１８ｋＤａ（キロダルトン）である。ＤＡＲＰｉｎの例は、例えば、米国特許第７，４１７，１３０号明細書に見られる。ＤＡＲＰｉｎ結合モジュール及び免疫グロブリンベースの結合モジュールを含む多重特異性結合分子は、例えば、米国特許出願公開第２０１５／００３０５９６　Ａ１号明細書に開示されている。

【０１０９】

別の実施形態において、本開示のＡＢＭは、アフィボディであり得る。アフィボディは、当該技術分野において周知であり、ブドウ球菌（ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌ）プロテインＡのＩｇＧ結合ドメインの１つに由来する、５８アミノ酸残基タンパク質ドメインをベースとする親和性タンパク質を指す。

【０１１０】

別の実施形態において、本開示のＡＢＭは、アンチカリンであり得る。アンチカリンは、当該技術分野において周知であり、別の抗体ミメティック技術を指し、ここで、結合特異性は、リポカリンに由来する。アンチカリンは、デュオカリンと呼ばれる二重標的化タンパク質としてもフォーマットされ得る。

【０１１１】

別の実施形態において、本開示のＡＢＭは、バーサボディであり得る。バーサボディは、当該技術分野において周知であり、別の抗体ミメティック技術を指す。それらは、典型的なタンパク質が有する疎水性コアを置き換える、高ジスルフィド密度足場を形成する、１５％を超えるシステインを有する３～５ｋＤａの低分子タンパク質である。

【０１１２】

他の非免疫グロブリンＡＢＭとしては、「Ａ」ドメインオリゴマー（アビマーとしても知られている）（例えば、米国特許出願公開第２００５／０１６４３０１号明細書、同第２００５／００４８５１２号明細書及び同第２００４／０１７５７６号明細書を参照され

たい）、Ｆｎ３ベースのタンパク質足場（例えば、米国特許出願公開第２００３／０１７０７５３号明細書を参照されたい）、ＶＡＳＰポリペプチド、トリ膵臓ポリペプチド（ａＰＰ）、テトラネクチン（ＣＴＬＤ３をベースとする）、アフィリリン（γＢ－クリスタリン／ユビキチンをベースとする）、ノッチン、ＳＨ３ドメイン、ＰＤＺドメイン、テンダミスタット、ネオカルジノスタチン、プロテインＡドメイン、リポカリン、トランスフェリン及びクニッツドメインが挙げられる。一態様において、本開示のＴＢＭの構築に有用なＡＢＭは、国際公開第２０１１／１３０３２４号パンフレットに例示されるフィブロネクチンベースの足場を含む。

【０１１３】

さらに、特定の態様において、ＡＢＭは、受容体のリガンド結合ドメイン又はリガンドの受容体結合ドメインを含む。例えば、ＴＡＡがＥＧＦ受容体である場合、ＡＢＭ３は、ＥＧＦＲに結合するＥＧＦの部分を含み得、ＴＡＡがＰＤＧＦ受容体である場合、ＡＢＭ３は、ＰＤＧＦに結合するＰＤＧＦの部分を含み得るなどである。特定の実施形態において、ＡＢＭ１は、ＣＤ２リガンドであり、特に第６．６．２節に記載されるＣＤ５８部分である。多くのリガンド／受容体対のそれぞれの結合ドメインが当該技術分野において周知であり、したがって、本開示のＴＢＭに使用するために容易に選択及び適合され得る。

【０１１４】

６．３．コネクタ

本開示のＴＢＭは、ある場合には、例えばリンカーなしで融合タンパク質として、互いに直接連結されたＡＢＭ又はＡＢＭ鎖の対（例えば、ＦａｂのＶＨ－ＣＨ１又はＶＬ－ＣＬ構成要素）を含み得ることが考えられる。より好ましくは、本開示のＴＢＭは、個々のＡＢＭ又はＡＢＭ鎖を連結するコネクタ部分を含む。コネクタ部分の使用は、例えば、ＴＢＭ内のＡＢＭの柔軟性を高め、それにより立体障害を低減することによって標的結合を改善し得る。ＡＢＭは、例えば、Ｆｃドメイン（各Ｆｃドメインは、会合されたＦｃ領域の対を表す）及び／又はＡＢＭリンカーを介して互いに連結され得る。Ｆｃドメインの使用は、典型的に、最適な抗原結合のために、ＡＢＭ又はＡＢＭ鎖のコネクタとしてのヒンジ領域の使用を必要とする。したがって、「コネクタ」という用語は、限定はされないが、Ｆｃ領域、Ｆｃドメイン、ヒンジ領域を包含する。

【０１１５】

Ｆｃドメイン（２つのＦｃ領域の対合によって形成される）、ヒンジ領域及びＡＢＭリンカーの例がそれぞれ第６．３．１、６．３．２及び６．３．３節に記載されている。

【０１１６】

６．３．１．Ｆｃドメイン

本開示のＴＢＭは、任意の好適な種に由来するＦｃドメインを含み得る。一実施形態において、Ｆｃドメインは、ヒトＦｃドメインに由来する。

【０１１７】

Ｆｃドメインは、ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４を含む）及びＩｇＭを含む、任意の好適なクラスの抗体に由来し得る。一実施形態において、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４に由来する。一実施形態において、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１に由来する。一実施形態において、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ４に由来する。

【０１１８】

Ｆｃドメインは、それぞれ重鎖Ｆｃ領域と呼ばれる２つのポリペプチド鎖を含む。２つの重鎖Ｆｃ領域は、Ｆｃドメインを生成するように二量体化する。Ｆｃドメイン内の２つのＦｃ領域は、互いに同じであるか又は異なり得る。天然抗体において、Ｆｃ領域は、典型的に同一であるが、多重特異性結合分子、例えば本開示のＴＢＭを生成する目的のために、Ｆｃ領域は、以下の第６．３．１．５節に記載されるように、ヘテロ二量体化を可能にするために有利には異なり得る。

【０１１９】

典型的に、各重鎖Ｆｃ領域は、２つ又は３つの重鎖定常ドメインを含むか又はそれからなる。

【０１２０】

天然抗体において、ＩｇＡ、ＩｇＤ及びＩｇＧの重鎖Ｆｃ領域は、２つの重鎖定常ドメイン（ＣＨ２及びＣＨ３）から構成され、ＩｇＥ及びＩｇＭの重鎖Ｆｃ領域は、３つの重鎖定常ドメイン（ＣＨ２、ＣＨ３及びＣＨ４）から構成される。これらは、Ｆｃドメインを生成するように二量体化する。

【０１２１】

本開示において、重鎖Ｆｃ領域は、１つ以上の異なるクラスの抗体、例えば１つ、２つ又は３つの異なるクラスに由来する重鎖定常ドメインを含み得る。

【０１２２】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１に由来するＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含む。

【０１２３】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＧ２に由来するＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含む。

【０１２４】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＧ３に由来するＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含む。

【０１２５】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＧ４に由来するＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含む。

【０１２６】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＭに由来するＣＨ４ドメインを含む。ＩｇＭ　ＣＨ４ドメインは、典型的に、ＣＨ３ドメインのＣ末端に位置する。

【０１２７】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、ＩｇＧに由来するＣＨ２及びＣＨ３ドメイン及びＩｇＭに由来するＣＨ４ドメインを含む。

【０１２８】

本開示のＴＢＭのための重鎖Ｆｃ領域を生成するのに使用するための重鎖定常ドメインは、上述される天然定常ドメインの変異型を含み得ることが理解されるであろう。このような変異型は、野生型定常ドメインと比較して１つ以上のアミノ酸変化を含み得る。一例において、本開示の重鎖Ｆｃ領域は、野生型定常ドメインと配列が異なる少なくとも１つの定常ドメインを含む。変異型定常ドメインは、野生型定常ドメインより長いか又は短いことがあることが理解されるであろう。好ましくは、変異型定常ドメインは、野生型定常ドメインと少なくとも６０％同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも７０％同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも８０％同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも９０％同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも９５％同一であるか又は類似している。例示的なＦｃ変異型は、以下の第６．３．１．１～６．３．１．５節に記載されている。

【０１２９】

ＩｇＭ及びＩｇＡは、共通のＨ２Ｌ２抗体単位の共有結合多量体としてヒトにおいて天然に存在する。ＩｇＭは、Ｊ鎖を組み込んだ場合に五量体として存在するか、又はＪ鎖を欠いている場合に六量体として存在する。ＩｇＡは、モノマー及び二量体形態として存在する。ＩｇＭ及びＩｇＡの重鎖は、尾部として知られている、Ｃ末端定常ドメインへの１８アミノ酸伸長を有する。尾部は、ポリマーにおいて重鎖間にジスルフィド結合を形成するシステイン残基を含み、重合において重要な役割を果たすものと考えられる。尾部は、グリコシル化部位も含有する。特定の実施形態において、本開示のＴＢＭは、尾部を含まない。

【０１３０】
本開示のＴＢＭに組み込まれるＦｃドメインは、タンパク質の機能的特性を変化させる１つ以上の修飾、例えばＦｃＲｎ若しくは白血球受容体などのＦｃ－受容体への結合（例えば、第６．３．１．１節に記載されるように）、補体への結合（例えば、第６．３．１．２節に記載されるように）、修飾ジスルフィド結合構造（例えば、第６．３．１．３節に記載されるように）又は改変グリコシル化パターン（例えば、第６．３．１．４節に記載されるように）を含み得る。Ｆｃドメインは、例えば、同一のＦｃ領域より非同一のＦｃ領域の優先的な対合であるヘテロ二量体化を可能にすることにより、非対称ＴＢＭの製造可能性を向上させる修飾を含むようにも改変され得る。ヘテロ二量体化は、異なるＡＢＭが、配列が異なるＦｃ領域を含有するＦｃドメインによって互いに連結されたＴＢＭの生成を可能にする。ヘテロ二量体化手法の例が第６．３．１．５節（及びそのサブセクション）に例示されている。
【０１３１】
第６．３．１．１～６．３．１．５節に記載される修飾のいずれかは、任意の好適な方法で組み合わされて、所望の機能的特性を達成し得、且つ／又は他の修飾と組み合わされて、ＴＢＭの特性を改変し得ることが理解されるであろう。
【０１３２】
６．３．１．１．改変されたＦｃＲ結合を有するＦｃドメイン
本開示のＴＢＭのＦｃドメインは、対応する天然免疫グロブリンと比較して、１つ以上のＦｃ－受容体（ＦｃＲｓ）への改変された結合を示し得る。任意の特定のＦｃ－受容体への結合は、増加又は減少され得る。一実施形態において、Ｆｃドメインは、そのＦｃ－受容体結合プロファイルを改変する１つ以上の修飾を含む。
【０１３３】
ヒト細胞は、ＦｃαＲ、ＦｃεＲ、ＦｃγＲ、ＦｃＲｎ及びグリカン受容体から選択されるいくつかの膜結合性ＦｃＲを発現し得る。一部の細胞は、可溶性（細胞外ドメイン）ＦｃＲを発現することも可能である（概説については、Ｆｒｉｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｊ Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ ５４：５０４－５１２）。ＦｃγＲは、ＩｇＧ結合の親和性（高／低）及び生物学的影響（活性化／阻害）によってさらに分けられ得る。ヒトＦｃγＲＩは、唯一の「高親和性」受容体であると広く考えられている一方、他の全ては、中程度～低親和性であると考えられる。ＦｃγＲＩＩｂは、その細胞内ＩＴＩＭモチーフにより「阻害」機能性を有する唯一の受容体である一方、他の全ては、ＩＴＡＭモチーフにより「活性化」するか、又は共通のＦｃγＲ－－γ鎖と対合すると考えられる。ＦｃγＲＩＩＩｂは、活性であるが、それがＧＰＩアンカーを介して細胞と会合する点でも独特である。全体的に、ヒトは、６つの「標準的な」ＦｃγＲｓ：ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩＩａ ＦｃγＲＩＩＩｂを発現する。これらの配列に加えて、これらのファミリーにわたって広がる多数の配列又はアロタイプ変異体が存在する。これらのいくつかは、重要な機能的結果を有することが分かっており、したがってそれ自体の受容体サブタイプであると考えられることがある。例としては、$Fc\gamma RIIa^{H134R}$、$Fc\gamma RIIb^{I190T}$、$Fc\gamma RIIIa^{F158V}$及び$Fc\gamma RIIIb^{NA1}$、$Fc\gamma RIIIb^{NA2}$ $Fc\gamma RIII^{SH}$が挙げられる。各受容体配列は、ＩｇＧ：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４の４つのサブクラスに対する異なる親和性を有することが示された（Ｂｒｕｈｎｓ，１９９３，Ｂｌｏｏｄ １１３：３７１６－３７２５）。他の種は、ＦｃγＲのいくらか異なる数及び機能性を有し、マウス系がこれまで最も良く試験され、４つのＦｃγＲ、ＦｃγＲＩ ＦｃγＲＩＩｂ ＦｃγＲＩＩＩ ＦｃγＲＩＶを含む（Ｂｒｕｈｎｓ，２０１２，Ｂｌｏｏｄ １１９：５６４０－５６４９）。細胞上のヒトＦｃγＲＩは、通常、ＩｇＧ１／ＩｇＧ３／ＩｇＧ４に対するその親和性（約10^{-8}Ｍ）及び血清中のこれらのＩｇＧの濃度（約１０ｍｇ／ｍｌ）のため、正常な血清条件でモノマーＩｇＧによって「占有される」ものと考えられる。したがって、それらの表面上にＦｃγＲＩを保有する細胞は、結合された多重特異性ＩｇＧによって代理的にそれらの抗原環境の「スクリーニング」又

は「サンプリング」が可能であると考えられる。ＩｇＧサブクラスに対するより低い親和性（約10^{-5}～10^{-7}Ｍの範囲内）を有する他の受容体は、通常、「占有されない」ものと考えられる。したがって、低親和性受容体は、抗体が関与する免疫複合体の検出及びそれによる活性化に対して本質的に感受性である。抗体免疫複合体中の増加したＦｃ密度は、低親和性ＦｃγＲへの結合アビディティの増加した機能的親和力をもたらす。これは、いくつかの方法を用いてインビトロで実証された（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６（９）：６５９１－６６０４；Ｌｕｘ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９０：４３１５－４３２３）。それは、ヒトにおけるＩＴＰを治療するための抗ＲｈＤの使用における主要な作用モードの１つであることも示唆された（Ｃｒｏｗ，２００８，Ｔｒａｎｓｆｕｓｉｏｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２２：１０３－１１６）。

【０１３４】

多くの細胞型が複数のタイプのＦｃγＲを発現し、したがって、ＦｃγＲを保有する細胞へのＩｇＧ又は抗体免疫複合体の結合は、生物学的状況に応じて複数の及び複雑な結果を有し得る。最も簡潔には、細胞は、活性、阻害又は混合シグナルのいずれかを受け取り得る。これは、食作用（例えば、マクロファージ及び好中球）、抗原プロセシング（例えば、樹枝状細胞）、減少したＩｇＧ産生（例えば、Ｂ細胞）又は脱顆粒（例えば、好中球、肥満細胞）などの事象をもたらし得る。ＦｃγＲＩＩｂからの阻害シグナルが活性シグナルのものより優位であり得ることを裏付けるデータがある（Ｐｒｏｕｌｘ，２０１０，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １３５：４２２－４２９）。

【０１３５】

ＦｃＲｎは、成人及び小児の血清中のＩｇＧの長い半減期を維持するのに重要な役割を果たす。受容体は、酸性化された小胞（ｐＨ＜６．５）中のＩｇＧに結合して、ＩｇＧ分子を分解から保護し、次に血液中７．４のより高いｐＨでそれを放出する。

【０１３６】

ＦｃＲｎは、白血球Ｆｃ受容体と異なり、代わりにＭＨＣクラスＩ分子との構造的類似性を有する。それは、３つの細胞外ドメインを含む膜結合性鎖に非共有結合されたβ_2－ミクログロブリン鎖から構成されるヘテロ二量体である。炭水化物鎖を含む、これらのドメインの１つは、β_2－ミクログロブリンと一緒に、ＦｃのＣＨ２及びＣＨ３ドメイン間の部位と相互作用する。相互作用は、ｐＨ＜６．５で正に荷電したＩｇＧ上のヒスチジン残基になされた塩架橋を含む。より高いｐＨにおいて、Ｈｉｓ残基は、それらの正電荷を喪失し、ＦｃＲｎ－ＩｇＧ相互作用が弱められ、ＩｇＧが解離する。

【０１３７】

一実施形態において、本開示のＴＢＭは、ヒトＦｃＲｎに結合するＦｃドメインを含む。

【０１３８】

一実施形態において、Ｆｃドメインは、３１０位、好ましくは４３５位にもヒスチジン残基を含む１つ（例えば、１つ又は２つ）のＦｃ領域を有する。これらのヒスチジン残基は、ヒトＦｃＲｎ結合のために重要である。一実施形態において、３１０及び４３５位におけるヒスチジン残基は、天然残基であり、すなわち３１０及び４３５位が修飾されていない。代わりに、これらのヒスチジン残基の１つ又は両方が修飾の結果として存在し得る。

【０１３９】

本開示のＴＢＭは、ＦｃＲｎへのＦｃ結合を改変する１つ以上のＦｃ領域を含み得る。改変された結合は、増加した結合又は減少した結合であり得る。

【０１４０】

一実施形態において、ＴＢＭは、少なくとも１つ（任意選択的に両方）のＦｃ領域が、それが対応する天然免疫グロブリンより高い親和性及びアビディティでＦｃＲｎに結合するように１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含む。

【０１４１】

一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５０位におけるトレオニン残基をグルタミン残基（Ｔ２５０Ｑ）で置換することによって修飾される。

【０１４２】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５２位におけるメチオニン残基をチロシン残基（Ｍ２５２Ｙ）で置換することによって修飾される。
【０１４３】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５４位におけるセリン残基をトレオニン残基（Ｓ２５４Ｔ）で置換することによって修飾される。
【０１４４】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５６位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基（Ｔ２５６Ｅ）で置換することによって修飾される。
【０１４５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０７位におけるトレオニン残基をアラニン残基（Ｔ３０７Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１４６】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０７位におけるトレオニン残基をプロリン残基（Ｔ３０７Ｐ）で置換することによって修飾される。
【０１４７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０８位におけるバリン残基をシステイン残基（Ｖ３０８Ｃ）で置換することによって修飾される。
【０１４８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０８位におけるバリン残基をフェニルアラニン残基（Ｖ３０８Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１４９】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０８位におけるバリン残基をプロリン残基（Ｖ３０８Ｐ）で置換することによって修飾される。
【０１５０】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３１１位におけるグルタミン残基をアラニン残基（Ｑ３１１Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１５１】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３１１位におけるグルタミン残基をアルギニン残基（Ｑ３１１Ｒ）で置換することによって修飾される。
【０１５２】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、４２８位におけるメチオニン残基をロイシン残基（Ｍ４２８Ｌ）で置換することによって修飾される。
【０１５３】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、４３３位におけるヒスチジン残基をリジン残基（Ｈ４３３Ｋ）で置換することによって修飾される。
【０１５４】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、４３４位におけるアスパラギン残基をフェニルアラニン残基（Ｎ４３４Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１５５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、４３４位におけるアスパラギン残基をチロシン残基（Ｎ４３４Ｙ）で置換することによって修飾される。
【０１５６】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５２位におけるメチオニン残基をチロシン残基で、２５４位におけるセリン残基をトレオニン残基で、且つ２５６位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基（Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ）で置換することによって修飾される。
【０１５７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０８位におけるバリン残基をプロリン残基で、且つ４３４位におけるアスパラギン残基をチロシン残基（Ｖ３０８Ｐ／Ｎ４３４Ｙ）で置換

することによって修飾される。
【０１５８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５２位におけるメチオニン残基をチロシン残基で、２５４位におけるセリン残基をトレオニン残基で、２５６位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基で、４３３位におけるヒスチジン残基をリジン残基で、且つ４３４位におけるアスパラギン残基をフェニルアラニン残基（Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ／Ｈ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１５９】
上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、ＦｃＲｎ結合を改変し得ることが理解されるであろう。
【０１６０】
一実施形態において、ＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、Ｆｃドメインが対応する天然免疫グロブリンより低い親和性及びアビディティでＦｃＲｎに結合するように１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含む。
【０１６１】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３１０位及び／又は４３５位において、ヒスチジン以外の任意のアミノ酸残基を含む。
【０１６２】
本開示のＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、ＦｃγＲＩＩｂへのその結合を増加させる１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含み得る。ＦｃγＲＩＩｂは、ヒトにおける唯一の阻害性受容体及びＢ細胞に見られる唯一のＦｃ受容体である。
【０１６３】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３８位におけるプロリン残基をアスパラギン酸残基（Ｐ２３８Ｄ）で置換することによって修飾される。
【０１６４】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５８位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基（Ｅ２５８Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１６５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２６７位におけるセリン残基をアラニン残基（Ｓ２６７Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１６６】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２６７位におけるセリン残基をグルタミン酸残基（Ｓ２６７Ｅ）で置換することによって修飾される。
【０１６７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３２８位におけるロイシン残基をフェニルアラニン残基（Ｌ３２８Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１６８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２５８位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基で、且つ２６７位におけるセリン残基をアラニン残基（Ｅ２５８Ａ／Ｓ２６７Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１６９】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２６７位におけるセリン残基をグルタミン酸残基で、且つ３２８位におけるロイシン残基をフェニルアラニン残基（Ｓ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１７０】
上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、ＦｃγＲＩＩｂ結合を増加させ得ることが理解されるであろう。
【０１７１】
本開示の一実施形態において、ＦｃγＲへの減少した結合を示すＦｃドメインを含むＴＢＭが提供される。

【０１７２】
一実施形態において、ＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、ＦｃγＲへのＦｃ結合を減少させる１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含む。
【０１７３】
Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１に由来し得る。
【０１７４】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３４位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｌ２３４Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１７５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３５位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｌ２３５Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１７６】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３６位におけるグリシン残基をアルギニン残基（Ｇ２３６Ｒ）で置換することによって修飾される。
【０１７７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２９７位におけるアスパラギン残基をアラニン残基（Ｎ２９７Ａ）又はグルタミン残基（Ｎ２９７Ｑ）で置換することによって修飾される。
【０１７８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２９８位におけるセリン残基をアラニン残基（Ｓ２９８Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１７９】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３２８位におけるロイシン残基をアルギニン残基（Ｌ３２８Ｒ）で置換することによって修飾される。
【０１８０】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３４位におけるロイシン残基をアラニン残基で、且つ２３５位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１８１】
実施形態において、Ｆｃ領域は、２３４位におけるフェニルアラニン残基をアラニン残基で、且つ２３５位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｆ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１８２】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３６位におけるグリシン残基をアルギニン残基で、且つ３２８位におけるロイシン残基をアルギニン残基（Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ）で置換することによって修飾される。
【０１８３】
上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、ＦｃγＲ結合を減少させ得ることが理解されるであろう。
【０１８４】
一実施形態において、本開示のＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、ＦｃγＲＩＩへのＦｃの結合に影響を与えずにＦｃγＲＩＩＩａへのＦｃ結合を減少させる１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含む。
【０１８５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３９位におけるセリン残基をアラニン残基（Ｓ２３９Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１８６】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２６９位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基（Ｅ２６９Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１８７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２９３位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基

（Ｅ２９３Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１８８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２９６位におけるチロシン残基をフェニルアラニン残基（Ｙ２９６Ｆ）で置換することによって修飾される。
【０１８９】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０３位におけるバリン残基をアラニン残基（Ｖ３０３Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１９０】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３２７位におけるアラニン残基をグリシン残基（Ａ３２７Ｇ）で置換することによって修飾される。
【０１９１】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３３８位におけるリジン残基をアラニン残基（Ｋ３３８Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１９２】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３７６位におけるアスパラギン酸残基をアラニン残基（Ｄ３７６Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１９３】
上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、ＦｃγＲＩＩＩａ結合を減少させ得ることが理解されるであろう。
【０１９４】
６．３．１．２．改変された補体結合を有するＦｃドメイン
本開示のＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、補体へのＦｃ結合を改変する１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含み得る。改変された補体結合は、増加した結合又は減少した結合であり得る。
【０１９５】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、Ｃ１ｑへのその結合を減少させる１つ以上の修飾を含む。古典的補体経路の開始は、抗原結合ＩｇＧ及びＩｇＭのＣＨ２ドメインへの六量体Ｃ１ｑタンパク質の結合から開始する。
【０１９６】
一実施形態において、本開示のＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域が、Ｃ１ｑへのの結合を減少させる１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含む。
【０１９７】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３４位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｌ２３４Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１９８】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３５位におけるロイシン残基をアラニン残基（Ｌ２３５Ａ）で置換することによって修飾される。
【０１９９】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３５位におけるロイシン残基をグルタミン酸残基（Ｌ２３５Ｅ）で置換することによって修飾される。
【０２００】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、２３７位におけるグリシン残基をアラニン残基（Ｇ２３７Ａ）で置換することによって修飾される。
【０２０１】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３２２位におけるリジン残基をアラニン残基（Ｋ３２２Ａ）で置換することによって修飾される。
【０２０２】
一実施形態において、Ｆｃ領域は、３３１位におけるプロリン残基をアラニン残基（Ｐ３３１Ａ）で置換することによって修飾される。
【０２０３】

一実施形態において、Ｆｃ領域は、３３１位におけるプロリン残基をセリン残基（Ｐ３３１Ｓ）で置換することによって修飾される。

【０２０４】

一実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＩｇＧ４に由来するＦｃドメインを含む。ＩｇＧ４は、元々、ＩｇＧ１より低い補体活性化プロファイルを有するだけでなく、ＦｃγＲのより弱い結合も有する。したがって、一実施形態において、ＴＢＭは、ＩｇＧ４　Ｆｃドメインを含み、ＦｃγＲ結合を増加させる１つ以上の修飾も含む。

【０２０５】

上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、Ｃ１ｑ結合を減少させ得ることが理解されるであろう。

【０２０６】

６．３．１．３．改変されたジスルフィド構造を有するＦｃドメイン

本開示のＴＢＭは、システイン残基を生成及び／又は除去するための１つ以上の修飾を含むＦｃドメインを含み得る。システイン残基は、ポリペプチドモノマーの個々の対間にジスルフィド架橋を形成することにより、Ｆｃベースの多重特異性結合分子の自発的集合において重要な役割を果たす。したがって、システイン残基の数及び／又は位置を改変することにより、ＴＢＭの構造を修飾して、向上した治療特性を有するタンパク質を産生することが可能である。

【０２０７】

本開示のＴＢＭは、１つ又は両方のＦｃ領域、好ましくは両方のＦｃ領域が、３０９位にシステイン残基を含むＦｃドメインを含み得る。一実施形態において、３０９位におけるシステイン残基は、修飾によって生成され、例えばＩｇＧ１に由来するＦｃドメインの場合、３０９位におけるロイシン残基がシステイン残基（Ｌ３０９Ｃ）で置換され、ＩｇＧ２に由来するＦｃドメインの場合、３０９位におけるバリン残基がシステイン残基（Ｖ３０９Ｃ）で置換される。

【０２０８】

一実施形態において、Ｆｃ領域は、３０８位におけるバリン残基をシステイン残基（Ｖ３０８Ｃ）で置換することによって修飾される。

【０２０９】

一実施形態において、ヒンジ領域における２つのジスルフィド結合が、コアヒンジ配列ＣＰＰＣ（配列番号２）をＳＰＰＳ（配列番号３）に突然変異させることによって除去される。

【０２１０】

６．３．１．４．改変されたグリコシル化を有するＦｃドメイン

特定の態様において、対応する免疫グロブリンより少ないグリコシル化部位を含む、向上した製造可能性を有するＴＢＭが提供される。これらのタンパク質は、より単純な翻訳後グリコシル化パターンを有し、したがってより単純であり、製造するのにより安価である。

【０２１１】

一実施形態において、ＣＨ２ドメインにおけるグリコシル化部位は、２９７位におけるアスパラギン残基をアラニン残基（Ｎ２９７Ａ）又はグルタミン残基（Ｎ２９７Ｑ）で置換することによって除去される。向上した製造可能性に加えて、これらのグリコシル突然変異体は、本明細書において上述されるＦｃγＲ結合も減少させる。

【０２１２】

６．３．１．５．Ｆｃヘテロ二量体化

多くの多重特異性分子形式は、天然免疫グロブリンと異なり、非同一抗原結合ドメイン（又はその部分、例えばＦａｂのＶＨ又はＶＨ－ＣＨ１）に作動可能に連結される、２つのＦｃ領域間の二量体化を伴う。Ｆｃドメインを形成するための２つのＦｃ領域の不十分なヘテロ二量体化は、常に所望の多重特異性分子の収率を増加させることの障害になっており、精製にとって難しい問題である。当該技術分野において利用可能な様々な手法は、

例えば、欧州特許出願公開第１８７０４５９Ａ１号明細書；米国特許第５，５８２，９９６号明細書；米国特許第５，７３１，１６８号明細書；米国特許第５，９１０，５７３号明細書；米国特許第５，９３２，４４８号明細書；米国特許第６，８３３，４４１号明細書；米国特許第７，１８３，０７６号明細書；米国特許出願公開第２００６２０４４９３Ａ１号明細書；及びＰＣＴ公開番号国際公開第２００９／０８９００４Ａ１号パンフレットに開示されるように、本開示のＴＢＭ中に存在し得るＦｃ領域の二量体化を促進するのに使用され得る。

【０２１３】

本開示は、Ｆｃヘテロ二量体、すなわち異種の非同一Ｆｃ領域を含むＦｃドメインを含むＴＢＭを提供する。ヘテロ二量体化手法を用いて、異なるＡＢＭ（又はその部分、例えばＦａｂのＶＨ又はＶＨ－ＣＨ１）に作動可能に連結されるＦｃ領域の二量体化を促進し、同じＡＢＭ又はその部分に作動可能に連結されるＦｃ領域の二量体化を低減する。典型的に、Ｆｃヘテロ二量体中の各Ｆｃ領域は、抗体のＣＨ３ドメインを含む。ＣＨ３ドメインは、前の節に記載されるように、任意のアイソタイプ、クラス又はサブクラス、好ましくはＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４）クラスの抗体の定常領域に由来する。

【０２１４】

典型的に、ＴＢＭは、ＣＨ３ドメインに加えて、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ヒンジ領域、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、ＣＤＲ及び／又は本明細書に記載される抗原結合フラグメントなどの他の抗体フラグメントを含む。ある実施形態において、２つのヘテロポリペプチドは、二重特異性又は多重特異性分子を形成する２つの重鎖である。ＣＨ３ドメインにおける２つの異なる重鎖のヘテロ二量体化は、所望の抗体又は抗体様分子を生じさせる一方、同一の重鎖のホモ二量体化は、所望の抗体又は分子の収率を低下させる。例示的な実施形態において、２つ以上のヘテロポリペプチド鎖は、ＣＨ３ドメインを含み、且つ本開示の上述される多重特異性分子形式のいずれかの分子を形成する２つの鎖を含む。一実施形態において、ＣＨ３ドメインを含む２つのヘテロポリペプチド鎖は、非修飾鎖と比べて、ポリペプチドのヘテロ二量体会合に有利に作用する修飾を含む。修飾手法の様々な例が以下の表２及び第６．３．１．５．１～６．３．１．５．３節に示されている。

【０２１５】

【表２】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 1	ノブ・イントゥ・ホール (Y-T)	T366Y	Y407T	Ridgway *et al.*, 1996, Protein Eng 9:617-21
Fc 2	ノブ・イントゥ・ホール (CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	Atwell *et al.*, 1997, J Mol Biol. 270(1):26-35; Merchant *et al.*, 1998, Nat Biotechnol 16:677-681

【０２１６】

【表３】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 3	HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore *et al.*, 2011, MAbs 3(6):546-57
Fc 4	ZW1 (VYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein *et al.*, 2013, MAbs 5:646-54
Fc 5	CH3 電荷対 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285:19637-46
Fc 6	IgG1 hingE、CH3 電荷対 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 7	IgG2 hingE、CH3 電荷対 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi *et al.*, 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi *et al.*, 2015, Mol Immunol 65:377-83
Fc 10	Biclonic	366K (+351K)	351D 若しくは E 又は 349, 368, 349,又は 349 + 355 における D	Geuijen *et al.*, 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560
Fc 11	DuoBody (L-R)	F405L	K409R	Labrijn *et al.*, 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50
Fc 12	SEEDbody	IgG/A キメラ	IgG/A キメラ	Davis *et al.*, 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202
Fc 13	BEAT	TCRα 境界からの残基	TCRβ 境界からの残基	Moretti *et al.*, 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):O9
Fc 14	7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51
Fc 15	20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51
Fc 16	歪曲(Skew)変異体 12757	なし	なし	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 17	歪曲(Skew)変異体 12758	L368D, K370S	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 18	歪曲(Skew)変異体 12759	L368D, K370S	S364K, E357L	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 19	歪曲(Skew)変異体 12760	L368D, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 20	歪曲(Skew)変異体 12761	T411E, K360E, Q362E	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 21	歪曲(Skew)変異体 12496	L368E, K370S	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 22	歪曲(Skew)変異体 12511	K370S	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 23	歪曲(Skew)変異体 12840	L368E, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34

【０２１７】

【表４】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 24	歪曲(Skew)変異体 12841	K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 25	歪曲(Skew)変異体 12894	L368E, K370S	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 26	歪曲(Skew)変異体 12895	K370S	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 27	歪曲(Skew)変異体 12896	L368E, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 28	歪曲(Skew)変異体 12901	K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 34
Fc 29	pI_ISO(-)	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 30	pI_(-)_Isosteric_A	N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 31	pI_(-)_isosteric_B	N208D, Q295E, Q418E, N421D		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 32	pI_ISO(+RR)	Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 33	pI_ISO(+)	Q196K, I199T, N276K		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 34	pI_(+) isosteric_A	E269Q, E272Q, E283Q, E357Q,		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 35	pI_(+)_isosteric_B	E269Q, E272Q, E283Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 36	pI_(+) isosteric_E269Q, E272Q	E269Q, E272Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 37	pI_(+)_isosteric_E269Q, E283Q	E269Q, E283Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 38	pI_(+) isosteric_E2720, E283Q	E272Q, E283Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 39	pI_(+)_isosteric_E269Q	E269Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 31
Fc 40	ヘテロ二量体化	F405A	T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 41	ヘテロ二量体化	S364D	Y349K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 42	ヘテロ二量体化	S364E	L368K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 43	ヘテロ二量体化	S364E	*Y349K*	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 44	ヘテロ二量体化	S364F	K370G	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 45	ヘテロ二量体化	S364H	Y349K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A

【０２１８】

【表５】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 46	ヘテロ二量体化	S364H	Y349T	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 47	ヘテロ二量体化	S364Y	K370G	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 48	ヘテロ二量体化	T411K	K370E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 49	ヘテロ二量体化	V397S, F405A	T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 50	ヘテロ二量体化	K370R, T411K	K370E, T411E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 51	ヘテロ二量体化	L351E, S364D	Y349K, L351K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 52	ヘテロ二量体化	L351E, S364E	Y349K, L351K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 53	ヘテロ二量体化	L351E, T366D	L351K, T366K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 54	ヘテロ二量体化	P395T,V397S, F405A	T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 55	ヘテロ二量体化	S364D, K370G	S364Y, K370R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 56	ヘテロ二量体化	S364D, T394F	Y349K, F405A	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 57	ヘテロ二量体化	S364E, F405A	Y349K, T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 58	ヘテロ二量体化	S364E, F405S	Y349K, T394Y	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 59	ヘテロ二量体化	S364E, T411E	Y349K,D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 60	ヘテロ二量体化	S364H,D401K	Y349T, T411E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 61	ヘテロ二量体化	S364H, F405A	Y349T, T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 62	ヘテロ二量体化	S364H, T394F	Y349T, F405A	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 63	ヘテロ二量体化	Y349C, S364E	Y349K, S354C	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 64	ヘテロ二量体化	L351E, S364D, F405A	Y349K, L351K, T394F	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 65	ヘテロ二量体化	L351K, S364H, D401K	Y349T, L351E, T411E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 66	ヘテロ二量体化	S364E, T411E, F405A	Y349K, T394F, D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 67	ヘテロ二量体化	S364H,D401K, F405A	Y349T, T394F, T411E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 68	ヘテロ二量体化	S364H, F405A, T411E	Y349T, T394F, D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 69	ヘテロ二量体化	T411E, K360E, N390D	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C

【０２１９】

【表６】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 70	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E, N390D	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 71	ヘテロ二量体化	T411E, Q347R	D401K, K360D	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 72	ヘテロ二量体化	T411E, Q347R	D401K, K360E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 73	ヘテロ二量体化	T411E, K360	D401K, Q347K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 74	ヘテロ二量体化	T411E, K360D	D401K, Q347R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 75	ヘテロ二量体化	T411E, K360E	D401K, Q347K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 76	ヘテロ二量体化	T411E, K360E	D401K, Q347R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 77	ヘテロ二量体化	T411E, S364K	D401K, K370S	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 78	ヘテロ二量体化	T411E, K370S	D401K, S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 79	ヘテロ二量体化	Q347E	E357Q	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 80	ヘテロ二量体化	Q347E	E357Q, Q362K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 81	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	Q347R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 82	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 83	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	Q347R, D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 84	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	Q347R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 85	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 86	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	Q347R, D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 87	ヘテロ二量体化	Q362E, N390D	D401K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 88	ヘテロ二量体化	Q347E, K360D	D401N	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 89	ヘテロ二量体化	K360D	Q347R, N390K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 90	ヘテロ二量体化	K360D	N390K, D401N	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 91	ヘテロ二量体化	K360E	Y349H	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 92	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 93	ヘテロ二量体化	K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C

【０２２０】

【表７】

表 2 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 94	ヘテロ二量体化	K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 95	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 96	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 97	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 98	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 99	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 100	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 101	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 102	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 103	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 104	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 105	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 106	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 107	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 108	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 109	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 110	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 111	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 112	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 113	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 114	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 115	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 116	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 117	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E	D401K, T411K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D

【０２２１】

【表８】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 118	ヘテロ二量体化	T411E, N390D	D401K, T411K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 119	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E	D401R, T411R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 120	ヘテロ二量体化	T411E, N390D	D401R, T411R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 121	ヘテロ二量体化	Y407T	T366Y	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 122	ヘテロ二量体化	F405A	T394W	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 123	ヘテロ二量体化	T366Y, F405A	T394W, Y407T	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 124	ヘテロ二量体化	T3665, L368A, Y407V	T366W	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 125	ヘテロ二量体化	T366S, L368A, Y407V, Y349C	T366W, S354C	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 126	ヘテロ二量体化	K392D, K409D	E356K,D399K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 127	ヘテロ二量体化	K370D, K392D, K409D	E356K, E357K, D399K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 128	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, P217R, P228R, N276K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 129	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, N276K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 130	ヘテロ二量体化	N384S, K392N, V397M, Q419E	N276K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 131	ヘテロ二量体化	D221E, P228E, L368E	D221R, P228R, K409R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 132	ヘテロ二量体化	C220E, P228E, L368E	C220R, E224R, P228R, K409R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 133	ヘテロ二量体化	F405L	K409R	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 134	ヘテロ二量体化	T366I, K392M, T394W	F405A, Y407V	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 135	ヘテロ二量体化	T366V, K409F	L351Y, Y407A	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 136	ヘテロ二量体化	T366A, K392E, K409F, T411E	D399R, S400R, Y407A	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 137	ヘテロ二量体化	L351K	L351E	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 138	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447	Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E

【０２２２】

【表９】

表 2
Fc ヘテロ二量体化手法

番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 139	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447	Q196K, I199T, N276K	米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 140	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E DEL447		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 141	ヘテロ二量体化	N208D, Q295E N384D, Q418E N421D		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 142	ヘテロ二量体化	N208D, Q295E Q418E, N421D		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 143	ヘテロ二量体化	Q196K, I199T P217R, P228R N276K		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 144	ヘテロ二量体化	Q196K, I199T N276K		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 145	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q E283Q, E357Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 146	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q E283Q,		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 147	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 148	ヘテロ二量体化	E269Q, E283Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 149	ヘテロ二量体化	E272Q, E283Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 150	ヘテロ二量体化	E269Q		米国特許出願公開 第 2016/0355600 号の図 30E

【０２２３】

６．３．１．５．１．ノブ・イン・ホール（ＫＩＨ）

本開示のＴＢＭは、Ｆｃドメインの定常ドメインの１つ以上に対する、例えばＣＨ３ドメインに対する１つ以上、例えば複数の修飾を含み得る。一例において、本開示のＴＢＭは、抗体の重鎖定常ドメイン、例えばＣＨ２又はＣＨ３ドメインをそれぞれ含む２つのポリペプチドを含む。一例において、ＴＢＭの２つの重鎖定常ドメイン、例えばＣＨ２又はＣＨ３ドメインは、２つの鎖間のヘテロ二量体会合を可能にする１つ以上の修飾を含む。一態様において、１つ以上の修飾は、２つの重鎖のＣＨ２ドメイン上に配置される。一態様において、１つ以上の修飾は、ＴＢＭの少なくとも２つのポリペプチドのＣＨ３ドメイン上に配置される。一態様において、重鎖定常ドメインを含むＴＢＭの第１のポリペプチドに対する１つ以上の修飾は、「ノブ」を生成することができ、ＴＢＭの第２のポリペプチドに対する１つ以上の修飾は、「ホール」を生成し、重鎖定常ドメインを含むＴＢＭのポリペプチドのヘテロ二量体化が「ノブ」を「ホール」と結び付けさせる（例えば、相互作用させる、例えば第１のポリペプチドのＣＨ２ドメインが第２のポリペプチドのＣＨ２ドメインと相互作用するか、又は第１のポリペプチドのＣＨ３ドメインが第２のポリペプチドのＣＨ３ドメインと相互作用する）ようになっている。この用語が本明細書において使用される際、「ノブ」は、重鎖定常ドメインを含むＴＢＭの第１のポリペプチドの境界から突出し、したがってヘテロ多量体を安定させ、それにより例えばホモ多量体形成よりヘテロ多量体形成に有利に作用するように、重鎖定常ドメインを含むＴＢＭの第２のポリペプチドとの境界における相補的な「ホール」に位置決め可能である少なくとも１つのア

ミノ酸側鎖を指す。ノブは、元の境界に存在し得るか、又は（例えば、境界をコードする核酸を改変することによって）合成的に導入され得る。ノブの形成のための好ましいインポート残基は、一般に、天然アミノ酸残基であり、好ましくはアルギニン（Ｒ）、フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）及びトリプトファン（Ｗ）から選択される。最も好ましいのは、トリプトファン及びチロシンである。好ましい実施形態において、突起の形成のための元の残基は、小さい側鎖容量を有し、例えばアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グリシン、セリン、トレオニン又はバリンである。

【０２２４】

「ホール」は、重鎖定常ドメインを含むＴＢＭの第２のポリペプチドの境界から陥凹しており、したがって重鎖定常ドメインを含むＴＢＭの第１のポリペプチドの隣接する相互作用表面上の対応するノブに適合する少なくとも１つのアミノ酸側鎖を指す。ホールは、元の境界に存在し得るか、又は（例えば、境界をコードする核酸を改変することによって）合成的に導入され得る。ホールの形成のための好ましいインポート残基は、通常、天然アミノ酸残基であり、好ましくはアラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）及びバリン（Ｖ）から選択される。最も好ましいのは、セリン、アラニン又はトレオニンである。好ましい実施形態において、ホールの形成のための元の残基は、大きい側鎖容量を有し、例えばチロシン、アルギニン、フェニルアラニン又はトリプトファンである。

【０２２５】

好ましい実施形態において、第１のＣＨ３ドメインは、残基３６６、４０５又は４０７において修飾されて、「ノブ」又はホール」（上述されるような）のいずれかを生成し、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体する第２のＣＨ３ドメインは、残基３６６が第１のＣＨ３ドメインにおいて修飾される場合、残基４０７、残基４０５が第１のＣＨ３ドメインにおいて修飾される場合、残基３９４又は残基４０７が第１のＣＨ３ドメインにおいて修飾されて、第１のＣＨ３ドメインの「ノブ」又は「ホール」に相補的な「ホール」又は「ノブ」を生成する場合、残基３６６において修飾される。

【０２２６】

別の好ましい実施形態において、第１のＣＨ３ドメインは、残基３６６において修飾され、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、残基３６６、３６８及び／又は４０７において修飾されて、第１のＣＨ３ドメインの「ノブ」又は「ホール」に相補的な「ホール」又は「ノブ」を生成する。一実施形態において、第１のＣＨ３ドメインに対する修飾は、３６６位におけるチロシン（Ｙ）残基を導入する。一実施形態において、第１のＣＨ３に対する修飾は、Ｔ３６６Ｙである。一実施形態において、第１のＣＨ３ドメインに対する修飾は、３６６位におけるトリプトファン（Ｗ）残基を導入する。一実施形態において、第１のＣＨ３に対する修飾は、Ｔ３６６Ｗである。ある実施形態において、３６６位において修飾された第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する、第２のＣＨ３ドメインに対する修飾（例えば、３６６位において導入されたチロシン（Ｙ）又はトリプトファン（Ｗ）を有する、例えば修飾Ｔ３６６Ｙ又はＴ３６６Ｗを含む）は、３６６位における修飾、３６８位における修飾及び４０７位における修飾を含む。ある実施形態において、３６６位における修飾は、セリン（Ｓ）残基を導入し、３６８位における修飾は、アラニン（Ａ）を導入し、４０７位における修飾は、バリン（Ｖ）を導入する。ある実施形態において、修飾は、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖを含む。一実施形態において、多重特異性分子の第１のＣＨ３ドメインは、修飾Ｔ３６６Ｙを含み、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、修飾Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖを含むか又は逆も同様である。一実施形態において、多重特異性分子の第１のＣＨ３ドメインは、修飾Ｔ３６６Ｗを含み、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、修飾Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ及びＹ４０７Ｖを含むか又は逆も同様である。

【０２２７】

さらなる立体又は「歪曲」（例えば、ノブ・イン・ホール）修飾は、ＰＣＴ公開番号国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレット（例えば、国際公開第２０１４／１４５

８０６号パンフレットの図３、図４及び図１２）、ＰＣＴ公開番号国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレット及びＰＣＴ公開番号国際公開第２０１６／０８６１８６号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１８９号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１９６号パンフレット及び国際公開第２０１６／１８２７５１号パンフレットに記載されており。これらの内容は、全体が本明細書に援用される。ＫＩＨ変異体の例は、Ｓ３６４Ｋ及びＥ３５７Ｑ修飾を含む第２の定常鎖と対合された、Ｌ３６８Ｄ及びＫ３７０Ｓ修飾を含む第１の定常鎖を含む。

【０２２８】

本開示の多重特異性分子のいずれかにおいて使用するのに好適なさらなるノブ・イン・ホール修飾対は、例えば、国際公開第１９９６／０２７０１１号パンフレット及びＭｅｒｃｈａｎｔ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１６：６７７－６８１にさらに記載されており、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

【０２２９】

さらなる実施形態において、ＣＨ３ドメインは、システイン残基の対を導入するようにさらに修飾され得る。理論によって拘束されるものではないが、ジスルフィド結合を形成することが可能なシステイン残基の対の導入は、対合したＣＨ３ドメインを含むヘテロ二量体化ＴＢＭに安定性を与えるものと考えられる。ある実施形態において、第１のＣＨ３ドメインは、３５４位におけるシステインを含み、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、３４９位におけるシステインを含む。ある実施形態において、第１のＣＨ３ドメインは、３５４位におけるシステイン（例えば、修飾Ｓ３５４Ｃを含む）及び３６６位におけるチロシン（Ｙ）（例えば、修飾Ｔ３６６Ｙを含む）を含み、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、３４９位におけるシステイン（例えば、修飾Ｙ３４９Ｃを含む）、３６６位におけるセリン（例えば、修飾Ｔ３６６Ｓを含む）、３６８位におけるアラニン（例えば、修飾Ｌ３６８Ａを含む）及び４０７位におけるバリン（例えば、修飾Ｙ４０７Ｖを含む）を含む。ある実施形態において、第１のＣＨ３ドメインは、３５４位におけるシステイン（例えば、修飾Ｓ３５４Ｃを含む）及び３６６位におけるトリプトファン（Ｗ）（例えば、修飾Ｔ３６６Ｗを含む）を含み、第１のＣＨ３ドメインとともにヘテロ二量体化する第２のＣＨ３ドメインは、３４９位におけるシステイン（例えば、修飾Ｙ３４９Ｃを含む）、３６６位におけるセリン（例えば、修飾Ｔ３６６Ｓを含む）、３６８位におけるアラニン（例えば、修飾Ｌ３６８Ａを含む）及び４０７位におけるバリン（例えば、修飾Ｙ４０７Ｖを含む）を含む。

【０２３０】

６．３．１．５．２．代替的なノブ及びホール：ＩｇＧヘテロ二量体化

対合したＣＨ３ドメインを含むＴＢＭのポリペプチド鎖のヘテロ二量体化は、ＩｇＧ１抗体クラスに由来するＣＨ３ドメイン中に１つ以上の修飾を導入することによって増加され得る。一実施形態において、修飾は、第２のＣＨ３ドメイン中のＦ４０５Ｌ修飾と対合された１つのＣＨ３ドメインに対するＫ４０９Ｒ修飾を含む。さらなる修飾は、さらに又は代わりに、３６６、３６８、３７０、３９９、４０５、４０７及び４０９位にあり得る。好ましくは、このような修飾を含むポリペプチドのヘテロ二量体化は、還元条件下、例えば２５～３７Ｃ、例えば２５Ｃ又は３７Ｃで１～１０時間、例えば１．５～５時間、例えば５時間にわたって１０～１００ｍＭの２－ＭＥＡ（例えば、２５、５０又は１００ｍＭの２－ＭＥＡ）で行われる。

【０２３１】

本明細書に記載されるアミノ酸置換は、当該技術分野において周知の技術を用いてＣＨ３ドメイン中に導入され得る（例えば、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ，ｅｄ．，１９９１、Ｄｉｒｅｃｔｅｄ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ：ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ；Ａｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８３，ＤＮＡ，２：１８３を参照されたい）。

【０２３２】

ＩｇＧヘテロ二量体化手法は、例えば、国際公開第２００８／１１９３５３号パンフレット、国際公開第２０１１／１３１７４６号パンフレット及び国際公開第２０１３／０６０８６７号パンフレットにさらに記載されており、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

【０２３３】

この節に記載される実施形態のいずれかにおいて、ＣＨ３ドメインは、第６．３．１．５．１節に記載されるように、システイン残基の対を導入するようにさらに修飾され得る。

【０２３４】

６．３．１．５．３．極性架橋

Ｆｃドメインを含むＴＢＭのポリペプチド鎖のヘテロ二量体化は、「極性架橋」の原理に基づいて修飾を導入することによって増加され得、「極性架橋」の原理は、２つのポリペプチド鎖の結合境界における残基をヘテロ二量体形態において同様の（又は補完的な）物理的特性の残基と相互作用させる一方、ホモ二量体形態において異なる物理的特性の残基と相互作用させる。特に、これらの修飾は、ヘテロ二量体形成において、極性残基が極性残基と相互作用する一方、疎水性残基が疎水性残基と相互作用するように設計される。対照的に、ホモ二量体形成において、残基は、極性残基が疎水性残基と相互作用するように修飾される。ヘテロ二量体形態における好ましい相互作用及びホモ二量体形態における好ましくない相互作用は、連携して、Ｆｃ領域が、ホモ二量体を形成するよりもヘテロ二量体を形成する傾向が高くなるようにする。

【０２３５】

例示的な実施形態において、上記の修飾は、ＣＨ３ドメインの残基３６４、３６８、３９９、４０５、４０９及び４１１の１つ以上の位置において生成される。

【０２３６】

ある実施形態において、Ｓ３６４Ｌ、Ｔ３６６Ｖ、Ｌ３６８Ｑ、Ｎ３９９Ｋ、Ｆ４０５Ｓ、Ｋ４０９Ｆ及びＲ４１１Ｋから選択される１つ以上の修飾が２つのＣＨ３ドメインの１つに導入される。Ｙ４０７Ｆ、Ｋ４０９Ｑ及びＴ４１１Ｎから選択される１つ以上の修飾が第２のＣＨ３ドメイン中に導入され得る。

【０２３７】

別の実施形態において、Ｓ３６４Ｌ、Ｔ３６６Ｖ、Ｌ３６８Ｑ、Ｄ３９９Ｋ、Ｆ４０５Ｓ、Ｋ４０９Ｆ及びＴ４１１Ｋからなる群から選択される１つ以上の修飾が１つのＣＨ３ドメイン中に導入される一方、Ｙ４０７Ｆ、Ｋ４０９Ｑ及びＴ４１１Ｄから選択される１つ以上の修飾が第２のＣＨ３ドメイン中に導入される。

【０２３８】

例示的な一実施形態において、１つのＣＨ３ドメインの３６６位におけるトレオニンの元の残基がバリンで置換される一方、他方のＣＨ３ドメインの４０７位におけるチロシンの元の残基がフェニルアラニンで置換される。

【０２３９】

別の例示的な実施形態において、１つのＣＨ３ドメインの３６４位におけるセリンの元の残基がロイシンで置換される一方、同じＣＨ３ドメインの３６８位におけるロイシンの元の残基がグルタミンで置換される。

【０２４０】

さらに別の例示的な実施形態において、１つのＣＨ３ドメインの４０５位におけるフェニルアラニンの元の残基がセリンで置換され、このＣＨ３ドメインの４０９位におけるリジンの元の残基がフェニルアラニンで置換される一方、他方のＣＨ３ドメインの４０９位におけるリジンの元の残基がグルタミンで置換される。

【０２４１】

さらに別の例示的な実施形態において、１つのＣＨ３ドメインの３９９位におけるアスパラギン酸の元の残基がリジンで置換され、同じＣＨ３ドメインの４１１位におけるトレオニンの元の残基がリジンで置換される一方、他方のＣＨ３ドメインの４１１位におけるトレオニンの元の残基がアスパラギン酸で置換される。

【０２４２】
本明細書に記載されるアミノ酸置換は、当該技術分野において周知の技術を用いてＣＨ３ドメイン中に導入され得る（例えば、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ，ｅｄ．，１９９１、Ｄｉｒｅｃｔｅｄ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ：ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ；Ａｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８３，ＤＮＡ，２：１８３を参照されたい）。極性架橋手法は、例えば、国際公開第２００６／１０６９０５号パンフレット、国際公開第２００９／０８９００４号パンフレット及びＫ．Ｇｕｎａｓｅｋａｒａｎ，ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２８５：１９６３７－１９６４６に記載されており、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。
【０２４３】
さらなる極性架橋修飾は、例えば、ＰＣＴ公開番号国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレット（例えば、国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレットの図６）、ＰＣＴ公開番号国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレット及びＰＣＴ公開番号国際公開第２０１６／０８６１８６号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１８９号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１９６号パンフレット及び国際公開第２０１６／１８２７５１号パンフレットに記載されており、これらの内容は、全体が本明細書に援用される。極性架橋変異体の例は、Ｎ２０８Ｄ、Ｑ２９５Ｅ、Ｎ３８４Ｄ、Ｑ４１８Ｅ及びＮ４２１Ｄ修飾を含む定常鎖を含む。
【０２４４】
本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、ＣＨ３ドメインは、第６．３．１．５．１節に記載されるように、システイン残基の対を導入するようにさらに修飾され得る。
【０２４５】
ヘテロ二量体化を促進するためのさらなる手法は、例えば、国際公開第２０１６／１０５４５０号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１８６号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１８９号パンフレット、国際公開第２０１６／０８６１９６号パンフレット、国際公開第２０１６／１４１３７８号パンフレット、及び国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレット、及び国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレットに記載されており、これらの全内容は、全体が参照により本明細書に援用される。前記手法のいずれかは、本明細書に記載されるＴＢＭに用いられ得る。
【０２４６】
６．３．２．ヒンジ領域
本開示のＴＢＭは、例えば、抗原結合モジュールをＦｃ領域に連結するヒンジ領域も含み得る。ヒンジ領域は、天然又は修飾ヒンジ領域であり得る。ヒンジ領域は、典型的に、Ｆｃ領域のＮ末端において見られる。
【０２４７】
天然ヒンジ領域は、天然抗体中のＦａｂ及びＦｃドメイン間に通常見られ得るヒンジ領域である。修飾ヒンジ領域は、天然ヒンジ領域と長さ及び／又は組成が異なる任意のヒンジである。このようなヒンジは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、サメ、ブタ、ハムスター、ラクダ、ラマ又はヤギヒンジ領域など、他の種に由来するヒンジ領域を含み得る。他の修飾ヒンジ領域は、重鎖Ｆｃ領域のものと異なるクラス又はサブクラスの抗体に由来する完全なヒンジ領域を含み得る。代わりに、修飾ヒンジ領域は、天然ヒンジの部分又は繰返し中の各単位が天然ヒンジ領域に由来する繰返し単位を含み得る。さらなる代替例において、天然ヒンジ領域は、１つ以上のシステイン又は他の残基をセリン又はアラニンなどの中性残基に転化することにより、又は好適に配置された残基をシステイン残基に転化することにより改変され得る。このような手段により、ヒンジ領域中のシステイン残基の数が増加又は減少され得る。他の修飾ヒンジ領域は、全体的に合成であり得、長さ、システイン組成物及び柔軟性など、所望の特性を有するように設計され得る。
【０２４８】

いくつかの修飾ヒンジ領域は、例えば、米国特許第５，６７７，４２５号明細書、国際公開第９９１５５４９号パンフレット、国際公開第２００５００３１７０号パンフレット、国際公開第２００５００３１６９号パンフレット、国際公開第２００５００３１７０号パンフレット、国際公開第９８２５９７１及び国際公開第２００５００３１７１号パンフレットに既に記載されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【０２４９】

好適なヒンジ配列の例が表３に示される。

【０２５０】

【表１０】

表 3
ヒンジ配列

ヒンジ名	ヒンジ説明	ヒンジ配列	配列番号
H1	ヒトIgA1	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	4
H2	ヒトIgA2	VPPPPP	5
H3	ヒトIgD	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP	6
H4	ヒトIgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	7
H5	ヒトIgG2	ERKCCVECPPCP	8
H6	ヒトIgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	9
H7	ヒトIgG4	ESKYGPPCPSCP	10
H8	ヒトIgG4(P)	ESKYGPPCPPCP	11
H9	改変 v1	CPPC	2
H10	改変 v2	CPSC	12
H11	改変 v3	CPRC	13
H12	改変 v4	SPPC	14
H13	改変 v5	CPPS	15
H14	改変 v6	SPPS	3
H15	改変 v7	DKTHTCAA	16
H16	改変 v8	DKTHTCPPCPA	17
H17	改変 v9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	18
H18	改変 v10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	19
H19	改変 v11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	20
H20	改変 v12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	21
H21	改変 v13	DKTHTCCVECPPCPA	22
H22	改変 v14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	23
H23	改変 v15	DKTHTCPSCPA	24

【０２５１】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域は、そのＮ末端において無傷のヒンジ領域を有する。

【０２５２】

一実施形態において、重鎖Ｆｃ領域及びヒンジ領域は、ＩｇＧ４に由来し、ヒンジ領域は、修飾配列ＣＰＰＣ（配列番号２）を含む。ヒトＩｇＧ４のコアヒンジ領域は、配列ＣＰＰＣ（配列番号２）を含有するＩｇＧ１と比較して配列ＣＰＳＣ（配列番号１２）を含有する。ＩｇＧ４配列中に存在するセリン残基は、この領域における増加した柔軟性をもたらし、したがって、分子の一部は、鎖間ジスルフィドを形成するためのＩｇＧ分子における他の重鎖への架橋ではなく、同じタンパク質鎖内のジスルフィド結合（鎖内ジスルフィド）を形成する。（Ａｎｇｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３０（１）：１０５－１０８）。セリン残基をプロリンに変化させて、ＩｇＧ１と同じコア配列を得ることは、ＩｇＧ４ヒンジ領域における鎖間ジスルフィドの完全な形成を可能に

し、したがって精製された産物の異質性を低減する。この改変されたアイソタイプは、ＩｇＧ４Ｐと呼ばれる。

【０２５３】

６．３．３．ＡＢＭリンカー

特定の態様において、本開示は、少なくとも３つのＡＢＭを含むＴＢＭを提供し、ここで、ＡＢＭの２つ以上の構成要素（例えば、ｓｃＦｖのＶＨ及びＶＬ）、２つ以上のＡＢＭ又はＡＢＭ及び非ＡＢＭドメイン（例えば、Ｆｃ領域などの二量体化ドメイン）がペプチドリンカーによって互いに連結される。このようなリンカーは、例えば、第６．９．２節に記載されるように、薬物をＴＢＭに結合するのに使用されるＡＤＣリンカーと対照的に、本明細書において「ＡＢＭリンカー」と呼ばれる。

【０２５４】

ペプチドリンカーは、２個のアミノ酸～６０個以上のアミノ酸の範囲であり得、特定の態様において、ペプチドリンカーは、３個のアミノ酸～５０個のアミノ酸、４～３０個のアミノ酸、５～２５個のアミノ酸、１０～２５個のアミノ酸又は１２～２０個のアミノ酸の範囲である。特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、２個のアミノ酸、３個のアミノ酸、４個のアミノ酸、５個のアミノ酸、６個のアミノ酸、７個のアミノ酸、８個のアミノ酸、９個のアミノ酸、１０個のアミノ酸、１１個のアミノ酸、１２個のアミノ酸、１３個のアミノ酸、１４個のアミノ酸、１５個のアミノ酸、１６個のアミノ酸、１７個のアミノ酸、１８個のアミノ酸、１９個のアミノ酸、２０個のアミノ酸、２１個のアミノ酸、２２個のアミノ酸、２３個のアミノ酸、２４個のアミノ酸、２５個のアミノ酸、２６個のアミノ酸、２７個のアミノ酸、２８個のアミノ酸、２９個のアミノ酸、３０個のアミノ酸、３１個のアミノ酸、３２個のアミノ酸、３３個のアミノ酸、３４個のアミノ酸、３５個のアミノ酸、３６個のアミノ酸、３７個のアミノ酸、３８個のアミノ酸、３９個のアミノ酸、４０個のアミノ酸、４１個のアミノ酸、４２個のアミノ酸、４３個のアミノ酸、４４個のアミノ酸、４５個のアミノ酸、４６個のアミノ酸、４７個のアミノ酸、４８個のアミノ酸、４９個のアミノ酸又は５０個のアミノ酸長である。

【０２５５】

荷電及び／又は可撓性リンカーが特に好ましい。

【０２５６】

本開示のＴＢＭに使用され得る可撓性ＡＢＭリンカーの例としては、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ．６５（１０）：１３５７－１３６９及びＫｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｄｅｓｉｇｎ＆Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ２７（１０）：３２５－３３０によって開示されるものが挙げられる。特に有用な可撓性リンカーは、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２５）（（Ｇ４Ｓ）ｎ（配列番号２５）とも呼ばれる）である。ある実施形態において、ｎは、１～１０の任意の数、すなわち１、２、３、４、５、６、７、８、９及び１０又は上記の数のいずれか２つによって境界付けられる任意の範囲、例えば１～５、２～５、３～６、２～４、１～４など及びその他である。

【０２５７】

本開示のＴＢＭに使用するのに好適なＴＢＭリンカーの他の例が以下の表４に示される。

【０２５８】

【表１１】

表 4
ABM リンカー配列

リンカー名	リンカー配列	配列番号
L1	ADAAP	26
L2	ADAAPTVSIFP	27
L3	ADAAPTVSIFPP	28
L4	AKTTAP	29
L5	AKTTAPSVYPLAP	30
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	31
L7	AKTTPKLGG	32
L8	AKTTPP	33
L9	AKTTPPSVTPLAP	34
L10	ASTKGP	35
L11	ASTKGPSVFPLAP	36
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	37
L13	EGKSSGSGSESKST	38
L14	GEGESGEGESGEGES	39
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	40
L16	GEGGSGEGGSGEGGS	41
L17	GENKVEYAPALMALS	42
L18	GGEGSGGEGSGGEGS	43
L19	GGGESGGEGSGEGGS	44
L20	GGGESGGGESGGGES	45
L21	$(GGGGS)_n$ ($(G4S)_n$とも呼ばれる)、ここで、n が 1～10 であり得る。	46
L22	GGGGSGGGGS	47
L23	GGGGSGGGGSGGGGS	1
L24	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	49
L26	GGGKSGGKGSGKGGS	50
L27	GGKGSGGKGSGGKGS	51
L28	GGSGG	52
L29	GGSGGGGSG	53
L30	GGSGGGGSGGGGS	54
L31	GHEAAAVMQVQYPAS	55
L32	GKGGSGKGGSGKGGS	56
L33	GKGKSGKGKSGKGKS	57
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	58

【０２５９】

【表１２】

表 4
ABM リンカー配列

リンカー名	リンカー配列	配列番号
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	59
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	60
L37	GPAKELTPLKEAKVS	61
L38	GSAGSAAGSGEF	62
L39	IRPRAIGGSKPRVA	63
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	64
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	65
L42	QPKAAP	66
L43	QPKAAPSVTLFPP	67
L44	RADAAAA$(G4S)_4$	68
L45	RADAAAAGGPGS	69
L46	RADAAP	70
L47	RADAAPTVS	71
L48	SAKTTP	72
L49	SAKTTPKLEEGEFSEARV	73
L50	SAKTTPKLGG	74
L51	STAGDTHLGGEDFD	75
L52	TVAAP	76
L53	TVAAPSVFIFPP	77
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	78

【０２６０】
様々な態様において、本開示は、１つ以上のＡＢＭリンカーを含むＴＢＭを提供する。ＡＢＭリンカーのそれぞれは、任意選択的に上の表４から選択される２個のアミノ酸～６０個のアミノ酸長、好ましくは４～３０個のアミノ酸、５～２５個のアミノ酸、１０～２５個のアミノ酸又は１２～２０個のアミノ酸長の範囲であり得る。特定の実施形態において、ＴＢＭは、２つ、３つ、４つ、５つ又は６つのＡＢＭリンカーを含む。ＡＢＭリンカーは、ＴＢＭの１つ、２つ、３つ、４つ又はさらにそれを超えるポリペプチド鎖上にあり得る。
【０２６１】
６．４．例示的な三重特異性結合分子
例示的なＴＢＭ形態が図１に示される。図１Ａは、図１Ｂ～１Ｚに示されるＴＢＭ形態の構成要素を示す。ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃは、それぞれ第６．２及び６．３節においてこれらの構成要素について記載される特性を有し得る。図１に示されるＴＢＭ形態の構成要素は、第６．２及び６．３節に記載される手段のいずれかによって（例えば、直接結合、ＡＢＭリンカー、ジスルフィド結合、ノブ・イン・ホール相互作用で修飾されたＦｃドメインなどによって）互いに会合され得る。図１に示される様々な構成要素の配向及び会合は、例示的なものであるに過ぎず；当業者によって理解されるように、他の配向及び会合が好適であり得る（例えば、第６．２及び６．３節に記載されるように）。
【０２６２】

本開示のＴＢＭは、図１に示される形態に限定されない。使用され得る他の形態が当業者に公知である。例えば、国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレット；国際公開第２０１７／１２４００２号パンフレット；Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：３８；Ｂｒｉｎｋｍａｎｎ＆Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，２０１７，ｍＡｂｓ　９：２，１８２－２１２；米国特許出願公開第２０１６／０３５５６００号明細書；Ｋｌｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，ＭＡｂｓ　８（６）：１０１０－２０；及び米国特許出願公開第２０１７／０１４５１１６号明細書を参照されたい。

【０２６３】

６．４．１．例示的な３価ＴＢＭ

本開示のＴＢＭは、３価であり得、すなわち、それらは、３つの抗原結合ドメインを有し、これらは、それぞれＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡの１つに結合する。

【０２６４】

例示的な３価ＴＢＭ形態が図１Ｂ～１Ｏ及び図１Ｖ～１Ｚに示される。

【０２６５】

図１Ｂ～１Ｋ、１Ｏ及び１Ｖ～１Ｚに示されるように、ＴＢＭは、２つの半抗体を含み得、一方が２つのＡＢＭを含み、他方が１つのＡＢＭを含み、２つの半抗体は、Ｆｃドメインを介して対合されている。

【０２６６】

図１Ｂの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２６７】

図１Ｃの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、２つのＦａｂ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２６８】

図１Ｄの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２６９】

図１Ｅの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、２つのＦａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２７０】

図１Ｆの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及びＦａｂを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２７１】

図１Ｇの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦＶを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２７２】

図１Ｈの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、２つのＦａｂ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２７３】

図１Ｉの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２７４】
図１Ｊの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、ｓｃＦｖ、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２７５】
図１Ｋの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及び第２のｓｃＦｖを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２７６】
図１Ｎの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２７７】
図１Ｏの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦａｂを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２７８】
図１Ｖの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２７９】
図１Ｗの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２８０】
図１Ｘの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及びＦｃ領域のＣ末端に非免疫グロブリンベースのＡＢＭを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２８１】
図１Ｙの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及びＦｃ領域のＣ末端にｓｃＦｖを含み、第２の（又は右側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２８２】
図１Ｚの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及びＦｃ領域のＣ末端にＦａｂを含み、第２の（又は右側）半抗体は、非免疫グロブリンベースのＡＢＭ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０２８３】
代わりに、図１Ｌに示されるように、３価ＴＢＭは、２つの半抗体を含み得、１つの完全なＡＢＭ及び別のＡＢＭの一部を含む（一方がＶＨである、他方がＶＬである）。２つの半抗体がＦｃドメインを介して対合されると直ちに、ＶＨ及びＶＬが会合して、完全な抗原結合Ｆｖドメインを形成する。
【０２８４】
図１Ｍに示されるように、ＴＢＭは、一本鎖であり得る。図１ＭのＴＢＭは、リンカーを介して連結された３つのｓｃＦｖドメインを含む。
【０２８５】

図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚに示される形態のそれぞれにおいて、Ｘ、Ｙ及びＺとして示されるドメインのそれぞれは、必ずしもその順序であるとは限らないが、ＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭを表す。換言すると、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭであり得、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭであり得、ＺがＣＤ２　ＡＢＭ、ＴＣＲ　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭであり得るが、ただし、ＴＢＭは、少なくとも１つのＴＣＲ　ＡＢＭ、少なくとも１つのＣＤ２　ＡＢＭ及び少なくとも１つのＴＡＡ　ＡＢＭを含む。

【０２８６】

したがって、本開示において、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭを提供し、ここで、ＸがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＺがＴＡＡ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ１」として示される）。

【０２８７】

本開示は、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭも提供し、ここで、ＸがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＹがＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ２」として示される）。

【０２８８】

本開示は、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＹがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＺがＴＡＡ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ３」として示される）。

【０２８９】

本開示は、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭをさらにまた提供し、ここで、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＹがＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ４」として示される）。

【０２９０】

本開示は、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭをさらにまた提供し、ここで、ＸがＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ５」として示される）。

【０２９１】

本開示は、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｖ～Ｚのいずれか１つに示されるような３価ＴＢＭをさらにまた提供し、ここで、ＸがＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔ６」として示される）。

【０２９２】

６．４．２．例示的な４価ＴＢＭ

本開示のＴＢＭは、４価であり得、すなわち、それらは、４つの抗原結合ドメインを有し、そのうちの１つ又は２つがＣＤ２に結合し、そのうちの１つ又は２つがＴＣＲ複合体の構成要素に結合し、そのうちの１つ又は２つがＴＡＡに結合する。

【０２９３】

例示的な４価ＴＢＭ形態が図１Ｐ～１Ｒに示される。

【０２９４】

図１Ｐ～１Ｒに示されるように、４価ＴＢＭは、２つの半抗体を含み得、それぞれが２つの完全なＡＢＭを含み、２つの半抗体は、Ｆｃドメインを介して対合される。

【０２９５】

図１Ｐの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及び第２のＦａｂを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及び第２のＦａｂを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２９６】

図１Ｑの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２９７】

図１Ｒの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含み、第２の（又は右側）半抗体は、ｓｃＦｖ、Ｆｃ領域及びＦａｂを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０２９８】

図１Ｐ～１Ｒに示される形態において、Ｘ、Ｙ、Ｚ及びＡのそれぞれは、必ずしもその順序であるとは限らないが、ＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭを表し、ただし、ＴＢＭは、少なくとも１つのＴＣＲ　ＡＢＭ、１つのＣＤ２　ＡＢＭ及び１つのＴＡＡ　ＡＢＭを含む。したがって、本開示の４価ＡＢＭは、ＴＣＲ複合体の構成要素、ＣＤ２及びＴＡＡの１つに対する２つのＡＢＭを含む。好ましくは、４価ＴＢＭは、２つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。

【０２９９】

したがって、本開示において、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭを提供し、ここで、ＸがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭであり、Ｚ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　１」として示される）。

【０３００】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、ＸがＣＤ２　ＡＢＭであり、Ｙ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　２」として示される）。

【０３０１】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらにまた提供し、ここで、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＹがＣＤ２　ＡＢＭであり、Ｚ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　３」として示される）。

【０３０２】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭであり、Ｙ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　４」として示される）。

【０３０３】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　５」として示される）。

【０３０４】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　６」として示される）。

【０３０５】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、ＸがＣＤ２　ＡＢＭであり、Ｙ及びＺが両方ともＣＤ２　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　７」として示される）。

【０３０６】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＺが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＡがＴＣＲ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　８」として示される）。

【０３０７】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、ＸがＴＣＲ　ＡＢＭであり、Ｙ及びＡが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　９」として示される）。

【０３０８】

本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＹが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＣＤ２　ＡＢＭであり、ＡがＴＣ

Ｒ　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　１０」として示される）。
【０３０９】
　本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＺが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＹがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＡがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　１１」として示される）。
【０３１０】
　本開示は、図１Ｐ～１Ｒのいずれか１つに示されるような４価ＴＢＭをさらに提供し、ここで、Ｘ及びＹが両方ともＴＡＡ　ＡＢＭであり、ＺがＴＣＲ　ＡＢＭであり、ＡがＣＤ２　ＡＢＭである（ＡＢＭのこの形態は、便宜上、「Ｔｖ　１２」として示される）。
【０３１１】
６．４．３．例示的な５価ＴＢＭ
　本開示のＴＢＭは、５価であり得、すなわち、それらは、５つの抗原結合ドメインを有し、そのうちの１つ、２つ又は３つがＣＤ２に結合し、そのうちの１つ、２つ又は３つがＴＣＲ複合体の構成要素に結合し、そのうちの１つ、２つ又は３つがＴＡＡに結合する。
【０３１２】
　例示的な５価ＴＢＭ形態が図１Ｓに示される。
【０３１３】
　図１Ｓに示されるように、５価ＴＢＭは、２つの半抗体を含み得、一方が２つの完全なＡＢＭを含み、他方が１つの完全なＡＢＭを含み、２つの半抗体は、Ｆｃドメインを介して対合される。
【０３１４】
　図１Ｓの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。
【０３１５】
　図１Ｓに示される形態において、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ａ及びＢのそれぞれは、必ずしもその順序であるとは限らないが、ＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭを表し、ただし、ＴＢＭは、少なくとも１つのＴＣＲ　ＡＢＭ、１つのＣＤ２　ＡＢＭ及び１つのＴＡＡ　ＡＢＭを含む。したがって、本開示の５価ＴＢＭは、ＴＣＲ複合体の構成要素、ＣＤ２及びＴＡＡの２つに対する２つのＡＢＭ又はＴＣＲ複合体、ＣＤ２及びＴＡＡの構成要素の１つに対する３つのＡＢＭを含み得る。好ましくは、５価ＴＢＭは、２つ又は３つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。特定の実施形態において、５価ＴＢＭは、３つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。
【０３１６】
　したがって、本開示は、図１Ｓに示されるような５価ＴＢＭを提供し、ここで、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ａ及びＢが、表５に示されるように、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに対するＡＢＭである。
【０３１７】

【表１３】

表5
5価TBMにおけるABM置換

5価形態	X	Y	Z	A	B
Pv 1	CD2	CD2	TCR	TAA	TAA
Pv 2	CD2	CD2	TAA	TCR	TAA
Pv 3	CD2	CD2	TAA	TAA	TCR
Pv 4	CD2	TCR	CD2	TAA	TAA
Pv 5	CD2	TAA	CD2	TCR	TAA
Pv 6	CD2	TAA	CD2	TAA	TCR
Pv 7	CD2	TCR	TAA	CD2	TAA
Pv 8	CD2	TAA	TCR	CD2	TAA
Pv 9	CD2	TAA	TAA	CD2	TCR

【０３１８】

【表１４】

表5
5価TBMにおけるABM置換

5価形態	X	Y	Z	A	B
Pv 10	CD2	TCR	TAA	TAA	CD2
Pv 11	CD2	TAA	TCR	TAA	CD2
Pv 12	CD2	TAA	TAA	TCR	CD2
Pv 13	TCR	CD2	CD2	TAA	TAA
Pv 14	TAA	CD2	CD2	TCR	TAA
Pv 15	TAA	CD2	CD2	TAA	TCR
Pv 16	TCR	CD2	TAA	CD2	TAA
Pv 17	TAA	CD2	TCR	CD2	TAA
Pv 18	TAA	CD2	TAA	CD2	TCR
Pv 19	TCR	CD2	TAA	TAA	CD2
Pv 20	TAA	CD2	TCR	TAA	CD2
Pv 21	TAA	CD2	TAA	TCR	CD2
Pv 22	TCR	TAA	CD2	CD2	TAA
Pv 23	TAA	TCR	CD2	CD2	TAA
Pv 24	TAA	TAA	CD2	CD2	TCR
Pv 25	TCR	TAA	CD2	TAA	CD2
Pv 26	TAA	TCR	CD2	TAA	CD2
Pv 27	TAA	TAA	CD2	TCR	CD2
Pv P28	TCR	TAA	TAA	CD2	CD2
Pv 29	TAA	TCR	TAA	CD2	CD2
Pv 30	TAA	TAA	TCR	CD2	CD2
Pv 31	CD2	TCR	TCR	TAA	TAA
Pv 32	CD2	TCR	TAA	TCR	TAA
Pv 33	CD2	TCR	TAA	TAA	TCR
Pv 34	CD2	TAA	TCR	TCR	TAA
Pv 35	CD2	TAA	TCR	TAA	TCR
Pv 36	CD2	TAA	TAA	TCR	TCR
Pv 37	TCR	CD2	TCR	TAA	TAA
Pv 38	TCR	CD2	TAA	TCR	TAA
Pv 39	TCR	CD2	TAA	TAA	TCR
Pv 40	TAA	CD2	TCR	TCR	TAA
Pv 41	TAA	CD2	TCR	TAA	TCR
Pv 42	TAA	CD2	TAA	TCR	TCR
Pv 43	TCR	TCR	CD2	TAA	TAA
Pv 44	TCR	TAA	CD2	TCR	TAA
Pv 45	TCR	TAA	CD2	TAA	TCR
Pv 46	TAA	TCR	CD2	TCR	TAA
Pv 47	TAA	TCR	CD2	TAA	TCR
Pv 48	TAA	TAA	CD2	TCR	TCR
Pv 49	TCR	TCR	TAA	CD2	TAA
Pv 50	TCR	TAA	TCR	CD2	TAA

【０３１９】

【表１５】

表5
5価TBMにおけるABM置換

5価形態	X	Y	Z	A	B
Pv 51	TCR	TAA	TAA	CD2	TCR
Pv 52	TAA	TCR	TCR	CD2	TAA
Pv 53	TAA	TCR	TAA	CD2	TCR
Pv 54	TAA	TAA	TCR	CD2	TCR
Pv 55	TCR	TCR	TAA	TAA	CD2
Pv 56	TCR	TAA	TCR	TAA	CD2
Pv 57	TCR	TAA	TAA	TCR	CD2
Pv 58	TAA	TCR	TCR	TAA	CD2
Pv 59	TAA	TCR	TAA	TCR	CD2
Pv 60	TAA	TAA	TCR	TCR	CD2
Pv 61	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA
Pv 62	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA
Pv 63	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA
Pv 64	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR
Pv 65	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA
Pv 66	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA
Pv 67	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA
Pv 68	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR
Pv 69	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA
Pv 70	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA
Pv 71	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA
Pv 72	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR
Pv 73	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA
Pv 74	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA
Pv 75	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA
Pv 76	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR
Pv 77	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2
Pv 78	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2
Pv 79	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2
Pv 80	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2

【０３２０】

６．４．４．例示的な６価ＴＢＭ

本開示のＴＢＭは、６価であり得、すなわち、それらは、６つの抗原結合ドメインを有し、そのうちの１つ、２つ、３つ又は４つがＣＤ２に結合し、そのうちの１つ、２つ、３つ又は４つがＴＣＲ複合体の構成要素に結合し、そのうちの１つ、２つ、３つ又は４つがＴＡＡに結合する。

【０３２１】

例示的な６価ＴＢＭ形態が図１Ｔ～１Ｕに示される。

【０３２２】

図１Ｔ～１Ｕに示されるように、５価ＴＢＭは、２つの半抗体を含み得、一方が２つの完全なＡＢＭを含み、他方が１つの完全なＡＢＭを含み、２つの半抗体は、Ｆｃドメインを介して対合される。

【０３２３】

図１Ｔの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、Ｆａｂ、第２のＦａｂ、Ｆ

ｃ領域及びｓｃＦｖを含み、第２の（又は右側）半抗体は、Ｆａｂ、第２のＦａｂ、Ｆｃ領域及びｓｃＦｖを含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０３２４】

図１Ｕの実施形態において、第１の（又は左側）半抗体は、第１のＦｖ、第２のＦｖ、第３のＦｖ及びＦｃ領域を含み、第２の（又は右側）半抗体は、第１のＦｖ、第２のＦｖ、第３のＦｖ及びＦｃ領域を含む。第１及び第２の半抗体は、Ｆｃ領域を介して会合されてＦｃドメインを形成する。

【０３２５】

図１Ｔ～１Ｕに示される形態において、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ａ、Ｂ及びＣのそれぞれは、必ずしもその順序であるとは限らないが、ＴＣＲ　ＡＢＭ、ＣＤ２　ＡＢＭ又はＴＡＡ　ＡＢＭを表し、ただし、ＴＢＭは、少なくとも１つのＴＣＲ　ＡＢＭ、１つのＣＤ２　ＡＢＭ及び１つのＴＡＡ　ＡＢＭを含む。したがって、本開示の６価ＴＢＭは、（ｉ）ＴＣＲ複合体の構成要素、ＣＤ２及びＴＡＡのそれぞれに対する２つのＡＢＭ、（ｉｉ）ＴＣＲ複合体の構成要素、ＣＤ２及びＴＡＡの１つに対する３つのＡＢＭ、（ｉｉｉ）又はＴＣＲ複合体の構成要素、ＣＤ２及びＴＡＡの１つに対する４つのＡＢＭを含み得る。例えば、６価ＡＢＭは、ＴＡＡに対する３つのＡＢＭ、ＣＤ２に対する２つのＡＢＭ及びＴＣＲ複合体の構成要素に対する１つのＡＢＭを含み得る。別の例として、６価ＡＢＭは、ＴＡＡに対する３つのＡＢＭ、ＴＣＲ複合体の構成要素に対する２つのＡＢＭ及びＣＤ２に対する１つのＡＢＭを含み得る。好ましくは、６価ＴＢＭは、２つ、３つ又は４つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。特定の実施形態において、６価ＴＢＭは、３つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。他の実施形態において、６価ＴＢＭは、４つのＴＡＡ　ＡＢＭを有する。

【０３２６】

したがって、本開示において、図１Ｔ～１Ｕのいずれか１つに示されるような６価ＴＢＭを提供し、ここで、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ａ、Ｂ及びＣが、表６に示されるように、ＣＤ２、ＴＣＲ複合体の構成要素及びＴＡＡに対するＡＢＭである。

【０３２７】

【表１６】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 1	CD2	CD2	TCR	TCR	TAA	TAA
Hv 2	CD2	CD2	TCR	TAA	TCR	TAA
Hv 3	CD2	CD2	TCR	TAA	TAA	TCR
Hv 4	CD2	CD2	TAA	TCR	TCR	TAA
Hv 5	CD2	CD2	TAA	TCR	TAA	TCR
Hv 6	CD2	CD2	TAA	TAA	TCR	TCR
Hv 7	CD2	TCR	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 8	CD2	TCR	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 9	CD2	TCR	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 10	CD2	TAA	CD2	TCR	TCR	TAA
Hv 11	CD2	TAA	CD2	TCR	TAA	TCR

【０３２８】

【表１７】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 12	CD2	TAA	CD2	TAA	TCR	TCR
Hv 13	CD2	TCR	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 14	CD2	TCR	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 15	CD2	TCR	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 16	CD2	TAA	TCR	CD2	TCR	TAA
Hv 17	CD2	TAA	TCR	CD2	TAA	TCR
Hv 18	CD2	TAA	TAA	CD2	TCR	TCR
Hv 19	CD2	TCR	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 20	CD2	TCR	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 21	CD2	TCR	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 22	CD2	TAA	TCR	TCR	CD2	TAA
Hv 23	CD2	TAA	TCR	TAA	CD2	TCR
Hv 24	CD2	TAA	TAA	TCR	CD2	TCR
Hv 25	CD2	TCR	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 26	CD2	TCR	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 27	CD2	TCR	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 28	CD2	TAA	TCR	TCR	TAA	CD2
Hv 29	CD2	TAA	TCR	TAA	TCR	CD2
Hv 30	CD2	TAA	TAA	TCR	TCR	CD2
Hv 31	TCR	CD2	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 32	TCR	CD2	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 33	TCR	CD2	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 34	TAA	CD2	CD2	TCR	TCR	TAA
Hv 35	TAA	CD2	CD2	TCR	TAA	TCR
Hv 36	TAA	CD2	CD2	TAA	TCR	TCR
Hv 37	TCR	CD2	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 38	TCR	CD2	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 39	TCR	CD2	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 40	TAA	CD2	TCR	CD2	TCR	TAA
Hv 41	TAA	CD2	TCR	CD2	TAA	TCR
Hv 42	TAA	CD2	TAA	CD2	TCR	TCR
Hv 43	TCR	CD2	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 44	TCR	CD2	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 45	TCR	CD2	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 46	TAA	CD2	TCR	TCR	CD2	TAA
Hv 47	TAA	CD2	TCR	TAA	CD2	TCR
Hv 48	TAA	CD2	TAA	TCR	CD2	TCR
Hv 49	TCR	CD2	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 50	TCR	CD2	TAA	TCR	TAA	CD2

【０３２９】

【表１８】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 51	TCR	CD2	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 52	TAA	CD2	TCR	TCR	TAA	CD2
Hv 53	TAA	CD2	TCR	TAA	TCR	CD2
Hv 54	TAA	CD2	TAA	TCR	TCR	CD2
Hv 55	TCR	TCR	CD2	CD2	TAA	TAA
Hv 56	TCR	TAA	CD2	CD2	TCR	TAA
Hv 57	TCR	TAA	CD2	CD2	TAA	TCR
Hv 58	TAA	TCR	CD2	CD2	TCR	TAA
Hv 59	TAA	TCR	CD2	CD2	TAA	TCR
Hv 60	TAA	TAA	CD2	CD2	TCR	TCR
Hv 61	TCR	TCR	CD2	TAA	CD2	TAA
Hv 62	TCR	TAA	CD2	TCR	CD2	TAA
Hv 63	TCR	TAA	CD2	TAA	CD2	TCR
Hv 64	TAA	TCR	CD2	TCR	CD2	TAA
Hv 65	TAA	TCR	CD2	TAA	CD2	TCR
Hv 66	TAA	TAA	CD2	TCR	CD2	TCR
Hv 67	TCR	TCR	CD2	TAA	TAA	CD2
Hv 68	TCR	TAA	CD2	TCR	TAA	CD2
Hv 69	TCR	TAA	CD2	TAA	TCR	CD2
Hv 70	TAA	TCR	CD2	TCR	TAA	CD2
Hv 71	TAA	TCR	CD2	TAA	TCR	CD2
Hv 72	TAA	TAA	CD2	TCR	TCR	CD2
Hv 73	TCR	TCR	TAA	CD2	CD2	TAA
Hv 74	TCR	TAA	TCR	CD2	CD2	TAA
Hv 75	TCR	TAA	TAA	CD2	CD2	TCR
Hv 76	TAA	TCR	TCR	CD2	CD2	TAA
Hv 77	TAA	TCR	TAA	CD2	CD2	TCR
Hv 78	TAA	TAA	TCR	CD2	CD2	TCR
Hv 79	TCR	TCR	TAA	CD2	TAA	CD2
Hv 80	TCR	TAA	TCR	CD2	TAA	CD2
Hv 81	TCR	TAA	TAA	CD2	TCR	CD2
Hv 82	TAA	TCR	TCR	CD2	TAA	CD2
Hv 83	TAA	TCR	TAA	CD2	TCR	CD2
Hv 84	TAA	TAA	TCR	CD2	TCR	CD2
Hv 85	TCR	TCR	TAA	TAA	CD2	CD2
Hv 86	TCR	TAA	TCR	TAA	CD2	CD2
Hv 87	TCR	TAA	TAA	TCR	CD2	CD2
Hv 88	TAA	TCR	TCR	TAA	CD2	CD2
Hv 89	TAA	TCR	TAA	TCR	CD2	CD2

【０３３０】

【表１９】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 90	TAA	TAA	TCR	TCR	CD2	CD2
Hv 91	CD2	TCR	TCR	TAA	TAA	TAA
Hv 92	CD2	TCR	TAA	TCR	TAA	TAA
Hv 93	CD2	TCR	TAA	TAA	TCR	TAA
Hv 94	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA	TCR
Hv 95	CD2	TAA	TCR	TCR	TAA	TAA
Hv 96	CD2	TAA	TCR	TAA	TCR	TAA
Hv 97	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA	TCR
Hv 98	CD2	TAA	TAA	TCR	TCR	TAA
Hv 99	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA	TCR
Hv 100	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR	TCR
Hv 101	TCR	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA
Hv 102	TCR	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA
Hv 103	TCR	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA
Hv 104	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR
Hv 105	TAA	CD2	TCR	TCR	TAA	TAA
Hv 106	TAA	CD2	TCR	TAA	TCR	TAA
Hv 107	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA	TCR
Hv 108	TAA	CD2	TAA	TCR	TCR	TAA
Hv 109	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA	TCR
Hv 110	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR	TCR
Hv 111	TCR	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA
Hv 112	TCR	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 113	TCR	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 114	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 115	TAA	TCR	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 116	TAA	TCR	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 117	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 118	TAA	TAA	CD2	TCR	TCR	TAA
Hv 119	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA	TCR
Hv 120	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR	TCR
Hv 121	TCR	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA
Hv 122	TCR	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 123	TCR	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 124	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 125	TAA	TCR	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 126	TAA	TCR	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 127	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 128	TAA	TAA	TCR	CD2	TCR	TAA

【０３３１】

【表２０】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 129	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA	TCR
Hv 130	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR	TCR
Hv 131	TCR	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA
Hv 132	TCR	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 133	TCR	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 134	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 135	TAA	TCR	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 136	TAA	TCR	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 137	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 138	TAA	TAA	TCR	TCR	CD2	TAA
Hv 139	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2	TCR
Hv 140	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2	TCR
Hv 141	TCR	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2
Hv 142	TCR	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 143	TCR	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 144	TCR	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 145	TAA	TCR	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 146	TAA	TCR	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 147	TAA	TCR	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 148	TAA	TAA	TCR	TCR	TAA	CD2
Hv 149	TAA	TAA	TCR	TAA	TCR	CD2
Hv 150	TAA	TAA	TAA	TCR	TCR	CD2
Hv 151	CD2	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA
Hv 152	CD2	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA
Hv 153	CD2	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA
Hv 154	CD2	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR
Hv 155	CD2	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA
Hv 156	CD2	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 157	CD2	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 158	CD2	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 159	CD2	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA
Hv 160	CD2	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 161	CD2	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 162	CD2	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 163	CD2	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA
Hv 164	CD2	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 165	CD2	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 166	CD2	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 167	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2

【０３３２】

【表２１】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 168	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 169	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 170	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 171	TCR	CD2	CD2	TAA	TAA	TAA
Hv 172	TAA	CD2	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 173	TAA	CD2	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 174	TAA	CD2	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 175	TCR	CD2	TAA	CD2	TAA	TAA
Hv 176	TAA	CD2	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 177	TAA	CD2	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 178	TAA	CD2	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 179	TCR	CD2	TAA	TAA	CD2	TAA
Hv 180	TAA	CD2	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 181	TAA	CD2	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 182	TAA	CD2	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 183	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA	CD2
Hv 184	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 185	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 186	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR	CD2
Hv 187	TCR	TAA	CD2	CD2	TAA	TAA
Hv 188	TAA	TCR	CD2	CD2	TAA	TAA
Hv 189	TAA	TAA	CD2	CD2	TCR	TAA
Hv 190	TAA	TAA	CD2	CD2	TAA	TCR
Hv 191	TCR	TAA	CD2	TAA	CD2	TAA
Hv 192	TAA	TCR	CD2	TAA	CD2	TAA
Hv 193	TAA	TAA	CD2	TCR	CD2	TAA
Hv 194	TAA	TAA	CD2	TAA	CD2	TCR
Hv 195	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA	CD2
Hv 196	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA	CD2
Hv 197	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA	CD2
Hv 198	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR	CD2
Hv 199	TCR	TAA	TAA	CD2	CD2	TAA
Hv 200	TAA	TCR	TAA	CD2	CD2	TAA
Hv 201	TAA	TAA	TCR	CD2	CD2	TAA
Hv 202	TAA	TAA	TAA	CD2	CD2	TCR
Hv 203	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA	CD2
Hv 204	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA	CD2
Hv 205	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA	CD2
Hv 206	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR	CD2

【０３３３】

【表２２】

表6
6価TBMにおけるABM置換

6価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 207	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2	CD2
Hv 208	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2	CD2
Hv 209	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2	CD2
Hv 210	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2	CD2
Hv 211	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA	TAA
Hv 212	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA	TAA
Hv 213	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA	TAA
Hv 214	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR	TAA
Hv 215	CD2	TAA	TAA	TAA	TAA	TCR
Hv 216	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA	TAA
Hv 217	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA	TAA
Hv 218	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA	TAA
Hv 219	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR	TAA
Hv 220	TAA	CD2	TAA	TAA	TAA	TCR
Hv 221	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA	TAA
Hv 222	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA	TAA
Hv 223	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA	TAA
Hv 224	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR	TAA
Hv 225	TAA	TAA	CD2	TAA	TAA	TCR
Hv 226	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA	TAA
Hv 227	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA	TAA
Hv 228	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA	TAA
Hv 229	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR	TAA
Hv 230	TAA	TAA	TAA	CD2	TAA	TCR
Hv 231	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2	TAA
Hv 232	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2	TAA
Hv 233	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2	TAA
Hv 234	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2	TAA
Hv 235	TAA	TAA	TAA	TAA	CD2	TCR
Hv 236	TCR	TAA	TAA	TAA	TAA	CD2
Hv 237	TAA	TCR	TAA	TAA	TAA	CD2
Hv 238	TAA	TAA	TCR	TAA	TAA	CD2
Hv 239	TAA	TAA	TAA	TCR	TAA	CD2
Hv 240	TAA	TAA	TAA	TAA	TCR	CD2

【０３３４】

６．５．ＴＣＲ　ＡＢＭ

本開示のＴＢＭは、ＴＣＲ複合体の構成要素に特異的に結合するＡＢＭを含有する。ＴＣＲは、通常、非変異ＣＤ３鎖分子との複合体の一部として発現される高度に可変のアルファ（α）及びベータ（β）鎖からなる、ジスルフィド連結された膜に固定されたヘテロ二量体タンパク質である。この受容体を発現するＴ細胞は、α：β（又はαβ）Ｔ細胞と呼ばれるが、少数のＴ細胞は、別の受容体を発現し、可変ガンマ（γ）及びデルタ（δ）鎖によって形成され、γδ　Ｔ細胞と呼ばれる。

【０３３５】

好ましい実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３に特異的に結合するＡＢＭを含有する。

【０３３６】

６．５．１．ＣＤ３　ＡＢＭ

本開示のＴＢＭは、ＣＤ３に特異的に結合するＡＢＭを含有し得る。「ＣＤ３」という用語は、Ｔ細胞受容体の分化した３つの共受容体（又は共受容体複合体又は共受容体複合体のポリペプチド鎖）の群を指す。ヒトＣＤ３のポリペプチド鎖のアミノ酸配列がＮＣＢＩ　Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｐ０４２３４、Ｐ０７７６６及びＰ０９６９３において示される。ＣＤ３タンパク質は、変異体も含み得る。ＣＤ３タンパク質は、フラグメントも含み得る。ＣＤ３タンパク質は、ＣＤ３アミノ酸配列の翻訳後修飾も含み得る。翻訳後修飾としては、限定はされないが、Ｎ連結及びＯ連結グリコシル化が挙げられる。

【０３３７】

ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、抗ＣＤ３抗体（例えば、内容が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第２０１６／０３５５６００号明細書、国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレット及び国際公開第２０１４／１４５８０６号パンフレットに記載されるように）又はその抗原結合ドメインであるＡＢＭを含み得る。本開示のＴＢＭにおいて使用され得る例示的な抗ＣＤ３　ＶＨ、ＶＬ及びｓｃＦＶ配列が表７Ａに示される。

【０３３８】

【表２３】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
CD3-1	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	79
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWS SNPFTFGSGTKLEIN	80
CD3-2	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	81
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLF TGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVL	82
CD3-3	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTLTVSS	83
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSSN	84

【０３３９】

【表２４】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
		PPTFGGGTKLETK	
CD3-4	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	79
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGSGTKLEIN	85
CD3-5	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	86
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGTKLQIT	87
CD3-6	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS	88
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW PPLTFGGGTKVEIK	89
CD3-7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	90
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCALW YSNLWVFGGGTKLTVL	91
CD3-8	VH	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	92
	VL	DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYCQQWSS NPLTFGAGTKLELK	93
CD3-9	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	94
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCALW YSNLWVFGGGTKLTVL	91
CD3-10	VH	EVKLLESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTED	95

【０３４０】

【表２５】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
		TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLF TGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVL	82
CD3-11	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS	96
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL	97
CD3-12	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS	98
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL	99
CD3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGL EWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS	100
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSN PFTFGQGTKVEIK	101
CD3-14	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS	102
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	103
CD3-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	104
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	105
CD3-16	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	106
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA	107

【０３４１】

【表２６】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
		LWYSNLWVFGGGTKLTVL	
CD3-17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	108
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVL	109
CD3-18	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	86
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGT	110
CD3-19	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS	111
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGT	110
CD3-20	VH	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNL EWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSA VYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS	112
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLL IYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP WTFAGGTKLEIK	113
CD3-21	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	114
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	115
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQ PEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	116
CD3-22	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	108

【０３４２】

【表２７】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	117
CD3-23	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	118
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	119
CD3-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	120
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	121
CD3-25	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS	122
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS	123

【０３４３】

【表２８】

表7A
CD3結合剤－可変ドメイン配列

結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
		GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQP EDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	
CD3-26	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	124
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQP EDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	125
CD3-27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	126
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVL	109
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQP EDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	127
CD3-28	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	106
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	107
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEA EYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	128

【０３４４】

Ｋａｂａｔ番号付けスキーム（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ，１９９１，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５th Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けスキーム（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ ２７３：９２７－９４８）並びにＫａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定されるいくつかのＣＤ３結合剤のＣＤＲ配列がそれぞれ表７Ｂ～７Ｄに示される。

【０３４５】

【表２９】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
CD3-1	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-2	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-3	VH	SYTMH	133	YINPSSGYTKYNQKFKD	153	WQDYDVYFDY	177
	VL	RASSSVSYMH	134	ATSNLAS	154	QQWSSNPPT	178
CD3-4	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	RASSSVSYMN	135	DTSKVAS	155	QQWSSNPLT	179
CD3-5	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKVKD	156	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-6	VH	GYGMH	136	VIWYDGSKKYYVDSVKG	157	QMGYWHFDL	180
	VL	RASQSVSSYLA	137	DASNRAT	158	QQRSNWPPLT	181
CD3-7	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYAD	159	VRHGNFGNSYVSWFAY	182
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-8	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	RASSSVSYMN	135	DTSKVAS	155	QQWSSNPLT	179
CD3-9	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYAD	159	VRHGNFGNSYVSWFAY	182

【０３４６】

【表３０】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-10	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-11	VH	SYAMN	138	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWWAY	183
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	139	GTKFLAP	161	VLWYSNRWV	184
CD3-12	VH	KYAMN	140	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYISYWAY	185
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	139	GTKFLAP	161	VLWYSNRWV	184
CD3-13	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-14	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-15	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-16	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-17	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-18	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQKVKD	156	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-19	VH	RYTMH	129	YINPSRGYTNYNQK	156	YYDDHYSLDY	188

【０３４７】

【表３１】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
				VKD			
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-20	VH	GYTMN	142	LINPYKGVSTYNQKFKD	162	SGYYGDSDWYFDV	189
	VL	RASQDIRNYLN	143	YTSRLH	163	QQGNTLPWT	190
CD3-21	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-22	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-23	VH	TYAMN	131	RIRSKANNYATYYADSVKG	164	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-24	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDEYVSWFAY	191
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-25	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDPYVSWFAY	192
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-26	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFDY	193
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-27	VH	TYAMS	144	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-28	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３４８】

【表３２】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-29	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-30	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-31	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-32	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-33	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-34	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-35	VH	TYAMH	145	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-36	VH	TYAMS	144	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-37	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３４９】

【表３３】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-38	VH	TYAMN	131	RIRSKANNYYATYYADSVKG	165	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-39	VH	TYAMN	131	RIRSKANSYATYYADSVKG	166	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-40	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATAYADSVKG	167	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-41	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-42	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-43	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-44	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-45	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-46	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５０】

【表３４】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-47	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-48	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-49	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-50	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-51	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGQSYVSWFAY	194
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-52	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-53	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFDY	195
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-54	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-55	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５１】

【表３５】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-56	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-57	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-58	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-59	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-60	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTSSNYAN	146	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-61	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTSGHYAN	147	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-62	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	DTNKRAP	168	ALWYSNLWV	176
CD3-63	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNNRAP	169	ALWYSNLWV	176
CD3-64	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５２】

【表３６】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAS	170	ALWYSNLWV	176
CD3-65	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTSNKHS	171	ALWYSNLWV	176
CD3-66	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-67	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-68	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-69	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-70	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-71	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-72	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-73	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５３】

【表３７】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	LLWYSNLWV	196
CD3-74	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-75	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-76	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-77	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	KSSTGAVTTSNYAN	148	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-78	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-79	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-80	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-81	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-82	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５４】

【表３８】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-83	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-84	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-85	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-86	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-87	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-88	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-89	VH	TYAMN	131	RIRSKANNYATYYADSVKG	164	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-90	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFDY	193
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-91	VH	TYAMS	144	RIRSKANNYATYYADSVKG	164	HGNFGDSYVSWFDY	193

【０３５５】

【表３９】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-92	VH	TYAMN	131	RIRSNGGYSTYYADSVKG	172	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-93	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-94	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-95	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-96	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-97	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-98	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-99	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-100	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186

【０３５６】

【表４０】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-101	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-102	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-103	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-104	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-105	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-106	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-107	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-108	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-109	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186

【０３５７】

【表４１】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-110	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-111	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-112	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-113	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-114	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-115	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-116	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-117	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-118	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５８】

【表４２】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-119	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-120	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-121	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-122	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-123	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-124	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-125	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-126	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-127	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175

【０３５９】

【表４３】

表7B
CD3結合剤－Kabat番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-128	VH	TYAMN	131	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187

【０３６０】
【表４４】

表7C

CD3結合剤 - Chothia番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
CD3-1	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPF	222
CD3-2	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-3	VH	GYTFTSY	201	NPSSGY	214	WQDYDVYFDY	177
	VL	SSSVSY	198	ATS	215	WSSNPP	224
CD3-4	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPL	225
CD3-5	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPF	222
CD3-6	VH	GFKFSGY	202	WYDGSK	216	QMGYWHFDL	180
	VL	SQSVSSY	203	DAS	217	RSNWPPL	226
CD3-7	VH	GFTFSTY	204	RSKYNNYAT	218	HGNFGNSYVSWFA	227
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-8	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPL	225
CD3-9	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYAT	218	HGNFGNSYVSWFA	227

【０３６１】
【表４５】

表7C

CD3結合剤 - Chothia番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-10	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-11	VH	GFTFNSY	205	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWWAY	183
	VL	STGAVTSGNY	206	GTK	219	WYSNRW	228
CD3-12	VH	GFTFNKY	207	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYISYWAY	185
	VL	STGAVTSGNY	206	GTK	219	WYSNRW	228
CD3-13	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPF	222
CD3-14	VH	GFTFSTY	204	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-15	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-16	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNLW	223
CD3-17	VH	GFTFSTY	204	RSKYNNYA	212	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	STGAVTTSNY	200	GTN	213	WYSNHW	229
CD3-18	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYCLDY	173
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPF	222
CD3-19	VH	GYTFTRY	197	NPSRGY	210	YYDDHYSLDY	188
	VL	SSSVSY	198	DTS	211	WSSNPF	222
CD3-20	VH	GYSFTGY	208	NPYKGV	220	SGYYGDSDWYFDV	189

【０３６２】

【表４６】

表7C

CD3結合剤 - Chothia番号付けスキームによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
	VL	SQDIRNY	209	YTS	221	GNTLPW	230
CD3-21	VH	GFTFNTY	199	RSKYNNYA	212	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176

【０３６３】

【表４７】

表7D

CD3結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
CD3-1	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-2	VH	GFTFNTYAMN	232	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-3	VH	GYTFTSYTMH	233	YINPSSGYTKYNQKFKD	153	WQDYDVYFDY	177
	VL	RASSSVSYMH	134	ATSNLAS	154	QQWSSNPPT	178
CD3-4	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	RASSSVSYMN	135	DTSKVAS	155	QQWSSNPLT	179
CD3-5	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKVKD	156	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-6	VH	GFKFSGYGMH	234	VIWYDGSKKYYVDSVKG	157	QMGYWHFDL	180
	VL	RASQSVSSY	137	DASNRAT	158	QQRSNWPPL	181

【０３６４】
【表４８】

表7D
CD3結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
		LA				T	
CD3-7	VH	GFTFSTYAMN	235	RIRSKYNNYATYYADSVK	239	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-8	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	RASSSVSYMN	135	DTSKVAS	155	QQWSSNPLT	179
CD3-9	VH	GFTFNTYAMN	232	RIRSKYNNYATYYADSVK	239	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-10	VH	GFTFNTYAMN	232	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-11	VH	GFTFNSYAMN	236	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWWAY	183
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	139	GTKFLAP	161	VLWYSNRWV	184
CD3-12	VH	GFTFNKYAMN	237	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYISYWAY	185
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	139	GTKFLAP	161	VLWYSNRWV	184
CD3-13	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKFKD	149	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-14	VH	GFTFSTYAMN	235	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-15	VH	GFTFNTYAM	232	RIRSKYNNYATYY	151	HGNFGNSYV	175

【０３６５】

【表４９】

表7D
CD3結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによるCDR配列

結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
		N		ADSVKD		SWFAY	
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	132	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-16	VH	GFTFNTYAMN	232	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGNSYVSWFAY	175
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNLWV	176
CD3-17	VH	GFTFSTYAMN	235	RIRSKYNNYATYYADSVKG	160	HGNFGDSYVSWFAY	186
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	141	GTNKRAP	152	ALWYSNHWV	187
CD3-18	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKVKD	156	YYDDHYCLDY	173
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-19	VH	GYTFTRYTMH	231	YINPSRGYTNYNQKVKD	156	YYDDHYSLDY	188
	VL	SASSSVSYMN	130	DTSKLAS	150	QQWSSNPFT	174
CD3-20	VH	GYSFTGYTMN	238	LINPYKGVSTYNQKFKD	162	SGYYGDSDWYFDV	189
	VL	RASQDIRNYLN	143	YTSRLHS	240	QQGNTLPWT	190

【０３６６】

ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、Ｋａｂａｔ番号付け（例えば、表７Ｂに記載されるように）によって規定されるＣＤ３－１～ＣＤ３－１２８のいずれかのＣＤＲを含むＣＤ３　ＡＢＭを含み得る。他の実施形態において、本開示のＴＢＭは、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付け（例えば、表７Ｃに記載されるように）によって規定されるＣＤ３－１～ＣＤ３－１２８のいずれかのＣＤＲを含むＣＤ３　ＡＢＭを含み得る。さらに他の実施形態において、本開示のＴＢＭは、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せ（例えば、表７Ｄに記載されるように）によって規定されるＣＤ３－１～ＣＤ３－１２８のいずれかのＣＤＲを含むＣＤ３　ＡＢＭを含み得る。

【０３６７】

ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７のＣＤＲ配

列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－２９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－３９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－４９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－５９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６

３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－６９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－７９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－８９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－９９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１００のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１０９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１８のＣＤＲ配列を

含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１１９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＣＤ３　ＡＢＭは、ＣＤ３－１２８のＣＤＲ配列を含む。

【０３６８】

本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１～ＣＤ３－１２８のいずれかの完全な重鎖及び軽鎖可変配列を含み得る。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－３のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－４のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－５のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－６のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－７のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－８のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－９のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１０のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１１のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１２のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１３のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１４のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１５のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１６のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１７のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１８のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－１９のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２０のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２１のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２２のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２３のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２４のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２５のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２６のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２７のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ３－２８のＶＨ及びＶＬ配列を含むＣＤ３　ＡＢＭを含む。

【０３６９】

６．５．２．ＴＣＲ－α／β　ＡＢＭ

本開示のＴＢＭは、ＴＣＲ－α鎖、ＴＣＲ－β鎖又はＴＣＲ－αβ二量体に特異的に結合するＡＢＭを含有し得る。例示的な抗ＴＣＲ－α／β抗体は、当該技術分野において公知である（例えば、それぞれの内容が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第２０１２／００３４２２１号明細書；Ｂｏｒｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０，Ｈｕｍ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（３）：１７５－８８（抗体ＢＭＡ０３１を記載している）を参照されたい）。米国特許出願公開第２０１２／００３４２２１号明細書に記載されるような抗体ＢＭＡ０３１のＶＨ、ＶＬ及びＫａｂａｔ　ＣＤＲ配列が表８に示される。

【０３７０】

【表５０】

表８
BMA031 配列

ドメイン	配列	配列番号
BMA031 CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	241
BMA031 CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	242
BMA031 CDR-H3	GSYYDYDGFVY	243
BMA031 CDR-L1	SATSSVSYMH	244
BMA031 CDR-L2	DTSKLAS	150
BMA031 CDR-L3	QQWSSNPLT	179
BMA031 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	245
BMA031 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK	246

【０３７１】

一実施形態において、ＴＣＲ　ＡＢＭは、抗体ＢＭＡ０３１のＣＤＲ配列を含み得る。他の実施形態において、ＴＣＲ　ＡＢＭは、抗体ＢＭＡ０３１のＶＨ及びＶＬ配列を含み得る。

【０３７２】

６．５．３．ＴＣＲ－γ／δ　ＡＢＭ

本開示のＴＢＭは、ＴＣＲ－γ鎖、ＴＣＲ－δ鎖又はＴＣＲ－γδ二量体に特異的に結合するＡＢＭを含有し得る。例示的な抗ＴＣＲ－γ／δ抗体は、当該技術分野において公知である（例えば、内容が参照により本明細書に援用される米国特許第５，９８０，８９２号明細書（受託番号ＨＢ　９５７８としてＡＴＣＣにより寄託されたハイブリドーマによって産生されるδＴＣＳ１を記載している）を参照されたい）。

【０３７３】

６．６．ＣＤ２　ＡＢＭ

６．６．１．免疫グロブリンベースのＣＤ２　ＡＢＭ

ある実施形態において、本開示のＴＢＭは、抗ＣＤ２抗体又はその抗原結合ドメインであるＡＢＭを含み得る。例示的な抗ＣＤ２抗体は、当該技術分野において公知である（例

えば、米国特許第６，８４９，２５８号明細書、ＣＮ１０２８２７２８１Ａ号明細書、米国特許出願公開第２００３／０１３９５７９　Ａ１号明細書及び米国特許第５，７９５，５７２号明細書を参照されたい）。表９は、本開示のＴＢＭに使用するための、抗ＣＤ２抗体又はその抗原結合フラグメントに含まれ得る例示的なＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列を示す。

【０３７４】

【表５１】

表 9
免疫グロブリンベースの CD2 結合剤

名称	ドメイン	配列	配列番号
CD2-1	CDR-H1	EYYMY(Rat Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	247
CD2-1	CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK (Rat Lo-CD2a =米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	248
CD2-1	CDR-H3	GKFNYRFAY (Rat Lo-CD2a =米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	249
CD2-1	CDR-L1	RSSQSLLHSSGNTYLN (Rat Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	250
CD2-1	CDR-L2	LVSKLES (Rat Lo-CD2a =米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	251
CD2-1	CDR-L3	QFTHYPYT (Rat Lo-CD2a =米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	252
CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFK**KKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 100)	253
CD2-1	VL	DVVLTQTPPTLLATIGQSVSISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRTGQSPQPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCMQFTHYPYTFGAGTKLELK (米国特許第 6,849,258 号の図 31 に示されるシグナル配列を含まない、配列番号 92 からの Rat Lo-CD2a Vk)	254
hu1CD2-1	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**EYYMY**WVRQAPGQGLELMG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 101)	255
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 96)	256
hu2CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (MEDI-507 の Vh; 米国特許第 6,849,258 号の配列番号 105)	257
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 96)(hu1CD2-1 と同じ)	256

【０３７５】

ある実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ＣＤ２－１のＣＤＲ配列（配列番号２４７～２５２）を含む。ある実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ＣＤ２－１の重鎖及び軽

鎖可変配列（配列番号２５３～２５４）を含む。ある実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ｈｕ１ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖可変配列（配列番号２５５～２５６）を含む。ある実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ｈｕ２ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖可変配列（それぞれ配列番号２５７及び２５６）を含む。

【０３７６】

他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、受託番号ＣＧＭＣＣ　６１３２で２０１２年５月１６日にＣｈｉｎｅｓｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｅｎｔｅｒにより寄託され、ＣＮ１０２８２７２８１Ａ号明細書に記載されている、ハイブリドーマによって産生される抗体９Ｄ１のＣＤＲ配列を含み得る。他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、受託番号ＰＴＡ－８０２で１９９９年６月２２日に米国培養細胞系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）により寄託され、米国特許出願公開第２００３／０１３９５７９　Ａ１号明細書に記載される、ハイブリドーマによって産生される抗体ＬＯ－ＣＤ２ｂのＣＤＲ配列を含み得る。さらに他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、受託番号６９２７７で１９９３年４月９日にＡＴＣＣにより寄託され、米国特許第５，７９５，５７２号明細書に記載される、組み換え大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）中でクローニングされた構築物の発現によって産生されるＣＤ２　ＳＦｖ－ＩｇのＣＤＲ配列を含み得る。

【０３７７】

他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、抗体９Ｄ１のＶＨ及びＶＬ配列を含み得る。他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、抗体ＬＯ－ＣＤ２ｂのＶＨ及びＶＬ配列を含み得る。さらに他の実施形態において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ＡＴＣＣ受託番号６９２７７を有する組み換え大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）においてクローニングされる構築物の発現によって産生されるＣＤ２　ＳＦｖ－ＩｇのＶＨ及びＶＬ配列を含み得る。

【０３７８】

６．６．２．ＣＤ５８ベースのＣＤ２　ＡＢＭ

特定の態様において、本開示は、リガンドであるＣＤ２　ＡＢＭを含むＴＢＭを提供する。ＣＤ２　ＡＢＭは、ヒトＣＤ２に特異的に結合し、ヒトＣＤ２の天然リガンドは、ＬＦＡ－３としても知られているＣＤ５８である。ＣＤ５８／ＬＦＡ－３タンパク質は、様々な細胞型の表面において発現される糖タンパク質であり（Ｄｕｓｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９１，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：２７）、抗原依存的及び抗原非依存的の両方の方式でＡＰＣとのＴ細胞相互作用を媒介する際に役割を果たす（Ｗａｌｌｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：９２３）。したがって、特定の態様において、ＣＤ２　ＡＢＭは、ＣＤ５８部分である。本明細書において使用される際、ＣＤ５８部分は、ＣＤ５８のＣＤ２結合部分に対して少なくとも７０％の配列同一性、例えばＣＤ５８のＣＤ２結合部分に対して少なくとも７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を含むアミノ酸配列を含む。ヒトＣＤ５８の配列は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ１９２５６（ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ１９２５６）を有する。完全長ＣＤ５８のアミノ酸残基３０～１２３（すなわち以下の表１０中でＣＤ５８－４として示される配列）を含むＣＤ５８フラグメントは、ＣＤ２への結合のために十分であることが確立されている。Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｃｅｌｌ　９７：７９１－８０３。したがって、特定の態様において、ＣＤ５８部分は、ＣＤ５８のアミノ酸３０～１２３に対して少なくとも７０％の配列同一性、例えばＣＤ５８－４として示されるアミノ酸配列に対して少なくとも７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を含むアミノ酸配列を含む。

【０３７９】
ＣＤ５８とＣＤ２との間の相互作用がＸ線結晶構造解析及び分子モデリングによってマッピングされた。残基Ｅ２５、Ｋ２９、Ｋ３０、Ｋ３２、Ｄ３３、Ｋ３４、Ｅ３７、Ｄ８４及びＫ８７の置換（ここで、番号付けは、成熟ポリペプチドを示す）は、ＣＤ２への結合を減少させる。Ｉｋｅｍｉｚｕ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９６：４２８９－９４。したがって、好ましい実施形態において、本開示のＣＤ５８部分は、Ｅ２５、Ｋ２９、Ｋ３０、Ｋ３２、Ｄ３３、Ｋ３４、Ｅ３７、Ｄ８４及びＫ８７において野生型残基を保持する。

【０３８０】
対照的に、以下の置換（ここで、番号付けは、完全長ポリペプチドを示す）は、ＣＤ２：Ｆ２９Ｓ；Ｖ３７Ｋ；Ｖ４９Ｑ；Ｖ８６Ｋ；Ｔ１１３Ｓ；及びＬ１２１Ｇへの結合に影響を与えなかった。したがって、本開示のＣＤ５８部分は、上記の置換の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又は６つ全てを含み得る。

【０３８１】
例示的なＣＤ５８部分が以下の表１０に示される。

【０３８２】

【表５２】

	表 10 CD58 配列		
名称	説明	配列	配列番号
CD58-1	シグナル配列を含む完全長 CD58	MVAGSDAGRA LGVLSVVCLL HCFGFISCFS QQIYGVVYGN VTFHVPSNVP LKEVLWKKQK DKVAELENSE FRAFSSFKNR VYLDTVSGSL TIYNLTSSDE DEYEMESPNI TDTMKFFLYV LESLPSPTLT CALTNGSIEV QCMIPEHYNS HRGLIMYSWD CPMEQCKRNS TSIYFKMEND LPQKIQCTLS NPLFNTTSSI ILTTCIPSSG HSRHRYALIP IPLAVITTCI VLYMNGILKC DRKPDRTNSN	258
CD58-2	CD58 (WT)のアミノ酸 29～215 に対応する CD58 の細胞外ドメイン	FS QQIYGVVYGN VTFHVPSNVP LKEVLWKKQK DKVAELENSE FRAFSSFKNR VYLDTVSGSL TIYNLTSSDE DEYEMESPNI TDTMKFFLYV LESLPSPTLT CALTNGSIEV QCMIPEHYNS HRGLIMYSWD CPMEQCKRNS TSIYFKMEND LPQKIQCTLS NPLFNTTSSI ILTTCIPSSG HSRHR	259
CD58-3	CD58 (許容される置換を有する)のアミノ酸 29～215 に対応する CD58 の細胞外ドメイン	BS QQIYGVJYGN VTFHVPSNOP LKEVLWKKQK DKVAELENSE FRAFSSFKNR VYLDTUSGSL TIYNLTSSDE DEYEMESPNI TDXMKFFLYV ZESLPSPTLT CALTNGSIEV QCMIPEHYNS HRGLIMYSWD CPMEQCKRNS TSIYFKMEND LPQKIQCTLS NPLFNTTSSI ILTTCIPSSG HSRHR B = F 又は S J= V 又は K O = V 又は Q U = V 又は K X= T 又は S Z= L 又は G	260
CD58-4	アミノ酸 30～123 (WT)	S QQIYGVVYGN VTFHVPSNVP LKEVLWKKQK DKVAELENSE FRA	261
CD58-5	アミノ酸 30～123 (許容される置換を有する)	S QQIYGVJYGN VTFHVPSNOP LKEVLWKKQK DKVAELENSE FRA J= V 又は K O = V 又は Q	262

【０３８３】

６．６．３．ＣＤ４８ベースのＣＤ２　ＡＢＭ

特定の態様において、本開示は、ＣＤ４８部分であるＣＤ２　ＡＢＭを含むＴＢＭを提供する。本明細書において使用される際、ＣＤ４８部分は、ＣＤ４８のＣＤ２結合部分に対して少なくとも７０％の配列同一性、例えばＣＤ４８のＣＤ２結合部分に対して少なくとも７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を含むアミノ酸配列を含む。ヒトＣＤ４８の配列は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６（ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ０９３２６）を

有し、これは、シグナルペプチド（アミノ酸１～２６）及びＧＰＩアンカー（アミノ酸２２１～２４３）を含む。特定の態様において、ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸２７～２２０からなるアミノ酸配列に対して少なくとも７０％の配列同一性（例えば、少なくとも７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性）を含むアミノ酸配列を含む。ヒトＣＤ４８は、Ｉｇ様Ｃ２タイプ１ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸２９～１２７）及びＩｇ様Ｃ２タイプ２ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸１３２～２１２）を有する。したがって、ある実施形態において、ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸２９～２１２からなるアミノ酸配列に対して、Ｃ２タイプ１ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸２９～１２７）に対して、且つ／又はＩｇ様Ｃ２タイプ２ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸１３２～２１２）に対して、少なくとも７０％の配列同一性（例えば、少なくとも７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性）を含むアミノ酸配列を含む。ＣＤ４８部分は、ある実施形態において、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６の配列に対して１つ以上の天然変異体を含み得る。例えば、ＣＤ４８部分は、Ｅ１０２Ｑ置換を含み得る。別の例として、ＣＤ４８部分は、ＣＤ－４８アイソフォーム又はそのＣＤ２結合部分、例えばＵｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６－２を有するアイソフォーム又はそのＣＤ２結合部分に対応するアミノ酸配列を含み得る。

【０３８４】

６．７．腫瘍関連抗原ＡＢＭ

本開示のＴＢＭは、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に特異的に結合する少なくとも１つのＡＢＭを含む。好ましくは、ＴＡＡは、ヒトＴＡＡである。抗原は、正常細胞において存在することも又はしないこともある。特定の実施形態において、ＴＡＡは、正常細胞と比較して腫瘍細胞において優先的に発現又は下方制御される。他の実施形態において、ＴＡＡは、細胞系マーカーである。

【０３８５】

任意のタイプの腫瘍及び任意のタイプのＴＡＡは、本開示のＴＢＭによって標的にされ得ることが予測される。標的され得る癌の例示的なタイプとしては、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、胆管癌、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、胆管癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮頸癌、バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、肝臓癌、肺癌、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、気道癌、腎臓癌、肉腫、皮膚癌、精巣癌、尿路上皮癌及び他の膀胱癌が挙げられる。しかしながら、当業者は、ＴＡＡが実質的にあらゆるタイプの癌で知られていることを認識するであろう。

【０３８６】

本開示のＴＢＭが生成され得る例示的なＴＡＡとしては、ＡＢＣＦ１；ＡＣＶＲ１；ＡＣＶＲ１Ｂ；ＡＣＶＲ２；ＡＣＶＲ２Ｂ；ＡＣＶＲＬ１；ＡＤＯＲＡ２Ａ；ＡＤＲＢ３；アグリカン；ＡＧＲ２；ＡＩＣＤＡ；ＡＩＦ１；ＡＩＧ１；ＡＫＡＰ１；ＡＫＡＰ２；ＡＬＫ；ＡＭＨ；ＡＭＨＲ２；ＡＮＧＰＴ１；ＡＮＧＰＴ２；ＡＮＧＰＴＬ３；ＡＮＧＰＴＬ４；ＡＮＰＥＰ；ＡＰＣ；ＡＰＯＣ１；ＡＲ；ＡＺＧＰ１（亜鉛－ａ－糖タンパク質）；Ｂ７．１；Ｂ７．２；ＢＡＤ；ＢＡＦＦ；ＢＡＧ１；ＢＡＩ１；ＢＣＬ２；ＢＣＬ６；ＢＤＮＦ；ＢＬＮＫ；ＢＬＲ１（ＭＤＲ１５）；ＢｌｙＳ；ＢＭＰ１；ＢＭＰ２；ＢＭＰ３Ｂ（ＧＤＦ１０）；ＢＭＰ４；ＢＭＰ６；ＢＭＰ８；ＢＭＰＲ１Ａ；ＢＭＰＲ１Ｂ；ＢＭＰＲ２；ＢＰＡＧ１（プレクチン）；ＢＲＣＡ１；Ｃ１９ｏｒｆ１０（ＩＬ２７ｗ）；

Ｃ３；Ｃ４Ａ；Ｃ５；Ｃ５Ｒ１；カドヘリン１７；ＣＡＮＴ１；ＣＡＳＰ１；ＣＡＳＰ４；ＣＡＶ１；ＣＣＢＰ２（Ｄ６／ＪＡＢ６１）；ＣＣＬ１（１－３０９）；ＣＣＬ１１（エオタキシン）；ＣＣＬ１３（ＭＣＰ－４）；ＣＣＬ１５（ＭＩＰ－１ｄ）；ＣＣＬ１６（ＨＣＣ－４）；ＣＣＬ１７（ＴＡＲＣ）；ＣＣＬ１８（ＰＡＲＣ）；ＣＣＬ１９（ＭＩＰ－３ｂ）；ＣＣＬ２（ＭＣＰ－１）；ＭＣＡＦ；ＣＣＬ２０（ＭＩＰ－３ａ）；ＣＣＬ２１（ＭＩＰ－２）；ＳＬＣ；エクソダス（ｅｘｏｄｕｓ）－２；ＣＣＬ２２（ＭＤＣ／ＳＴＣ－１）；ＣＣＬ２３（ＭＰＩＦ－１）；ＣＣＬ２４（ＭＰＩＦ－２／エオタキシン－２）；ＣＣＬ２５（ＴＥＣＫ）；ＣＣＬ２６（エオタキシン－３）；ＣＣＬ２７（ＣＴＡＣＫ／ＩＬＣ）；ＣＣＬ２８；ＣＣＬ３（ＭＩＰ－１ａ）；ＣＣＬ４（ＭＩＰ－１ｂ）；ＣＣＬ５（ＲＡＮＴＥＳ）；ＣＣＬ７（ＭＣＰ－３）；ＣＣＬ８（ｍｃｐ－２）；ＣＣＮＡ１；ＣＣＮＡ２；ＣＣＮＤ１；ＣＣＮＥ１；ＣＣＮＥ２；ＣＣＲ１（ＣＫＲ１／ＨＭ１４５）；ＣＣＲ２（ｍｃｐ－１ＲＢ／ＲＡ）；ＣＣＲ３（ＣＫＲ３／ＣＭＫＢＲ３）；ＣＣＲ４；ＣＣＲ５（ＣＭＫＢＲ５／ＣｈｅｍＲ１３）；ＣＣＲ６（ＣＭＫＢＲ６／ＣＫＲ－Ｌ３／ＳＴＲＬ２２／ＤＲＹ６）；ＣＣＲ７（ＣＫＲ７／ＥＢＩ１）；ＣＣＲ８（ＣＭＫＢＲ８／ＴＥＲ１／ＣＫＲ－Ｌ１）；ＣＣＲ９（ＧＰＲ－９－６）；ＣＣＲＬ１（ＶＳＨＫ１）；ＣＣＲＬ２（Ｌ－ＣＣＲ）；ＣＤ１６４；ＣＤ１９；ＣＤ１Ｃ；ＣＤ２０；ＣＤ２００；ＣＤ－２２；ＣＤ２４；ＣＤ２８；ＣＤ３；ＣＤ３７；ＣＤ３８；ＣＤ３Ｅ；ＣＤ３Ｇ；ＣＤ３Ｚ；ＣＤ４；ＣＤ３２ｂ；ＣＤ４０；ＣＤ４０Ｌ；ＣＤ４４；ＣＤ４５ＲＢ；ＣＤ５２；ＣＤ６９；ＣＤ７２；ＣＤ７４；ＣＤ７９Ａ；ＣＤ７９Ｂ；ＣＤ８；ＣＤ８０；ＣＤ８１；ＣＤ８３；ＣＤ８６；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；ＣＤＨ１（Ｅ－カドヘリン）；ＣＤＨ１０；ＣＤＨ１２；ＣＤＨ１３；ＣＤＨ１８；ＣＤＨ１９；ＣＤＨ２０；ＣＤＨ５；ＣＤＨ７；ＣＤＨ８；ＣＤＨ９；ＣＤＫ２；ＣＤＫ３；ＣＤＫ４；ＣＤＫ５；ＣＤＫ６；ＣＤＫ７；ＣＤＫ９；ＣＤＫＮ１Ａ（ｐ２１Ｗａｐ１／Ｃｉｐ１）；ＣＤＫＮ１Ｂ（ｐ２７Ｋｉｐ１）；ＣＤＫＮ１Ｃ；ＣＤＫＮ２Ａ（ｐ１６ＩＮＫ４ａ）；ＣＤＫＮ２Ｂ；ＣＤＫＮ２Ｃ；ＣＤＫＮ３；ＣＥＢＰＢ；ＣＥＲ１；ＣＨＧＡ；ＣＨＧＢ；キチナーゼ；ＣＨＳＴ１０；ＣＫＬＦＳＦ２；ＣＫＬＦＳＦ３；ＣＫＬＦＳＦ４；ＣＫＬＦＳＦ５；ＣＫＬＦＳＦ６；ＣＫＬＦＳＦ７；ＣＫＬＦＳＦ８；ＣＬＤＮ３；ＣＬＤＮ６；ＣＬＤＮ７（クローディン－７）；ＣＬＮ３；ＣＬＵ（クラステリン）；ＣＭＫＬＲ１；ＣＭＫＯＲ１（ＲＤＣ１）；ＣＮＲ１；ＣＯＬ１８Ａ１；ＣＯＬ１Ａ１；ＣＯＬ４Ａ３；ＣＯＬ６Ａ１；ＣＲ２；ＣＲＰ；ＣＳＦ１（Ｍ－ＣＳＦ）；ＣＳＦ２（ＧＭ－ＣＳＦ）；ＣＳＦ３（ＧＣＳＦ）；ＣＴＬＡ４；ＣＴＮＮＢ１（ｂ－カテニン）；ＣＴＳＢ（カテプシンＢ）；ＣＸ３ＣＬ１（ＳＣＹＤ１）；ＣＸ３ＣＲ１（Ｖ２８）；ＣＸＣＬ１（ＧＲＯ１）；ＣＸＣＬ１０（ＩＰ－１０）；ＣＸＣＬ１１（１－ＴＡＣ／ＩＰ－９）；ＣＸＣＬ１２（ＳＤＦ１）；ＣＸＣＬ１３；ＣＸＣＬ１４；ＣＸＣＬ１６；ＣＸＣＬ２（ＧＲＯ２）；ＣＸＣＬ３（ＧＲＯ３）；ＣＸＣＬ５（ＥＮＡ－７８／ＬＩＸ）；ＣＸＣＬ６（ＧＣＰ－２）；ＣＸＣＬ９（ＭＩＧ）；ＣＸＣＲ３（ＧＰＲ９／ＣＫＲ－Ｌ２）；ＣＸＣＲ４；ＣＸＣＲ６（ＴＹＭＳＴＲ／ＳＴＲＬ３３／Ｂｏｎｚｏ）；ＣＹＢ５；ＣＹＣ１；ＣＹＳＬＴＲ１；ＣＧＲＰ；Ｃ１ｑ；Ｃ１ｒ；Ｃ１；Ｃ４ａ；Ｃ４ｂ；Ｃ２ａ；Ｃ２ｂ；Ｃ３ａ；Ｃ３ｂ；ＤＡＢ２ＩＰ；ＤＥＳ；ＤＫＦＺｐ４５１Ｊ０１１８；ＤＮＣＬ１；ＤＰＰ４；Ｅ－セレクチン；Ｅ２Ｆ１；ＥＣＧＦ１；ＥＤＧ１；ＥＦＮＡ１；ＥＦＮＡ３；ＥＦＮＢ２；ＥＧＦ；ＥＧＦＲ；ＥＧＦＲｖＩＩＩ；ＥＬＡＣ２；ＥＮＧ；ＥＮＯ１；ＥＮＯ２；ＥＮＯ３；ＥＰＨＢ４；ＥＰＯ；ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ－２）；ＥＲＥＧ；ＥＲＫ８；ＥＳＲ１；ＥＳＲ２；Ｆ３（ＴＦ）；第ＶＩＩ因子；第ＩＸ因子；第Ｖ因子；第ＶＩＩａ因子；第Ｘ因子；第ＸＩＩ因子；第ＸＩＩＩ因子；ＦＡＤＤ；ＦａｓＬ；ＦＡＳＮ；ＦＣＥＲ１Ａ；ＦＣＥＲ２；Ｆｃ　γ受容体；ＦＣＧＲ３Ａ；ＦＣＲＬ５；ＦＧＦ；ＦＧＦ１（ａＦＧＦ）；ＦＧＦ１０；ＦＧＦ１１；ＦＧＦ１２；ＦＧＦ１２Ｂ；ＦＧＦ１３；ＦＧＦ１４；ＦＧＦ１６；ＦＧＦ１７；ＦＧＦ１８；ＦＧＦ１９；ＦＧＦ２（ｂＦＧＦ）；ＦＧＦ２０；ＦＧＦ２１；ＦＧＦ２２；ＦＧＦ２３；ＦＧＦ３（ｉｎｔ－２）；ＦＧＦ４（ＨＳＴ）；ＦＧＦ５；ＦＧＦ６（ＨＳＴ－２）；ＦＧＦ７（ＫＧＦ）；ＦＧＦ８；ＦＧＦ９；ＦＧＦＲ３；ＦＩＧＦ（ＶＥＧＦＤ）；ＦＩＬ１（ＥＰＳＩＬＯＮ）；ＦＩＬ１（Ｚ

ＥＴＡ）；ＦＬＪ１２５８４；ＦＬＪ２５５３０；ＦＬＲＴ１（フィブロネクチン）；ＦＬＴ１；葉酸受容体α；葉酸受容体β；ＦＯＳ；ＦＯＳＬ１（ＦＲＡ－１）；フコシルＧＭ１；ＦＹ（ＤＡＲＣ）；ＧＡＢＲＰ（ＧＡＢＡａ）；ＧＡＧＥＢ１；ＧＡＧＥＣ１；ＧＡＬＮＡＣ４Ｓ－６ＳＴ；ＧＡＴＡ３；ＧＤＦ５；ＧＦＩ１；ＧＧＴ１；ＧＭ－ＣＳＦ；ＧｌｏｂｏＨ；ＧＮＡＳ１；ＧＮＲＨ１；ＧＰＮＭＢ；ＧＰＲ２（ＣＣＲ１０）；ＧＰＲ２０；ＧＰＲ３１；ＧＰＲ４４；ＧＰＲ６４；ＧＰＲ８１（ＦＫＳＧ８０）；ＧＰＲＣ５Ｄ；ＧＲＣＣ１０（Ｃ１０）；ＧＲＰ；ＧＳＮ（ゲルゾリン）；ＧＳＴＰ１；糖タンパク質（ｇＰ）ＩＩｂ／ＩＩＩａ；ＨＡＶＣＲ１；ＨＡＶＣＲ２；ＨＤＡＣ４；ＨＤＡＣ５；ＨＤＡＣ７Ａ；ＨＤＡＣ９；Ｈｅｒ２；ＨＥＲ３；ＨＧＦ；ＨＩＦ１Ａ；ＨＩＰ１；ヒスタミン及びヒスタミン受容体；ＨＬＡ－Ａ；ＨＬＡ－ＤＲＡ；ＨＭ７４；ＨＭＧＢ１；ＨＭＯＸ１；ＨＭＷＭＡＡ；ＨＵＭＣＹＴ２Ａ；ＩＣＥＢＥＲＧ；ＩＣＯＳＬ；ＩＤ２；ＩＦＮ－ａ；ＩＦＮＡ１；ＩＦＮＡ２；ＩＦＮＡ４；ＩＦＮＡ５；ＩＦＮＡ６；ＩＦＮＡ７；ＩＦＮＢ１；ＩＦＮ－γ；ＩＦＮＷ１；ＩＧＢＰ１；ＩＧＦ１；ＩＧＦ１Ｒ；ＩＧＦ２；ＩＧＦＢＰ２；ＩＧＦＢＰ３；ＩＧＦＢＰ６；ＩＬ－１；ＩＬ－α；ＩＬ－１－β；ＩＬ１０；ＩＬ１０ＲＡ；ＩＬ１０ＲＢ；ＩＬ１１；ＩＬ１１ＲＡ；ＩＬ－１２；ＩＬ１２Ａ；ＩＬ１２Ｂ；ＩＬ１２ＲＢ１；ＩＬ１２ＲＢ２；ＩＬ１３；ＩＬ１３ＲＡ１；ＩＬ１３ＲＡ２；ＩＬ１４；ＩＬ１５；ＩＬ１５ＲＡ；ＩＬ１６；ＩＬ１７；ＩＬ１７Ｂ；ＩＬ１７Ｃ；ＩＬ１７Ｒ；ＩＬ１８；ＩＬ１８ＢＰ；ＩＬ１８Ｒ１；ＩＬ１８ＲＡＰ；ＩＬ１９；ＩＬ１Ａ；ＩＬ１Ｂ；ＩＬ１Ｆ１０；ＩＬ１Ｆ５；ＩＬ１Ｆ６；ＩＬ１Ｆ７；ＩＬ１Ｆ８；ＩＬ１Ｆ９；ＩＬ１ＨＹ１；ＩＬ１Ｒ１；ＩＬ１Ｒ２；ＩＬ１ＲＡＰ；ＩＬ１ＲＡＰＬ１；ＩＬ１ＲＡＰＬ２；ＩＬ１ＲＬ１；ＩＬ１ＲＬ２；ＩＬ１ＲＮ；ＩＬ２；ＩＬ２０；ＩＬ２０ＲＡ；ＩＬ２１Ｒ；ＩＬ２２；ＩＬ２２Ｒ；ＩＬ２２ＲＡ２；ＩＬ２３；ＩＬ２４；ＩＬ２５；ＩＬ２６；ＩＬ２７；ＩＬ２８Ａ；ＩＬ２８Ｂ；ＩＬ２９；ＩＬ２ＲＡ；ＩＬ２ＲＢ；ＩＬ２ＲＧ；ＩＬ３；ＩＬ３０；ＩＬ３ＲＡ；ＩＬ４；ＩＬ４Ｒ；ＩＬ５；ＩＬ５ＲＡ；ＩＬ６；ＩＬ６Ｒ；ＩＬ６ＳＴ（糖タンパク質１３０）；ＩＬ７；ＩＬ７Ｒ；ＩＬ８；ＩＬ８ＲＡ；ＩＬ８ＲＢ；ＩＬ８ＲＢ；ＩＬ９；ＩＬ９Ｒ；ＩＬＫ；ＩＮＨＡ；ＩＮＨＢＡ；ＩＮＳＬ３；ＩＮＳＬ４；ＩＲＡＫ１；ＩＲＡＫ２；ＩＴＧＡ１；ＩＴＧＡ２；ＩＴＧＡ３；ＩＴＧＡ６（ａ６インテグリン）；ＩＴＧＡＶ；ＩＴＧＢ３；ＩＴＧＢ４（ｂ　４インテグリン）；ＪＡＧ１；ＪＡＫ１；ＪＡＫ３；ＪＵＮ；Ｋ６ＨＦ；ＫＡＩ１；ＫＤＲ；ＫＩＴＬＧ；ＫＬＦ５（ＧＣ　Ｂｏｘ　ＢＰ）；ＫＬＦ６；ＫＬＫ１０；ＫＬＫ１２；ＫＬＫ１３；ＫＬＫ１４；ＫＬＫ１５；ＫＬＫ３；ＫＬＫ４；ＫＬＫ５；ＫＬＫ６；ＫＬＫ９；ＫＲＴ１；ＫＲＴ１９（ケラチン１９）；ＫＲＴ２Ａ；ＫＲＴＨＢ６（毛髪特異的ＩＩ型ケラチン）；Ｌ－セレクチン；ＬＡＭＡＳ；ＬＥＰ（レプチン）；Ｌｉｎｇｏ－ｐ７５；Ｌｉｎｇｏ－Ｔｒｏｙ；ＬＲＰ６；ＬＰＳ；ＬＴＡ（ＴＮＦ－ｂ）；ＬＴＢ；ＬＴＢ４Ｒ（ＧＰＲ１６）；ＬＴＢ４Ｒ２；ＬＴＢＲ；ＬＹ６Ｋ；ＬＹＰＤ８；ＭＡＣＭＡＲＣＫＳ；ＭＡＧ又はＯｍｇｐ；ＭＡＰ２Ｋ７（ｃ－Ｊｕｎ）；ＭＤＫ；メソテリン；ＭＩＢ１；ミッドカイン；ＭＩＦ；ＭＩＰ－２；ＭＫＩ６７（Ｋｉ－６７）；ＭＭＰ２；ＭＭＰ９；ＭＳ４Ａ１；ＭＳＭＢ；ＭＴ３（メタロチオネクチン－ＩＩＩ）；ＭＴＳＳ１；ＭＵＣ１（ムチン）；ＭＹＣ；ＭＹＤ８８；ＮＣＫ２；ニューロカン；ＮＫＧ２Ｄ；ＮＦＫＢ１；ＮＦＫＢ２；ＮＧＦ；ＮＧＦＢ（ＮＧＦ）；ＮＧＦＲ；ＮｇＲ－Ｌｉｎｇｏ；ＮｇＲ－Ｎｏｇｏ６６（Ｎｏｇｏ）；ＮｇＲ－ｐ７５；ＮｇＲ－Ｔｒｏｙ；ＮＭＥ１（ＮＭ２３Ａ）；ＮＯＸ５；ＮＰＰＢ；ＮＲ０Ｂ１；ＮＲ０Ｂ２；ＮＲ１Ｄ１；ＮＲ１Ｄ２；ＮＲ１Ｈ２；ＮＲ１Ｈ３；ＮＲ１Ｈ４；ＮＲＩＩ２；ＮＲＩＩ３；ＮＲ２Ｃ１；ＮＲ２Ｃ２；ＮＲ２Ｅ１；ＮＲ２Ｅ３；ＮＲ２Ｆ１；ＮＲ２Ｆ２；ＮＲ２Ｆ６；ＮＲ３Ｃ１；ＮＲ３Ｃ２；ＮＲ４Ａ１；ＮＲ４Ａ２；ＮＲ４Ａ３；ＮＲ５Ａ１；ＮＲ５Ａ２；ＮＲ６Ａ１；ＮＲＰ１；ＮＲＰ２；ＮＴ５Ｅ；ＮＴＮ４；ＮＹ－ＢＲ－１；ｏ－アセチル－ＧＤ２；ＯＤＺ１；ＯＰＲＤ１；ＯＲ５１Ｅ２；Ｐ２ＲＸ７；ＰＡＮＸ３；ＰＡＰ；ＰＡＲＴ１；ＰＡＴＥ；ＰＡＷＲ；ＰＣＡ３；ＰＣＮＡ；ＰＤＧＦＡ；ＰＤＧＦＢ；ＰＥＣＡＭ１；ＰＦ４（ＣＸＣＬ４）；ＰＧＥ２；ＰＧＦ；ＰＧＲ；ホスファカン；ＰＩＡＳ２；ＰＩＫ３ＣＧ；ＰＬＡＣ１；プラスミノーゲン活性化因子；ＰＬＡＵ（ｕＰＡ）；ＰＬＧ

；ＰＬＸＤＣ１；ポリシアル酸；ＰＰＢＰ（ＣＸＣＬ７）；ＰＰＩＤ；ＰＲ１；ＰＲＫＣＱ；ＰＲＫＤ１；ＰＲＬ；ＰＲＯＣ；プロテインＣ；ＰＲＯＫ２；ＰＳＡＰ；ＰＳＣＡ；ＰＴＡＦＲ；ＰＴＥＮ；ＰＴＧＳ２（ＣＯＸ－２）；ＰＴＮ；ＲＡＣ２（ｐ２１Ｒａｃ２）；ＲＡＧＥ；ＲＡＲＢ；ＲＧＳ１；ＲＧＳ１３；ＲＧＳ３；ＲＮＦ１１０（ＺＮＦ１４４）；ＲＯＢＯ２；ＳＩＯ０Ａ２；ＳＣＧＢ１Ｄ２（リポフィリンＢ）；ＳＣＧＢ２Ａ１（マンマグロビン２）；ＳＣＧＢ２Ａ２（マンマグロビン１）；ＳＣＹＥ１（内皮単球活性化サイトカイン）；ＳＤＦ２；ＳＥＲＰＩＮＡ１；ＳＥＲＰＩＮＡ３；ＳＥＲＰＩＮＢ５（マスピン）；ＳＥＲＰＩＮＥ１（ＰＡＩ－１）；ＳＥＲＰＩＮＦ１；ＳＨＢＧ；ＳＬＡ２；ＳＬＣ２Ａ２；ＳＬＣ３３Ａ１；ＳＬＣ３４Ａ２；ＳＬＣ３９Ａ６；ＳＬＣ４３Ａ１；ＳＬＩＴ２；ＳＬＩＴＲＫ６；ＳＰＰ１；ＳＰＲＲ１Ｂ（Ｓｐｒ１）；ＳＴ６ＧＡＬ１；ＳＴＡＢ１；ＳＴＡＴ６；ＳＴＥＡＰ；ＳＴＥＡＰ２；サブスタンスＰ；ＴＡＣＳＴＤ２；ＴＢ４Ｒ２；ＴＢＸ２１；ＴＣＰ１０；ＴＤＧＦ１；ＴＥＫ；ＴＥＭ１／ＣＤ２４８；ＴＥＭ７Ｒ；ＴＧＦＡ；ＴＧＦＢ１；ＴＧＦＢ１１１；ＴＧＦＢ２；ＴＧＦＢ３；ＴＧＦＢＩ；ＴＧＦＢＲ１；ＴＧＦＢＲ２；ＴＧＦＢＲ３；ＴＨ１Ｌ；ＴＨＢＳ１（トロンボスポンジン－１）；ＴＨＢＳ２；ＴＨＢＳ４；ＴＨＰＯ；ＴＩＥ（Ｔｉｅ－１）；ＴＩＭＰ３；組織因子；ＴＬＲ１０；ＴＬＲ２；ＴＬＲ３；ＴＬＲ４；ＴＬＲ５；ＴＬＲ６；ＴＬＲ７；ＴＬＲ８；ＴＬＲ９；ＴＮＦ；ＴＮＦ－ａ；ＴＮＦＡＩＰ２（Ｂ９４）；ＴＮＦＡＩＰ３；ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ；ＴＮＦＲＳＦ１Ａ；ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ；ＴＮＦＲＳＦ２１；ＴＮＦＲＳＦ５；ＴＮＦＲＳＦ６（Ｆａｓ）；ＴＮＦＲＳＦ７；ＴＮＦＲＳＦ８；

ＴＮＦＲＳＦ９；ＴＮＦＳＦ１０（ＴＲＡＩＬ）；ＴＮＦＳＦ１１（ＴＲＡＮＣＥ）；ＴＮＦＳＦ１２（ＡＰＯ３Ｌ）；ＴＮＦＳＦ１３（Ａｐｒｉｌ）；ＴＮＦＳＦ１３Ｂ；ＴＮＦＳＦ１４（ＨＶＥＭ－Ｌ）；ＴＮＦＳＦ１５（ＶＥＧＩ）；ＴＮＦＳＦ１８；ＴＮＦＳＦ４（ＯＸ４０リガンド）；ＴＮＦＳＦ５（ＣＤ４０リガンド）；ＴＮＦＳＦ６（ＦａｓＬ）；ＴＮＦＳＦ７（ＣＤ２７リガンド）；ＴＮＦＳＦ８（ＣＤ３０リガンド）；ＴＮＦＳＦ９（４－１ＢＢリガンド）；ＴＯＬＬＩＰ；Ｔｏｌｌ様受容体；ＴＯＰ２Ａ（トポイソメラーゼｈａ）；ＴＰ５３；ＴＰＭ１；ＴＰＭ２；ＴＲＡＤＤ；ＴＲＡＦ１；ＴＲＡＦ２；ＴＲＡＦ３；ＴＲＡＦ４；ＴＲＡＦ５；ＴＲＡＦ６；ＴＲＥＭ１；ＴＲＥＭ２；ＴＲＰＣ６；ＴＳＨＲ；ＴＳＬＰ；ＴＷＥＡＫ；トロンボモジュリン；トロンビン；ＵＰＫ２；ＶＥＧＦ；ＶＥＧＦＢ；ＶＥＧＦＣ；バーシカン；ＶＨＬ　Ｃ５；ＶＬＡ－４；ＸＣＬ１（リンホタクチン）；ＸＣＬ２（ＳＣＭ－１ｂ）；ＸＣＲ１（ＧＰＲＳ／ＣＣＸＣＲ１）；ＹＹ１；及びＺＦＰＭ２が挙げられる。

【０３８７】

ある実施形態において、ＴＡＡは、ＡＤＲＢ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＡＫＡＰ－４である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＡＬＫである。ある実施形態において、ＴＡＡは、アンドロゲン受容体である。ある実施形態において、ＴＡＡは、Ｂ７Ｈ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＢＣＭＡである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＢＯＲＩＳである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＢＳＴ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、カドヘリン１７である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＡＩＸである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ１７１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ１７９ａである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ１９である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ２０である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ２２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ２４である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ３０である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ３００ＬＦである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ３２ｂである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ３３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ３８である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ４４ｖ６である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ７２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ７９ａである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ７９ｂである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＤ９７である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＥＡである。ある実施形態において

、ＴＡＡは、ＣＬＤＮ６である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＬＥＣ１２Ａである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＬＬ－１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＳ－１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＸＯＲＦ６１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、サイクリンＢ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＣＹＰ１Ｂ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＧＦＲである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＧＦＲｖＩＩＩである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＭＲ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＰＣＡＭである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥｐｈＡ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥｐｈＢ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＲＢＢ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＥＴＶ６－ＡＭＬである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＦＡＰである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＦＣＡＲである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＦＣＲＬ５である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＦＬＴ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＦＬＴ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、葉酸受容体αである。ある実施形態において、ＴＡＡは、葉酸受容体βである。ある実施形態において、ＴＡＡは、Ｆｏｓ関連抗原１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、フコシルＧＭ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＤ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＤ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＤ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧｌｏｂｏＨである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＭ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ｇｐ１００Ｔｎである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＰＣ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＰＮＭＢである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＰＲ２０である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＰＲＣ５Ｄである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＧＰＲ６４である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＨＡＶＣＲ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＨＥＲ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＨＭＷＭＡＡである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ｈＴＥＲＴである。ある実施形態において、ＴＡＡは、Ｉｇｆ－Ｉ受容体である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＩＧＬＬ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＩＬ－１１Ｒａである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＩＬ－１３Ｒａ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＫＩＴである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＡＩＲ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＣＫである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ルイスＹである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＩＬＲＡ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＭＰ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＲＰ６である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＹ６Ｋである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＹ７５である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＬＹＰＤ８である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＭＡＤ－ＣＴ－１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＭＡＤ－ＣＴ－２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、メソテリンである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＭＬ－ＩＡＰである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＭＵＣ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＭＹＣＮである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＮＡ１７である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＮＣＡＭである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＮＫＧ２Ｄである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＮＹ－ＢＲ－１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ｏ－アセチル－ＧＤ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＯＲ５１Ｅ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＯＹ－ＴＥＳ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ｐ５３突然変異体である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＡＮＸ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＡＸ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＡＸ５である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＤＧＦＲ－βである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＬＡＣ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ポリシアル酸である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＲＳＳ２１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＰＳＣＡである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＲｈｏＣである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＲＯＲ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、肉腫転座切

断点タンパク質である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＡＲＴ３である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＬＣ３４Ａ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＬＣ３９Ａ６である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ｓＬｅである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＬＩＴＲＫ６である。ある実施形態において、ＴＡＡは、精子タンパク質１７である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＳＥＡ－４である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＳＳＸ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＡＡＧ７２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＡＡＲＰである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＡＣＳＴＤ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＥＭ７Ｒである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＧＳ５である。ある実施形態において、ＴＡＡは、Ｔｉｅ　２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、Ｔｎ　Ａｇである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＴＳＨＲである。ある実施形態において、ＴＡＡは、チロシナーゼである。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＵＰＫ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＶＥＧＦＲ２である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＷＴ１である。ある実施形態において、ＴＡＡは、ＸＡＧＥ１である。

【０３８８】

ＴＡＡ　ＡＢＭは、例えば、リガンドベース－又は抗体ベースの部分を含み得る。例えば、ＴＡＡのようなＢＣＭＡの場合、ＡＢＭは、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡリガンド、又はＢＣＭＡに結合するその部分、又は抗ＢＣＭＡ抗体若しくはその抗原結合フラグメントであり得る。ＴＡＡに結合するリガンド及び抗体は、当該技術分野において周知である。抗体ベースの部分の場合、抗ＴＡＡ抗体又は抗原結合フラグメントは、例えば、表１１に記載される抗体のＣＤＲ配列を含み得る。ある実施形態において、抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１１に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を有する。

【０３８９】

【表５３】

表 11 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	**抗体名及び/又は参考文献及び/又は出典の例**
ALK	*例えば*, Mino-Kenudson *et al.*, 2010, Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 に記載される抗体
B7H3	MGA271 (Macrogenics)
BCMA	国際公開第 2012163805 号、国際公開第 200112812 号、又は国際公開第 2003062401 号に記載される任意の BCMA 抗体。
CAIX	抗体クローン 303123 (R&D Systems)
CD123	米国特許第 8,852,551 号; 欧州特許第 2426148 号; 国際公開第 2014138819 号; 国際公開第 2016028896 号; 国際公開第 2014130635 号
CD171	Hong *et al.*, 2014, J Immunother 37(2):93-104。
CD19	国際公開第 2014031687 号; 国際公開第 2012079000 号; 国際公開第 2014153270 号; 米国特許第 7,741,465 号; Yescarta の CD19 結合剤又はブリナツモマブ
CD20	リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、又は GA101
CD22	Haso *et al.*, 2013, Blood, 121(7): 1165-1174; Wayne *et al.*, 2010, Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903; Kato *et al.*, 2013, Leuk Res 37(1):83-88; Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)。
CD24	Maliar *et al.*, Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)
CD30	米国特許第 7090843 B1 号、又は欧州特許第 0805871 号に記載される任意の CD30 抗体
CD33	Bross *et al.*, 2001, Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (ゲムツズマブオゾガマイシン、hP67.6)、Caron *et al.*, 1992, Cancer Res 52(24):6761-6767 (リンツズマブ、HuM195)、Lapusan *et al.*, 2012, Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (AVE9633)、Aigner *et al.*, 2013, Leukemia 27(5): 1107-1115 (AMG330、CD33 BiTE)、Dutour *et al.*, 2012, Adv Hematol 2012:683065、又は Pizzitola *et al.*, 2014, Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62。

【０３９０】

【表５４】

表 11 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	**抗体名及び/又は参考文献及び/又は出典の例**
CD38	ダラツムマブ（*例えば*, Groen *et al.*, 2010, Blood 116(21):1261-1262 を参照; MOR202 (*例えば*, 米国特許第 8,263,746 号を参照); 又は米国特許第 8,362,211 号に記載される任意の CD38 抗体。
CD44v6	Casucci *et al.*, 2013, Blood 122(20):3461-3472。
CD97	例えば、米国特許第 6,846,911 号;de Groot *et al.*, 2009, J Immunol 183(6):4127-4134 に記載される抗体; R&D:MAB373 からの抗体
CEA	Chmielewski *et al.*, 2012, Gastoenterology 143(4):1095-1107。
CLDN6	国際公開第 2015069794 号; IMAB027、mAb、Ganymed Pharmaceuticals
CLL-1	PE-CLL1-hu Cat# 353604 (BioLegend); 及び PE-CLL1 (CLEC12A) Cat# 562566 (BD); 国際公開第 2014/051433 A1 号; 米国特許出願公開第 2016/0368994 A1 号; 米国特許出願公開第 2013/0295118 A1 号; 米国特許第 8,536,310 B2 号; Lu *et al.*, 2014, Angewandte Chemie International Edition 53(37):9841–9845; Leong *et al.*, 2017, Blood 129(5):609-618
CS1	エロツズマブ（BMS)、*例えば*, Tai *et al.*, 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai *et al.*, 2007, Blood. 110(5):1656-63 を参照。
EGFR	セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、又はマツズマブ
EGFRvIII	国際公開第 2012138475 号; 国際公開第 2014130657 号
EPCAM	MT110、EpCAM-CD3 二重特異性 Ab (*例えば*, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596 を参照); エドレコロマブ; 3622W94; ING-1; 又はアデカツムマブ（MT201)。
EphA2	Yu *et al.*, 2014, Mol Ther 22(1):102-111。
エフリン B2	Abengozar *et al.*, 2012, Blood 119(19):4565-4576。
ERBB2 (Her2/neu)	トラスツズマブ又はペルツズマブ。
FAP	Ostermann *et al.*, 2008, Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (FAP5)、米国特許出願公開第 2009/0304718 号; シブロツズマブ（*例えば*, Hofheinz *et al.*, 2003, Oncology Research and Treatment 26(1):44-48 を参照); 及び Tran *et al.*, 2013, J Exp Med 210(6):1125-1135。
FLT3	国際公開第 2011076922 号、米国特許第 5777084 号、欧州特許第 0754230 号、又は米国特許出願公開第 20090297529 号に記載される任意の FLT3 抗体。
葉酸受容体 α	IMGN853、又は米国特許出願公開第 20120009181 号; 米国特許第 4851332 号、LK26: 米国特許第 5952484 号に記載される任意の葉酸受容体 α 抗体。
葉酸受容体 β	*例えば*, 米国特許出願公開第 20100297138 号; 国際公開第 2007/067992 号に記載される抗体
GD2	Mujoo *et al.*, Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung *et al.*, Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985)、Cheung *et al.*, J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987)、Cheung *et al.*, J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998)、Handgretinger *et al.*, Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992);

【０３９１】

【表５５】

表 11 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	**抗体名及び/又は参考文献及び/又は出典の例**
	mAb 14.18、14G2a、ch14.18、hu14.18、3F8、hu3F8、3G6、8B6、60C3、10B8、ME36.1、又は 8H9 (*例えば*, 国際公開第 2012033885 号、国際公開第 2013040371 号、国際公開第 2013192294 号、国際公開第 2013061273 号、国際公開第 2013123061 号、国際公開第 2013074916 号、及び国際公開第 201385552 号を参照)。 米国特許出願公開第 20100150910 号又は PCT 公開番号国際公開第 2011160119 号に記載される任意の GD2 抗体。
GD3	米国特許第 7253263 号; 米国特許第 8,207,308 号; 米国特許出願公開第 20120276046 号; 欧州特許第 1013761 号; 国際公開第 2005035577 号; 又は米国特許第 6437098 号に記載される任意の GD3 抗体。
GloboH	VK9; Kudryashov *et al.*, 1998, Glycoconj J.15(3):243-9; Lou *et al.*, 2014, Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487; MBr1: Bremer *et al.*, 1984, J Biol Chem 259:14773–14777。
gp100	HMB45、NKIβB、又は国際公開第 2013165940 号、又は米国特許出願公開第 20130295007 号に記載される任意の抗 gp100 抗体
GPRC5D	R&Dsystems: FAB6300A; Lifespan Biosciences: LS-A4180
HMWMAA	*例えば*, Kmiecik *et al.*, 2014, Oncoimmunology 3(1):e27185 (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); 米国特許第 6528481 号; 国際公開第 2010033866 号; 米国特許出願公開第 20140004124 号に記載される抗体
IGF-I 受容体	米国特許第 8344112 B2 号; 欧州特許出願公開第 2322550 A1 号; 国際公開第 2006/138315 号、又は PCT/US2006/022995 号に記載される任意の IGF-I 受容体抗体。
IL-11Ra	Abcam (cat# ab55262)又は Novus Biologicals (cat# EPR5446)
IL-13Ra2	国際公開第 2008/146911 号、国際公開第 2004087758 号、又は国際公開第 2004087758 号に記載される任意の IL-13Ra2 抗体
KIT	米国特許第 7915391 号、米国特許出願公開第 20120288506 号に記載される任意の KIT 抗体
KLRG2	ab121563 (Abcam); B-12 又は sc-514346 (Santa Cruz); HPA018199 (Sigma Aldrich)
ルイスY	Kelly *et al.*, Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal *et al.*, Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv)
LMP2	米国特許第 7,410,640 号又は米国特許出願公開第 2005/0129701 号に記載される任意の LMP2 抗体
LRP6	国際公開第 2009064944 号、国際公開第 2009056634 号、国際公開第 2011119661 号、国際公開第 2011138392 号、国際公開第 2011138391 号、国際公開第 2013067355 号、国際公開第 2014029752 号、国際公開第 2017093478 号
メソテリン	米国特許出願公開第 20110262448 号、米国特許出願公開第 2012/0107933 号又は米国特許第 9,719,996 号に記載される任意のメソテリン抗体
MUC1	SAR566658
NCAM	2-2B: MAB5324 (EMD Millipore)
NY-BR-1	*例えば*, Jager *et al.*, 2007, Appl Immunohitochem Mol Morphol 15(1):77-83 に記載される抗体

【０３９２】

【表５６】

表 11
例示的な抗腫瘍関連抗原抗体

標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又は出典の例
o-アセチル-GD2	8B6
PDGFR-β	Abcam ab32570
PLAC1	*例えば*, Ghods *et al.*, 2013, Biotechnol Appl Biochem doi:10.1002/bab.1177 に記載される抗体
ポリシアル酸	*例えば*, Nagae *et al.*, 2013, J Biol Chem 288(47):33784-33796 に記載される抗体
PRSS21	米国特許第 8,080,650 号に記載される任意の PRSS21 抗体。
PSCA	Morgenroth *et al.*, Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi *et al.*, J of Oncology 2013(2013), article ID 839831 (scFv C5-II); 又は米国特許出願公開第 20090311181 号に記載される任意の PSCA 抗体。
PSMA	Parker *et al.*, Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013)、米国特許出願公開第 20110268656 号 (J591 ScFv); Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); 国際公開第 2006125481 号 (mAbs 3/A12、3/E7 及び 3/F11) 又は一本鎖抗体フラグメント (scFv A5 及び D7)。
ROR1	Hudecek *et al.*, Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); 又は国際公開第 2011159847 号若しくは米国特許出願公開第 20130101607 号に記載される任意の ROR1 抗体。
SSEA-4	MC813 (Cell Signaling)
TAG72	Hombach *et al.*, Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997) 又は Abcam ab691。
TEM1/CD248	*例えば*, Marty *et al.*, 2006, Cancer Lett 235(2):298-308; Zhao *et al.*, 2011, J Immunol Methods 363(2):221-232 に記載される抗体
Tn	Brooks *et al.*, PNAS 107(22):10056-10061 (2010); Stone *et al.*, OncoImmunology 1(6):863-873(2012); 米国特許第 8,440,798 号に記載される任意の Tn 抗体
TSHR	*例えば*, Marty *et al.*, 2006, Cancer Lett 235(2):298-308; Zhao *et al.*, 2011, J Immunol Methods 363(2):221-232 に記載される抗体
チロシナーゼ	米国特許第 5843674 号又は米国特許出願公開第 19950504048 号に記載される任意のチロシナーゼ抗体。
VEGFR2	Chinnasamy *et al.*, J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)。

【０３９３】

６．７．１．ＢＣＭＡ

特定の態様において、本開示は、ＡＢＭ３ ＢＣＭＡが、Ｂ細胞系統の細胞において発現される腫瘍壊死ファミリー受容体（ＴＮＦＲ）メンバーであるＴＢＭを提供する。ＢＣＭＡ発現は、形質細胞、形質芽球及び活性化Ｂ細胞及びメモリーＢ細胞の亜集団を含む、長寿命形質細胞の運命を仮定する最終分化したＢ細胞において最も高い。ＢＣＭＡは、長期体液性免疫を維持するために形質細胞の生存を仲介するのに関与する。ＢＣＭＡの発現は、最近、多くの癌、自己免疫疾患及び感染症と関連付けられている。ＢＣＭＡの増加した発現を有する癌としては、いくつかの血液癌、例えば多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、様々な白血病及び膠芽細胞腫が挙げられる。

【０３９４】

ＢＣＭＡに結合するＡＢＭを含むＴＢＭは、例えば、抗ＢＣＭＡ抗体又はその抗原結合ドメインを含み得る。抗ＢＣＭＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、例えば、表１２Ａ～

１２Ｇに記載されるＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ又はｓｃＦＶ配列を含み得る。

【０３９５】

【表５７】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
BCMA-1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	263
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPYTFGQGTKVEIK	264
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YSTPYTFGQGTKVEIK	265
BCMA-2	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGK GLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRD EDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	266
	VL	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAP RLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQ YHSSPSWTFGQGTKLEIK	267
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGK GLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRD EDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRA SGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSA VYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	268
BCMA-3	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSS	269
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK	270
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK	271
BCMA-4	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	272
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKA GQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGA YYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK	273
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG	274

【０３９６】

【表５８】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		SDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKA GQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGA YYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK	
BCMA-5	VH	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQG LEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRS EDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS	275
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKP GQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGV YYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	276
	scFv	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQG LEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRS EDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGR ASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYL NWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRV GAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	277
BCMA-6	VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGK GLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS	278
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSY KRASFGQGTKVEIK	279
	scFv	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGK GLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSED SATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK	280
BCMA-7	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQG LEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS	281
	VL	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIY YCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK	282
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQG LEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEA EDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK	283
BCMA-8	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	284
	VL	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPR LLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQY GSSLTFGGGTKVEIK	285
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQ YGSSLTFGGGTKVEIK	286
BCMA-9	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	287
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAP RLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ	288

【０３９７】

【表５９】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		YGSSSWTFGQGTKVEIK	
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQA PRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QYGSSSWTFGQGTKVEIK	289
BCMA-10	VH	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	290
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPPWTFGQGTKVEIK	291
	scFv	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPPWTFGQGTKVEIK	292
BCMA-11	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSS	293
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YTLAFGQGTKVDIK	294
	scFv	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTLAFGQGTKVDIK	295
BCMA-12	VH	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSS	296
	VL	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPG QSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK	297
	scFv	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQR PGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK	298
BCMA-13	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	299
	VL	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKL LIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYE SLPLTFGGGTKVEIK	300
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPK LLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQY ESLPLTFGGGTKVEIK	301
BCMA-14	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK	287

【０３９８】

【表６０】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	
	VL	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQY NDWLPVTFGQGTKVEIK	302
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQG PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YNDWLPVTFGQGTKVEIK	303
BCMA-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	263
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAP RLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYAGSPPFTFGQGTKVEIK	304
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGK GLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPE DTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQA PRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYAGSPPFTFGQGTKVEIK	305
BCMA-16	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAAD TAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS	306
	VL	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPL FIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHD NFPLTFGQGTKLEIK	307
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAAD TAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGE APLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQ HDNFPLTFGQGTKLEIK	308
BCMA-17	VH	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGK ALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPA DTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS	309
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPR SLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQH YYRFPYSFGQGTKLEIK	310
	scFv	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKA LEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPAD TATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPG SAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK	311
BCMA-18	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS	312
	VL	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	313
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE	314

【０３９９】

【表６１】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		DTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	
BCMA-19	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS	315
	VL	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLL VIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVW DSDSEHVVFGGGTKLTVL	316
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKG LEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSS YVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVI RDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWD SDSEHVVFGGGTKLTVL	317
BCMA-20	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQG LEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRS EDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS	318
	VL	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPV VLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQA WDDTTVVFGGGTKLTVL	319
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQG LEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRS EDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKA GQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADY YCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL	320
BCMA-21	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPG KGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS	321
	VL	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPN LLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKY NSAPFTFGPGTKVDIK	322
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPG KGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPG KAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYY CQKYNSAPFTFGPGTKVDIK	323
BCMA-22	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS	324
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSS RDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	325
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH WYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGA QAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	326
BCMA-23	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPE DTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS	327
	VL	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVL	328

【０４００】

【表６２】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		VIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	
	ScFv	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	329
BCMA-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS	330
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	331
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	332
	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS	333
BCMA-25	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	334
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	335
BCMA-26	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS	336
	VL	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK	337
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK	338
BCMA-27	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS	339
	VL	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	340
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPED	341

【０４０１】

【表６３】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		FAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	
BCMA-28	VH	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD EDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS	342
	VL	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPYSFGQGTRLEIK	343
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD EDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYSTPYSFGQGTRLEIK	344
BCMA-29	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGK GLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRT EDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS	345
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAP RLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQH YESSPSWTFGQGTKVEIK	346
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGK GLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRT EDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDS AVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK	347
BCMA-30	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS	348
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSPPRFTFGPGTKVDIK	349
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSPPRFTFGPGTKVDIK	350
BCMA-31	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS	351
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQH YGSSPSWTFGQGTRLEIK	352
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ HYGSSPSWTFGQGTRLEIK	353
BCMA-32	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLR VEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS	354
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQA PSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQ HYDSSPSWTFGQGTKVEIK	355

【０４０２】

【表６４】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLR VEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYL AWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRL EPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK	356
BCMA-33	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS	357
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAP GLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQY YGTSPMYTFGQGTKVEIK	358
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPG QAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYY CQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK	359
BCMA-34	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS	360
	VL	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQALQTPLTFGGGTKVDIK	361
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK	362
BCMA-35	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS	363
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHY GNSPPKFTFGPGTKLEIK	364
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIK	365
BCMA-36	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS	366
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAP RLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQH YGGSPRLTFGGGTKVDIK	367
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK	368
BCMA-37	VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKG	369

【０４０３】

【表６５】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
		FKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTE DTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	
	VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQS PKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQ QHYSTPWTFGGGTKLDIK	370
	scFv	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKG FKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTE DTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGS GGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQ KPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLA VYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	371
BCMA-38	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	372
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCL QSRIFPRTFGGGTKLEIK	373
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDT ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQI QLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKW MGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTAT YFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	374
BCMA-39	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDT ASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	375
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQ PPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC LQSRTIPRTFGGGTKLEIK	376
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDT ASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQ SRTIPRTFGGGTKLEIK	377
BCMA-40	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDT ATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	378
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQ PPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC LQSRTIPRTFGGGTKLEIK	376

【０４０４】

【表６６】

表12A
BCMA結合剤 - 可変ドメイン及びscFv配列

抗体	ドメイン	配列	配列番号
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDT ATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQ SRTIPRTFGGGTKLEIK	379

【０４０５】

【表６７】

表12B
BCMA結合剤 - Kabat番号付けスキームによる軽鎖CDR配列

抗体	CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3	配列番号
BCMA-1	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYSTPYT	441
BCMA-2	RASQSISSSFLA	381	GASRRAT	413	QQYHSSPSWT	442
BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPYT	443
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	383	EVSNRFS	415	MQNIQFPS	444
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	384	LGSKRAS	416	MQALQTPYT	443
BCMA-6	RASQSISSYLN	380	GASTLAS	417	QQSYKRAS	445
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	385	LGSNRAS	414	MQGRQFPYS	446
BCMA-8	RASQSVSSNLA	386	GASTRAS	418	QQYGSSLT	447
BCMA-9	RASQSVSSKLA	387	GASIRAT	419	QQYGSSSWT	448
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	388	DASNRAT	158	QQYGSSPPWT	449
BCMA-11	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYTLA	450
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	389	EVSNRDS	420	MQGTHWPGT	451
BCMA-13	QASEDINKFLN	390	DASTLQT	421	QQYESLPLT	452
BCMA-14	RASQSVGSNLA	391	GASTRAT	422	QQYNDWLPVT	453
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	392	GASSRAS	423	QQYAGSPPFT	454
BCMA-16	KASQDIDDAMN	393	SATSPVP	424	LQHDNFPLT	455
BCMA-17	RASQDIYNNLA	394	AANKSQS	425	QHYYRFPYS	456
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPYT	443
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	395	DDSVRPS	426	QVWDSDSEHVV	457
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	396	RDKERPS	427	QAWDDTTVV	458
BCMA-21	RASQGIRNWLA	397	AASNLQS	428	QKYNSAPFT	459
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	398	GKNNRPS	429	SSRDSSGDHLRV	460
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	399	GTNNRPS	430	NSRDSSGHHLL	461
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	400	GASTRAT	422	QHYGSSFNGSSLFT	462
BCMA-25	RASQSVSNSLA	401	DASSRAT	431	QQFGTSSGLT	463
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	402	GASSRAT	432	QQYHSSPSWT	442
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	403	GSSNRAT	433	QQYHSSPSWT	442
BCMA-28	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYSTPYS	464
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	404	GASQRAT	434	QHYESSPSWT	465
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	405	GASSRAT	432	QQYGSPPRFT	466
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	405	GASSRAT	432	QHYGSSPSWT	467
BCMA-32	RASQRVASNYLA	406	GASSRAT	432	QHYDSSPSWT	468
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	407	GASNWAT	435	QYYGTSPMYT	469
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPLT	470
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	405	GTSSRAT	436	QHYGNSPPKFT	471
BCMA-36	RASQSVASSFLA	408	GASGRAT	437	QHYGGSPRLT	472
BCMA-37	RASQDVNTAVS	409	SASYRYT	438	QQHYSTPWT	473
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	410	LASNLET	439	LQSRIFPRT	474
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	411	LASNVQT	440	LQSRTIPRT	475
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	411	LASNVQT	440	LQSRTIPRT	475

【０４０６】

【表６８】

表12C
BCMA結合剤 - Chothia番号付けスキームによる軽鎖CDR配列

抗体	CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3	配列番号
BCMA-1	SQSISSY	476	AAS	507	SYSTPY	520
BCMA-2	SQSISSSF	477	GAS	508	YHSSPSW	521
BCMA-3	SQSLLHSNGYNY	478	LGS	509	ALQTPY	522
BCMA-4	SQSLLRNDGKTP	479	EVS	510	NIQFP	523
BCMA-5	SQSLLHSNGYNY	478	LGS	509	ALQTPY	522
BCMA-6	SQSISSY	476	GAS	508	SYKRA	524
BCMA-7	SQSLLYSNGYNY	480	LGS	509	GRQFPY	525
BCMA-8	SQSVSSN	481	GAS	508	YGSSL	526
BCMA-9	SQSVSSK	482	GAS	508	YGSSSW	527
BCMA-10	SQSVGSTN	483	DAS	217	YGSSPPW	528
BCMA-11	SQSISSY	476	AAS	507	SYTL	529
BCMA-12	SESLVHNSGKTY	484	EVS	510	GTHWPG	530
BCMA-13	SEDINKF	485	DAS	217	YESLPL	531
BCMA-14	SQSVGSN	486	GAS	508	YNDWLPV	532
BCMA-15	SQSIGSSS	487	GAS	508	YAGSPPF	533
BCMA-16	SQDIDDA	488	SAT	511	HDNFPL	534
BCMA-17	SQDIYNN	489	AAN	512	YYRFPY	535

【０４０７】

【表６９】

表12C
BCMA結合剤 - Chothia番号付けスキームによる軽鎖CDR配列

BCMA-18	SQSLLHSNGYNY	478	LGS	509	ALQTPY	522
BCMA-19	NNIGTKS	490	DDS	513	WDSDSEHV	536
BCMA-20	DGLSKKY	491	RDK	514	WDDTTV	537
BCMA-21	SQGIRNW	492	AAS	507	YNSAPF	538
BCMA-22	NNIGSKS	493	GKN	515	RDSSGDHLR	539
BCMA-23	DSLGNYY	494	GTN	213	RDSSGHHL	540
BCMA-24	SQSVSSAY	495	GAS	508	YGSSFNGSSLF	541
BCMA-25	SQSVSNS	496	DAS	217	FGTSSGL	542
BCMA-26	SQSVSSSF	497	GAS	508	YHSSPSW	521
BCMA-27	SQSVSTTF	498	GSS	516	YHSSPSW	521
BCMA-28	SQSISSY	476	AAS	507	SYSTPY	520
BCMA-29	TQSIGSSF	499	GAS	508	YESSPSW	543
BCMA-30	SQSVSSSY	500	GAS	508	YGSPPRF	544
BCMA-31	SQSVSSSY	500	GAS	508	YGSSPSW	545
BCMA-32	SQRVASNY	501	GAS	508	YDSSPSW	546
BCMA-33	SQSLSSNF	502	GAS	508	YGTSPMY	547
BCMA-34	SQSLLHSNGYNY	478	LGS	509	ALQTPL	548
BCMA-35	SQSVSSSY	500	GTS	517	YGNSPPKF	549
BCMA-36	SQSVASSF	503	GAS	508	YGGSPRL	550
BCMA-37	SQDVNTA	504	SAS	518	HYSTPW	551
BCMA-38	SESVSVIGAHL	505	LAS	519	SRIFPR	552
BCMA-39	SESVTILGSHL	506	LAS	519	SRTIPR	553
BCMA-40	SESVTILGSHL	506	LAS	519	SRTIPR	553

【０４０８】
【表７０】

表12D
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる軽鎖CDR配列

抗体	CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3	配列番号
BCMA-1	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYSTPYT	441
BCMA-2	RASQSISSSFLA	381	GASRRAT	413	QQYHSSPSWT	442

【０４０９】
【表７１】

表12D
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる軽鎖CDR配列

BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPYT	443
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	383	EVSNRFS	415	MQNIQFPS	444
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	384	LGSKRAS	416	MQALQTPYT	443
BCMA-6	RASQSISSYLN	380	GASTLAS	417	QQSYKRAS	445
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	385	LGSNRAS	414	MQGRQFPYS	446
BCMA-8	RASQSVSSNLA	386	GASTRAS	418	QQYGSSLT	447
BCMA-9	RASQSVSSKLA	387	GASIRAT	419	QQYGSSSWT	448
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	388	DASNRAT	158	QQYGSSPPWT	449
BCMA-11	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYTLA	450
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	389	EVSNRDS	420	MQGTHWPGT	451
BCMA-13	QASEDINKFLN	390	DASTLQT	421	QQYESLPLT	452
BCMA-14	RASQSVGSNLA	391	GASTRAT	422	QQYNDWLPVT	453
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	392	GASSRAS	423	QQYAGSPPFT	454
BCMA-16	KASQDIDDAMN	393	SATSPVP	424	LQHDNFPLT	455
BCMA-17	RASQDIYNNLA	394	AANKSQS	425	QHYYRFPYS	456
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPYT	443
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	395	DDSVRPS	426	QVWDSDSEHVV	457
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	396	RDKERPS	427	QAWDDTTVV	458
BCMA-21	RASQGIRNWLA	397	AASNLQS	428	QKYNSAPFT	459
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	398	GKNNRPS	429	SSRDSSGDHLRV	460
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	399	GTNNRPS	430	NSRDSSGHHLL	461
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	400	GASTRAT	422	QHYGSSFNGSSLFT	462
BCMA-25	RASQSVSNSLA	401	DASSRAT	431	QQFGTSSGLT	463
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	402	GASSRAT	432	QQYHSSPSWT	442
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	403	GSSNRAT	433	QQYHSSPSWT	442
BCMA-28	RASQSISSYLN	380	AASSLQS	412	QQSYSTPYS	464
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	404	GASQRAT	434	QHYESSPSWT	465
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	405	GASSRAT	432	QQYGSPPRFT	466
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	405	GASSRAT	432	QHYGSSPSWT	467
BCMA-32	RASQRVASNYLA	406	GASSRAT	432	QHYDSSPSWT	468
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	407	GASNWAT	435	QYYGTSPMYT	469
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	382	LGSNRAS	414	MQALQTPLT	470
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	405	GTSSRAT	436	QHYGNSPPKFT	471
BCMA-36	RASQSVASSFLA	408	GASGRAT	437	QHYGGSPRLT	472
BCMA-37	RASQDVNTAVS	409	SASYRYT	438	QQHYSTPWT	473
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	410	LASNLET	439	LQSRIFPRT	474
BCMA-39	RASESVTILGSHLI	411	LASNVQT	440	LQSRTIPRT	475

【０４１０】

【表７２】

表12D
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる軽鎖CDR配列

	Y					
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	411	LASNVQT	440	LQSRTIPRT	475

【０４１１】

【表７３】

表12E
BCMA結合剤 - Kabat番号付けスキームによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-1	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-2	NYAMS	555	GISRSGENTYYADSVKG	574	SPAHYYGGMDV	596
BCMA-3	DYAMH	556	GISWNSGSIGYADSVKG	575	HSFLAY	597
BCMA-4	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-5	NFGIN	557	WINPKNNNTNYAQKFQG	576	GPYYYQSYMDV	598
BCMA-6	SDAMT	558	VISGSGGTTYYADSVKG	577	LDSSGYYYARGPRY	599
BCMA-7	NYGIT	559	WISAYNGNTNYAQKFQG	578	GPYYYYMDV	600
BCMA-8	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-9	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-10	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-11	DYYMS	560	YISSSGSTIYYADSVKG	579	ESGDGMDV	601
BCMA-12	DYYMS	560	YISSSGNTIYYADSVKG	580	STMVREDY	602
BCMA-13	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-14	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-15	NHGMS	554	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-16	SSYYYWG	561	SIYYSGSAYYNPSLKS	581	HWQEWPDAFDI	603
BCMA-17	TSGMCVS	562	RIDWDEDKFYSTSLKT	582	SGAGGTSATAFDI	604
BCMA-18	SYSMN	563	SISSSSSYIYYADSVKG	583	TIAAVYAFDI	605
BCMA-19	DYYMS	560	YISSSGSTIYYADSVKG	579	DLRGAFDI	606
BCMA-20	SHYIH	564	MINPSGGVTAYSQTLQG	584	EGSGSGWYFDF	607
BCMA-21	SGGYYW	565	YIYYSGSTYYNPSLKS	585	AGIAARLRGAFDI	608

【０４１２】

【表７４】

表12E
BCMA結合剤 - Kabat番号付けスキームによる重鎖CDR配列

	S					
BCMA-22	SYAIS	566	GIIPIFGTANYAQKFQG	586	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	609
BCMA-23	SNSAAWN	567	RTYYRSKWYSFYAISLKS	587	SSPEGLFLYWFDP	610
BCMA-24	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VEGSGSLDY	611
BCMA-25	RYPMS	569	GISDSGVSTYYADSAKG	589	RAGSEASDI	612
BCMA-26	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-27	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-28	DYAMH	556	GISWNSGSIGYADSVKG	575	VGKAVPDV	614
BCMA-29	DYAMH	556	SINWKGNSLAYGDSVKG	590	HQGVAYYNYAMDV	615
BCMA-30	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VVRDGMDV	616
BCMA-31	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	IPQTGTFDY	617
BCMA-32	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ANYKRELRYYYGMDV	618
BCMA-33	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ALVGATGAFDI	619
BCMA-34	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	WFGEGFDP	620
BCMA-35	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VGYDSSGYYRDYYGMDV	621
BCMA-36	SYAMS	568	AISGSGGSTYYADSVKG	588	MGWSSGYLGAFDI	622
BCMA-37	NFGMN	570	WINTYTGESYFADDFKG	591	GEIYYGYDGGFAY	623
BCMA-38	DYSIN	571	WINTETREPAYAYDFRG	592	DYSYAMDY	624
BCMA-39	HYSMN	572	RINTESGVPIYADDFKG	593	DYLYSLDF	625
BCMA-40	HYSMN	572	RINTETGEPLYADDFKG	594	DYLYSCDY	626

【０４１３】
【表７５】

表12F
BCMA結合剤 - Chothia番号付けスキームによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-1	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-2	GFTFSNY	628	SRSGEN	648	SPAHYYGGMDV	596
BCMA-3	GFTFDDY	629	SWNSGS	649	HSFLAY	597

【０４１４】

【表７６】

表12F
BCMA結合剤 - Chothia番号付けスキームによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-4	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-5	GYIFDNF	630	NPKNNN	650	GPYYYQSYMDV	598
BCMA-6	GFTFSSD	631	SGSGGT	651	LDSSGYYYARGPRY	599
BCMA-7	GYTFSNY	632	SAYNGN	652	GPYYYYMDV	600
BCMA-8	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-9	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-10	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-11	GFTFSDY	633	SSSGST	653	ESGDGMDV	601
BCMA-12	GFTFSDY	633	SSSGNT	654	STMVREDY	602
BCMA-13	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-14	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-15	GFALSNH	627	VYSGS	647	HGGESDV	595
BCMA-16	GGSISSSYY	634	YYSGS	655	HWQEWPDAFDI	603
BCMA-17	GFSLRTSGM	635	DWDED	656	SGAGGTSATAFDI	604
BCMA-18	GFTFSSY	636	SSSSSY	657	TIAAVYAFDI	605
BCMA-19	GFTFSDY	633	SSSGST	653	DLRGAFDI	606
BCMA-20	GYTVTSH	637	NPSGGV	658	EGSGSGWYFDF	607
BCMA-21	GGSISSGGY	638	YYSGS	655	AGIAARLRGAFDI	608
BCMA-22	GGTFSSY	639	IPIFGT	659	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	609
BCMA-23	GDSVSSNSA	640	YYRSKWY	660	SSPEGLFLYWFDP	610
BCMA-24	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	VEGSGSLDY	611
BCMA-25	GITFSRY	641	SDSGVS	662	RAGSEASDI	612
BCMA-26	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-27	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-28	GFTFDDY	629	SWNSGS	649	VGKAVPDV	614

【０４１５】

【表７７】

表12F
BCMA結合剤 - Chothia番号付けスキームによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-29	GFTFDDY	629	NWKGNS	663	HQGVAYYNYAMDV	615
BCMA-30	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	VVRDGMDV	616
BCMA-31	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	IPQTGTFDY	617
BCMA-32	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	ANYKRELRYYYGMDV	618
BCMA-33	GFSFSSY	642	SGSGGS	661	ALVGATGAFDI	619
BCMA-34	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	WFGEGFDP	620
BCMA-35	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	VGYDSSGYYRDYYGMDV	621
BCMA-36	GFTFSSY	636	SGSGGS	661	MGWSSGYLGAFDI	622
BCMA-37	GYTFTNF	643	NTYTGE	664	GEIYYGYDGGFAY	623
BCMA-38	GYTFTDY	644	NTETRE	665	DYSYAMDY	624
BCMA-39	GYTFRHY	645	NTESGV	666	DYLYSLDF	625
BCMA-40	GYTFTHY	646	NTETGE	667	DYLYSCDY	626

【０４１６】
【表７８】

表12G
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-1	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-2	GFTFSNYAMS	669	GISRSGENTYYADSVKG	574	SPAHYYGGMDV	596
BCMA-3	GFTFDDYAMH	670	GISWNSGSIGYADSVKG	575	HSFLAY	597
BCMA-4	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-5	GYIFDNFGIN	671	WINPKNNNTNYAQKFQG	576	GPYYYQSYMDV	598
BCMA-6	GFTFSSDAMT	672	VISGSGGTTYYADSVKG	577	LDSSGYYYARGPRY	599
BCMA-7	GYTFSNYG	673	WISAYNGNTNYA	578	GPYYYYMDV	600

【０４１７】
【表７９】

表12G
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
	IT		QKFQG			
BCMA-8	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-9	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-10	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-11	GFTFSDYYMS	674	YISSSGSTIYYADSVKG	579	ESGDGMDV	601
BCMA-12	GFTFSDYYMS	674	YISSSGNTIYYADSVKG	580	STMVREDY	602
BCMA-13	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-14	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-15	GFALSNHGMS	668	GIVYSGSTYYAASVKG	573	HGGESDV	595
BCMA-16	GGSISSSYYYWG	675	SIYYSGSAYYNPSLKS	581	HWQEWPDAFDI	603
BCMA-17	GFSLRTSGMCVS	676	RIDWDEDKFYSTSLKT	582	SGAGGTSATAFDI	604
BCMA-18	GFTFSSYSMN	677	SISSSSSYIYYADSVKG	583	TIAAVYAFDI	605
BCMA-19	GFTFSDYYMS	674	YISSSGSTIYYADSVKG	579	DLRGAFDI	606
BCMA-20	GYTVTSHYIH	678	MINPSGGVTAYSQTLQG	584	EGSGSGWYFDF	607
BCMA-21	GGSISSGGYYWS	679	YIYYSGSTYYNPSLKS	585	AGIAARLRGAFDI	608
BCMA-22	GGTFSSYAIS	680	GIIPIFGTANYAQKFQG	586	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	609
BCMA-23	GDSVSSNSAAWN	681	RTYYRSKWYSFYAISLKS	587	SSPEGLFLYWFDP	610

【０４１８】

【表８０】

表12G
BCMA結合剤 - Kabat及びChothia番号付けスキームの組合せによる重鎖CDR配列

抗体	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号
BCMA-24	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VEGSGSLDY	611
BCMA-25	GITFSRYPMS	683	GISDSGVSTYYADSAKG	589	RAGSEASDI	612
BCMA-26	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-27	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ATYKRELRYYYGMDV	613
BCMA-28	GFTFDDYAMH	670	GISWNSGSIGYADSVKG	575	VGKAVPDV	614
BCMA-29	GFTFDDYAMH	670	SINWKGNSLAYGDSVKG	590	HQGVAYYNYAMDV	615
BCMA-30	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VVRDGMDV	616
BCMA-31	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	IPQTGTFDY	617
BCMA-32	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ANYKRELRYYYGMDV	618
BCMA-33	GFSFSSYAMS	684	AISGSGGSTYYADSVKG	588	ALVGATGAFDI	619
BCMA-34	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	WFGEGFDP	620
BCMA-35	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	VGYDSSGYYRDYYGMDV	621
BCMA-36	GFTFSSYAMS	682	AISGSGGSTYYADSVKG	588	MGWSSGYLGAFDI	622
BCMA-37	GYTFTNFGMN	685	WINTYTGESYFADDFKG	591	GEIYYGYDGGFAY	623
BCMA-38	GYTFTDYSIN	686	WINTETREPAYAYDFRG	592	DYSYAMDY	624
BCMA-39	GYTFRHYSMN	687	RINTESGVPIYADDFKG	593	DYLYSLDF	625
BCMA-40	GYTFTHYSMN	688	RINTETGEPLYADDFKG	594	DYLYSCDY	626

【０４１９】

ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１０のＣＤＲ配列を含

む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－１９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－２９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３０のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３１のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３２のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３３のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３４のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３５のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３６のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３７のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３８のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－３９のＣＤＲ配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、ＢＣＭＡ－４０のＣＤＲ配列を含む。

【０４２０】

ある実施形態において、ＣＤＲは、表１２Ｂ及び１０Ｅに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される。他の実施形態において、ＣＤＲは、表１２Ｃ及び１０Ｆに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される。さらに他の実施形態において、ＣＤＲは、表１２Ｄ及び１０Ｇに記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される。

【０４２１】

ある実施形態において、ＢＣＭＡに結合するＡＢＭを含むＴＢＭは、ＢＣＭＡ－１～ＢＣＭＡ－４０のいずれかの重鎖及び軽鎖可変配列を含み得る。

【０４２２】

ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１

３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、ＡＢＭは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。

【０４２３】

６．７．２．ＣＤ１９

Ｂ細胞は、分化及び同定のためのマーカーとして用いられ得る細胞表面タンパク質を発現する。１つのこのようなヒトＢ細胞マーカーは、ＣＤ１９抗原であり、成熟Ｂ細胞では見られ、形質細胞では見られない。ＣＤ１９は、初期のプレＢ細胞発生中に発現され、形質細胞分化まで保持される。ＣＤ１９は、正常Ｂ細胞及び異常な増殖がＢ細胞リンパ腫を引き起こし得る悪性Ｂ細胞の両方において発現される。例えば、ＣＤ１９は、非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）、慢性リンパ性白血病及び急性リンパ性白血病を含むが、これらに限定されないＢ細胞系統悪性腫瘍において発現される。

【０４２４】

特定の態様において、本開示のＴＢＭは、ＣＤ１９に特異的に結合するＡＢＭ３を含む。ＣＤ１９に特異的に結合するＡＢＭ３に組み込まれ得る例示的なＣＤＲ及び可変ドメイン配列が以下の表１３に記載される。

【０４２５】

【表８１】

表13
CD19結合剤

名称	ドメイン	配列	配列番号
CD19-H1	CDR-H1	DYGVS	689
CD19-H2A	CDR-H2	VIWGSETTYYNSALKS	690
CD19-H2B	CDR-H2	VIWGSETTYYSSSLKS	691
CD19-H2C	CDR-H2	VIWGSETTYYQSSLKS	692
CD19-H2D	CDR-H2	VIWGSETTYYNSSLKS	693
CD19-H3	CDR-H3	HYYYGGSYAMDY	694
CD19-L1	CDR-L1	RASQDISKYLN	695
CD19-L2	CDR-L2	HTSRLHS	696
CD19-L3	CDR-L3	QQGNTLPYT	697
CD19-VHA	VH	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSK SQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSS	698
CD19-VHB	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	699
CD19-VHC	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	700
CD19-VHD	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	701
CD19-VLA	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	702
CD19-VLB	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	703
CD19-scFv1	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGS	704

【０４２６】

【表８２】

表13
CD19結合剤

名称	ドメイン	配列	配列番号
		YAMDYWGQGTLVTVSS	
CD19-scFv2	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	705
CD19-scFv3	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	706
CD19-scFv4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	707
CD19-scFv5	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	708
CD19-scFv6	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	709
CD19-scFv7	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	710

【０４２７】

【表８３】

表13
CD19結合剤

名称	ドメイン	配列	配列番号
CD19-scFv8	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF AVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	711
CD19-scFv9	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYN SSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	712
CD19-scFv10	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF AVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	713
CD19-scFv11	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGS YAMDYWGQGTLVTVSS	714
CD19-scFv12	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQ GNTLPYTFGQGTKLEIK	715

【０４２８】

特定の態様において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ａ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む。特定の実施形態において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＶＨＡのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＡのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０４２９】

他の態様において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２

Ｂ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む。特定の実施形態において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＶＨＢのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０４３０】

さらなる態様において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ｃ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む。特定の実施形態において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＶＨＣのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０４３１】

さらなる態様において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ｄ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む。特定の実施形態において、ＡＢＭ３は、表１３に記載されるＶＨＤのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【０４３２】

さらに他の態様において、ＡＢＭ３は、ｓｃＦＶの形態である。例示的な抗ＣＤ１９ ｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１～ＣＤ１９－ｓｃＦｖ１２のいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【０４３３】

６．８．核酸及び宿主細胞

別の態様において、本開示は、本開示のＴＢＭをコードする核酸を提供する。ある実施形態において、ＴＢＭは、単一の核酸によってコードされる。他の実施形態において、ＴＢＭは、複数（例えば、２つ、３つ、４つ又はそれを超える）の核酸によってコードされる。

【０４３４】

単一の核酸は、単一のポリペプチド鎖を含むＴＢＭ、２つ以上のポリペプチド鎖を含むＴＢＭ又は３つ以上のポリペプチド鎖を含むＴＢＭの部分をコードし得る（例えば、単一の核酸は、３つ、４つ若しくはそれを超えるポリペプチド鎖を含むＴＢＭの２つのポリペプチド鎖又は４つ以上のポリペプチド鎖を含むＴＢＭの３つのポリペプチド鎖をコードし得る）。発現の別個の制御のために、２つ以上のポリペプチド鎖をコードするオープンリーディングフレームは、別個の転写調節要素（例えば、プロモーター及び／又はエンハンサー）の制御下にあり得る。２つ以上のポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームはまた、同じ転写調節要素によって制御され、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）配列によって分離されて、別個のポリペプチドへの翻訳を可能にし得る。

【０４３５】

ある実施形態において、２つ以上のポリペプチド鎖を含むＴＢＭは、２つ以上の核酸によってコードされる。ＴＢＭをコードする核酸の数は、ＴＢＭ中のポリペプチド鎖の数以下であり得る（例えば、２つ以上のポリペプチド鎖が単一の核酸によってコードされる場合）。

【０４３６】

本開示の核酸は、ＤＮＡ又はＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）であり得る。

【０４３７】

別の態様において、本開示は、本開示の核酸を含有する宿主細胞及びベクターを提供する。核酸は、本明細書において以下により詳細に記載されるように、同じ宿主細胞又は別個の宿主細胞中に存在する単一のベクター又は別個のベクター中に存在し得る。

【０４３８】
６．８．１．ベクター
本開示は、本明細書に記載されるＴＢＭ又はＴＢＭ構成要素をコードするヌクレオチド配列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、本明細書に記載される免疫グロブリンベースのＡＢＭをコードするヌクレオチドを含む。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載されるＦｃドメインをコードするヌクレオチドを含む。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載される組み換え非免疫グロブリンベースのＡＢＭをコードするヌクレオチドを含む。本開示のベクターは、１つ以上のＡＢＭ、１つ以上のＦｃドメイン、１つ以上の非免疫グロブリンベースのＡＢＭ又はそれらの組合せをコードし得る（例えば、複数の構成要素又は部分構成要素が単一のポリペプチド鎖としてコードされる場合）。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載されるヌクレオチド配列を含む。ベクターとしては、限定はされないが、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージ又は酵母人工染色体（ＹＡＣ）が挙げられる。
【０４３９】
多くのベクター系が用いられ得る。例えば、ある種類のベクターは、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ラウス肉腫ウイルス、ＭＭＴＶ又はＭＯＭＬＶ）又はＳＶ４０ウイルスなどの動物ウイルスに由来するＤＮＡ要素を用いる。別の種類のベクターは、セムリキフォレストウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス及びフラビウイルスなどのＲＮＡウイルスに由来するＲＮＡ要素を用いる。
【０４４０】
さらに、ＤＮＡを染色体中に安定的に取り込んだ細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする１つ以上のマーカーを導入することによって選択され得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対する原栄養性、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）又は銅などの重金属に対する耐性を提供し得る。選択可能なマーカー遺伝子は、発現されるべきＤＮＡ配列に直接連結されるか、又は同時形質転換によって同じ細胞中に導入され得る。さらなる要素は、ｍＲＮＡの最適な合成にも必要とされ得る。これらの要素は、スプライスシグナル並びに転写プロモーター、エンハンサー及び終結シグナルを含み得る。
【０４４１】
構築物を含有する発現ベクター又はＤＮＡ配列が発現のために調製されると、発現ベクターは、適切な宿主細胞中にトランスフェクト又は導入され得る。例えば、原形質融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質に基づくトランスフェクション又は他の従来の技術などの様々な技術がこれを行うのに用いられ得る。得られるトランスフェクトされた細胞を培養し、発現されたポリペプチドを回収するための方法及び条件は、当業者に公知であり、本明細書に基づいて、用いられる特定の発現ベクター及び哺乳動物宿主細胞に応じて変化又は最適化され得る。
【０４４２】
６．８．２．細胞
本開示は、本開示の核酸を含む宿主細胞も提供する。
【０４４３】
一実施形態において、宿主細胞は、本明細書に記載される１つ以上の核酸を含むように遺伝子組み換えされる。
【０４４４】
一実施形態において、宿主細胞は、発現カセットを用いることによって遺伝子組み換えされる。「発現カセット」という語句は、このような配列と適合する宿主における遺伝子の発現に影響を与えることが可能なヌクレオチド配列を指す。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを有する又は有さないオープンリーディングフレーム及び終結シグナルを含み得る。例えば、誘導性プロモーターなど、発現を行うのに必要な又は有用なさらなる因子も使用され得る。

【０４４５】
本開示は、本明細書に記載されるベクターを含む宿主細胞も提供する。
【０４４６】
細胞は、限定はされないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞又はヒト細胞であり得る。好適な真核細胞としては、限定はされないが、Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞及びＭＤＣＫＩＩ細胞が挙げられる。好適な昆虫細胞としては、限定はされないが、Ｓｆ９細胞が挙げられる。
【０４４７】
６．９．抗体－薬物コンジュゲート
本開示のＴＢＭは、例えば、リンカーを介して、薬物部分にコンジュゲートされ得る。このようなコンジュゲートは、ＡＢＭの１つ以上（又は全て）が非免疫グロブリン足場に基づき得ることにもかかわらず、便宜上、本明細書において抗体－薬物コンジュゲート（又は「ＡＤＣ」）と呼ばれる。
【０４４８】
特定の態様において、薬物部分は、細胞傷害性又は細胞増殖抑制作用を発揮する。一実施形態において、薬物部分は、マイタンシノイド、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１１阻害剤、Ｖ－ＡＴＰアーゼ（液胞型Ｈ＋　－ＡＴＰアーゼ）阻害剤、アポトーシス促進剤、Ｂｃｌ２（Ｂ細胞リンパ腫２）阻害剤、ＭＣＬ１（骨髄細胞白血病１）阻害剤、ＨＳＰ９０（熱ショックタンパク質９０）阻害剤、ＩＡＰ（アポトーシスの阻害剤）阻害剤、ｍＴＯＲ（ラパマイシンの機構的標的）阻害剤、微小管安定剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、ＭｅｔＡＰ（メチオニンアミノペプチダーゼ）、ＣＲＭ１（染色体維持１）阻害剤、ＤＰＰＩＶ（ジペプチジルペプチダーゼＩＶ）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル移動反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＣＤＫ２（サイクリン依存性キナーゼ２）阻害剤、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）阻害剤、キネシン阻害剤、ＨＤＡＣ（ヒストンデアセチラーゼ）阻害剤、ＤＮＡ損傷剤、ＤＮＡアルキル化剤、ＤＮＡ挿入剤、ＤＮＡ小溝結合剤、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤又はＤＨＦＲ（ジヒドロ葉酸レダクターゼ）阻害剤から選択される。
【０４４９】
一実施形態において、リンカーは、切断性リンカー、非切断性リンカー、親水性リンカー、プロチャージリンカー又はジカルボン酸ベースのリンカーから選択される。
【０４５０】
特定の実施形態において、ＡＤＣは、構造式（Ｉ）：
［Ｄ－Ｌ－ＸＹ］$_{n}$－Ａｂ
で表される化合物又はその塩であり、式中、各「Ｄ」が、互いに独立して、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤（「薬物」）を表し；各「Ｌ」が、互いに独立して、リンカーを表し；「Ａｂ」が、本明細書に記載されるＴＢＭを表し；各「ＸＹ」が、リンカー上の官能基Ｒ^{x}と抗体上の「相補的な」官能基Ｒ^{y}との間に形成される連結を表し、ｎが、ＡＤＣに連結される薬物の数又はＡＤＣの薬物対抗体比（ＤＡＲ）を表す。
【０４５１】
ＡＤＣを含み得る様々な抗体（Ａｂ）の特定の実施形態は、上述されるＴＢＭの様々な実施形態を含む。
【０４５２】
構造式（Ｉ）のＡＤＣ及び／又は塩のある特定の実施形態において、各Ｄが同じであり、且つ／又は各Ｌが同じである。
【０４５３】
本開示のＡＤＣを含み得る細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤（Ｄ）及びリンカー（Ｌ）の特定の実施形態並びにＡＤＣに連結される細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の数が以下により詳細に記載される。
【０４５４】

６．９．１．細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤

細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、細胞、特に癌細胞及び／又は腫瘍細胞の成長及び／又は複製を阻害し、且つ／又は細胞、特に癌細胞及び／又は腫瘍細胞を死滅させることが知られている任意の薬剤であり得る。細胞傷害特性及び／又は細胞増殖抑制特性を有する多くの薬剤が文献において公知である。細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の種類の非限定的な例としては、例として、限定はされないが、放射性核種、アルキル化剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ＤＮＡ挿入剤（例えば、小溝結合剤などの溝結合剤）、ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝拮抗剤、細胞周期調節剤、キナーゼ阻害剤、タンパク質合成阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ミトコンドリア阻害剤及び抗有糸分裂剤が挙げられる。

【０４５５】

これらの様々な種類のいくつかの中の薬剤の特定の非限定的な例が以下に示される。

【０４５６】

アルキル化剤：アサレイ（ａｓａｌｅｙ）（（Ｌ－ロイシン、Ｎ－［Ｎ－アセチル－４－［ビス－（２－クロロエチル）アミノ］－ＤＬ－フェニルアラニル］－、エチルエステル；ＮＳＣ　１６７７８０；ＣＡＳ登録番号３５７７８９７））；ＡＺＱ（（１，４－シクロヘキサジエン－１，４－ジカルバミン酸、２，５－ビス（１－アジリジニル）－３，６－ジオキソ－、ジエチルエステル；ＮＳＣ　１８２９８６；ＣＡＳ登録番号５７９９８６８２））；ＢＣＮＵ（（Ｎ，Ｎ’－ビス（２－クロロエチル）－Ｎ－ニトロソウレア；ＮＳＣ　４０９９６２；ＣＡＳ登録番号１５４９３８））；ブスルファン（１，４－ブタンジオールジメタンスルホネート；ＮＳＣ　７５０；ＣＡＳ登録番号５５９８１）；（カルボキシフタラト）白金（ＮＳＣ　２７１６４；ＣＡＳ登録番号６５２９６８１３）；ＣＢＤＣＡ（（シス－（１，１－シクロブタンジカルボキシラト）ジアミン白金（ＩＩ））；ＮＳＣ　２４１２４０；ＣＡＳ登録番号４１５７５９４４））；ＣＣＮＵ（（Ｎ－（２－クロロエチル）－Ｎ’－シクロヘキシル－Ｎ－ニトロソウレア；ＮＳＣ　７９０３７；ＣＡＳ登録番号１３０１０４７４））；ＣＨＩＰ（イプロプラチン；ＮＳＣ　２５６９２７）；クロラムブシル（ＮＳＣ　３０８８；ＣＡＳ登録番号３０５０３３）；クロロゾトシン（（２－［［［（２－クロロエチル）ニトロソアミノ］カルボニル］アミノ］－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノース；ＮＳＣ　１７８２４８；ＣＡＳ登録番号５４７４９９０５））；シス－白金（シスプラチン；ＮＳＣ　１１９８７５；ＣＡＳ登録番号１５６６３２７１）；クロメソン（ＮＳＣ　３３８９４７；ＣＡＳ登録番号８８３４３７２０）；シアノモルホリノドキソルビシン（ＮＣＳ　３５７７０４；ＣＡＳ登録番号８８２５４０７３）；シクロジソン（ＮＳＣ　３４８９４８；ＣＡＳ登録番号９９５９１７３８）；ジアンヒドロガラクチトール（５，６－ジエポキシズルシトール；ＮＳＣ　１３２３１３；ＣＡＳ登録番号２３２６１２０３）；フルオロドーパン（ｆｌｕｏｒｏｄｏｐａｎ）（（５－［（２－クロロエチル）－（２－フルオロエチル）アミノ］－６－メチル－ウラシル；ＮＳＣ　７３７５４；ＣＡＳ登録番号８３４９１３）；ヘプスルファム（ＮＳＣ　３２９６８０；ＣＡＳ登録番号９６８９２５７８）；ヒカントン（ＮＳＣ　１４２９８２；ＣＡＳ登録番号２３２５５９３８）；メルファラン（ＮＳＣ　８８０６；ＣＡＳ登録番号３２２３０７２）；メチルＣＣＮＵ（（１－（２－クロロエチル）－３－（トランス－４－メチルシクロヘキサン）－１－ニトロソウレア；ＮＳＣ　９５４４１；１３９０９０９６）；マイトマイシンＣ（ＮＳＣ　２６９８０；ＣＡＳ登録番号５００７７）；ミトゾラミド（ｍｉｔｏｚｏｌａｍｉｄｅ）（ＮＳＣ　３５３４５１；ＣＡＳ登録番号８５６２２９５３）；ナイトロジェンマスタード（（ビス（２－クロロエチル）メチルアミン塩酸塩；ＮＳＣ７６２；ＣＡＳ登録番号５５８６７）；ＰＣＮＵ（（１－（２－クロロエチル）－３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－ニトロソウレア；ＮＳＣ　９５４６６；ＣＡＳ登録番号１３９０９０２９））；ピペラジンアルキル化剤（（１－（２－クロロエチル）－４－（３－クロロプロピル）－ピペラジン二塩酸塩；ＮＳＣ　３４４００７））；ピペラジンジオン（ＮＳＣ　１３５７５８；ＣＡＳ登録番号４１１０９８０２）；ピポブロマン（（Ｎ，Ｎ－ビス（３－ブロモプロピオニル）ピペラジン；ＮＳＣ　２５１５４；Ｃ

ＡＳ登録番号５４９１１））；ポルフィロマイシン（Ｎ－メチルマイトマイシンＣ；ＮＳＣ　５６４１０；ＣＡＳ登録番号８０１５２５）；スピロヒダントインマスタード（ＮＳＣ　１７２１１２；ＣＡＳ登録番号５６６０５１６４）；テロキシロン（イソシアヌル酸トリグリシジル；ＮＳＣ　２９６９３４；ＣＡＳ登録番号２４５１６２９）；テトラプラチン（ＮＳＣ　３６３８１２；ＣＡＳ登録番号６２８１６９８２）；チオ－テパ（Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－トリ－１，２－エタンジイルチオホスホラミド；ＮＳＣ　６３９６；ＣＡＳ登録番号５２２４４）；トリエチレンメラミン（ＮＳＣ　９７０６；ＣＡＳ登録番号５１１８３）；ウラシルナイトロジェンマスタード（デスメチルドーパン（ｄｅｓｍｅｔｈｙｌｄｏｐａｎ）；ＮＳＣ　３４４６２；ＣＡＳ登録番号６６７５１）；Ｙｏｓｈｉ－８６４（（ビス（３－メシルオキシプロピル）アミン塩酸塩；ＮＳＣ　１０２６２７；ＣＡＳ登録番号３４５８２２８）。

【０４５７】

トポイソメラーゼＩ阻害剤：カンプトテシン（ＮＳＣ　９４６００；ＣＡＳ登録番号７６８９－０３－４）；様々なカンプトテシン誘導体及び類似体（例えば、ＮＳＣ　１００８８０、ＮＳＣ　６０３０７１、ＮＳＣ　１０７１２４、ＮＳＣ　６４３８３３、ＮＳＣ　６２９９７１、ＮＳＣ　２９５５００、ＮＳＣ　２４９９１０、ＮＳＣ　６０６９８５、ＮＳＣ　７４０２８、ＮＳＣ　１７６３２３、ＮＳＣ　２９５５０１、ＮＳＣ　６０６１７２、ＮＳＣ　６０６１７３、ＮＳＣ　６１０４５８、ＮＳＣ　６１８９３９、ＮＳＣ　６１０４５７、ＮＳＣ　６１０４５９、ＮＳＣ　６０６４９９、ＮＳＣ　６１０４５６、ＮＳＣ　３６４８３０及びＮＳＣ　６０６４９７）；モルホリンイソキソルビシン（ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｉｓｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）（ＮＳＣ　３５４６４６；ＣＡＳ登録番号８９１９６０４３）；ＳＮ－３８（ＮＳＣ　６７３５９６；ＣＡＳ登録番号８６６３９－５２－３）。

【０４５８】

トポイソメラーゼＩＩ阻害剤：ドキソルビシン（ＮＳＣ　１２３１２７；ＣＡＳ登録番号２５３１６４０９）；アモナフィド（ベンズイソキノリンジオン；ＮＳＣ　３０８８４７；ＣＡＳ登録番号６９４０８８１７）；ｍ－ＡＭＳＡ（（４’－（９－アクリジニルアミノ）－３’－メトキシメタンスルホンアニリド；ＮＳＣ　２４９９９２；ＣＡＳ登録番号５１２６４１４３））；アントラピラゾール誘導体（（ＮＳＣ　３５５６４４）；エトポシド（ＶＰ－１６；ＮＳＣ　１４１５４０；ＣＡＳ登録番号３３４１９４２０）；ピラゾロアクリジン（（ピラゾロ［３，４，５－ｋｌ］アクリジン－２（６Ｈ）－プロパンアミン、９－メトキシ－Ｎ、Ｎ－ジメチル－５－ニトロ－、モノメタンスルホネート；ＮＳＣ　３６６１４０；ＣＡＳ登録番号９９００９２１９）；ビサントレン塩酸塩（ＮＳＣ　３３７７６６；ＣＡＳ登録番号７１４３９６８４）；ダウノルビシン（ＮＳＣ　８２１１５１；ＣＡＳ登録番号２３５４１５０６）；デオキシドキソルビシン（ＮＳＣ　２６７４６９；ＣＡＳ登録番号６３９５００６１）；ミトキサントロン（ＮＳＣ　３０１７３９；ＣＡＳ登録番号７０４７６８２３）；メノガリル（ＮＳＣ　２６９１４８；ＣＡＳ登録番号７１６２８９６１）；Ｎ，Ｎ－ジベンジルダウノマイシン（ＮＳＣ　２６８２４２；ＣＡＳ登録番号７０８７８５１２）；オキサントラゾール（ＮＳＣ　３４９１７４；ＣＡＳ登録番号１０５１１８１２５）；ルビダゾン（ＮＳＣ　１６４０１１；ＣＡＳ登録番号３６５０８７１１）；テニポシド（ＶＭ－２６；ＮＳＣ　１２２８１９；ＣＡＳ登録番号２９７６７２０２）。

【０４５９】

ＤＮＡ挿入剤：アントラマイシン（ＣＡＳ登録番号４８０３２７４）；チカマイシンＡ（ＣＡＳ登録番号８９６７５３７６）；トメイマイシン（ＣＡＳ登録番号３５０５０５５６）；ＤＣ－８１（ＣＡＳ登録番号８１３０７２４６）；シビロマイシン（ＣＡＳ登録番号１２６８４３３２）；ピロロベンゾジアゼピン誘導体（ＣＡＳ登録番号９４５４９００９５）；ＳＧＤ－１８８２（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－７－メトキシ－８－（３－４（Ｓ）－７－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）－－５－オキソ－５，１１ａ－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－８－イル）オキシ）プロポキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジア

ゼピン－５（１１ａＨ）－オン）；ＳＧ２０００（ＳＪＧ－１３６；（１１ａＳ，１１ａ’Ｓ）－８，８’－（プロパン－１，３－ジイルビス（オキシ））ビス（７－メトキシ－２－メチレン－２，３－－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン－５（１１ａＨ）－オン）；ＮＳＣ　６９４５０１；ＣＡＳ登録番号２３２９３１５７６）。

【０４６０】

ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝拮抗剤：Ｌ－アラノシン（ＮＳＣ　１５３３５３；ＣＡＳ登録番号５９１６３４１６）；５－アザシチジン（ＮＳＣ　１０２８１６；ＣＡＳ登録番号３２０６７２）；５－フルオロウラシル（ＮＳＣ　１９８９３；ＣＡＳ登録番号５１２１８）；アシビシン（ＮＳＣ　１６３５０１；ＣＡＳ登録番号４２２２８９２２）；アミノプテリン誘導体Ｎ－［２－クロロ－５－［［（２，４－ジアミノ－５－メチル－６－キナゾリニル）メチル］アミノ］ベンゾイル－］Ｌ－アスパラギン酸（ＮＳＣ　１３２４８３）；アミノプテリン誘導体Ｎ－［４－［［（２，４－ジアミノ－５－エチル－６－キナゾリニル）メチル］アミノ］ベンゾイル］Ｌ－アスパラギン酸（ＮＳＣ　１８４６９２）；アミノプテリン誘導体Ｎ－［２－クロロ－４－［［（２，４－ジアミノ－６－プテリジニル）メチル］アミノ］ベンゾイル］Ｌ－アスパラギン酸一水和物（ＮＳＣ　１３４０３３）；アンチフォ（ａｎｔｉｆｏ）（（Ｎ$^{\alpha}$－（４－アミノ－４－デオキシプテロイル）－Ｎ^{7}－ヘミフタロイル－Ｌ－オルニチン；ＮＳＣ　６２３０１７））；ベイカーの可溶性アンチフォル（Ｂａｋｅｒ’ｓ　ｓｏｌｕｂｌｅ　ａｎｔｉｆｏｌ）（ＮＳＣ　１３９１０５；ＣＡＳ登録番号４１１９１０４２）；ジクロルアリルローソン（ｌａｗｓｏｎｅ）（（２－（３，３－ジクロロアリル）－３－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン；ＮＳＣ　１２６７１；ＣＡＳ登録番号３６４１７１６０）；ブレキナル（ＮＳＣ　３６８３９０；ＣＡＳ登録番号９６２０１８８６）；フトラフル（（プロドラッグ；５－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２－フリル）－ウラシル；ＮＳＣ　１４８９５８；ＣＡＳ登録番号３７０７６６８９）；５，６－ジヒドロ－５－アザシチジン（ＮＳＣ　２６４８８０；ＣＡＳ登録番号６２４０２３１７）；メトトレキサート（ＮＳＣ　７４０；ＣＡＳ登録番号５９０５２）；メトトレキサート誘導体（Ｎ－［［４－［［（２，４－ジアミノ－６－プテリジニル）メチル］メチルアミノ］－１－ナフタレニル］カルボニル］Ｌ－グルタミン酸；ＮＳＣ　１７４１２１）；ＰＡＬＡ（（Ｎ－（ホスホノアセチル）－Ｌ－アスパルテート；ＮＳＣ　２２４１３１；ＣＡＳ登録番号６０３４２５５６５）；ピラゾフリン（ＮＳＣ　１４３０９５；ＣＡＳ登録番号３０８６８３０５）；トリメトレキサート（ＮＳＣ　３５２１２２；ＣＡＳ登録番号８２９５２６４５）。

【０４６１】

ＤＮＡ代謝拮抗剤：３－ＨＰ（ＮＳＣ　９５６７８；ＣＡＳ登録番号３８１４７９７）；２’－デオキシ－５－フルオロウリジン（ＮＳＣ　２７６４０；ＣＡＳ登録番号５０９１９）；５－ＨＰ（ＮＳＣ　１０７３９２；ＣＡＳ登録番号１９４９４８９４）；α－ＴＧＤＲ（α－２’－デオキシ－６－チオグアノシン；ＮＳＣ　７１８５１　ＣＡＳ登録番号２１３３８１５）；アフィディコリングリシネート（ＮＳＣ　３０３８１２；ＣＡＳ登録番号９２８０２８２２）；ａｒａ　Ｃ（シトシンアラビノシド；ＮＳＣ　６３８７８；ＣＡＳ登録番号６９７４９）；５－アザ－２’－デオキシシチジン（ＮＳＣ　１２７７１６；ＣＡＳ登録番号２３５３３３５）；β－ＴＧＤＲ（β－２’－デオキシ－６－チオグアノシン；ＮＳＣ　７１２６１；ＣＡＳ登録番号７８９６１７）；シクロシチジン（ＮＳＣ　１４５６６８；ＣＡＳ登録番号１０２１２２５６）；グアナゾール（ＮＳＣ　１８９５；ＣＡＳ登録番号１４５５７２）；ヒドロキシウレア（ＮＳＣ　３２０６５；ＣＡＳ登録番号１２７０７１）；イノシングリコジアルデヒド（ＮＳＣ　１１８９９４；ＣＡＳ登録番号２３５９０９９０）；マクベシンＩＩ（ＮＳＣ　３３０５００；ＣＡＳ登録番号７３３４１７３８）；ピラゾロイミダゾール（ＮＳＣ　５１１４３；ＣＡＳ登録番号６７１４２９０）；チオグアニン（ＮＳＣ　７５２；ＣＡＳ登録番号１５４４２７）；チオプリン（ＮＳＣ　７５５；ＣＡＳ登録番号５０４４２）。

【０４６２】

細胞周期調節剤：シリビニン（ＣＡＳ登録番号２２８８８－７０－６）；エピガロカテキンガレート（ＥＧＣＧ；ＣＡＳ登録番号９８９５１５）；プロシアニジン誘導体（例えば、プロシアニジンＡ１［ＣＡＳ登録番号１０３８８３０３０］、プロシアニジンＢ１［ＣＡＳ登録番号２０３１５２５７］、プロシアニジンＢ４［ＣＡＳ登録番号２９１０６５１２］、アレカタンニンＢ１［ＣＡＳ登録番号７９７６３２８３］）；イソフラボン（例えば、ゲニステイン［４’，５，７－トリヒドロキシイソフラボン；ＣＡＳ登録番号４４６７２０］、ダイゼイン［４’，７－ジヒドロキシイソフラボン、ＣＡＳ登録番号４８６６６８］；インドール－３－カルビノール（ＣＡＳ登録番号７０００６１）；ケルセチン（ＮＳＣ　９２１９；ＣＡＳ登録番号１１７３９５）；エストラムスチン（ＮＳＣ　８９２０１；ＣＡＳ登録番号２９９８５７４）；ノコダゾール（ＣＡＳ登録番号３１４３０１８９）；ポドフィロトキシン（ＣＡＳ登録番号５１８２８５）；ビノレルビンタートレート（ＮＳＣ　６０８２１０；ＣＡＳ登録番号１２５３１７３９７）；クリプトフィシン（ＮＳＣ　６６７６４２；ＣＡＳ登録番号１２４６８９６５２）。

【０４６３】

キナーゼ阻害剤：アファチニブ（ＣＡＳ登録番号８５０１４０７２６）；アキシチニブ（ＣＡＳ登録番号３１９４６０８５０）；ＡＲＲＹ－４３８１６２（ビニメチニブ）（ＣＡＳ登録番号６０６１４３８９９）；ボスチニブ（ＣＡＳ登録番号３８０８４３７５４）；カボザンチニブ（ＣＡＳ登録番号１１４０９０９４８３）；セリチニブ（ＣＡＳ登録番号１０３２９００２５６）；クリゾチニブ（ＣＡＳ登録番号８７７３９９５２５）；ダブラフェニブ（ＣＡＳ登録番号１１９５７６５４５７）；ダサチニブ（ＮＳＣ　７３２５１７；ＣＡＳ登録番号３０２９６２４９８）；エルロチニブ（ＮＳＣ　７１８７８１；ＣＡＳ登録番号１８３３１９６９９）；エベロリムス（ＮＳＣ　７３３５０４；ＣＡＳ登録番号１５９３５１６９６）；ホスタマチニブ（ＮＳＣ　７４５９４２；ＣＡＳ登録番号９０１１１９３５５）；ゲフィチニブ（ＮＳＣ　７１５０５５；ＣＡＳ登録番号１８４４７５３５２）；イブルチニブ（ＣＡＳ登録番号９３６５６３９６１）；イマチニブ（ＮＳＣ　７１６０５１；ＣＡＳ登録番号２２０１２７５７１）；ラパチニブ（ＣＡＳ登録番号３８８０８２７８８）；レンバチニブ（ＣＡＳ登録番号８５７８９０３９２）；ムブリチニブ（ＣＡＳ　３６６０１７０９６）；ニロチニブ（ＣＡＳ登録番号９２３２８８９５３）；ニンテダニブ（ＣＡＳ登録番号６５６２４７１７５）；パルボサイクリブ（ＣＡＳ登録番号５７１１９０３０２）；パゾパニブ（ＮＳＣ　７３７７５４；ＣＡＳ登録番号６３５７０２６４６）；ペガプタニブ（ＣＡＳ登録番号２２２７１６８６１）；ポナチニブ（ＣＡＳ登録番号１１１４５４４３１８）；ラパマイシン（ＮＳＣ　２２６０８０；ＣＡＳ登録番号５３１２３８８９）；レゴラフェニブ（ＣＡＳ登録番号７５５０３７０３７）；ＡＰ２３５７３（リダフォロリムス）（ＣＡＳ登録番号５７２９２４５４０）；ＩＮＣＢ０１８４２４（ルキソリチニブ）（ＣＡＳ登録番号１０９２９３９１７７）；ＡＲＲＹ－１４２８８６（セルメチニブ）（ＮＳＣ　７４１０７８；ＣＡＳ登録番号６０６１４３－５２－６）；シロリムス（ＮＳＣ　２２６０８０；ＣＡＳ登録番号５３１２３８８９）；ソラフェニブ（ＮＳＣ　７２４７７２；ＣＡＳ登録番号４７５２０７５９１）；スニチニブ（ＮＳＣ　７３６５１１；ＣＡＳ登録番号３４１０３１５４７）；トファシチニブ（ＣＡＳ登録番号４７７６００７５２）；テムシロリムス（ＮＳＣ　６８３８６４；ＣＡＳ登録番号１６３６３５０４３）；トラメチニブ（ＣＡＳ登録番号８７１７００１７３）；バンデタニブ（ＣＡＳ登録番号４４３９１３７３３）；ベムラフェニブ（ＣＡＳ登録番号９１８５０４６５１）；ＳＵ６６５６（ＣＡＳ登録番号３３０１６１８７０）；ＣＥＰ－７０１（レサウルチニブ）（ＣＡＳ登録番号１１１３５８８８４）；ＸＬ０１９（ＣＡＳ登録番号９４５７５５５６６）；ＰＤ－３２５９０１（ＣＡＳ登録番号３９１２１０１０９）；ＰＤ－９８０５９（ＣＡＳ登録番号１６７８６９２１８）；ＰＩ－１０３（ＣＡＳ登録番号３７１９３５７４９）、ＰＰ２４２（ＣＡＳ登録番号１０９２３５１６７１）、ＰＰ３０（ＣＡＳ登録番号１０９２７８８０９４）、トリン１（ＣＡＳ登録番号１２２２９９８３６８）、ＬＹ２９４００２（ＣＡＳ登録番号１５４４４７３６６）、ＸＬ－１４７（ＣＡＳ登録番号９３４５２６８９３）、ＣＡＬ－１２０（ＣＡＳ登録番号８７０２８１３４

８）、ＥＴＰ－４５６５８（ＣＡＳ登録番号１１９８３５７７９７）、ＰＸ　８６６（ＣＡＳ登録番号５０２６３２６６８）、ＧＤＣ－０９４１（ＣＡＳ登録番号９５７０５４３０７）、ＢＧＴ２２６（ＣＡＳ登録番号１２４５５３７６８１）、ＢＥＺ２３５（ＣＡＳ登録番号９１５０１９６５７）、ＸＬ－７６５（ＣＡＳ登録番号９３４４９３７６２）を含むＡＴＰ競合ＴＯＲＣ１／ＴＯＲＣ２阻害剤。

【０４６４】

タンパク質合成阻害剤：アクリフラビン（ＣＡＳ登録番号６５５８９７００）；アミカシン（ＮＳＣ　１７７００１；ＣＡＳ登録番号３９８３１５５５）；アルベカシン（ＣＡＳ登録番号５１０２５８５５）；アストロマイシン（ＣＡＳ登録番号５５７７９０６１）；アジスロマイシン（ＮＳＣ　６４３７３２；ＣＡＳ登録番号８３９０５０１５）；ベカナマイシン（ＣＡＳ登録番号４６９６７６８）；クロルテトラサイクリン（ＮＳＣ　１３２５２；ＣＡＳ登録番号６４７２２）；クラリスロマイシン（ＮＳＣ　６４３７３３；ＣＡＳ登録番号８１１０３１１９）；クリンダマイシン（ＣＡＳ登録番号１８３２３４４９）；クロモサイクリン（ＣＡＳ登録番号１１８１５４０）；シクロヘキシミド（ＣＡＳ登録番号６６８１９）；ダクチノマイシン（ＮＳＣ　３０５３；ＣＡＳ登録番号５０７６０）；ダルホプリスチン（ＣＡＳ登録番号１１２３６２５０２）；デメクロサイクリン（ＣＡＳ登録番号１２７３３３）；ジベカシン（ＣＡＳ登録番号３４４９３９８６）；ジヒドロストレプトマイシン（ＣＡＳ登録番号１２８４６１）；ジリスロマイシン（ＣＡＳ登録番号６２０１３０４１）；ドキシサイクリン（ＣＡＳ登録番号１７０８６２８１）；エメチン（ＮＳＣ　３３６６９；ＣＡＳ登録番号４８３１８１）；エリスロマイシン（ＮＳＣ　５５９２９；ＣＡＳ登録番号１１４０７８）；フルリスロマイシン（ＣＡＳ登録番号８３６６４２０８）；フラマイセチン（ネオマイシンＢ；ＣＡＳ登録番号１１９０４０）；ゲンタマイシン（ＮＳＣ　８２２６１；ＣＡＳ登録番号１４０３６６３）；チゲサイクリン（ＣＡＳ登録番号２２０６２００９７）などのグリシルサイクリン；ハイグロマイシンＢ（ＣＡＳ登録番号３１２８２０４９）；イセパマイシン（ＣＡＳ登録番号６７８１４７６０）；ジョサマイシン（ＮＳＣ　１２２２２３；ＣＡＳ登録番号１６８４６２４５）；カナマイシン（ＣＡＳ登録番号８０６３０７８）；テリスロマイシン（ＣＡＳ登録番号１９１１１４４８４）、セスロマイシン（ＣＡＳ登録番号２０５１１０４８１）及びソリスロマイシン（ＣＡＳ登録番号７６０９８１８３７）などのケトライド；リンコマイシン（ＣＡＳ登録番号１５４２１２）；リメサイクリン（ＣＡＳ登録番号９９２２１２）；メクロサイクリンン（ＮＳＣ　７８５０２；ＣＡＳ登録番号２０１３５８３）；メタサイクリン（ロンドマイシン；ＮＳＣ　３５６４６３；ＣＡＳ登録番号９１４００１）；ミデカマイシン（ＣＡＳ登録番号３５４５７８０８）；ミノサイクリン（ＮＳＣ　１４１９９３；ＣＡＳ登録番号１０１１８９０８）；ミオカマイシン（ＣＡＳ登録番号５５８８１０７７）；ネオマイシン（ＣＡＳ登録番号１１９０４０）；ネチルマイシン（ＣＡＳ登録番号５６３９１５６１）；オレアンドマイシン（ＣＡＳ登録番号３９２２９０５）；エペレゾリド（ＣＡＳ登録番号１６５８０００４４）、リネゾリド（ＣＡＳ登録番号１６５８０００３３）、ポシゾリド（ＣＡＳ登録番号２５２２６００２９）、ラデゾリド（ＣＡＳ登録番号８６９８８４７８６）、ランベゾリド（ＣＡＳ登録番号３９２６５９３８０）、ステゾリド（ＣＡＳ登録番号１６８８２８５８８）、テジゾリド（ＣＡＳ登録番号８５６８６７５５５）などのオキサゾリジノン；オキシテトラサイクリン（ＮＳＣ　９１６９；ＣＡＳ登録番号２０５８４６０）；パロモマイシン（ＣＡＳ登録番号７５４２３７２）；ペニメピサイクリン（ＣＡＳ登録番号４５９９６０４）；ペプチジルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばクロラムフェニコール（ＮＳＣ　３０６９；ＣＡＳ登録番号５６７５７）並びにアジダムフェニコール（ＣＡＳ登録番号１３８３８０８９）、フロルフェニコール（ＣＡＳ登録番号７３２３１３４２）及びチアムフェニコール（ＣＡＳ登録番号１５３１８４５３）などの誘導体並びにレタパムリン（ＣＡＳ登録番号２２４４５２６６８）、チアムリン（ＣＡＳ登録番号５５２９７９５５）、バルネムリン（ＣＡＳ登録番号１０１３１２９２９）などのプロイロムチリン；ピルリマイシン（ＣＡＳ登録番号７９５４８７３５）；ピューロマイシン（ＮＳＣ　３０５５；ＣＡＳ登録番号５３７９２）；キヌプリスチン（Ｃ

ＡＳ登録番号１２０１３８５０３）；リボスタマイシン（ＣＡＳ登録番号５３７９７３５６）；ロキタマイシン（ＣＡＳ登録番号７４０１４５１０）；ロリテトラサイクリン（ＣＡＳ登録番号７５１９７３）；ロキシスロマイシン（ＣＡＳ登録番号８０２１４８３１）；シソマイシン（ＣＡＳ登録番号３２３８５１１８）；スペクチノマイシン（ＣＡＳ登録番号１６９５７７８）；スピラマイシン（ＣＡＳ登録番号８０２５８１８）；プリスチナマイシン（ＣＡＳ登録番号２７００７６６０３）、キヌプリスチン／ダルホプリスチン（ＣＡＳ登録番号１２６６０２８９９）及びヴァージニアマイシン（ＣＡＳ登録番号１１００６７６１）などのストレプトグラミン；ストレプトマイシン（ＣＡＳ登録番号５７９２１）；テトラサイクリン（ＮＳＣ　１０８５７９；ＣＡＳ登録番号６０５４８）；トブラマイシン（ＣＡＳ登録番号３２９８６５６４）；トロレアンドマイシン（ＣＡＳ登録番号２７５１０９９）；タイロシン（ＣＡＳ登録番号１４０１６９０）；ベルダマイシン（ＣＡＳ登録番号４９８６３４８１）。

【０４６５】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤：アベキシノスタット（ＣＡＳ登録番号７８３３５５６０２）；ベリノスタット（ＮＳＣ　７２６６３０；ＣＡＳ登録番号４１４８６４００９）；チダミド（ＣＡＳ登録番号７４３４２００２２）；エンチノスタット（ＣＡＳ登録番号２０９７８３８０２）；ギビノスタット（ＣＡＳ登録番号７３２３０２９９７）；モセチノスタット（ＣＡＳ登録番号７２６１６９７３９）；パノビノスタット（ＣＡＳ登録番号４０４９５０８０７）；キシノスタット（ＣＡＳ登録番号８７５３２０２９９）；レスミノスタット（ＣＡＳ登録番号８６４８１４８８０）；ロミデプシン（ＣＡＳ登録番号１２８５１７０７７）；スルフォラファン（ＣＡＳ登録番号４４７８９３７）；チオウレイドブチロニトリル（Ｋｅｖｅｔｒｉｎ（商標）；ＣＡＳ登録番号６６５９８９０）；バルプロ酸（ＮＳＣ　９３８１９；ＣＡＳ登録番号９９６６１）；ボリノスタット（ＮＳＣ　７０１８５２；ＣＡＳ登録番号１４９６４７７８９）；ＡＣＹ－１２１５（ロシリノスタット）；ＣＡＳ登録番号１３１６２１４５２４）；ＣＵＤＣ－１０１（ＣＡＳ登録番号１０１２０５４５９９）；ＣＨＲ－２８４５（テフィノスタット（ｔｅｆｉｎｏｓｔａｔ）；ＣＡＳ登録番号９１４３８２６０８）；ＣＨＲ－３９９６（ＣＡＳ登録番号１２３５８５９１３８）；４ＳＣ－２０２（ＣＡＳ登録番号９１０４６２４３０）；ＣＧ２００７４５（ＣＡＳ登録番号９３６２２１３３９）；ＳＢ９３９（プラシノスタット；ＣＡＳ登録番号９２９０１６９６６）。

【０４６６】

ミトコンドリア阻害剤：パンクラチスタチン（ＮＳＣ　３４９１５６；ＣＡＳ登録番号９６２８１３１１）；ローダミン－１２３（ＣＡＳ登録番号６３６６９７０９）；エデルフォシン（ＮＳＣ　３２４３６８；ＣＡＳ登録番号７０６４１５１９）；ｄ－α－トコフェロールスクシネート（ＮＳＣ　１７３８４９；ＣＡＳ登録番号４３４５０３３）；化合物１１β（ＣＡＳ登録番号８６５０７０３７７）；アスピリン（ＮＳＣ　４０６１８６；ＣＡＳ登録番号５０７８２）；エリプチシン（ＣＡＳ登録番号５１９２３３）；ベルベリン（ＣＡＳ登録番号６３３６５８）；セルレニン（ＣＡＳ登録番号１７３９７８９６）；ＧＸ０１５－０７０（Ｏｂａｔｏｃｌａｘ（登録商標）；１Ｈ－インドール、２－（２－（（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチレン）－３－メトキシ－２Ｈ－ピロール－５－イル）－；ＮＳＣ　７２９２８０；ＣＡＳ登録番号８０３７１２６７６）；セラストロール（トリプテリン；ＣＡＳ登録番号３４１５７８３０）；メトホルミン（ＮＳＣ　９１４８５；ＣＡＳ登録番号１１１５７０４）；ブリリアントグリーン（Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ　ｇｒｅｅｎ）（ＮＳＣ　５０１１；ＣＡＳ登録番号６３３０３４）；ＭＥ－３４４（ＣＡＳ登録番号１３７４５２４５５６）。

【０４６７】

抗有糸分裂剤：アロコルヒチン（ＮＳＣ　４０６０４２）；ＭＭＡＥ（モノメチルオーリスタチンＥ；ＣＡＳ登録番号４７４６４５－２７－７）及びＭＭＡＦ（モノメチルオーリスタチンＦなどのオーリスタチン；ＣＡＳ登録番号７４５０１７－９４－１；ハリコンドリンＢ（ＮＳＣ　６０９３９５）；コルヒチン（ＮＳＣ　７５７；ＣＡＳ登録番号６４８

６８）；コルヒチン誘導体（Ｎ－ベンゾイル－デアセチルベンズアミド；ＮＳＣ　３３４１０；ＣＡＳ登録番号６３９８９７５３）；ドラスタチン１０（ＮＳＣ　３７６１２８；ＣＡＳ登録番号１１０４１７－８８－４）；マイタンシン（ＮＳＣ　１５３８５８；ＣＡＳ登録番号３５８４６－５３－８）；ロゾキシン（ＮＳＣ　３３２５９８；ＣＡＳ登録番号９０９９６５４６）；タキソール（ＮＳＣ　１２５９７３；ＣＡＳ登録番号３３０６９６２４）；タキソール誘導体（（２’－Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］グルタラメートタキソール；ＮＳＣ　６０８８３２）；チオコルヒチン（３－デメチルチオコルヒチン；ＮＳＣ　３６１７９２）；トリチルシステイン（ＮＳＣ　４９８４２；ＣＡＳ登録番号２７９９０７７）；ビンブラスチン硫酸塩（ＮＳＣ　４９８４２；ＣＡＳ登録番号１４３６７９）；ビンクリスチン硫酸塩（ＮＳＣ　６７５７４；ＣＡＳ登録番号２０６８７８２）。

【０４６８】

ＴＢＭへの結合部位を含むか又は含むように修飾され得るこれらの薬剤のいずれかは、本明細書に開示されるＡＤＣに含まれ得る。

【０４６９】

特定の実施形態において、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、抗有糸分裂剤である。

【０４７０】

別の特定の実施形態において、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、オーリスタチン、例えばモノメチルオーリスタチンＥ（「ＭＭＡＥ：）又はモノメチルオーリスタチンＦ（「ＭＭＡＦ」）である。

【０４７１】

６．９．２．ＡＤＣリンカー

本開示のＡＤＣにおいて、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、ＡＤＣリンカーによってＴＢＭに連結される。細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤をＡＤＣのＴＢＭに連結するＡＤＣリンカーは、短い、長い、疎水性、親水性、可撓性若しくは剛性であり得るか、又はリンカーが異なる特性を有するセグメントを含み得るように、それぞれ独立して、上述される特性の１つ以上を有するセグメントから構成され得る。リンカーは、２つ以上の薬剤をＴＢＭ上の単一の部位に共有結合するように多価であり得るか、又は単一の薬剤をＴＢＭ上の単一の部位に共有結合するように１価であり得る。

【０４７２】

当業者によって理解されるように、ＡＤＣリンカーは、１つの位置で細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤への共有結合を形成し、別の位置でＴＢＭへの共有結合を形成することにより、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤をＴＢＭに連結する。共有結合は、ＡＤＣリンカー上の官能基と、薬剤及びＴＢＭ上の官能基との間の反応によって形成される。本明細書において使用される際、「ＡＤＣリンカー」という表現は、（ｉ）ＡＤＣリンカーを細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤に共有結合することが可能な官能基及びＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合することが可能な官能基を含む非結合型のＡＤＣリンカー；（ｉｉ）ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合することが可能な官能基を含み、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤に共有結合されるか又は逆も同様である部分結合型のＡＤＣリンカー；及び（ｉｉｉ）細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤及びＴＢＭの両方に共有結合される完全結合型のＡＤＣリンカーを含むことが意図される。本開示のＡＤＣリンカー及びＡＤＣ並びにリンカー－薬剤をＴＢＭに結合するのに使用されるシントンのある特定の実施形態において、ＡＤＣリンカー上の官能基を含む部分及びＡＤＣリンカーとＴＢＭとの間に形成される共有結合は、それぞれR_x及びＸＹとして具体的に示される。

【０４７３】

ＡＤＣリンカーは、好ましくは、細胞外の条件に対して化学的に安定であるが、そうである必要はなく、細胞内で開裂し、犠牲になり、且つ／又は他の方法で特異的に分解するように設計され得る。代わりに、細胞内で特異的に開裂又は分解するように設計されてい

ないＡＤＣリンカーが使用され得る。安定な又は不安定なＡＤＣリンカーの選択は、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の毒性に依存し得る。正常細胞に対して毒性の薬剤について、安定なリンカーが好ましい。選択的な又は標的化された及び正常細胞に対してより低い毒性を有する薬剤が用いられ得、細胞外環境に対するＡＤＣリンカーの化学安定性は、あまり重要でない。ＡＤＣに関連して薬物をＴＢＭに連結するのに有用な多様なＡＤＣリンカーが当該技術分野において公知である。これらのＡＤＣリンカー及び他のＡＤＣリンカーのいずれかは、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を本開示のＡＤＣのＴＢＭに連結するのに使用され得る。

【０４７４】

多くの細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を単一のＴＢＭ分子に連結するのに使用され得る例示的な多価ＡＤＣリンカーは、例えば、国際公開第２００９／０７３４４５号パンフレット；国際公開第２０１０／０６８７９５号パンフレット；国際公開第２０１０／１３８７１９号パンフレット；国際公開第２０１１／１２００５３号パンフレット；国際公開第２０１１／１７１０２０号パンフレット；国際公開第２０１３／０９６９０１号パンフレット；国際公開第２０１４／００８３７５号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３３７９号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３３９４号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３６４０号パンフレットに記載されており、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。例えば、Ｍｅｒｓａｎａらによって開発されたＦｌｅｘｉｍｅｒリンカー技術は、良好な物理化学的特性を有する高ＤＡＲのＡＤＣを可能にする可能性を有する。以下に示されるように、Ｍｅｒｓａｎａの技術は、一連のエステル結合を介して薬物分子を可溶化ポリアセタール骨格に組み込むことに基づいている。この方法は、良好な物理化学的特性を維持しながら高負荷ＡＤＣ（２０までのＤＡＲ）を提供する。

【０４７５】

樹枝状リンカーのさらなる例は、米国特許出願公開第２００６／１１６４２２号明細書；米国特許出願公開第２００５／２７１６１５号明細書；ｄｅ Ｇｒｏｏｔ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．４２：４４９０－４４９４；Ａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．４２：４４９４－４４９９；Ｓｈａｍｉｓ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２６：１７２６－１７３１；Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ&Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ １２：２２１３－２２１５；Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ&Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １１：１７６１－１７６８；Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ ４３：１９８７－１９９０に見られ、これらは、それぞれ参照により本明細書に援用される。

【０４７６】

使用され得る例示的な１価ＡＤＣリンカーは、例えば、Ｎｏｌｔｉｎｇ，２０１３，Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １０４５：７１－１００；Ｋｉｔｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３，ＣＲＯｓ－ＭＯｓ－－Ｃｈｅｍｉｃａ－ｇｇｉ－－Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｔｏｄａｙ ３１（４）：３０－３８；Ｄｕｃｒｙ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．２１：５－１３；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，２０１１，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５４：３６０６－３６２３；米国特許第７，２２３，８３７号明細書；米国特許第８，５６８，７２８号明細書；米国特許第８，５３５，６７８号明細書；及び国際公開第２００４０１０９５７号パンフレットに記載されており、これらは、それぞれ参照により本明細書に援用される。

【０４７７】

例として、限定はされないが、本開示のＡＤＣに含まれ得るいくつかの切断性及び非切断性ＡＤＣリンカーが後述される。

【０４７８】

６．９．２．１．切断性ＡＤＣリンカー

特定の実施形態において、選択されるＡＤＣリンカーは、インビボで切断可能である。切断性ＡＤＣリンカーは、化学的に又は酵素的に不安定な又は分解可能な連結を含み得る。切断性ＡＤＣリンカーは、一般に、細胞質における還元、リソソーム中の酸性条件への曝露又は細胞内の特異的プロテアーゼ若しくは他の酵素による切断など、薬物を遊離させるための細胞内部でのプロセスに依存する。切断性ＡＤＣリンカーは、一般に、化学的に又は酵素的に切断可能な１つ以上の化学結合を組み込む一方、ＡＤＣリンカーの残りの部分は、切断不可能である。特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、ヒドラゾン及び／又はジスルフィド基などの化学的に不安定な基を含む。化学的に不安定な基を含むリンカーは、原形質といくつかの細胞質画分との間の特性の差を利用する。ヒドラゾン含有ＡＤＣリンカーのための、薬物放出を促進する細胞内条件は、エンドソーム及びリソソームの酸性環境である一方、ジスルフィド含有ＡＤＣリンカーは、高いチオール濃度、例えばグルタチオンを含むサイトゾル中で還元される。特定の実施形態において、化学的に不安定な基を含むＡＤＣリンカーの原形質安定性は、化学的に不安定な基の近くの置換基を用いて立体障害を導入することによって増大され得る。

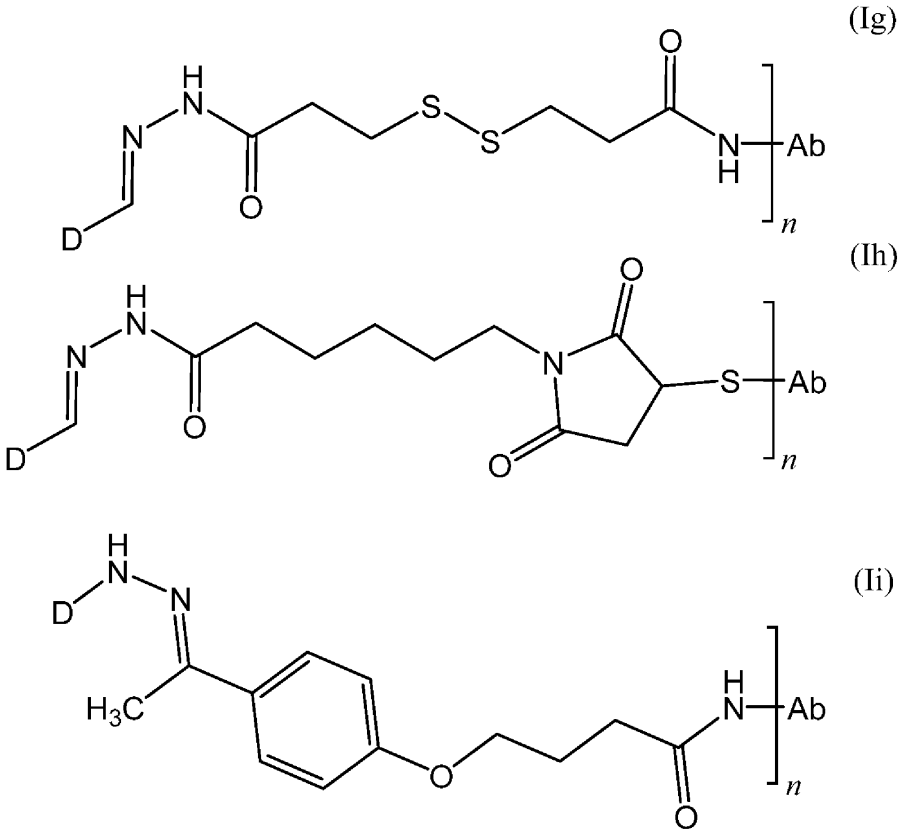
【０４７９】

ヒドラゾンなどの酸に不安定な基は、血中の中性ｐＨ環境（ｐＨ７．３～７．５）における体循環中に無傷のままであり、ＡＤＣが細胞の弱酸性のエンドソーム（ｐＨ５．０～６．５）及びリソソーム（ｐＨ４．５～５．０）画分中に取り込まれると、加水分解を起こして薬物を放出する。このｐＨ依存性放出機構は、薬物の非特異的放出に関連していた。ＡＤＣリンカーのヒドラゾン基の安定性を高めるために、ＡＤＣリンカーは、化学修飾、例えば置換によって変化されて、循環中の損失を最小限にしながら、リソソームにおけるより効率的な放出を達成するための調節を可能にし得る。

【０４８０】

ヒドラゾン含有ＡＤＣリンカーは、さらなる酸に不安定な切断部位及び／又は酵素的に不安定な切断部位などのさらなる切断部位を含有し得る。例示的なヒドラゾン含有ＡＤＣリンカーを含むＡＤＣは、以下の構造：

【化１】



を含み、式中、Ｄ及びＡｂがそれぞれ細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤（薬物）及びＡｂを表し、ｎが、ＴＢＭに連結される薬物－ＡＤＣリンカーの数を表す。リンカー（Ｉｇ）などの特定のＡＤＣリンカーにおいて、ＡＤＣリンカーは、２つの切断性基－ジスルフィド及びヒドラゾン部分を含む。このようなＡＤＣリンカーについて、非修飾遊離薬物の有効な放出は、酸性ｐＨ又はジスルフィド還元及び酸性ｐＨを必要とする。（Ｉｈ）及び（Ｉｉ）などのリンカーは、単一のヒドラゾン切断部位で有効であることが示されている。

【０４８１】

体循環中に無傷のままであり、ＡＤＣが酸性細胞区画に取り込まれると、加水分解を起こして薬物を放出するさらなるＡＤＣリンカーとしては、カーボネートが挙げられる。このようなＡＤＣリンカーは、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤が酸素を介して共有結合され得る場合、有用であり得る。

【０４８２】

ＡＤＣリンカーに含まれ得る他の酸に不安定な基としては、シス－アコニチル含有ＡＤＣリンカーが挙げられる。シス－アコニチル化学は、酸性条件下でのアミド加水分解を加速させるために、アミド結合に並置されたカルボン酸を使用する。

【０４８３】

切断性ＡＤＣリンカーは、ジスルフィド基も含み得る。ジスルフィドは、生理的ｐＨにおいて熱力学的に安定しており、サイトゾルが、細胞外環境と比較して著しく還元性の環境を提供する、細胞内部への取り込み時に薬物を放出するように設計される。ジスルフィド結合の切断は、一般に、ジスルフィド含有ＡＤＣリンカーが循環中で適度に安定しており、サイトゾル中で薬物を選択的に放出するように、（還元された）グルタチオン（ＧＳＨ）などの細胞質チオール補因子の存在を必要とする。細胞内酵素タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ又はジスルフィド結合を切断することが可能な同様の酵素も細胞内部でのジスルフィド結合の優先的な切断に寄与し得る。ＧＳＨは、循環中のＧＳＨ又は最も豊富な低分子量チオールであるシステインの約５というかなり低い濃度と比較して、０．５～

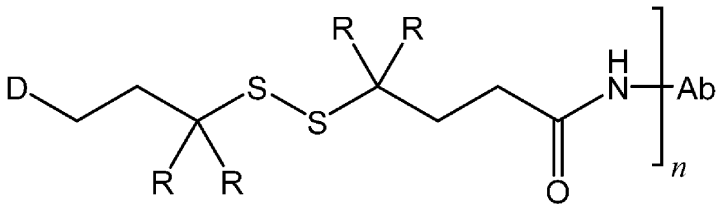
１０ｍＭの濃度範囲で細胞内に存在すると報告されている。不規則な血流が低酸素状態を引き起こす腫瘍細胞は、還元酵素の活性促進、したがってさらにより高いグルタチオン濃度をもたらす。特定の実施形態において、ジスルフィド含有ＡＤＣリンカーのインビボ安定性は、ＡＤＣリンカーの化学修飾、例えばジスルフィド結合に隣接する立体障害の使用によって促進され得る。

【０４８４】

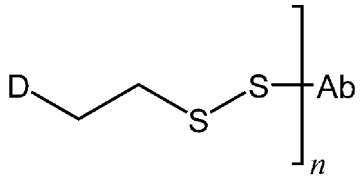
例示的なジスルフィド含有ＡＤＣリンカーを含むＡＤＣは、以下の構造：

【化２】

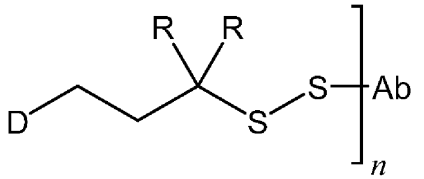
(Ij)



(Ik)



(Il)



を含み、式中、Ｄ及びＡｂがそれぞれ薬物及びＴＢＭを表し、ｎが、ＴＢＭに連結される薬物－ＡＤＣリンカーの数を表し、Ｒが、独立して、出現するごとに例えば水素又はアルキルから選択される。特定の実施形態において、ジスルフィド結合に隣接する立体障害の増加により、ＡＤＣリンカーの安定性が高まる。（Ｉｊ）及び（Ｉｌ）などの構造は、１つ以上のＲ基がメチルなどの低級アルキルから選択される場合、インビボ安定性の増大を示す。

【０４８５】

使用され得る別のタイプの切断性ＡＤＣリンカーは、酵素によって特異的に切断されるＡＤＣリンカーである。このようなＡＤＣリンカーは、典型的にペプチドベースであるか、又は酵素の基質としての役割を果たすペプチド領域を含む。ペプチドベースのＡＤＣリンカーは、化学的に不安定なＡＤＣリンカーより原形質及び細胞外環境で安定している傾向がある。リソソームタンパク質分解酵素は、内因性阻害剤及びリソソームと比較して血液の不利に高いｐＨ値により、血中で非常に低い活性を有するため、ペプチド結合は、一般に、良好な血清安定性を有する。ＴＢＭからの薬物の放出は、リソソームプロテアーゼ、例えばカテプシン及びプラスミンの作用により特異的に起こる。これらのプロテアーゼは、特定の腫瘍細胞中に高いレベルで存在し得る。

【０４８６】

例示的な実施形態において、切断性ペプチドは、Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ（配列番号７１６）、Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｌｅｕ（配列番号７１７）などのテトラペプチド又はＶａｌ－Ｃｉｔ、Ｖａｌ－Ａｌａ、Ｍｅｔ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ａｓｎ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ｖａｌ－（Ｄ）Ａｓｐ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ、Ｉｌｅ－Ｖａｌ、Ａｓｐ－Ｖａｌ、Ｈｉｓ

－Ｖａｌ、ＮｏｒＶａｌ－（Ｄ）Ａｓｐ、Ａｌａ－（Ｄ）Ａｓｐ ５、Ｍｅｔ－Ｌｙｓ、Ａｓｎ－Ｌｙｓ、Ｉｌｅ－Ｐｒｏ、Ｍｅ３Ｌｙｓ－Ｐｒｏ、ＰｈｅｎｙｌＧｌｙ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ｍｅｔ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ａｓｎ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ｐｒｏ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ｍｅｔ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ａｓｎ－（Ｄ）Ｌｙｓ、ＡＭ Ｍｅｔ－（Ｄ）Ｌｙｓ、Ａｓｎ－（Ｄ）Ｌｙｓ、ＡＷ Ｍｅｔ－（Ｄ）Ｌｙｓ及びＡｓｎ－（Ｄ）Ｌｙｓなどのジペプチドから選択される。特定の実施形態において、より長いペプチドの疎水性により、より長いポリペプチドよりジペプチドが好ましい。

【０４８７】

ドキソルビシン、マイトマイシン、カンプトテシン、ピロロベンゾジアゼピン、タリソマイシン及びオーリスタチン／オーリスタチンファミリーメンバーなどの薬物をＴＢＭに連結するのに有用な様々なジペプチドベースの切断性ＡＤＣリンカーが記載されている（それぞれ参照により本明細書に援用されるＤｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６７：１８６６－１８７２；Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．８（２１）：３３４１－３３４６；Ｗａｌｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１２：２１７－２１９；Ｗａｌｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１４：４３２３－４３２７；Ｓｕｔｈｅｒｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｂｌｏｏｄ １２２：１４５５－１４６３；及びＦｒａｎｃｉｓｃｏ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｂｌｏｏｄ １０２：１４５８－１４６５を参照されたい）。これらのジペプチドＡＤＣリンカー又はこれらのジペプチドＡＤＣリンカーの修飾形態の全ては、本開示のＡＤＣに使用され得る。使用され得る他のジペプチドＡＤＣリンカーとしては、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ’ Ｂｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ Ｖｅｎｄｏｔｉｎ ＳＧＮ－３５（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（商標））、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ＳＧＮ－７５（抗ＣＤ－７０、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－モノメチルオーリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ＳＧＮ－ＣＤ３３Ａ（抗ＣＤ－３３、Ｖａｌ－Ａｌａ－（ＳＧＤ－１８８２））、Ｃｅｌｌｄｅｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓグレンバツムマブ（ＣＤＸ－０１１）（抗ＮＭＢ、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）及びＣｙｔｏｇｅｎ ＰＳＭＡ－ＡＤＣ（ＰＳＭＡ－ＡＤＣ－１３０１）（抗ＰＳＭＡ、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＭＭＡＥ）などのＡＤＣにおいて見られるものが挙げられる。

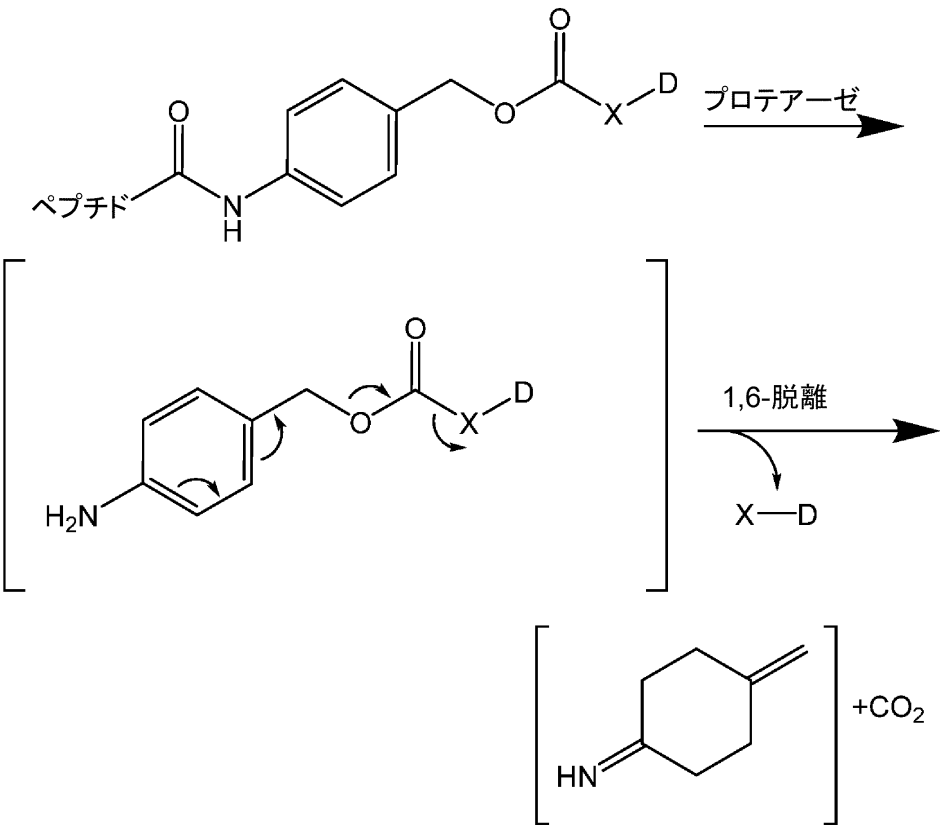
【０４８８】

酵素的に切断可能なＡＤＣリンカーは、酵素的切断の部位から薬物を空間的に分離するための自己犠牲スペーサーを含み得る。ペプチドＡＤＣリンカーへの薬物の直接結合は、薬物のアミノ酸付加物のタンパク質分解による放出を引き起こし、それによりその活性を損ない得る。自己犠牲スペーサーの使用は、アミド結合の加水分解後、完全に活性な化学的に非修飾の薬物の脱離を可能にする。

【０４８９】

１つの自己犠牲スペーサーは、二官能性パラ－アミノベンジルアルコール基であり、これは、アミノ基を介してペプチドに連結され、アミド結合を形成する一方、アミン含有薬物は、カルバメート官能基を介してＡＤＣリンカー（ＰＡＢＣ）のベンジル性ヒドロキシル基に結合され得る。得られるプロドラッグは、プロテアーゼ媒介切断後に活性化されて１，６－脱離反応を引き起こして、非修飾の薬物、二酸化炭素及びＡＤＣリンカー基の残りを放出する。以下のスキームは、ｐ－アミノベンジルエーテルの切断及び薬物の放出：

【化３】



を示し、式中、Ｘ－Ｄが非修飾の薬物を表す。

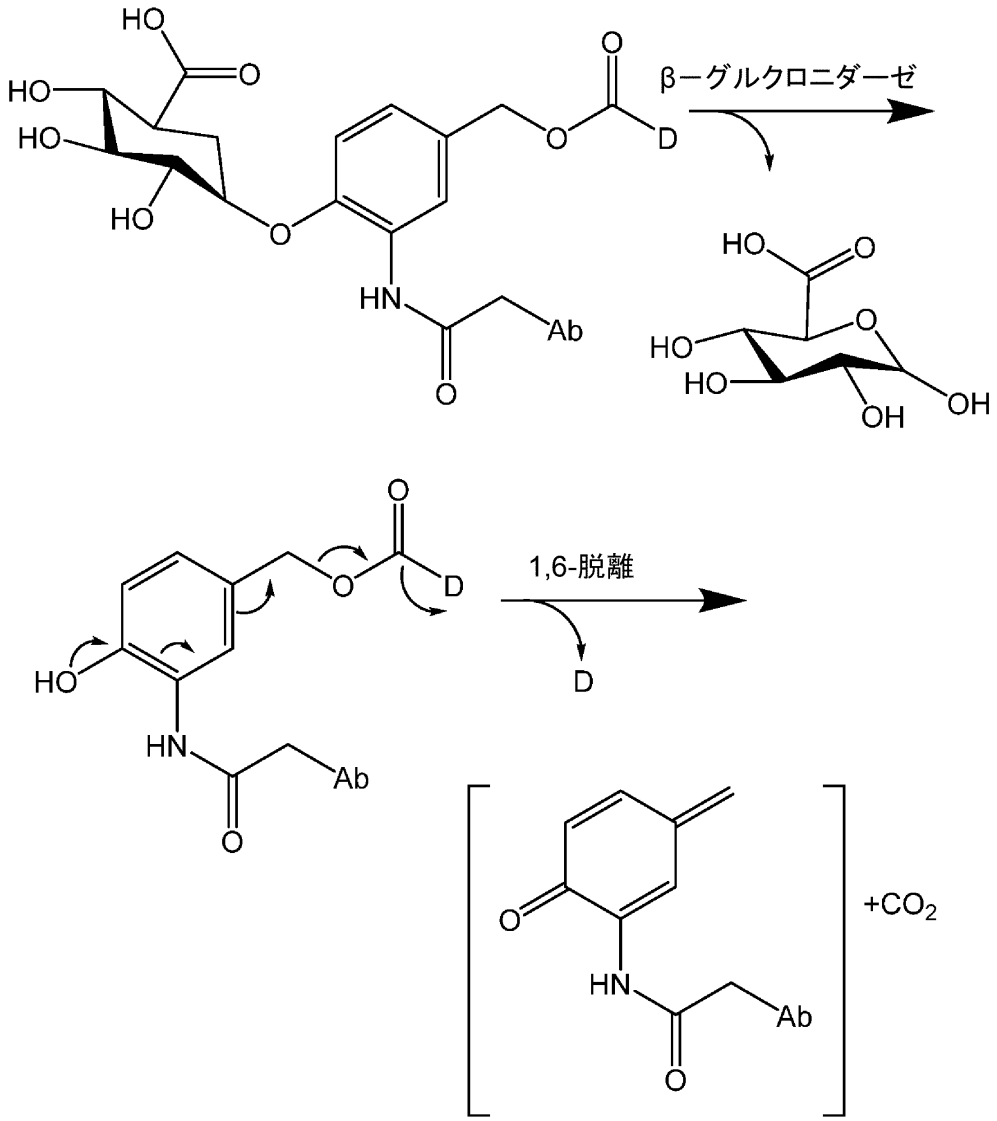
【０４９０】

この自己犠牲基の複素環式形態も記載されている。例えば、参照により本明細書に援用される米国特許第７，９８９，４３４号明細書を参照されたい。

【０４９１】

ある実施形態において、酵素的に切断可能なＡＤＣリンカーは、β－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーである。薬物の容易な放出は、リソソーム酵素β－グルクロニダーゼによってβ－グルクロニドグリコシド結合の切断によって実現され得る。この酵素は、リソソーム内に豊富に存在し、いくつかの腫瘍型において過剰発現されるが、細胞外での酵素活性が低い。β－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーを用いて、ＡＤＣがβ－グルクロニドの親水性による凝集を起こす傾向を回避し得る。ある実施形態において、β－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーが、疎水性薬物に連結されるＡＤＣのためのＡＤＣリンカーとして好ましい。以下のスキームは、β－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーを含有するＡＤＣからの薬物の放出を示す。

【化４】



【０４９２】

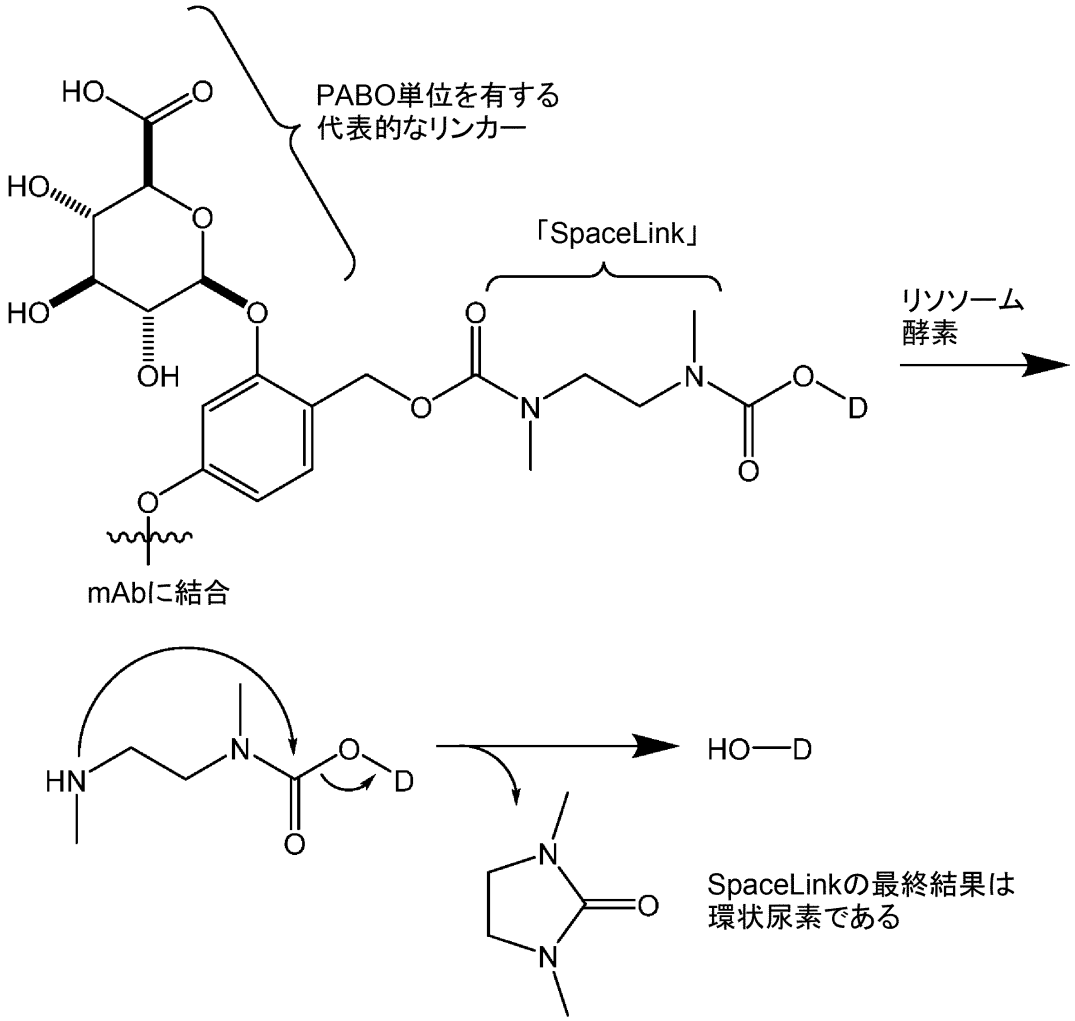
オーリスタチン、カンプトテシン及びドキソルビシン類似体、ＣＢＩ小溝結合剤及びプシンベリンなどの薬物をＴＢＭに連結するのに有用な様々な切断性β－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーが記載されている（それぞれ参照により本明細書に援用されるＮｏｌｔｉｎｇ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｌｉｎｋｅｒ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ”，Ｉｎ：Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．１０４５，ｐｐ．７１－１００，Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ（Ｅｄ．），Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ＆Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｍｅｄｉｃａ，ＬＬＣ，２０１３；Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１７：８３１－８４０；Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１７：２２７８－２２８０；及びＪｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２７：１１２５４－１１２５５を参照されたい）。これらのβ－グルクロン酸ベースのＡＤＣリンカーの全てが本開示のＡＤＣに使用され得る。

【０４９３】

さらに、フェノール基を含有する細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、フェノール性酸素を介してＡＤＣリンカーに共有結合され得る。国際公開第２００７／０８９１４９号パンフレットに記載されている１つのこのようなＡＤＣリンカーは、ジアミノ－エ

タン「ＳｐａｃｅＬｉｎｋ」を従来の「ＰＡＢＯ」ベースの自己犠牲基とともに用いてフェノールを送達する方法に依存する。ＡＤＣリンカーの切断が以下に概略的に示され、式中、Ｄが、フェノール性ヒドロキシル基を有する細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を表す。

【化５】



【０４９４】

切断性ＡＤＣリンカーは、非切断性部分若しくはセグメントを含み得、且つ／又は切断性セグメント若しくは部分は、本来は非切断性のＡＤＣリンカーに含まれて、それを切断可能にし得る。あくまでも例として、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）及び関連ポリマーは、ポリマー主鎖中に切断性基を含み得る。例えば、ポリエチレングリコール又はポリマーＡＤＣリンカーは、ジスルフィド、ヒドラゾン又はジペプチドなどの１つ以上の切断性基を含み得る。

【０４９５】

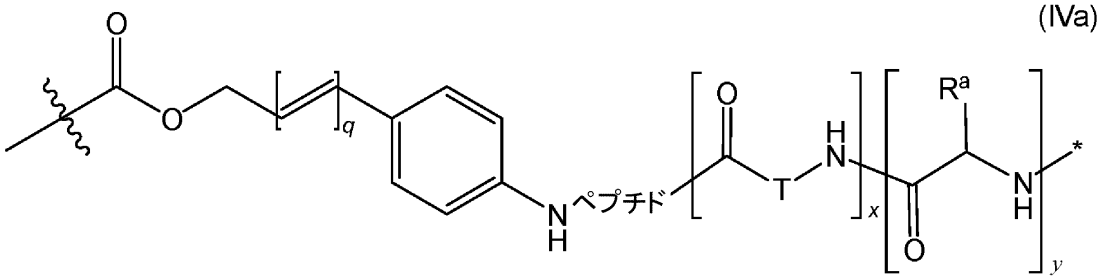
ＡＤＣリンカーに含まれ得る他の分解可能な連結は、ＰＥＧカルボン酸又は活性化ＰＥＧカルボン酸と、生物活性剤上のアルコール基との反応によって形成されるエステル結合を含み、ここで、このようなエステル基は、一般に、生理的条件下で加水分解して生物活性剤を放出する。加水分解により分解可能な連結としては、限定はされないが、カーボネート結合；アミンとアルデヒドとの反応から得られるイミン結合；アルコールとリン酸基との反応によって形成されるリン酸エステル結合；アルデヒドとアルコールとの反応生成物であるアセタール結合；ホルメートとアルコールとの反応生成物であるオルトエステル結合；及びホスホロアミダイト基と、限定はされないが、ポリマーの末端に、オリゴヌクレオチドの５’ヒドロキシル基とによって形成されるオリゴヌクレオチド結合が挙げられる

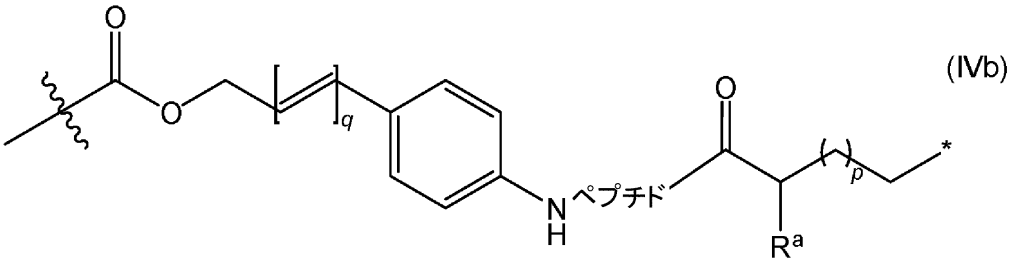
。

【０４９６】

特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、酵素的に切断可能なペプチド部分、例えば構造式（ＩＶａ）若しくは（ＩＶｂ）：

【化６】





又はその塩を含むＡＤＣリンカーを含み、式中、ペプチドが、リソソーム酵素によって切断可能なペプチド（Ｃ→Ｎで示され、カルボキシ及びアミノ「末端」を示さない）を表し；Ｔが、１つ以上のエチレングリコール単位又はアルキレン鎖又はそれらの組合せを含むポリマーを表し；Ｒ^{a}が水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；ｐが０～５の範囲の整数であり；ｑが０又は１であり；ｘが０又は１であり；ｙが０又は１であり；

【化７】

が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤へのＡＤＣリンカーの結合点を表し；＊がＡＤＣリンカーの残りの部分への結合点を表す。

【０４９７】

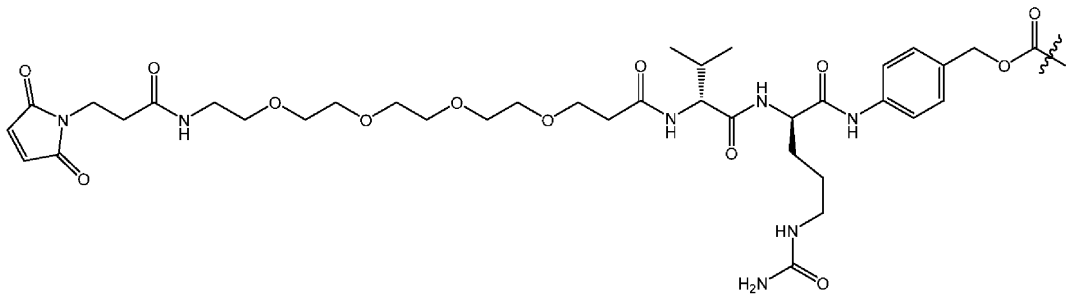
特定の実施形態において、ペプチドは、トリペプチド又はジペプチドから選択される。特定の実施形態において、ジペプチドは、Ｖａｌ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｖａｌ；Ａｌａ－Ａｌａ；Ａｌａ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｌａ；Ａｓｎ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｓｎ；Ｃｉｔ－Ｃｉｔ；Ｖａｌ－Ｇｌｕ；Ｇｌｕ－Ｖａｌ；Ｓｅｒ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｓｅｒ；Ｌｙｓ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ｌｙｓ；Ａｓｐ－Ｃｉｔ；Ｃｉｔ－Ａｓｐ；Ａｌａ－Ｖａｌ；Ｖａｌ－Ａｌａ；Ｐｈｅ－Ｌｙｓ；Ｖａｌ－Ｌｙｓ；Ａｌａ－Ｌｙｓ；Ｐｈｅ－Ｃｉｔ；Ｌｅｕ－Ｃｉｔ；Ｉｌｅ－Ｃｉｔ；Ｐｈｅ－Ａｒｇ；及びＴｒｐ－Ｃｉｔから選択される。特定の実施形態において、ジペプチドは、Ｃｉｔ－Ｖａｌ；及びＡｌａ－Ｖａｌから選択される。

【０４９８】

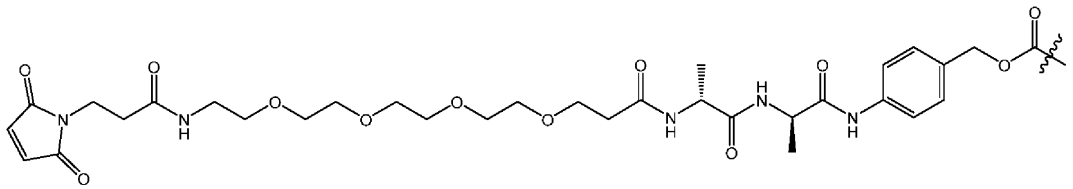
本開示のＡＤＣに含まれ得る構造式（ＩＶａ）で表されるＡＤＣリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるＡＤＣリンカーが挙げられる（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含む）。

【化８】

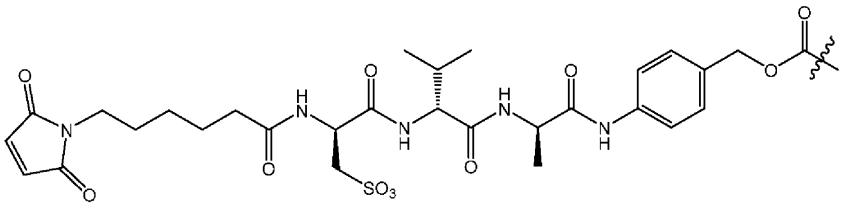
(IVa.1)



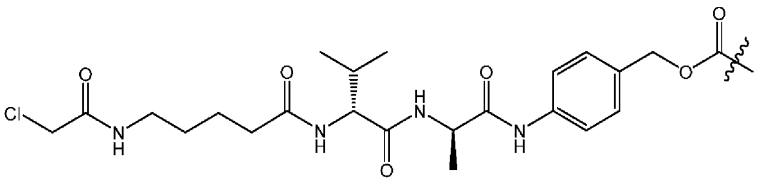
(IVa.2)



(IVa.3)

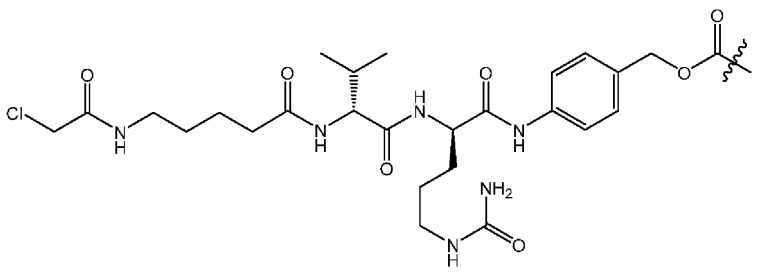


(IVa.4)

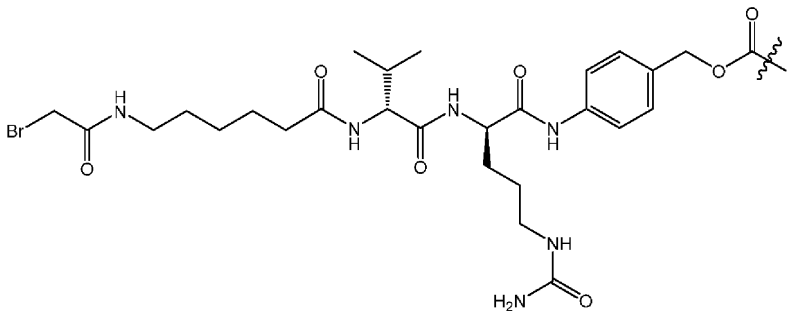


【化９】

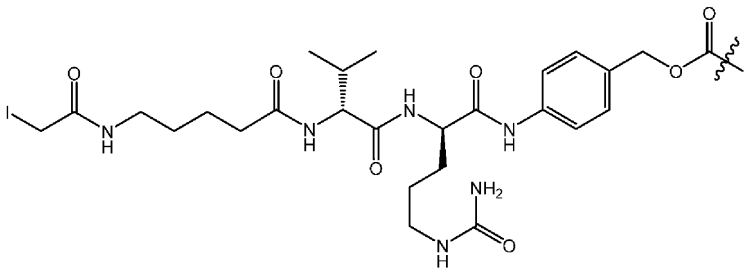
(IVa.5)



(IVa.6)



(IVa.7)

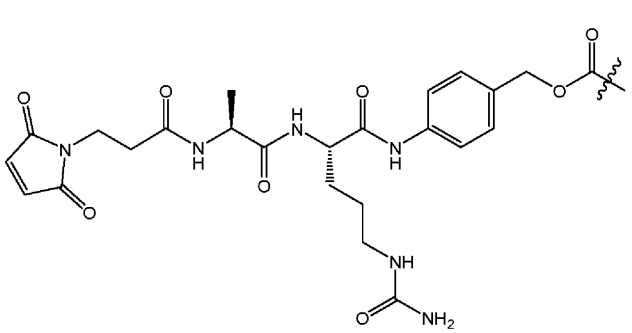


【０４９９】

本開示のＡＤＣに含まれ得る構造式（ＩＶｂ）で表されるＡＤＣリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるＡＤＣリンカーが挙げられる（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含む）。

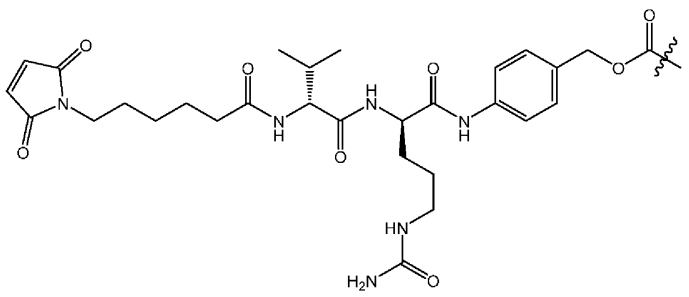
【化１０】

(IVb.1)

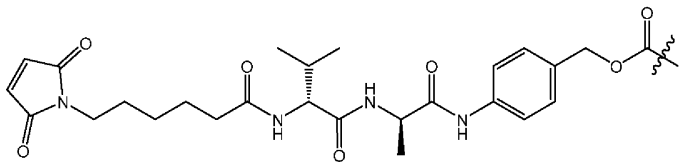


【化１１】

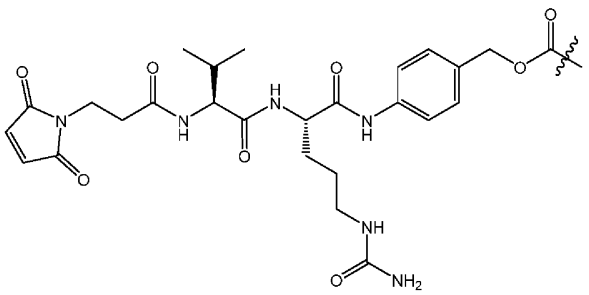
(IVb.2)



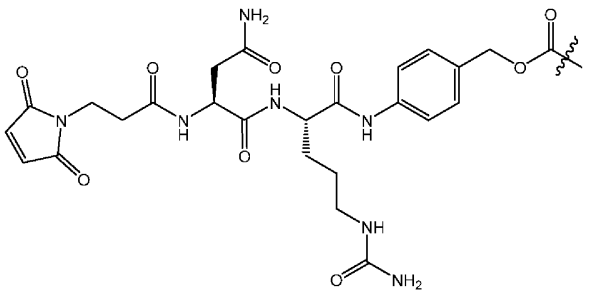
(IVb.3)



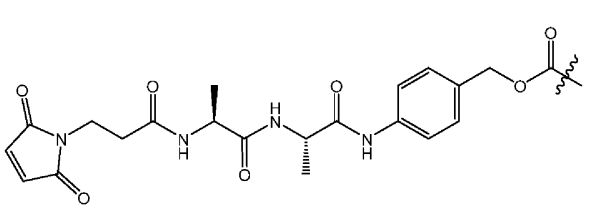
(IVb.4)



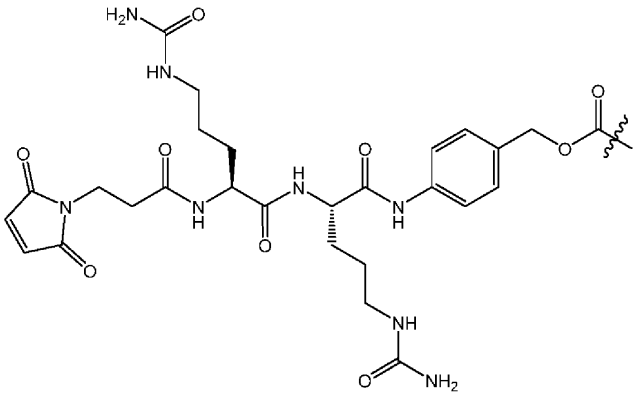
(IVb.5)



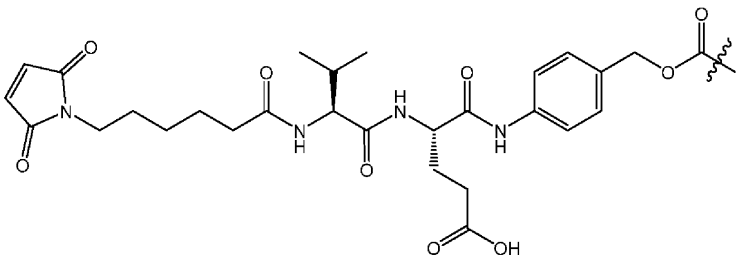
(IVb.6)



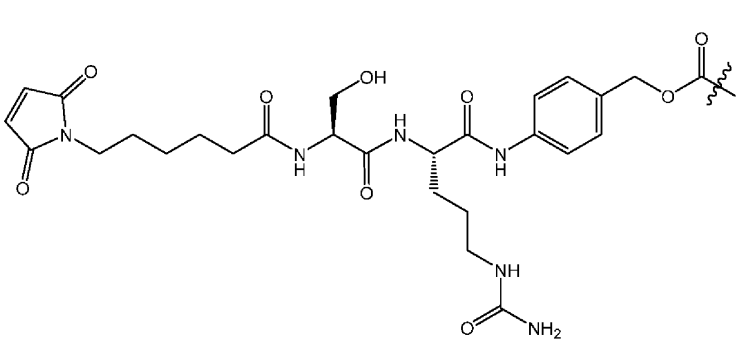
【化１２】



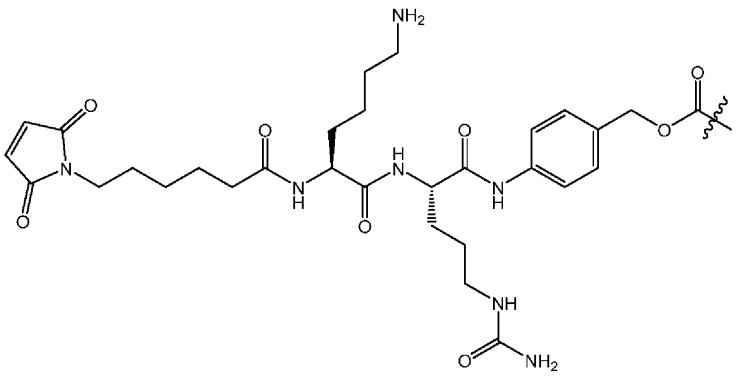
(IVb.7)



(IVb.8)



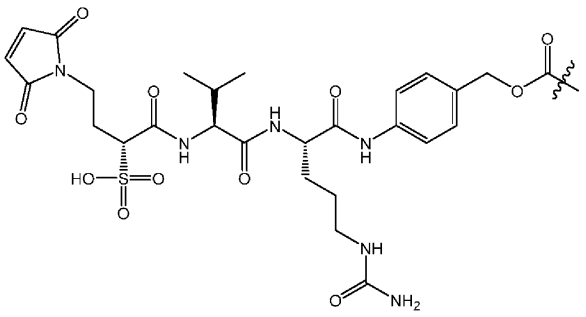
(IVb.9)



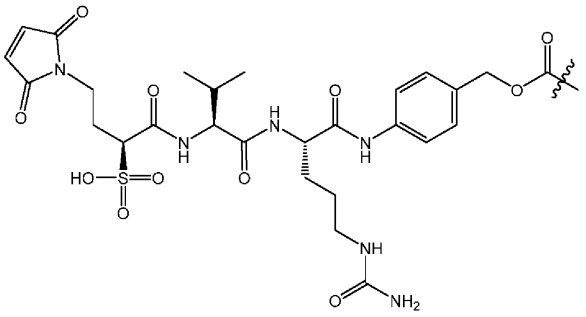
(IVb.10)

【化１３】

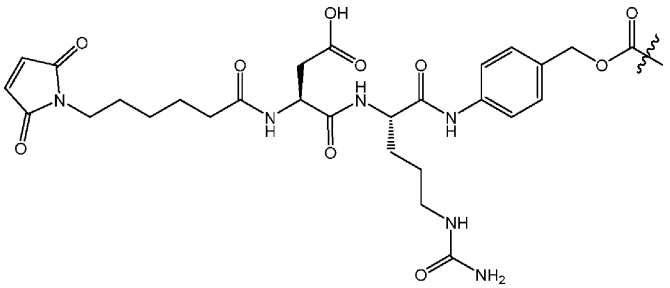
(IVb.11)



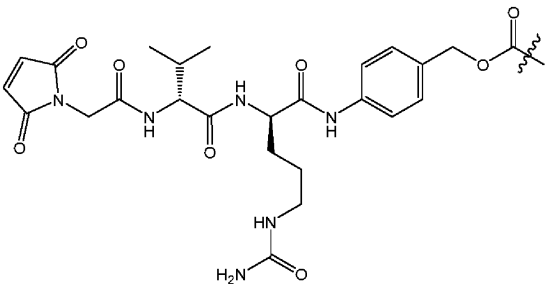
(IVb.12)



(IVb.13)

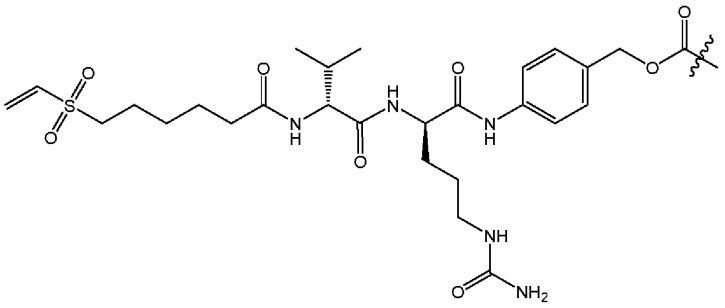


(IVb.14)

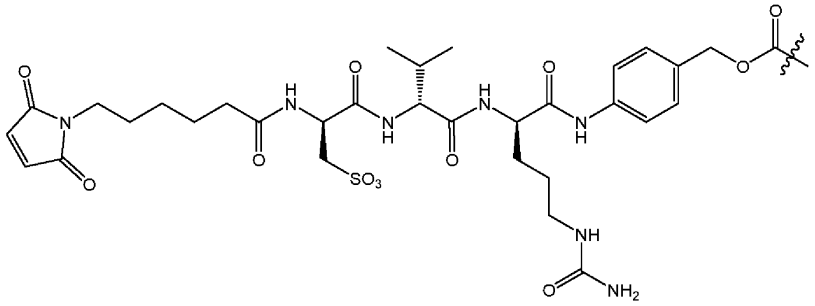


【化１４】

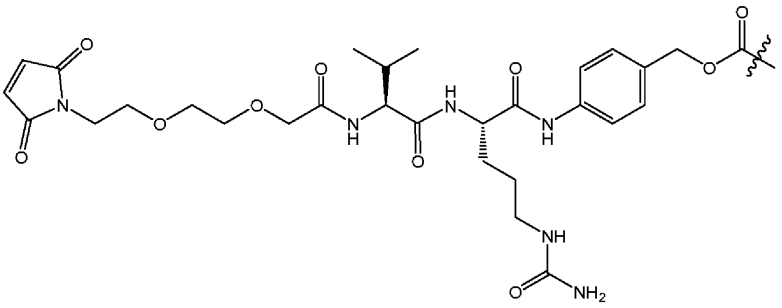
(IVb.15)



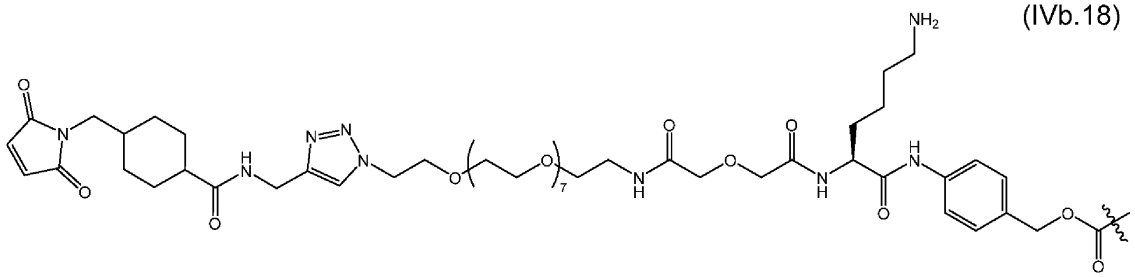
(IVb.16)



(IVb.17)

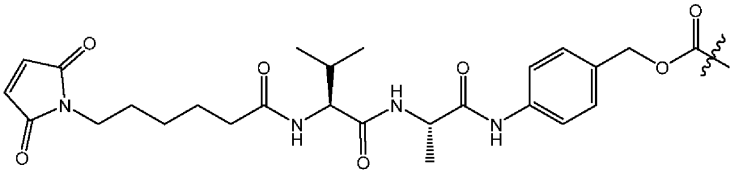


(IVb.18)

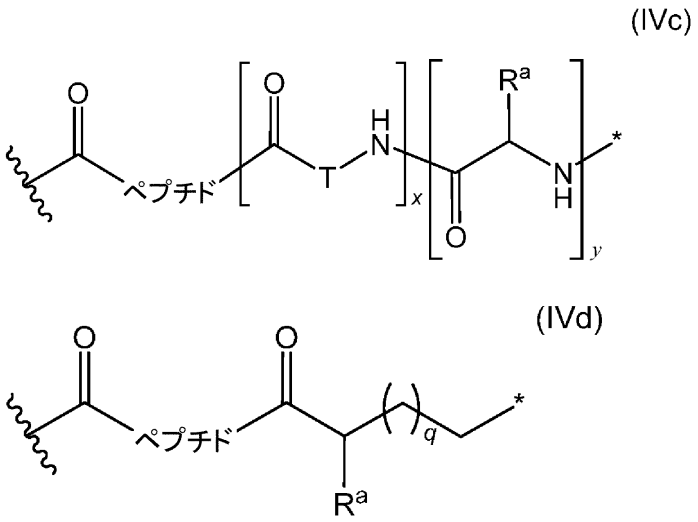


【化１５】

(IVb.19)



【０５００】
特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、酵素的に切断可能なペプチド部分、例えば構造式（ＩＶｃ）若しくは（ＩＶｄ）：
【化１６】

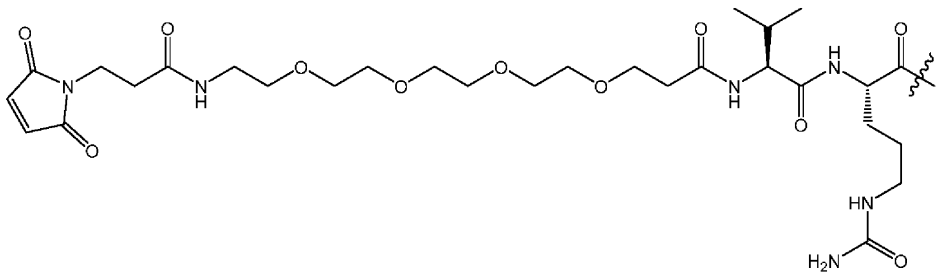


又はその塩を含むＡＤＣリンカーを含み、式中、ペプチドが、リソソーム酵素によって切断可能なペプチド（Ｃ→Ｎで示され、カルボキシ及びアミノ「末端」を示さない）を表し；Ｔが、１つ以上のエチレングリコール単位又はアルキレン鎖又はそれらの組合せを含むポリマーを表し；Ｒａが水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；ｐが０～５の範囲の整数であり；ｑが０又は１であり；ｘが０又は１であり；ｙが０又は１であり；
【化１７】

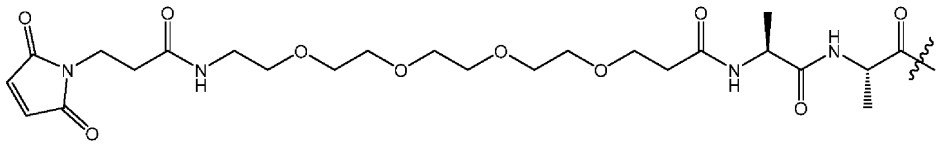
が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤へのＡＤＣリンカーの結合点を表し；＊がＡＤＣリンカーの残りの部分への結合点を表す。
【０５０１】
本開示のＡＤＣに含まれ得る構造式（ＩＶｃ）で表されるＡＤＣリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるＡＤＣリンカーが挙げられる（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含む）。

【化１８】

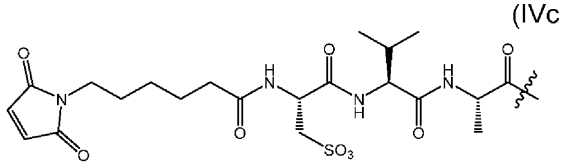
(IVc.1)



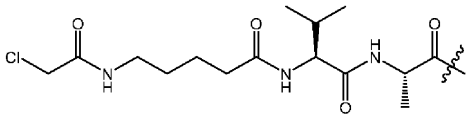
(IVc.2)



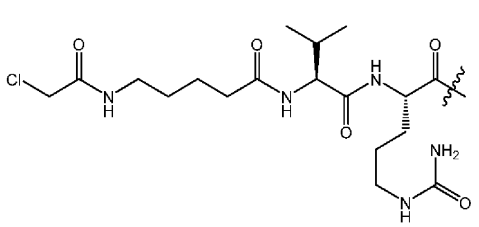
(IVc.3)



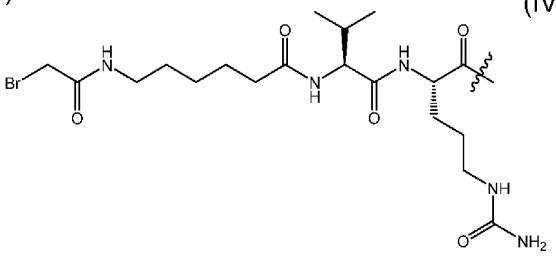
(IVc.4)



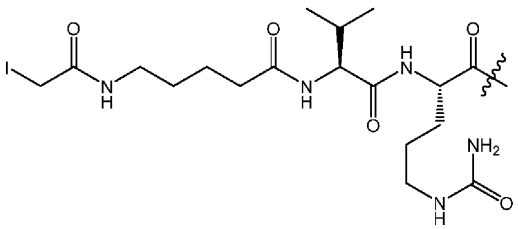
(IVc.5)



(IVc.6)



(IVc.7)

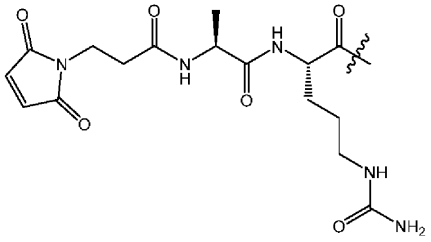


【０５０２】

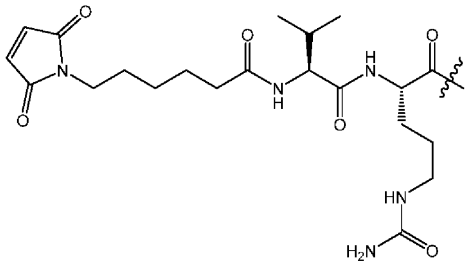
本開示のＡＤＣに含まれ得る構造式（ＩＶｄ）で表されるＡＤＣリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるＡＤＣリンカーが挙げられる（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含む）。

【化１９】

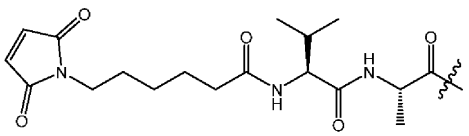
(IVd.1)



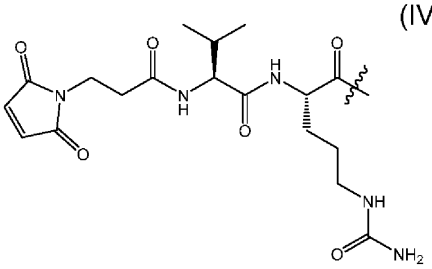
(IVd.2)



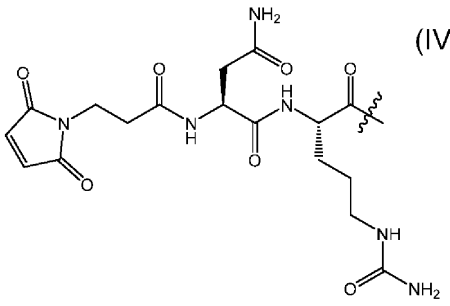
(IVd.3)



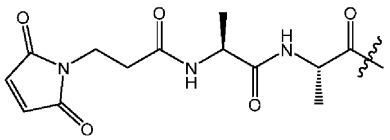
(IVd.4)



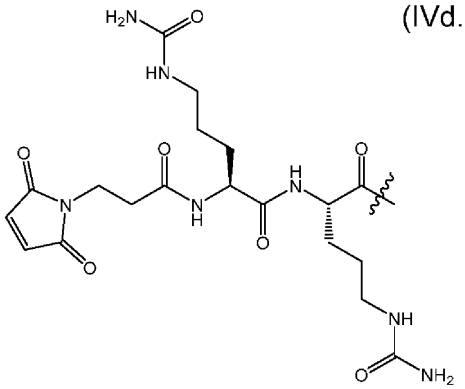
(IVd.5)



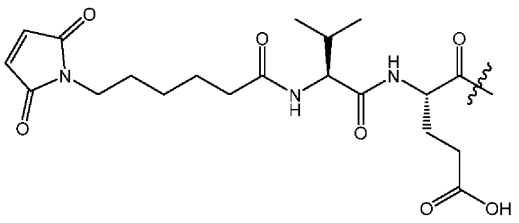
(IVd.6)



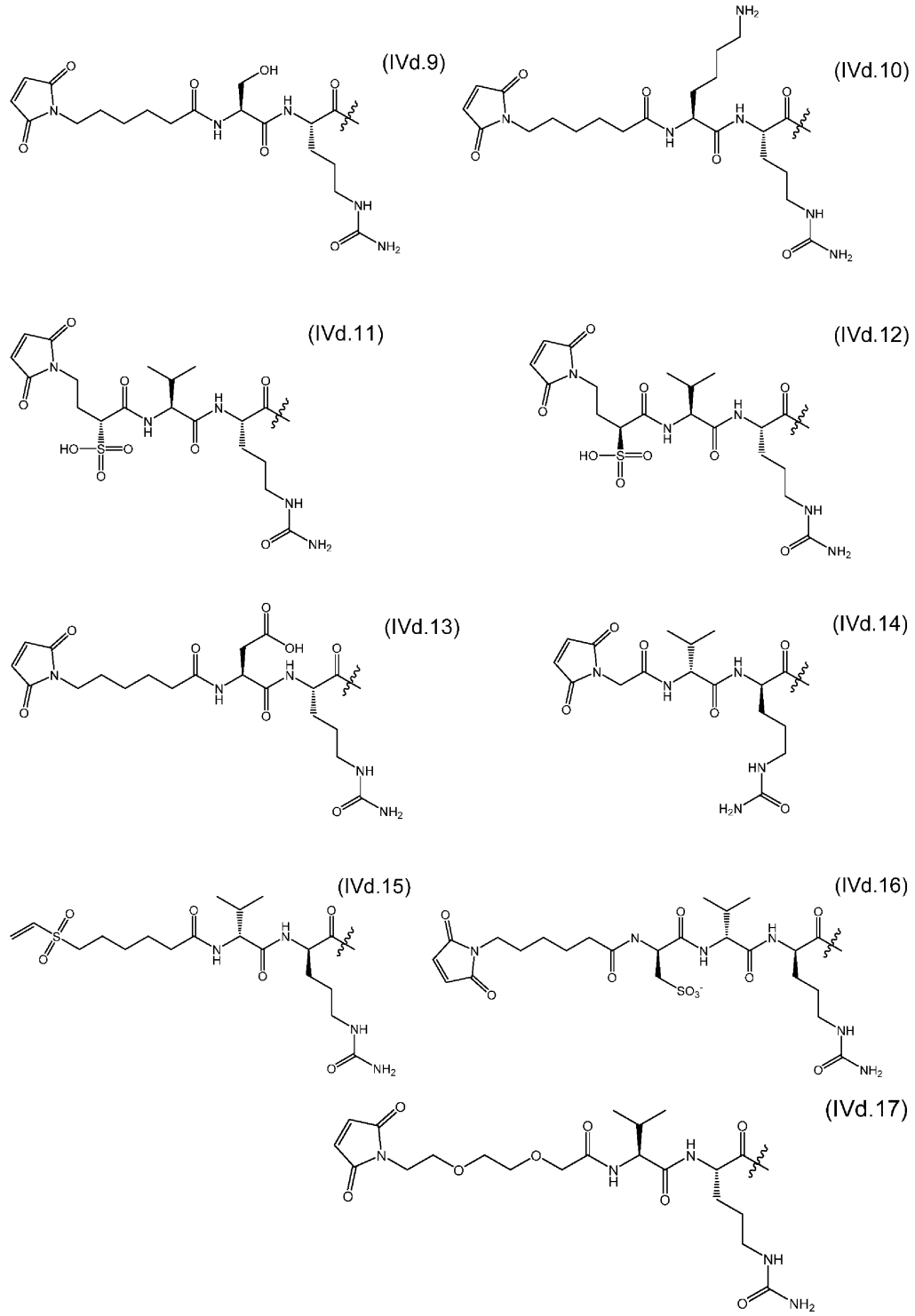
(IVd.7)



(IVd.8)



【化２０】



【０５０３】

特定の実施形態において、構造式（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、（ＩＶｃ）又は（ＩＶｄ）を含むＡＤＣリンカーは、酸性培地への曝露によって切断可能なカーボネート部分をさらに含む。特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、酸素を介して、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤に結合される。

【０５０４】

６．９．２．２．非切断性リンカー

切断性ＡＤＣリンカーは、いくつかの利点を提供し得るが、本開示のＡＤＣを含むＡＤＣリンカーは、切断可能である必要はない。非切断性ＡＤＣリンカーでは、薬物の放出は

、原形質といくつかの細胞質画分との間の特性の差に依存しない。薬物の放出は、抗原媒介性エンドサイトーシス及びリソソーム画分への送達によってＡＤＣが取り込まれ、ここで、ＴＢＭは、細胞内タンパク質分解によってアミノ酸のレベルまで分解された後に起こると仮定される。このプロセスは、薬物、ＡＤＣリンカー及びＡＤＣリンカーが共有結合されたアミノ酸残基によって形成される薬物誘導体を放出する。非切断性ＡＤＣリンカーとのコンジュゲートからのアミノ酸薬物代謝産物は、切断性ＡＤＣリンカーとのコンジュゲートと比較してより親水性であり、一般に、膜透過性がより低く、それによりバイスタンダー効果が低く、非特異的毒性が低くなる。一般に、非切断性ＡＤＣリンカーを有するＡＤＣは、切断性ＡＤＣリンカーを有するＡＤＣより高い、循環中の安定性を有する。非切断性ＡＤＣリンカーは、アルキレン鎖であり得るか、又は例えばポリアルキレングリコールポリマー、アミドポリマーに基づくなど、ポリマーの性質であり得るか、又はアルキレン鎖、ポリアルキレングリコール及び／若しくはアミドポリマーのセグメントを含み得る。

【０５０５】

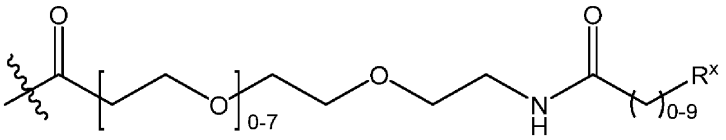
薬物をＴＢＭに連結するのに使用される様々な非切断性ＡＤＣリンカーが記載されている。それぞれ参照により本明細書に援用されるＪｅｆｆｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，２００６，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１７；８３１－８４０；Ｊｅｆｆｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，２００７，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１７：２２７８－２２８０；及びＪｉａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２００５，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２７：１１２５４－１１２５５を参照されたい。これらのＡＤＣリンカーの全てが本開示のＡＤＣに含まれ得る。

【０５０６】

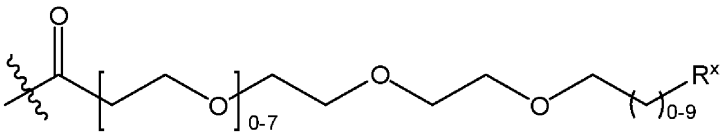
特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、インビボで切断不可能である、例えば構造式（ＶＩａ）、（ＶＩｂ）、（ＶＩｃ）又は（ＶＩｄ）で表されるＡＤＣリンカー（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含む）

【化２１】

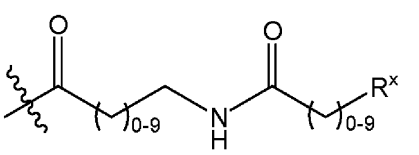
(VIa)



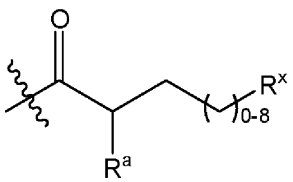
(VIb)



(VIc)



(VId)



又はその塩であり、式中、Ｒ^{a}が水素、アルキル、スルホネート及びメチルスルホネートから選択され；Ｒ^{x}が、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合することが可能な官能基を含む部分であり；

【化２２】

が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤へのＡＤＣリンカーの結合点を表す。

【０５０７】

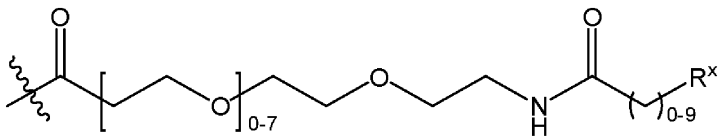
本開示のＡＤＣに含まれ得る構造式（ＶＩａ）～（ＶＩｄ）で表されるＡＤＣリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるＡＤＣリンカーが挙げられる（示されるように、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣリンカーをＴＢＭに共有結合するのに好適な基を含み、

【化２３】

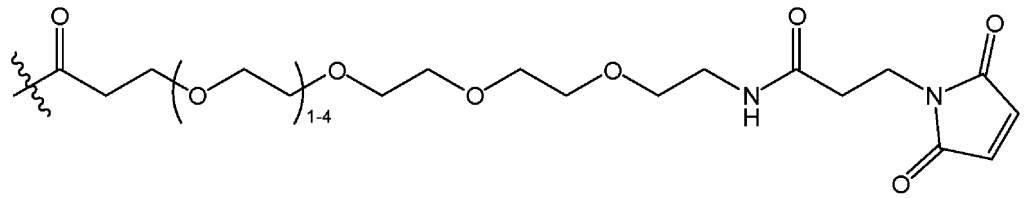
が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤への結合点を表す）。

【化２４】

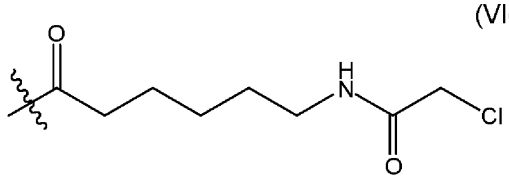
(VIa)



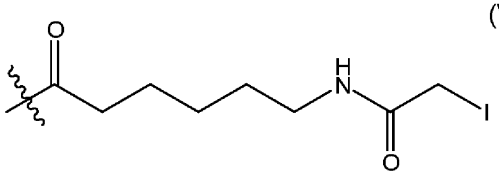
(VIa.1)



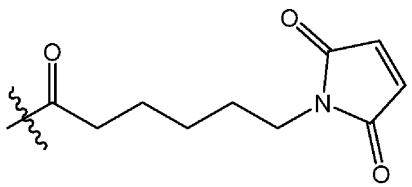
(VIc.1)



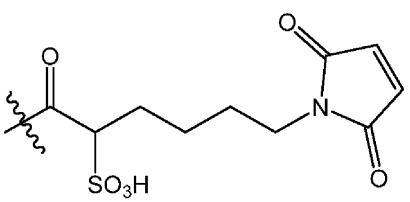
(VIc.2)



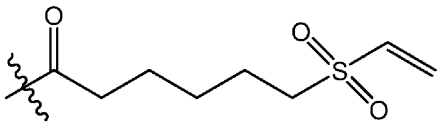
(VId.1)



(VId.2)



(VId.3)



【０５０８】

６．９．２．３．リンカーをＴＢＭに結合するのに使用される基

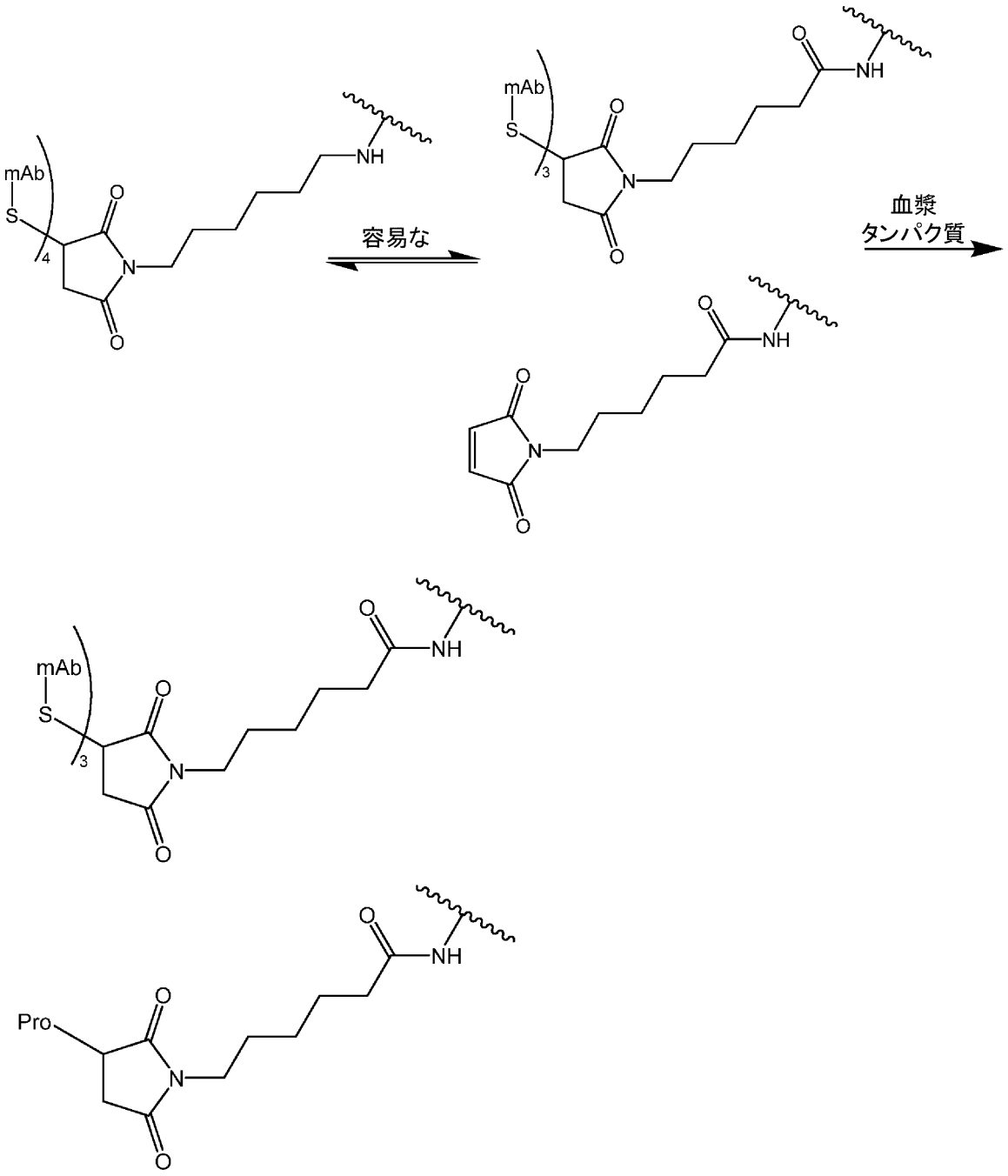
様々な基を用いて、ＡＤＣリンカー－薬物シントンをＴＢＭに結合してＡＤＣを得ることができる。結合基は、性質が求電子性であり得、マレイミド基、活性化ジスルフィド、ＮＨＳエステル及びＨＯＢｔエステルなどの活性エステル、ハロホルメート、酸ハロゲン化物、ハロアセトアミドなどのアルキル及びベンジルハロゲン化物が挙げられる。後述されるように、本開示に従って使用され得る「自己安定化」マレイミド及び「架橋ジスルフィド」に関連する新興の技術もある。使用される具体的な基は、部分的にＴＢＭへの結合部位に依存する。

【０５０９】

ＴＢＭコンジュゲーション条件下で自発的に加水分解して、向上した安定性を有するＡＤＣ種を生じる「自己安定化」マレイミド基の一例が以下の概略図に示される。米国特許出願公開第２０１３０３０９２５６　Ａ１号明細書；Ｌｙｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ　ｏｎｌｉｎｅ，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ．２９６８も参照されたい。

【化２５】

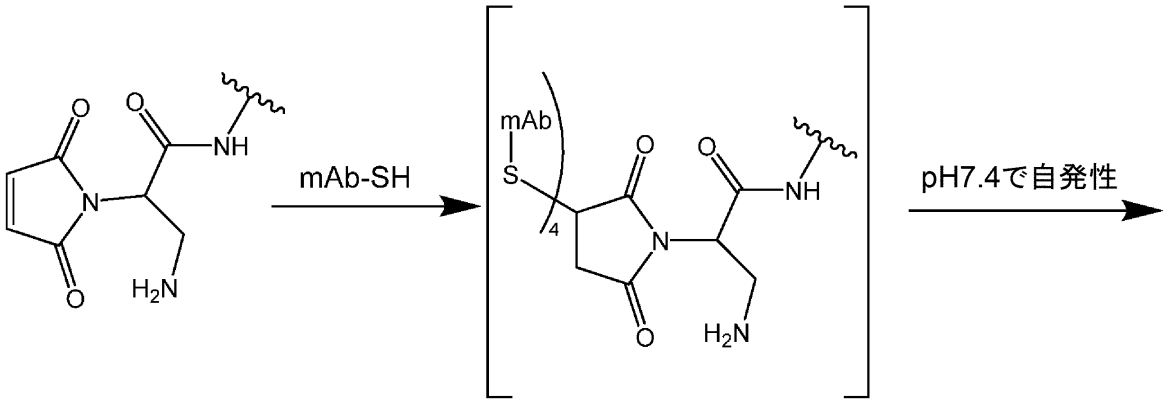
通常のシステム：



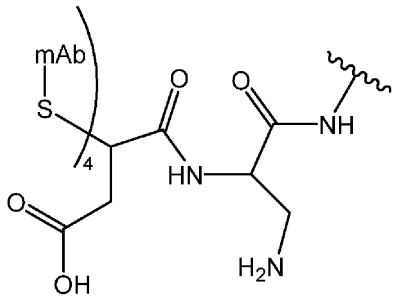
時間とともに「DAR損失」をもたらす

【化２６】

SGN MalDPR（マレイミドジプロピルアミノ）システム：



米国特許出願公開第20130309256A1号

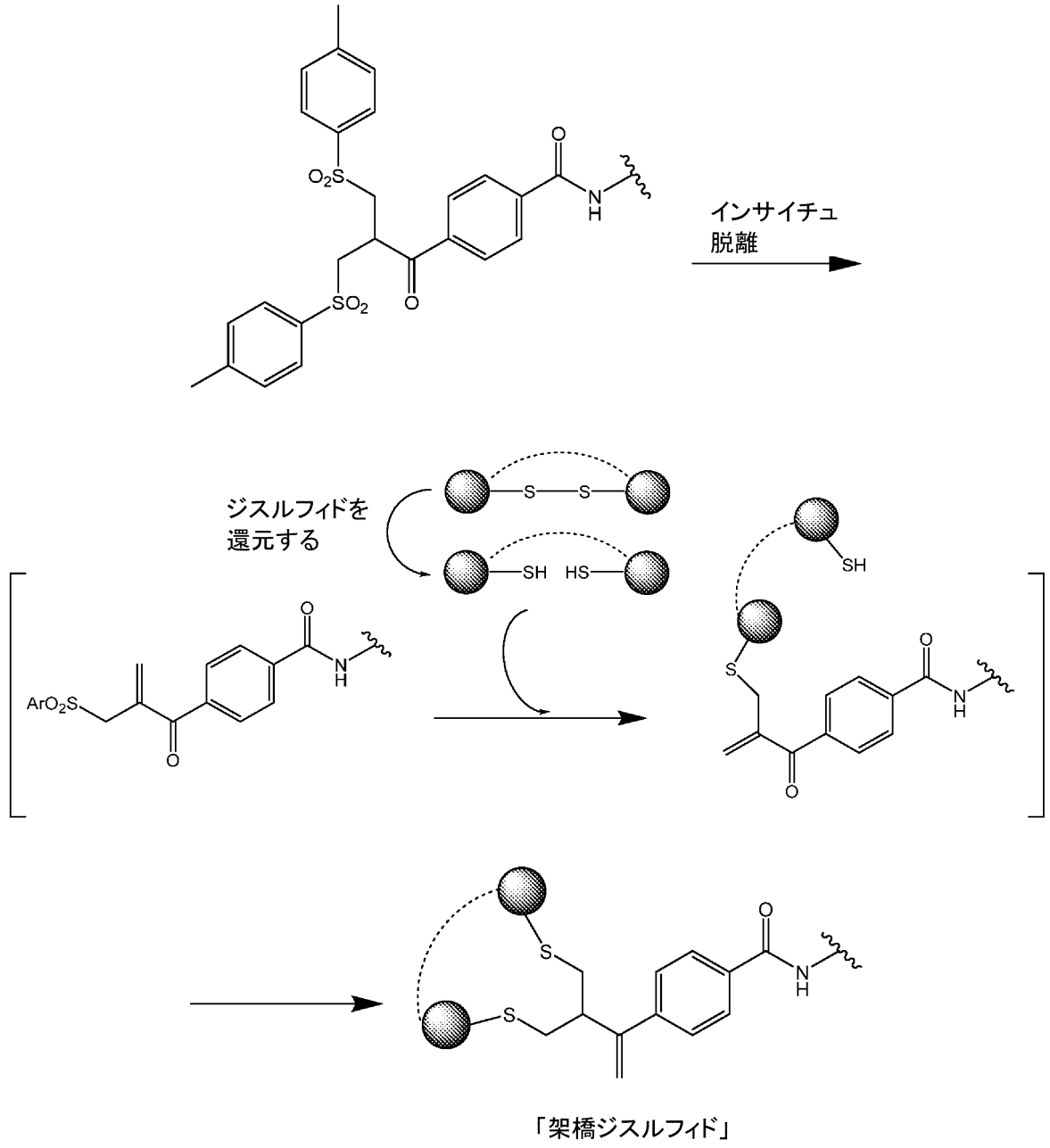


血漿中で安定している
（上に示される
レトロヘテロマイケル反応が
ゆっくりである）

【０５１０】

Ｐｏｌｙｔｈｅｒｉｃｓは、天然ヒンジジスルフィド結合の還元から誘導される対のスルフヒドリル基を架橋するための方法を開示している。Ｂａｄｅｓｃｕ ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．２５：１１２４－１１３６を参照されたい。反応が以下の概略図に示される。この方法の利点は、ＩｇＧの完全な還元（４対のスルフヒドリルを生じる）と、それに続く４当量のアルキル化剤との反応により、富化されたＤＡＲ４ ＡＤＣを合成する能力である。「架橋ジスルフィド」を含むＡＤＣは、増大した安定性を有するとも考えられている。

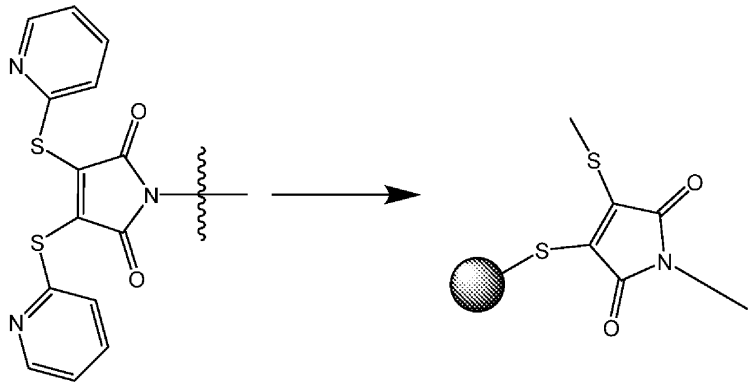
【化２７】



【０５１１】

同様に、以下に示されるように、対のスルフヒドリル基を架橋することが可能なマレイミド誘導体（１、下記）も開発された。国際公開第２０１３／０８５９２５号パンフレットを参照されたい。

【化２８】



【０５１２】

６．９．２．４．ＡＤＣリンカー選択の考察

当業者によって公知であるように、特定のＡＤＣのために選択されるＡＤＣリンカーは、ＴＢＭへの結合部位（例えば、ｌｙｓ、ｃｙｓ又は他のアミノ酸残基）、薬物ファーマコフォアの構造的制約及び薬物の親油性を含むが、これらに限定されない様々な要因によって影響され得る。ＡＤＣのために選択される特定のＡＤＣリンカーは、特定のＴＢＭ／薬物の組合せのためにこれらの異なる要因の平衡を保とうとするものであるべきである。ＡＤＣにおけるＡＤＣリンカーの選択によって影響される要因の概説については、Ｎｏｌｔｉｎｇ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｌｉｎｋｅｒ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ”，Ｉｎ：Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．１０４５，ｐｐ．７１－１００，Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ（Ｅｄ．），Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ＆Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｍｅｄｉｃａ，ＬＬＣ，２０１３を参照されたい。

【０５１３】

例えば、ＡＤＣは、抗原陽性腫瘍細胞の近くに存在するバイスタンダー抗原陰性細胞を死滅させることが観察されている。ＡＤＣによるバイスタンダー細胞死滅の機構は、ＡＤＣの細胞内プロセシング中に形成された代謝産物が役割を果たし得ることを示している。抗原陽性細胞中でのＡＤＣの代謝によって生成された中性の細胞傷害性代謝産物は、バイスタンダー細胞死滅において役割を果たすようである一方、荷電代謝産物は、膜を通して培地中に拡散するのが防止され得るため、バイスタンダー死滅に影響を与えることができない。特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣの細胞内代謝産物によって引き起こされるバイスタンダー死滅効果を弱めるように選択される。特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、バイスタンダー死滅効果を増加させるように選択される。

【０５１４】

ＡＤＣリンカーの特性は、使用及び／又は貯蔵の条件下でのＡＤＣの凝集にも影響を与え得る。典型的に、文献において報告されるＡＤＣは、１抗体分子当たり３～４つ以下の薬物分子を含有する（例えば、Ｃｈａｒｉ，２００８，Ａｃｃ Ｃｈｅｍ Ｒｅｓ ４１：９８－１０７を参照されたい）。より高い薬物対抗体比（「ＤＡＲ」）を得る試みは、特に薬物及びＡＤＣリンカーの両方が疎水性である場合、ＡＤＣの凝集により失敗することが多かった（Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ４５：４３３６－４３４３；Ｈｏｌｌａｎｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００８，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ １９：３５８－３６１；Ｂｕｒｋｅ ｅｔ ａｌ．，２００９ Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ ２０：１２４２－１２５０）。多くの場合、３～４より高いＤＡＲは、効力を高める手段として有益であり得る。細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤が疎水性の性質である場合、特に３～４より大きいＤＡＲＳが所望される場合、ＡＤＣ凝集を低減する手段として比較的親水性のＡＤＣリンカーを選択することが望ましいであろう。したがって、特定の実施形態において、ＡＤＣリンカーは、貯蔵及び／又は使用中に

ＡＤＣの凝集を低減する化学部分を組み込む。ＡＤＣリンカーは、ＡＤＣの凝集を低減するために、荷電基又は生理的ｐＨで荷電される基などの極性又は親水性基を組み込み得る。例えば、ＡＤＣリンカーは、塩などの荷電基又は生理的ｐＨで例えばカルボキシレートを脱プロトン化するか若しくは例えばアミンをプロトン化する基を組み込み得る。

【０５１５】

多くの細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤をＴＢＭに連結するのに使用され得る、２０もの高いＤＡＲを生じることが報告されている例示的な多価ＡＤＣリンカーが国際公開第２００９／０７３４４５号パンフレット；国際公開第２０１０／０６８７９５号パンフレット；国際公開第２０１０／１３８７１９号パンフレット；国際公開第２０１１／１２００５３号パンフレット；国際公開第２０１１／１７１０２０号パンフレット；国際公開第２０１３／０９６９０１号パンフレット；国際公開第２０１４／００８３７５号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３３７９号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３３９４号パンフレット；国際公開第２０１４／０９３６４０号パンフレットに記載されており、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

【０５１６】

特定の実施形態において、貯蔵又は使用中のＡＤＣの凝集は、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）によって決定した際、約１０％未満である。特定の実施形態において、貯蔵又は使用中のＡＤＣの凝集は、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）によって決定した際、１０％未満、例えば約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、約１％未満、約０．５％未満、約０．１％未満又はさらに低い。

【０５１７】

６．９．３．ＡＤＣを作製する方法

本開示のＡＤＣは、周知の化学を用いて合成され得る。選択される化学は、特に、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の同一性、ＡＤＣリンカー及びＡＤＣリンカーをＴＢＭに結合するのに使用される基に依存する。一般に、式（Ｉ）で表されるＡＤＣは、以下のスキーム：

$$D-L-R^{x}+Ab-R^{y}\rightarrow [D-L-XY]_{n}-Ab \quad (I)$$

に従って調製され得、式中、Ｄ、Ｌ、Ａｂ、ＸＹ及びｎが前に定義されるとおりであり、R^{x}及びR^{y}が、上述されるように、互いに共有結合を形成することが可能な相補的な基を表す。

【０５１８】

基R^{x}及びR^{y}の同一性は、シントン$D-L-R^{x}$をＴＢＭに連結するのに使用される化学に依存する。一般に、使用される化学は、ＴＢＭの完全性、例えばその標的に結合するその能力を変化させてはならない。好ましくは、コンジュゲートされた抗体の結合特性は、非コンジュゲートＴＢＭのものと酷似することになる。分子を生体分子、特に免疫グロブリン（その構成要素が典型的に本開示のＴＢＭの構成単位である）にコンジュゲートするための様々な化学及び技術が周知である。例えば、Ａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｏｆ Ｄｒｕｇｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ”，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｒｅｉｓｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．Ｅｄｓ．，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，１９８５；Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，“Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ”，ｉｎ：Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｅｄｓ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，２ｎｄ Ｅｄ．１９８７；Ｔｈｏｒｐｅ，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ”，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｐｉｎｃｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，１９８５；“Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎ Ｃａ

ｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ”，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂａｌｄｗｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５；Ｔｈｏｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，１９８２，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．６２：１１９－５８；ＰＣＴ公報国際公開第８９／１２６２４号パンフレットを参照されたい。これらの化学のいずれかは、シントンをＴＢＭに連結するのに使用され得る。

【０５１９】

シントンを利用可能なリジン残基に連結するのに有用ないくつかの官能基R^x及び化学が公知であり、例として、限定はされないが、ＮＨＳ－エステル及びイソチオシアネートが挙げられる。

【０５２０】

シントンをシステイン残基の利用可能な遊離スルフヒドリル基に連結するのに有用ないくつかの官能基R^x及び化学が公知であり、例として、限定はされないが、ハロアセチル及びマレイミドが挙げられる。

【０５２１】

しかしながら、コンジュゲーション化学は、利用可能な側鎖基に限定されない。アミンなどの側鎖は、適切な小分子をアミンに連結することにより、ヒドロキシルなどの他の有用な基に転化され得る。この手法を用いて、多官能性小分子を、ＴＢＭの利用可能なアミノ酸残基の側鎖にコンジュゲートすることにより、抗体上の利用可能な連結部位の数を増加させることができる。次に、シントンをこれらの「転化された」官能基に共有結合するのに好適な官能基R^xがシントンに含まれる。

【０５２２】

ＴＢＭは、コンジュゲーションのためのアミノ酸残基を含むようにも操作され得る。ＡＤＣに関連して薬物をコンジュゲートするのに有用な遺伝的にコードされていないアミノ酸残基を含むようにＴＢＭを操作するための手法は、シントンをコードされていないアミノ酸に連結するのに有用な化学及び官能基と同様に、Ａｘｕｐ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０９（４０）：１６１０１－１６１０６によって記載されている。

【０５２３】

典型的に、シントンは、例えば、利用可能なリジン残基の第一級アミノ基又は利用可能なシステイン残基のスルフヒドリル基を含む、ＴＢＭのアミノ酸残基の側鎖に連結される。遊離スルフヒドリル基は、鎖間ジスルフィド結合を還元することによって得ることができる。

【０５２４】

R^yがスルフヒドリル基である連結のために（例えば、R^xがマレイミドである場合）、ＴＢＭは、一般に、まず完全に又は部分的に還元されて、システイン残基間の鎖間ジスルフィド架橋を切断する。

【０５２５】

ジスルフィド架橋に関与しないシステイン残基は、１つ以上のコドンの修飾によってＴＢＭ中に操作され得る。これらの不対システインを還元することにより、コンジュゲーションに好適なスルフヒドリル基が生じる。操作されたシステインを組み込むのに好ましい位置としては、例として、限定はされないが、ヒトＩｇG_1重鎖上の位置Ｓ１１２Ｃ、Ｓ１１３Ｃ、Ａ１１４Ｃ、Ｓ１１５Ｃ、Ａ１７６Ｃ、５１８０Ｃ、Ｓ２５２Ｃ、Ｖ２８６Ｃ、Ｖ２９２Ｃ、Ｓ３５７Ｃ、Ａ３５９Ｃ、Ｓ３９８Ｃ、Ｓ４２８Ｃ（Ｋａｂａｔ番号付け）及びヒトＩｇ κ軽鎖上の位置Ｖ１１０Ｃ、Ｓ１１４Ｃ、Ｓ１２１Ｃ、Ｓ１２７Ｃ、Ｓ１６８Ｃ、Ｖ２０５Ｃ（Ｋａｂａｔ番号付け）が挙げられる（例えば、米国特許第７，５２１，５４１号明細書、米国特許第７，８５５，２７５号明細書及び米国特許第８，４５５，６２２号明細書を参照されたい）。

【０５２６】

当業者によって理解されるように、ＴＢＭ分子に連結される細胞傷害性及び／又は細胞

増殖抑制性薬剤の数は、ＡＤＣの集合が不均一な性質であり得るように変化し得、ここで、１つの連結された薬剤を含むＴＢＭもあれば、２つ、３つなどを含むものもある（及び含まないものもある）。不均一度は、特に、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を連結するのに使用される化学に依存する。例えば、ＴＢＭが還元されて、結合のためのスルフヒドリル基を生じる場合、１分子当たり０、２、４、６又は８つの連結された薬剤を有するＴＢＭの不均一な混合物が生成されることが多い。さらに、結合化合物のモル比を限定することにより、１分子当たり０、１、２、３、４、５、６、７又は８つの連結された薬剤を有するＴＢＭが生成されることが多い。したがって、状況に応じて、規定の薬物ＴＢＭ比（ＤＴＲ）がＴＢＭの集合の平均であり得ることが理解されるであろう。例えば、「ＤＴＲ４」は、特定のＤＴＲピークを単離するための精製に供されておらず、１つのＴＢＭ当たり異なる数の細胞増殖抑制性薬剤及び／又は細胞傷害性薬剤（例えば、１つのＴＢＭ当たり０、２、４、６、８つの薬剤）が結合されたＡＤＣ分子の不均一な混合物を含み得るが、４の平均薬物対ＴＢＭ比を有するＡＤＣ製剤を指し得る。同様に、ある実施形態において、「ＤＴＲ２」は、平均薬物対ＴＢＭ比が２である不均一なＡＤＣ製剤を指す。

【０５２７】

富化された製剤が所望される場合、規定の数の連結された細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を有するＴＢＭは、不均一な混合物の精製により、例えばカラムクロマトグラフィー、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィーによって得ることができる。

【０５２８】

純度は、当該技術分野において公知であるように、様々な方法によって評価され得る。具体例として、ＡＤＣ製剤がＨＰＬＣ又は他のクロマトグラフィーによって分析され得、純度は、得られるピークの曲線下の面積を分析することによって評価され得る。

【０５２９】

６．１０．製剤

本開示は、複数のＴＢＭ及び／又は複数のＴＢＭコンジュゲート、例えば少なくとも１００、少なくとも１，０００、少なくとも１０，０００又は少なくとも１００，０００個のＴＢＭ及び／又はＴＢＭコンジュゲートを含む製剤を提供する。製剤は、例えば、ＴＢＭ分子及び富化又は精製されたＴＢＭ分子の組成物（例えば、細胞培養上清から分画又は精製されたＴＢＭ）を含む細胞培養上清を含む。

【０５３０】

製剤は、例えば、複数のＴＢＭ又はコンジュゲートを含むことができ、ここで、製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％（例えば、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％）が同じ一次アミノ酸配列を有する。様々な実施形態において、製剤中の三重特異性分子の５０％～９９％が同じ一次アミノ酸配列を有する（例えば、５０％～９５％、５０％～８０％、５０％～７０％、６０％～９５％、６０％～８０％、６０％～７０％、７０％～９５％、７０％～８０％、８０％～９５％、９５％～９９％又は上記の値のいずれか２つによって境界付けられる任意の範囲）。

【０５３１】

ある実施形態において、製剤中の三重特異性分子の大部分が同じ鎖間架橋を有する（例えば、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又は少なくとも９９％）。本明細書において使用される際、「鎖間架橋」は、２つの直鎖状ポリペプチド鎖間の架橋、例えばジスルフィド架橋によって生成される架橋を指す。様々な実施形態において、製剤中の三重特異性分子の５０％～９９％が同じ鎖間架橋を有する（例えば、５０％～９５％、５０％～８０％、５０％～７０％、６０％～９５％、６０％～８０％、６０％～７０％、７０％～９５％、７０％～８０％、８０％～９５％、９５％～９９％又は上記の値のいずれか２つによって境界付けられる任意の範囲）。

【０５３２】

ある実施形態において、製剤中の三重特異性分子の大部分が同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する（例えば、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％又は少なくとも９９％）。様々な実施形態において、製剤中の三重特異性分子の５０％～９９％が同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する（例えば、５０％～９５％、５０％～８０％、５０％～７０％、６０％～９５％、６０％～８０％、６０％～７０％、７０％～９５％、７０％～８０％、８０％～９５％、９５％～９９％又は上記の値のいずれか２つによって境界付けられる任意の範囲）。

【０５３３】

６．１１．医薬組成物

本開示のＴＢＭ（並びにそれらのコンジュゲート；本開示におけるＴＢＭへの言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、ＡＤＣなどのＴＢＭを含むコンジュゲートも指す）は、例えば、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を含有する、ＴＢＭを含む医薬組成物として製剤化され得る。本開示のＴＢＭを含む医薬又は滅菌組成物を調製するために、ＴＢＭ製剤は、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わされ得る。

【０５３４】

例えば、ＴＢＭの製剤は、ＴＢＭを生理学的に許容される担体、賦形剤又は安定剤と、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、ローション又は懸濁液の形態で混合することによって調製され得る（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．；Ｇｅｎｎａｒｏ，２０００，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．；Ａｖｉｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９９３，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９９０，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９９０，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｗｅｉｎｅｒ ａｎｄ Ｋｏｔｋｏｓｋｉｅ，２０００，Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．を参照されたい）。

【０５３５】

ＴＢＭのための投与計画の選択は、ＴＢＭの血清又は組織代謝回転速度、症状のレベル、ＴＢＭの免疫原性及び標的細胞の接近可能性を含むいくつかの要因に依存する。特定の実施形態において、投与計画は、副作用の許容レベルと合致して、対象に送達されるＴＢＭの量を最大にする。したがって、送達されるＴＢＭの量は、部分的に、具体的なＴＢＭ及び治療される病態の重症度に依存する。抗体及び小分子の適切な用量を選択する際の指針が利用可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ，１９９６，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（ｅｄ．），１９９１，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．；Ｂａｃｈ（ｅｄ．），１９９３，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．；Ｂａｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ

．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２を参照されたい）。

【０５３６】

適切な用量の決定は、例えば、治療に影響を与えることが当該技術分野において知られている若しくは疑われているか又は治療に影響を与えることが予測されるパラメータ又は要因を用いて、臨床医によってなされる。一般に、投与は、至適用量よりいくらか少ない量から開始し、その後、負の副作用と比べて所望の又は最適な効果が得られるまで少しずつ増加される。重要な診断尺度は、例えば、炎症の症状の尺度又は産生される炎症性サイトカインのレベルを含む。

【０５３７】

本開示の医薬組成物におけるＴＢＭの実際の投与量レベルは、対象に有害でなく、特定の対象、組成物及び投与方法について所望の治療反応を達成するのに有効なＴＢＭの量を得るように変化され得る。選択された投与量レベルは、特定のＴＢＭの活性、投与経路、投与の時期、用いられる特定のＴＢＭの排せつ速度、治療の期間、用いられる特定のＴＢＭと併用される他の薬剤（例えば、治療用薬剤若しくは化合物などの活性薬剤及び／又は担体として使用される不活性材料）、治療される対象の年齢、性別、体重、病態、全体的な健康及び過去の病歴及び医療分野において公知の同様の要因を含む様々な薬物動態学的要因に依存する。

【０５３８】

本開示のＴＢＭを含む組成物は、持続注入により又は例えば１日、１週間若しくは週に１～７回の間隔での投与により提供され得る。投与は、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、直腸、筋肉内、脳内に又は吸入によって提供され得る。特定の投与プロトコルは、顕著な望ましくない副作用を回避する最大容量又は投与頻度を含むものである。

【０５３９】

特定の対象のための有効量は、治療される病態、対象の健康全般、投与の方法、経路及び用量並びに副作用の重症度などの要因に応じて変化し得る（例えば、Ｍａｙｎａｒｄ，ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ ＳＯＰｓ ｆｏｒ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．；Ｄｅｎｔ（２００１）Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｕｒｃｈ Ｐｕｂｌ．，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫを参照されたい）。

【０５４０】

投与経路は、例えば、局所若しくは皮膚適用、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内への注射若しくは注入により、又は持続放出系若しくはインプラントにより行われ得る（例えば、Ｓｉｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：５４７－５５６；Ｌａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８１，Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７；Ｌａｎｇｅｒ，１９８２，Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５；Ｅｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８－３６９２；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４０３０－４０３４；米国特許第６，３５０，４６６号明細書及び同第６，３１６，０２４号明細書を参照されたい）。必要に応じて、組成物は、可溶化剤及び注射の部位における疼痛を軽減するためのリドカインなどの局所麻酔薬も含み得る。さらに、経肺投与も、例えば、吸入器又は噴霧器及びエアロゾル化剤を含む製剤の使用によって用いられ得る。例えば、それぞれ全体が参照により本明細書に援用される米国特許第６，０１９，９６８号明細書、同第５，９８５，３２０号明細書、同第５，９８５，３０９号明細書、同第５，９３４，２７２号明細書、同第５，８７４，０６４号明細書、同第５，８５５，９１３号明細書、

同第５，２９０，５４０号明細書及び同第４，８８０，０７８号明細書；並びにＰＣＴ公開番号国際公開第９２／１９２４４号パンフレット、国際公開第９７／３２５７２号パンフレット、国際公開第９７／４４０１３号パンフレット、国際公開第９８／３１３４６号パンフレット及び国際公開第９９／６６９０３号パンフレットを参照されたい。

【０５４１】

本開示の組成物は、当該技術分野において公知の様々な方法の１つ以上を用いて、１つ以上の投与経路によっても投与され得る。当業者によって理解されるように、投与の経路及び／又は方法は、所望の結果に応じて変化する。ＴＢＭの投与の選択された経路としては、例えば、注射又は注入による静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄又は他の一般的な投与経路が挙げられる。一般的な投与は、通常、注射による腸内及び局所投与以外の投与方法を表し得、限定はされないが、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、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。代わりに、本開示の組成物は、局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、経膣的、直腸内、舌下又は局所などの非一般的経路によって投与され得る。一実施形態において、ＴＢＭは、注入によって投与される。別の実施形態において、本開示の多重特異性エピトープ結合タンパク質は、皮下投与される。

【０５４２】

ＴＢＭが、制御放出又は持続放出系において投与される場合、ポンプが制御又は持続放出を行うのに使用され得る（Ｌａｎｇｅｒ、上記；Ｓｅｆｔｏｎ，１９８７，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７；Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４を参照されたい）。ポリマー材料が本開示の治療法の制御又は持続放出を行うのに使用され得る（例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ（ｅｄｓ．），Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４）；Ｒａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｐｅｐｐａｓ，１９８３，Ｊ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１を参照されたい；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０；Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１；Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５も参照されたい）；米国特許第５，６７９，３７７号明細書；米国特許第５，９１６，５９７号明細書；米国特許第５，９１２，０１５号明細書；米国特許第５，９８９，４６３号明細書；米国特許第５，１２８，３２６号明細書；ＰＣＴ公開番号国際公開第９９／１５１５４号パンフレット；及びＰＣＴ公開番号国際公開第９９／２０２５３号パンフレットも参照されたい。持続放出製剤に使用されるポリマーの例としては、限定はされないが、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）、ポリ（メタクリル酸）、ポリグリコリド（ＰＬＧ）、ポリ無水物、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）及びポリオルトエステルが挙げられる。一実施形態において、持続放出製剤に使用されるポリマーは、不活性であり、浸出可能な不純物を含まず、貯蔵中に安定しており、滅菌され、生分解性である。制御又は持続放出系は、予防又は治療標的の近くに配置され得、したがって全身投与量のごく一部を必要とする（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，ｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ、上記、ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４）を参照されたい）。

【０５４３】

制御放出系は、Ｌａｎｇｅｒによる概説において説明される（１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３）。当業者に公知の任意の技術は、本開示の１つ以上のＴＢＭを含む持続放出製剤を製造するのに使用され得る。例えば、それぞれ全体が参照により本明細書に援用される米国特許第４，５２６，９３８号明細書、ＰＣＴ公報国際公開第９１／０５５４８号パンフレット、ＰＣＴ公報国際公開第９６／２０６９８号パンフレット、Ｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９６，Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ＆Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３９：１７９－１８９、Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９５，ＰＤＡ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ＆Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ５０：３７２－３９７、Ｃｌｅｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｐｒｏ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：８５３－８５４及びＬａｍ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：７５９－７６０を参照されたい。

【０５４４】

ＴＢＭが局所投与される場合、それらは、軟膏剤、クリーム、経皮パッチ、ローション、ジェル、シャンプー、スプレー、エアゾール、液剤、乳剤の形態又は当業者に周知の他の形態で製剤化され得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，１９ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．（１９９５）を参照されたい。スプレー不可能な局所剤形では、局所適用と適合し、且つ場合により水よりも高い動的粘度を有する担体又は１つ以上の賦形剤を含む粘性～半固体又は固体形態が典型的に用いられる。好適な製剤としては、限定はされないが、液剤、懸濁液、乳剤、クリーム、軟膏剤、粉末、塗布薬、軟膏などが挙げられ、これらは、必要に応じて、滅菌されるか、又は例えば浸透圧などの様々な特性に影響を与えるために、補助剤（例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、緩衝液又はその塩）と混合される。他の好適な局所剤形としては、スプレー可能なエアゾール製剤が挙げられ、ここで、場合により、固体又は液体不活性担体と組み合わされた有効成分は、加圧された揮発性物質（例えば、フロンなどのガス状噴射剤）との混合物中において又はスクイーズボトル中に包装される。湿潤剤又は保湿剤も必要に応じて医薬組成物及び剤形に加えられ得る。このようなさらなる成分の例は、当該技術分野において周知である。

【０５４５】

ＴＢＭを含む組成物が鼻腔内投与される場合、ＴＢＭは、エアゾール形態、スプレー、ミスト又は滴剤の形態で製剤化され得る。特に、本開示に係る使用のための予防又は治療剤は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適なガス）の使用とともに、加圧パック又は噴霧器からのエアゾールスプレー製剤の形態で好都合に送達され得る。加圧されたエアゾールの場合、投与量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定され得る。化合物の粉末混合物及びラクトース又はデンプンなど好適な粉末基剤を含有する、吸入器又は注入器中で使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンから構成される）が製剤化され得る。

【０５４６】

本開示のＴＢＭは、以下の第６．１３節に記載されるように、併用治療計画において投与され得る。

【０５４７】

特定の実施形態において、ＴＢＭは、インビボでの適切な分配を確実にするように製剤化され得る。例えば、血液脳関門（ＢＢＢ）は、多くの高度に親水性の化合物を除外する。本開示の治療用化合物がＢＢＢを越えることを確実にするために（必要に応じて）、それらは、例えば、リポソーム中で製剤化され得る。リポソームを製造する方法については、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号明細書；同第５，３７４，５４８号明細書；及び同第５，３９９，３３１号明細書を参照されたい。リポソームは、特定の細胞又は器官中に選択的に輸送されて、それにより標的化された薬物送達を促進する１つ以上の部分

を含み得る（例えば、Ｒａｎａｄｅ，１９８９，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２９：６８５を参照されたい）。例示的な標的化部分としては、フォレート又はビオチン（例えば、Ｌｏｗらに付与された米国特許第５，４１６，０１６号明細書を参照されたい）；マンノシド（Ｕｍｅｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１５３：１０３８）；抗体（Ｂｌｏｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９５，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３５７：１４０；Ｏｗａｉｓ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．３９：１８０）；界面活性剤プロテインＡ受容体（Ｂｒｉｓｃｏｅ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１２３３：１３４）；ｐ １２０（Ｓｃｈｒｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９：９０９０）が挙げられ；Ｋｅｉｎａｎｅｎ ａｎｄ Ｌａｕｋｋａｎｅｎ，１９９４，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３４６：１２３；Ｋｉｌｌｉｏｎ ａｎｄ Ｆｉｄｌｅｒ，１９９４，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４：２７３も参照されたい。

【０５４８】

例えば、以下の第６．１３節に記載されるように、併用治療に使用される場合、本開示のＴＢＭ及び１つ以上のさらなる薬剤は、同じ医薬組成物中で対象に投与され得る。代わりに、ＴＢＭ及び併用治療のさらなる薬剤は、別個の医薬組成物中で対象に同時に投与され得る。

【０５４９】

本明細書に記載される治療方法は、「コンパニオン診断」試験を行うことをさらに含み得、それにより、本開示のＴＢＭによる治療のための候補である対象に由来する試料は、ＡＢＭ３によって標的にされるＴＡＡの発現について試験される。コンパニオン診断試験は、本開示のＴＢＭによる治療を開始する前及び／又はＴＢＭ治療に対する対象の継続的な適合性を監視するために、本開示のＴＢＭによる治療計画中に行われ得る。コンパニオン診断に使用される薬剤は、ＴＢＭそれ自体又は別の診断薬、例えばＴＡＡ ＲＮＡを検出するためにＡＢＭ３又は核酸プローブによって認識されるＴＡＡに対して標識された単一特異性抗体であり得る。コンパニオン診断アッセイにおいて試験され得る試料は、ＴＢＭによって標的にされる細胞が存在し得る任意の試料、例えば腫瘍（例えば、固形腫瘍）生検からのリンパ液、便、尿、血液又は循環腫瘍細胞を含有し得る任意の他の体液であり得る。

【０５５０】

６．１２．治療適応症

本開示のＴＢＭは、ＴＡＡを発現する任意の増殖性疾患（例えば、癌）の治療に使用され得る。特定の実施形態において、癌は、ＨＥＲ２＋癌、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、有毛細胞白血病、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、ＮＵＴ遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌及び副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、

脊髄腫瘍、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌並びにウィルムス腫瘍である。

【０５５１】

以下の表１４は、特定のＴＡＡを標的にするＴＢＭを使用することができる例示的な適応症を示す。

【０５５２】

【表８４】

表 14
腫瘍関連抗原適応症の例

標的	例示的な適応症
ADRB3	ユーイング肉腫
ALK	NSCLC、ALCL、IMT、神経芽細胞腫
B7H3	黒色腫、骨肉腫、白血病、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、大腸癌
BCMA	多発性骨髄腫、白血病（*例えば*, 急性リンパ性白血病（「ALL」）、急性骨髄性白血病（「AML」）、慢性リンパ性白血病（「CLL」）、慢性骨髄性白血病（「CML」）及び有毛細胞白血病（「HCL」））; リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（「DLBCL」）を含む非ホジキンリンパ腫）
カドヘリン 17	胃癌、膵臓癌、及び大腸腺癌
CAIX	腎明細胞癌、低酸素性固形腫瘍、頭頸部扁平上皮癌
CD123	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。好ましい実施形態において、適応症は AML である。
CD171	神経芽細胞腫、傍神経節腫
CD179a	Ｂ細胞悪性腫瘍
CD19	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。
CD20	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。
CD22	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫; 肺癌
CD24	卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、非小細胞癌
CD30	未分化大細胞リンパ腫、胎児性癌、ホジキンリンパ腫
CD32b	Ｂ細胞悪性腫瘍、胃癌、膵臓癌、食道癌、膠芽細胞腫、乳癌、大腸癌
CD33	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。好ましい実施形態において、適応症は AML である。

【０５５３】

【表８５】

表 14
腫瘍関連抗原適応症の例

標的	例示的な適応症
CD38	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫
CD44v6	結腸癌、頭頸部小細胞癌
CD97	B 細胞悪性腫瘍、胃癌、膵臓癌、食道癌、膠芽細胞腫、乳癌、大腸癌
CEA	大腸癌、胃癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、甲状腺髄様癌
CLDN6	卵巣癌、乳癌、肺癌
CLL-1	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。好ましい実施形態において、適応症は AML である。
CS1	多発性骨髄腫
EGFR	肺扁平上皮癌、肛門癌、膠芽細胞腫、頭頸部の上皮性腫瘍、結腸癌
EGFRvIII	膠芽細胞腫
EPCAM	消化器癌、大腸癌
EphA2	カポジ肉腫、膠芽細胞腫、固形腫瘍、神経膠腫
エフリン B2	甲状腺癌、乳癌、悪性黒色腫
ERBB2 (Her2/neu)	乳癌、卵巣癌、胃癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、子宮癌、子宮内膜漿液性癌、唾液腺導管癌、
FAP	膵臓癌、大腸癌、転移、上皮癌、軟部組織肉腫
FCRL5	多発性骨髄腫
FLT3	白血病（*例えば*, ALL、CLL、AML、CML、HCL); リンパ腫（*例えば*, ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、*例えば*, DLBCL); 多発性骨髄腫。好ましい実施形態において、適応症は AML である。
葉酸受容体 α	卵巣癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、大腸癌、脳腫瘍
葉酸受容体 β	卵巣癌
フコシル GM1	AML、骨髄腫
GD2	悪性黒色腫、神経芽細胞腫
GD3	黒色腫
GloboH	卵巣癌、胃癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、及び膵臓癌
gp100	黒色腫

【０５５４】

【表８６】

表 14
腫瘍関連抗原適応症の例

標的	例示的な適応症
GPNMB	乳癌、頭頸部癌
GPR20	GIST
GPR64	ユーイング肉腫、前立腺肉腫、腎臓肉腫及び肺肉腫
GPRC5D	多発性骨髄腫
HAVCR1	腎臓癌
HER3	結腸癌及び胃癌
HMWMAA	黒色腫、膠芽細胞腫、乳癌
IGF-I 受容体	乳癌、前立腺癌、肺癌
IL-11Ra	甲状腺乳頭癌、骨肉腫、大腸腺癌、リンパ性白血病
IL-13Ra2	腎細胞癌、前立腺癌、神経膠腫、頭頸部癌、星状細胞腫
KIT	骨髄性白血病、カポジ肉腫、赤白血病、消化管間質腫瘍
KLRG2	乳癌、肺癌及び卵巣癌。
ルイスY	肺扁平上皮癌、肺腺癌、卵巣癌、及び大腸腺癌
LMP2	前立腺癌、ホジキンリンパ腫、鼻咽頭癌
LRP6	乳癌
LY6K	乳癌、肺癌、卵巣癌、及び子宮頸癌
LYPD8	大腸癌及び胃癌
メソテリン	中皮腫、膵臓癌、卵巣癌、胃癌、肺癌、子宮内膜癌。
MUC1	乳癌及び卵巣癌、肺癌、胃癌、膵臓癌、前立腺癌
NCAM	黒色腫、ウィルムス腫瘍、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、骨髄腫、傍神経節腫、膵腺房細胞癌、骨髄性白血病
NY-BR-1	乳癌
o-アセチル GD2	神経芽細胞腫、黒色腫
OR51E2	前立腺癌
PANX3	骨肉腫
PLAC1	肝細胞癌
ポリシアル酸	小細胞肺癌
PDGFR-β	骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病
PRSS21	結腸癌、精巣癌、卵巣癌
PSCA	前立腺癌、胃癌及び膀胱癌

【０５５５】

【表８７】

表 14
腫瘍関連抗原適応症の例

標的	例示的な適応症
PSMA	前立腺癌、
ROR1	転移性癌、慢性リンパ性白血病、肺、乳房、卵巣、結腸、膵臓における固形腫瘍、肉腫
SLC34A2	膀胱癌
SLC39A6	乳癌、食道癌
SLITRK6	乳癌、尿路上皮癌、肺癌
SSEA-4	乳癌、癌幹細胞、上皮性卵巣癌
TACSTD2	癌腫、*例えば*, 非小細肺癌
TAG72	卵巣癌、乳癌、結腸癌、肺癌、膵臓癌、胃癌
TEM1/CD248	大腸癌
TEM7R	大腸癌
Tn	大腸癌、乳癌、子宮頸癌、肺癌、胃癌
TSHR	甲状腺癌、多発性骨髄腫
チロシナーゼ	前立腺癌、黒色腫
UPK2	膀胱癌
VEGFR2	卵巣癌及び膵臓癌、腎細胞癌、大腸癌、甲状腺髄様癌

【０５５６】
したがって、本開示は、癌を治療する方法であって、癌に罹患している対象にＴＢＭを投与することを含み、ＡＢＭ３（すなわちＴＡＡ　ＡＢＭ）は、該当するタイプの癌において発現されるＴＡＡに結合する、方法を提供する。ある実施形態において、表１４において特定されるＴＡＡを標的にするＴＢＭは、表１４が発現されたＴＡＡを示す癌に罹患した対象に投与され得る。例として、限定はされないが、ＥＰＣＡＭ又は葉酸受容体αを標的にするＴＢＭは、大腸癌に罹患した対象に投与され得、ＢＣＭＡ又はＣＤ１９を標的にするＴＢＭは、多発性骨髄腫などの血液癌に罹患した対象に投与され得、ＰＳＣＡ又はＰＣＭＡを標的にするＴＢＭは、前立腺癌に罹患した対象に投与され得、チロシナーゼ又はＧＰ３を標的にするＴＢＭは、黒色腫に罹患した対象に投与され得、ＣＤ３３、ＣＬＬ－１又はＦＬＴ３を標的にするＴＢＭは、急性骨髄性白血病などの血液癌に罹患した対象に投与され得る。
【０５５７】
６．１３．併用治療
本開示のＴＢＭは、他の公知の薬剤及び治療法と組み合わせて使用され得る。例えば、本開示のＴＢＭは、外科手術、化学療法、抗体、放射線、ペプチドワクチン、ステロイド、細胞毒素又はそれらの組合せと組み合わせて治療計画において使用され得る。
【０５５８】
便宜上、本開示のＴＢＭと組み合わせて使用される薬剤は、本明細書において「さらなる」薬剤と呼ばれる。
【０５５９】
本明細書において使用される際、「組み合わせて」投与されるとは、２つ（以上）の異なる治療薬が、対象が疾患に罹患する過程において対象に送達されること、例えば２つ以上の治療薬が、対象が疾患と診断された後及び疾患が治癒若しくは取り除かれる前又は治療が他の理由で停止される前に送達されることを意味する。ある実施形態において、投与に関して重複があるように、１つの治療薬の送達は、第２の治療薬の送達が開始したときに依然として行われている。これは、本明細書において「同時の」又は「同時の送達」と呼ばれることがある。「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、ＴＢＭ

及びさらなる薬剤）の投与に限定されず、本開示のＴＢＭを含む医薬組成物が、本開示のＴＢＭがさらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。例えば、各治療薬は、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、所望の治療効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。

【０５６０】

本開示のＴＢＭ及び１つ以上のさらなる薬剤は、同じ若しくは別個の組成物中で同時に又は連続して投与され得る。連続投与の場合、ＴＢＭがまず投与され得、さらなる薬剤が２番目に投与され得るか、又は投与の順序が逆にされ得る。

【０５６１】

ＴＢＭ及びさらなる薬剤は、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。ある実施形態において、投与経路は、同じである。他の実施形態において、投与経路は、異なる。

【０５６２】

他の実施形態において、１つの治療薬の送達は、他の治療薬の送達が開始する前に終了する。

【０５６３】

いずれの場合もある実施形態において、治療薬は、併用投与により、より有効である。例えば、第２の治療薬は、より有効であり、例えば同等の効果がより少ない第２の治療薬で見られるか、又は第２の治療薬は、第２の治療薬が第１の治療薬なしで投与される場合に見られるより大きい程度に症状を軽減するか、又は類似の状況が第１の治療薬で見られる。ある実施形態において、送達は、症状の軽減又は疾患に関連する他のパラメータが、他の治療薬なしで送達される１つの治療薬により観察されるより大きくなるようなものである。２つの治療薬の効果は、部分的に相加的であるか、完全に相加的であるか、又は相加的以上であり得る。送達は、送達される第１の治療薬の効果が、第２の治療薬が送達されるときに依然として検出可能であるようなものであり得る。

【０５６４】

本開示のＴＢＭ及び／又はさらなる薬剤は、活性な疾患の期間中又は寛解若しくは活性の低い疾患の期間中に投与され得る。ＴＢＭは、さらなる薬剤による治療前に、さらなる薬剤による治療と同時に、さらなる薬剤による治療後又は疾患の寛解期に投与され得る。

【０５６５】

組み合わせて投与される場合、ＴＢＭ及び／又はさらなる薬剤は、例えば、単剤療法として個別に使用される各薬剤の量又は投与量より多い、少ない又は同じ量又は用量で投与され得る。

【０５６６】

本開示の併用治療のさらなる薬剤は、対象に同時に投与され得る。「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、予防又は治療剤）の投与に限定されず、本開示のＴＢＭを含む医薬組成物が、本開示の分子がさらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。例えば、各治療薬は、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、所望の治療又は予防効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。各治療薬は、別個に、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。

【０５６７】

ＴＢＭ及びさらなる薬剤は、同じ又は異なる投与経路によって対象に投与され得る。

【０５６８】

ＴＢＭ及びさらなる薬剤は、周期的に投与され得る。周期的治療は、ある期間にわたる第１の治療薬（例えば、第１の予防又は治療剤）の投与、続いてある期間にわたる第２の治療薬（例えば、第２の予防又は治療剤）の投与、任意選択的に続いてある期間にわたる

第３の治療薬（例えば、予防又は治療剤）の投与など、及びこの連続投与を繰り返すことを含み、すなわち治療薬の１つに対する耐性の発生を低減し、治療薬の１つの副作用を回避若しくは低減し、且つ／又は治療薬の有効性を向上させるための周期である。

【０５６９】

場合により、１つ以上のさらなる薬剤は、他の抗癌剤、抗アレルギー剤、制吐剤（又は鎮吐剤）、鎮痛剤、細胞保護剤及びそれらの組合せである。

【０５７０】

一実施形態において、本開示のＴＢＭは、化学療法剤と組み合わせて使用され得る。例示的な化学療法剤としては、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（例えば、リポソームドキソルビシン））、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、デカルバジン、メルファラン、イホスファミド、テモゾロミド）、免疫細胞抗体（例えば、アレムツザマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、ダラツマブ、エロツズマブ）、代謝抵抗物質（例えば、葉酸拮抗薬、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えば、フルダラビン）を含む）、ｍＴＯＲ阻害剤、ＴＮＦＲグルココルチコイド誘発性ＴＮＦＲ関連タンパク質（ＧＩＴＲ）アゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、アクラシノマイシンＡ、グリオトキシン又はボルテゾミブ）、サリドマイド又はサリドマイド誘導体（例えば、レナリドミド）などの免疫調節剤が挙げられる。

【０５７１】

併用治療における使用が考慮される一般的な化学療法剤としては、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、ブレオマイシン硫酸塩（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注射液（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）又はＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射液（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、ダウノルビシン塩酸塩（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、フルダラビンリン酸エステル（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシウレア（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、フェニックス（イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、ポリフェプロサン２０カルムスチンインプラント（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸塩（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用のトポテカン塩酸塩（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビン

ブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））及びビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））が挙げられる。

【０５７２】

本開示のＴＢＭとの組合せのための特に興味深い抗癌剤としては、アントラサイクリン；アルキル化剤；代謝拮抗剤；カルシウム依存性ホスファターゼカルシニューリン若しくはｐ７０Ｓ６キナーゼＦＫ５０６）のいずれかを阻害するか又はｐ７０Ｓ６キナーゼを阻害する薬物；ｍＴＯＲ阻害剤；免疫調節剤；アントラサイクリン；ビンカアルカロイド；プロテアソーム阻害剤；ＧＩＴＲアゴニスト；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；ＣＤＫ４キナーゼ阻害剤；ＢＴＫ阻害剤；ＭＫＮキナーゼ阻害剤；ＤＧＫキナーゼ阻害剤；又は腫瘍溶解性ウイルスが挙げられる。

【０５７３】

例示的なアルキル化剤としては、限定はされないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア及びトリアゼン）：ウラシルマスタード（Ａｍｉｎｏｕｒａｃｉｌ　Ｍｕｓｔａｒｄ（登録商標）、Ｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎａｃｉｌ（登録商標）、Ｄｅｍｅｔｈｙｌｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｄｅｓｍｅｔｈｙｌｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｈａｅｍａｎｔｈａｍｉｎｅ（登録商標）、Ｎｏｒｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌ　ｎｉｔｒｏｇｅｎ　ｍｕｓｔａｒｄ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｌｏｓｔ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｍｏｓｔａｚａ（登録商標）、Ｕｒａｍｕｓｔｉｎ（登録商標）、Ｕｒａｍｕｓｔｉｎｅ（登録商標））、クロルメチン（Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標）、Ｃｌａｆｅｎ（登録商標）、Ｅｎｄｏｘａｎ（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、ＲｅｖｉｍｍｕｎｅＴＭ）、イホスファミド（Ｍｉｔｏｘａｎａ（登録商標））、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、ピポブロマン（Ａｍｅｄｅｌ（登録商標）、Ｖｅｒｃｙｔｅ（登録商標））、トリエチレンメラミン（Ｈｅｍｅｌ（登録商標）、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標）、Ｈｅｘａｓｔａｔ（登録商標））、トリエチレンチオホスホラミン（ｔｒｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｎｅ）、テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｒ（登録商標））、チオテパ（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））、ブスルファン（Ｂｕｓｉｌｖｅｘ（登録商標）、Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、ロムスチン（ＣｅｅＮＵ（登録商標））、ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））及びダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））が挙げられる。さらなる例示的なアルキル化剤としては、限定はされないが、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標））；テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｒ（登録商標）及びＴｅｍｏｄａｌ（登録商標））；ダクチノマイシン（アクチノマイシン－Ｄとしても知られている、Ｃｏｓｍｅｇｅｎ（登録商標））；メルファラン（Ｌ－ＰＡＭとしても知られている、Ｌ－サルコリシン及びフェニルアラニンマスタード、Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））；アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）としても知られている、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））；カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））；ベンダムスチン（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））；ブスルファン（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標）及びＭｙｌｅｒａｎ（登録商標））；カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））；ロムスチン（ＣＣＮＵとしても知られている、ＣｅｅＮＵ（登録商標））；シスプラチン（ＣＤＤＰとしても知られている、Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標）及びＰｌａｔｉｎｏｌ（登録商標）－ＡＱ）；クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））；シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）及びＮｅｏｓａｒ（登録商標））；ダカルバジン（ＤＴＩＣとしても知られている、ＤＩＣ及びイミダゾールカルボキサミド、ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））；アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）としても知られている、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））；イホスファミド（Ｉｆｅｘ（登録商標））；プレドヌムスチン；プロカルバジン（Ｍａｔｕｌａｎｅ（登録商標））；メクロレタミン（ナイトロジェンマスタードとしても知られている、ムスチン及びメクロレタミン塩酸塩、Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））；ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））；

チオテパ（チオホスホアミド（ｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈｏａｍｉｄｅ）としても知られている、ＴＥＳＰＡ及びＴＳＰＡ、Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））；シクロホスファミド（Ｅｎｄｏｘａｎ（登録商標）、Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、Ｒｅｖｉｍｍｕｎｅ（登録商標））；及びベンダムスチンＨＣｌ（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））が挙げられる。

【０５７４】

例示的なｍＴＯＲ阻害剤としては、例えば、テムシロリムス；リダフォロリムス（公式にはデフェロリムスとして知られている、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ、２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３、２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０４，９］ヘキサトリアコンタ－１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３及びＭＫ８６６９としても知られており、ＰＣＴ公開番号国際公開第０３／０６４３８３号パンフレットに記載されている）；エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標）又はＲＡＤ００１）；ラパマイシン（ＡＹ２２９８９、Ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ（登録商標））；シマピモド（ＣＡＳ　１６４３０１－５１－３）；エムシロリムス、（５－｛２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－２－メトキシフェニル）メタノール（ＡＺＤ８０５５）；２－アミノ－８－［トランス－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ０４６９１５０２、ＣＡＳ　１０１３１０１－３６－４）；及びＮ２－［１，４－ジオキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル）モルホリニウム－４－イル］メトキシ］ブチル］－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－（配列番号７１８）、分子内塩（ＳＦ１１２６、ＣＡＳ　９３６４８７－６７－１）及びＸＬ７６５が挙げられる。

【０５７５】

例示的な免疫調節剤としては、例えば、アフツズマブ（Ｒｏｃｈｅ（登録商標）から入手可能）；ペグフィルグラスチム（Ｎｅｕｌａｓｔａ（登録商標））；レナリドミド（ＣＣ－５０１３、Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））；サリドマイド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ（登録商標））、アクチミド（ＣＣ４０４７）；及びＩＲＸ－２（インターロイキン１、インターロイキン２及びインターフェロンγを含むヒトサイトカインの混合物、ＣＡＳ　９５１２０９－７１－５、ＩＲＸ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓから入手可能）が挙げられる。

【０５７６】

例示的なアントラサイクリンとしては、例えば、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）及びＲｕｂｅｘ（登録商標））；ブレオマイシン（ｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））；ダウノルビシン（ダウオルビシン塩酸塩、ダウノマイシン及びルビドマイシン塩酸塩、Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））；ダウノルビシンリポソーム（ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム、ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））；ミトキサントロン（ＤＨＡＤ、Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））；エピルビシン（Ｅｌｌｅｎｃｅ（商標））；イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｉｄａｍｙｃｉｎ　ＰＦＳ（登録商標））；マイトマイシンＣ（Ｍｕｔａｍｙｃｉｎ（登録商標））；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；及びデアセチルラビドマイシンが挙げられる。

【０５７７】

例示的なビンカアルカロイドとしては、例えば、ビノレルビン酒石酸塩（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））及びビンデシン（Ｅｌｄｉｓｉｎｅ（登録商標））；ビンブラスチン（ビンブラスチン硫酸塩、ビンカレウコブラスチン及びＶＬＢとしても知られている、Ａｌｋａｂａｎ－ＡＱ（登録商標）及びＶｅｌｂａｎ（登録商標））；及びビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標）

）が挙げられる。
【０５７８】
例示的なプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））；カーフィルゾミブ（ＰＸ－１７１－００７、（Ｓ）－４－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－メチル－１－（（Ｒ）－２－メチルオキシラン－２－イル）－１－オキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）－２－（（Ｓ）－２－（２－モルホリノアセトアミド）－４－フェニルブタンアミド）－ペンタンアミド）；マリゾミブ（ＮＰＩ－００５２）；イキサゾミブクエン酸エステル（ＭＬＮ－９７０８）；デランゾミブ（ＣＥＰ－１８７７０）；及びＯ－メチル－Ｎ－［（２－メチル－５－チアゾリル）カルボニル］－Ｌ－セリル－Ｏ－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［（２Ｒ）－２－メチル－２－オキシラニル］－２－オキソ－１－（フェニルメチル）エチル］－Ｌ－セリンアミド（ＯＮＸ－０９１２）が挙げられる。
【０５７９】
特定の態様において、異なる化学療法剤の「混合物」がさらなる薬剤として投与される。
【実施例】
【０５８０】
７．１．実施例１：抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２ヒトＩｇＧ１二重特異性及び三重特異性抗体の産生及び特性評価
７．１．１．材料及び方法
７．１．１．１．二重特異性及び三重特異性結合分子の遺伝子構築、発現及び精製
哺乳動物発現コドン最適化による遺伝子合成を、図２に表される構築物のために外部から行った。図２に表される構築物のアミノ酸配列が表１５に示される。
【０５８１】
【表８８】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
二重特異性Ab1 (CD19 scFV/hCD3 scFv1×1形式)		
抗CD19 scFv		
HCDR1 (Kabat)	DYGVS	689
HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYQSSLKS	692
HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY	694

【０５８２】

【表８９】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
HCDR1 (Chothia)	GVSLPDY	719
HCDR2 (Chothia)	WGSET	720
HCDR3 (Chothia)	HYYYGGSYAMDY	694
HCDR1 (IMGT)	GVSLPDY	719
HCDR2 (IMGT)	WGSET	720
HCDR3 (IMGT)	HYYYGGSYAMDY	694
VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	700
LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN	695
LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS	696
LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT	697
LCDR1 (Chothia)	SQDISKY	721
LCDR2 (Chothia)	HTS	722
LCDR3 (Chothia)	GNTLPY	723
LCDR1 (IMGT)	QDISKY	724
LCDR2 (IMGT)	HTS	722
LCDR3 (IMGT)	QQGNTLPYT	697
VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	703
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGS	1
scFv(VH-リンカー - VL)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	707
抗CD3 scFv		
HCDR1 (Kabat)	TYAMN	131
HCDR2 (Kabat)	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151

【０５８３】

【表９０】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
HCDR3 (Kabat)	HGNFGNSYVSWFAY	175
HCDR1 (Chothia)	GFTFNTY	199
HCDR2 (Chothia)	RSKYNNYA	212
HCDR3 (Chothia)	HGNFGNSYVSWFAY	175
HCDR1 (IMGT)	GFTFNTYA	725
HCDR2 (IMGT)	IRSKYNNYAT	726
HCDR3 (IMGT)	VRHGNFGNSYVSWFAY	182
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSS	114
LCDR1 (Kabat)	RSSTGAVTTSNYAN	132
LCDR2 (Kabat)	GTNKRAP	152
LCDR3 (Kabat)	ALWYSNLWV	176
LCDR1 (Chothia)	STGAVTTSNY	200
LCDR2 (Chothia)	GTN	213
LCDR3 (Chothia)	WYSNLW	223
LCDR1 (IMGT)	TGAVTTSNY	727
LCDR2 (IMGT)	GTNKRAPWTP	728
LCDR3 (IMGT)	ALWYSNLWV	176
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLS GAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	115
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48
scFv(VH-リンカー - VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	116
完全Ab領域		
リンカーCD19アーム	GGGGS	25

【０５８４】

【表９１】

表15 二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
Fc-HC CD19アーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	729
完全CD19アーム	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	730
リンカーCD3アーム	GGGGS	25
Fc-HC CD3アーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	731
完全CD3アーム	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	732
二重特異性Ab2 (hCD19 scFv/hCD58リガンド1×1形式)		
抗CD19 scFv		
HCDR1 (Kabat)	DYGVS	689
HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYQSSLKS	692
HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY	694
HCDR1 (Chothia)	GVSLPDY	719
HCDR2 (Chothia)	WGSET	720
HCDR3 (Chothia)	HYYYGGSYAMDY	694

【０５８５】

【表９２】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
HCDR1 (IMGT)	GVSLPDY	719
HCDR2 (IMGT)	WGSET	720
HCDR3 (IMGT)	HYYYGGSYAMDY	694
VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SS	700
LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN	695
LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS	696
LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT	697
LCDR1 (Chothia)	SQDISKY	721
LCDR2 (Chothia)	HTS	722
LCDR3 (Chothia)	GNTLPY	723
LCDR1 (IMGT)	QDISKY	724
LCDR2 (IMGT)	HTS	722
LCDR3 (IMGT)	QQGNTLPYT	697
VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	703
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGS	1
scFv(VH-リンカー - VL)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIK	707
CD58リガンド		
CD58リガンド	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHY NSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQC TLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	733
完全Ab領域		
リンカーCD19アーム	GGGGS	25
Fc-HC CD19アーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	729
完全CD19アーム	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW	730

【０５８６】

【表９３】

表15 二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
	CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	
リンカーCD58アーム	GGGGS	25
Fc-HC CD3アーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	731
完全CD58アーム	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHY NSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQC TLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	734
三重特異性Ab1 (CD19Fab/hCD3 scFv-CD58リガンド1×1形式)		
抗CD19 Fab		
HCDR1 (Kabat)	DYGVS	689
HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYQSSLKS	692
HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY	694
HCDR1 (Chothia)	GVSLPDY	719
HCDR2 (Chothia)	WGSET	720
HCDR3 (Chothia)	HYYYGGSYAMDY	694
HCDR1 (IMGT)	GVSLPDY	719
HCDR2 (IMGT)	WGSET	720
HCDR3 (IMGT)	HYYYGGSYAMDY	694
VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SS	700
VH-CH1 Fabフラグメント	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	735
LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN	695
LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS	696
LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT	697
LCDR1 (Chothia)	SQDISKY	721
LCDR2 (Chothia)	HTS	722

【０５８７】

【表９４】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
LCDR3 (Chothia)	GNTLPY	723
LCDR1 (IMGT)	QDISKY	724
LCDR2 (IMGT)	HTS	722
LCDR3 (IMGT)	QQGNTLPYT	697
VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	703
軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
抗CD3 scFv		
HCDR1 (Kabat)	TYAMN	131
HCDR2 (Kabat)	RIRSKYNNYATYYADSVKD	151
HCDR3 (Kabat)	HGNFGNSYVSWFAY	175
HCDR1 (Chothia)	GFTFNTY	199
HCDR2 (Chothia)	RSKYNNYA	212
HCDR3 (Chothia)	HGNFGNSYVSWFAY	175
HCDR1 (IMGT)	GFTFNTYA	725
HCDR2 (IMGT)	IRSKYNNYAT	726
HCDR3 (IMGT)	VRHGNFGNSYVSWFAY	182
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSS	114
LCDR1 (Kabat)	RSSTGAVTTSNYAN	132
LCDR2 (Kabat)	GTNKRAP	152
LCDR3 (Kabat)	ALWYSNLWV	176
LCDR1 (Chothia)	STGAVTTSNY	200
LCDR2 (Chothia)	GTN	213
LCDR3 (Chothia)	WYSNLW	223
LCDR1 (IMGT)	TGAVTTSNY	727
LCDR2 (IMGT)	GTNKRAPWTP	728
LCDR3 (IMGT)	ALWYSNLWV	176
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLS GAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	115
リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48
scFv(VH-リンカー - VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	116
CD58リガンド		
CD58リガンド	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES	733

【０５８８】

【表９５】

表15
二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	PNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHY NSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQC TLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	
完全Ab領域		
リンカーCD19-CD3	GGGGSGGGGS	47
リンカーCD3-Fc	GGGGS	25
Fc-HC CD19アーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	737
完全CD19-CD3アーム	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	738
リンカーCD58リガンド	GGGS	739
Fc CD58リガンドアーム	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	740
完全CD58リガンドアーム	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHY NSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQC TLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	741

【０５８９】

三重特異性抗体のためのＦｃのヘテロ二量体化を「ノブ・イントゥ・ホール」操作によって行った（Ｒｉｄｇｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．１９９９，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．９（７）：６１７－２１）。ヒトＣＤ５８の細胞外ドメインを、短い可撓性リンカーを用いてヒトＩｇＧ１　Ｆｃに融合した一方、他のアームを、標的結合Ｆａｂ、続いて短い可撓性リンカー、続いて抗ＣＤ３　ｓｃＦｖでコードし、ＧＧＧＧＳ（配列番号２５）などの短い可撓性リンカーを用いてヒトＩｇＧ１　Ｆｃに融合した。対応する完全な標的軽鎖プラスミドも合成した。定常ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ配列は、抗体依存性細胞傷害性を抑え、ヘテロ二量体Ｆｃ多重特異性抗体の精製を促進する修飾を含んでいた。

【０５９０】
ＴＢＭをヒト胚性腎臓（ＨＥＫ２９３）細胞中で一過性に発現させた。簡潔に述べると、トランスフェクションを、トランスフェクション試薬としてＰＥＩ（ポリエチレンイミン、ＭＷ ２５，０００直鎖状、Ｃａｔ Ｎｏ．２３９６６－１，Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）を用いて行った。小規模（≦１Ｌ）トランスフェクションでは、細胞を、８％のＣＯ２で、３７℃の加湿インキュベータにおいて、オービタルシェーカー（１２５ｒｐｍ）における平底振とうフラスコ中で成長させた。プラスミドを１：３＝ＤＮＡ：ＰＥＩの最終比でＰＥＩと組み合わせた。培養物の１Ｌ当たり１ｍｇのプラスミドを２００万個の細胞／ｍＬ培地でトランスフェクションに使用した。５日間の発現後、抗体を遠心分離及びろ過による培地の清澄化によって収集した。精製を、約５ｍＬの樹脂／Ｌの収集された上清を用いてバッチ結合によってプロテインＡアフィニティークロマトグラフィー（ｒＰｒｏｔｅｉｎ Ａ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ Ｆａｓｔ Ｆｌｏｗ，ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）によって行った。バッチ結合された樹脂スラリーをＥｃｏｎｏ Ｐａｃ（登録商標）Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ Ｃｏｌｕｍｎｓ（Ｃａｔ Ｎｏ．７３２１０１０，ＢｉｏＲａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）上に注ぎ、樹脂床を１０ＣＶのｄＰＢＳで洗浄した。タンパク質を４ＣＶの２０ｍＭのシトレート、１２５ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのスクロース、ｐＨ３．０で溶離した。溶離されたタンパク質を、１Ｍのクエン酸ナトリウム、ｐＨ８．２を用いてｐＨ５．５になるまで滴定した。抗体が凝集体を含む場合、分取サイズ排除クロマトグラフィーを、２０ｍＭのシトレート、１２５ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのスクロース、ｐＨ５．５の移動相を用いた最終的なポリシング（ｐｏｌｉｓｈｉｎｇ）工程としてＳｕｐｅｒｄｅｘ２００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）を用いて行った。抗体力価、モノマー含量及び試料エンドトキシンレベルをアッセイ前に測定した。

【０５９１】
７．１．１．２．リダイレクトＴ細胞細胞傷害性（定量ルシフェラーゼアッセイ）
一連の試験において、ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にする三重特異性構築物を、ヒトＣＤ３及びヒトＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物並びにヒトＣＤ３及びヒト成長ホルモン（ｇＨ）を標的にする非標的化対照構築物と比較した。構築物は、全て腫瘍標的細胞中のＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について分析した。ヒトＣＤ３及びｇＨを標的にする非標的化対照構築物のアミノ酸配列が表１６に示される。

【０５９２】

【表９６】

表16
抗CD3×抗gHコントロール抗体のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
抗gH scFv-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSPYSVFWVRQAPGKGLEWVSSINTDSTYKYYADSVKGRFTISRDNAENSIFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRSYYAFSSGSLSDYYYGLDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLLHTNLYNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVETEDVGVYYCMQALQIPRTFGQGTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	742
抗CD3 scFv-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	732

【０５９３】

精製された構築物を複数のドナーエフェクター細胞にわたって比較した。簡潔に述べると、標的細胞（ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６細胞、ｈｕＣＤ１９発現Ｄａｕｄｉ細胞及びヒトＫ５６２細胞（陰性対照））を、ホタルルシフェラーゼを過剰発現するように操作した。細胞を収集し、１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃１１８７５－０９３）中で再懸濁させた。１ウェル当たり１０，０００個の標的細胞を平底９６－ウェルプレートにおいて平板培養した。ヒト汎Ｔエフェクター細胞を凍結保存ＰＢＭＣ（Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｌｉｍｉｔｅｄ　＃ＣＴＬ－ＵＰ１；Ｈｅｍａｃａｒｅ　＃ＰＢ００９Ｃ－１－ＡＭＬ）からのドナーからＭＡＣＳ陰性選択（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ　＃１３０－０９６－５３５）によって単離し、次にプレートに加えて５：１又は１０：１の最終Ｅ：Ｔ比を得た。共培養された細胞を全ての構築物及び対照の連続希釈とともにインキュベートした。正規化のために、平均最大発光は、いずれの試験構築物を用いないが、エフェクター細胞とともに共インキュベートされた標的細胞を示す。３７℃、５％のＣＯ２で２４又は４８時間のいずれかのインキュベーション後、ＯｎｅＧｌｏルシフェラーゼ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃Ｅ６１２０）をプレートに加えた。発光を、１０分間のインキュベーション後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーにおいて測定した。特異的溶解パーセントを、以下の式を用いて計算した：
特異的溶解（％）＝（１－（試料の発光／平均最大発光））＊１００。

【０５９４】

１０，０００個のさらなる標的細胞を、４８時間、７２時間及び９６時間の時点でＴ細

胞枯渇を模倣する共培養物に加え、ルシフェラーゼに基づく細胞傷害性測定を４８時間、７２時間、９６時間及び１２０時間の時点で行う試験も行った。さらに、４８及び９６時間の時点での生細胞集団を活性化マーカー、チェックポイント分子及び表現型マーカーについてＦＡＣＳによって分析した。１ｎＭの二重特異性又は三重特異性構築物で処理された細胞を４８時間の時点での第１の接種後又は９６時間の時点での第３の接種後に遠心分離によって収集し、生細胞集団をＣＤ４又はＣＤ８のいずれかに通過させ、活性化マーカーＣＤ２５及びＣＤ６９（９６時間の時点での接種後）、チェックポイント分子ＰＤ１、ＬＡＧ３及びＴＩＭ３（４８時間及び９６時間の時点での接種後）並びに表現型マーカーＣＣＲ７及びＣＤ４５ＲＯ（４８時間及び９６時間の時点での接種後）について分析した。

【０５９５】

７．１．１．３．増殖アッセイ

精製されたＴＢＭを、ヒトＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６腫瘍細胞の存在下において、ＣＤ８＋又はＣＤ４＋　Ｔ細胞の増殖を誘導するその能力についてフローサイトメトリーによって試験した。

【０５９６】

簡潔に述べると、単離されたばかりのヒト汎Ｔ細胞を温かいＰＢＳ中で１ｍｌ当たり１００万個の細胞に調整し、２０分間にわたって３７℃で１μＭのＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｆａｒ　Ｒｅｄ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃Ｃ３４５６４）で染色した。染色体積を１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地の添加によって４倍にした。さらに５分間にわたる３７℃でのインキュベーション後、細胞を予め温めた培地で１回洗浄して、残っている染料を除去した。染色されたエフェクターＴ細胞を、１０％のＦＢＳ及びＢＭＥを含むＲＰＭＩ１６４０培地中で１ｍｌ当たり１．１１１×１０^{6}個の生存細胞に調整した。１ウェル当たり１８０μＬの細胞懸濁液を、組織培養物で処理された２４ウェルプレート中に加えた。Ｎａｌｍ６標的細胞を収集し、計数し、生存率について調べた。細胞を、１０％のＦＢＳ及びＢＭＥを含むＲＰＭＩ１６４０培地中で１ｍｌ当たり０．２２２×１０^{6}個の生存細胞に調整した。１８０μＬの細胞懸濁液を、平板培養されたエフェクターＴ細胞に加えて、５：１の最終Ｅ：Ｔ比を得た。４０μＬの試験構築物を、細胞を含むウェルに加えて、１００、１０、１又は０．１ｎＭのいずれかの最終濃度を得た。陽性対照として、エフェクターＴ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８がコンジュゲートされたＴ－ＡｃｔｉｖａｔｏｒＤｙｎａＢｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃１１１．４１Ｄ）の添加を伴い、標的細胞又は試験構築物の非存在下で平板培養した。刺激なしで単独で平板培養されるＴ細胞を陰性対照として用いた。

【０５９７】

３７℃、５％のＣＯ２で４日間のインキュベーション後、細胞を遠心分離し（５分間、３００×ｇ）、０．５％のＦＢＳを含む１５０μＬ／ウェルのＰＢＳで２回洗浄した。

【０５９８】

ＣＤ８（マウスＩｇＧｌ．Ｋ；クローンＨＩＴ８ａ；ＢＤ　＃５５５６３５）又はＣＤ４（マウスＩｇＧｌ．Ｋ；クローンＲＰＡ－Ｔ４；ＢＤ　＃５５７６９５）についての表面染色を供給業者の指示に従って１時間にわたって氷上で行った。細胞を、０．５％のＦＢＳを含む２００μＬ／ウェルのＰＢＳで３回洗浄し、０．５％のＦＢＳを含む１５０μＬ／ウェルのＰＢＳ中で再懸濁させ、Ｂｅｃｋｍａｎ－Ｃｏｕｌｔｅｒ　ＦＡＣＳ　Ｃｙｔｏｆｌｅｘ機械（ＣｙｔＥｘｐｅｒｔ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用いて分析した。

【０５９９】

生細胞集団を、示される細胞型のその後の増殖の決定のためにＣＤ４又はＣＤ８のいずれかに通過させた。

【０６００】

７．１．１．４．サイトカイン放出アッセイ

ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にする精製されたＴＢＭを、腫瘍標的細胞の存在下又は非存在下において、サイトカインのＴ細胞媒介性デノボ分泌を誘導するその能力について分析した。

【０６０１】
簡潔に述べると、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を収集し、１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地中で再懸濁させた。１ウェル当たり２０　０００個の標的細胞を平底９６ウェルプレートにおいて平板培養した。ヒト汎Ｔエフェクター細胞を凍結保存ＰＢＭＣからのＭＡＣＳ陰性選択によって単離し、次にプレートに加えて５：１の最終Ｅ：Ｔ比を得た。共培養された細胞２つの濃度の全ての構築物及び対照とともにインキュベートした。３７℃、５％のＣＯ２で２４時間のインキュベーション後、上清を、その後の分析のために、５分間にわたる３００×ｇでの遠心分離によって収集した。
【０６０２】
多重化ＥＬＩＳＡを、Ｖ－ＰＬＥＸ　Ｐｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ　Ｐａｎｅｌ　１　Ｋｉｔ（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　＃Ｋ１５０４９Ｄ）を用いて製造業者の指示に従って行った。
【０６０３】
７．１．１．５．グランザイムＢ　ＥＬＩＳｐｏｔアッセイ
ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＣＤ１９を標的にする精製されたＴＢＭを、腫瘍標的細胞の存在下又は非存在下において、グランザイムＢ分泌を誘導するその能力について分析した。
【０６０４】
簡潔に述べると、ヒト汎Ｔエフェクター細胞を凍結保存ＰＢＭＣからのＭＡＣＳ陰性選択によって単離した。１ウェル当たり５０　０００個のエフェクター細胞を、抗グランザイムＢ抗体（ＭＡＢＴｅｃｈ　＃３４８５－４ＡＰＷ）で予め被覆されたＥＬＩＳｐｏｔプレートに加え、室温で３０分間沈降させた。１０　０００個のｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を収集し、Ｔ細胞層を乱さないように慎重にプレートに加えた。共培養された細胞を２つの濃度の全ての構築物及び対照とともにインキュベートした。３７℃、５％のＣＯ２で４８時間のインキュベーション後、プレートを洗浄し、製造業者の指示に従って検出を行った。プレートを乾燥させ、分析のためにＺｅｌｌＮｅｔ　ｃｏｎｓｕｌｔｉｎｇに提出した。
【０６０５】
７．１．２．結果
７．１．２．１．結果：リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイ
図３は、ＴＢＭ構築物が、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４又は４８時間のインキュベーションのいずれかで行われるアッセイにおいて、二重特異性構築物と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞におけるより優れた細胞傷害性を誘導したことを示す。
【０６０６】
図４は、ＴＢＭ構築物が、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションで行われるアッセイにおいて、二重特異性構築物と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｄａｕｄｉ標的細胞におけるより優れた細胞傷害性作用を誘導したことを示す。予想どおり、非標的化抗ｇＨは、ごくわずかな細胞傷害性作用を示した。
【０６０７】
図５は、二重特異性及びＴＢＭ構築物が、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションで行われるアッセイにおいて、ヒトＣＤ１９を発現しない陰性対照Ｋ５６２細胞株のアポトーシスを誘導しないことを示す。
【０６０８】
図６は、解凍され、使用前に一晩静置されたヒト凍結保存ＰＢＭＣを用いた場合、１０：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションで、ＴＢＭが、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞において二重特異性構築物と比較して同等又はより優れた効力及び有効性を示したことを示す。
【０６０９】
図７は、解凍され、使用前に一晩静置された、急性骨髄性白血病であると診断された患者からのヒト凍結保存ＰＢＭＣ（Ｈｅｍａｃａｒｅ　＃ＰＢ００９Ｃ－１－ＡＭＬ）を用

いた場合、１０：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションで、ＴＢＭ構築物が、二重特異性と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞におけるより優れた細胞傷害性作用を誘導したことを示す。予想どおり、非標的化抗ｇＨは、ごくわずかな細胞傷害性作用を示した。

【０６１０】

図８Ａ～８Ｄは、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いた再接種アッセイにおいて、ＴＢＭが、各再接種にわたって活性の明らかな低下をほとんど伴わずに１２０時間までアポトーシスを誘導し続けた一方、二重特異性構築物が、それぞれのその後の標的細胞添加によりかなりの効力及び活性を低下させることを示す。

【０６１１】

予想どおり、非標的化抗ｇＨは、各アッセイにおいてごくわずかな細胞傷害性作用を示した。

【０６１２】

表１７は、９６時間の時点での第３の接種後に行われる、活性化マーカーＣＤ２５及びＣＤ６９についてのＦＡＣＳ分析の結果を示す。三重特異性構築物は、ＣＤ４及びＣＤ８区画の両方において、二重特異性構築物と比較してより高いレベルのＣＤ２５及び二重陽性発現（ＣＤ２５及びＣＤ６９）を媒介した。表１７中の値は、陽性細胞のパーセンテージとして表される。

【０６１３】

【表９７】

表 17

CD4			
活性化マーカー	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性
CD25+	4	3	54
CD69+	2	5	10
二重陽性	0	0	19
二重陰性	94	92	17
CD8			
活性化マーカー	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性
CD25+	0	7	78
CD69+	2	13	4
二重陽性	0	4	6
二重陰性	98	76	12

【０６１４】

表１８は、４８時間の時点での第１の接種又は９６時間の時点での第３の接種後に行われる、チェックポイント分子ＰＤ１、ＬＡＧ３及びＴＩＭ３についてのＦＡＣＳ分析の結果を示す。三重特異性構築物は、ＣＤ４及びＣＤ８区画の両方において、二重特異性構築物と比較してより高いレベルのＰＤ１、ＬＡＧ３及びＴＩＭ３を媒介した。表１８中の値は、陽性細胞のパーセンテージとして表される。

【０６１５】

【表９８】

表 18						
CD4						
	48 時間の時点での接種 1 の後			96 時間の時点での接種 3 の後		
チェックポイントマーカー	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性
PD1+	7	12	25	7	5	40
TIM3+	5	10	5	0	0	3
二重陽性	0	2	17	0	0	26
二重陰性	88	76	53	93	95	31
CD4						
	48 時間の時点での接種 1 の後			96 時間の時点での接種 3 の後		
活性化マーカー	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性
PD1+	6	12	18	7	18	24
LAG3+	0	0	1	0	0	4

【０６１６】

【表９９】

表 18						
二重陽性	0	0	23	0	1	10
二重陰性	94	88	58	93	81	62
CD8						
	48 時間の時点での接種 1 の後			**96 時間の時点での接種 3 の後**		
チェックポイントマーカー	**非処理**	**1nM における二重特異性**	**1nM における三重特異性**	**非処理**	**1nM における二重特異性**	**1nM における三重特異性**
PD1+	8	16	22	13	26	28
TIM3+	6	9	8	0	0	12
二重陽性	0	3	12	0	2	17
二重陰性	86	72	58	87	72	43
CD8						
	48 時間の時点での接種 1 の後			**96 時間の時点での接種 3 の後**		
活性化マーカー	**非処理**	**1nM における二重特異性**	**1nM における三重特異性**	**非処理**	**1nM における二重特異性**	**1nM における三重特異性**
PD1+	11	22	24	7	19	24
LAG3+	1	1	1	0	0	4
二重陽性	0	0	13	0	0	10
二重陰性	88	77	62	93	81	62

【０６１７】

表１９は、４８時間の時点での第１の接種及び９６時間の時点での第３の接種後に行われる、表現型マーカーＣＣＲ７及びＣＤ４５ＲＯについてのＦＡＣＳ分析の結果を示す。三重特異性構築物は、二重特異性構築物と比較してより多い量のセントラルメモリーＴ細胞を媒介した。表１９中の値は、陽性細胞のパーセンテージとして表される。

【０６１８】

【表１００】

表 19						
CD4						
	48 時間の時点での接種 1 の後			96 時間の時点での接種 3 の後		
表現型	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性	非処理	1nM における二重特異性	1nM における三重特異性
$T_{effector}$ (CCR7- CD45RO-)	1	0	0	1	3	2
$T_{effector\ memory}$ (CCR7- CD45RO+)	28	25	12	46	43	26
$T_{central\ memory}$ (CCR7+ CD45RO+)	38	47	61	25	18	62
T_{naive} (CCR7+ CD45RO-)	33	28	27	28	36	10

【０６１９】

７．１．２．２．増殖アッセイ

図９は、ＴＢＭが、用量依存的に、標的細胞の存在下において、ＣＤ４＋　Ｔ細胞又はＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖を誘導することを示す。ＴＢＭは、ＣＤ３／ＣＤ２８がコンジュゲートされたＴ－Ａｃｔｉｖａｔｏｒ　ＤｙｎａＢｅａｄｓより高い程度にＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖も誘導するようである。

【０６２０】

７．１．２．３．サイトカイン放出アッセイ

図１０は、上清中で測定された異なるサイトカインのレベルを示す。結果は、三重特異性分子が、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞の存在下において、ヒト汎Ｔエフェクター細胞におけるＩＦＮγ、ＴＮＦα、ＩＬ２、ＩＬ６及びＩＬ１０の産生を誘導したことを示す。ＣＤ２－ＣＤ３－ＣＤ１９標的化ＴＢＭによる誘導は、ＣＤ３－ＣＤ１９二重特異性抗体の数倍多い。

【０６２１】

７．１．２．４．結果：グランザイムＢ　ＥＬＩＳｐｏｔアッセイ

図１１は、グランザイムＢスポット形成Ｔ細胞の数が、ＣＤ３－ＣＤ１９二重特異性抗体による処理より、ＣＤ２－ＣＤ３－ＣＤ１９標的化ＴＢＭによる処理後にはるかに高いことを示す。

【０６２２】

７．２．実施例２：異なるＣＤ２結合アームを有する抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２ＴＢＭ

異なる抗ヒトＣＤ２結合アームを有する三重特異性結合分子を生成し、腫瘍標的細胞においてＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について及び標的細胞の非存在下で活性化Ｔ細胞（ＮＦＡＴ）の核因子を誘導するそれらの能力について分析した。

【０６２３】

７．２．１．材料及び方法

７．２．１．１．構築物

ＴＢＭ構築物は、完全長ＣＤ５８部分を有する実施例１のＴＢＭ（この実施例中のＡＢ２－１）、ＣＤ５８のＩｇＶ様ドメインを含む切断ＣＤ５８を有するＴＢＭ（この実施例中のＡＢ２－２）及び抗ＣＤ２抗体Ｍｅｄｉ　５０７に対応するｓｃＦｖを有するＴＢＭ（この実施例中のＡＢ２－３）を含んでいた。ＴＢＭのアミノ酸配列が表２０に示される。ＴＢＭは、図１２に概略的に示される。

【０６２４】

【表１０１】

表20
実施例2のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
AB2-1(図12A) (αCD19-CD58-αCD3)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
CD58-Fc	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHY NSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQC TLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	741
αCD19_Fab- αCD3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV	738

【０６２５】

【表１０２】

表20 実施例2のTBMのアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
	CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
AB2-2(図12B) (αCD19-CD58(IgV)-αCD3)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19_Fab- αCD3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	743
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	744
AB2-3(図12C) (αCD19-Medi507-αCD3)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS	736

【０６２６】

【表１０３】

表20
実施例2のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	
αCD19_Fab- αCD3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	743
Medi 507 scFv-Fc	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVR QAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSST AYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPPSLLVTLG QPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLV SKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQ FTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	745

【０６２７】

７．２．１．２．リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイ

リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーション時間でヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いて、実施例１に記載されるようにＴＢＭにおいて行った。

【０６２８】

リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイは、凍結保存ＰＢＭＣ（ｉＱ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ＃ＩＱＢ－ＭｎＰＢ１０２）からＭＡＣＳ陰性選択（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ ＃１３０－０９１－９９３）によって単離されたカニクイザル汎Ｔエフェクター細胞を用いてＡＢ２－２を用いても行った。カニクイザル汎Ｔエフェクター細胞を５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーション時間におけるアッセイにおいて使用した。

【０６２９】

７．２．１．３．ＮＦＡＴ活性化アッセイ
Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴレポーター細胞株を用いて、三重特異性構築物の機能活性、特にＮＦＡＴの非特異的活性化を評価することができる。ＮＦＡＴ－ＬＵＣレポーター（ＪＮＬ）を安定的に発現するＪｕｒｋａｔ細胞（細胞株Ｅ６－１）を、０．５ｕｇ／ｍｌのピューロマイシンとともに２ｍＭのグルタミン及び１０％のウシ胎仔血清を含むＲＰＭＩ－１６４０培地中で成長させた。１ウェル当たり１００，０００個のＪＮＬ細胞を平底９６ウェルプレートにおいて平板培養し、全ての構築物及び対照の連続希釈とともにインキュベートした。３７℃、５％のＣＯ２で６時間のインキュベーション後、ＯｎｅＧｌｏシフェラーゼ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃Ｅ６１２０）をプレートに加えた。発光を、１０分間のインキュベーション後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーにおいて測定した。

【０６３０】
７．２．２．結果
Ｎａｌｍ６標的細胞及びヒト汎Ｔエフェクター細胞を用いて行われるリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図１３に示される。切断ＣＤ５８　ＩｇＶのみのドメインを有する三重特異性構築物（ＡＢ２－２）は、完全長ＣＤ５８分子を有する三重特異性構築物（ＡＢ２－１）と同様の細胞傷害性作用を有することが観察された。Ｍｅｄｉ　５０７ｓｃＦｖを含む三重特異性構築物（ＡＢ２－３）は、ＣＤ５８部分を含む三重特異性構築物と比較して、より優れた細胞傷害性作用を有することがこのアッセイにおいて観察された。

【０６３１】
Ｎａｌｍ６標的細胞及びカニクイザル汎Ｔエフェクター細胞を用いて行われるリダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図１４に示される。ＴＢＭ　ＡＢ２－２は、二重特異性分子と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞におけるより優れた細胞傷害性作用を示した。

【０６３２】
ＮＦＡＴ活性化アッセイの結果が図１５に示される。切断ＣＤ５８　ＩｇＶのみのドメインを有する構築物（ＡＢ２－２）は、完全長ＣＤ５８分子を有する構築物（ＡＢ２－１）と比較して、より少ないＮＦＡＴ活性化を誘導することが観察された。抗ＣＤ２抗体Ｍｅｄｉ　５０７に対応するｓｃＦｖを有する構築物（ＡＢ２－３）は、三重特異性を含むＣＤ５８と比較して、ＮＦＡＴのはるかに多い誘導を示し、非特異的活性化のより高い能力を示した。

【０６３３】
７．３．実施例３：代替的な形式の抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２　ＴＢＭ
７．３．１．材料及び方法
様々なＴＢＭ形式を有する三重特異性結合分子を生成し、腫瘍標的細胞におけるＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について分析した。ＴＢＭ構築物は、実施例２からのＣＤ５８　ＩｇＶドメインを有するＴＢＭ（この実施例中のＡＢ３－１）、抗ＣＤ３　ｓｃＦａｂのＮ末端側のＣＤ５８　ＩｇＶドメイン及び抗ＣＤ１９Ｆａｂを有するＴＢＭ（ＡＢ３－２）、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖのＮ末端側のＣＤ５８　ＩｇＶドメイン及び抗ＣＤ１９Ｆａｂを有するＴＢＭ（ＡＢ３－３）、ＣＤ５８　ＩｇＶドメインのＮ末端側の抗ＣＤ３　ｓｃＦｖ及び抗ＣＤ１９　Ｆａｂを有するＴＢＭ（ＡＢ４－４）及び抗ＣＤ３　ｓｃＦＶ、Ｃ末端ＣＤ５８　ＩｇＶドメイン及び抗ＣＤ１９　Ｆａｂを有するＴＢＭ（ＡＢ４－５）を含んでいた。この実施例のＴＢＭのアミノ酸配列が表２１に示される。ＴＢＭは、図１６に概略的に示される。

【０６３４】

【表１０４】

表21
実施例3のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
AB3-1(図16A) (αCD19-CD58(IgV)-αCD3)		
抗CD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
抗CD19 Fab- 抗CD3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	738
CD58 IgV-Fc	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK	746
AB3-2(図16B) (CD58-αCD3Fab-αCD19Fab)		
抗CD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ	747

【０６３５】

【表１０５】

表21
実施例3のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
CD58-CD3_Fab-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYN SHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCT LSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGGSGGGGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQ PEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECSGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	748
抗CD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
抗CD3軽鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	749
AB3-3(図16C) (CD58-αCD3scFv-αCD19Fab)		
抗CD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS	736

【０６３６】

【表１０６】

表21 実施例3のTBMのアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
	DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	
抗CD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	747
CD58_抗CD3scFv-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYN SHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCT LSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYF CALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRYTQKSLSLSPGK	750
AB3-4(図16D) (αCD3-CD58-αCD19Fab)		
抗CD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
抗CD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT	747

【０６３７】

【表１０７】

表21
実施例3のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
抗CD3scFv-CD58-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSSQ QIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSE FRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHR GLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRYTQKSLSLSPGK	751
AB3-5(図16E) (αCD3scFv-αCD19Fab-Fc-CD58)		
抗CD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
抗CD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE	747

【０６３８】

【表１０８】

表21
実施例3のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	ALHNHYTQKSLSLSPGK	
抗CD3 scFv-Fc-CD58	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDK VAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDE YEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCM IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLP QKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	752

【０６３９】
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーション時間でヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いて、実施例１に記載されるようにＴＢＭにおいて行った。
【０６４０】
構築物の非特異的ＮＦＡＴ活性化を評価するためのＮＦＡＴ活性化アッセイを、実施例２に記載されるように行った。
【０６４１】
７．３．２．結果
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図１７に示される。Ｃ末端に切断ＣＤ５８　ＩｇＶのみのドメインを有するＴＢＭ（ＡＢ３－５）は、三重特異性ＡＢ３－１と同様の細胞傷害性作用を示した。他の代替的な形式は、劣った活性を示した。
【０６４２】
ＮＦＡＴ活性化アッセイの結果が図１８に示される。Ｃ末端に切断ＣＤ５８　ＩｇＶのみのドメインを有する三重特異性構築物（ＡＢ３－５）は、他の構築物と比較して、ＮＦＡＴのより多い誘導を示した。元の形式（ＡＢ３－１）は、ＮＦＡＴの最も低い誘導を示した。
【０６４３】
７．４．実施例４：異なるＣＤ１９結合アーム形態を有する抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２　ＴＢＭ
７．４．１．材料及び方法
異なる抗ＣＤ１９アーム形態を有する三重特異性結合分子を、腫瘍標的細胞におけるＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について分析した。構築物は、抗ＣＤ３ｓｃＦＶのＮ末端側の抗ＣＤ１９　Ｆａｂ及びＣＤ５８　ＩｇＶドメインを有するＴＢＭ（ＡＢ２－２及びＡＢ３－１と同じ構築物、この実施例中でＡＢ４－１として示される）、抗ＣＤ３ｓｃＦｖ、Ｃ末端　抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ及びＣＤ５８　ＩｇＶドメインを有する

ＴＢＭ（ＡＢ４－２）並びに抗ＣＤ３ｓｃＦｖ、Ｃ末端抗ＣＤ１９　Ｆａｂ及びＣＤ５８ＩｇＶドメインを有するＴＢＭ（ＡＢ４－３）を含んでいた。この実施例のＴＢＭのアミノ酸配列が表２２に示される。ＴＢＭは、図１９に概略的に示される。

【０６４４】

【表１０９】

表22
実施例4のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
AB4-1(図19A) (αCD19xCD58(IgV)xαCD3)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19_Fab- αCD3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	743
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD	744

【０６４５】

【表１１０】

表22
実施例4のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	
AB4-2(図19B) (αCD3xCD58xαCD19scFv)		
αCD3_scFv-Fc- αCD19_scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNS KNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIY HTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIK	753
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK	754
AB4-3(図19C) (αCD3xCD58xαCD19Fab)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736

【０６４６】

【表１１１】

表22
実施例4のTBMのアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
αCD3_scFv-Fc-αCD19_VH-CH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNS KNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	755
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK	754

【０６４７】
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーション時間でヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いて、実施例１に記載されるようにＴＢＭにおいて行った。
【０６４８】
構築物の非特異的ＮＦＡＴ活性化を評価するためのＮＦＡＴ活性化アッセイを、実施例２に記載されるように行った。
【０６４９】
実施例１において行われるサイトカイン放出アッセイを、ＴＢＭ　ＡＢ４－１、ＡＢ４－２、ＡＢ３－３、抗ＣＤ３－抗ＣＤ１９二重特異性構築物及び抗ｇＨ－抗ＣＤ３－ＣＤ５８三重特異性構築物を用いて行った。
【０６５０】
７．４．２．結果
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図２０に示される。Ｃ末端にＣＤ１９結合アームを有するＴＢＭ（ＡＢ４－２及びＡＢ４－３）は、Ｎ末端形式（ＡＢ４－１）と比較して、より少ない細胞傷害性作用を有することが観察された。
【０６５１】
ＮＦＡＴ活性化アッセイの結果が図２１に示される。Ｃ末端にＣＤ１９結合アームを有

する構築物（ＡＢ４－２及びＡＢ４－３）は、Ｎ末端形式（ＡＢ４－１）と比較して、ＮＦＡＴのより高い誘導を誘発した。

【０６５２】

サイトカイン放出アッセイの結果が図２２に示される。ＡＢ４－１構築物形式は、最も高いサイトカインレベルを誘発した。試験される他の三重特異性足場は、二重特異性形式と比較的同等のサイトカインレベルを刺激した。

【０６５３】

７．５．実施例５：異なるＣＤ３結合アームを有する抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２ＴＢＭ

７．５．１．材料及び方法

異なる抗ＣＤ３結合アームを有する三重特異性結合分子、すなわち抗ＣＤ３抗体ＢＭＡ０３１及びＯＫＴ３に対応するｓｃＦｖを生成し、腫瘍標的細胞においてＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について分析した。ＴＢＭを、ＣＤ３及びＣＤ１９を標的にする二重特異性構築物と比較した。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列が表２３に示される。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物は、図２３に概略的に示される。

【０６５４】

【表１１２】

表23A
実施例5のBMA031構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
二重特異性(図23A) αCD19-αCD3 (BMA031)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY	756

【０６５５】

【表１１３】

表23A 実施例5のBMA031構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
	KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
BMA031 scFv-Fc		
HCDR1 (組合せ)	GYKFTSYVMH	757
HCDR2 (組合せ)	YINPYNDVTKYNEKFKG	758
HCDR3 (組合せ)	GSYYDYDGFVY	243
HCDR1 (Kabat)	SYVMH	759
HCDR2 (Kabat)	YINPYNDVTKYNEKFKG	758
HCDR3 (Kabat)	GSYYDYDGFVY	243
HCDR1 (Chothia)	GYKFTSY	760
HCDR2 (Chothia)	NPYNDV	761
HCDR3 (Chothia)	GSYYDYDGFVY	243
HCDR1 (IMGT)	GYKFTSYV	762
HCDR2 (IMGT)	INPYNDVT	763
HCDR3 (IMGT)	ARGSYYDYDGFVY	764
VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	245
LCDR1 (組合せ)	SATSSVSYMH	244
LCDR2 (組合せ)	DTSKLAS	150
LCDR3 (組合せ)	QQWSSNPLT	179
LCDR1 (Kabat)	SATSSVSYMH	244
LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS	150
LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT	179
LCDR1 (Chothia)	TSSVSY	765
LCDR2 (Chothia)	DTS	211
LCDR3 (Chothia)	WSSNPL	225

【０６５６】

【表１１４】

表23A 実施例5のBMA031構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
LCDR1 (IMGT)	SSVSY	766
LCDR2 (IMGT)	DTS	211
LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT	179
VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKS GTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK	246
BMA031 scFv-Fc **完全配列**	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVK QKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSST AYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLV TVSAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSAS PGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGAGTKLELKGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	767
三重特異性(図23B) αCD19-αCD3(BMA031)-CD58IgV		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19_Fab- BMA031_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQK PGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTV SAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPG EKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAS GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNP LTFGAGTKLELKGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	768

【０６５７】

【表１１５】

表23A 実施例5のBMA031構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
	CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	744

【０６５８】

【表１１６】

表23B 実施例5のOKT3構築物のアミノ酸配列		
構成要素	**配列**	**配列番号**
二重特異性(図23A) αCD19-αCD3(OKT3)		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	756
OKT3 scFv-Fc		
HCDR1 (組合せ)	GYTFTRYTMH	231

【０６５９】

【表１１７】

表23B
実施例5のOKT3構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
HCDR2 (組合せ)	YINPSRGYTNYNQKVKD	156
HCDR3 (組合せ)	YYDDHYSLDY	188
HCDR1 (Kabat)	RYTMH	129
HCDR2 (Kabat)	YINPSRGYTNYNQKVKD	156
HCDR3 (Kabat)	YYDDHYSLDY	188
HCDR1 (Chothia)	GYTFTRY	197
HCDR2 (Chothia)	NPSRGY	210
HCDR3 (Chothia)	YYDDHYSLDY	188
HCDR1 (IMGT)	GYTFTRYT	769
HCDR2 (IMGT)	INPSRGYT	770
HCDR3 (IMGT)	ARYYDDHYSLDY	771
VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVR QAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNT AFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVT VSS	111
LCDR1 (組合せ)	SASSSVSYMN	130
LCDR2 (組合せ)	DTSKLAS	150
LCDR3 (組合せ)	QQWSSNPFT	174
LCDR1 (Kabat)	SASSSVSYMN	130
LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS	150
LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPFT	174
LCDR1 (Chothia)	SSSVSY	198
LCDR2 (Chothia)	DTS	211
LCDR3 (Chothia)	WSSNPF	222
LCDR1 (IMGT)	SSVSY	766
LCDR2 (IMGT)	DTS	211
LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPFT	174
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTP GKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQP	87

【０６６０】

【表１１８】

表23B
実施例5のOKT3構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	EDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT	
OKT3 scFv-Fc 完全配列	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVR QAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNT AFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVT VSSGGGGSGGGKSKKGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLA SGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSN PFTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	772
三重特異性(図23B) αCD19-αCD3(OKT3)-CD58IgV		
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
αCD19_Fab- OKT3_scFv-Fc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSQV QLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQA PGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAF LQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLAS GVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSNP FTFGQGTKLQITGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	773
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP	744

【０６６１】

【表１１９】

表23B 実施例5のOKT3構築物のアミノ酸配列		
構成要素	配列	配列番号
	NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	

【０６６２】

リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーション時間でヒトＣＤ－１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いて、実施例１に記載されるように構築物を用いて行った。

【０６６３】

サイトカイン放出アッセイも実施例１と同様に行った。

【０６６４】

７．５．２．結果

リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図２４Ａ及び図２４Ｂに示される。２つの三重特異性構築物は、二重特異性構築物と比較して、標的細胞におけるより優れた細胞傷害性を示した。

【０６６５】

サイトカイン放出アッセイの結果が図２５に示される。三重特異性構築物は、それらの二重特異性同等物と比較した際、より強いサイトカイン反応を誘発することが観察された。

【０６６６】

７．６．実施例６：抗Ｈｅｒ２－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２　ＴＢＭの産生及び特性評価

７．６．１．材料及び方法

Ｈｅｒ２、ＣＤ３及びＣＤ２を標的にする三重特異性結合分子を生成し、腫瘍標的細胞におけるＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するそれらの能力について分析した。ＴＢＭを、ＣＤ３及びＨｅｒ２を標的にする二重特異性構築物と比較した。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列が表２４に示される。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物は、図２６に概略的に示される。

【０６６７】

【表１２０】

表24 実施例6の構築物のアミノ酸配列		
構成要素	配列	配列番号
二重特異性(図26A) αHer2xαCD3		
αHer2 Fab		
HCDR1 (組合せ)	GFNIKDTYIH	774

【０６６８】

【表１２１】

表24
実施例6の構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
HCDR2 (組合せ)	RIYPTNGYTRYADSVKG	775
HCDR3 (組合せ)	WGGDGFYAMDY	776
HCDR1 (Kabat)	DTYIH	777
HCDR2 (Kabat)	RIYPTNGYTRYADSVKG	775
HCDR3 (Kabat)	WGGDGFYAMDY	776
HCDR1 (Chothia)	GFNIKDT	778
HCDR2 (Chothia)	YPTNGY	779
HCDR3 (Chothia)	WGGDGFYAMDY	776
HCDR1 (IMGT)	GFNIKDTY	780
HCDR2 (IMGT)	IYPTNGYT	781
HCDR3 (IMGT)	SRWGGDGFYAMDY	782
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS	783
LCDR1 (組合せ)	RASQDVNTAVA	784
LCDR2 (組合せ)	SASFLYS	785
LCDR3 (組合せ)	QQHYTTPPT	786
LCDR1 (Kabat)	RASQDVNTAVA	784
LCDR2 (Kabat)	SASFLYS	785
LCDR3 (Kabat)	QQHYTTPPT	786
LCDR1 (Chothia)	SQDVNTA	504
LCDR2 (Chothia)	SAS	518
LCDR3 (Chothia)	HYTTPP	787
LCDR1 (IMGT)	QDVNTA	788
LCDR2 (IMGT)	SAS	518
LCDR3 (IMGT)	QQHYTTPPT	786
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK	789
αHer2軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	790

【０６６９】

【表１２２】

表24
実施例6の構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
αHer2重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	791
αCD3 scFv-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	792
三重特異性(図26B) αHer2xαCD3xCD58IgV		
αHer2軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	790
αHer2_Fab- αCD3_scFv-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQ ASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK STLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDE	793

【０６７０】

【表１２３】

表24
実施例6の構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	AEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	744

【０６７１】
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションでヒトｈｕＨｅｒ２発現ＨＣＣ１９５４標的細胞（１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地中で培養された）及びヒト汎Ｔエフェクター細胞を用いて、実施例１に記載されるように構築物を用いて行った。
【０６７２】
サイトカイン放出アッセイも行った。分泌されたサイトカインを、５：１のＥ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションでｈｕＨｅｒ２発現ＨＣＣ１９５４標的細胞（１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地中で培養された）及びヒト汎Ｔエフェクター細胞を用いて、三重特異性又は二重特異性で処理されたエフェクター及び標的細胞共培養物の上清中で測定した。
【０６７３】
７．６．２．結果
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図２７に示される。ＴＢＭは、二重特異性構築物と比較して、同等乃至より優れた細胞傷害性作用を示した。
【０６７４】
サイトカイン放出アッセイの結果が図２８に示される。ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトＨｅｒ２を標的にする三重特異性構築物は、ヒトＣＤ３及びヒトＨｅｒ２を標的にする二重特異性分子と少なくとも同等のサイトカインレベルを産生した。
【０６７５】
７．７．実施例７：抗メソテリン－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２　ＴＢＭの産生及び特性評価
７．７．１．材料及び方法
メソテリン、ＣＤ３及びＣＤ２を標的にする三重特異性結合分子を生成し、腫瘍標的細胞におけるＴ細胞媒介性アポトーシスを誘導するその能力について分析した。ＴＢＭを、ＣＤ３及びメソテリンを標的にする二重特異性構築物と比較した。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物のアミノ酸配列が表２５に示される。この実施例において使用される二重特異性及び三重特異性構築物は、図２９に概略的に示される。
【０６７６】

【表１２４】

表25 実施例7の構築物のアミノ酸配列		
構成要素	配列	配列番号
二重特異性(図29A) αMesoxαCD3		
αメソテリンFab		
HCDR1 (組合せ)	GYTFTDYYMH	794
HCDR2 (組合せ)	WINPNSGGTNYAQKFQG	795
HCDR3 (組合せ)	GWDFDY	796
HCDR1 (Kabat)	DYYMH	797
HCDR2 (Kabat)	WINPNSGGTNYAQKFQG	795
HCDR3 (Kabat)	GWDFDY	796
HCDR1 (Chothia)	GYTFTDY	644
HCDR2 (Chothia)	NPNSGG	798
HCDR3 (Chothia)	GWDFDY	796
HCDR1 (IMGT)	GYTFTDYY	799
HCDR2 (IMGT)	INPNSGGT	800
HCDR3 (IMGT)	ASGWDFDY	801
VH	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLVTVS S	802
LCDR1 (組合せ)	RASQSIRYYLS	803
LCDR2 (組合せ)	TASILQN	804
LCDR3 (組合せ)	LQTYTTPD	805
LCDR1 (Kabat)	RASQSIRYYLS	803
LCDR2 (Kabat)	TASILQN	804
LCDR3 (Kabat)	LQTYTTPD	805
LCDR1 (Chothia)	SQSIRYY	806
LCDR2 (Chothia)	TAS	807
LCDR3 (Chothia)	TYTTP	808
LCDR1 (IMGT)	QSIRYY	809
LCDR2 (IMGT)	TASILQNGVP	810
LCDR3 (IMGT)	LQTYTTPD	805
VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQKP GKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIK	811

【０６７７】

【表１２５】

表25
実施例7の構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
αメソテリン軽鎖	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQKP GKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	812
αメソテリン重鎖	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	813
αCD3 scFv-Fc	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVR QASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	792
三重特異性(図29B) αMesoxαCD3xCD58IgV		
αメソテリン軽鎖	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQKP GKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	812
αメソテリン_Fab-αCD3_scFv-Fc	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQ	814

【０６７８】

【表１２６】

表25
実施例7の構築物のアミノ酸配列

構成要素	配列	配列番号
	LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYF CALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	
CD58 IgV-Fc	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELEN SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP NITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	744

【０６７９】
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイを、５：１のＥ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションでヒトｈｕＭｅｓｏｔｈｌｉｎ発現ＯＶＣＡＲ８標的細胞（１０％のＦＢＳを含むＤＭＥＭ培地中で培養された）及びヒト汎Ｔエフェクター細胞を用いて、実施例１に記載されるように構築物を用いて行った。
【０６８０】
サイトカイン放出アッセイも行った。分泌されたサイトカインを、５：１のＥ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションでｈｕメソテリン発現Ｏｖｃａｒ８標的細胞（１０％のＦＢＳを含むＤＭＥＭ培地中で培養された）及びヒト汎Ｔエフェクター細胞を用いて、三重特異性又は二重特異性で処理されたエフェクター及び標的細胞共培養物の上清中で測定した。
【０６８１】
７．７．２．結果
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイの結果が図３０に示される。ＴＢＭは、二重特異性構築物と比較して、より優れた細胞傷害性作用を示した。
【０６８２】
サイトカイン放出アッセイの結果が図３１に示される。ヒトＣＤ３、ヒトＣＤ２及びヒトメソテリンを標的にする三重特異性構築物は、ヒトＣＤ３及びヒトメソテリンを標的にする二重特異性分子と少なくとも同等のサイトカインレベルを産生した。
【０６８３】
７．８．実施例８：ＣＤ２結合アームとしてのＣＤ４８を有する抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３－抗ＣＤ２　ＴＢＭの産生及び特性評価
７．８．１．材料及び方法

７．８．１．１．二重特異性及び三重特異性結合分子の遺伝子構築、発現及び精製

三重特異性構築物は、ＣＤ４８部分をＣＤ５８部分の代わりに用いた以外、実施例１と同様に作製される。三重特異性構築物は、図３２に概略的に表される。構築物のアミノ酸配列が表２６に示される。

【０６８４】

【表１２７】

表26
実施例8の三重特異性構築物のアミノ酸配列
(CD19Fab/hCD3 scFv-CD48リガンド1×1形式)

構成要素	配列	配列番号
CD48リガンド(UniProt識別番号P09326の27～220位)	QGHLVHMTVVSGSNVTLNISESLPENYKQLTWFYTFDQKI VEWDSRKSKYFESKFKGRVRLDPQSGALYISKVQKEDNS TYIMRVLKKTGNEQEWKIKLQVLDPVPKPVIKIEKIEDMDD NCYLKLSCVIPGESVNYTWYGDKRPFPKELQNSVLETTLM PHNYSRCYTCQVSNSVSSKNGTVCLSPPCTLARS	815
αCD19軽鎖	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	736
完全CD19-CD3アーム	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	738
完全CD48リガンドアーム	QGHLVHMTVVSGSNVTLNISESLPENYKQLTWFYTFDQKI VEWDSRKSKYFESKFKGRVRLDPQSGALYISKVQKEDNS TYIMRVLKKTGNEQEWKIKLQVLDPVPKPVIKIEKIEDMDD NCYLKLSCVIPGESVNYTWYGDKRPFPKELQNSVLETTLM PHNYSRCYTCQVSNSVSSKNGTVCLSPPCTLARSGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	816

【０６８５】

【表１２８】

表26 実施例8の三重特異性構築物のアミノ酸配列 (CD19Fab/hCD3 scFv-CD48リガンド1×1形式)		
構成要素	配列	配列番号
	AKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	

【０６８６】
ＴＢＭが発現され、実施例１に記載されるプロトコルに従って精製される。
【０６８７】
リダイレクトＴ細胞細胞傷害性アッセイ、増殖アッセイ、サイトカイン放出アッセイ及びグランザイムＢ　ＥＬＩＳｐｏｔアッセイは、比較例の分子として実施例１に記載される抗ＣＤ１９－抗ＣＤ３二重特異性構築物を用いた以外、実施例１と同様に行われる。
【０６８８】
７．８．２．結果
７．８．２．１．結果
ＴＢＭ構築物は、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４又は４８時間のインキュベーションのいずれかで行われるアッセイにおいて、二重特異性構築物と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞におけるより優れた細胞傷害性を誘導する。
【０６８９】
ＴＢＭ構築物は、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションで行われるアッセイにおいて、二重特異性構築物と比較して、ｈｕＣＤ１９発現Ｄａｕｄｉ標的細胞におけるより優れた細胞傷害性作用を誘導する。
【０６９０】
ＴＢＭ構築物は、５：１の最終Ｅ：Ｔ比及び４８時間のインキュベーションで行われるアッセイにおいて、ヒトＣＤ１９を発現しない陰性対照Ｋ５６２細胞株のアポトーシスを誘導しない。
【０６９１】
解凍され、使用前に一晩静置された、ヒト凍結保存ＰＢＭＣを用いた場合、１０：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションで、ＴＢＭは、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞において二重特異性構築物と比較して同等又はより優れた効力及び有効性を示す。
【０６９２】
解凍され、使用前に一晩静置された、急性骨髄性白血病であると診断された患者からのヒト凍結保存ＰＢＭＣ（Ｈｅｍａｃａｒｅ　＃ＰＢ００９Ｃ－１－ＡＭＬ）を用いた場合、１０：１の最終Ｅ：Ｔ比及び２４時間のインキュベーションで、二重特異性と比較して、ＴＢＭ構築物は、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞におけるより優れた細胞傷害性作用を誘導する。
【０６９３】
ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞を用いた再接種アッセイにおいて、ＴＢＭは、各再接種にわたって活性の明らかな低下をほとんど伴わずに１２０時間までアポトーシスを誘導し続ける一方、二重特異性構築物は、それぞれのその後の標的細胞添加によりかなりの効力及び活性を低下させる。
【０６９４】
三重特異性構築物は、ＣＤ４及びＣＤ８区画の両方において、二重特異性構築物と比較してより高いレベルのＣＤ２５及び二重陽性発現（ＣＤ２５及びＣＤ６９）を媒介する。
【０６９５】

三重特異性構築物は、ＣＤ４及びＣＤ８区画の両方において、二重特異性構築物と比較してより高いレベルのＰＤ１、ＬＡＧ３及びＴＩＭ３を媒介する。

【０６９６】

三重特異性構築物は、二重特異性構築物と比較してより多い量のセントラルメモリーＴ細胞を媒介する。

【０６９７】

ＴＢＭは、ＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖を誘導する。

【０６９８】

三重特異性分子は、ｈｕＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６標的細胞の存在下において、ヒト汎Ｔエフェクター細胞におけるＩＦＮγ、ＴＮＦα、ＩＬ２、ＩＬ６及びＩＬ１０の産生を誘導する。

【０６９９】

グランザイムＢスポット形成Ｔ細胞の数は、二重特異性構築物による処理より、ＣＤ２－ＣＤ３－ＣＤ１９標的化ＴＢＭによる処理時により多い。

【０７００】

８．特定の実施形態、参考文献の引用

様々な特定の実施形態が示され、記載されているが、様々な変形形態が本開示の趣旨及び範囲から逸脱せずになされ得ることが理解されるであろう。本開示は、以下に記載される番号付けされた実施形態によって例示される。

【０７０１】

１．（ａ）ヒトＣＤ２に特異的に結合する抗原結合モジュール１（ＡＢＭ１）と；

（ｂ）ヒトＴ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体の構成要素に特異的に結合する抗原結合モジュール２（ＡＢＭ２）と；

（ｃ）ヒト腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に特異的に結合する抗原結合モジュール３（ＡＢＭ３）と

を含む三重特異性結合分子（ＴＢＭ）であって、任意選択的に、各抗原結合モジュールは、他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されるのと同時にそのそれぞれの標的に結合することが可能である、三重特異性結合分子（ＴＢＭ）。

【０７０２】

２．ＡＢＭ１は、ＣＤ２リガンドの受容体結合ドメインを含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。

【０７０３】

３．ＣＤ２リガンドは、ＣＤ５８である、実施形態２に記載のＴＢＭ。

【０７０４】

４．ＣＤ２リガンドは、ＣＤ４８である、実施形態２に記載のＴＢＭ。

【０７０５】

５．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８部分である、実施形態１に記載のＴＢＭ。

【０７０６】

６．ＣＤ５８部分は、ＣＤ５８－５のアミノ酸配列を含む、実施形態５に記載のＴＢＭ。

【０７０７】

７．Ｊとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態６に記載のＴＢＭ。

【０７０８】

８．Ｊとして示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態６に記載のＴＢＭ。

【０７０９】

９．Ｏとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態６～８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１０】

１０．Ｏとして示されるアミノ酸は、グルタミンである、実施形態６～８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１１】

１１．ＣＤ５８部分は、ＣＤ５８－３のアミノ酸配列を含む、実施形態５に記載のＴＢＭ。

【０７１２】

１２．Ｂとして示されるアミノ酸は、フェニルアラニンである、実施形態１１に記載のＴＢＭ。

【０７１３】

１３．Ｂとして示されるアミノ酸は、セリンである、実施形態１１に記載のＴＢＭ。

【０７１４】

１４．Ｊとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態１１～１３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１５】

１５．Ｊとして示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態１１～１３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１６】

１６．Ｏとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態１１～１５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１７】

１７．Ｏとして示されるアミノ酸は、グルタミンである、実施形態１１～１５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１８】

１８．Ｕとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態１１～１７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７１９】

１９．Ｕとして示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態１１～１７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７２０】

２０．Ｘとして示されるアミノ酸は、トレオニンである、実施形態１１～１９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７２１】

２１．Ｘとして示されるアミノ酸は、セリンである、実施形態１１～１９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７２２】

２２．Ｚとして示されるアミノ酸は、ロイシンである、実施形態１１～２１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７２３】

２３．Ｘとして示されるアミノ酸は、グリシンである、実施形態１１～２１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【０７２４】

２４．ＣＤ５８部分は、ＣＤ５８－２のアミノ酸１～９４を含む、実施形態２に記載のＴＢＭ。

【０７２５】

２５．ＡＢＭ１は、ＣＤ４８部分である、実施形態１に記載のＴＢＭ。

【０７２６】

２６．ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２０に対して少なくとも７０％の配列同一性を有する、実施形態２５に記載のＴＢＭ。

【０７２７】

２７．ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有する、実施形態２５に記載のＴＢＭ。

【０７２８】
２８．ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する、実施形態２５に記載のＴＢＭ。
【０７２９】
２９．ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２０に対して少なくとも９５％の配列同一性を有する、実施形態２５に記載のＴＢＭ。
【０７３０】
３０．ＣＤ４８部分は、Ｕｎｉｐｒｏｔ識別番号Ｐ０９３２６のアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２０に対して少なくとも９９％の配列同一性を有する、実施形態２５に記載のＴＢＭ。
【０７３１】
３１．ＡＢＭ１は、抗ＣＤ２抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【０７３２】
３２．ＡＢＭ１は、ＣＤ２－１のＣＤＲ配列を含む、実施形態３１に記載のＴＢＭ。
【０７３３】
３３．ＡＢＭ１は、ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３２に記載のＴＢＭ。
【０７３４】
３４．ＡＢＭ１は、ｈｕ１ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３２に記載のＴＢＭ。
【０７３５】
３５．ＡＢＭ１は、ｈｕ２ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３２に記載のＴＢＭ。
【０７３６】
３６．ＡＢＭ１は、Ｍｅｄｉ　５０７のＣＤＲ配列を含む、実施形態３１に記載のＴＢＭ。
【０７３７】
３７．ＡＢＭ１は、Ｍｅｄｉ　５０７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３６に記載のＴＢＭ。
【０７３８】
３８．ＴＣＲ複合体の構成要素は、ＣＤ３である、実施形態１～３７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０７３９】
３９．ＡＢＭ２は、抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態３８に記載のＴＢＭ。
【０７４０】
４０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４１】
４１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４２】
４２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－３のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４３】
４３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－４のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４４】
４４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－５のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４５】
４５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－６のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７４６】
４６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－７のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４７】
４７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－８のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４８】
４８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－９のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７４９】
４９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１０のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５０】
５０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１１のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５１】
５１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１２のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５２】
５２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１３のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５３】
５３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１４のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５４】
５４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１５のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５５】
５５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１６のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５６】
５６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１７のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５７】
５７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１８のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５８】
５８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１９のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７５９】
５９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２０のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７６０】
６０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２１のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７６１】
６１．ＣＤＲは、表７Ｂに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態４０～実施形態６０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０７６２】
６２．ＣＤＲは、表７Ｃに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態４０～実施形態６０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０７６３】
６３．ＣＤＲは、表７Ｄに記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態４０～実施形態６０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０７６４】
６４．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７６５】
６５．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７６６】
６６．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７６７】

６７．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７６８】

６８．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７６９】

６９．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７０】

７０．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７１】

７１．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７２】

７２．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７３】

７３．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７４】

７４．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７５】

７５．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７６】

７６．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７７】

７７．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７８】

７８．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７７９】

７９．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７８０】

８０．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７８１】

８１．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７８２】

８２．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－１９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７８３】

８３．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－２０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。

【０７８４】
８４．ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－２１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７８５】
８５．ＡＢＭ２は、ＯＫＴ３のＣＤＲ配列を含む、実施形態３９に記載のＴＢＭ。
【０７８６】
８６．ＣＤＲは、表２３Ｂに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態８５に記載のＴＢＭ。
【０７８７】
８７．ＣＤＲは、表２３Ｂに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態８５に記載のＴＢＭ。
【０７８８】
８８．ＣＤＲは、表２３Ｂに記載されるように、ＩＭＧＴ番号付けによって規定される、実施形態８５に記載のＴＢＭ。
【０７８９】
８９．ＣＤＲは、表２３Ｂに記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態８５に記載のＴＢＭ。
【０７９０】
９０．ＡＢＭ２は、表２３Ｂに記載されるＯＫＴ３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態８５に記載のＴＢＭ。
【０７９１】
９１．ＴＣＲ複合体の構成要素は、ＴＣＲ－α、ＴＣＲ－β又はＴＣＲ－α／β二量体である、実施形態１～３５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０７９２】
９２．ＡＢＭ２は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態９１に記載のＴＢＭ。
【０７９３】
９３．ＡＢＭ２は、ＢＭＡ０３１のＣＤＲ配列を含む、実施形態９２に記載のＴＢＭ。
【０７９４】
９４．ＣＤＲ配列は、表８にあるように規定される、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０７９５】
９５．ＣＤＲ配列は、表２３Ａに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０７９６】
９６．ＣＤＲ配列は、表２３Ａに記載されるように、ＩＭＧＴ番号付けによって規定される、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０７９７】
９７．ＣＤＲ配列は、表２３Ａに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０７９８】
９８．ＣＤＲ配列は、表２３Ａに記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０７９９】
９９．ＡＢＭ２は、ＢＭＡ０３１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態９３に記載のＴＢＭ。
【０８００】
１００．ＴＣＲ複合体の構成要素は、ＴＣＲ－γ、ＴＣＲ－δ又はＴＣＲ－γ／δ二量体である、実施形態１～３５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０８０１】
１０１．ＡＢＭ２は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態１００に記載の

ＴＢＭ。
【０８０２】
１０２．ＡＢＭ２は、δＴＣＳ１のＣＤＲ配列を含む、実施形態１０１に記載のＴＢＭ。
【０８０３】
１０３．ＣＤＲ配列は、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態１０２に記載のＴＢＭ。
【０８０４】
１０４．ＣＤＲ配列は、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態１０２に記載のＴＢＭ。
【０８０５】
１０５．ＣＤＲ配列は、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態１０２に記載のＴＢＭ。
【０８０６】
１０６．ＡＢＭ２は、δＴＣＳ１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１０２に記載のＴＢＭ。
【０８０７】
１０７．ＡＢＭ３は、抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態１～１０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０８０８】
１０８．ＴＡＡは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、ＧＤ２、葉酸受容体α、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３突然変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＲＢＢ２、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＡＧ７２、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＧＤ２、ＢＣＭＡ、ｇｐ１００Ｔｎ、ＦＡＰ、チロシナーゼ、ＥＰＣＡＭ、ＣＥＡ、Ｉｇｆ－Ｉ受容体、ＥｐｈＢ２、メソテリン、カドヘリン１７、ＣＤ３２ｂ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ６４、ＨＥＲ３、ＬＲＰ６、ＬＹＰＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＣ３４Ａ２、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＩＴＲＫ６又はＴＡＣＳＴＤ２である、実施形態１０７に記載のＴＢＭ。
【０８０９】
１０９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１１に記載される抗体のＣＤＲ配列を有する、実施形態１０８に記載のＴＢＭ。
【０８１０】
１１０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１１に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を有する、実施形態１０８に記載のＴＢＭ。
【０８１１】
１１１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ２２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８１２】
１１２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＳ１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１３】
１１３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ３３に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１４】
１１４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＧＤ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１５】
１１５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１６】
１１６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、Ｔｎに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１７】
１１７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＰＳＭＡに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１８】
１１８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＲＯＲ１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８１９】
１１９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＦＬＴ３に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２０】
１２０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＴＡＡＧ７２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２１】
１２１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＦＡＰに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２２】
１２２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ３８に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２３】
１２３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ４４ｖ６に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２４】
１２４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＥＡに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２５】
１２５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＥＰＣＡＭに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２６】
１２６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＰＲＳＳ２１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２７】
１２７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、Ｂ７Ｈ３に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２８】
１２８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＫＩＴに結合する、実施形態１０

９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８２９】
１２９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＩＬ－１３Ｒａ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３０】
１３０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ３０に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３１】
１３１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＧＤ３に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３２】
１３２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ１７１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３３】
１３３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＩＬ－１１Ｒａに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３４】
１３４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＰＳＣＡに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３５】
１３５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＶＥＧＦＲ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３６】
１３６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ルイスＹに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３７】
１３７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ２４に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３８】
１３８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＰＤＧＦＲ－βに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８３９】
１３９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＳＳＥＡ－４に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４０】
１４０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ２０に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４１】
１４１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、葉酸受容体αに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４２】
１４２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＥＲＢＢ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４３】
１４３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＭＵＣ１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４４】
１４４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＥＧＦＲに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８４５】

１４５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＮＣＡＭに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８４６】

１４６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、エフリンＢ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８４７】

１４７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＩＧＦ－Ｉ受容体に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８４８】

１４８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＡＩＸに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８４９】

１４９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＬＭＰ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５０】

１５０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ｇｐ１００に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５１】

１５１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、チロシナーゼに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５２】

１５２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ｅｐｈＡ２に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５３】

１５３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、メソテリンに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５４】

１５４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＡＬＫに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５５】

１５５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ１９に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５６】

１５６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＤ９７に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５７】

１５７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＣＬＤＮ６に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５８】

１５８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＥＧＦＲｖＩＩＩに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８５９】

１５９．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、葉酸受容体βに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８６０】

１６０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＧｌｏｂｏＨに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８６１】

１６１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＧＰＲＣ５Ｄに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。

【０８６２】
１６２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＨＭＷＭＡＡに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６３】
１６３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＬＲＰ６に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６４】
１６４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＮＹ－ＢＲ－１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６５】
１６５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＰＬＡＣ１に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６６】
１６６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ポリシアル酸に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６７】
１６７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８に結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６８】
１６８．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、ＴＳＨＲに結合する、実施形態１０９又は実施形態１１０に記載のＴＢＭ。
【０８６９】
１６９．ＴＡＡは、ＣＤ１９である、実施形態１０７に記載のＴＢＭ。
【０８７０】
１７０．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ａ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態１６９に記載のＴＢＭ。
【０８７１】
１７１．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＶＨＡのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＡのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態１７０に記載のＴＢＭ。
【０８７２】
１７２．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ｂ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態１６９に記載のＴＢＭ。
【０８７３】
１７３．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＶＨＢのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態１７２に記載のＴＢＭ。
【０８７４】
１７４．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ｃ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態１６９に記載のＴＢＭ。
【０８７５】
１７５．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＶＨＣのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態１７４に記載のＴＢＭ。

【０８７６】
１７６．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＣＤ１９－Ｈ１、ＣＤ１９－Ｈ２Ｄ及びＣＤ１９－Ｈ３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ並びに表１３に記載されるＣＤ１９－Ｌ１、ＣＤ１９－Ｌ２及びＣＤ１９－Ｌ３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態１６９に記載のＴＢＭ。
【０８７７】
１７７．抗ＴＡＡ抗体又はその抗原結合ドメインは、表１３に記載されるＶＨＤのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び表１３に記載されるＶＬＢのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態１７６に記載のＴＢＭ。
【０８７８】
１７８．ＴＡＡは、Ｈｅｒ２である、実施形態１０７に記載のＴＢＭ。
【０８７９】
１７９．ＡＢＭ３は、表２４に記載される抗Ｈｅｒ２　ＦａｂのＶＨ及びＶＬ配列のＣＤＲ配列を含む、実施形態１７８に記載のＴＢＭ。
【０８８０】
１８０．ＣＤＲは、表２４に記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態１７９に記載のＴＢＭ。
【０８８１】
１８１．ＣＤＲは、表２４に記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態１７９に記載のＴＢＭ。
【０８８２】
１８２．ＣＤＲは、表２４に記載されるように、ＩＭＧＴ番号付けによって規定される、実施形態１７９に記載のＴＢＭ。
【０８８３】
１８３．ＣＤＲは、表２４に記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態１７９に記載のＴＢＭ。
【０８８４】
１８４．ＡＢＭ３は、表２４に記載される抗Ｈｅｒ２　ＦａｂのＶＨ及びＶＬ配列を含む、実施形態１７８に記載のＴＢＭ。
【０８８５】
１８５．ＴＡＡは、メソテリンである、実施形態１０７に記載のＴＢＭ。
【０８８６】
１８６．ＡＢＭ３は、表２５に記載される抗メソテリンＦａｂのＶＨ及びＶＬ配列のＣＤＲ配列を含む、実施形態１８５に記載のＴＢＭ。
【０８８７】
１８７．ＣＤＲは、表２５に記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態１８６に記載のＴＢＭ。
【０８８８】
１８８．ＣＤＲは、表２５に記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態１８６に記載のＴＢＭ。
【０８８９】
１８９．ＣＤＲは、表２５に記載されるように、ＩＭＧＴ番号付けによって規定される、実施形態１８６に記載のＴＢＭ。
【０８９０】
１９０．ＣＤＲは、表２５に記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態１８６に記載のＴＢＭ。
【０８９１】
１９１．ＡＢＭ３は、表２５に記載される抗メソテリンＦａｂのＶＨ及びＶＬ配列を含む、実施形態１８５に記載のＴＢＭ。
【０８９２】

１９２．ＴＡＡは、ＢＣＭＡである、実施形態１０７に記載のＴＢＭ。
【０８９３】
１９３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９４】
１９４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９５】
１９５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９６】
１９６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９７】
１９７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－５のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９８】
１９８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－６のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０８９９】
１９９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－７のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９００】
２００．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－８のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０１】
２０１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－９のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０２】
２０２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１０のＣＤＲ配列を含む、実施形態１７８に記載のＴＢＭ。
【０９０３】
２０３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１１のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０４】
２０４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１２のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０５】
２０５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１３のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０６】
２０６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１４のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０７】
２０７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１５のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０８】
２０８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１６のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９０９】

２０９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１７のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１０】

２１０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１８のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１１】

２１１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１９のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１２】

２１２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２０のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１３】

２１３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２１のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１４】

２１４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２２のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１５】

２１５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２３のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１６】

２１６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２４のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１７】

２１７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２５のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１８】

２１８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２６のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９１９】

２１９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２７のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２０】

２２０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２８のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２１】

２２１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２９のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２２】

２２２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３０のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２３】

２２３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３１のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２４】

２２４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３２のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２５】

２２５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３３のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９２６】
２２６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３４のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９２７】
２２７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３５のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９２８】
２２８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３６のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９２９】
２２９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３７のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３０】
２３０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３８のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３１】
２３１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３９のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３２】
２３２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４０のＣＤＲ配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３３】
２３３．ＣＤＲは、表１２Ｂ及び１２Ｅに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態１９３～２３２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０９３４】
２３４．ＣＤＲは、表１２Ｃ及び１２Ｆに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態１９３～２３２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０９３５】
２３５．ＣＤＲは、表１２Ｄ及び１２Ｇに記載されるように、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａ番号付けの組合せによって規定される、実施形態１９３～２３２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０９３６】
２３６．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３７】
２３７．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３８】
２３８．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９３９】
２３９．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９４０】
２４０．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９４１】
２４１．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９４２】

２４２．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４３】

２４３．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４４】

２４４．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４５】

２４５．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４６】

２４６．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４７】

２４７．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４８】

２４８．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９４９】

２４９．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５０】

２５０．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５１】

２５１．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５２】

２５２．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５３】

２５３．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５４】

２５４．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５５】

２５５．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５６】

２５６．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５７】

２５７．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５８】

２５８．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。

【０９５９】
２５９．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６０】
２６０．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６１】
２６１．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６２】
２６２．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６３】
２６３．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６４】
２６４．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６５】
２６５．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６６】
２６６．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６７】
２６７．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３２の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６８】
２６８．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３３の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９６９】
２６９．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３４の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７０】
２７０．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３５の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７１】
２７１．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３６の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７２】
２７２．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３７の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７３】
２７３．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３８の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７４】
２７４．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３９の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７５】
２７５．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４０の重鎖及び軽鎖可変配列を

含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７６】
２７６．ＡＢＭ３は、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４０の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１９２に記載のＴＢＭ。
【０９７７】
２７７．ＴＡＡが受容体である場合、ＡＢＭ３は、受容体のリガンドの受容体結合ドメインを含み、及びＴＡＡがリガンドである場合、ＡＢＭ３は、リガンドの受容体のリガンド結合ドメインを含む、実施形態１～１０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【０９７８】
２７８．ＴＡＡは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、ＧＤ２、葉酸受容体α、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３突然変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＲＢＢ２、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＡＧ７２、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＧＤ２、ＢＣＭＡ、ｇｐ１００Ｔｎ、ＦＡＰ、チロシナーゼ、ＥＰＣＡＭ、ＣＥＡ、Ｉｇｆ－Ｉ受容体、ＥｐｈＢ２、メソテリン、カドヘリン１７、ＣＤ３２ｂ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ６４、ＨＥＲ３、ＬＲＰ６、ＬＹＰＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＣ３４Ａ２、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＩＴＲＫ６又はＴＡＣＳＴＤ２である、実施形態２７７に記載のＴＢＭ。
【０９７９】
２７９．ＴＡＡは、ＣＤ２２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８０】
２８０．ＴＡＡは、ＣＳ１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８１】
２８１．ＴＡＡは、ＣＤ３３である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８２】
２８２．ＴＡＡは、ＧＤ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８３】
２８３．ＴＡＡは、ＢＣＭＡである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８４】
２８４．ＴＡＡは、Ｔｎである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８５】
２８５．ＴＡＡは、ＰＳＭＡである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８６】
２８６．ＴＡＡは、ＲＯＲ１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８７】
２８７．ＴＡＡは、ＦＬＴ３である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８８】

２８８．ＴＡＡは、ＴＡＡＧ７２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９８９】
２８９．ＴＡＡは、ＦＡＰである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９０】
２９０．ＴＡＡは、ＣＤ３８である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９１】
２９１．ＴＡＡは、ＣＤ４４ｖ６である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９２】
２９２．ＴＡＡは、ＣＥＡである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９３】
２９３．ＴＡＡは、ＥＰＣＡＭである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９４】
２９４．ＴＡＡは、ＰＲＳＳ２１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９５】
２９５．ＴＡＡは、Ｂ７Ｈ３である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９６】
２９６．ＴＡＡは、ＫＩＴである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９７】
２９７．ＴＡＡは、ＩＬ－１３Ｒａ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９８】
２９８．ＴＡＡは、ＣＤ３０である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【０９９９】
２９９．ＴＡＡは、ＧＤ３である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０００】
３００．ＴＡＡは、ＣＤ１７１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００１】
３０１．ＴＡＡは、ＩＬ－１１Ｒａである、２７８に記載のＴＢＭ。
【１００２】
３０２．ＴＡＡは、ＰＳＣＡである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００３】
３０３．ＴＡＡは、ＶＥＧＦＲ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００４】
３０４．ＴＡＡは、ルイスＹである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００５】
３０５．ＴＡＡは、ＣＤ２４である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００６】
３０６．ＴＡＡは、ＰＤＧＦＲ－βである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００７】
３０７．ＴＡＡは、ＳＳＥＡ－４である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００８】
３０８．ＴＡＡは、ＣＤ２０である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１００９】
３０９．ＴＡＡは、葉酸受容体αである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１０】
３１０．ＴＡＡは、ＥＲＢＢ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１１】
３１１．ＴＡＡは、ＭＵＣ１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１２】
３１２．ＴＡＡは、ＥＧＦＲである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１３】

３１３．ＴＡＡは、ＮＣＡＭである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１４】
３１４．ＴＡＡは、エフリンＢ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１５】
３１５．ＴＡＡは、ＩＧＦ－Ｉ受容体である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１６】
３１６．ＴＡＡは、ＣＡＩＸである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１７】
３１７．ＴＡＡは、ＬＭＰ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１８】
３１８．ＴＡＡは、ｇｐ１００である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０１９】
３１９．ＴＡＡは、チロシナーゼである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２０】
３２０．ＴＡＡは、ｅｐｈＡ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２１】
３２１．ＴＡＡは、メソテリンである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２２】
３２２．ＴＡＡは、ＡＬＫである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２３】
３２３．ＴＡＡは、ＣＤ１９である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２４】
３２４．ＴＡＡは、ＣＤ９７である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２５】
３２５．ＴＡＡは、ＣＬＤＮ６である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２６】
３２６．ＴＡＡは、ＥＧＦＲｖＩＩＩである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２７】
３２７．ＴＡＡは、葉酸受容体βである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２８】
３２８．ＴＡＡは、ＧｌｏｂｏＨである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０２９】
３２９．ＴＡＡは、ＧＰＲＣ５Ｄである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３０】
３３０．ＴＡＡは、ＨＭＷＭＡＡである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３１】
３３１．ＴＡＡは、ＬＲＰ６である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３２】
３３２．ＴＡＡは、ＮＹ－ＢＲ－１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３３】
３３３．ＴＡＡは、ＰＬＡＣ１である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３４】
３３４．ＴＡＡは、ポリシアル酸である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３５】
３３５．ＴＡＡは、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３６】
３３６．ＴＡＡは、ＴＳＨＲである、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３７】
３３７．ＴＡＡは、ＣＤ１９である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３８】

３３８．ＴＡＡは、Ｈｅｒ２である、実施形態２７８に記載のＴＢＭ。
【１０３９】
３３９．ＡＢＭ１は、抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである、実施形態３１～３３８のいずれか１つの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１０４０】
３４０．ＡＢＭ１は、ｓｃＦｖである、実施形態３３９に記載のＴＢＭ。
【１０４１】
３４１．ＡＢＭ１は、Ｆａｂである、実施形態３３９の実施形態に記載のＴＢＭ。
【１０４２】
３４２．ＡＢＭ２は、抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである、実施形態１～３４１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１０４３】
３４３．ＡＢＭ２は、ｓｃＦｖである、実施形態３４２に記載のＴＢＭ。
【１０４４】
３４４．ｓｃＦｖは、ＣＤ３－２１として示されるｓｃＦＶ結合ドメインのアミノ酸配列を含む、実施形態３４３に記載のＴＢＭ。
【１０４５】
３４５．ＡＢＭ２は、Ｆａｂである、実施形態３４２のいずれかに記載のＴＢＭ。
【１０４６】
３４６．実施形態２７７～３３８のいずれか１つに従属する場合を除いて、ＡＢＭ３は、抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである、実施形態１～３４５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１０４７】
３４７．ＡＢＭ３は、ｓｃＦｖである、実施形態３４６に記載のＴＢＭ。
【１０４８】
３４８．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０４９】
３４９．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ２のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５０】
３５０．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ３のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５１】
３５１．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ４のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５２】
３５２．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ５のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５３】
３５３．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ６のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５４】
３５４．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ７のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５５】

３５５．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ８のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５６】
３５６．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ９のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５７】
３５７．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１０のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５８】
３５８．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１１のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０５９】
３５９．ＴＡＡは、ＣＤ１９であり、及びｓｃＦｖは、表１３に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１２のアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６０】
３６０．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６１】
３６１．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６２】
３６２．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６３】
３６３．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６４】
３６４．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－５に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６５】
３６５．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－６に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６６】
３６６．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－７に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６７】
３６７．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－８に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６８】
３６８．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－９に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０６９】
３６９．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１０に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７０】
３７０．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１１に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７１】
３７１．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１２に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。

【１０７２】
３７２．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１３に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７３】
３７３．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１４に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７４】
３７４．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１５に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７５】
３７５．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１６に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７６】
３７６．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１７に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７７】
３７７．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１８に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７８】
３７８．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－１９に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０７９】
３７９．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２０に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８０】
３８０．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２１に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８１】
３８１．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２２に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８２】
３８２．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２３に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８３】
３８３．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２４に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８４】
３８４．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２５に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８５】
３８５．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２６に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８６】
３８６．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２７に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８７】
３８７．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－２８に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８８】
３８８．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ

－２９に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０８９】
３８９．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３０に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９０】
３９０．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３１に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９１】
３９１．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３２に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９２】
３９２．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３３に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９３】
３９３．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３４に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９４】
３９４．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３５に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９５】
３９５．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３６に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９６】
３９６．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３７に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９７】
３９７．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３８に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９８】
３９８．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－３９に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１０９９】
３９９．ＴＡＡは、ＢＣＭＡであり、及びｓｃＦｖは、表１２Ａに記載されるＢＣＭＡ－４０に対応するｓｃＦｖのアミノ酸配列を含む、実施形態３４７に記載のＴＢＭ。
【１１００】
４００．ＡＢＭ３は、Ｆａｂである、実施形態３４６に記載のＴＢＭ。
【１１０１】
４０１．（ａ）以下：
（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；
（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン
を含む第１のモノマー又は半抗体；及び
（ｂ）以下：
（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；
（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン
を含む第２のモノマー又は半抗体；及び
（ｃ）軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖
を含み、
（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、
（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ１を形成し、ただし、ＴＢＭ１は、ＣＤ５８部分ではなく、

（３）第１のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ２を形成し、及び
（４）第２のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ３を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１０２】
４０２．（ａ）以下：
（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；
（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン
を含む第１のモノマー又は半抗体；及び
（ｂ）以下：
（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；
（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン
を含む第２のモノマー又は半抗体；及び
（ｃ）軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖
を含み、
（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、
（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ１を形成し、ただし、ＴＢＭ１は、ＣＤ５８部分ではなく、
（３）第１のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ３を形成し、及び
（４）第２のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ２を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１０３】
４０３．（ａ）以下：
（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；
（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分
を含む第１のモノマー又は半抗体；及び
（ｂ）以下：
（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；
（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン
を含む第２のモノマー又は半抗体；及び
（ｃ）軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖
を含み、
（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、
（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ２を形成し、
（３）第１のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分は、ＡＢＭ１を形成し、及び
（４）第２のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ３を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１０４】
４０４．（ａ）以下：
（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；
（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン
を含む第１のモノマー又は半抗体；及び
（ｂ）以下：
（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；
（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分
を含む第２のモノマー又は半抗体；及び
（ｃ）軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖
を含み、
（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、
（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ２を形成し、
（３）第１のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ３を形成し、及び

（４）第２のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分は、ＡＢＭ１を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１０５】

４０５．（ａ）以下：

（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；

（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン

を含む第１のモノマー又は半抗体；及び

（ｂ）以下：

（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；

（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分

を含む第２のモノマー又は半抗体；及び

軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖

を含み、

（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、

（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ３を形成し、

（３）第１のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ２を形成し、及び

（４）第２のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分は、ＡＢＭ１を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１０６】

４０６．（ａ）以下：

（ｉ）第１の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第１の鎖；

（ｉｉ）第１のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分

を含む第１のモノマー又は半抗体；及び

（ｂ）以下：

（ｉ）第２の変異体Ｆｃ領域及び第１の重鎖可変ドメインを含む第２の鎖；

（ｉｉ）第２のｓｃＦｖドメイン

を含む第２のモノマー又は半抗体；及び

（ｃ）軽鎖定常ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む第３の鎖

を含み、

（１）第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、ヘテロ二量体を形成し、

（２）第１の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、ＡＢＭ３を形成し、

（３）第１のｓｃＦｖドメイン又はＣＤ５８部分は、ＡＢＭ１を形成し、及び

（４）第２のｓｃＦｖドメインは、ＡＢＭ２を形成する、実施形態１～４００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１０７】

４０７．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ：Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１０８】

４０８．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４を含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１０９】

４０９．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋを含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１０】

４１０．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換Ｔ４１１Ｔ／Ｅ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ：Ｄ４０１Ｋを含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１１】

４１１．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換Ｌ３６８Ｄ　３７０Ｓ：Ｓ３６４／Ｅ３５７Ｌを含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１２】

４１２．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、アミノ酸置換３７０Ｓ：Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１３】

４１３．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレットの図４（表２中で再現される）に列挙される立体変異体のいずれかのアミノ酸置換を含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１４】

４１４．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレットの図５（表２中で再現される）に列挙される変異体のいずれかのアミノ酸置換を含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１５】

４１５．第１及び第２の変異体Ｆｃ領域は、国際公開第２０１４／１１０６０１号パンフレットの図６（表２中で再現される）に列挙される変異体のいずれかのアミノ酸置換を含む、実施形態４０１～４０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１６】

４１６．モノマー又は半抗体の少なくとも１つは、ｐＩ変異体置換をさらに含む、実施形態４０１～４１５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１１１７】

４１７．前記ｐＩ変異体置換は、表２から選択される、実施形態４１６に記載のＴＢＭ。

【１１１８】

４１８．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿ＩＳＯ（－）中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１１９】

４１９．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（－）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ａ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２０】

４２０．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（－）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｂ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２１】

４２１．ｐＩ変異体置換は、Ｐｌ＿ＩＳＯ（＋ＲＲ）中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２２】

４２２．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿ＩＳＯ（＋）中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２３】

４２３．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ａ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２４】

４２４．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｂ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２５】

４２５．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｅ２６９Ｑ／Ｅ２７２Ｑ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２６】

４２６．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｅ２６９Ｑ／Ｅ２８３Ｑ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２７】

４２７．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｅ２７２０／Ｅ２８３Ｑ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。

【１１２８】

４２８．ｐＩ変異体置換は、ｐｌ＿（＋）＿ｉｓｏｓｔｅｒｉｃ＿Ｅ２６９Ｑ中に存在する置換を含む、実施形態４１７に記載のＴＢＭ。
【１１２９】
４２９．前記第１及び第２のｓｃＦｖドメインは、それぞれ前記第１及び第２の鎖のＣ末端に共有結合される、実施形態４０１～４２８のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３０】
４３０．前記第１及び第２のｓｃＦｖドメインは、それぞれ前記第１及び第２の鎖のＮ末端に共有結合される、実施形態４０１～４２８のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３１】
４３１．ｓｃＦｖドメインのそれぞれは、前記鎖の前記Ｆｃ領域及びＣＨドメイン間に結合される、実施形態４０１～４２８のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３２】
４３２．ｓｃＦｖドメインは、１つ以上のドメインリンカーを用いて共有結合される、実施形態４０１～４３１のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３３】
４３３．ｓｃＦｖドメインは、少なくとも１つのｓｃＦｖリンカーを含む、実施形態４０１～４３２のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３４】
４３４．少なくとも１つのｓｃＦｖリンカーは、荷電される、実施形態４３３に記載のＴＢＭ。
【１１３５】
４３５．荷電したリンカーは、Ｌ１～Ｌ５４から選択される、実施形態４３４に記載のＴＢＭ。
【１１３６】
４３６．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６１又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔから選択される１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４０１～４３５のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３７】
４３７．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換４３４Ａ、４３４Ｓ又は４３４Ｖを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４０１～４３５のいずれかの実施形態に記載のＴＢＭ。
【１１３８】
４３８．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換４２８Ｌを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７に記載のＴＢＭ。
【１１３９】
４３９．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換３０８Ｆを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４３８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４０】
４４０．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２５９Ｉを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４３９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４１】
４４１．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換４３６Ｉを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４２】

４４２．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２５２Ｙを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４３】
４４３．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２５４Ｔを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４４】
４４４．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２５６Ｅを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４５】
４４５．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２３９Ｄ又は２３９Ｅを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４４のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４６】
４４６．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換３３２Ｅ又は３３２Ｄを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４７】
４４７．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２６７Ｄ又は２６７Ｅを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４８】
４４８．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換３３０Ｌを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１４９】
４４９．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２３６Ｒ又は２３６Ｎを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１５０】
４５０．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換３２８Ｒを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４４９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１５１】
４５１．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２４３Ｌを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４５０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１５２】
４５２．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２９８Ａを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４５１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１５３】
４５３．第１及び／又は第２のＦｃ領域は、アミノ酸置換２９９Ｔを含む１つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態４３７～４５２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１５４】
４５４．表１５に記載される三重特異性ＡＢ１のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１５５】
４５５．表２０に記載されるＡＢ２－２のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１５６】
４５６．表２０に記載されるＡＢ２－３のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１５７】
４５７．表２１に記載されるＡＢ３－２のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴ

ＢＭ。
【１１５８】
４５８．表２１に記載されるＡＢ３－３のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１５９】
４５９．表２１に記載されるＡＢ３－４のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６０】
４６０．表２１に記載されるＡＢ３－５のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６１】
４６１．表２２に記載されるＡＢ４－２のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６２】
４６２．表２２に記載されるＡＢ４－３のアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６３】
４６３．表２３Ａに記載されるＴＢＭのアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６４】
４６４．表２３Ｂに記載されるＴＢＭのアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６５】
４６５．表２４に記載されるＴＢＭのアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６６】
４６６．表２５に記載されるＴＢＭのアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６７】
４６７．表２６に記載されるＴＢＭのアミノ酸配列を含む、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１１６８】
４６８．Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞及びＭＤＣＫＩＩ細胞から任意選択的に選択される、任意選択的に哺乳動物宿主細胞内で組み換えにより産生された、実施形態１～４６７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１１６９】
４６９．実施形態１～４６８のいずれか１つに記載のＴＢＭ及び薬剤を含むコンジュゲート。
【１１７０】
４７０．薬剤は、治療剤、診断薬、マスキング部分、切断可能な部分又はそれらの任意の組合せである、実施形態４６９に記載のコンジュゲート。
【１１７１】
４７１．薬剤は、第４．９節に記載される薬剤のいずれかである、実施形態４７０に記載のコンジュゲート。
【１１７２】
４７２．薬剤は、第４．９．１節に記載される薬剤のいずれかである、実施形態４７０に記載のコンジュゲート。
【１１７３】
４７３．ＴＢＭは、放射性核種にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７４】
４７４．ＴＢＭは、アルキル化剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２の

いずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７５】
４７５．ＴＢＭは、任意選択的に、トポイソメラーゼＩ阻害剤又はトポイソメラーゼＩＩ阻害剤であるトポイソメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７６】
４７６．ＴＢＭは、ＤＮＡ損傷剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７７】
４７７．ＴＢＭは、ＤＮＡ挿入剤、任意選択的に小溝結合剤などの溝結合剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７８】
４７８．ＴＢＭは、ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝抵抗物質にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１７９】
４７９．ＴＢＭは、キナーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８０】
４８０．ＴＢＭは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８１】
４８１．ＴＢＭは、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８２】
４８２．ＴＢＭは、任意選択的に、ミトコンドリアにおけるホスホリル移動反応の阻害剤であるミトコンドリア阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８３】
４８３．ＴＢＭは、抗有糸分裂剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８４】
４８４．ＴＢＭは、マイタンシノイドにコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８５】
４８５．ＴＢＭは、キネシン阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８６】
４８６．ＴＢＭは、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１１阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８７】
４８７．ＴＢＭは、Ｖ－ＡＴＰアーゼ（液胞型Ｈ＋　－ＡＴＰアーゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８８】
４８８．ＴＢＭは、アポトーシス促進剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１８９】
４８９．ＴＢＭは、Ｂｃｌ２（Ｂ細胞リンパ腫２）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９０】
４９０．ＴＢＭは、ＭＣＬ１（骨髄細胞白血病１）阻害剤にコンジュゲートされる、実

施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９１】
４９１．ＴＢＭは、ＨＳＰ９０（熱ショックタンパク質９０）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９２】
４９２．ＴＢＭは、ＩＡＰ（アポトーシスの阻害剤）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９３】
４９３．ＴＢＭは、ｍＴＯＲ（ラパマイシンの機構的標的）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９４】
４９４．ＴＢＭは、微小管安定剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９５】
４９５．ＴＢＭは、微小管不安定化剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９６】
４９６．ＴＢＭは、オーリスタチンにコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９７】
４９７．ＴＢＭは、ドラスタチンにコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９８】
４９８．ＴＢＭは、ＭｅｔＡＰ（メチオニンアミノペプチダーゼ）にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１１９９】
４９９．ＴＢＭは、ＣＲＭ１（染色体維持１）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２００】
５００．ＴＢＭは、ＤＰＰＩＶ（ジペプチジルペプチダーゼＩＶ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０１】
５０１．ＴＢＭは、プロテアソーム阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０２】
５０２．ＴＢＭは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０３】
５０３．ＴＢＭは、ＣＤＫ２（サイクリン依存性キナーゼ２）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０４】
５０４．ＴＢＭは、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０５】
５０５．ＴＢＭは、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０６】
５０６．ＴＢＭは、ＤＨＦＲ（ジヒドロ葉酸レダクターゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態４６９～４７２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１２０７】

５０７．薬剤は、任意選択的に、切断性リンカー又は非切断性リンカー、例えば第４．９．２節に記載されるリンカーであるリンカーでＴＢＭに結合される、実施形態４６９～５０６のいずれか１つに記載のコンジュゲート。

【１２０８】

５０８．実施形態１～４６８のいずれか１つに記載の複数のＴＢＭ分子又は実施形態４６９～５０７のいずれか１つに記載の複数のコンジュゲート分子を含むＴＢＭの製剤であって、任意選択的に、その複数のものは、少なくとも１００、少なくとも１，０００、少なくとも１０，０００又は少なくとも１００，０００個のＴＢＭ分子又はコンジュゲート分子を含む、製剤。

【１２０９】

５０９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１０】

５１０．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１１】

５１１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１２】

５１２．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１３】

５１３．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１４】

５１４．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１５】

５１５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１６】

５１６．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１７】

５１７．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１８】

５１８．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２１９】

５１９．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２２０】

５２０．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２２１】

５２１．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。

【１２２２】

５２２．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する

、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２３】
５２３．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２４】
５２４．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２５】
５２５．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２６】
５２６．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２７】
５２７．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態５０８に記載の製剤。
【１２２８】
５２８．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２２９】
５２９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３０】
５３０．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３１】
５３１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３２】
５３２．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３３】
５３３．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３４】
５３４．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３５】
５３５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３６】
５３６．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３７】
５３７．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３８】
５３８．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２３９】

５３９．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４０】
５４０．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４１】
５４１．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４２】
５４２．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４３】
５４３．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４４】
５４４．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４５】
５４５．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４６】
５４６．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態５０８～５２７のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４７】
５４７．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４８】
５４８．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２４９】
５４９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５０】
５５０．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５１】
５５１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５２】
５５２．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５３】
５５３．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５４】
５５４．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５５】
５５５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。

【１２５６】
５５６．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５７】
５５７．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５８】
５５８．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２５９】
５５９．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６０】
５６０．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６１】
５６１．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６２】
５６２．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６３】
５６３．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６４】
５６４．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６５】
５６５．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態５０８～５４６のいずれか１つに記載の製剤。
【１２６６】
５６６．実施形態１～４６８のいずれか１つに記載のＴＢＭ、実施形態４６９～５０７のいずれか１つに記載のコンジュゲート又は実施形態５０８～５６５のいずれか１つに記載の製剤及び賦形剤を含む医薬組成物。
【１２６７】
５６７．癌に罹患した対象を治療する方法であって、癌に罹患している対象に、有効量の、実施形態１～４６８のいずれか１つに記載のＴＢＭ、実施形態４６９～５０７のいずれか１つに記載のコンジュゲート、実施形態５０８～５６５のいずれか１つに記載の製剤又は実施形態５６６に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。
【１２６８】
５６８．癌は、ＨＥＲ２＋癌、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、有毛細胞白血病、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ

腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、ＮＵＴ遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌及び副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌並びにウィルムス腫瘍から選択される、実施形態５６７に記載の方法。

【１２６９】

５６９．少なくとも１つのさらなる薬剤を対象に投与することをさらに含む、実施形態５６７又は実施形態５６８のいずれかに記載の方法。

【１２７０】

５７０．実施形態１～４６８のいずれか１つに記載のＴＢＭを発現するように操作された細胞。

【１２７１】

５７１．１つ以上のプロモーターの制御下において、実施形態１～４６８のいずれか１つに記載のＴＢＭをコードする１つ以上の核酸配列を含む１つ以上の発現ベクターでトランスフェクトされた細胞。

【１２７２】

５７２．ＴＢＭの発現は、誘導性プロモーターの制御下にある、実施形態５７０又は実施形態５７１に記載の細胞。

【１２７３】

５７３．ＴＢＭは、分泌型で産生される、実施形態５７０～５７２のいずれか１つに記載の細胞。

【１２７４】

５７４．ＴＢＭを産生する方法であって、

（ａ）ＴＢＭが発現される条件において、実施形態５７０～５７３のいずれか１つに記載の細胞を培養することと；

（ｂ）細胞培養物からＴＢＭを回収することと

を含む方法。

【１２７５】

５７５．ＡＢＭ１は、

（ａ）任意選択的に、抗ＣＤ２抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は

（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ

である、実施形態１に記載のＴＢＭ。

【１２７６】

５７６．ＡＢＭ１は、ｓｃＦｖである、実施形態５７５に記載のＴＢＭ。

【１２７７】

５７７．ＡＢＭ１は、Ｆａｂである、実施形態５７５に記載のＴＢＭ。

【１２７８】

５７８．Ｆａｂは、Ｆａｂヘテロ二量体である、実施形態５７７に記載のＴＢＭ。

【１２７９】
５７９．ＡＢＭ１は、表９に記載される結合配列のいずれかを含む、実施形態５７５～５７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１２８０】
５８０．ＡＢＭ１は、ＣＤ２－１の重鎖及び軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態５７９に記載のＴＢＭ。
【１２８１】
５８１．ＡＢＭ１は、ＣＤ２－１のＶＨ及びＶＬ配列を含む、実施形態５７９に記載のＴＢＭ。
【１２８２】
５８２．ＡＢＭ１は、ｈｕ１ＣＤ２－１のＶＨ及びＶＬ配列を含む、実施形態５７９に記載のＴＢＭ。
【１２８３】
５８３．ＡＢＭ１は、ｈｕ２ＣＤ２－１のＶＨ及びＶＬ配列を含む、実施形態５７９に記載のＴＢＭ。
【１２８４】
５８４．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８部分である、実施形態１に記載のＴＢＭ。
【１２８５】
５８５．ＡＢＭ１は、表１０に記載される結合配列のいずれかを含む、実施形態５８４に記載のＴＢＭ。
【１２８６】
５８６．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８－２として示されるアミノ酸配列を含む、実施形態５８５に記載のＴＢＭ。
【１２８７】
５８７．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８－２として示されるアミノ酸配列を含む、実施形態５８５に記載のＴＢＭ。
【１２８８】
５８８．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８－４として示されるアミノ酸配列を含む、実施形態５８５に記載のＴＢＭ。
【１２８９】
５８９．ＡＢＭ１は、ＣＤ５８－５として示されるアミノ酸配列を含む、実施形態５８５に記載のＴＢＭ。
【１２９０】
５９０．ヒトＴＣＲ複合体の構成要素は、ＣＤ３である、実施形態１～５８９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１２９１】
５９１．ＡＢＭ２は、
（ａ）任意選択的に、抗ＣＤ３抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、実施形態５９０に記載のＴＢＭ。
【１２９２】
５９２．ＡＢＭ２は、表７Ａ～７Ｄのいずれか１つに記載される結合配列のいずれかを含む、実施形態５９０又は実施形態５９１に記載のＴＢＭ。

【１２９３】
５９３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１～ＣＤ３－２８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９２に記載のＴＢＭ。
【１２９４】
５９４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１２９５】
５９５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１２９６】
５９６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１２９７】
５９７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１２９８】
５９８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－３として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１２９９】
５９９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－３として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３００】
６００．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－４として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０１】
６０１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－４として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０２】
６０２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－５として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０３】
６０３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－５として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０４】
６０４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－６として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０５】
６０５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－６として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０６】
６０６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－７として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。

【１３０７】
６０７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－７として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０８】
６０８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－８として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３０９】
６０９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－８として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１０】
６１０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－９として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１１】
６１１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－９として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１２】
６１２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１０として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１３】
６１３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１０として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１４】
６１４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１１として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１５】
６１５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１１として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１６】
６１６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１２として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１７】
６１７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１２として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１８】
６１８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１３として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３１９】
６１９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１３として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２０】
６２０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１４として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２１】

６２１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１４として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２２】
６２２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１５として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２３】
６２３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１５として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２４】
６２４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１６として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２５】
６２５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１６として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２６】
６２６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１７として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２７】
６２７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１７として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２８】
６２８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１８として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３２９】
６２９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１８として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３０】
６３０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１９として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３１】
６３１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１９として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３２】
６３２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２０として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３３】
６３３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２０として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３４】
６３４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２１として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３５】
６３５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２１として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ

配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３６】
６３６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２２として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３７】
６３７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２２として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３８】
６３８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２３として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３３９】
６３９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２３として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４０】
６４０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２４として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４１】
６４１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２４として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４２】
６４２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２５として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４３】
６４３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２５として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４４】
６４４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２６として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４５】
６４５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２６として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４６】
６４６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２７として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４７】
６４７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２７として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４８】
６４８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２８として示される結合ドメインの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。
【１３４９】
６４９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２８として示される結合ドメインのＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態５９３に記載のＴＢＭ。

【１３５０】
６５０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２９～ＣＤ３－１２８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態５９２に記載のＴＢＭ。
【１３５１】
６５１．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－２９～ＣＤ３－３８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５２】
６５２．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－３９～ＣＤ３－４８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５３】
６５３．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－４９～ＣＤ３－５８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５４】
６５４．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－５９～ＣＤ３－６８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５５】
６５５．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－６９～ＣＤ３－７８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５６】
６５６．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－７９～ＣＤ３－８８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５７】
６５７．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－８９～ＣＤ３－９８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５８】
６５８．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－９９～ＣＤ３－１０８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３５９】
６５９．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１０９～ＣＤ３－１１８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３６０】
６６０．ＡＢＭ２は、ＣＤ３－１１９～ＣＤ３－１２８として示される結合ドメインのいずれか１つの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔによって規定される）を含む、実施形態６５０に記載のＴＢＭ。
【１３６１】
６６１．ヒトＴＣＲ複合体の構成要素は、ＴＣＲのαサブユニットである、実施形態１～５８９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１３６２】
６６２．ＡＢＭ２は、
（ａ）任意選択的に、抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、

ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、実施形態６６１に記載のＴＢＭ。

【１３６３】

６６３．ＡＢＭ２は、抗体ＢＭＡ０３１の重鎖及び軽鎖ＣＤＲに対応するＣＤＲを含む、実施形態６６２に記載のＴＢＭ。

【１３６４】

６６４．ＡＢＭ２は、抗体ＢＭＡ０３１のＶＨ及びＶＬに対応する可変領域を含む、実施形態６６２に記載のＴＢＭ。

【１３６５】

６６５．ＡＢＭ２は、ｓｃＦｖである、実施形態５９１～６６４のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３６６】

６６６．ＡＢＭ２は、Ｆａｂである、実施形態５９１～６６４のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３６７】

６６７．Ｆａｂは、Ｆａｂヘテロ二量体である、実施形態６６６に記載のＴＢＭ。

【１３６８】

６６８．ＴＡＡは、細胞系マーカーである、実施形態１～６６７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３６９】

６６９．ＴＡＡは、正常細胞上に存在する、実施形態１～６６７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３７０】

６７０．ＴＡＡは、癌細胞上で上方制御される、実施形態６６９に記載のＴＢＭ。

【１３７１】

６７１．ＡＢＭ３は、
（ａ）任意選択的に、抗ＴＡＡ抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、実施形態１～６７０のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３７２】

６７２．ＴＡＡは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、ＧＤ２、葉酸受容体α、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、

ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３突然変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＲＢＢ２、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＡＧ７２、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＧＤ２、ＢＣＭＡ、ｇｐ１００Ｔｎ、ＦＡＰ、チロシナーゼ、ＥＰＣＡＭ、ＣＥＡ、Ｉｇｆ－Ｉ受容体又はＥｐｈＢ２である、実施形態６６８に記載のＴＢＭ。

【１３７３】

６７３．ＡＢＭ３は、表１１に記載される抗体のＣＤＲ又は可変領域配列を含む、実施形態６６８に記載のＴＢＭ。

【１３７４】

６７４．ＴＡＡは、ＢＣＭＡである、実施形態６６８～６７３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１３７５】

６７５．ＡＢＭ３は、表１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃ、１２Ｄ、１２Ｅ、１２Ｆ又は１２Ｇのいずれか１つに記載される結合配列のいずれかを含む、実施形態６７４に記載のＴＢＭ。

【１３７６】

６７６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３７７】

６７７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３７８】

６７８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３７９】

６７９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３８０】

６８０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３８１】

６８１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３８２】

６８２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３８３】

６８３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３８４】
６８４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－５として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３８５】
６８５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－５として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３８６】
６８６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－６として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３８７】
６８７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－６として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３８８】
６８８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－７として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３８９】
６８９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－７として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９０】
６９０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－８として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９１】
６９１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－８として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９２】
６９２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－９として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９３】
６９３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－９として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９４】
６９４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１０として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９５】
６９５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１０として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９６】
６９６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１１として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９７】
６９７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１１として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１３９８】

６９８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１２として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１３９９】

６９９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１２として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４００】

７００．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１３として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０１】

７０１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１３として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０２】

７０２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１４として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０３】

７０３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１４として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０４】

７０４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１５として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０５】

７０５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１５として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０６】

７０６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１６として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０７】

７０７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１６として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０８】

７０８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１７として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４０９】

７０９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１７として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１０】

７１０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１８として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１１】

７１１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１８として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１２】

７１２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１９として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａ

ｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１３】

７１３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－１９として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１４】

７１４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２０として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１５】

７１５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２０として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１６】

７１６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２１として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１７】

７１７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２１として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１８】

７１８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２２として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４１９】

７１９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２２として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２０】

７２０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２３として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２１】

７２１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２３として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２２】

７２２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２４として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２３】

７２３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２４として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２４】

７２４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２５として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２５】

７２５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２５として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４２６】

７２６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２６として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７

５に記載のＴＢＭ。
【１４２７】
７２７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２６として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４２８】
７２８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２７として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４２９】
７２９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２７として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３０】
７３０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２８として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３１】
７３１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２８として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３２】
７３２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２９として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３３】
７３３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－２９として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３４】
７３４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３０として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３５】
７３５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３０として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３６】
７３６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３１として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３７】
７３７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３１として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３８】
７３８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３２として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４３９】
７３９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３２として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４０】
７４０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３３として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。

【１４４１】
７４１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３３として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４２】
７４２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３４として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４３】
７４３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３４として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４４】
７４４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３５として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４５】
７４５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３５として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４６】
７４６．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３６として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４７】
７４７．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３６として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４８】
７４８．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３７として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４４９】
７４９．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３７として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５０】
７５０．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３８として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５１】
７５１．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３８として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５２】
７５２．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３９として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５３】
７５３．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－３９として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５４】
７５４．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４０として示される抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ又はそれらの組合せによって規定される）を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５５】

７５５．ＡＢＭ３は、ＢＣＭＡ－４０として示される抗体のＶＨ及び／又はＶＬ配列を含む、実施形態６７５に記載のＴＢＭ。
【１４５６】
７５６．ＴＡＡは、ＣＤ１９である、実施形態６６８～６７３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４５７】
７５７．ＡＢＭ３は、表１３に記載される結合配列のいずれかを含む、実施形態７５６に記載のＴＢＭ。
【１４５８】
７５８．ＡＢＭ３は、
（ａ）ＣＤ１９－Ｈ１として示されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ１；
（ｂ）ＣＤ１９－Ｈ２Ａ、ＨＤ１９－Ｈ２Ｂ、ＣＤ１９－Ｈ２Ｃ及びＣＤ１９－Ｈ２Ｄとして示されるＣＤＲのいずれか１つのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ２；
（ｃ）ＣＤ１９－Ｈ３として示されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｈ３；
（ｄ）ＣＤ１９－Ｌ１として示されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ１；
（ｅ）ＣＤ１９－Ｌ２として示されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ２；及び
（ｆ）ＣＤ１９－Ｌ２３として示されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲ－Ｌ３
を含む、実施形態７５７に記載のＴＢＭ。
【１４５９】
７５９．ＡＢＭ３は、
（ａ）ＣＤ１９－ＶＨＡ、ＣＤ１９－ＶＨＢ、ＣＤ１９－ＶＨＣ及びＣＤ１９－ＶＨＤとして示されるＶＨのいずれか１つのアミノ酸配列を有するＶＨ；及び
（ｂ）ＣＤ１９－ＶＬＡ及びＣＤ１９－ＶＬＢとして示されるＶＬのいずれか１つのアミノ酸配列を有するＶＬ
を含む、実施形態７５７に記載のＴＢＭ。
【１４６０】
７６０．ＡＢＭ３は、ｓｃＦｖである、実施形態６６８～７５９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４６１】
７６１．ＡＢＭ３は、Ｆａｂである、実施形態６６８～７５７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４６２】
７６２．Ｆａｂは、Ｆａｂヘテロ二量体である、実施形態７６１に記載のＴＢＭ。
【１４６３】
７６３．Ｆｃドメインを含む、実施形態１～７６２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４６４】
７６４．Ｆｃドメインは、Ｆｃヘテロ二量体である、実施形態７６３に記載のＴＢＭ。
【１４６５】
７６５．Ｆｃヘテロ二量体は、ノブ・イン・ホール（「ＫＩＨ」）修飾を含む、実施形態７６４に記載のＴＢＭ。
【１４６６】
７６６．ＫＩＨ修飾は、第４．３．１．５．１節又は表２に記載されるＫＩＨ修飾のいずれかである、実施形態７６５に記載のＴＢＭ。
【１４６７】
７６７．ＫＩＨ修飾は、第４．３．１．５．２節又は表２に記載される代替的なＫＩＨ修飾のいずれかである、実施形態７６５に記載のＴＢＭ。
【１４６８】
７６８．極性架橋修飾を含む、実施形態７６４～７６７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４６９】
７６９．極性架橋修飾は、第４．３．１．５．３節又は表２に記載される極性架橋修飾

のいずれかである、実施形態７６８に記載のＴＢＭ。
【１４７０】
７７０．Ｆｃ　１～Ｆｃ　１５０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７６４～７６９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１４７１】
７７１．Ｆｃ　１～Ｆｃ　５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７２】
７７２．Ｆｃ　６～Ｆｃ　１０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７３】
７７３．Ｆｃ　１１～Ｆｃ　１５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７４】
７７４．Ｆｃ　１６～Ｆｃ　２０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７５】
７７５．Ｆｃ　２１～Ｆｃ　２５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７６】
７７６．Ｆｃ　２６～Ｆｃ　３０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７７】
７７７．Ｆｃ　３１～Ｆｃ　３５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７８】
７７８．Ｆｃ　３６～Ｆｃ　４０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４７９】
７７９．Ｆｃ　４１～Ｆｃ　４５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８０】
７８０．Ｆｃ　４６～Ｆｃ　５０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８１】
７８１．Ｆｃ　５１～Ｆｃ　５５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８２】
７８２．Ｆｃ　５６～Ｆｃ　６０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８３】
７８３．Ｆｃ　６１～Ｆｃ　６５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８４】
７８４．Ｆｃ　６６～Ｆｃ　７０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８５】
７８５．Ｆｃ　７１～Ｆｃ　７５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。
【１４８６】

７８６．Ｆｃ　７６～Ｆｃ　８０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４８７】

７８７．Ｆｃ　８１～Ｆｃ　８５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４８８】

７８８．Ｆｃ　８６～Ｆｃ　９０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４８９】

７８９．Ｆｃ　９１～Ｆｃ　９５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９０】

７９０．Ｆｃ　９６～Ｆｃ　１００として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９１】

７９１．Ｆｃ　１０１～Ｆｃ　１０５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９２】

７９２．Ｆｃ　１０６～Ｆｃ　１１０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９３】

７９３．Ｆｃ　１１１～Ｆｃ　１１５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９４】

７９４．Ｆｃ　１１６～Ｆｃ　１２０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９５】

７９５．Ｆｃ　１２１～Ｆｃ　１２５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９６】

７９６．Ｆｃ　１２６～Ｆｃ　１３０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９７】

７９７．Ｆｃ　１３１～Ｆｃ　１３５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９８】

７９８．Ｆｃ　１３６～Ｆｃ　１４０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１４９９】

７９９．Ｆｃ　１４１～Ｆｃ　１４５として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１５００】

８００．Ｆｃ　１４６～Ｆｃ　１５０として示されるＦｃ修飾の少なくとも１つを含む、実施形態７７０に記載のＴＢＭ。

【１５０１】

８０１．Ｆｃドメインは、改変されたエフェクター機能を有する、実施形態７６３～８００のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１５０２】

８０２．Ｆｃドメインは、１つ以上のＦｃ受容体への改変された結合を有する、実施形態８０１に記載のＴＢＭ。

【１５０３】
８０３．１つ以上のＦｃ受容体は、ＦｃＲＮを含む、実施形態８０２に記載のＴＢＭ。
【１５０４】
８０４．１つ以上のＦｃ受容体は、白血球受容体を含む、実施形態８０２又は実施形態８０３に記載のＴＢＭ。
【１５０５】
８０５．Ｆｃは、修飾ジスルフィド結合構造を有する、実施形態７６３～８０４のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５０６】
８０６．Ｆｃは、改変されたグリコシル化パターンを有する、実施形態７６３～８０５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５０７】
８０７．Ｆｃは、ヒンジ領域を含む、実施形態７６３～８０６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５０８】
８０８．ヒンジ領域は、第４．３．２節に記載されるヒンジ領域のいずれかを含む、実施形態８０７に記載のＴＢＭ。
【１５０９】
８０９．ヒンジ領域は、Ｈ１として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１０】
８１０．ヒンジ領域は、Ｈ２として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１１】
８１１．ヒンジ領域は、Ｈ３として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１２】
８１２．ヒンジ領域は、Ｈ４として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１３】
８１３．ヒンジ領域は、Ｈ５として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１４】
８１４．ヒンジ領域は、Ｈ６として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１５】
８１５．ヒンジ領域は、Ｈ７として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１６】
８１６．ヒンジ領域は、Ｈ８として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１７】
８１７．ヒンジ領域は、Ｈ９として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１８】
８１８．ヒンジ領域は、Ｈ１０として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５１９】
８１９．ヒンジ領域は、Ｈ１１として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。

【１５２０】
８２０．ヒンジ領域は、Ｈ１２として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２１】
８２１．ヒンジ領域は、Ｈ１３として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２２】
８２２．ヒンジ領域は、Ｈ１４として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２３】
８２３．ヒンジ領域は、Ｈ１５として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２４】
８２４．ヒンジ領域は、Ｈ１６として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２５】
８２５．ヒンジ領域は、Ｈ１７として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２６】
８２６．ヒンジ領域は、Ｈ１８として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２７】
８２７．ヒンジ領域は、Ｈ１９として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２８】
８２８．ヒンジ領域は、Ｈ２０として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５２９】
８２９．ヒンジ領域は、Ｈ２１として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態８０８に記載のＴＢＭ。
【１５３０】
８３０．少なくとも１つのｓｃＦｖドメインを含む、実施形態１～８２９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５３１】
８３１．少なくとも１つのｓｃＦｖは、ＶＨ及びＶＬドメインを連結するリンカーを含む、実施形態８３０に記載のＴＢＭ。
【１５３２】
８３２．リンカーは、５～２５個のアミノ酸長である、実施形態８３１に記載のＴＢＭ。
【１５３３】
８３３．リンカーは、１２～２０個のアミノ酸長である、実施形態８３２に記載のＴＢＭ。
【１５３４】
８３４．リンカーは、荷電リンカー及び／又は可撓性リンカーである、実施形態８３１～８３３のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５３５】
８３５．リンカーは、リンカーＬ１～Ｌ５４のいずれか１つから選択される、実施形態８３１～８３４のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５３６】
８３６．リンカー領域は、Ｌ１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５３７】
８３７．リンカー領域は、Ｌ２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５３８】
８３８．リンカー領域は、Ｌ３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５３９】
８３９．リンカー領域は、Ｌ４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４０】
８４０．リンカー領域は、Ｌ５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４１】
８４１．リンカー領域は、Ｌ６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４２】
８４２．リンカー領域は、Ｌ７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４３】
８４３．リンカー領域は、Ｌ８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４４】
８４４．リンカー領域は、Ｌ９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４５】
８４５．リンカー領域は、Ｌ１０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４６】
８４６．リンカー領域は、Ｌ１１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４７】
８４７．リンカー領域は、Ｌ１２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４８】
８４８．リンカー領域は、Ｌ１３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５４９】
８４９．リンカー領域は、Ｌ１４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５０】
８５０．リンカー領域は、Ｌ１５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５１】
８５１．リンカー領域は、Ｌ１６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５２】
８５２．リンカー領域は、Ｌ１７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５３】
８５３．リンカー領域は、Ｌ１８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施

形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５４】
８５４．リンカー領域は、Ｌ１９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５５】
８５５．リンカー領域は、Ｌ２０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５６】
８５６．リンカー領域は、Ｌ２１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５７】
８５７．リンカー領域は、Ｌ２２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５８】
８５８．リンカー領域は、Ｌ２３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５５９】
８５９．リンカー領域は、Ｌ２４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６０】
８６０．リンカー領域は、Ｌ２５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６１】
８６１．リンカー領域は、Ｌ２６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６２】
８６２．リンカー領域は、Ｌ２７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６３】
８６３．リンカー領域は、Ｌ２８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６４】
８６４．リンカー領域は、Ｌ２９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６５】
８６５．リンカー領域は、Ｌ３０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６６】
８６６．リンカー領域は、Ｌ３１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６７】
８６７．リンカー領域は、Ｌ３２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６８】
８６８．リンカー領域は、Ｌ３３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５６９】
８６９．リンカー領域は、Ｌ３４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５７０】

８７０．リンカー領域は、Ｌ３５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７１】

８７１．リンカー領域は、Ｌ３６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７２】

８７２．リンカー領域は、Ｌ３７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７３】

８７３．リンカー領域は、Ｌ３８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７４】

８７４．リンカー領域は、Ｌ３９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７５】

８７５．リンカー領域は、Ｌ４０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７６】

８７６．リンカー領域は、Ｌ４１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７７】

８７７．リンカー領域は、Ｌ４２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７８】

８７８．リンカー領域は、Ｌ４３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５７９】

８７９．リンカー領域は、Ｌ４４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８０】

８８０．リンカー領域は、Ｌ４５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８１】

８８１．リンカー領域は、Ｌ４６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８２】

８８２．リンカー領域は、Ｌ４７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８３】

８８３．リンカー領域は、Ｌ４８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８４】

８８４．リンカー領域は、Ｌ４９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８５】

８８５．リンカー領域は、Ｌ５０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８６】

８８６．リンカー領域は、Ｌ５１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１５８７】
８８７．リンカー領域は、Ｌ５２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５８８】
８８８．リンカー領域は、Ｌ５３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５８９】
８８９．リンカー領域は、Ｌ５４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１５９０】
８９０．少なくとも１つのＦａｂドメインを含む、実施形態１～８８９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１５９１】
８９１．少なくとも１つのＦａｂドメインは、表１に記載されるＦａｂヘテロ二量体化修飾のいずれかを含む、実施形態８９０に記載のＴＢＭ。
【１５９２】
８９２．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ１として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９３】
８９３．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ２として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９４】
８９４．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ３として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９５】
８９５．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ４として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９６】
８９６．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ５として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９７】
８９７．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ６として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９８】
８９８．少なくとも１つのＦａｂドメインは、Ｆ７として示されるＦａｂヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態８９１に記載のＴＢＭ。
【１５９９】
８９９．リンカーを介して互いに連結される、少なくとも２つのＡＢＭ、ＡＢＭ及びＡＢＭ鎖又は２つのＡＢＭ鎖を含む、実施形態１～８９８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６００】
９００．リンカーは、５～２５個のアミノ酸長である、実施形態８９９に記載のＴＢＭ。
【１６０１】
９０１．リンカーは、１２～２０個のアミノ酸長である、実施形態９００に記載のＴＢＭ。
【１６０２】
９０２．リンカーは、荷電リンカー及び／又は可撓性リンカーである、実施形態８９９～９０１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６０３】
９０３．リンカーは、リンカーＬ１～Ｌ５４のいずれか１つから選択される、実施形態８９９～９０２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１６０４】
９０４．リンカー領域は、Ｌ１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６０５】
９０５．リンカー領域は、Ｌ２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６０６】
９０６．リンカー領域は、Ｌ３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６０７】
９０７．リンカー領域は、Ｌ４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６０８】
９０８．リンカー領域は、Ｌ５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６０９】
９０９．リンカー領域は、Ｌ６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１０】
９１０．リンカー領域は、Ｌ７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１１】
９１１．リンカー領域は、Ｌ８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１２】
９１２．リンカー領域は、Ｌ９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１３】
９１３．リンカー領域は、Ｌ１０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１４】
９１４．リンカー領域は、Ｌ１１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１５】
９１５．リンカー領域は、Ｌ１２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１６】
９１６．リンカー領域は、Ｌ１３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１７】
９１７．リンカー領域は、Ｌ１４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１８】
９１８．リンカー領域は、Ｌ１５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６１９】
９１９．リンカー領域は、Ｌ１６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２０】
９２０．リンカー領域は、Ｌ１７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施

形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２１】
９２１．リンカー領域は、Ｌ１８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２２】
９２２．リンカー領域は、Ｌ１９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２３】
９２３．リンカー領域は、Ｌ２０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２４】
９２４．リンカー領域は、Ｌ２１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２５】
９２５．リンカー領域は、Ｌ２２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２６】
９２６．リンカー領域は、Ｌ２３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２７】
９２７．リンカー領域は、Ｌ２４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２８】
９２８．リンカー領域は、Ｌ２５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６２９】
９２９．リンカー領域は、Ｌ２６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３０】
９３０．リンカー領域は、Ｌ２７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３１】
９３１．リンカー領域は、Ｌ２８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３２】
９３２．リンカー領域は、Ｌ２９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３３】
９３３．リンカー領域は、Ｌ３０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３４】
９３４．リンカー領域は、Ｌ３１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３５】
９３５．リンカー領域は、Ｌ３２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３６】
９３６．リンカー領域は、Ｌ３３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３７】

９３７．リンカー領域は、Ｌ３４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３８】
９３８．リンカー領域は、Ｌ３５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６３９】
９３９．リンカー領域は、Ｌ３６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４０】
９４０．リンカー領域は、Ｌ３７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４１】
９４１．リンカー領域は、Ｌ３８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４２】
９４２．リンカー領域は、Ｌ３９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４３】
９４３．リンカー領域は、Ｌ４０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４４】
９４４．リンカー領域は、Ｌ４１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４５】
９４５．リンカー領域は、Ｌ４２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４６】
９４６．リンカー領域は、Ｌ４３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４７】
９４７．リンカー領域は、Ｌ４４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４８】
９４８．リンカー領域は、Ｌ４５として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６４９】
９４９．リンカー領域は、Ｌ４６として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６５０】
９５０．リンカー領域は、Ｌ４７として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６５１】
９５１．リンカー領域は、Ｌ４８として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６５２】
９５２．リンカー領域は、Ｌ４９として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６５３】
９５３．リンカー領域は、Ｌ５０として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。

【１６５４】
９５４．リンカー領域は、Ｌ５１として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１６５５】
９５５．リンカー領域は、Ｌ５２として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１６５６】
９５６．リンカー領域は、Ｌ５３として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態８３５に記載のＴＢＭ。
【１６５７】
９５７．リンカー領域は、Ｌ５４として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態９０３に記載のＴＢＭ。
【１６５８】
９５８．３価ＴＢＭである、実施形態１～９５７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６５９】
９５９．３価ＴＢＭは、図１Ｂ～１Ｏ及び１Ｕ～１Ｚに示される形態のいずれか１つを有する、実施形態９５８に記載のＴＢＭ。
【１６６０】
９６０．３価ＴＢＭは、図１Ｂに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６１】
９６１．３価ＴＢＭは、図１Ｃに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６２】
９６２．３価ＴＢＭは、図１Ｄに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６３】
９６３．３価ＴＢＭは、図１Ｅに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６４】
９６４．３価ＴＢＭは、図１Ｆに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６５】
９６５．３価ＴＢＭは、図１Ｇに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６６】
９６６．３価ＴＢＭは、図１Ｈに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６７】
９６７．３価ＴＢＭは、図１Ｉに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６８】
９６８．３価ＴＢＭは、図１Ｊに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６６９】
９６９．３価ＴＢＭは、図１Ｋに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７０】
９７０．３価ＴＢＭは、図１Ｌに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。

【１６７１】
９７１．３価ＴＢＭは、図１Ｍに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７２】
９７２．３価ＴＢＭは、図１Ｎに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７３】
９７３．３価ＴＢＭは、図１Ｏに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７４】
９７４．３価ＴＢＭは、図１Ｖに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７５】
９７５．３価ＴＢＭは、図１Ｗに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７６】
９７６．３価ＴＢＭは、図１Ｘに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７７】
９７７．３価ＴＢＭは、図１Ｙに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７８】
９７８．３価ＴＢＭは、図１Ｚに示される形態を有する、実施形態９５９に記載のＴＢＭ。
【１６７９】
９７９．ＡＢＭは、Ｔ１として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８０】
９８０．ＡＢＭは、Ｔ２として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８１】
９８１．ＡＢＭは、Ｔ３として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８２】
９８２．ＡＢＭは、Ｔ４として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８３】
９８３．ＡＢＭは、Ｔ５として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８４】
９８４．ＡＢＭは、Ｔ６として示される形態を有する、実施形態９５９～９７８のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８５】
９８５．４価ＴＢＭである、実施形態１～９５７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６８６】
９８６．４価ＴＢＭは、図１Ｐ～１Ｒに示される形態のいずれか１つを有する、実施形態９８５に記載のＴＢＭ。
【１６８７】
９８７．４価ＴＢＭは、図１Ｐに示される形態を有する、実施形態９８６に記載のＴＢＭ。

【１６８８】
９８８．４価ＴＢＭは、図１Ｑに示される形態を有する、実施形態９８６に記載のＴＢＭ。
【１６８９】
９８９．４価ＴＢＭは、図１Ｒに示される形態を有する、実施形態９８６に記載のＴＢＭ。
【１６９０】
９９０．ＡＢＭは、Ｔｖ　１～Ｔｖ　１２として示される形態のいずれかを有する、実施形態９８６～９８９のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１６９１】
９９１．ＡＢＭは、Ｔｖ　１として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９２】
９９２．ＡＢＭは、Ｔｖ　２として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９３】
９９３．ＡＢＭは、Ｔｖ　３として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９４】
９９４．ＡＢＭは、Ｔｖ　４として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９５】
９９５．ＡＢＭは、Ｔｖ　５として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９６】
９９６．ＡＢＭは、Ｔｖ　６として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９７】
９９７．ＡＢＭは、Ｔｖ　７として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９８】
９９８．ＡＢＭは、Ｔｖ　８として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１６９９】
９９９．ＡＢＭは、Ｔｖ　９として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１７００】
１０００．ＡＢＭは、Ｔｖ　１０として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１７０１】
１００１．ＡＢＭは、Ｔｖ　１１として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１７０２】
１００２．ＡＢＭは、Ｔｖ　１２として示される形態を有する、実施形態９９０に記載のＴＢＭ。
【１７０３】
１００３．５価ＴＢＭである、実施形態１～９５７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７０４】
１００４．５価ＴＢＭは、図１Ｓに示される形態を有する、実施形態１００３に記載のＴＢＭ。

【１７０５】
１００５．ＡＢＭは、Ｐｖ　１～Ｐｖ　８０として示される形態のいずれかを有する、実施形態１００４に記載のＴＢＭ。
【１７０６】
１００６．ＡＢＭは、Ｐｖ　１～Ｐｖ　１０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７０７】
１００７．ＡＢＭは、Ｐｖ　１１～Ｐｖ　２０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７０８】
１００８．ＡＢＭは、Ｐｖ　２１～Ｐｖ　３０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７０９】
１００９．ＡＢＭは、Ｐｖ　３１～Ｐｖ　４０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７１０】
１０１０．ＡＢＭは、Ｐｖ　４１～Ｐｖ　５０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７１１】
１０１１．ＡＢＭは、Ｐｖ　５１～Ｐｖ　６０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７１２】
１０１２．ＡＢＭは、Ｐｖ　６１～Ｐｖ　７０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７１３】
１０１３．ＡＢＭは、Ｐｖ　７１～Ｐｖ　８０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１００５に記載のＴＢＭ。
【１７１４】
１０１４．６価ＴＢＭである、実施形態１～９５７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７１５】
１０１５．６価ＴＢＭは、図１Ｔ又は図１Ｕに示される形態を有する、実施形態１０１４に記載のＴＢＭ。
【１７１６】
１０１６．６価ＴＢＭは、図１Ｔに示される形態を有する、実施形態１０１５に記載のＴＢＭ。
【１７１７】
１０１７．６価ＴＢＭは、図１Ｕに示される形態を有する、実施形態１０１５に記載のＴＢＭ。
【１７１８】
１０１８．ＡＢＭは、Ｈｖ　１～Ｈｖ　２４０として示される形態のいずれかを有する、実施形態１０１５～１０１７のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７１９】
１０１９．ＡＢＭは、Ｈｖ　１～Ｈｖ　１０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２０】
１０２０．ＡＢＭは、Ｈｖ　１１～Ｈｖ　２０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２１】
１０２１．ＡＢＭは、Ｈｖ　２１～Ｈｖ　３０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。

【１７２２】
１０２２．ＡＢＭは、Ｈｖ　３１～Ｈｖ　４０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２３】
１０２３．ＡＢＭは、Ｈｖ　４１～Ｈｖ　５０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２４】
１０２４．ＡＢＭは、Ｈｖ　５１～Ｈｖ　６０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２５】
１０２５．ＡＢＭは、Ｈｖ　６１～Ｈｖ　７０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２６】
１０２６．ＡＢＭは、Ｈｖ　７１～Ｈｖ　８０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２７】
１０２７．ＡＢＭは、Ｈｖ　８１～Ｈｖ　９０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２８】
１０２８．ＡＢＭは、Ｈｖ　９１～Ｈｖ　１００として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７２９】
１０２９．ＡＢＭは、Ｈｖ　１０１～Ｈｖ　１１０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３０】
１０３０．ＡＢＭは、Ｈｖ　１１１～Ｈｖ　１２０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３１】
１０３１．ＡＢＭは、Ｈｖ　１２１～Ｈｖ　１３０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３２】
１０３２．ＡＢＭは、Ｈｖ　１３１～Ｈｖ　１４０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３３】
１０３３．ＡＢＭは、Ｈｖ　１４１～Ｈｖ　１５０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３４】
１０３４．ＡＢＭは、Ｈｖ　１５１～Ｈｖ　１６０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３５】
１０３５．ＡＢＭは、Ｈｖ　１６１～Ｈｖ　７０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３６】
１０３６．ＡＢＭは、Ｈｖ　１７１～Ｈｖ　８０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３７】
１０３７．ＡＢＭは、Ｈｖ　１８１～Ｈｖ　９０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３８】
１０３８．ＡＢＭは、Ｈｖ　１９１～Ｈｖ　２００として示される形態のいずれか１つか

ら選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７３９】
１０３９．ＡＢＭは、Ｈｖ　２０１～Ｈｖ　２１０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７４０】
１０４０．ＡＢＭは、Ｈｖ　２１１～Ｈｖ　２２０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７４１】
１０４１．ＡＢＭは、Ｈｖ　２２１～Ｈｖ　２３０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７４２】
１０４２．ＡＢＭは、Ｈｖ　２３１～Ｈｖ　２４０として示される形態のいずれか１つから選択される形態を有する、実施形態１０１８に記載のＴＢＭ。
【１７４３】
１０４３．ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及びＡＢＭ３のいずれか１つ、いずれか２つ又は３つ全ては、異種間交差性を有する、実施形態１～４５３及び５７５～１０４２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７４４】
１０４４．ＡＢＭ１は、１つ以上の非ヒト哺乳動物種においてＣＤ２に特異的にさらに結合する、実施形態１０４３に記載のＴＢＭ。
【１７４５】
１０４５．ＡＢＭ２は、１つ以上の非ヒト哺乳動物種においてＴＣＲ複合体の構成要素に特異的にさらに結合する、実施形態１０４３又は実施形態１０４４に記載のＴＢＭ。
【１７４６】
１０４６．ＡＢＭ３は、１つ以上の非ヒト哺乳動物種においてＴＡＡに特異的にさらに結合する、実施形態１０４３～１０４５のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７４７】
１０４７．１つ以上の非ヒト哺乳動物種は、１つ以上の非ヒト霊長類種を含む、実施形態１０４３～１０４６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７４８】
１０４８．１つ以上の非ヒト霊長類種は、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）を含む、実施形態１０４７に記載のＴＢＭ。
【１７４９】
１０４９．１つ以上の非ヒト霊長類種は、アカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）を含む、実施形態１０４７に記載のＴＢＭ。
【１７５０】
１０５０．１つ以上の非ヒト霊長類種は、ブタオザル（Ｍａｃａｃａ　ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ）を含む、実施形態１０４７に記載のＴＢＭ。
【１７５１】
１０５１．１つ以上の非ヒト哺乳動物種は、ハツカネズミ（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）を含む、実施形態１０４３～１０４６のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７５２】
１０５２．ＡＢＭ１、ＡＢＭ２及びＡＢＭ３のいずれか１つ、いずれか２つ又は３つ全ては、異種間交差性を有さない、実施形態１～４６８及び５７５～１０５１のいずれか１つに記載のＴＢＭ。
【１７５３】
１０５３．Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞及びＭＤＣＫＩＩ細胞から任意選択的に選択される、任意選択的に哺乳動物宿主細胞内で組み換えにより産生された、実施形態５７５～１０５２のいずれか１つに記載のＴＢＭ。

【１７５４】
１０５４．実施形態１～４６８又は５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭ及び薬剤、任意選択的に治療剤、診断薬、マスキング部分、切断可能な部分又はそれらの任意の組合せを含むコンジュゲート。
【１７５５】
１０５５．薬剤は、細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤である、実施形態１０５４に記載のコンジュゲート。
【１７５６】
１０５６．薬剤は、第４．９節に記載される薬剤のいずれかである、実施形態１０５５に記載のコンジュゲート。
【１７５７】
１０５７．薬剤は、第４．９．１節に記載される薬剤のいずれかである、実施形態１０５５又は１０５６に記載のコンジュゲート。
【１７５８】
１０５８．ＴＢＭは、放射性核種にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７５９】
１０５９．ＴＢＭは、アルキル化剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６０】
１０６０．ＴＢＭは、任意選択的に、トポイソメラーゼＩ阻害剤又はトポイソメラーゼＩＩ阻害剤であるトポイソメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６１】
１０６１．ＴＢＭは、ＤＮＡ損傷剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６２】
１０６２．ＴＢＭは、ＤＮＡ挿入剤、任意選択的に小溝結合剤などの溝結合剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６３】
１０６３．ＴＢＭは、ＲＮＡ／ＤＮＡ代謝抵抗物質にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６４】
１０６４．ＴＢＭは、キナーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６５】
１０６５．ＴＢＭは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６６】
１０６６．ＴＢＭは、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６７】
１０６７．ＴＢＭは、任意選択的に、ミトコンドリアにおけるホスホリル移動反応の阻害剤であるミトコンドリア阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６８】
１０６８．ＴＢＭは、抗有糸分裂剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７６９】
１０６９．ＴＢＭは、マイタンシノイドにコンジュゲートされる、実施形態１０５４～

１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７０】
１０７０．ＴＢＭは、キネシン阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７１】
１０７１．ＴＢＭは、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１１阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７２】
１０７２．ＴＢＭは、Ｖ－ＡＴＰアーゼ（液胞型Ｈ＋　－ＡＴＰアーゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７３】
１０７３．ＴＢＭは、アポトーシス促進剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７４】
１０７４．ＴＢＭは、Ｂｃｌ２（Ｂ細胞リンパ腫２）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７５】
１０７５．ＴＢＭは、ＭＣＬ１（骨髄細胞白血病１）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７６】
１０７６．ＴＢＭは、ＨＳＰ９０（熱ショックタンパク質９０）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７７】
１０７７．ＴＢＭは、ＩＡＰ（アポトーシスの阻害剤）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７８】
１０７８．ＴＢＭは、ｍＴＯＲ（ラパマイシンの機構的標的）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７７９】
１０７９．ＴＢＭは、微小管安定剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８０】
１０８０．ＴＢＭは、微小管不安定化剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８１】
１０８１．ＴＢＭは、オーリスタチンにコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８２】
１０８２．ＴＢＭは、ドラスタチンにコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８３】
１０８３．ＴＢＭは、ＭｅｔＡＰ（メチオニンアミノペプチダーゼ）にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８４】
１０８４．ＴＢＭは、ＣＲＭ１（染色体維持１）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８５】
１０８５．ＴＢＭは、ＤＰＰＩＶ（ジペプチジルペプチダーゼＩＶ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８６】

１０８６．ＴＢＭは、プロテアソーム阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８７】
１０８７．ＴＢＭは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８８】
１０８８．ＴＢＭは、ＣＤＫ２（サイクリン依存性キナーゼ２）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７８９】
１０８９．ＴＢＭは、ＣＤＫ９（サイクリン依存性キナーゼ９）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７９０】
１０９０．ＴＢＭは、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７９１】
１０９１．ＴＢＭは、ＤＨＦＲ（ジヒドロ葉酸レダクターゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７９２】
１０９２．薬剤は、任意選択的に、例えば切断性リンカー又は非切断性リンカーであるリンカーでＴＢＭに結合される、実施形態１０５４～１０５７のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７９３】
１０９３．細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤は、第４．９．２節に記載されるように、リンカーを介してＴＢＭにコンジュゲートされる、実施形態１０５４～１０９２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【１７９４】
１０９４．実施形態５７５～１０５３のいずれか１つに記載の複数のＴＢＭ分子又は実施形態１０５４～１０９３のいずれか１つに記載の複数のコンジュゲート分子を含むＴＢＭの製剤であって、任意選択的に、その複数のものは、少なくとも１００、少なくとも１，０００、少なくとも１０，０００又は少なくとも１００，０００個のＴＢＭ分子又はコンジュゲート分子を含む、製剤。
【１７９５】
１０９５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１７９６】
１０９６．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１７９７】
１０９７．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１７９８】
１０９８．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１７９９】
１０９９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８００】
１１００．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０１】

１１０１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０２】
１１０２．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０３】
１１０３．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０４】
１１０４．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０５】
１１０５．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０６】
１１０６．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０７】
１１０７．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０８】
１１０８．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８０９】
１１０９．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８１０】
１１１０．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８１１】
１１１１．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８１２】
１１１２．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８１３】
１１１３．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じ一次アミノ酸配列を有する、実施形態１０９４に記載の製剤。
【１８１４】
１１１４．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８１５】
１１１５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８１６】
１１１６．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８１７】
１１１７．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。

【１８１８】
１１１８．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８１９】
１１１９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２０】
１１２０．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２１】
１１２１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２２】
１１２２．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２３】
１１２３．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２４】
１１２４．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２５】
１１２５．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２６】
１１２６．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２７】
１１２７．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２８】
１１２８．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８２９】
１１２９．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３０】
１１３０．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３１】
１１３１．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３２】
１１３２．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じ鎖間架橋を有する、実施形態１０９４～１１１３のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３３】
１１３３．製剤中の三重特異性分子の少なくとも５０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３４】
１１３４．製剤中の三重特異性分子の少なくとも６０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：

ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３５】
１１３５．製剤中の三重特異性分子の少なくとも７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３６】
１１３６．製剤中の三重特異性分子の少なくとも８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３７】
１１３７．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３８】
１１３８．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８３９】
１１３９．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９７％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４０】
１１４０．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９８％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４１】
１１４１．製剤中の三重特異性分子の少なくとも９９％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４２】
１１４２．製剤中の三重特異性分子の５０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４３】
１１４３．製剤中の三重特異性分子の５０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４４】
１１４４．製剤中の三重特異性分子の５０％～７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４５】
１１４５．製剤中の三重特異性分子の６０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４６】
１１４６．製剤中の三重特異性分子の６０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４７】
１１４７．製剤中の三重特異性分子の６０％～７０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４８】
１１４８．製剤中の三重特異性分子の７０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８４９】
１１４９．製剤中の三重特異性分子の７０％～８０％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８５０】
１１５０．製剤中の三重特異性分子の８０％～９５％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８５１】

１１５１．製剤中の三重特異性分子の９５％～９９％は、同じＡＢＭ１：ＡＢＭ２：ＡＢＭ３比を有する、実施形態１０９４～１１３２のいずれか１つに記載の製剤。
【１８５２】
１１５２．実施形態１～４６８又は５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭ、実施形態１０５４～１０９３のいずれか１つに記載のコンジュゲート又は実施形態１０９４～１１５１のいずれか１つに記載の製剤及び賦形剤を含む医薬組成物。
【１８５３】
１１５３．癌に罹患した対象を治療する方法であって、癌に罹患している対象に、有効量の、実施形態１～４６８又は５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭ、実施形態１０５４～１０９３のいずれか１つに記載のコンジュゲート、実施形態１０９４～１１５１のいずれか１つに記載の製剤又は実施形態１１５２に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。
【１８５４】
１１５４．癌は、ＨＥＲ２＋癌、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、有毛細胞白血病、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、ＮＵＴ遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌及び副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌並びにウィルムス腫瘍から選択される、実施形態１１５３に記載の方法。
【１８５５】
１１５５．ＴＡＡ及び適応症は、表１４に記載されるＴＡＡ－適応症の組合せのいずれかである、実施形態１１５３又は実施形態１１５４のいずれかに記載の方法。
【１８５６】
１１５６．少なくとも１つのさらなる薬剤を対象に投与することをさらに含む、実施形態１１５３～１１５５のいずれか１つに記載の方法。
【１８５７】
１１５７．さらなる薬剤は、化学療法剤である、実施形態１１５６に記載の方法。
【１８５８】
１１５８．さらなる薬剤は、アントラサイクリンである、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８５９】
１１５９．さらなる薬剤は、ビンカアルカロイドである、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６０】
１１６０．さらなる薬剤は、アルキル化剤である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。

【１８６１】
１１６１．さらなる薬剤は、免疫細胞抗体である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６２】
１１６２．さらなる薬剤は、代謝抵抗物質である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６３】
１１６３．さらなる薬剤は、アデノシンデアミナーゼ阻害剤である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６４】
１１６４．さらなる薬剤は、ｍＴＯＲ阻害剤である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６５】
１１６５．さらなる薬剤は、ＴＮＦＲグルココルチコイド誘発性ＴＮＦＲ関連タンパク質（ＧＩＴＲ）アゴニストである、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６６】
１１６６．さらなる薬剤は、プロテアソーム阻害剤である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６７】
１１６７．さらなる薬剤は、免疫調節剤である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６８】
１１６８．さらなる薬剤は、サリドマイド誘導体である、実施形態１１５６又は実施形態１１５７に記載の方法。
【１８６９】
１１６９．実施形態１～４６８及び５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭをコードする１つ又は複数の核酸。
【１８７０】
１１７０．ＤＮＡである（複数のＤＮＡである）、実施形態１１６９に記載の１つ又は複数の核酸。
【１８７１】
１１７１．１つ以上のベクター、任意選択的に発現ベクターの形態である、実施形態１１７０に記載の１つ又は複数の核酸。
【１８７２】
１１７２．ｍＲＮＡである（複数のｍＲＮＡである）、実施形態１１６９に記載の１つ又は複数の核酸。
【１８７３】
１１７３．実施形態１～４６８及び５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭを発現するように操作された細胞。
【１８７４】
１１７４．１つ以上のプロモーターの制御下において、実施形態１～４６８及び５７５～１０５３のいずれか１つに記載のＴＢＭをコードする１つ以上の核酸配列を含む１つ以上の発現ベクターでトランスフェクトされた細胞。
【１８７５】
１１７５．ＴＢＭの発現は、１つ以上の誘導性プロモーターの制御下にある、実施形態１１７３又は実施形態１１７４に記載の細胞。
【１８７６】
１１７６．ＴＢＭは、分泌型で産生される、実施形態１１７３～１１７５のいずれか１つに記載の細胞。
【１８７７】

１１７７．ＴＢＭを産生する方法であって、
（ａ）ＴＢＭが発現される条件において、実施形態１１７３～１１７７のいずれか１つに記載の細胞を培養することと；
（ｂ）細胞培養物からＴＢＭを回収することと
を含む方法。
【１８７８】
１１７８．ＣＤ３－２１のＣＤＲ配列を含む抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８７９】
１１７９．ＣＤＲは、表７Ｂに記載されるように、Ｋａｂａｔ番号付けによって規定される、実施形態１１７８に記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８０】
１１８０．ＣＤＲは、表７Ｃに記載されるように、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けによって規定される、実施形態１１７８に記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８１】
１１８１．表７Ａに記載されるＣＤ３－２１の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態１１７８に記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８２】
１１８２．抗体の形態である、実施形態１１７８～１１８１のいずれか１つに記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８３】
１１８３．単一特異性抗体の形態である、実施形態１１８２のいずれか１つに記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８４】
１１８４．多重特異性抗体の形態である、実施形態１１８２のいずれか１つに記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８５】
１１８５．三重特異性抗体の形態である、実施形態１１８２のいずれか１つに記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８６】
１１８６．抗体フラグメントの形態である、実施形態１１７８～１１８１のいずれか１つに記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８７】
１１８７．ｓｃＦＶの形態である、実施形態１１８６に記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８８】
１１８８．表７Ａに記載されるＣＤ３－２１　ｓｃＦｖ配列を含む、実施形態１１８７に記載の抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合フラグメント。
【１８８９】
本出願において引用される全ての刊行物、特許、特許出願及び他の文献は、それぞれの個々の刊行物、特許、特許出願又は他の文献があらゆる目的のために参照により援用されることが個別に示されているのと同程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。本明細書に援用される参照文献の１つ以上と本開示の教示との間に矛盾がある場合、本明細書の教示が意図される。
本発明は以下の態様が含まれる。
［１］
（ａ）ヒトＣＤ２に特異的に結合する抗原結合モジュール１（ＡＢＭ１）と；
（ｂ）ヒトＴ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体の構成要素に特異的に結合する抗原結合モジュール２（ＡＢＭ２）と；
（ｃ）ヒト腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に特異的に結合する抗原結合モジュール３（ＡＢＭ

３）と
を含む三重特異性結合分子（ＴＢＭ）。
［２］
各抗原結合モジュールは、他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されるのと同時にそのそれぞれの標的に結合することが可能である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［３］
ＡＢＭ１は、
（ａ）任意選択的に、抗ＣＤ２抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［４］
ＡＢＭ１は、ｓｃＦｖ又はＦａｂである、請求項３に記載のＴＢＭ。
［５］
ＡＢＭ１は、表９に記載される結合配列のいずれかを含む、請求項３に記載のＴＢＭ。
［６］
ＡＢＭ１は、ＣＤ２リガンドの受容体結合ドメインを含む、請求項１に記載のＴＢＭ。
［７］
ＡＢＭ１は、ＣＤ５８部分である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［８］
ＡＢＭ１は、ＣＤ５８－２のアミノ酸１～９４を含む、請求項７に記載のＴＢＭ。
［９］
ＡＢＭ１は、ＣＤ４８部分である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［１０］
ヒトＴＣＲ複合体の前記構成要素は、ＣＤ３である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［１１］
ＡＢＭ２は、
（ａ）任意選択的に、抗ＣＤ３抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、請求項１０に記載のＴＢＭ。
［１２］
ＡＢＭ２は、ｓｃＦｖ又はＦａｂである、請求項１１に記載のＴＢＭ。
［１３］
ＡＢＭ２は、表７Ａ～７Ｄのいずれか１つに記載される結合配列のいずれかを含む、請求項１１に記載のＴＢＭ。
［１４］

ＡＢＭ２は、表７Ａに記載されるＣＤ３－２１のＶＨ及びＶＬ配列を含む、請求項１３に記載のＴＢＭ。
［１５］
ヒトＴＣＲ複合体の前記構成要素は、ＴＣＲのαサブユニットである、請求項１に記載のＴＢＭ。
［１６］
ＡＢＭ２は、抗ＣＤ３抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、ｄｓＦｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン／リポカリン、センチリン、バーサボディ、デュオカリン又はフィノマーである、請求項１５に記載のＴＢＭ。
［１７］
ＴＡＡが受容体である場合、ＡＢＭ３は、前記受容体のリガンドの受容体結合ドメインを含み、及びＴＡＡがリガンドである場合、ＡＢＭ３は、前記リガンドの受容体のリガンド結合ドメインを含む、請求項１に記載のＴＢＭ。
［１８］
ＡＢＭ３は、
（ａ）任意選択的に、抗ＴＡＡ抗体、抗体フラグメント、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、ｓｃＦａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨ若しくはＶＬドメイン又はラクダ科ＶＨＨドメインである免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ；又は
（ｂ）任意選択的に、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、ｃｙｓ－ノット、Ｆｎ３足場、オーボディ、Ｔｎ３、アフィマー、ＢＤ、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである非免疫グロブリン足場ベースのＡＢＭ
である、請求項１に記載のＴＢＭ。
［１９］
前記ＴＡＡは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ　Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、ＧＤ２、葉酸受容体α、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３突然変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＥＲＢＢ２、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＡＧ７２、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＧＤ２、ＢＣＭＡ、ｇｐ１００Ｔｎ、ＦＡＰ、チロシナーゼ、ＥＰＣＡＭ、ＣＥＡ、Ｉｇｆ－Ｉ受容体、カドヘリン１７、ＣＤ３２ｂ、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ６４、ＨＥＲ３、ＬＲＰ６、ＬＹＰＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＣ３４Ａ２、ＳＬＣ３９Ａ６、ＳＬＩＴＲＫ６、ＴＡＣＳＴＤ２又はＥｐｈＢ２である、請求項１８に記載のＴＢＭ。
［２０］
前記ＴＡＡは、ＢＣＭＡである、請求項１８に記載のＴＢＭ。

［２１］
ＡＢＭ３は、表１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃ、１２Ｄ、１２Ｅ又は１２Ｆのいずれか１つに記載される結合配列のいずれかを含む、請求項２０に記載のＴＢＭ。
［２２］
前記ＴＡＡは、ＣＤ１９である、請求項１８に記載のＴＢＭ。
［２３］
ＡＢＭ３は、表１３に記載される結合配列のいずれかを含む、請求項２２に記載のＴＢＭ。
［２４］
前記ＴＡＡは、Ｈｅｒ２である、請求項１８に記載のＴＢＭ。
［２５］
前記ＴＡＡは、メソテリンである、請求項１８に記載のＴＢＭ。
［２６］
ＡＢＭ３は、ｓｃＦｖ又はＦａｂである、請求項１８に記載のＴＢＭ。
［２７］
３価ＴＢＭである、請求項１に記載のＴＢＭ。
［２８］
前記３価ＴＢＭは、図１Ｂ～１Ｕ及び１Ｖ～１Ｚに示される形態のいずれか１つを有する、請求項２７に記載のＴＢＭ。
［２９］
図１Ｉに示される形態を有する、請求項２８に記載のＴＢＭ。
［３０］
前記ＡＢＭは、Ｔ６として示される形態を有する、請求項２９に記載のＴＢＭ。
［３１］
４価ＴＢＭである、請求項１に記載のＴＢＭ。
［３２］
５価ＴＢＭである、請求項１に記載のＴＢＭ。
［３３］
６価ＴＢＭである、請求項１に記載のＴＢＭ。
［３４］
請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭ及び細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤を含むコンジュゲート。
［３５］
請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭ及び賦形剤を含む医薬組成物。
［３６］
癌に罹患した対象を治療する方法であって、癌に罹患している対象に、有効量の、請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭを投与することを含む方法。
［３７］
前記癌は、ＨＥＲ２＋癌、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、有毛細胞白血病、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、ＮＵＴ遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌

腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌及び副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌並びにウィルムス腫瘍から選択される、請求項３６に記載の方法。

［３８］

請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭをコードする１つ又は複数の核酸。

［３９］

請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭを発現するように操作された細胞。

［４０］

１つ以上のプロモーターの制御下において、請求項１～３３のいずれか一項に記載のＴＢＭをコードする１つ以上の核酸配列を含む１つ以上の発現ベクターでトランスフェクトされた細胞。

［４１］

ＴＢＭを産生する方法であって、

（ａ）前記ＴＢＭが発現される条件において、請求項４０に記載の細胞を培養することと；

（ｂ）細胞培養物から前記ＴＢＭを回収することと

を含む方法。

【図面】

【図１－１】

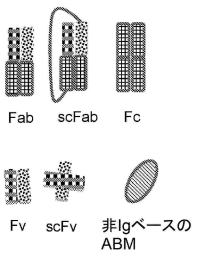


図1A

【図１－２】

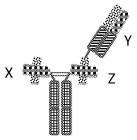


図1B

【図１－３】

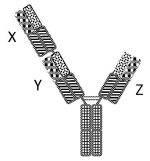


図1C

【図１－４】

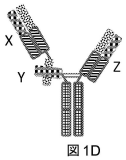


図1D

【図１－５】

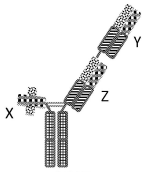


図1E

【図１－６】

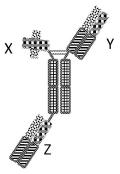


図1F

【図１－７】

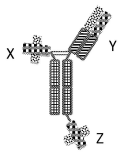


図1G

【図１－８】

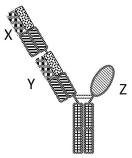


図1H

【図１－９】

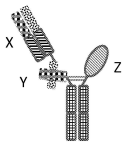


図1I

【図１－１０】

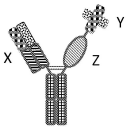


図1J

【図１－１１】

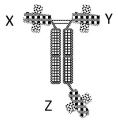


図1K

【図１－１２】

図1L

【図１－１３】

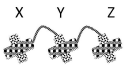


図1M

【図１－１４】

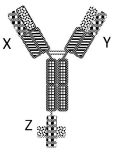


図1N

【図１－１５】

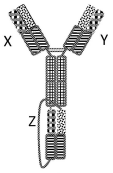


図1O

【図１－１６】

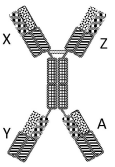


図1P

【図１－１７】

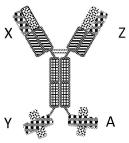


図1Q

【図１－１８】

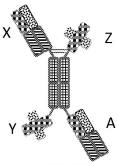


図1R

【図１－１９】

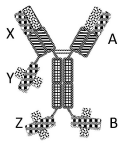


図1S

【図１－２０】

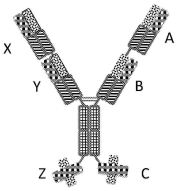


図1T

【図１－２１】

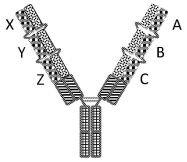


図1U

【図１－２２】

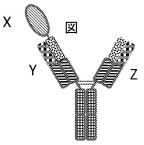


図1V

【図１－２３】

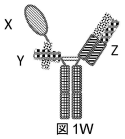


図1W

【図１－２４】

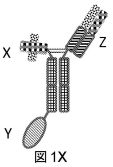


図1X

【図１－２５】

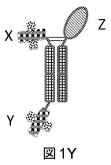


図1Y

【図１－２６】

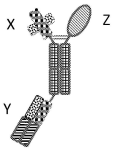


図1Z

【図２】

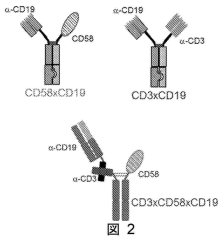


図 2

【図３－１】

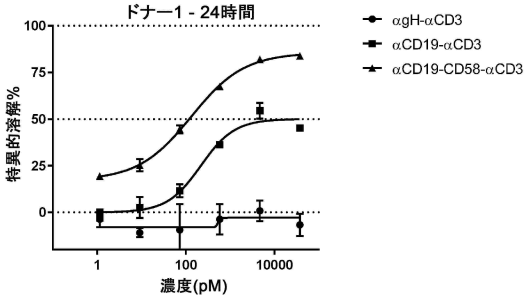


図 3A

【図３－２】

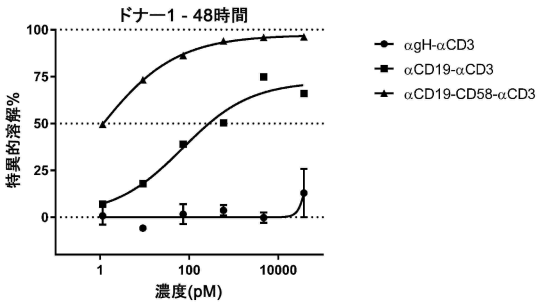


図 3B

【図３－３】

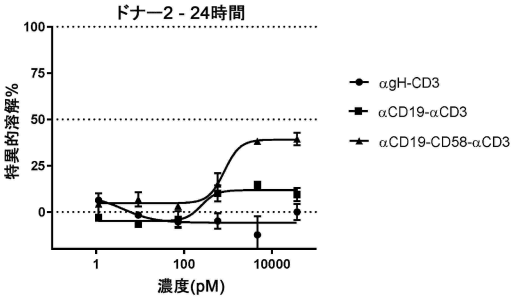


図 3C

【図３－４】

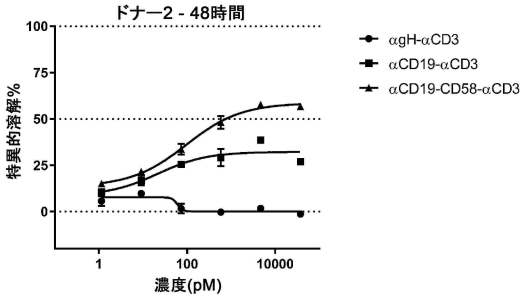


図3D

【図４－１】

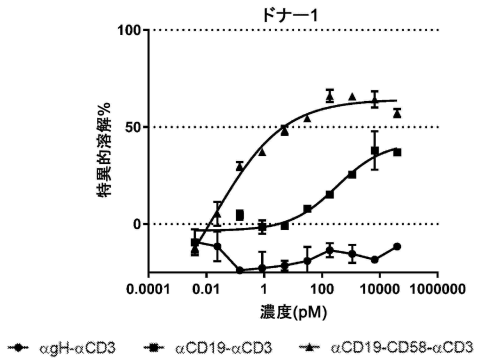


図 4A

【図４－２】

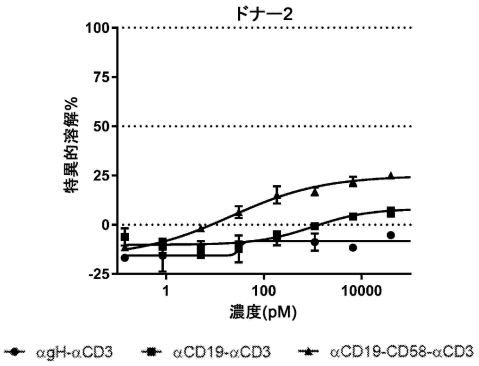


図 4B

【図５】

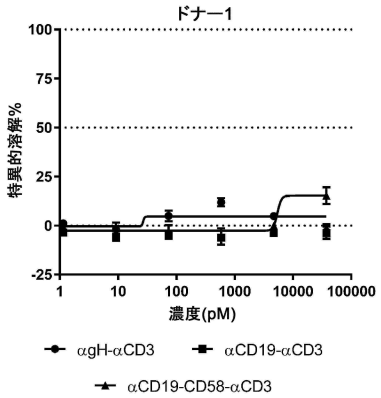


図 5

【図６－１】

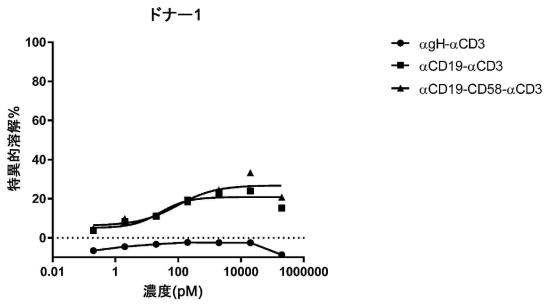


図 6A

【図６－２】

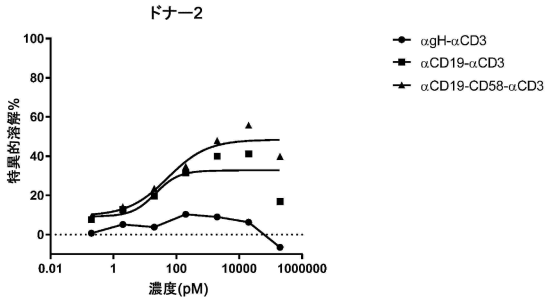


図 6B

【図６－３】

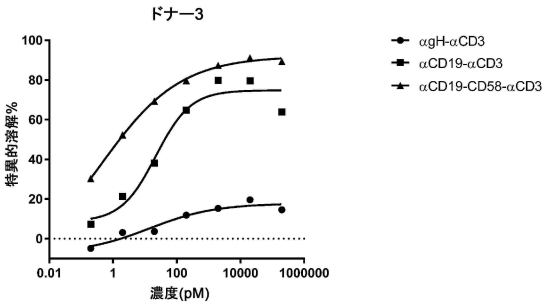


図 6C

【図６－４】

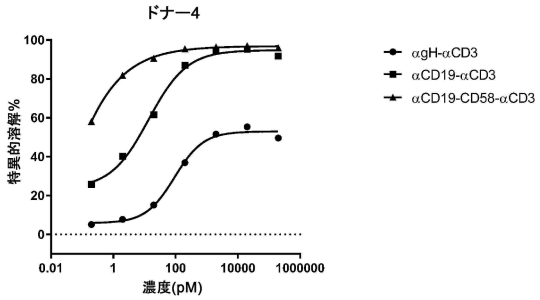


図 6D

【図６－５】

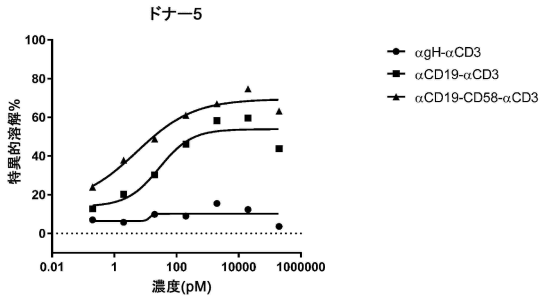


図6E

【図７】

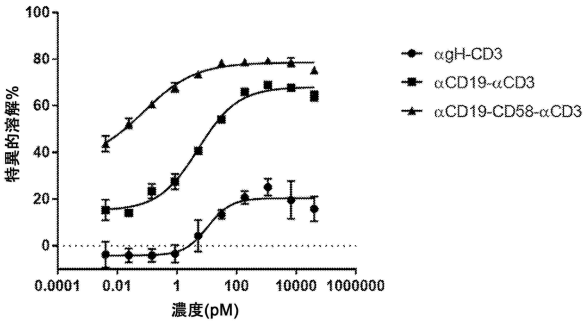


図7

【図８－１】

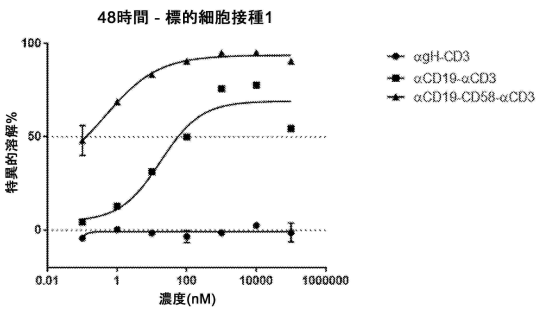


図8A

【図８－２】

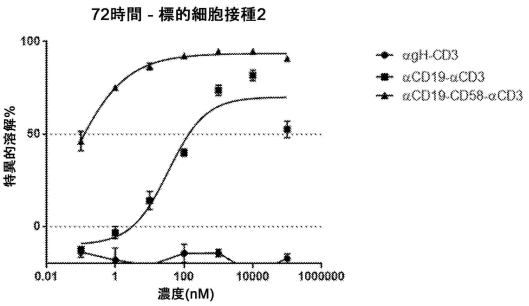


図8B

【図８－３】

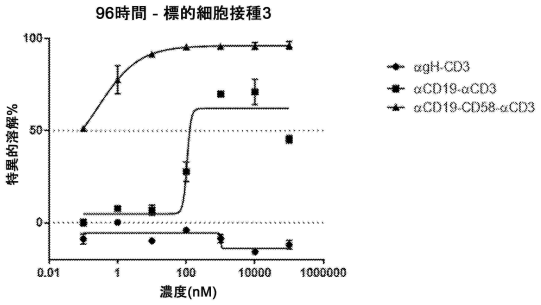


図8C

【図８－４】

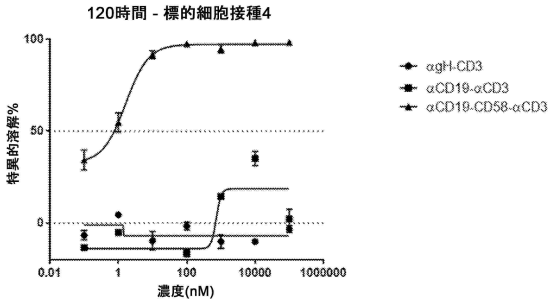


図8D

【図９－１】

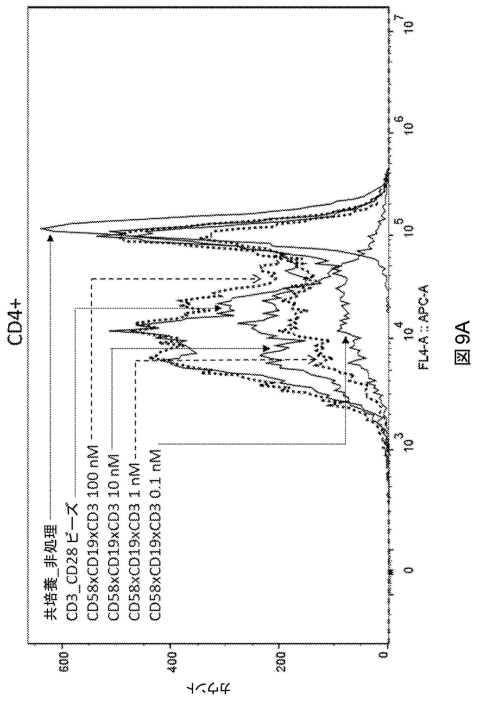


図9A

【図９－２】

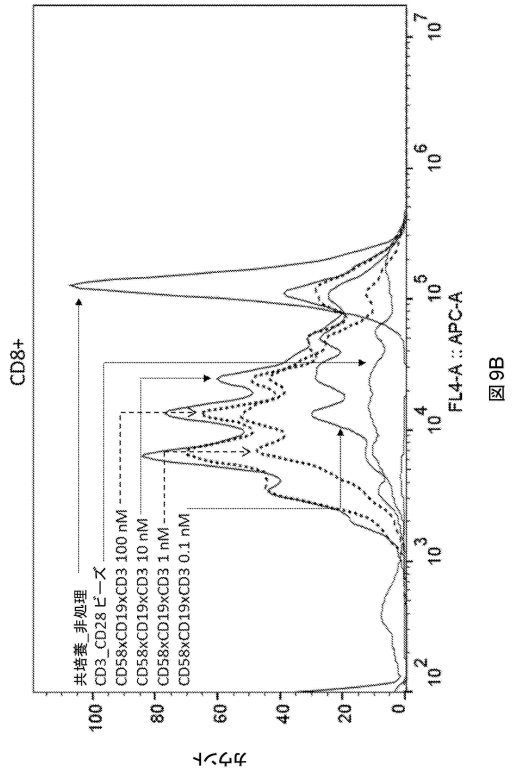


図9B

【図１０－１】

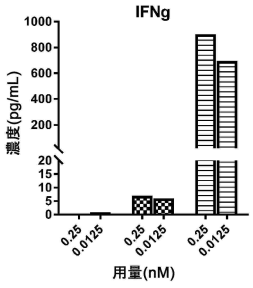


図10A

【図１０－２】

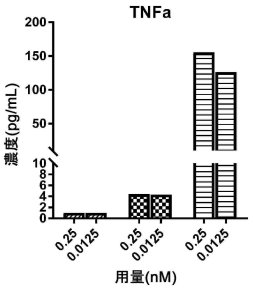


図10B

【図１０－３】

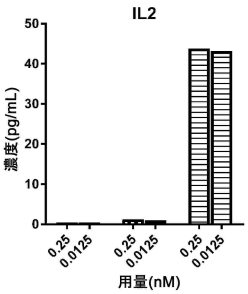


図10C

【図１０－４】

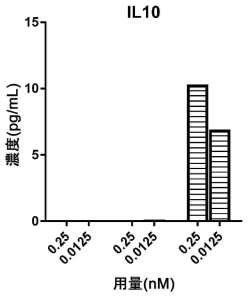


図10D

【図１０－５】

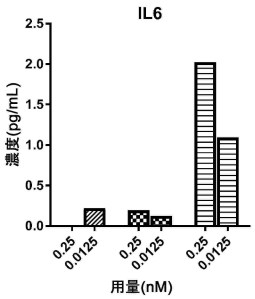


図10E

【図１０－６】

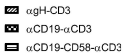


図 10F

【図１１】

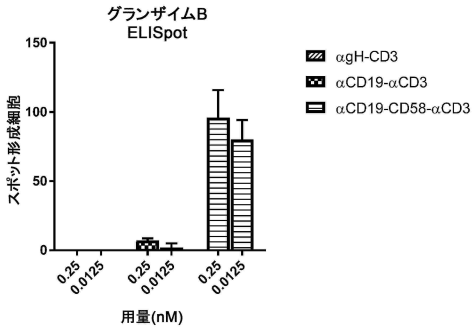


図 11

【図１２－１】

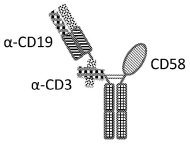


図 12A

【図１２－２】

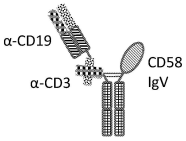


図12B

【図１２－３】

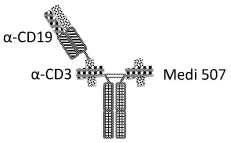


図 12C

【図１３】

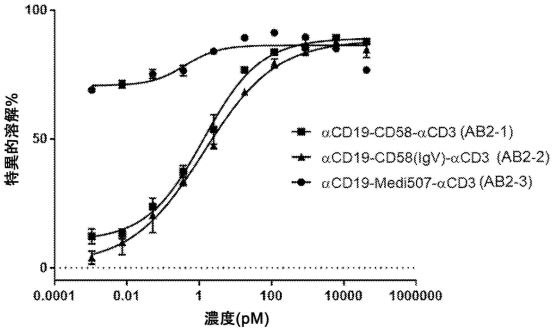


図13

【図１４】

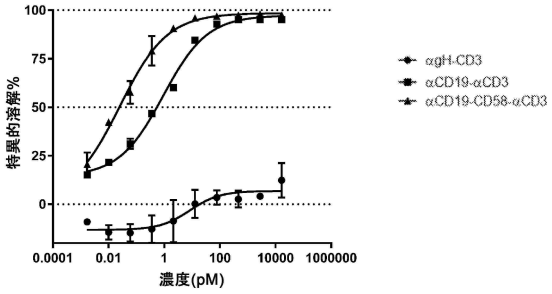


図14

【図１５】

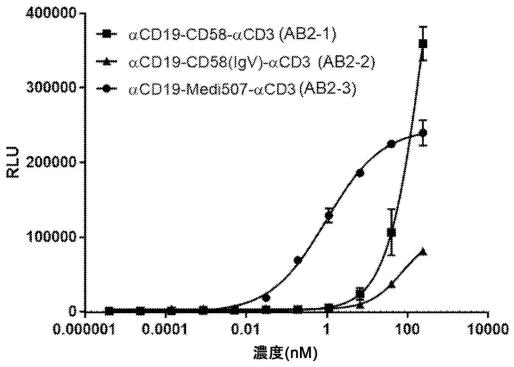


図15

【図１６－１】

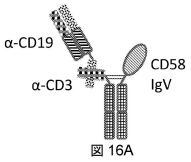


図16A

【図１６－２】

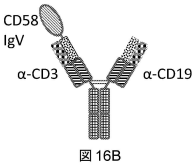


図16B

【図１６－３】

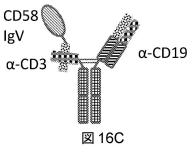


図16C

【図１６－４】

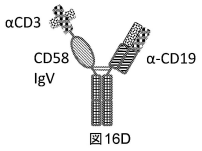


図16D

【図１６－５】

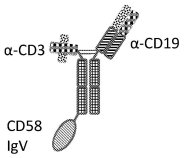


図16E

【図１７】

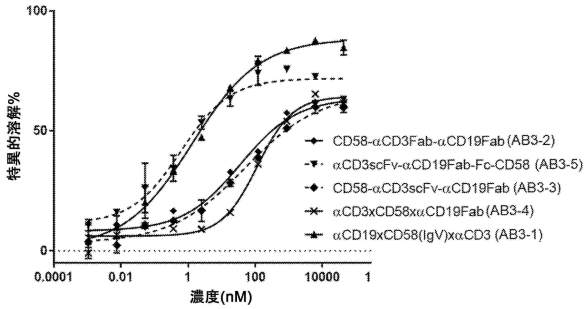


図17

【図１８】

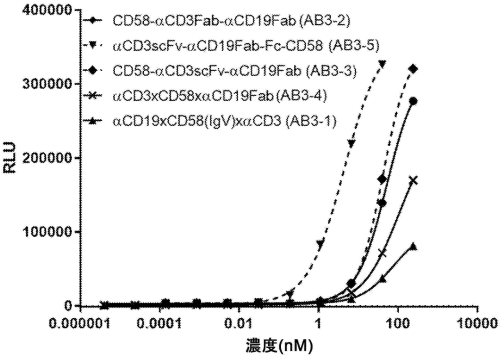


図18

【図１９－１】

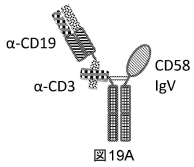


図19A

【図１９－２】

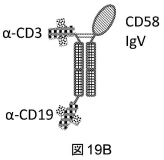


図19B

【図１９－３】

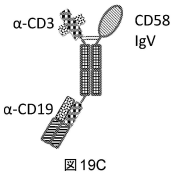


図19C

【図２０】

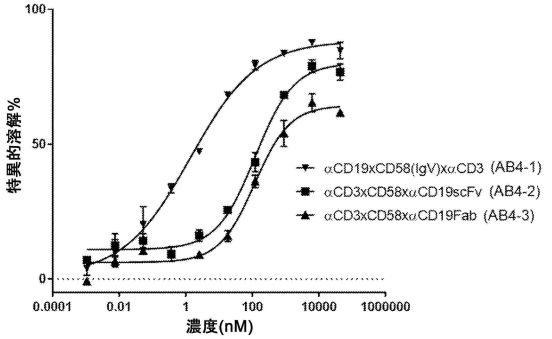


図 20

【図２１】

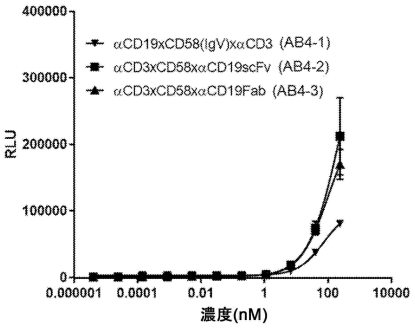


図 21

【図２２－１】

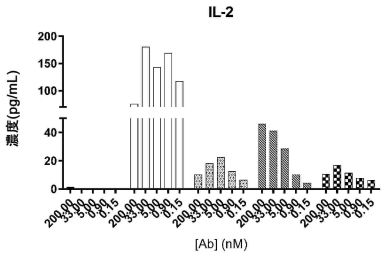


図 22A

【図２２－２】

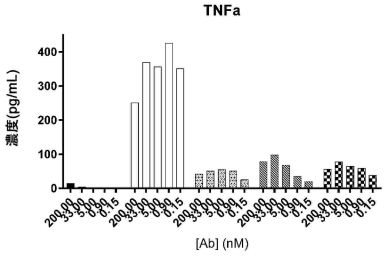


図 22B

【図２２－３】

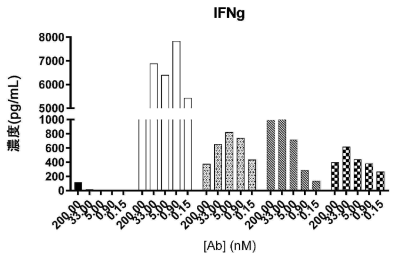


図 22C

【図２２－４】

図 22D

【図２３－１】

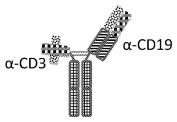


図 23A

【図２３－２】

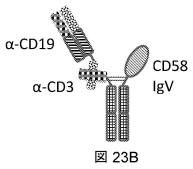


図 23B

【図２４－１】

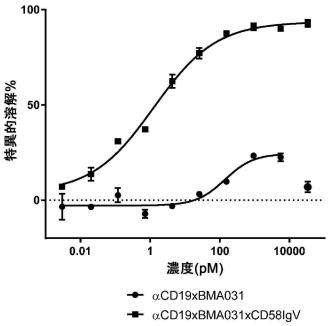


図 24A

【図２４－２】

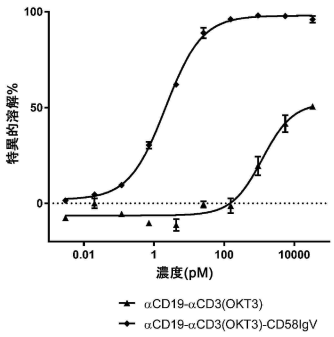


図 24B

【図２５－１】

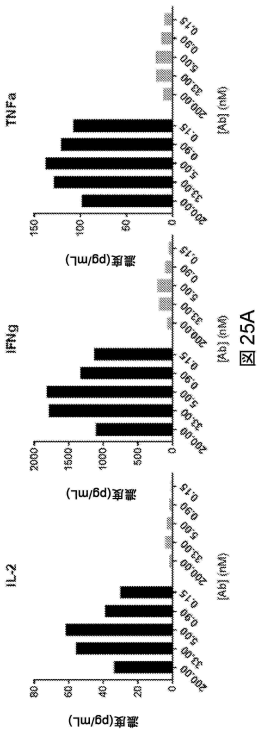


図 25A

【図２５－２】

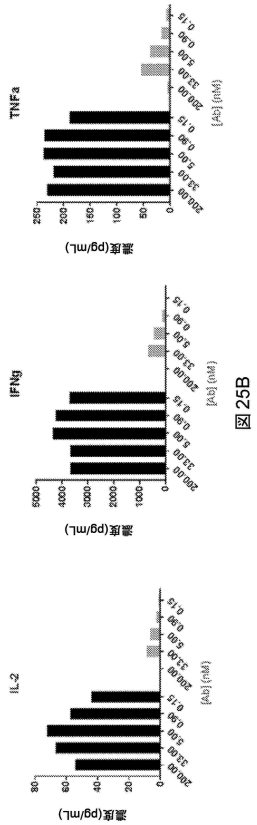


図25B

【図２６－１】

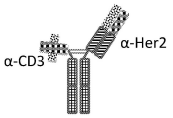


図26A

【図２６－２】

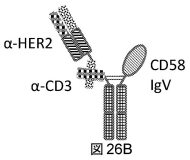


図26B

【図２７】

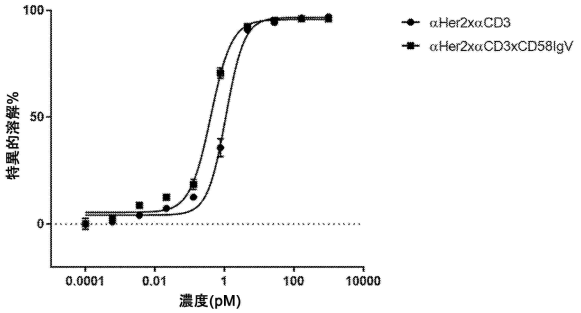


図27

【図２８】

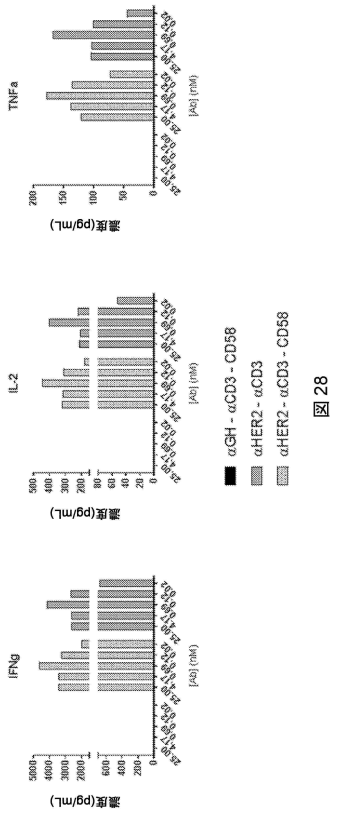


図 28

【図２９－１】

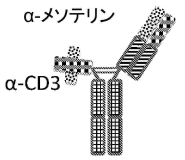


図 29A

【図２９－２】

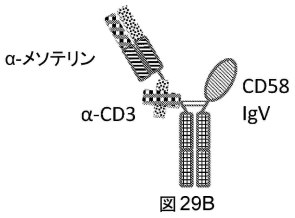


図 29B

【図３０】

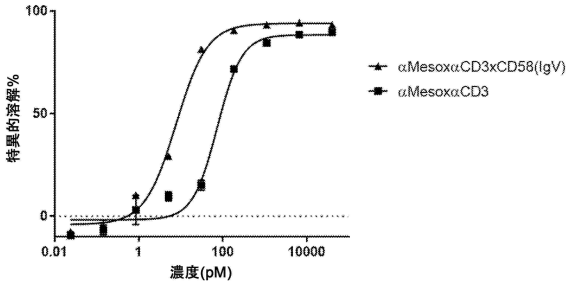


図 30

【図３１】

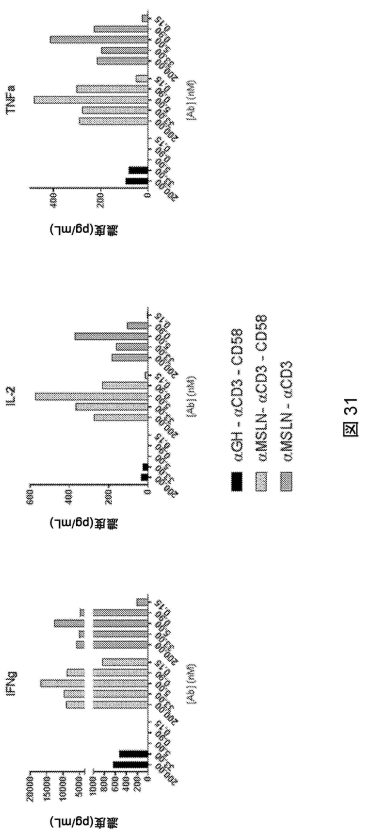


図 31

【図３２】

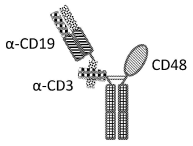


図 32

【配列表】

0007542438000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12	
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/00 (2006.01)		C12P	21/00	C
A61K 38/17 (2006.01)		A61K	38/17	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	39/395	T
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/00	
		A61P	35/02	

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド

(72)発明者 ホン，コニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド

(72)発明者 ラモーンズ，メリッサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ２５０，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド

(72)発明者 スケグロ，ダルコ
スイス国 バーゼル ４００２，ポストファッハ，ノバルティス ファーマ アーゲー

審査官 小田 浩代

(56)参考文献
特開２００８－１８９６７８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５１９７４３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／１４２９２８（WO，Ａ１）
Tutt A. et al.，Trispecific F(ab')3 derivatives that use cooperative signaling via the TCR/CD3 complex and CD2 to activate and redirect resting cytotoxic T cells，J Immunol，1991年，Vol. 147，pp. 60-69
Sable R. et al.，Constrained Cyclic Peptides as Immunomodulatory Inhibitors of the CD2:CD58 Protein-Protein Interaction，ACS Chem Biol，2016年，Vol. 11，pp. 2366-2374

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １／００－１５／９０
Ｃ１２Ｐ １／００－４１／００
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
Ａ６１Ｋ３９／００－３９／４４
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＰｕｂＭｅｄ