

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7447006号

(P7447006)

(45)発行日 令和6年3月11日(2024.3.11)

(24)登録日 令和6年3月1日(2024.3.1)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/62

Z

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00

Z N A

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 0 7 K 14/705

請求項の数 32 (全316頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-543738(P2020-543738)

(86)(22)出願日 平成30年11月1日(2018.11.1)

(65)公表番号 特表2021-501606(P2021-501606
A)

(43)公表日 令和3年1月21日(2021.1.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/058811

(87)国際公開番号 WO2019/090003

(87)国際公開日 令和1年5月9日(2019.5.9)

審査請求日 令和3年10月29日(2021.10.29)

(31)優先権主張番号 62/580,439

(32)優先日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/580,445

(32)優先日 平成29年11月1日(2017.11.1)

最終頁に続く

(73)特許権者 516316897

ジュノー セラビューティクス インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン
州 シアトル デクスター アベニュー ノ
ース 4 0 0 スイート 1 2 0 0

(73)特許権者 500213834

メモリアル スローン-ケタリング キャ
ンサー センターアメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 6
5 ニューヨーク ヨーク アベニュー 1
2 7 5 オフィス オブ ジェネラル カウ
ンセル ボックス 2 0 8

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 B細胞成熟抗原(BCMA)に特異的なキメラ抗原受容体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

キメラ抗原受容体(CAR)をコードするポリヌクレオチドであって、

(i) 該CARが、(a) B細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン
；(b) SEQ ID NO: 622に記載される核酸配列に対して少なくとも98%の同一性を有する
核酸配列によりコードされるSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列のスペーサー；(c) 膜貫通ドメイン；および(d) 細胞内シグナル伝達領域、を含み、かつ、

(ii) 前記スペーサーをコードする核酸配列が、少なくとも1つの改変されたスプライス
ドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスド
ナー部位および/またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含ま
れる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する
1つまたは複数のヌクレオチド改変を含み、

該改変されたスプライスドナー部位が、agtctaaatacggac (SEQ ID NO:661)、tcaact
ggatgtgg (SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc (SEQ ID NO:663)、および/または
gccccaggtttacac (SEQ ID NO:664)で示されるか、および/または

該改変されたスプライスアクセプター部位が、cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggata
aatcaa (SEQ ID NO:672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID
NO:673)、および/またはcgcttgtctctctgtgtccgctcctctgttgccggacct (SEQ ID NO:
766)で示される、

ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記改変されたスプライスドナー部位が、SEQ ID NO:662で示されるか、および／または前記改変されたスプライスアクセプター部位が、SEQ ID NO:672で示される、請求項1記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

ヒト細胞における前記ポリヌクレオチドの発現後に、該ポリヌクレオチド由来の転写されたRNAが、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、請求項1または2記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

コードされる前記スペーサーが、ヒンジ領域、免疫グロブリンC_H2領域、および免疫グロブリンC_H3領域の配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 5】

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC_H2領域；およびヒトIgG4 C_H3領域を含む、請求項1～4のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記参照スプライスドナー部位および／もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとももしくは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ／または

前記参照スプライスドナー部位および／もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとも、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される、

20

請求項1～5のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変が、サイレントであり、かつ／またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもたらし、かつ／またはコードされる前記スペーサーのアミノ酸配列を変えない、請求項1～6のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8】

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列によってコードされる、請求項1～7のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

30

【請求項 9】

キメラ抗原受容体（CAR）をコードするポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドが、

（i）(a) B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 10】

前記スペーサーのアミノ酸配列が、SEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸の配列である、請求項9記載のポリヌクレオチド。

40

【請求項 11】

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列を含むか；

50

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列を含むか；または

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列を含む、

請求項1～10のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項12】

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

10

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

20

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、請求項1～11のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項13】

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含む抗体断片であり、かつ、

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

30

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

40

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

請求項1～12のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項14】

前記断片がscFvを含む、請求項11～13のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項15】

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 648、352、647、716、も

50

しくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含むか、および／または

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、
請求項1～14のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項16】

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1) ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

(i) SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列を含むV_H領域、および

(ii) SEQ ID NO: 618のいずれかに記載されるアミノ酸配列を含むV_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2) 少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および／またはスプライスアクセプター部位を含む、SEQ ID NO: 622に記載される核酸配列に対して少なくとも98%の同一性を有する核酸配列によりコードされるSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列のスペーサーであって、該改変されたスプライスドナー部位および／またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および／または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含み、

該改変されたスプライスドナー部位が、agtctaaatacggac (SEQ ID NO:661)、tcaactggatgtgg (SEQ ID NO:662)、accatctccaaggcc (SEQ ID NO:663)、および／またはgccccaggtttacac (SEQ ID NO:664)で示されるか、および／または

該改変されたスプライスアクセプター部位が、cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO:673)、および／またはcgcttgtctctcttgcctcctctgttgccggacct (SEQ ID NO:766)で示される、スペーサー；

(3) 膜貫通ドメイン；ならびに

(4) CD3ゼータ (CD3ζ) 鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

【請求項17】

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含み、ここで、該活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ (CD3ζ) 鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、請求項1～16のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項18】

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、ここで、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、請求項17記載のポリヌクレオチド。

【請求項19】

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、請求項1～18のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項20】

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、請求項1～19のいずれか一項記載のポリヌクレオチド。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか一項記載のポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受容体。

【請求項22】

請求項21記載のキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

【請求項23】

請求項1～20および22のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

10

20

30

40

50

【請求項 2 4】

請求項21記載のキメラ抗原受容体、請求項1～20および22のいずれか一項記載のポリヌクレオチド、または請求項23記載のベクターを含む、改変細胞。

【請求項 2 5】

前記細胞が免疫細胞である、および／または前記免疫細胞が、NK細胞またはT細胞である、請求項24記載の改変細胞。

【請求項 2 6】

請求項24または25記載の改変細胞を含む、組成物。

【請求項 2 7】

前記組成物がCD4+T細胞およびCD8+T細胞を含み、CD4+T細胞対CD8+T細胞の比が、1:3～3:1または約1:3～3:1である、請求項26記載の組成物。

10

【請求項 2 8】

疾患または障害を治療するための医薬を製造するための、請求項24もしくは25記載の改変細胞または請求項26もしくは27記載の組成物の使用。

【請求項 2 9】

前記疾患または障害が、B細胞成熟抗原(BCMA)の発現と関連があるか、および／または、自己免疫性の疾患もしくは障害および／またはがんである、請求項28記載の使用。

【請求項 3 0】

前記がんが、(i)リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍であるか、および／または(ii)多発性骨髄腫である、請求項29記載の使用。

20

【請求項 3 1】

前記使用が、特定用量の改変T細胞を投与することを含み、該特定用量の改変T細胞が、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個のCAR発現T細胞から、 1.2×10^9 個もしくは約 1.2×10^9 個のCAR発現T細胞を含む、請求項28～30のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 2】

前記使用が、特定用量の改変細胞または特定用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含み、対象が、該特定用量の細胞の投与時または投与前に、

リンパ球除去療法を受けており；

自家幹細胞移植(ASCT)、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および抗CD38抗体の中から選択される、前記疾患または障害に対する3回以上の前治療を受けており；

30

多発性骨髄腫に対する少なくとも3回または少なくとも4回の前治療の後に再発したかまたは難治性であり；

成人対象者であるか、または25歳以上もしくは35歳以上であり；

多発性骨髄腫の診断から、およそ4年間、または2～15年間もしくは2～12年間の期間があり；

多発性骨髄腫に対する前レジメンを約10回または3回～15回もしくは4回～15回受けたことがある；

ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および／または抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性であったか、またはこれらに応答しなかった；

以前に自家幹細胞移植を受けたことがあるか、または以前に自家幹細胞移植を受けたことがなく；かつ／あるいは

40

IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する、請求項28～31のいずれか一項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年11月1日に出版された米国仮出願第62/580,439号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC

50

FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年11月1日に出願された米国仮出願第62/580,445号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年11月7日に出願された米国仮出願第62/582,932号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年11月7日に出願された米国仮出願第62/582,938号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年12月8日に出願された米国仮出願第62/596,765号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2017年12月8日に出願された米国仮出願第62/596,763号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2018年1月8日に出願された米国仮出願第62/614,960号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2018年1月8日に出願された米国仮出願第62/614,963号、「CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES」と題する2018年5月1日に出願された米国仮出願第62/665,442号、および「METHOD OF ASSESSING ACTIVITY OF RECOMBINANT ANTIGEN RECEPTORS」と題する2018年5月1日に出願された米国仮出願第62/665,447号からの優先権を主張し、これらの内容は、参照によりその全体が組み入れられる。

【0002】

配列表の参照による組み入れ

本出願は、電子フォーマットの配列表と共に提出されている。配列表は、593キロバイトのサイズである、2018年11月1日に作成された735042009940SeqList.txtと題するファイルとして提供される。配列表の電子フォーマットの情報は、その全体が参照により組み入れられる。

【0003】

分野

本開示は、いくつかの局面では、B細胞成熟抗原（BCMA）に特異的な抗体部分を含むキメラ抗原受容体（CAR）、およびBCMAに特異的なCARをコードするポリヌクレオチドに関する。本開示はさらに、そのようなBCMA結合性受容体を含む遺伝子改変細胞、および養子細胞療法におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

B細胞成熟抗原（BCMA）は、成熟Bリンパ球で発現しているIII型膜貫通タンパク質である。BCMAのそのリガンド（すなわち、TNFファミリーのB細胞活性化因子（BAFF）または増殖誘導リガンド（APRIL））への結合に続いて、形質細胞の生存に必要であることが公知の細胞生存促進シグナルがB細胞に送達される。BCMAの発現は、がん、自己免疫障害、および感染症を含むいくつかの疾患と関連付けられている。がんを含む様々な疾患および病態におけるBCMAの役割が理由で、BCMAは治療標的である。様々なBCMA結合性キメラ抗原受容体（CAR）およびそのようなCARを発現する細胞が利用可能である。しかし、例えば養子細胞療法で使用するために、改善されたBCMA結合性CARおよび改変されたBCMA-CAR発現標的細胞の必要性が依然として存在する。そのような必要性を満たす態様が本明細書において提供される。

【発明の概要】

【0005】

概要

(a) 抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b) 少なくとも125アミノ酸長の

10

20

30

40

50

スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドが提供され、細胞におけるポリヌクレオチドの発現後に、ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)は、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す。いくつかの場合には、スペーサーは免疫グロブリンに由来する。いくつかの態様では、スペーサーは、ヒンジ領域、C_H2およびC_H3領域の配列を含む。いくつかの態様では、ヒンジ、C_H2、およびC_H3のうちの1つまたは複数は、全部または一部分がIgG4またはIgG2に由来する。いくつかの場合には、ヒンジ、C_H2およびC_H3はIgG4に由来する。いくつかの局面では、ヒンジ、C_H2、およびC_H3のうちの1つまたは複数はキメラであり、IgG4およびIgG2に由来する配列を含む。いくつかの例では、スペーサーは、IgG4/2キメラヒンジ、IgG2/4 C_H2、およびIgG4 C_H3領域を含む。いくつかの態様では、コードされるスペーサーは、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する、SEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である、(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様では、コードされるスペーサーはSEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む。

【0006】

任意の態様のいくつかでは、スペーサーは、125～300アミノ酸長、125～250アミノ酸長、125～230アミノ酸長、125～200アミノ酸長、125～180アミノ酸長、125～150アミノ酸長、150～300アミノ酸長、150～250アミノ酸長、150～230アミノ酸長、150～200アミノ酸長、150～180アミノ酸長、180～300アミノ酸長、180～250アミノ酸長、180～230アミノ酸長、180～200アミノ酸長、200～300アミノ酸長、200～250アミノ酸長、200～230アミノ酸長、230～300アミノ酸長、230～250アミノ酸長、または250～300アミノ酸長の長さを有する。いくつかの態様では、スペーサーは、少なくとももしくは少なくとも約、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228、もしくは229アミノ酸長、または130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228、もしくは229アミノ酸長、または約130、約140、約150、約160、約170、約180、約190、約200、約210、約220、約221、約222、約223、約224、約225、約226、約227、約228、もしくは約229アミノ酸長、またはそれらのうちの任意の値の間の長さである。

【0007】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、スペーサーをコードする核酸は、少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスドナー部位および/またはアクセプター部位は、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む。いくつかの場合には、1つまたは複数のヌクレオチド改変は、挿入、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを含む。場合によっては、参照スプライスアクセプター部位および/または参照スプライスドナー部位は、標準的、非標準的、または隠れたスプライス部位である。いくつかの例では、参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位は、少なくとももしくは約、0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位は、少なくとも、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される。

【0008】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、参照スプライスドナー部位は、配列

10

20

30

40

50

aatctaagtagcgac (SEQ ID NO: 705), tcaactggtacgtgg
(SEQ ID NO:706), acaattagtaaggca (SEQ ID NO:707) 及び/もしくは accacaggtgtatac (SEQ ID NO:708)

を含み；かつ/または参照スプライスアクセプター部位は、配列
aagtttcttctgtattccaggtgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO:742) 及び/もしくは
gggcaacgtgttctcttcagtgatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO:743)

10

を含む。いくつかの態様では、参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライス
アクセプター部位は、少なくとももしくは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95
、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または参照スプライスド
ナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位は、少なくとも、70%、75%
、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に関
与すると予想される。いくつかの態様では、参照スプライスドナー部位は配列
tcaactggtacgtgg (SEQ ID
NO:706)

を含み；かつ/または参照スプライスアクセプター部位は、配列
aagtttcttctgtattccaggtgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO:742)

20

を含む。

【0009】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、1つ
または複数のヌクレオチド改変の少なくとも1つは、参照スプライスアクセプター部位お
よび/または参照スプライスドナー部位のスプライス部位接合部の1、2、3、4、5、6、7
、8、9、または10残基以内にある。いくつかの局面では、1つまたは複数のヌクレオチド
改変は、サイレントであり、かつ/またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもた
らし、かつ/またはそれがコードするスパーサーのアミノ酸配列を変えない。いくつかの態
様では、改変されたスプライスドナー部位は
agtctaaatagcgac

30

(SEQ ID NO:661), tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO:662), accatctccaaggcc (SEQ ID NO:663)
及び/もしくは gccccaggtttacac (SEQ ID NO:664)

に記載されており；かつ/または改変されたスプライスアクセプター部位は
cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672)

gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgagccctgc (SEQ ID NO: 673) 及び/もしくは
aagtttcttctgtattccagactgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO:854)

40

に記載されている。いくつかの場合には、改変されたスプライスドナー部位は
tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO:662)

に記載されており、かつ/または改変されたアクセプター部位は、
cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672)

に記載されている。任意のそのような態様のいくつかでは、スパーサーは、SEQ ID NO:
622に記載されるヌクレオチド配列またはその一部分によってコードされる。

50

【0010】

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドが提供される：(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列であるか、もしくはこの配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域。

【0011】

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドも提供される：(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列を含むか、もしくは主に含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域。

【0012】

態様のいずれかのいくつかでは、細胞におけるポリヌクレオチドの発現後に、ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)は、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す。いくつかの態様では、細胞における発現後に、ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)は、参照ポリヌクレオチドから転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、参照ポリヌクレオチドは前記ポリヌクレオチドと同じアミノ酸配列をコードし、参照ポリヌクレオチドは、前記ポリヌクレオチドと比較して、スペーサーをコードする核酸中の1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位の存在において異なり、かつ/あるいは1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む。場合によっては、RNA不均一性は、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している。いくつかの場合には、参照ポリヌクレオチドから転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)は、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す。任意のそのような態様のいくつかでは、RNA均一性および/または不均一性は、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される。任意のそのような態様のいくつかでは、ポリヌクレオチドはコドンが最適化されている。

【0013】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、抗原は、疾患もしくは病態と関連があるか、または疾患もしくは病態と関連がある病変部の環境の細胞で発現する。いくつかの場合には、疾患または病態はがんである。いくつかの例では、疾患または病態は骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である。いくつかの態様では、抗原は、ROR1、B細胞成熟抗原(BCMA)、炭酸脱水酵素9(CAIX)、tEGFR、Her2/neu(受容体型チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-2)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R- α 、IL-13R- α 2、キナーゼ挿入ドメイン受容体(kdr)、 κ 軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、黒色腫関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黒色腫の優先的発現抗原(PRAME)、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体 α 2(IL-13R α 2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9

、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がんー精巢抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1 (MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児抗原 (CEA)、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、病原体特異的抗原である。いくつかの場合には、抗原はB細胞成熟抗原 (BCMA) である。

【0014】

任意のそのような態様のいくつかでは、抗原結合ドメインは、可変重鎖 (V_H) および可変軽鎖 (V_L) 領域を含む抗体断片である。いくつかの局面では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。いくつかの場合には、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0015】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む。いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775~777、または833~849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む。いくつかの態様では、V_H領域は、(a)SEQ ID NO: 1~3、140~144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)；および/もしくは(b)SEQ ID NO: 4~6、145~148、290、291、296、297、372~374、513、551、594、597、605、もしくは612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)；および(c)SEQ ID NO: 7~11、149~157、279~287、292、29

3、376～378、517、595、606、613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、(a)SEQ ID NO: 26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）；(b)SEQ ID NO: 37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）；および(c)SEQ ID NO: 47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）であるか、またはこれらを含む。

10

【0016】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、(a)SEQ ID NO: 1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1（CDR-H1）；および/もしくは(b)SEQ ID NO: 4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605、もしくは612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2（CDR-H2）；および(c)SEQ ID NO: 7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606、もしくは613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、(a)SEQ ID NO: 26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）；(b)SEQ ID NO: 37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）；および(c)SEQ ID NO: 47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）であるか、またはこれらを含む。

20

【0017】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む：それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および11のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 140、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および150のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 142、146、および151のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ I

30

40

50

D NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および377のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、373、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および378のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、374、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；またはそれぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

【0018】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む：それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；またはそれぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

【0019】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。いくつかの局面では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配

列を含む。いくつかの態様では、V_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；またはV_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0020】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む：それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 29、40、および50のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 32、42、および53のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 35、45、および57のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 36、46、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および184のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および186のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および187のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 383、403、および419のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 384、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 385、180、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 386、404、および420のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 387、405、および422のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 388、406、および423のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、および

10

20

30

40

50

20

50

む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；またはそれぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

【0022】

任意のそのような態様のいくつかでは、V_L領域は、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。いくつかの局面では、V_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

10

【0023】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；またはV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。いくつかの場合には、V_L領域は、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

20

【0024】

任意の態様のいくつかでは、V_H領域は、SEQ ID NO: 617、110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、772～774、または814～832のいずれかのV_H領域配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；V_L領域は、SEQ ID NO: 618、116-127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、または833～849のいずれかのV_L領域配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0025】

任意の態様のいくつかでは、V_H領域は、SEQ ID NO: 617、110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、772～774、または814～832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；V_L領域は、SEQ ID NO: 618、116-127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、または833～849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む。

30

【0026】

任意の態様のいくつかでは、V_H領域は、(a)SEQ ID NO: 593、611、1～3、140～144、288、289、294、295、507、532、596、もしくは604のいずれか1つより選択される配列を含むCDR-H1；(b)SEQ ID NO: 594、612、4～6、145～148、290、291、296、297、372～374、513、551、597、もしくは605のいずれか1つより選択される配列を含むCDR-H2；および(c)SEQ ID NO: 595、613、7～11、149～157、279～287、292、293、376～378、517、もしくは606のいずれか1つより選択される配列を含むCDR-H3であるか、またはこれらを含み；V_L領域は、(a)SEQ ID NO: 601、614、26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、もしくは607のいずれか1つより選択される配列を含むCDR-L1；(b)SEQ ID NO: 602、615、37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、もしくは608のいずれか1つより選択される配列を含むCDR-L2；および(c)SEQ ID NO: 603、47～58、184～194、306、307、415～427、429-433、もしくは591のいずれか1つより選択される配

40

50

【 0 0 2 7 】

50

50

50

20

30

50

50

配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 819および837に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 820および838に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 820および838に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 821および839に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 821および839に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 822および840に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 822および840に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 823および841に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 823および841に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 824および842に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 824および842に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 825および843に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 825および843に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 826および844に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 826および844に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 827および845に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 827および845に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 828および846に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 828および846に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 829および847に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 829および847に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 830および847に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 830および847に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 831および848に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 831および848に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 832および849に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 832および849に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0029】

任意の態様のいくつかでは、V_H領域は、SEQ ID NO: 617、110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、772～774、もしくは814～832のいずれかの配列であるか、または該配列を含み；V_L領域は、SEQ ID NO: 618、116-127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、もしくは833～849のいずれかの配列であるか、または該配列を含む。

【0030】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、断片はscFvを含む。いくつかの態様では、V_H領域およびV_L領域は可動性リンカーによって連結されている。いくつかの態様では、scFvはアミノ酸配列 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む。いくつかの態様では、V_H領域がV_L領域に対してアミノ末端側にある。

【0031】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO: 128～139、268～278、329、442、478、558～576

、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128～139、268～278、329、442、478、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO: 128～130、132、133、136、137、269、273～278、329、442、478、558～563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128～130、132、133、136、137、269、273～278、329、442、478、558～563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0032】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、抗原結合ドメインをコードする核酸は、(a)SEQ ID NO: 330～352、647、648、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 330～352、647、648、716、もしくは718のいずれかにに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインをコードする核酸は、(a)SEQ ID NO: 352、647、648、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 352、647、648、716、もしくは718のいずれかにに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 440、460、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチド配列を含む。

20

【0033】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、V_H領域はV_L領域に対してカルボキシ末端である。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0034】

以下を含むキメラ抗原受容体が提供される：(1)ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、(i)SEQ ID NO: 617のV_H領域配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変重鎖（V_H）；および(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかのV_L領域配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖（V_L）領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；(2)SEQ ID NO: 649に記載される、またはスペーサーをコードする核酸がSEQ ID NO: 622に記載される配列であるか、もしくはこの配列を含む、スペーサー；(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに(4)CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。そのようなキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドも提供される。任意の態様のいくつかでは、V_H領域は、SEQ ID NO: 617のV_H領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_L領域は、SEQ ID NO: 618のV_L領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含み；またはV_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595の配列を含むCDR-H1、C

40

50

DR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；またはV_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0035】

以下を含むキメラ抗原受容体が提供される：(1)ヒトB細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、SEQ ID NO: 617の重鎖可変（V_H）領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域と、SEQ ID NO: 618の軽鎖可変（V_L）領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含むV_L領域とを含むか；または、V_H領域が、SEQ ID NO: 617のV_H領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、SEQ ID NO: 618のV_L領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含むか；または、V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または、V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または、V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；またはV_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613の配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603の配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、細胞外抗原結合ドメイン；(2)SEQ ID NO: 649に記載される、またはスパーサーをコードする核酸がSEQ ID NO: 622に記載される配列であるか、もしくはこの配列を含む、スパーサー；(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに(4)ヒトCD3-ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびヒト4-1BBまたはヒトCD28の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。そのようなキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドも提供される。任意の態様のいくつかでは、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO: 617のV_H領域配列およびSEQ ID NO: 618のV_L領域配列を含む。

【0036】

いくつかの態様では、受容体は、BCMA上の同じもしくは実質的に同じエピトープに結合する、あるいは前述の態様のいずれかを含めて、本明細書において記載される、抗体および断片のいずれか、またはV_H/V_LもしくはCDR配列の提供される組み合わせを有する抗体とBCMAへの結合について競合する、抗原結合ドメインを含む。いくつかの態様では、結合ドメインは、BCMAポリペプチド内の1つまたは複数のアミノ酸配列の一部分を含むエピトープを認識する。いくつかの局面では、そのような1つまたは複数のアミノ酸配列は、MLMAG (SEQ ID NO:640), YFDSL (SEQ ID NO:779), 及びQLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:642)

であるか、またはこれらを含む。いくつかの局面では、そのような1つまたは複数のアミノ酸配列は、

MLMAG (SEQ ID NO:640), YFDSL (SEQ ID NO:641), 及び

QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:642)

であるか、またはこれらを含む。いくつかの局面では、そのような1つまたは複数のアミ

ノ酸配列は、
MLMAG (SEQ ID NO:640), QNEYFDSLL (SEQ ID NO:780), 及び
QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:642)

であるか、またはこれらを含む。いくつかの局面では、そのような1つまたは複数のアミノ酸配列は、
QNEYF (SEQ ID NO:637), CIPCQL (SEQ ID NO:638), 及び CQRYC (SEQ ID NO:639)

10

であるか、またはこれらを含む。いくつかの局面では、そのような1つまたは複数のアミノ酸配列は、CSQNEYF (SEQ ID NO: 410に記載される) およびLLHACIPCQLR (SEQ ID NO: 428に記載される) であるか、またはこれらを含む。

【0037】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、活性化細胞質シグナル伝達ドメインは、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体 (TCR) の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含む。いくつかの態様では、活性化細胞質シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ (CD3ζ) 鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメイン、またはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様では、活性化細胞質ドメインはヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。いくつかの態様では、活性化細胞質ドメインは、SEQ ID NO: 628に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

20

【0038】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、活性化細胞質ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 627に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である。他の態様では、活性化細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 652に記載される配列であるか、または該配列を含む。

30

【0039】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は共刺激シグナル伝達領域をさらに含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域はヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。他の態様では、共刺激シグナル伝達領域は、SEQ ID NO: 626に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

40

【0040】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、共刺激領域をコードする核酸は、SEQ ID NO: 625に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域をコードする核酸は、SEQ ID NO: 681に記載される配列を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域の間にある。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD28、もしくはCD8に由来する膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む。いくつかの態様では、

50

膜貫通ドメインは、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインはヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。他の態様では、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 624に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0041】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、膜貫通ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 623に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である。いくつかの態様では、膜貫通ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO: 688に記載される配列を含む。本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかのいくつかの態様では、コードされるキメラ抗原受容体は、そのN末端からC末端の順に、抗原結合ドメイン、スペーサー、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0042】

態様のいずれかのいくつかでは、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 751~756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 751~756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる受容体は、BCMAに結合する機能を保持し、低下したRNA不均一性を保持する。態様のいずれかのいくつかでは、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる受容体は、BCMAに結合する機能を保持し、低下したRNA不均一性を保持する。態様のいずれかのいくつかでは、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 755に記載される配列、またはそれに対して少なくとも、90%もしくは約90%、91%もしくは約91%、92%もしくは約92%、93%もしくは約93%、94%もしくは約94%、95%もしくは約95%、96%もしくは約96%、97%もしくは約97%、98%もしくは約98%、または99%もしくは約99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる受容体は、BCMAに結合する機能を保持し、低下したRNA不均一性を保持する。態様のいずれかのいくつかでは、ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含み、コードされる受容体は、BCMAに結合する機能を保持し、低下したRNA不均一性を保持する。

【0043】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは短縮型の受容体をさらにコードする。

【0044】

本明細書において記載されるポリヌクレオチドのいずれかを含むベクターも提供される。任意の態様のいくつかでは、ベクターはウイルスベクターである。任意の態様のいくつかでは、ウイルスベクターはレトロウイルスベクターである、任意の態様のいくつかでは、ウイルスベクターはレンチウイルスベクターである。

【0045】

いくつかの局面では、本明細書において記載される態様のいずれかのポリヌクレオチドによってコードされるキメラ抗原受容体が提供される。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体は、(a)B細胞成熟抗原 (BCMA) を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む。

【0046】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、スペーサーは免疫グロブリンに由来する。いくつかの態様では、スペーサーは、ヒンジ領域、C_{H2}およびC_{H3}領域の配列を含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、ヒンジ、C_{H2}およびC_{H3}のうちの1つまたは複数は、全部また

は一部分がIgG4またはIgG2に由来する。いくつかの態様では、ヒンジ、C_H2およびC_H3はIgG4に由来する。いくつかの態様では、ヒンジ、C_H2、およびC_H3のうちの1つまたは複数キメラであり、IgG4およびIgG2に由来する配列を含む。いくつかの態様では、スパーサーは、IgG4/2キメラヒンジ、IgG2/4 C_H2、およびIgG4 C_H3領域を含む。

【0047】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、スパーサーは、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する、SEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である、(i) もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む。いくつかの態様では、コードされるスパーサーはSEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む。

10

【0048】

他の局面では、(a)B細胞成熟抗原 (BCMA) を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)SEQ ID NO: 649に記載されるスパーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含むキメラ抗原受容体が提供される。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、抗原結合ドメインは、可変重鎖 (V_H) および可変軽鎖 (V_L) 領域を含む抗体断片である。

【0049】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

20

【0050】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

30

【0051】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む。

40

【0052】

50

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む。

【0053】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、(a)SEQ ID NO: 1～3、140～144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)；および/もしくは(b)SEQ ID NO: 4～6、145～148、290、291、296、297、372～374、513、551、594、597、605、612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)；および(c)SEQ ID NO: 7～11、149～157、279～287、292、293、376～378、517、595、606、613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3 (CDR-H3)であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、(a)SEQ ID NO: 26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1 (CDR-L1)；(b)SEQ ID NO: 37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2 (CDR-L2)；および(c)SEQ ID NO: 47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3 (CDR-L3)であるか、またはこれらを含む。

【0054】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、(a)SEQ ID NO: 1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)；および/または(b)SEQ ID NO: 4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605、もしくは612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)；および(c)SEQ ID NO: 7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606、もしくは613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3 (CDR-H3)であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいはV_L領域は、(a)SEQ ID NO: 26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1 (CDR-L1)；(b)SEQ ID NO: 37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2 (CDR-L2)；および(c)SEQ ID NO: 47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3 (CDR-L3)であるか、またはこれらを含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む：それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、

およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および11のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 140、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および150のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 142、146、および151のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および377のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、373、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および378のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、374、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；またはそれぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

【0055】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む：それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、

CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；またはそれぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

【0056】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。いくつかの態様では、V_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；またはV_H領域は、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0057】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む：それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 29、40、および50のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 32、42、および53のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 35、45、および57のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 36、46、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および184のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および186のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および187のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-

L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 383、403、および419のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 384、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 385、180、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 386、404、および420のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 387、405、および422のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 388、406、および423のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 388、407、および424のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 389、408、および425のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 390、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 391、409、および426のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 392、40、および427のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 394、39、および429のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 395、411、および430のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 396、412、および431のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 396、412、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 397、413、および432のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 398、414、および433のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；またはそれぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

【0058】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む：それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を

含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；またはそれぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

【0059】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0060】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；またはV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0061】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_L領域は、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 111および117に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 111および117に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および119に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および119に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および120に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および120に対して少なくとも90%の同一性を

50

50

もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および557に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、も

しくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0062】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 111および117に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 111および117に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および120に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および120に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 110および121に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および121に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 112および124に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 112および124に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 113および125に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 113および125に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 248および258に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 248および258に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 252および262に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 252および262に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 253および263に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 253および263に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 254および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 254および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 255および265に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 255および265に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 256および266に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および266に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 518および534に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 518および534に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれS

10

20

30

40

50

SEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 520および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 520および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 521および537に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 521および537に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 522および538に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 522および538に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；またはV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【0063】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、断片はscFvを含む。いくつかの態様では、V_H領域およびV_L領域は可動性リンカーによって連結されている。いくつかの態様では、scFvはアミノ酸配列
GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361)

を含むリンカーを含む。いくつかの態様では、V_H領域がV_L領域に対してアミノ末端側にある。

【0064】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO: 128~139、268~278、329、442、478、558~576、578~583、585、もしくは769~771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128~139、268~278、329、442、478、558~576、578~583、585、もしくは769~771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO: 128~130、132、133、136、137、269、273~278、329、442、478、558~563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128~130、132、133、136、137、269、273~278、329、442、478、558~563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0065】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、V_H領域はV_L領域に対してカルボキシ末端である。いくつかの態様では、scFvは、SEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0066】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、活性化細胞質シグナル伝達

ドメインは、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体（TCR）の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む。いくつかの態様では、活性化細胞質シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメイン、あるいはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、またはこれらを含む。いくつかの態様では、活性化細胞質ドメインはヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。いくつかの態様では、活性化細胞質ドメインは、SEQ ID NO: 628に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0067】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は共刺激シグナル伝達領域をさらに含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域はヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、SEQ ID NO: 626に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域の間にある。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD28、もしくはCD8に由来する膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインはヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO: 624に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む。

【0068】

本明細書において記載されるキメラ抗原受容体のいずれかのいくつかの態様では、コードされるキメラ抗原受容体は、そのN末端からC末端の順に、抗原結合ドメイン、スペーサー、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0069】

態様のいずれかのいくつかでは、キメラ抗原受容体は、SEQ ID NO: 751~756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によって、またはSEQ ID NO: 751~756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる。態様のいずれかのいくつかでは、キメラ抗原受容体は、SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によって、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる。態様のいずれかのいくつかでは、キメラ抗原受容体は、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によって、またはそれに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる。態様のいずれかのいくつかでは、キメラ抗原受容体は、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【0070】

いくつかの態様において、本明細書において記載される態様のいずれかのポリヌクレオチドを含む改変細胞が提供される。本明細書において記載される改変細胞のいずれかのい

10

20

30

40

50

くつかの態様では、改変細胞は、本明細書において記載される態様のいずれかのキメラ抗原受容体を含む。

【0071】

本明細書において記載される改変細胞のいずれかのいくつかの態様では、細胞は免疫細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞は対象者から得られた初代細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞はNK細胞またはT細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞はT細胞であり、T細胞はCD4+および/またはCD8+T細胞である。

【0072】

本明細書において記載される改変細胞のいずれかのいくつかの態様では、細胞は、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む。いくつかの態様では、細胞は、参照キメラ抗原受容体をコードする、細胞中の転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示す、キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、参照キメラ抗原受容体は、キメラ抗原受容体と同じアミノ酸配列を含むが、CARをコードするポリヌクレオチド中に1つもしくは複数のクレオチド差異を含む異なるポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ/あるいは参照キメラ抗原受容体は、スパーサーをコードする核酸中に1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位を含むポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの態様では、RNA不均一性は、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している。いくつかの態様では、参照CARをコードする細胞は、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、参照CARをコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む。いくつかの態様では、RNA均一性および/または不均一性は、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される。

【0073】

本明細書において記載される改変細胞のいずれかのいくつかの態様では、複数の改変細胞の中で、該複数の細胞のうちの10%未満もしくは約10%未満、9%未満もしくは約9%未満、8%未満もしくは約8%未満、7%未満もしくは約7%未満、5%未満もしくは約5%未満、4%未満もしくは約4%未満、3%未満もしくは約3%未満、2%未満もしくは約2%未満、または1%未満もしくは約1%未満が、持続性シグナル伝達および/または抗原非依存性の活性もしくはシグナル伝達を示すキメラ抗原受容体を含む。

【0074】

本明細書において提供される改変細胞のいずれかを含む組成物も提供される。任意のそのような態様のいくつかでは、組成物は、CD4+T細胞およびCD8+T細胞を含み、CD4+T細胞対CD8+T細胞の比は1:3~3:1または約1:3~3:1である。

【0075】

本明細書において記載される態様のいずれかのポリヌクレオチド、本明細書において記載される態様のいずれかのキメラ抗原受容体、または本明細書において記載される態様のいずれかの改変細胞を含む組成物も本明細書において提供される。いくつかの態様では、組成物は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。これらの態様のいずれかのいくつかでは、組成物は無菌である。

【0076】

他の局面では、本明細書において記載される態様のいずれかの改変細胞または本明細書において記載される態様のいずれかの組成物を疾患または障害を有する対象者に投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、治療の方法が提供される。任意の態様のいくつかでは、方法は、ある用量の改変細胞を、またはある用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含む。

【0077】

疾患または障害の治療のための医薬の製造のための、本明細書において記載される改変細胞または組成物のいずれかの使用も提供される。疾患または障害を治療するための、本明細書において記載される改変細胞または組成物のいずれかの使用も提供される。任意のそのような態様のいくつかでは、改変細胞または組成物は治療レジメンで使用するためのものであり、治療レジメンは、ある用量の改変細胞を、またはある用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含む。

【0078】

本明細書において記載される方法のいずれかのいくつかの態様では、疾患または障害はB細胞成熟抗原（BCMA）の発現と関連がある。いくつかの態様では、BCMAと関連がある疾患または障害はB細胞関連障害である。いくつかの態様では、BCMAと関連がある疾患または障害は自己免疫性の疾患または障害である。いくつかの態様では、自己免疫性の疾患または障害は、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、ANCA関連血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパチー、血管炎、糖尿病、レイノー症候群、抗リン脂質症候群、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、または進行性糸球体腎炎である。

【0079】

本明細書において記載される方法のいずれかのいくつかの態様では、BCMAと関連がある疾患または障害はがんである。いくつかの態様では、がんはBCMAを発現するがんである。いくつかの態様では、がんはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様では、がんは、リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様では、がんはリンパ腫であり、リンパ腫は、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）、辺縁帯リンパ腫、脾リンパ腫、結節性単球様B細胞リンパ腫、免疫芽球形リンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球形リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL）である。いくつかの態様では、がんは白血病であり、白血病は、慢性リンパ性白血病（CLL）、形質細胞白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）である。いくつかの態様では、がんは形質細胞悪性腫瘍であり、形質細胞悪性腫瘍は多発性骨髄腫（MM）または形質細胞腫である。いくつかの態様では、がんは多発性骨髄腫（MM）である。

【0080】

任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^9 個または約 2×10^9 個のCAR発現T細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、 2.5×10^7 個%未満もしくは約 2.5×10^7 個のCAR発現T細胞から、 1.2×10^9 個もしくは約 1.2×10^9 個のCAR発現T細胞、 5.0×10^7 個もしくは約 5.0×10^7 個のCAR発現T細胞から、 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞、または 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個のCAR発現T細胞から、 3.0×10^8 個もしくは約 3.0×10^8 個のCAR発現T細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個、 5.0×10^7 個もしくは約 5.0×10^7 個、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個、 3.0×10^8 個もしくは約 3.0×10^8 、 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個、 8.0×10^8 個もしくは約 8.0×10^8 個、または 1.2×10^9 個もしくは約 1.2×10^9 個のCAR発現T細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、 5.0×10^7 個もしくは約 5.0×10^7 個、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個、 3.0×10^8 個もしくは約 3.0×10^8 個、または 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個のCAR発現T

細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、1:1であるか、もしくはおよそ1:1であるか、またはおよそ1:3からおよそ3:1の間である、CD4⁺CAR発現T細胞対CD8⁺CAR発現T細胞の比、および/またはCD4⁺T細胞対CD8⁺T細胞の規定された比で、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の組み合わせを含む。

【0081】

任意の態様のいくつかでは、前記用量の改変T細胞のうちの約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満のCAR発現T細胞が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する。任意の態様のいくつかでは、前記用量の改変T細胞のうちの5%、4%、3%、2%、または1%未満のCAR発現T細胞が、アネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する。

10

【0082】

任意の態様のいくつかでは、投与より前に、対象者は、対象者の体表面積あたり20~40mgもしくは約20~40mg/m²、任意で30mgもしくは約30mg/m²のフルダラビンを2~4日間にわたって毎日投与すること、および/または対象者の体表面積あたり200~400mgもしくは約200~400mg/m²、任意で300mgもしくは約300mg/m²のシクロホスファミドを2~4日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている。

【0083】

任意の態様のいくつかでは、対象者は、対象者の体表面積あたり30mgまたは約30mg/m²のフルダラビンを3日間にわたって毎日投与すること、および対象者の体表面積あたり300mgまたは約300mg/m²のシクロホスファミドを3日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている。

20

【0084】

任意の態様のいくつかでは、前記用量の細胞の投与時または投与より前に、対象者は、自家幹細胞移植(ASCT)；免疫調節剤；プロテアソーム阻害剤；および抗CD38抗体の中から選択される、3つ以上の治療を受けている。

【0085】

任意の態様のいくつかでは、免疫調節剤は、サリドマイド、レナリドマイド、またはボマリドミドの中から選択される。任意の態様のいくつかでは、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、またはイキサゾミブの中から選択される。任意の態様のいくつかでは、抗CD38抗体はダラツムマブであるか、またはダラツムマブを含む。

30

【0086】

任意の態様のいくつかでは、前記用量の細胞の投与時に、対象者は、活動性の形質細胞白血病(PCL)も、その病歴も有していない。

【0087】

任意の態様のいくつかでは、対象者に投与される場合に、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または95%において、客観的奏効(OR)を達成することができる。任意の態様のいくつかでは、ORは、厳格な完全奏効(sCR)、完全奏効(CR)、非常に良好な部分奏効(VGPR)、部分奏効(PR)、および最小奏効(MR)を達成する対象者を含む。任意の態様のいくつかでは、対象者に投与される場合に、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも50%、60%、70%、80%、または85%において、厳格な完全奏効(sCR)、完全奏効(CR)、非常に良好な部分奏効(VGPR)、または部分奏効(PR)を達成することができる。任意の態様のいくつかでは、対象者に投与される場合に、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、または70%において、厳格な完全奏効(sCR)または完全奏効(CR)を達成することができる。

40

【0088】

任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞は、 5.0×10^7 個もしくは約 5.0×10^7 個、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個、 3.0×10^8 個もしくは約 3.0×10^8 個、または 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、

50

当該用量の改変T細胞は、 5.0×10^7 個または約 5.0×10^7 個のCAR発現T細胞を含む。

【0089】

導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法であって、以下の工程を含む方法も本明細書において提供される：a)少なくとも1つの5'および3'プライマー対を使用し、転写された核酸を増幅する工程であって、少なくとも1つの対が、転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、転写された核酸の3'非翻訳領域（3'UTR）内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する、工程；ならびにb)増幅産物を検出する工程であって、少なくとも1つの5'および3'プライマー対からの2種以上の増幅産物の存在が、増幅産物の不均一性を示す工程。

10

【0090】

方法のいくつかの態様では、b)において検出される違いは、増幅された転写産物の異なる長さである。いくつかの態様では、b)における違いは、増幅された転写産物のクロマトグラフィープロファイルの違いである。

【0091】

いくつかの態様では、増幅産物の違いは、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、またはクロマトグラフィーによって決定される。いくつかの態様では、5'プライマーは、転写された核酸のプロモーター領域から転写された配列に特異的である。いくつかの態様では、転写された核酸は、ポリヌクレオチドのアミノ酸コード配列内のおよび/または転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域内の配列に特異的な3'プライマーを使用して増幅される。いくつかの態様では、3'プライマーは、転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域のポリアデニル化配列またはエンハンサー領域に特異的である。

20

【0092】

いくつかの態様では、工程a)は、転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）内の核酸配列に相補的な5'プライマーおよび3'非翻訳領域（3'UTR）内の核酸配列に相補的な3'プライマーを含む単一の5'および3'プライマー対を使用して、単一増幅反応によって行われる。いくつかの態様では、工程a)は、第1の5'および3'プライマー対、第2の5'および3'プライマー対、ならびに任意でさらなる5'および3'プライマー対を使用する並列または後続の増幅反応によって行われ：第1の5'および3'プライマー対は、転写された核酸の5'UTR内の核酸配列に相補的な5'プライマーおよび転写された核酸の3'UTR内の核酸配列に相補的な3'プライマーを含み；第2の5'および3'プライマー対は、その配列が核酸転写産物の翻訳される配列の一部分に相補的である5'プライマーおよびその配列が転写産物の3'UTR内の核酸配列に相補的である3'プライマーを含み；任意のさらなる5'および3'プライマー対は、それぞれ、転写産物の翻訳される領域内の配列に相補的な配列を含む。いくつかの態様では、並列または後続の増幅反応は、転写産物の重複部分を増幅する。

30

【0093】

いくつかの態様では、増幅産物は、約1.5キロベース、2キロベース、2.5キロベース、3キロベース、3.5キロベース、4キロベース、4.5キロベース、5キロベース、5.5キロベース、6キロベース、7キロベース、または8キロベースの長さであると予想される。

40

【0094】

任意の態様のいくつかでは、不均一性を有するとして検出された転写された核酸が、1つまたは複数のスプライス部位除去の導入遺伝子候補として同定される。任意の態様のいくつかでは、導入遺伝子候補の転写された核酸が、細胞における発現後に、少なくとも、5%もしくは約5%、10%もしくは約10%、15%もしくは約15%、20%もしくは約20%、25%もしくは約25%、30%もしくは約30%、40%もしくは約40%、45%もしくは約45%、50%もしくは約50%、55%もしくは約55%、60%もしくは約60%、65%もしくは約65%、70%もしくは約70%、75%もしくは約75%、またはそれより高い不均一性を示す。

【0095】

50

以下の工程を含む、発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法も提供される：a) 本明細書において提供される転写された核酸の不均一性を決定するための方法のいずれかに従って、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定する工程；b) 1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を同定する工程；ならびにc) b)で同定された1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位で、またはスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位の近くで核酸配列を改変し、それによって改変ポリヌクレオチドを生成する、工程。

【0096】

任意のそのような態様のいくつかでは、方法は、d) 工程a)と同様に、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価する工程も含む。任意のそのような態様のいくつかでは、方法は、e) 工程d)における転写産物の不均一性が、工程a)で決定された転写産物の不均一性と比較して低下するまで、工程b)～d)を繰り返す工程も含む。

【0097】

任意のそのような態様のいくつかでは、1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位は、約もしくは少なくとも約、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、もしくは1.0のスプライシング事象スコアを示し、かつ/または少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される。

【0098】

任意のそのような態様のいくつかでは、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位は独立に同定される。任意のそのような態様のいくつかでは、スプライスアクセプター部位および/またはドナー部位は、標準的、非標準的、および/または隠れたスプライスアクセプター部位および/またはドナー部位である。

【0099】

任意のそのような態様のいくつかでは、導入遺伝子は、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原受容体の一部分である。任意のそのような態様のいくつかでは、CARポリペプチドは、可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）を含む抗体断片（任意で単鎖抗体断片（scFv））を含む抗原結合ドメイン；スペーサー（例えば、組換え受容体のリガンド結合ドメインと膜貫通ドメインの間に位置するスペーサー領域）；膜貫通領域；ならびに細胞内シグナル伝達領域を含む。

【0100】

任意のそのような態様のいくつかでは、改変ポリヌクレオチドは、コードされるCARポリペプチドの抗原結合ドメインのコード配列内で改変されていない。任意のそのような態様のいくつかでは、導入遺伝子がコードするアミノ酸配列は、ポリヌクレオチドの改変後に変化していない。任意のそのような態様のいくつかでは、改変ポリヌクレオチドから転写されたRNAは、細胞における非改変ポリヌクレオチドの発現後に、少なくとも、70%もしくは約70%、75%もしくは約75%、80%もしくは約80%、85%もしくは約85%、90%もしくは約90%、または95%もしくは約95%の均一性を示す。

【0101】

任意のそのような態様のいくつかでは、細胞はヒト細胞である。任意のそのような態様のいくつかでは、細胞はT細胞である。

【0102】

任意のそのような態様のいくつかでは、方法は、コンピューターで実行される方法であり、1つまたは複数の工程a)～c)が、1つまたは複数のプロセッサーおよびメモリーを含む電子デバイスで行われる。

【0103】

プロセッサーおよびメモリーを含むコンピューターシステムも提供され、メモリーは、発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法のいずれか1つまたは複数の工程をプロセッサーに実施させる実行可能な命令を含む。

10

20

30

40

50

[本発明1001]

(a)B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

[本発明1002]

前記スペーサーが、免疫グロブリン定常領域の一部分を含む、本発明1001のキメラ抗原受容体。

[本発明1003]

前記スペーサーが、ヒンジ領域、C_H2領域、およびC_H3領域の配列を含む、本発明1001または本発明1002のキメラ抗原受容体。

[本発明1004]

前記ヒンジ領域が、IgG4ヒンジ領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2ヒンジ領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4ヒンジ領域が任意でヒトIgG4ヒンジ領域であり、かつ該IgG2ヒンジ領域が任意でヒトIgG2ヒンジ領域であり；

前記CH2領域が、IgG4 CH2領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH2領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH2領域が任意でヒトIgG4 CH2領域であり、かつ該IgG2 CH2領域が任意でヒトIgG2 CH2領域であり；かつ/または

前記CH3領域が、IgG4 CH3領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 CH3領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 CH3領域が任意でヒトIgG4 CH3領域であり、かつ該IgG2のCH3領域が任意でヒトIgG2のCH3領域である、

本発明1003のキメラ抗原受容体。

[本発明1005]

前記ヒンジ、C_H2、およびC_H3が、IgG4由来のヒンジ領域、C_H2、およびC_H3のそれぞれの全部または一部分を含む、本発明1003または本発明1004のキメラ抗原受容体。

[本発明1006]

前記ヒンジ領域が、キメラヒンジ領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のヒンジ領域を含み；

前記C_H2領域が、キメラC_H2領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC_H2領域を含み；かつ/または

前記C_H3領域が、キメラC_H3領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC_H3領域を含む、

本発明1003または本発明1004のキメラ抗原受容体。

[本発明1007]

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC_H2領域；およびヒトIgG4 C_H3領域を含む、本発明1001～1006のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1008]

前記スペーサーが、

(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分

であるか、またはそれを含む、本発明1001～1004、1006および1007のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1009]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1001～1003および1006～1008のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1010]

(a)B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)SEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

[本発明1011]

前記抗原結合ドメインが、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含む抗体断片である、本発明1001～1010のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1012]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ

前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、

本発明1011のキメラ抗原受容体。

[本発明1013]

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；または

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1011または本発明1012のキメラ抗原受容体。

[本発明1014]

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1011～1013のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1015]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、または609のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれる、重鎖相補性決定領域1（CDR-H1）、重鎖相補性決定領域2（CDR-H2）、および重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）を含み；かつ

前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、または610のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれる、軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）、軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）、および軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）を含む、

本発明1011～1013のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1016]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1011～1015のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1017]

前記V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、507、または593のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)SEQ ID NO: 4、5、513、または594のいずれか1つ

10

20

30

40

50

より選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2；および(c)SEQ ID NO: 7、10、157、517、または595のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み；かつ前記V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 33、178、380、589、または601のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1；(b)SEQ ID NO: 43、183、400、590、または602のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(c)SEQ ID NO: 194、416、421、591、または603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、
本発明1011～1013および1015のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1018]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

10

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

20

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

30

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、
本発明1011～1013、1015および1017のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1019]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、
本発明1011～1018のいずれかのキメラ抗原受容体。

40

[本発明1020]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、
本発明1011～1013、1015、1017および1018のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1021]

50

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

本発明1011～1013、1015、1017、1018、および1020のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1022]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むか；または前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む；かつ

前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

本発明1011～1021のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1023]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1011～1022のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1024]

前記断片がscFvを含む、本発明1011～1023のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1025]

前記V_H領域および前記V_L領域が、可動性リンカーによって連結されている、本発明1011～1024のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1026]

前記scFvが、アミノ酸配列
GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む、本発明1025のキメラ抗原受容体。

[本発明1027]

前記V_H領域が、前記V_L領域に対してアミノ末端側にある、本発明1011～1026のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1028]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、128～139、268～278、329、442、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%

、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1011～1027のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1029]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001～1028のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1030]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1001～1029のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1031]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含む、本発明1001～1030のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1032]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、本発明1001～1031のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1033]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1001～1032のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1034]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1001～1033のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1035]

前記V_H領域が、前記V_L領域に対してカルボキシ末端側にある、本発明1011～1026のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1036]

以下を含む、キメラ抗原受容体：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、
(i)SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V_H)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_H領域、および

(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかに記載される軽鎖可変(V_L)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC_H2領域と、IgG4 C_H3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3ζ)鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1037]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCD

10

20

30

40

50

R-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；
前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1036のキメラ抗原受容体。

[本発明1038]

以下を含む、キメラ抗原受容体：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V_H)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO: 618に記載される軽鎖可変(V_L)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；または

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；

それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；

それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；または

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC_H2領域と、IgG4C_H3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3ζ)鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1039]

前記細胞外抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列およびSEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列を含む、本発明1036～1038のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1040]

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、本発明10

10

20

30

40

50

01～1035のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1041]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体（TCR）の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む、本発明1040のキメラ抗原受容体。

[本発明1042]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1040または本発明1041のキメラ抗原受容体。

[本発明1043]

前記活性化細胞質ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1040～1042のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1044]

前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1036～1039、1042、および1043のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1045]

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1040～1044のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1046]

前記共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1045のキメラ抗原受容体。

[本発明1047]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1036～1039、1045、および1046のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1048]

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1036～1039および1045～1047のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1049]

前記共刺激シグナル伝達領域が、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1036～1039および1045～1048のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1050]

前記共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1036～1039および1045～1049のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1051]

前記共刺激シグナル伝達領域が、前記膜貫通ドメインと前記細胞内シグナル伝達領域の間にあり、本発明1036～1050のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1052]

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1001～1051のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1053]

前記膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1052のキメラ抗原受容体。

[本発明1054]

前記膜貫通ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1001～1053のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1055]

10

20

30

40

50

前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列またはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1001～1054のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1056]

前記キメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、前記抗原結合ドメイン、前記スパーサー、前記膜貫通ドメイン、および前記細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1001～1055のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1057]

(a)前記抗原結合ドメインもしくは前記キメラ抗原受容体の、標的細胞の表面で発現しているBCMAに結合する能力、または(b)該キメラ抗原受容体を発現する細胞を、表面BCMAを発現する細胞に曝露した後の、該キメラ抗原受容体の機能もしくは活性を示す測定値が、ある濃度または量の可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの存在下で低減もしくはブロックされないかまたは実質的に低減もしくはブロックされず、

該濃度または量が、同じまたは実質的に同じ条件下での参照抗BCMA組換え受容体または参照抗BCMA結合ドメインに関する結合または機能もしくは活性の測定値をブロックもしくは低減または実質的にブロックもしくは低減することができる濃度または量であるか、あるいは、生物試料中に存在する濃度または量である、

本発明1001～1056のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1058]

前記可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの濃度または量が、

対象者のもしくは多発性骨髄腫患者の血清中もしくは血液中もしくは血漿中に存在する濃度もしくは量であるか、または多発性骨髄腫を有する患者集団もしくはその亜型もしくは亜集団内の患者の血清中、血液中、もしくは血漿中に存在する平均の濃度もしくは量である；あるいは

同じまたは実質的に同じ条件下での参照抗BCMA組換え受容体、任意で参照抗BCMA CAR、に関する前記結合または測定値を低減もしくはブロックまたは実質的に低減もしくはブロックする濃度または量である、

本発明1057のキメラ抗原受容体。

[本発明1059]

SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、またはSEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1058のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1060]

SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1059のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1061]

SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、または該配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列によってコードされる、本発明1001～1060のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1062]

SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1001～1061のいずれかのキメラ抗原受容体。

[本発明1063]

本発明1001～1062のいずれかのキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

[本発明1064]

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における前記ポリヌクレオチドの発現後に、前記ポリヌクレオチド由来のRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、本発明1063のポリヌクレオチド。

[本発明1065]

コードされる前記キメラ抗原受容体が、

IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC_H2領域と、IgG4 C_H3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；またはSEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエーションを含む、本発明1063または本発明1064のポリヌクレオチド。

10

[本発明1066]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域、をコードする核酸を含み、

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における該ポリヌクレオチドの発現後に、該ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、ポリヌクレオチド。

20

[本発明1067]

コードされる前記スペーサーが、免疫グロブリンの一部を含む、本発明1063～1066のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1068]

コードされる前記スペーサーが、ヒンジ領域、C_H2領域、およびC_H3領域の配列を含む、本発明1063～1067のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1069]

前記ヒンジ領域が、IgG4ヒンジ領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2ヒンジ領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4ヒンジ領域が任意でヒトIgG4ヒンジ領域であり、かつ該IgG2ヒンジ領域が任意でヒトIgG2ヒンジ領域であり；

30

前記C_H2領域が、IgG4 C_H2領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 C_H2領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 C_H2領域が任意でヒトIgG4 C_H2領域であり、かつ該IgG2 C_H2領域が任意でヒトIgG2 C_H2領域であり；かつ/または

前記C_H3領域が、IgG4 C_H3領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 C_H3領域の全部もしくは一部分を含み、該IgG4 C_H3領域が任意でヒトIgG4 C_H3領域であり、かつ該IgG2のC_H3領域が任意でヒトIgG2のC_H3領域である、

本発明1063、1064、および1066～1068のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1070]

前記ヒンジ、C_H2、およびC_H3が、IgG4由来のヒンジ領域、C_H2、およびC_H3のそれぞれの全部または一部分を含む、本発明1063、1064、および1066～1069のいずれかのポリヌクレオチド。

40

[本発明1071]

前記ヒンジ領域が、キメラヒンジ領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のヒンジ領域を含み；

前記C_H2領域が、キメラC_H2領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC_H2領域を含み；かつ/または

前記C_H3領域が、キメラC_H3領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2由来のC_H3領域を含む、

本発明1063、1064、および1066～1069のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1072]

50

前記スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC_H2領域；およびヒトIgG4 C_H3領域を含む、本発明1063、1064、および1066～1071のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1073]

コードされる前記スペーサーが、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するSEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1063、1064、および1066～1072のいずれかのポリヌクレオチド。

10

[本発明1074]

コードされる前記スペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1073のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1075]

前記スペーサーをコードする核酸が、少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスドナー部位および/またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む、本発明1063～1074のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1076]

20

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変がヌクレオチド置換を含む、本発明1075のポリヌクレオチド。

[本発明1077]

前記参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位が、標準的、非標準的、または隠れたスプライス部位である、本発明1075または本発明1076のポリヌクレオチド。

[本発明1078]

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとももしくは約、0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または

30

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとも、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される、本発明1075～1077のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1079]

前記参照スプライスドナー部位が、配列 (SEQ ID NO:

705), tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO:706), acaattagtaaggca (SEQ ID NO:707) 及び/もしくは accacaggtgtatc (SEQ ID NO:708)

40

を含み；かつ/または

前記参照スプライスアクセプター部位が、配列

aagtttcttctgtattccaggtgacgtggataaatctc (SEQ ID NO:742) 及び/もしくは

gggcaacgtgttctcttgcagtgcatgcacgaagcctgc (SEQ ID NO:743)

を含む、

本発明1075～1078のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1080]

50

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとももしくはは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のスプライス部位予測スコアを有し；かつ/または

前記参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少なくとも、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に関与すると予想される、

本発明1075～1078のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1081]

前記参照スプライスドナー部位が、配列tcaactgggtacgtgg (SEQ ID NO: 706) を含み；かつ/または

前記参照スプライスアクセプター部位が、配列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742) を含む、本発明1075～1078および1080のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1082]

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変のうちの少なくとも1つが、前記参照スプライスアクセプター部位および/または参照スプライスドナー部位のスプライス部位接合部の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10残基以内にある、本発明1075～1081のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1083]

前記1つまたは複数のヌクレオチド改変が、サイレントであり、かつ/またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもたらし、かつ/またはコードされる前記スパーサーのアミノ酸配列を変えない、本発明1075～1082のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1084]

前記改変されたスプライスドナー部位が、
agtctaaatacggac (SEQ ID NO:661),

tcaactgggtatgtgg (SEQ ID NO:662), accatctccaaggcc (SEQ ID NO:663) 及び/もしくは
gccccagggtttacac (SEQ ID NO:664)

に記載されており；かつ/または

前記改変されたスプライスアクセプター部位が、
cagtttcttctgtatagtagactcacgtggataaatcaa

(SEQ ID NO:672), gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673) 及び/もしくは
cgcttgcctccttgcctccgcctcctcctgttgcggacct (SEQ ID NO:766)

に記載されている、

本発明1075～1083のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1085]

前記改変されたスプライスドナー部位が、
tcaactgggtatgtgg (SEQ ID NO:662)

に記載されており、かつ/または前記改変されたアクセプター部位が、
cagtttcttctgtatagtagactcacgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672) 及び/もしくは

cgcttgcctccttgcctccgcctcctcctgttgcggacct (SEQ ID NO:766)

に記載されている、

本発明1075～1084のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1086]

前記スペーサーが、SEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列またはその一部分によってコードされる、本発明1063～1085のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1087]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域

をコードする核酸を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1088]

キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、

(a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列からなるもしくは該配列から本質的になるか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域

をコードする核酸を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1089]

細胞における前記ポリヌクレオチドの発現後に、前記ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、本発明1087または本発明1088のポリヌクレオチド。

[本発明1090]

ヒト細胞、任意でヒトT細胞における発現後に、前記ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、参照ポリヌクレオチドから転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、該参照ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと同じアミノ酸配列をコードし、該参照ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと比較して、スペーサーをコードする核酸における1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位の存在において異なりかつ/あるいは1つまたは複数のヌクレオチド改変を含み、かつ/あるいはSEQ ID NO: 621に記載される配列を含む、本発明1063～1089のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1091]

前記RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、本発明1090のポリヌクレオチド。

[本発明1092]

前記参照ポリヌクレオチドから転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、本発明1090または本発明1091のポリヌクレオチド。

[本発明1093]

前記RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、本発明1063～1092のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1094]

ヒト細胞における発現のためにコドンが最適化されている、本発明1063～1093のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1095]

前記抗原が、疾患もしくは病態と関連があるか、または該疾患もしくは病態と関連があ

10

20

30

40

50

る病変部の環境の細胞で発現する、本発明1063～1094のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1096]

前記疾患または病態が、がんである、本発明1063～1095のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1097]

前記疾患または病態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、本発明1063～1096のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1098]

前記抗原が、B細胞成熟抗原(BCMA)、ROR1、炭酸脱水酵素9 (CAIX)、tEGFR、Her2/neu (受容体型チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2 (EPG-9)、上皮糖タンパク質40 (EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質 (FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、HMW-MAA、IL-92R- α 、IL-13R- α 2、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (kdr)、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、黒色腫関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黒色腫の優先的発現抗原 (PRAME)、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体 α 2 (IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん-精巢抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1 (MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2、がん胎児抗原 (CEA)、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-9、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、病原体特異的抗原である、本発明1063～1097のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1099]

前記抗原がB細胞成熟抗原(BCMA)である、本発明1098のポリヌクレオチド。

[本発明1100]

コードされる前記抗原結合ドメインが、重鎖可変 (V_H) 領域および軽鎖可変 (V_L) 領域を含む抗体断片である、本発明1063～1099のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1101]

前記 V_H 領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載される V_H 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ

前記 V_L 領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載される V_L 領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、

本発明1100のポリヌクレオチド。

[本発明1102]

前記 V_H 領域および前記 V_L 領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 V_H 領域および前記 V_L 領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記 V_H 領域および前記 V_L 領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むか；または

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1100または本発明1101のポリヌクレオチド。

[本発明1103]

前記V_H領域および前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

本発明1100～1102のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1104]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、または609のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれる、重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)、重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)、および重鎖相補性決定領域3 (CDR-H3) を含み；かつ

前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、または610のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれる、軽鎖相補性決定領域1 (CDR-L1)、軽鎖相補性決定領域2 (CDR-L2)、および軽鎖相補性決定領域3 (CDR-L3) を含む、

本発明1100～1102のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1105]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、

本発明1100～1104のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1106]

前記V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、507、または593のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)SEQ ID NO: 4、5、513、または594のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2；および(c)SEQ ID NO: 7、10、157、517、または595のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含み；かつ

前記V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 33、178、380、589、または601のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1；(b)SEQ ID NO: 43、183、400、590、または602のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2；および(c)SEQ ID NO: 194、416、421、591、または603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、

本発明1100～1102および1104のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1107]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含むCDR-H1

10

20

30

40

50

、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1100～1102、1104および1106のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1108]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1100～1107のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1109]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617、115、256、519、もしくは609のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618、267、535、536、もしくは610のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1100～1102、1104、1106および1107のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1110]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 256に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 267に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 519に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 535に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 115に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 536に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含むか；または

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 609に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 610に記載されるアミノ酸配列であるか、もしくは該配列を含む、

本発明1100～1102、1104、1106、1107および1109のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1111]

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むか；または前記V_H領域が、それぞれSEQ ID N

10

20

30

40

50

O: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；

前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む

本発明1100～1110のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1112]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1110～1111のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1113]

前記断片がscFvを含む、本発明1100～1112のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1114]

前記V_H領域および前記V_L領域が、可動性リンカーによって連結されている、本発明1100～1113のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1115]

前記scFvが、アミノ酸配列
GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む、本発明1114のポリヌクレオチド。

[本発明1116]

前記V_H領域が、前記V_L領域に対してアミノ末端側にある、本発明1100～1115のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1117]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478、278、559、560、もしくは442のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1100～1116のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1118]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、本発明1100～1117のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1119]

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 478に記載されるアミノ酸配列を含む、本発明1100～1118のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1120]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 648、352、647、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、本発明1100～1119のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1121]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460、440、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、本発明1100～1120のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1122]

前記抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド配列を含む、本発明1100～1121のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1123]

前記V_H領域が、前記V_L領域に対してカルボキシ末端側にある、本発明1100～1116のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1124]

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

(i)SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V_H)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_H領域、および

(ii)SEQ ID NO: 618のいずれかに記載される軽鎖可変(V_L)領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC_H2領域と、IgG4 C_H3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ(CD3ζ)鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1125]

前記V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むか；または

前記V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつ前記V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、本発明1124のポリヌクレオチド。

[本発明1126]

以下をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド：

(1)ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、

SEQ ID NO: 617に記載される重鎖可変(V_H)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域；ならびにSEQ ID NO: 618に記載される軽鎖可変(V_L)領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；または

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；

それぞれSEQ ID NO: 596、597、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；

それぞれSEQ ID NO: 598、599、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；または

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；

(2)IgG4/2キメラヒンジもしくは改変IgG4ヒンジと、IgG2/4キメラC_H2領域と、IgG4C_H3領域とを含み、任意で約228アミノ酸長である、スペーサー；またはSEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；

(3)任意でヒトCD28由来の膜貫通ドメインである、膜貫通ドメイン；ならびに

(4)CD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、細胞内シグナル伝達領域。

[本発明1127]

前記細胞外抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 617に記載されるV_H領域のアミノ酸配列およびSEQ ID NO: 618に記載されるV_L領域のアミノ酸配列を含む、本発明1124～1126のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1128]

前記細胞内シグナル伝達領域が、活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、本発明1063～1123のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1129]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体（TCR）の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む、本発明1128のポリヌクレオチド。

[本発明1130]

前記活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、本発明1128または本発明1129のポリヌクレオチド。

[本発明1131]

前記活性化細胞質ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1128～1130のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1132]

前記細胞質シグナル伝達ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127、1130、および1131のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1133]

前記細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 627に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1124～1127、および1130～1132のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1134]

前記細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 652に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127、および1130～1133のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1135]

前記細胞内シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、本発明1128～1134のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1136]

10

20

30

40

50

前記共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1135のポリヌクレオチド。

[本発明1137]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、本発明1124～1127、1135および1136のポリヌクレオチド。

[本発明1138]

前記共刺激シグナル伝達領域が、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1124～1127および1135～1137のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1139]

前記共刺激シグナル伝達領域が、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1124～1127および1135～1138のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1140]

前記共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1124～1127および1135～1139のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1141]

前記共刺激領域をコードする核酸が、SEQ ID NO: 625に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1124～1127および1135～1140のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1142]

前記共刺激シグナル伝達領域をコードする核酸が、SEQ ID NO: 681に記載される配列を含む、本発明1124～1127および1135～1141のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1143]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628に記載される配列、またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列と、SEQ ID NO: 626に記載される配列、またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸配列とを含む、本発明1063～1139のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1144]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628およびSEQ ID NO: 626に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1139および1143のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1145]

前記共刺激シグナル伝達領域が、CD28の細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明1124～1127、1135～1137、1139、および1144のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1146]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628に記載される配列、またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列と、SEQ ID NO: 680に記載される配列、またはSEQ ID NO: 680に記載される配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を示すアミノ酸配列とを含む、本発明1063～1139および1145のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1147]

前記細胞内シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 628およびSEQ ID NO: 680に記載される配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1139、1145、および1146のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1148]

前記共刺激シグナル伝達領域が、前記膜貫通ドメインと前記細胞内シグナル伝達領域の間にある、本発明1135～1147のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1149]

前記膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1063～1148のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1150]

前記膜貫通ドメインが、CD28由来の膜貫通ドメインであるか、または該ドメインを含む、本発明1149のポリヌクレオチド。

[本発明1151]

前記膜貫通ドメインが、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、本発明1063～1150のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1152]

前記膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列またはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、本発明1063～1151のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1153]

前記膜貫通ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 623に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、本発明1063～1152のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1154]

前記膜貫通ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 688に記載される配列を含む、本発明1153のポリヌクレオチド。

[本発明1155]

コードされる前記キメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、前記抗原結合ドメイン、前記スペーサー、前記膜貫通ドメイン、および前記細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1063～1154のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1156]

短縮型の受容体をさらにコードする、本発明1063～1155のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1157]

コードされる前記抗原結合ドメインおよび/もしくはコードされる前記キメラ抗原受容体の結合、または表面BCMAを発現する細胞に曝露した後のコードされる前記キメラ抗原受容体の機能もしくは活性を示す測定値が、可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの存在下で低減もしくはブロックされないかまたは実質的に低減もしくはブロックされない、本発明1063～1156のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1158]

前記可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの濃度または量が、対象者のもしくは多発性骨髄腫患者の血清中もしくは血液中もしくは血漿中に存在する濃度もしくは量に相当するか、または当該疾患または障害に関する患者集団における平均の濃度または量に相当する；あるいは、

同じアッセイにおける参照抗BCMA組換え受容体、任意で参照抗BCMA CAR、を発現する細胞に関する前記結合または測定値を低減もしくはブロックまたは実質的に低減もしくはブロックする、前記可溶性またはシェディングされたBCMAの濃度または量に相当する、本発明1157のポリヌクレオチド。

[本発明1159]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 751～756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063～115

10

20

30

40

50

8のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1160]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 755および756のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063~1159のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1161]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含むか、または該配列に対して少なくとももしくは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063~1160のいずれかのポリヌクレオチド。

10

[本発明1162]

前記ポリヌクレオチドが、SEQ ID NO: 755に記載される配列を含み、コードされる前記受容体が、BCMAに結合する機能を保持し、かつ低下したRNA不均一性を保持する、本発明1063~1161のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1163]

本発明1063~1162のいずれかのポリヌクレオチドを含む、ベクター。

20

[本発明1164]

ウイルスベクターである、本発明1163のベクター。

[本発明1165]

前記ウイルスベクターがレトロウイルスベクターである、本発明1164のベクター。

[本発明1166]

前記ウイルスベクターがレンチウイルスベクターである、本発明1164または本発明1165のベクター。

[本発明1167]

本発明1063~1162のいずれかのポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受容体。

30

[本発明1168]

本発明1001~1062および1167のいずれかのキメラ抗原受容体を含む、改変細胞。

[本発明1169]

本発明1063~1162のいずれかのポリヌクレオチドまたは本発明1163~1166のいずれかのベクターを含む、改変細胞。

[本発明1170]

免疫細胞である、本発明1168または本発明1169の改変細胞。

[本発明1171]

免疫細胞が、対象者から得られた初代細胞である、本発明1168~1170のいずれかの改変細胞。

40

[本発明1172]

前記免疫細胞が、NK細胞またはT細胞である、本発明1170または本発明1171の改変細胞。

[本発明1173]

前記免疫細胞がT細胞であり、該T細胞がCD4+および/またはCD8+T細胞である、本発明1170~1172のいずれかの改変細胞。

[本発明1174]

少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA不均一性を示す、前記キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、本発明1168~1173のいずれかの改変細胞。

50

[本発明1175]

前記細胞が、前記キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、該RNAが、細胞における参照キメラ抗原受容体をコードする転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、該参照キメラ抗原受容体が、前記キメラ抗原受容体と同じアミノ酸配列を含むが、前記CARをコードするポリヌクレオチド中に1つまたは複数のヌクレオチド差異を含む異なるポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ/あるいは該参照キメラ抗原受容体が、スパーサーをコードする核酸中に1つもしくは複数のスプライスドナー部位および/または1つもしくは複数のスプライスアクセプター部位を含むポリヌクレオチドによってコードされる、本発明1168～1174のいずれかの改変細胞。

10

[本発明1176]

前記RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、本発明1175の改変細胞。

[本発明1177]

前記参照CARをコードするポリヌクレオチドが、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、前記参照CARをコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、本発明1175または本発明1176の改変細胞。

20

[本発明1178]

前記RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、本発明1174～1177のいずれかの改変細胞。

[本発明1179]

複数の前記改変細胞の中で、該複数の細胞のうちの10%未満もしくは約10%未満、9%未満もしくは約9%未満、8%未満もしくは約8%未満、7%未満もしくは約7%未満、5%未満もしくは約5%未満、4%未満もしくは約4%未満、3%未満もしくは約3%未満、2%未満もしくは約2%未満、または1%未満もしくは約1%未満が、持続性シグナル伝達および/または抗原非依存性の活性またはシグナル伝達を示すキメラ抗原受容体を含む、本発明1168～1178のいずれかの改変細胞。

30

[本発明1180]

本発明1001～1062および1167のいずれかのキメラ抗原受容体、本発明1063～1162のいずれかのポリヌクレオチド、または本発明1163～1166のいずれかのベクターを含む、組成物。

[本発明1181]

本発明1168～1179のいずれかの改変細胞を含む、組成物。

[本発明1182]

前記組成物がCD4+T細胞およびCD8+T細胞を含み、CD4+T細胞対CD8+T細胞の比が、1:3～3:1または約1:3～3:1である、本発明1181の組成物。

40

[本発明1183]

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、本発明1180～1182のいずれかの組成物。

[本発明1184]

本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物を、疾患または障害を有する対象者に投与することを含む、治療方法。

[本発明1185]

ある用量の前記改変細胞、またはある用量の前記改変細胞を含む組成物を投与することを含む、本発明1184の方法。

50

[本発明1186]

疾患または障害を治療するための医薬を製造するための、本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物の使用。

[本発明1187]

疾患または障害を治療するための、本発明1168～1179のいずれかの改変細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物の使用。

[本発明1188]

前記改変細胞または前記組成物が、治療レジメンで使用するためのものであり、該治療レジメンが、ある用量の前記改変細胞、またはある用量の前記改変細胞を含む組成物を投与することを含む、本発明1186または本発明1187の使用。

[本発明1189]

前記疾患または障害が、B細胞成熟抗原(BCMA)の発現と関連があり、任意でB細胞関連障害である、本発明1184もしくは本発明1185の方法または本発明1186～1188のいずれかの使用。

[本発明1190]

BCMAと関連がある前記疾患または障害が、自己免疫性の疾患または障害である、本発明1184～1189のいずれかの方法または使用。

[本発明1191]

BCMAと関連がある前記疾患または障害が、がんである、本発明1185～1190のいずれかの方法または使用。

[本発明1192]

前記がんが、BCMAを発現するがんである、本発明1191の方法または使用。

[本発明1193]

前記がんが、B細胞悪性腫瘍である、本発明1191または本発明1192の方法または使用。

[本発明1194]

前記がんが、リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍である、本発明1191～1193のいずれかの方法または使用。

[本発明1195]

前記がんがリンパ腫であり、該リンパ腫が、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT)、辺縁帯リンパ腫、脾リンパ腫、結節性単球様B細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、またはマントル細胞リンパ腫(MCL)である、本発明1194の方法または使用。

[本発明1196]

前記がんが白血病であり、該白血病が、慢性リンパ性白血病(CLL)、形質細胞白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である、本発明1195の方法または使用。

[本発明1197]

前記がんが形質細胞悪性腫瘍であり、該形質細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫(MM)または形質細胞腫である、本発明1194の方法または使用。

[本発明1198]

前記がんが多発性骨髄腫(MM)である、本発明1191～1194および1197のいずれかの方法または使用。

[本発明1199]

前記用量の改変T細胞が、 1×10^7 個または約 1×10^7 個のCAR発現T細胞から、 2×10^9 個または約 2×10^9 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1198のいずれかの方法または使用。

[本発明1200]

前記用量の改変T細胞が、 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個のCAR発現T細胞から、1.

10

20

30

40

50

2×10⁹個もしくは約1.2×10⁹個のCAR発現T細胞、5.0×10⁷個もしくは約5.0×10⁷個のCAR発現T細胞から、4.5×10⁸個もしくは約4.5×10⁸個のCAR発現T細胞、または1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個のCAR発現T細胞から、3.0×10⁸個もしくは約3.0×10⁸個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1199のいずれかの方法または使用。

[本発明1201]

前記用量の改変T細胞が、2.5×10⁷個もしくは約2.5×10⁷個、5.0×10⁷個もしくは約5.0×10⁷個、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個、3.0×10⁸個もしくは約3.0×10⁸個、4.5×10⁸個もしくは約4.5×10⁸個、8.0×10⁸個もしくは約8.0×10⁸個、または1.2×10⁹個もしくは約1.2×10⁹個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1200のいずれかの方法または使用。

10

[本発明1202]

前記用量の改変T細胞が、5.0×10⁷個もしくは約5.0×10⁷個、1.5×10⁸個もしくは約1.5×10⁸個、3.0×10⁸個もしくは約3.0×10⁸個、または4.5×10⁸個もしくは約4.5×10⁸個のCAR発現T細胞を含む、本発明1185および1188～1201のいずれかの方法または使用。

[本発明1203]

前記用量の改変T細胞が、1:1もしくは約1:1であるか、または約1:3～約3:1である、CD4⁺CAR発現T細胞対CD8⁺CAR発現T細胞の比および/またはCD4⁺T細胞対CD8⁺T細胞の比で、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の組み合わせを含む、本発明1185および1188～1202のいずれかの方法または使用。

20

[本発明1204]

前記用量の改変T細胞のうちの約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満の前記CAR発現T細胞が、アポトーシスのマーカー、任意でアネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1185および1188～1203のいずれかの方法または使用。

[本発明1205]

前記用量の改変T細胞のうちの5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満の前記CAR発現T細胞が、アネキシンVまたは活性型カスパーゼ3を発現する、本発明1185および1188～1204のいずれかの方法または使用。

30

[本発明1206]

前記投与の前に、前記対象者が、該対象者の体表面積あたり20～40mgもしくは約20～40mg/m²、任意で30mgもしくは約30mg/m²のフルダラビンを2～4日間にわたって毎日投与すること、および/または該対象者の体表面積あたり200～400mgもしくは約200～400mg/m²、任意で300mg/m²もしくは約300mg/m²のシクロホスファミドを2～4日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている、本発明1184、1185、および1188～1205のいずれかの方法または使用。

[本発明1207]

前記対象者が、該対象者の体表面積あたり30mgまたは約30mg/m²のフルダラビンを3日間にわたって毎日投与すること、および該対象者の体表面積あたり300mgまたは約300mg/m²のシクロホスファミドを3日間にわたって毎日投与することを含むリンパ球除去療法を受けている、本発明1184、1185、および1188～1206のいずれかの方法または使用。

40

[本発明1208]

前記対象者が、前記用量の細胞の投与時または投与前に、前記疾患または障害に対する3回以上の前治療、任意で4回以上の前治療を受けており、

任意で、該前治療が、

自家幹細胞移植 (ASCT) ;

免疫調節剤 ;

50

プロテアソーム阻害剤；および
抗CD38抗体

の中から選択される、

本発明1184、1185、および1188～1207のいずれかの方法または使用。

[本発明1209]

前記免疫調節剤が、サリドマイド、レナリドマイド、およびポマリドミドの中から選択される、本発明1208の方法または使用。

[本発明1210]

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、およびイキサゾミブの中から選択される、本発明1208または本発明1209の方法または使用。

10

[本発明1211]

前記抗CD38抗体が、ダラツムマブであるか、またはダラツムマブを含む、本発明1208～1210のいずれかの方法または使用。

[本発明1212]

前記用量の細胞の投与時に、および/またはリンパ球除去化学療法もしくは白血球除去時に、前記対象者が、活動性の形質細胞白血病（PCL）もその病歴も有していない、本発明1184、1185、および1188～1211のいずれかの方法または使用。

[本発明1213]

前記用量の細胞の投与時に、前記対象者が二次性の形質細胞白血病（PCL）を発症している、本発明1184、1185、および1188～1212のいずれかの方法または使用。

20

[本発明1214]

前記投与時に、前記対象者が、
多発性骨髄腫に対する少なくとも3回または少なくとも4回の前治療の後に再発したかまたは難治性であり；

成人対象者であるか、または25歳以上もしくは35歳以上であり；

多発性骨髄腫の診断から、およそ4年間、または2～15年間もしくは2～12年間の期間があり；

多発性骨髄腫に対する前レジメンを約10回または3回～15回もしくは4回～15回受けたことがある；

ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および/または抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性であったか、またはこれらに応答しなかった；

30

以前に自家幹細胞移植を受けたことがあるか、または以前に自家幹細胞移植を受けたことがなく；かつ/あるいは

IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する、

本発明1184、1185、および1188～1213のいずれかの方法または使用。

[本発明1215]

前記方法が、任意で前記投与の開始後の指定の時点において、前記対象者の前記疾患または障害を有する対象者コホート中の少なくとも1人または少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、もしくは95%の対象者において、特定の奏効またはアウトカムを達成することができ、任意で、該対象者コホートが、少なくとも該方法によって治療される対象者と同じ前治療数、予後もしくは予後因子、亜型、二次的合併症、または他の特定の患者特性を有し；

40

該奏効が、客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）、厳格な完全奏効（sCR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）および最小奏効（MR）からなる群より選択され；

該奏効またはアウトカムが、ORであるか、またはORを含み；

該奏効またはアウトカムが、CRであるか、またはCRを含む、

本発明1184～1214のいずれかの方法または使用。

[本発明1216]

前記奏効またはアウトカムが、ORであり、前記コホートの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%の対象者において達成

50

される、本発明1215の方法または使用。

[本発明1217]

前記奏効またはアウトカムが、CRまたはsCRであり、前記コホートの少なくとも20%、30%、または40%の対象者において達成される、本発明1215の方法または使用。

[本発明1218]

前記用量の細胞が、 1.5×10^8 個未満の細胞、または 1.5×10^8 個未満のCAR+T細胞、または 3×10^8 個未満のCAR+T細胞、または 4.5×10^8 個未満のCAR+T細胞である、本発明1215～1217のいずれかの方法または使用。

[本発明1219]

前記用量の細胞が、 1.5×10^8 個以下の細胞、または 1.5×10^8 個以下のCAR+T細胞である、本発明1215～1217のいずれかの方法または使用。

10

[本発明1220]

前記用量の細胞が、 5×10^7 個または約 5×10^7 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1221]

前記用量の細胞が、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1222]

前記用量の細胞が、 3×10^8 個または約 3×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

20

[本発明1223]

前記用量の細胞が、 4.5×10^8 個または約 4.5×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1215～1219のいずれかの方法または使用。

[本発明1224]

前記奏効またはアウトカムが、グレード3以上もしくはグレード4以上の神経毒性がないこと、グレード3以上もしくはグレード4以上のサイトカイン放出症候群がないことを含むか、またはさらに含む、本発明1215～1223のいずれかの方法または使用。

[本発明1225]

前記用量の改変T細胞が、 5.0×10^7 個もしくは約 5.0×10^7 個、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個、 3.0×10^8 個もしくは約 3.0×10^8 個、または 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1224のいずれかの方法または使用。

30

[本発明1226]

前記用量の改変T細胞が、 5.0×10^7 個または約 5.0×10^7 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1227]

前記用量の改変T細胞が、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1228]

前記用量の改変T細胞が、 3×10^8 個または約 3×10^8 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

40

[本発明1229]

前記用量の改変T細胞が、 4.5×10^8 個または約 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞を含む、本発明1215～1225のいずれかの方法または使用。

[本発明1230]

前記細胞または組成物が、ある用量のCAR+細胞の投与後に、任意で該投与の開始後の指定の時間において、ある対象者コホート内もしくはその評価可能な対象者のうちの少なくとも1人または少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、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%、もしくは少なくとも95%の対象者において、特定の奏効またはアウトカムを達成することができ、該対象者コホートが、多発性骨髄腫を有するコホートである、本発明1168

50

～1179のいずれかの細胞または本発明1180～1183のいずれかの組成物。

[本発明1231]

前記奏効またはアウトカムが、投与開始後の前記指定の時間において達成され、該指定の時間が、該開始後1、2、3、6、9、または12か月である、本発明1230の細胞または組成物。

[本発明1232]

前記奏効またはアウトカムが、投与開始後の前記指定の時間において達成され、該指定の時間が、該開始後1または2または3か月である、本発明1231の細胞または組成物。

[本発明1233]

前記対象者コホートが、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも3回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり、該前治療が、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および/または抗CD38抗体を任意で含み；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも3回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であり、該前治療が、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および/または抗CD38抗体、および/または自家幹細胞移植を任意で含み；かつ/あるいは

前記対象者コホートが、前記投与時に、活動性の形質細胞白血病（PCL）もPCLの病歴も有さない対象者であり；

前記対象者コホートが、前記細胞の投与より前に二次性の形質細胞白血病（PCL）を発症している対象者であり；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する少なくとも4回または平均で少なくとも10回の前治療を投与され、該前治療の後に再発したかまたは難治性であった、再発性または難治性の多発性骨髄腫を有する対象者であるかまたは該対象者を含み；

前記対象者コホートが、成人対象者からなるかまたは成人対象者を含み；

前記対象者コホートが、4年間である診断からの時間の中央値、および/または2～12年間の範囲である診断からの時間を有し；

前記対象者コホートが、多発性骨髄腫に対する、中央値で10回の前レジメンまたは3～15回もしくは4～15回の前治療を受けており；

前記対象者コホートが、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性である対象者を含み；

前記対象者コホートが、以前に自家幹細胞移植を受けたことがある対象者を含み；かつ/あるいは

前記対象者コホートが、IMWGの細胞遺伝学的高リスクを有する対象者を含む、本発明1230の細胞または組成物。

[本発明1234]

前記免疫調節剤が、サリドマイド、レナリドマイド、およびポマリドミドの中から選択され、前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、およびイキサゾミブの中から選択され、かつ/または前記抗CD38抗体が、ダラツムマブであるか、もしくはダラツムマブを含む、本発明1233の細胞または組成物。

[本発明1235]

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、客観的奏効（OR）、完全奏効（CR）、厳格な完全奏効（sCR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）および最小奏効（MR）からなる群より選択されるか；

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、ORであるか、もしくはORを含むか；または

前記奏効もしくはアウトカムが、任意で国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準に基づいて、CRであるか、もしくはCRを含む、

10

20

30

40

50

本発明1230～1234のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1236]

前記奏効またはアウトカムが、ORであるか、またはORを含む、本発明1230～1235のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1237]

前記用量が、前記コホートの少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%の対象者において前記奏効またはアウトカムを達成することができる、本発明1230～1236のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1238]

前記奏効またはアウトカムが、CRもしくはsCRであるか、またはCRもしくはsCRを含む、本発明1230～1235のいずれかの細胞または組成物。

10

[本発明1239]

前記用量が、前記コホートの少なくとも20%、30%、または40%の対象者において前記奏効またはアウトカムを達成することができる、本発明1230～1238のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1240]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が 1.5×10^8 個未満の細胞であり、

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が 1.5×10^8 個未満のCAR+T細胞である、

20

本発明1230～1239のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1241]

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができる前記用量が 1.5×10^8 個未満の細胞であるか；

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができる前記用量が 1.5×10^8 個未満のCAR+T細胞であるか；

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができる前記用量が 3×10^8 個未満のCAR+T細胞であるか；または

前記奏効もしくはアウトカムを達成することができる前記用量が 4.5×10^8 個未満のCAR+T細胞である、

30

本発明1230～1240のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1242]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が 1×10^8 個未満の細胞であり、

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が 1×10^8 個未満のCAR+T細胞である、

本発明1230～1241のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1243]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1242のいずれかの細胞または組成物。

40

[本発明1244]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1243のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1245]

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 3×10^8 個もしくは約 3×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1244のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1246]

50

前記奏効またはアウトカムを達成することができる前記用量が、 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個の、細胞またはCAR+T細胞である、本発明1230～1245のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1247]

前記奏効またはアウトカムが、グレード3以上もしくはグレード4以上の神経毒性がないこと、グレード3以上もしくはグレード4以上のサイトカイン放出症候群がないことを含むか、またはさらに含む、本発明1230～1246のいずれかの細胞または組成物。

[本発明1248]

導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法であって、

a)少なくとも1つの5'および3'プライマー対を使用して、転写された核酸を増幅する工程であって、少なくとも1つの対が、該転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、該転写された核酸の3'非翻訳領域（3'UTR）内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する、工程；ならびに

b)該増幅産物を検出する工程であって、少なくとも1つの5'および3'プライマー対からの2種以上の増幅産物の存在が該増幅産物の不均一性を示す、工程を含む、方法。

[本発明1249]

b)において検出される違いが、増幅された転写産物の異なる長さである、本発明1248の方法。

[本発明1250]

b)における違いが、増幅された転写産物のクロマトグラフィープロファイルの違いである、本発明1248の方法。

[本発明1251]

前記増幅産物における違いが、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、またはクロマトグラフィーによって決定される、本発明1248～1250のいずれかの方法。

[本発明1252]

前記5'プライマーが、前記転写された核酸のプロモーター領域から転写された配列に特異的である、本発明1248～1251のいずれかの方法。

[本発明1253]

前記転写された核酸が、ポリヌクレオチドのアミノ酸コード配列内の配列および/または転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域内の配列に特異的な3'プライマーを使用して増幅される、本発明1248～1252のいずれかの方法。

[本発明1254]

前記3'プライマーが、転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域のポリアデニル化配列またはエンハンサー領域に特異的である、本発明1248～1253のいずれかの方法。

[本発明1255]

工程a)が、前記転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、前記3'非翻訳領域（3'UTR）内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含む単一の5'および3'プライマー対を使用して、単一増幅反応によって行われる、本発明1248～1254のいずれかの方法。

[本発明1256]

工程a)が、第1の5'および3'プライマー対、第2の5'および3'プライマー対、ならびに任意でさらなる5'および3'プライマー対を使用する並列または後続の増幅反応によって行われ；

該第1の5'および3'プライマー対が、前記転写された核酸の5'UTR内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、該転写された核酸の3'UTR内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み；

該第2の5'および3'プライマー対が、その配列が核酸転写産物の翻訳される配列の一部

10

20

30

40

50

に相補的である5'プライマーと、その配列が該転写産物の3'UTR内の核酸配列に相補的である3'プライマーとを含み；かつ

該任意のさらなる5'および3'プライマー対がそれぞれ、該転写産物の翻訳される領域内の配列に相補的な配列を含む、

本発明1248～1255のいずれかの方法。

[本発明1257]

前記並列または後続の増幅反応が、前記転写産物の重複部分を増幅する、本発明1256の方法。

[本発明1258]

前記増幅産物が、約1.5キロベース、約2キロベース、約2.5キロベース、約3キロベース、約3.5キロベース、約4キロベース、約4.5キロベース、約5キロベース、約5.5キロベース、約6キロベース、約7キロベース、または約8キロベースの長さであると予想される、本発明1248～1257のいずれかの方法。

[本発明1259]

不均一性を有するとして検出された転写された核酸が、1つまたは複数のスプライス部位除去の導入遺伝子候補として同定される、本発明1248～1258のいずれかの方法。

[本発明1260]

前記導入遺伝子候補の前記転写された核酸が、細胞における発現後に、少なくともまたは少なくとも約、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、またはそれより高い不均一性を示す、本発明1259の方法。

[本発明1261]

発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法であって、

a) 本発明1259または本発明1260の方法に従って、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定する工程；

b) 1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を同定する工程；ならびに

c) b)で同定された該1つもしくは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/もしくはスプライスアクセプター部位またはその近くで核酸配列を改変し、それによって改変ポリヌクレオチドを生成する、工程を含む、方法。

[本発明1262]

d) 工程a)と同様に、前記スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価する工程をさらに含む、本発明1261の方法。

[本発明1263]

e) 工程d)における前記転写産物の不均一性が、工程a)で決定した前記転写産物の不均一性と比較して低下するまで、工程b)～d)を繰り返すことをさらに含む、本発明1262の方法。

[本発明1264]

前記1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位が、約もしくは少なくとも約、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、もしくは1.0のスプライシング事象のスコアを示し、かつ/または少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でスプライシング事象に参与すると予想される、本発明1261～1263のいずれかの方法。

[本発明1265]

スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位が独立に同定される、本発明1261～1264のいずれかの方法。

[本発明1266]

前記スプライスアクセプター部位および/またはスプライスドナー部位が、標準的、非標準的、および/または隠れたスプライスアクセプター部位および/またはスプライスドナー

10

20

30

40

50

部位である、本発明1261～1265のいずれかの方法。

[本発明1267]

前記導入遺伝子が、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原受容体の一部分である、本発明1261～1266のいずれかの方法。

[本発明1268]

前記CARポリペプチドが、重鎖可変（V_H）領域および軽鎖可変（V_L）領域を含む抗体断片、任意で単鎖抗体断片（scFv）、を含む抗原結合ドメイン；スパーサー；膜貫通領域；ならびに細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1267の方法。

[本発明1269]

前記改変ポリヌクレオチドが、コードされる前記CARポリペプチドの抗原結合ドメインのコード配列内で改変されていない、本発明1267または本発明1268の方法。

10

[本発明1270]

前記導入遺伝子がコードするアミノ酸配列が、前記ポリヌクレオチドの改変後に変化していない、本発明1261～1269のいずれかの方法。

[本発明1271]

前記改変ポリヌクレオチドから転写されたRNAが、細胞における非改変ポリヌクレオチドの発現後に、少なくともまたは少なくとも約、70%、75%、80%、85%、90%、または95%の均一性を示す、本発明1261～1270のいずれかの方法。

[本発明1272]

前記細胞がヒト細胞である、本発明1248～1271のいずれかの方法。

20

[本発明1273]

前記細胞がT細胞である、本発明1248～1272のいずれかの方法。

[本発明1274]

前記方法が、コンピューターで実行される方法であり、1つまたは複数の工程a)～c)が、1つまたは複数のプロセッサおよびメモリーを含む電子デバイスで行われる、本発明1248～1273のいずれかの方法。

[本発明1275]

プロセッサおよびメモリーを含むコンピューターシステムであって、該メモリーが、本発明1248～1274のいずれかの方法のいずれか1つまたは複数の工程を該プロセッサに実施させる実行可能な命令を含む、コンピューターシステム。

30

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1A】図1Aおよび1Bは、アガロースゲル電気泳動によって評価した、RNA不均一性を評価するアッセイの結果を示す。図1Aは、長いスパーサー（LS）領域またはより短いCD28スパーサー領域を含むいくつかの抗BCMA-CARのRNA不均一性を示す。図1Bは、コード配列の最適化およびスプライス部位排除（O/SSE）の前後の、長いスパーサー（LS）領域を含む3つの異なる抗BCMA CARをコードする配列のRNA不均一性を示す。

【図1B】図1Aの説明を参照。

【図2】図2は、コード配列の最適化およびスプライス部位排除の前（非SSE）および後（O/SSE）の、形質導入T細胞の表面におけるBCMA-LS CAR発現レベルを評価するアッセイの結果を示す。

40

【図3】図3は、BMCA-LS CARコンストラクトをコードするレンチウイルスベクターと、コドンが最適化され、予測されるスプライス部位を排除するように改変された（O/SSE）BMCA-LS CARコンストラクトをコードするレンチウイルスベクターとの形質導入効率の比較を示す。

【図4A】図4Aは、いくつかのエフェクター：標的細胞（E:T）比での、高（K562/BCM A）または低（RPMI 8226）レベルのBCMAを発現する細胞株に対するBMCA-LS CAR発現T細胞の細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図4B】図4Bは、3:1のE:T比での、RPMI-8226細胞に対するいくつかのBMCA-LS CAR発現T細胞の細胞溶解活性を示す。

50

【図4C】図4Cおよび図4Dは、様々なBCMA-発現細胞株に対する、非最適化BCMA-LS CAR発現T細胞および最適化（O/SSE）BCMA-LS CAR発現T細胞の細胞溶解活性を示す。

【図4D】図4Cの説明を参照。

【図5A】図5Aは、いくつかのエフェクター：標的細胞（E:T）比（図においてそれぞれa、b、c、およびdとして示される、5:1、2.5:1、1.25:1および、0.6:1）での、高（K562/BCMA）または低（RPMI 8226）レベルのBCMAを発現する細胞株とのインキュベーションに応じた、BCMA-LS CAR発現T細胞のIFN γ 、IL-2、およびTNF α サイトカインの放出を評価するアッセイの結果を示す。

【図5B】図5Bは、様々なE:T比（図においてそれぞれa、b、c、およびdとして示される、3:1、1.5:1、0.75:1、および0.375:1）での、BCMAを発現するK562/BCMAおよびRPMI8226細胞とのインキュベーションに応じた、非最適化BCMA-LS CAR発現T細胞および最適化（O/SSE）BCMA-LS CAR発現T細胞のIFN γ 、IL-2、およびTNF α サイトカインの放出を示す。

【図6】図6は、様々なレベルのBCMAを発現するBCMA発現細胞との2人のドナーからのBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞のインキュベーション後の、細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図7】図7は、様々なレベルのBCMAを発現するBCMA発現細胞との2人のドナーからのBCMA-55-LS CAR O/SSE発現T細胞のインキュベーション後の、IFN γ 放出を評価するアッセイの結果を示す。

【図8】図8は、OPM2標的細胞に対する、異なるスパーサー領域を含むCARを発現する抗BCMA発現CAR T細胞の細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図9A】図9Aおよび9Bは、可溶性BCMA-Fcの存在下でのOPM2標的細胞との抗BCMA CAR発現T細胞のインキュベーション後の、抗BCMA CAR発現T細胞の細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図9B】図9Aの説明を参照。

【図10A】図10Aは、H929多発性骨髄腫細胞株からの上清の存在下での、最適化（O/SSE）抗BCMA CAR発現T細胞の細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図10B】図10Bは、組換えB細胞活性化因子（BAFF）の存在下での、最適化（O/SSE）抗BCMA CAR発現T細胞の細胞溶解活性を評価するアッセイの結果を示す。

【図11A】図11Aおよび11Bは、様々な濃度（図においてそれぞれa、b、c、およびdとして示される、0ng/mL、111ng/mL、333ng/mL、および1000ng/mL）の、可溶性BCMA-Fc（図11A）または多発性骨髄腫細胞株H929からの上清（図11B）の存在下における、OPM2標的細胞との抗BCMA CAR発現T細胞のインキュベーション後の、IFN γ 、IL-2、およびTNF α サイトカイン放出を評価するアッセイの結果を示す。

【図11B】図11Aの説明を参照。

【図12A】図12Aは、最適化（O/SSE）抗BCMA CARを発現するCAR T細胞の単回静脈内注射後の、OPM2ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデルにおける腫瘍増殖を評価するアッセイの結果を示す。

【図12B】図12Bは、最適化（O/SSE）抗BCMA CARを発現するCAR T細胞の単回静脈内注射後の、OPM2ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデルの生存を評価するアッセイの結果を示す。

【図13A】図13Aは、最適化（O/SSE）抗BCMA CARを発現するCAR T細胞の単回静脈内注射後の、RPMI-8226（皮下）異種移植マウスモデルにおける腫瘍増殖を評価するアッセイの結果を示す。

【図13B】図13Bは、最適化（O/SSE）抗BCMA CARを発現するCAR T細胞の単回静脈内注射後の、RPMI-8226（皮下）異種移植マウスモデルの生存を示す。

【図14A】図14Aおよび14Bは、単一のドナー（ドナー2）に由来する最適化（O/SSE）抗BCMA CAR T細胞で処理したRPMI-8226（皮下）異種移植マウス由来の血液中のCD4+（図14A）およびCD8+（図14B）CAR陽性T細胞の数を評価するアッセイの結果を示す。

10

20

30

40

50

【図14B】図14Aの説明を参照。

【図15A】図15Aおよび15Bは、単一のドナー（ドナー1）に由来する最適化（O/SSE）抗BCMA CAR T細胞で処理したRPMI-8226（皮下）異種移植マウス由来の血液中のCD4+（図15A）およびCD8+（図15B）CAR陽性T細胞の数を評価するアッセイの結果を示す。

【図15B】図15Aの説明を参照。

【図16A】図16Aは、（0.008 μg/mL、0.04 μg/mL、0.2 μg/mL、1 μg/mL、および5 μg/mLの）BCMA-Fc（可溶性ヒトBCMAがそのC末端においてIgGのFc領域に融合している）融合ポリペプチドで一晩コーティングした96ウェル細胞培養プレートで6時間インキュベートしたBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現細胞におけるtdTomatoおよび短縮型の受容体（CAR発現の代替マーカー）の発現レベル（フローサイトメトリーで検出した）を評価するアッセイの結果を示す。組換えFcポリペプチドを対照（Fc対照）として使用した。

10

【図16B】図16Bは、10段階の2倍階段希釈のBCMA-Fcと共にインキュベートしたBCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、およびBCMA-25-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞における、短縮型の受容体を発現する細胞中のtdTomato+細胞の割合(%)を評価するアッセイの結果を示す。異なる抗原に対して特異的なCAR（抗CD19 CAR）を発現する細胞を対照として使用した。

【図17】図17は、様々なE:T比で、ヒトBCMAを発現するK562標的細胞（BCMA.K562）標的細胞と共培養した後の、BCMA-55-LS-O/SSE CARまたはBCMA-55-SS CARを発現するレポーター細胞中のtdTomato+細胞の割合(%)を示す。

20

【図18】図18は、3日間、抗原非依存性（持続性）シグナル伝達の程度を評価するために抗原刺激なしでインキュベートした、抗CD19 CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-52-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞におけるtdTomatoおよびGFP（CAR発現の代替マーカー）の発現レベル（フローサイトメトリーで検出した）を示す。

【図19A】図19Aおよび19Bは、抗原非依存性（持続性）シグナル伝達の程度を評価するために抗原刺激なしでインキュベートした、4-1BBまたはCD28に由来する細胞内ドメインを含む抗CD19 CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-52-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞におけるtdTomatoおよび短縮型の受容体（CAR発現の代替マーカー）の発現レベル（フローサイトメトリーで検出した）を示す。

30

【図19B】図19Aの説明を参照。

【図20A】図20Aは、2:1または5:1のE:T比で、ヒトBCMA（huBCMA）、マウスBCMA（muBCMA）、またはカニクイザルBCMA（cynoBCMA）を発現するK562ヒト骨髄性白血病細胞と共培養した、ヒトBCMAに特異的なBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたNur77-tdTomatoレポーター細胞における、フローサイトメトリーで評価したtdTomato+細胞の割合(%)を示す。

【図20B】図20Bおよび20Cは、96ウェル平底プレート上にコーティングした漸増濃度（0、0.1、0.25、1、2.5、10、25、および100 μg/mL）のhuBCMAおよびcynoBCMAと共にインキュベートした、BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞における、フローサイトメトリーで評価したtdTomato+細胞の割合(%)（図20B）および平均蛍光強度（MFI；図20C）を示す。

40

【図20C】図20Cの説明を参照。

【図21A】図21Aは、転写産物および予測される増幅産物に対する例示的増幅ストラテジーを示す。

【図21B】図21Bは、転写産物の公知および未知（隠れた）のスプライス部位の増幅によって生じる例示的な増幅産物を示す。

【図21C】図21Cは、ネステッドプライマー対を使用する、転写産物の例示的なスライディングウィンドウ増幅を示す。

50

【発明を実施するための形態】

【0105】

発明の詳細な説明

提供される態様としては、例えばBCMAならびにBCMAを発現する細胞および疾患を標的または対象とする、組成物、製品、化合物、方法、および使用がある。BCMAは、正常な組織にはほとんど発現しないが、例えば、特定の疾患および様態、例えばその悪性病変または組織もしくは細胞、例えばあらゆる再発性または新規に診断された骨髄腫の患者由来の悪性形質細胞に、不均一的に発現することが観測されている。提供される態様としては、そのような疾患および様態の治療に、および/またはそのような細胞種のターゲティングに便利なアプローチがあり、キメラ抗原受容体(CAR)などのBCMA結合性受容体をコードする核酸分子、および当該コードされるCARなどの当該コードされる受容体、ならびにそれらを含む組成物および製品が挙げられる。受容体は概して、BCMAに特異的な抗体（重鎖可変（V_H）領域などの抗原結合性抗体断片、単ドメイン抗体断片、およびscFvなどの単鎖断片が含まれる）を含むことができる。細胞、例えばそのようなBCMA結合性受容体（例えば抗BCMA CAR）を発現し、かつ/またはそのような受容体をコードする核酸を含む、改変細胞または組換え細胞、ならびにそのような細胞を含む組成物および製品および治療用量も提供される。核酸配列、例えば組換えBCMA結合性受容体をコードする核酸配列を、評価し、最適化し、作り、そして使用する方法も提供される。組換えBCMA結合性受容体を発現するか含む細胞（例えば改変細胞）、および組換えBCMA結合性受容体をコードするポリヌクレオチド、またはそのような細胞を含む組成物を作り、そして（BCMAを発現する疾患および様態の治療または改善などに）使用する方法も提供される。

【0106】

養子細胞療法（関心対象の疾患または障害に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)などのキメラ受容体および/または他の組換え抗原受容体を発現する細胞の投与を伴う療法、ならびに他の養子免疫細胞および養子T細胞療法が含まれる）は、がんならびに他の疾患および障害の治療に有効であり得る。特定の文脈では、養子細胞療法に現時点で利用できるアプローチは常に完全に満足というわけではない。いくつかの局面では、投与される細胞が、標的、例えばBCMAなどの標的抗原を認識し、そして結合し、対象者、腫瘍、およびその環境のなかで適切な部位へと移動し、局在化し、そして成功裏に進入し、活性化し、増殖し、細胞傷害性殺滅およびサイトカインなどのさまざまな因子の分泌を含むさまざまなエフェクター機能を発揮し、長期的にも存在し続け、分化し、特定の表現型状態へと移行するかそうなるような再プログラミングを経て標的リガンドまたは抗原のクリアランスおよびそれらへの再曝露の後に有効かつ頑健なリコール応答を提供し、そして消耗、アナジー、最終分化、および/または抑制状態に至る分化を避けるまたは減らす能力。

【0107】

一部の文脈では、治療法の最適な奏効は、CARなどの改変組換え受容体が一定しておよび確実に細胞表面に発現しかつ/または標的抗原に結合する能力に左右され得る。例えば、場合によっては、導入された（例えば組換え受容体をコードする）導入遺伝子からの転写されたRNAの不均一性が、場合によっては、細胞療法で用いられるヒトT細胞などの細胞内で発現すると、組換え受容体の発現および/または活性に影響することがある。一部の文脈では、CARなどの組換え受容体におけるスペーサーの長さおよびタイプが、該受容体の発現、活性、および/または機能に影響することがある。

【0108】

また、一部の文脈では、特定の組換え受容体が、該組換え受容体を発現するT細胞の分化および/または消耗の増強などのために抗原非依存性の活性またはシグナル伝達（「持続性シグナル伝達」としても公知）を示すことがあり、それは望ましくない効果をもたらし得る。いくつかの局面では、そのような活性は、T細胞の活性、効果、または力価を制限し得る。場合によっては、組換え受容体の発現のための細胞の改変中およびエクスピボでの増殖中に、該細胞が、該組換え受容体を通じての持続性シグナル伝達のせいで、消耗の指標となる表現型を示すこともある。

【0109】

一部の文脈では、組換え受容体が特異的に結合し、認識し、またはターゲティングする特定の標的抗原の特性が、該受容体の活性に影響を及ぼし得る。一部の文脈では、B細胞成熟抗原(BCMA)が、悪性形質細胞に典型的に発現し、細胞療法の格好の治療標的となる。場合によっては、BCMAは、 γ セクレターゼにより切断されて、可溶性BCMA(sBCMA)または「シェッド」型BCMAを生じることがあり、したがって標的細胞の表面に発現するBCMAが減少する。場合によっては、抗BCMAキメラ抗原受容体などのBCMA結合分子の活性が、可溶性BCMAの存在によりブロックまたは阻害され得る。細胞療法が最適に奏効するための、具体的には、BCMAに特異的に結合し、それを認識し、またはターゲティングする組換え受容体のための、改善された戦略が必要とされている。

10

【0110】

提供される態様は、一部の文脈では、特定のスペーサー、および核酸配列の最適化が、組換え受容体の一定した頑健な発現をもたらし得る、という観測に基づく。提供されるBCMA結合性組換え受容体は、現時点で利用できる細胞療法、特にBCMAを標的とする細胞療法のアプローチを凌ぐ利点を提供する。いくつかの態様では、提供されるBCMA結合性組換え受容体は、抗原非依存性の持続性シグナル伝達の低減、および可溶性BCMAによる阻害の不在を示すことが観測されている。さまざまな局面では、提供されるBCMA結合性組換え受容体、そのような受容体をコードするポリヌクレオチド、改変細胞、および細胞組成物が、細胞療法、例えばBCMA結合性組換え受容体を発現する改変細胞を用いた細胞療法の最適な奏効を減じ得る特定の制限を克服し得る、またはそれに対抗し得る、特定の所望の特性を示す。いくつかの局面では、本明細書において提供される例示的なBCMA結合性組換え受容体を発現する改変細胞を含む組成物が、該改変細胞の一定した細胞健全性を示すことが観測され、臨床的奏効とも関連があった。一部の文脈では、組換え受容体、そのような受容体をコードするポリヌクレオチド、改変細胞、および細胞組成物といった提供される態様が、BCMAを標的とする現在利用可能な治療法を凌ぐさまざまな利点を提供して、組換え受容体の活性およびBCMAを標的とする細胞療法の奏効を改善することができる。

20

【0111】

I. BCMA結合性受容体およびコードするポリヌクレオチド

いくつかの局面では、BCMA分子に結合するまたはそれらを認識するBCMA結合性作用物質、例えば細胞表面タンパク質、例えば組換え受容体またはキメラ抗原受容体、および組換え受容体(例えばCAR)などのBCMA結合性細胞表面タンパク質をコードするポリヌクレオチド、およびそのような受容体を発現する細胞が提供される。BCMA結合性細胞表面タンパク質は概して、BCMAに、例えばBCMAタンパク質に、例えばヒトBCMAタンパク質に、特異的に結合する、例えばそれを特異的に認識する、抗体(例えば抗原結合性抗体断片)および/または他の結合性ペプチドを含む。いくつかの局面では、該作用物質は、BCMAの細胞外部分に結合する。

30

【0112】

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、例えばコドン使用のために最適化されているか、最適化のために設計された特定の特性を含み、それによってRNA不均一性を減じ、かつ/またはコードされる受容体の発現(例えば表面発現)を改変する(例えば増加させる)か、または細胞産物ロット間でより一定させる。いくつかの態様では、BCMA結合性細胞表面タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、基準ポリヌクレオチドと比較して、例えば隠れた(cryptic)または隠れた(hidden)スプライス部位が除去されるように改変されて、RNA不均一性が低下する。いくつかの態様では、BCMA結合性細胞表面タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、哺乳類、例えばヒトの細胞、例えばヒトT細胞における発現のために、コドンが最適化されている。いくつかの局面では、該改変ポリヌクレオチドは、細胞内で発現すると、改善された、例えば増加したまたはより均一なもしくは一定したレベルの発現、例えば表面発現をもたらす。そのようなポリヌクレオチドは、コードされているBCMA結合性細胞表面タンパク質を発現する改変細胞を生成するための

40

50

コンストラクトに利用することができる。したがって、本明細書において提供されるポリヌクレオチドによりコードされる組換え受容体を発現する細胞、ならびにBCMAの発現と関連のある疾患および障害の治療などの養子細胞療法における該細胞の使用も、提供される。

【0113】

提供されるポリヌクレオチドとしては、BCMAを特異的に認識する、例えば特異的に結合する、抗原受容体などの組換え受容体をコードするポリヌクレオチドがある。いくつかの局面では、例えばBCMA結合性ポリペプチドを含む、コードされる受容体、ならびにそれらの組成物および製品および使用も提供される。

【0114】

BCMA結合性ポリペプチドとしては、単鎖抗体（例えば抗原結合性抗体断片）などの抗体またはその一部分がある。いくつかの例では、組換え受容体は、例えば抗BCMA抗体またはその抗原結合性断片を含む、キメラ抗原受容体である。いずれの態様でも、提供されるCARにおける、抗原例えばBCMAを特異的に認識する抗体または抗原結合性断片は、該抗原に特異的に結合する。提供されるポリヌクレオチドは、コンストラクト、例えばデオキシリボ核酸（DNA）またはRNAコンストラクト、例えばコードされている組換えBCMA結合性受容体を発現させるために細胞に導入され得るコンストラクトに組み入れられ得る。

【0115】

場合によっては、BCMAに結合する受容体をコードするポリヌクレオチドは、シグナルペプチドをコードするシグナル配列を含み、該配列は、場合によっては、BCMAに結合する受容体をコードする核酸配列の上流にコードされているか、または抗原結合ドメインをコードする核酸配列の5'末端に接続されている。場合によっては、BCMA結合性受容体（例えばキメラ抗原受容体(CAR)）をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドは、シグナルペプチドをコードするシグナル配列を含む。いくつかの局面では、シグナル配列は、ネイティブのポリペプチドに由来するシグナルペプチドをコードし得る。他の局面では、シグナル配列は、異種のまたは非ネイティブのシグナルペプチドをコードし得る。いくつかの局面では、非限定的な例示的なシグナルペプチドとしては、SEQ ID NO:620の、またはSEQ ID NO:619もしくは682~685のヌクレオチド配列によりコードされる、IgGカップ鎖のシグナルペプチド；SEQ ID NO:851の、およびSEQ ID NO:850のヌクレオチド配列によりコードされる、GMCSFR α 鎖；SEQ ID NO:852のCD8 α シグナルペプチド；またはSEQ ID NO:853のCD33シグナルペプチドが挙げられる。場合によっては、BCMA結合性受容体をコードするポリヌクレオチドは、代用マーカーまたは他のマーカーなどのさらなる分子をコードする核酸配列を含み得、あるいはプロモーター、調節エレメント、および/または多シストロン性要素などのさらなる構成要素を含み得る。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体をコードする核酸配列は、さらなる構成要素のいずれかに機能的に連結されている場合がある。

【0116】

A. コードされる組換えBCMA結合性受容体の構成要素

提供されるBCMA結合性受容体は、概して、細胞外結合分子および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。提供される結合分子としては、抗体を含むポリペプチドがあり、そのような抗体を含む単鎖細胞表面タンパク質、例えばキメラ抗原受容体などの組換え受容体が含まれる。

【0117】

提供される結合分子（例えばBCMA結合分子）としては、組換え受容体（例えば抗原受容体）などの単鎖細胞表面タンパク質があり、提供される抗体またはその断片（例えばBCMA結合性断片）のうちの1つを含んでいる。組換え受容体としては、BCMAに特異的に結合する、またはBCMAを特異的に認識する抗原受容体、例えば提供される抗BCMA抗体、例えば抗原結合性断片を含む、抗原受容体が挙げられる。抗原受容体としては、機能性非TCR抗原受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)がある。組換え受容体を発現する細胞、ならびにBCMAの発現と関連のある疾患および障害の治療などの養子細胞療法における該

細胞の使用も提供される。

【0118】

例示的な抗原受容体（CARを含む）およびそのような抗原受容体を設計し細胞に導入する方法としては、例えば、国際公開公報WO 200014257、WO 2013126726、WO 2012/129514、WO 2014031687、WO 2013166321、WO 2013071154、WO 2013123061、米国特許出願公開US 2002131960、US 2013287748、US 20130149337、米国特許第6,451,995号、同第7,446,190号、同第8,252,592号、同第8,339,645号、同第8,398,282号、同第7,446,179号、同第6,410,319号、同第7,070,995号、同第7,265,209号、同第7,354,762号、同第7,446,191号、同第8,324,353号、および同第8,479,118号、ならびに欧州特許出願第EP2537416号に記載される、ならびに/またはSadelain et al., Cancer Discov. 2013 April; 3 (4): 388-398; Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338; Turtle et al., Curr. Opin. Immunol., 2012 October; 24 (5): 633-39; Wu et al., Cancer, 2012 March 18 (2): 160-75に記載されるものが挙げられる。いくつかの局面では、抗原受容体としては、米国特許第7,446,190号に記載される、また国際特許出願公報WO 2014055668に記載される、CARが挙げられる。例示的なCARとしては、前述の公報等のいずれか、例えばWO 2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/014933、US 7,446,190、およびUS 8,389,282で開示しているCAR、ならびに、抗原結合性部分（例えばscFv）が本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片と交換されているCARが挙げられる。

10

【0119】

いくつかの態様では、提供されるCARは、SEQ ID NO:757~762のなかから選択されるアミノ酸配列を有するか、SEQ ID NO 757~762のいずれかのアミノ酸配列と、少なくとも、90%もしくは約90%、91%もしくは約91%、92%もしくは約92%、93%もしくは約93%、94%もしくは約94%、95%もしくは約95%、96%もしくは約96%、97%もしくは約97%、98%もしくは約98%、または99%もしくは約99%の配列同一性を示す。いくつかの態様では、提供されるCARは、SEQ ID NO 751~756のいずれかの核酸配列を有するか、SEQ ID NO:751~756のいずれかの核酸配列と、少なくとも、90%もしくは約90%、91%もしくは約91%、92%もしくは約92%、93%もしくは約93%、94%もしくは約94%、95%もしくは約95%、96%もしくは約96%、97%もしくは約97%、98%もしくは約98%、または99%もしくは約99%の配列同一性を示す配列を有するポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドにより、コードされる。

20

30

【0120】

いくつかの態様では、提供されるCARは、SEQ ID NO:755および756のいずれかの核酸配列を有するか、SEQ ID NO:755および756のいずれかの核酸配列と、少なくとも、90%もしくは約90%、91%もしくは約91%、92%もしくは約92%、93%もしくは約93%、94%もしくは約94%、95%もしくは約95%、96%もしくは約96%、97%もしくは約97%、98%もしくは約98%、または99%もしくは約99%の配列同一性を示す配列を有するポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドにより、コードされる。

【0121】

いくつかの態様では、提供されるCARは、SEQ ID NO:755の核酸配列を有するか、それと少なくとも、90%もしくは約90%、91%もしくは約91%、92%もしくは約92%、93%もしくは約93%、94%もしくは約94%、95%もしくは約95%、96%もしくは約96%、97%もしくは約97%、98%もしくは約98%、または99%もしくは約99%の配列同一性を示す配列を有するポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドにより、コードされる。いくつかの態様では、提供されるCARは、SEQ ID NO:755の核酸配列を有するポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドにより、コードされる。

40

【0122】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインをコードする核酸は、(a) SEQ ID NO:648、330~352、647、716、または718のいずれかのヌクレオチド配列；(b) SEQ ID NO: 648、330~352、647、716、または718のいずれかと少なくとも90%の配列同一性を

50

有するヌクレオチド配列；または (c) (a) もしくは (b) の縮重配列を含む。

【0123】

1. 抗原結合ドメイン

キメラ受容体としては、キメラ抗原受容体(CAR)がある。CARなどのキメラ受容体は概して、提供される抗BCMA抗体の1つを含む(include)、提供される抗BCMA抗体の1つである、提供される抗BCMA抗体の1つに含まれる、または提供される抗BCMA抗体の1つを含む(comprise)、細胞外抗原結合ドメインを含む。したがって、キメラ受容体、例えばCARは、典型的にはそれらの細胞外部分に、例えば本明細書に記載されるような、1つもしくは複数のBCMA結合分子を、例えば1つもしくは複数の抗原結合性断片、ドメイン、もしくは部分を、または1つもしくは複数の抗体可変領域を、および/または抗体分子を含む。

10

【0124】

本明細書における用語「抗体」は、最も広い意味で使用しており、ポリクローナル抗体ならびにモノクローナル抗体、例えばインタクトな抗体および機能性(抗原結合性)抗体断片、例えば断片抗原結合(fragment antigen binding) (Fab)断片、F(ab')₂断片、Fab'断片、Fv断片、組換えIgG (rIgG)断片、抗原に特異的に結合することができる重鎖可変(V_H)領域、単鎖抗体断片、例えば単鎖可変断片(scFv)およびシングルドメイン抗体(例えば、sdAb、sdFv、ナノボディ)断片を含む。この用語は、遺伝子改変されかつ/または他の方法で改変された形態の免疫グロブリン、例えばイントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、ならびにヘテロコンジュゲート抗体、多重特異性、例えば二重特異または三重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディおよびテトラボディ、タンデムジ-scFv、タンデムトリ-scFvを包含している。特に記載のない限り、用語「抗体」は、本明細書において「抗原結合断片」とも称されるその機能性抗体断片を包含していると理解されたい。この用語はまた、インタクトな、または完全長の抗体、例えば、いずれかのクラスまたはサブクラスの抗体、例えば、IgGおよびそのサブクラス、IgM、IgE、IgAならびにIgDも包含している。

20

【0125】

「超可変領域」または「HVR」と同義の用語「相補性決定領域」および「CDR」は、抗体の可変領域内の抗原特異性および/または結合親和性を付与する非連続アミノ酸配列を示すことが当技術分野において公知である。一般に、各重鎖可変領域に3つのCDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)および各軽鎖可変領域に3つのCDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)が存在する。「フレームワーク領域」および「FR」は、重鎖および軽鎖の可変領域の非CDR部分を示すことが当技術分野において公知である。一般に、各完全長重鎖可変領域に4つのFR(FR-H1、FR-H2、FR-H3およびFR-H4)ならびに各完全長軽鎖可変領域に4つのFR(FR-L1、FR-L2、FR-L3およびFR-L4)が存在する。

30

【0126】

所与のCDRまたはFRの厳密なアミノ酸配列の境界は、いくつかの周知のスキームのいずれか、例えば、Kabat et al., (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest, "5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」ナンバリングスキーム) ; Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム) ; MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody- antigen interactions:Contact analysis and binding site topography, "J. Mol. Biol. 262, 732-745." (「Contact」ナンバリングスキーム) ; Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains, "Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27 (1): 55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム) ; Honegger A and Plueckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool, "J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309 (3): 657-70, (「Aho」ナンバリングスキーム) ; およびMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm, "PNAS, 1989, 86 (23):

40

50

9268-9272, (「AbM」ナンバリングスキーム)に記載のものを用いて容易に決定され得る。

【0127】

所与のCDRまたはFRの境界は、同定のために使用されるスキームによって異なり得る。例えば、Kabatスキームは構造アラインメントに基づいているが、Chothiaスキームは構造情報に基づいている。KabatおよびChothiaスキームでのナンバリングはともに、最も一般的な抗体領域の配列全長に基づいており、いくつかの抗体では挿入が挿入文字、例えば「30a」によって対応され、欠失がみられる。この2つのスキームでは特定の挿入および欠失（「インデル」）が異なる位置に配置され、ナンバリングの違いが生じる。Contactスキームは複合体の結晶構造の解析に基づいており、多くの点でChothiaナンバリングスキームと類似している。AbMスキームは、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用されるものに基づいたKabatの定義とChothiaの定義の折衷法である。

【0128】

以下の表1に、それぞれKabat、Chothia、AbMおよびContactスキームによって同定されるCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3およびCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3の例示的な境界の位置を列記する。CDR-H1については、残基ナンバリングをKabatおよびChothiaの両方のナンバリングスキームを用いて列記する。FRはCDR間に位置し、例えばFR-L1はCDR-L1の前に位置し、FR-L2はCDR-L1とCDR-L2の間に位置し、FR-L3はCDR-L2とCDR-L3の間に位置するなどである。示したKabatナンバリングスキームではH35AとH35Bに挿入が配置されるため、示したKabatナンバリング法を用いてナンバリングしたときのChothia CDR-H1ループの終点はループの長さに応じてH32とH34の間で異なることに注意されたい。

【0129】

(表1) 種々のナンバリングスキームによるCDRの境界

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat ナンバリング ¹)	H31--H35B	H26--H32.34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia ナンバリング ²)	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1 - Kabat et al., (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest, " 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD

2 - Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948

【0130】

したがって、特に指定のない限り、所与の抗体またはその領域、例えばその可変領域の「CDR」すなわち「相補性 (complementary) 決定領域」または明示された個々のCDR (例えばCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3) は、前述のスキームのいずれかまたは他の公知のスキームによって定義される、ある (または具体的な) 相補性決定領域を包含していると理解されたい。例えば、特定のCDR (例えば、CDR-H3) が所与のV_HまたはV_L領域のアミノ酸配列内の対応するCDRのアミノ酸配列を含むと記載されている場合、かかるCDRは、前述のスキームのいずれかまたは他の公知のスキームによって定義される可変領域内の対応するCDR (例えば、CDR-H3) の配列を有すると理解される。いくつかの態様において、具体的なCDR配列が明示される。提供される抗体の例示的なCDR配列は、種々のナンバリングスキームを用いて記載しているが、提供される抗体は、前述のその他のナンバ

リングスキームのいずれかまたは当業者に公知の他のナンバリングスキームにより記載されるCDRを含むものであり得ると理解されたい。

【0131】

同様に、特に指定のない限り、所与の抗体またはその領域、例えばその可変領域のFRまたは明示された個々のFR（例えば、FR-H1、FR-H2、FR-H3、FR-H4）は、公知のスキームのいずれかによって定義される、ある（または具体的な）フレームワーク領域を包含していると理解されたい。いくつかの場合において、特定のCDR、FRまたは複数のFRもしくはCDRの同定のスキームが、例えば、Kabat、Chothia、AbMもしくはContact法または他の公知のスキームによって定義されるCDRのように明示される。他の場合では、CDRまたはFRの具体的なアミノ酸配列が示される。

10

【0132】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを示す。天然状態の抗体の重鎖および軽鎖の可変領域（それぞれ、 V_H および V_L ）一般的に類似した構造を有し、各ドメインは4つの保存されたフレームワーク領域（FR）と3つのCDRを含む。（例えば、Kindt et al., *Kuby Immunology*, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91 (2007)参照。単一の V_H ドメインまたは V_L ドメインは抗原結合に特異性を付与するのに充分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、該抗原に結合する抗体由来の V_H ドメインまたは V_L ドメインを用いて単離され、それぞれ相補的な V_L ドメインまたは V_H ドメインのライブラリーがスクリーニングされ得る。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)を参照のこと。

20

【0133】

提供されるCARに含まれる抗体の中には抗体断片がある。「抗体断片」または「抗原結合断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合する該インタクトな抗体の一部分を含む、インタクトな抗体以外の分子を示す。抗体断片の例としては、限定するわけではないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線状抗体；重鎖可変（ V_H ）領域、単鎖抗体分子、例えばscFvおよび V_H 領域のみを含むシングルドメイン抗体；ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。いくつかの態様において、提供されるCARにおける抗原結合ドメインは、重鎖可変（ V_H ）および軽鎖可変（ V_L ）領域を含む抗体断片であるか、または該抗体断片を含む。特定の態様において、抗体は、重鎖可変（ V_H ）領域および/または軽鎖可変（ V_L ）領域を含む単鎖抗体断片、例えばscFvである。

30

【0134】

シングルドメイン抗体（sdAb）は、抗体の重鎖可変領域の全部もしくは一部分または軽鎖可変領域の全部もしくは一部分を含む抗体断片である。特定の態様において、シングルドメイン抗体はヒトシングルドメイン抗体である。

【0135】

抗体断片は、種々の手法、例えば限定するわけではないが、インタクトな抗体のタンパク質分解性消化ならびに組換え宿主細胞による産生によって作製され得る。いくつかの態様において、抗体は組換え産生断片、例えば天然に存在しない構成を含む断片、例えば、合成リンカー（例えばペプチドリinker）によって連結された2つまたはそれ以上の抗体領域または抗体鎖を有するもの、および/または天然に存在しているインタクトな抗体の酵素消化では生成し得ない構成を含む断片である。いくつかの局面において、抗体断片はscFvである。

40

【0136】

「ヒト化」抗体は、全部もしくは実質的に全部のCDRアミノ酸残基が非ヒトCDRに由来し、全部もしくは実質的に全部のFRアミノ酸残基がヒトFRに由来する抗体である。ヒト化抗体は任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含み得る。非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、典型的にはヒトに対する免疫原性を低減するためにヒト化が行なわれているが非ヒト親抗体の特異性および親和性を保持している非ヒト抗体のバリエーション

50

トを示す。いくつかの態様において、ヒト化抗体内のいくつかのFR残基は、例えば抗体の特異性または親和性を回復または改善するために、非ヒト抗体（例えば、CDR残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【0137】

提供される抗BCMA抗体の中にはヒト抗体がある。「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列が利用される非ヒト供給源、例えばヒト抗体ライブラリーによって産生される抗体のものに対応するアミノ酸配列を有する抗体である。この用語は、非ヒト抗原結合領域を含む非ヒト抗体のヒト化形態、例えば全部もしくは実質的に全部のCDRが非ヒトCDRであるものを除外する。この用語は、ヒト抗体の抗原結合断片を含む。

10

【0138】

ヒト抗体は、免疫原を、抗原刺激に応答してインタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように修正されたトランスジェニック動物に投与することにより調製され得る。かかる動物は典型的には、内在性免疫グロブリン座位と置き換えられるか、または染色体外に存在するか、もしくは該動物の染色体内にランダムに組み込まれるヒト免疫グロブリン座位の全部もしくは一部分を含む。かかるトランスジェニック動物では、内在性免疫グロブリン座位は一般的に不活性化されている。また、ヒト抗体は、ヒトレパートリーに由来する抗体コード配列を含むヒト抗体ライブラリー、例えばファージディスプレイおよび無細胞ライブラリーに由来するものであってもよい。

【0139】

提供されるCARに含まれる抗体の中には、モノクローナル抗体（モノクローナル抗体断片を含む）がある。本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一系の抗体集団から得られる抗体または実質的に均一系の抗体集団内の抗体を示す、すなわち、該集団を構成する個々の抗体は、天然に存在している変異を含むか、またはモノクローナル抗体調製物の作製中に生じる考えられ得るバリエーション以外は同一であり、かかるバリエーションは微量で一般的に存在する。典型的には異なるエピトープに指向されるいろいろな抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は抗原上の1種類のエピトープに指向される。この用語は、抗体がなんらかの特定の方法によって産生されることを必要とすると解釈されるべきでない。モノクローナル抗体は、さまざまな手法、例えば限定するわけではないが、ハイブリドーマからの生成、組換えDNA法、ファージディスプレイおよび他の抗体ディスプレイ法によって作製され得る。

20

30

【0140】

いくつかの態様では、CARは、抗体分子のBCMA結合性部分、例えば抗体の重鎖可変（ V_H ）領域および/または軽鎖可変（ V_L ）領域、例えばscFv抗体断片を含む。いくつかの態様では、提供されるBCMA結合性CARは、抗体、例えば抗BCMA抗体、または提供されるCARにBCMA結合特性を与えるその抗原結合性断片を含む。いくつかの態様では、抗体または抗原結合ドメインは、記載されるどの抗BCMA抗体であってもよいし、記載されるどの抗BCMA抗体に由来してもよい。例えば、Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19 (8): 2048-2060、WO 2016090320、WO 2016090327、WO 2010104949、およびWO 2017173256を参照されたい。そのような抗BCMA抗体または抗原結合性断片はどれでも、提供されるCARで用いることができる。いくつかの態様では、抗BCMA CARは、WO 2016090320またはWO 2016090327に記載される抗体に由来する重鎖可変（ V_H ）領域および/または軽鎖可変（ V_L ）領域を含むscFvである抗原結合ドメインを含む。

40

【0141】

いくつかの態様では、抗体、例えば抗BCMA抗体または抗原結合性断片は、記載される重鎖および/もしくは軽鎖可変（ V_H または V_L ）領域の配列、またはその十分な抗原結合性部分を含む。いくつかの態様では、抗BCMA抗体、例えば抗原結合性断片は、記載されるCDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3を含む、 V_H 領域配列またはその十分な抗原結

50

合性部分を含む。いくつかの態様では、抗BCMA抗体、例えば抗原結合性断片は、記載されるCDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3を含む、V_L領域配列または十分な抗原結合性部分を含む。いくつかの態様では、抗BCMA抗体、例えば抗原結合性断片は、記載されるCDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3を含むV_H領域配列を含み、かつ記載されるCDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3を含むV_L領域配列を含む。抗体としては、そのような配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を有する抗体もある。

【0142】

いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体、例えばその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、および772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択される重鎖可変（V_H）領域のアミノ酸と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、V_H領域を有し、あるいはそのようなV_H配列に存在するCDR-H1、CDR-H2、および/もしくはCDR-H3を含む。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体または抗体断片は、WO 2016090327、WO 2016090320、またはWO 2017173256に記載されるいずれかの抗体または抗体結合性断片のV_H領域を有する。

【0143】

いくつかの態様では、抗BCMA抗体のV_H領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄（SEQ ID NO:355）を含む重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）を含むV_H領域であり、ここでX₁は、A、D、E、G、L、V、またはWであり；X₂は、A、D、G、L、P、Q、またはSであり；X₃は、A、D、G、L、またはYであり；X₄は、D、G、P、R、S、V、Y、またはヌルであり；X₅は、D、I、P、S、T、Y、またはヌルであり；X₆は、A、G、I、S、T、V、Y、またはヌルであり；X₇は、A、D、E、F、L、P、S、Y、またはヌルであり；X₈は、P、Q、T、Y、またはヌルであり；X₉は、D、G、R、Y、またはヌルであり；X₁₀は、A、F、Y、またはヌルであり；X₁₁は、D、F、またはヌルであり；X₁₂は、Fまたはヌルであり；X₁₃は、D、T、またはYであり；X₁₄は、I、L、N、V、またはYである。いくつかのそのような態様では、前記CDR-H3において、X₁はVであり；X₂はDであり；X₃はGであり；X₄はDであり；X₅はYであり；X₆はVであり；X₇はDであり；X₈はヌルであり；X₉はヌルであり；X₁₀はヌルであり；X₁₁はヌルであり；X₁₂はヌルであり；X₁₃はDであり；X₁₄はYである。

【0144】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、595のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、ChothiaナンバリングまたはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、および595のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:606および613から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:517、595、606、または613のアミノ酸配列を有するCDR-H3を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるV_H領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基H95~H102に対応する）CDR-H3配列が、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、および595のいずれか1つ、ChothiaナンバリングまたはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149

～157、279～287、292、293、376～378、517、および595のいずれか1つ、またはSEQ ID NO:606および613のいずれか1つから選択されるCDR-H3配列と交換されている。

【0145】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H3を含む。

【0146】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、X₁X₂X₃MX₄ (SEQ ID NO:353) のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1) を含むV_H領域であり、X₁は、DまたはSであり；X₂は、YまたはSであり；X₃は、A、G、W、またはYであり；X₄は、H、Q、またはSである。いくつかの態様では、前記CDR-H1において、X₁はDであり；X₂はYであり；X₃はYであり；X₄はSである。

【0147】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:1～3、140～144、288、289、507、および593のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:12～15、158～160、294、295、532、および596のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:19～22、165～169、298、299、509、577、および598のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:604、および611のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有するCDR-H1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:507、532、577、593、596、598、604、および611のアミノ酸配列を有するCDR-H1を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基H31～H35に対応する）CDR-H1配列が、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:1～3、140～144、288、289、507、および593のいずれか1つ、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:12～15、158～160、294、295、532、および596のいずれか1つ、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:19～22、165～169、509、298、299、509、577、および598のいずれか1つ、またはSEQ ID NO:604および611のいずれか1つから選択されるCDR-H1配列と交換されている。

【0148】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1を含む。

【0149】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁YX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇ (SEQ ID NO:354) のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2) を含むV_H領域であり、ここでX₁は、F、G、H、V、W、またはYであり；X₂は、N、R、S、またはVであり；X₃は、P、Q、S、V、W、またはYであり；X₄は、Kまたはヌルであり；X₅は、Aまたはヌルであり；X₆は、D、G、N、S、またはYであり；X₇は、GまたはSであり；X₈は、GまたはSであり；X₉は、E、G、N、T、またはSであり；X₁₀は、I、K、またはTであり；X₁₁は、E、G、N、またはYであり；X₁₂は、AまたはVであり；X₁₃は、A、D、またはQであり；X₁₄は、KまたはSであり；X₁₅は、FまたはVであり；X₁₆は、KまたはQであり；X₁₇は、EまたはGである。いくつかの態

様では、前記CDR-H2において、X₁はYであり；X₂はSであり、X₃はSであり；X₄はヌルであり；X₅はヌルであり；X₆はSであり；X₇はGであり；X₈はSであり；X₉はTであり；X₁₀はIであり；X₁₁はYであり；X₁₂はAであり；X₁₃はDであり；X₁₄はSであり；X₁₅はVであり；X₁₆はKであり；X₁₇はGである。

【0150】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:4~6、145~148、290、291、372~374、513、および594のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:16~18、161~164、296、297、514~516、551、597のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:23~25、170~173、300、301、510~512、587、および599のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:605および612のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-H2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:513、551、587、594、597、599、605、または612のいずれかのアミノ酸配列を有するCDR-H2を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるV_H領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基H50~H65に対応する）CDR-H2配列が、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:4~6、145~148、290、291、372~374、513、および594のいずれか1つ、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:16~18、161~164、296、297、514~516、551、597のいずれか1つ、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:23~25、170~173、300、301、510~512、587、および599のいずれか1つ、またはSEQ ID NO 605または612のいずれか1つから選択されるCDR-H2配列と交換されている。

【0151】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H2を含む。

【0152】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、KabatナンバリングによるSEQ ID NO:1~3、140~144、288、289、507、および593のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H1；KabatナンバリングによるSEQ ID NO:4~6、145~148、290、291、372~374、513、および594のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H2；およびKabatナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、および595のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H3、を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:12~15、158~160、294、295、532、および596のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H1；ChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:16~18、161~164、296、297、514~516、551、597のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H2；およびChothiaナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、および595のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H3、を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、AbMナンバリングによるSEQ ID NO:19~22、165~169、509、298、299、509、577、および598のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H1；AbMナンバリングによるSEQ ID NO:23~25、170~173、300、201、510~512、587、および599

のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H2；およびAbMナンバリングによるSEQ ID NO:7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、595、606、および613のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H3、を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:604および611のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H1；SEQ ID NO:605および612のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H2；およびSEQ ID NO:606および613のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-H3、を含む。

【0153】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、KabatナンバリングによるCDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、ChothiaナンバリングによるCDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域は、AbMナンバリングによるCDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3を含む。

【0154】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、次のものからなる群より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域を含む：SEQ ID NO:1、4、および7のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および8のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および9のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および10のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:3、6、および11のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:140、145、および149のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:141、145、および149のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:141、145、および150のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:142、146、および151のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および152のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:143、147、および153のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:144、148、および154のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:3、6、および155のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および156のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および157のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、6、および376のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:3、372、および376のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:3、6、および376のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:3、6、および377のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、373、および152のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、5、および378のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:2、374、および9のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:288、290、および292のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:289、291、293のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:507、513、および517のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；SEQ ID NO:593、594、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3（Kabatナンバリングによる）。

【0155】

例えば、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片は、以下から選択

10

20

30

40

50

されるアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域を含む：SEQ ID NO:1、4、および7；SEQ ID NO:2、5、および8；SEQ ID NO:2、5、および9；SEQ ID NO:2、5、および10；SEQ ID NO:3、6、および11；SEQ ID NO:140、145、および149；SEQ ID NO:141、145、および149；SEQ ID NO:141、145、および150；SEQ ID NO:142、146、および151；SEQ ID NO:2、5、および152；SEQ ID NO:143、147、および153；SEQ ID NO:144、148、および154；SEQ ID NO:3、6、および155；SEQ ID NO:2、5、および156；SEQ ID NO:2、5、および157；SEQ ID NO:2、6、および376；SEQ ID NO:3、372、および376；SEQ ID NO:3、6、および376；SEQ ID NO:3、6、および377；SEQ ID NO:2、373、および152；SEQ ID NO:2、5、および378；SEQ ID NO:2、374、および9、SEQ ID NO:288、290、および292；SEQ ID NO:289、291、293；SEQ ID NO:507、513、および517；およびSEQ ID NO:593、594、および595（Kabatナンバリングによる）。

【0156】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ、SEQ ID NO:609またはSEQ ID NO:617のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれSEQ ID NO:593、594、および595；それぞれSEQ ID NO:596、597、および595；それぞれSEQ ID NO:598、599、および595；またはそれぞれSEQ ID NO:611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域を含む。

【0157】

本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片のいくつかの態様では、V_H領域は、記載されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のいずれかを含み、かつSEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるフレームワーク領域（FR）1、FR2、FR3、および/またはFR4と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性をそれぞれ有するFR1、FR2、FR3および/またはFR4を含む。例えば、抗BCMA抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、ならびにSEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるフレームワーク領域（例えば、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4）と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を含むフレームワーク領域（例えば、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4）を含み得る。いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO:59～63、195～203、308、309、および434～439のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR1；SEQ ID NO:64～66、204～209、310、および311のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR2；SEQ ID NO:67～69、210～216、312、313、441、および443のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR3；および/またはSEQ ID NO:70～71、217～220、314、315、444、および445のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR4から選択される、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4を含む。いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO:61のアミノ酸配列を含むFR1、SEQ ID NO:65のアミノ酸配列を含むFR2、SEQ ID NO:69のアミノ酸配列を含むFR3、および/またはSEQ ID NO:70のアミノ酸配列を含むFR4を含む。

【0158】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むV_H領域を含む。

【0159】

そのような配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一の配列を有する抗体およびその抗原結合性断片も提供される。例えば、本明細書では、SEQ ID NO:110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、および814~832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_H領域を含む抗体または抗原結合性断片が提供される。

10

【0160】

いくつかの態様では、抗体は、上記に記載されるV_H配列のいずれか（例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、および/またはCDR-H4）などの、V_H領域配列またはその十分な抗原結合性部分だけを含む、単ドメイン抗体（sdAb）である。

【0161】

いくつかの態様では、本明細書において提供されるV_H領域を含む抗体（例えば抗BCMA抗体）またはその抗原結合性断片は、軽鎖またはその十分な抗原結合性部分をさらに含む。例えば、いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、V_H領域およびV_L領域、またはV_HおよびV_L領域の十分な抗原結合性部分を含む。そのような態様では、V_H領域配列は、上記に記載されるV_H配列のいずれかであり得る。いくつかのそのような態様では、抗体は、FabまたはscFvなどの抗原結合性断片である。いくつかのそのような態様では、抗体は、定常領域も含む全長抗体である。

20

【0162】

いくつかの態様では、抗体、例えばその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、および833~849のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、および833~849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、軽鎖可変（V_L）領域を有する。いくつかの態様では、抗体または抗原結合性断片は、WO 2016090327、WO 2016090320、またはWO 2017173256のいずれかに記載されるV_L領域を有する。

30

【0163】

いくつかの態様では、本明細書に記載される抗体（例えば抗BCMA抗体）またはその抗原結合性断片のV_L領域は、アミノ酸配列X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂、（SEQ ID NO:358）を含む軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）を含むV_L領域であり、ここでX₁は、A、C、G、H、I、QまたはSであり；X₂は、A、Q、S、またはVであり；X₃は、S、W、またはYであり；X₄は、D、F、G、H、またはYであり；X₅は、D、G、M、R、S、またはTであり；X₆は、A、G、H、L、R、S、T、またはYであり；X₇は、L、P、R、S、またはヌルであり；X₈は、D、G、N、R、S、T、またはヌルであり；X₉は、A、G、H、L、P、またはヌルであり；X₁₀は、F、S、またはヌルであり；X₁₁は、L、P、W、またはYであり；X₁₂は、S、T、またはVである。いくつかの態様では、前記CDR-L3において、X₁はHであり；X₂はVであり；X₃はWであり；X₄はDであり；X₅はRであり；X₆はSであり；X₇はRであり；X₈はDであり；X₉はHであり；X₁₀はヌルであり；X₁₁はYであり；X₁₂はVである。

40

【0164】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:47~58、184~194、306

50

、307、415～427、429～433、591、および603のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:591または603のアミノ酸配列を有するCDR-L3を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基L89～L97に対応する）CDR-L3配列が、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、591、および603のいずれか1つから選択されるCDR-L3配列と交換されている。

10

【0165】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:610またはSEQ ID NO:618のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L3を含む。

【0166】

いくつかの態様では、本明細書に記載される抗体（例えば抗BCMA抗体）またはその抗原結合性断片のV_L領域は、アミノ酸配列: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇（SEQ ID NO:356）を含む軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）を含むV_L領域であり、ここでX₁は、G、K、R、S、またはTであり；X₂は、A、G、またはSであり；X₃は、G、N、S、またはTであり；X₄は、G、K、N、Q、R、またはSであり；X₅は、Sまたはヌルであり；X₆は、D、N、V、またはヌルであり；X₇は、L、V、またはヌルであり；X₈は、H、S、Y、またはヌルであり；X₉は、S、T、またはヌルであり；X₁₀は、Sまたはヌルであり；X₁₁は、D、G、I、N、S、またはヌルであり；X₁₂は、D、E、G、K、I、N、またはヌルであり；X₁₃は、F、G、K、N、R、S、Y、またはヌルであり；X₁₄は、D、K、N、T、またはヌルであり；X₁₅は、A、D、G、L、N、S、T、またはYであり；X₁₆は、LまたはVであり；X₁₇は、A、H、N、Q、またはSである。いくつかの態様では、X₁はGであり；X₂はAであり；X₃はNであり；X₄はNであり；X₅はヌルであり；X₆はヌルであり；X₇はヌルであり；X₈はヌルであり；X₉はヌルであり；X₁₀はヌルであり；X₁₁はIであり；X₁₂はGであり；X₁₃はSであり；X₁₄はKであり；X₁₅はSであり；X₁₆はVであり；X₁₇はHである。

20

30

【0167】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、または601のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:607および614のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:589または601のアミノ酸配列を有するCDR-L1を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基L24～L34に対応する）CDR-L1配列が、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、または601のいずれか1つから選択されるCDR-L1配列と交換されている。

40

【0168】

50

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:589、601、607、または614のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1を含む。

【0169】

いくつかの態様では、本明細書において提供される抗体（例えば抗BCMA抗体）またはその抗原結合性断片のV_L領域は、X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇（SEQ ID NO:357）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）を含むV_L領域であり、ここで、X₁は、A、D、E、N、S、V、またはWであり；X₂は、A、D、N、S、またはVであり；X₃は、A、D、H、I、N、またはSであり；X₄は、D、K、N、Q、R、またはTであり；X₅は、L、R、またはVであり；X₆は、A、E、P、またはQであり；X₇は、A、D、S、またはTである。いくつかの態様では、X₁はDであり；X₂はDであり；X₃はDであり；X₄はDであり；X₅はRであり；X₆はPであり；X₇はSである。

【0170】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、および602のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:608および615のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むCDR-L2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:590またはSEQ ID NO:602のアミノ酸配列を有するCDR-L2を含む。そのような例のどれにおいても、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域配列を含み得、それに含まれる対応する（例えばKabatナンバリングによるアミノ酸残基L50～L56に対応する）CDR-L2配列が、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、および602のいずれか1つから選択されるCDR-L2配列と、またはSEQ ID NO:608および615のいずれかと交換されている。

【0171】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L2を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、SEQ ID NO:589、601、607、または614のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L2を含む。

【0172】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589または601のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-L1；Kabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590および602のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-L2；およびKabatナンバリング、Chothiaナンバリング、またはAbMナンバリングによるSEQ ID NO:47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、591および603のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列であるか、それを含む、CDR-L3、を含む。

【0173】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、KabatナンバリングによるCDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3を含む。いくつかの態様では、抗体ま

10

20

30

40

50

たはその抗原結合性断片のV_L領域は、ChothiaナンバリングによるCDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片のV_L領域は、AbMナンバリングによるCDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3を含む。

【0174】

本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片のいくつかの態様では、V_L領域は、以下から選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む：SEQ ID NO:26、37、および47のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:27、38、および48のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:28、39、および49のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:29、40、および50のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:30、39、および51のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:31、41、および52のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:32、42、および53のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:30、39、および54のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:33、43、および55のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:34、44、および56のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:35、45、および57のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:36、46、および58のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および184のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および185のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および186のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および187のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:175、180、および188のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および189のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:176、181、および190のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:177、182、および191のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:174、179、および192のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:178、183、および193のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:178、183、および194のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:30、399、および415のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:380、400、および416のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:33、43、および421のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:381、401、および417のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:382、402、および418のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:383、403、および419のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:384、39、および54のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:385、180、および58のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:175、180、および188のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:386、404、および420のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:387、405、および422のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:388、406、および423のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:388、407、および424のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:389、408、および425のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1

10

20

30

40

50

、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:390、183、および193のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:391、409、および426のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:392、40、および427のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:394、39、および429のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:395、411、および430のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:396、412、および431のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:396、412、および58のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:397、413、および432のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:398、414、および433のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:302、304、および306のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:303、305、および307のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:589、590、および591のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:607、608、および591のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；SEQ ID NO:614、615、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片のいくつかの態様では、V_L領域は、それぞれSEQ ID NO:589、590、および591；それぞれSEQ ID NO:607、608、および591；それぞれSEQ ID NO:601、602、および603；またはそれぞれSEQ ID NO:614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0175】

例えば、本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片は、以下から選択されるアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む：SEQ ID NO:26、37、および47；SEQ ID NO:27、38、および48；SEQ ID NO:28、39、および49；SEQ ID NO:29、40、および50；SEQ ID NO:30、39、および51；SEQ ID NO:31、41、および52；SEQ ID NO:32、42、および53；SEQ ID NO:30、39、および54；SEQ ID NO:33、43、および55；SEQ ID NO:34、44、および56；SEQ ID NO:35、45、および57；SEQ ID NO:36、46、および58；SEQ ID NO:174、179、および184；SEQ ID NO:174、179、および185；SEQ ID NO:174、179、および186；SEQ ID NO:174、179、および187；SEQ ID NO:175、180、および188；SEQ ID NO:174、179、および189；SEQ ID NO:176、181、および190；SEQ ID NO:177、182、および191；SEQ ID NO:174、179、および192；SEQ ID NO:178、183、および193；SEQ ID NO:178、183、および194；SEQ ID NO:30、399、および415；SEQ ID NO:380、400、および416；SEQ ID NO:33、43、および421；SEQ ID NO:381、401、および417；SEQ ID NO:382、402、および418；SEQ ID NO:383、403、および419；SEQ ID NO:384、39、および54；SEQ ID NO:385、180、および58；SEQ ID NO:175、180、および188；SEQ ID NO:386、404、および420；SEQ ID NO:387、405、および422；SEQ ID NO:388、406、および423；SEQ ID NO:388、407、および424；SEQ ID NO:389、408、および425；SEQ ID NO:390、183、および193；SEQ ID NO:391、409、および426；SEQ ID NO:392、40、および427；SEQ ID NO:394、39、および429；SEQ ID NO:395、411、および430；SEQ ID NO:396、412、および431；SEQ ID NO:396、412、および58；SEQ ID NO:397、413、および432；SEQ ID NO:398、414、および433；SEQ ID NO:589、590、および591；SEQ ID NO:607、608、および591；SEQ ID NO:601、602、および603；またはSEQ ID NO:614、615、および603。

【0176】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ、SEQ ID NO:116

～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれる、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。いくつかの態様では、抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:610またはSEQ ID NO:618から選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれる、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0177】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれSEQ ID NO:601、602、および603；またはそれぞれSEQ ID NO:614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む。

【0178】

本明細書において提供される抗体またはその抗原結合性断片のいくつかの態様では、V_L領域は、記載されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のいずれかを含み、かつSEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるフレームワーク領域（FR）1、FR2、FR3、および/またはFR4と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性をそれぞれ有するFR1、FR2、FR3および/またはFR4を含む。例えば、抗BCMA抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3、ならびにSEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるフレームワーク領域（例えば、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4）と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するフレームワーク領域（例えば、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4）を含み得る。いくつかの態様では、V_L領域は、SEQ ID NO:72～82、221～227、316、317、446～459、および461～466のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR1；SEQ ID NO:83～92、228～232、318、319、467～477、および479～482のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR2；SEQ ID NO:93～101、233～242、320、321、483～495、および497～501のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR3；および/またはSEQ ID NO:102～109、243～246、322、323、502～506および508のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むFR4から選択される、FR1、FR2、FR3、および/またはFR4を含む。いくつかの態様では、V_L領域は、SEQ ID NO:79のアミノ酸配列を含むFR1、SEQ ID NO:89のアミノ酸配列を含むFR2、SEQ ID NO:98のアミノ酸配列を含むFR3、および/またはSEQ ID NO:108のアミノ酸配列を含むFR4を含む。

【0179】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、SEQ ID NO:610またはSEQ ID NO:618のアミノ酸配列を含むV_L領域を含む。

【0180】

そのような配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一の配列を有する抗体も提供される。

【0181】

いくつかの態様では、抗体または断片のV_H領域が、SEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、抗体または断片のV_L領域が、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777

10

20

30

40

50

、および833～849のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0182】

そのような配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一の配列を有する抗体およびその抗原結合性断片も提供される。例えば、本明細書において提供されるのは、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域を含み、かつ/またはSEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、抗体または抗原結合性断片である。いくつかの態様では、抗体または抗原結合性断片は、SEQ ID NO:116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むV_L領域、およびSEQ ID NO:110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、および814～832のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含むV_H領域を含む。

10

【0183】

いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO:617、110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、772～774、または814～832のいずれかのV_H領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、それを含み；V_L領域は、SEQ ID NO:618、116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、または833～849のいずれかのV_L領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、それを含む。

20

【0184】

いくつかの態様では、V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:617および618の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および116の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:111および117の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および118の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および119の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および120の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および121の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および122の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および123の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および124の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および125の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:114および126の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:115および127の配列、またはそれと少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含み；V_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:247および257の配

30

40

50

50

40

50

、および814～832のいずれか1つから選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3を含み；それぞれ、SEQ ID NO:618、116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、および833～849のいずれか1つから選択されるV_L領域アミノ酸配列内にそれぞれ含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3を含む。

【0186】

任意の態様のいくつかでは、V_Hが、SEQ ID NO:617のV_H配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それらを含み；かつV_Lが、SEQ ID NO:618のV_L配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それらを含み；V_Hが、SEQ ID NO:256のV_H配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それらを含み；かつV_Lが、SEQ ID NO:267のV_L配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それらを含み；V_Hが、SEQ ID NO:519のV_H配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それらを含み；かつV_Lが、SEQ ID NO:535のV_L配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それらを含み；V_Hが、SEQ ID NO:115のV_H配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それらを含み；かつV_Lが、SEQ ID NO:536のV_L配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それらを含み；またはV_Hが、SEQ ID NO:609のV_H配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それらを含み；V_Lが、SEQ ID NO:610のV_L配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それらを含む。

任意の態様のいくつかでは、V_H領域が、SEQ ID NO:617のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:618のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:256のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:267のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:519のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:535のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:115のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:536のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；またはV_H領域が、SEQ ID NO:609のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:610のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0187】

いくつかの態様では、V_H領域は、(a) SEQ ID NO:593、611、1～3、140～144、288、289、294、295、507、532、596、または604のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-H1；(b) SEQ ID NO:594、612、4～6、145～148、290、291、296、297、372～374、513、551、597、または605のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-H2；および(c) SEQ ID NO:595、613、7～11、149～157、279～287、292、293、376～378、517、または606のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-H3、であるか、それらを含み、V_L領域は、(a) SEQ ID NO:601、614、26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、または607のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-L1；(b) SEQ ID NO:602、615、37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、または608のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-L2；および(c) SEQ ID NO:603、47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、または591のいずれか1つから選択される配列を含むCDR-L3、であるか、それらを含む。

【0188】

いくつかの態様では、V_H領域が、SEQ ID NO:593、594、および595の配列をそれぞ

50

50

含み；V_H領域が、SEQ ID NO:3、6、および376の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:389、408、および425の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:2、5、および157の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:390、183、および193の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:2、374、および9の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:391、409、および426の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:1、4、および7の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:392、40、および427の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:1、4、および7の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:394、39、および429の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:1、4、および7の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:395、411、および430の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:1、4、および7の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:28、39、および49の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:2、5、および10の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:396、412、および431の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:2、5、および10の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:397、413、および432の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:1、4、および7の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:398、414、および433の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:288、290、および292の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:302、304、および306の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:288、290、および292の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:302、304、および306の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:289、291、および293の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:303、305、および307の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；またはV_H領域が、SEQ ID NO:507、513、および517の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:589、590、および591の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0189】

いくつかの態様では、V_H領域が、SEQ ID NO:596、597、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。いくつかの態様では、V_H領域が、SEQ ID NO:598、599、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。いくつかの態様では

10

20

30

40

50

、V_H領域が、SEQ ID NO:611、612、および613の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、V_L領域が、SEQ ID NO:614、615、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0190】

いくつかの態様では、V_H領域は、SEQ ID NO:617、110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、772～774、または814～832のいずれかの配列であるか、それを含み；V_L領域は、SEQ ID NO:618、116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、775～777、または833～849のいずれかの配列であるか、それを含む。

【0191】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および116のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:111および117のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および118のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および119のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および120のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および121のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および122のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:110および123のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:112および124のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:113および125のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:114および126のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:115および127のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:247および257のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:248および258のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:249および259のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:250および260のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:251および261のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:252および262のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:253および263のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:254および264のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:255および265のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:256および266のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:256および267のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:518および534のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:519および535のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:115および536のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:520および264のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:521および537のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:522および538のアミノ酸配列を含む；抗体またはその抗原結合断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:523および539のアミノ酸配列を含む；抗体ま

10

20

30

40

50

50

それぞれSEQ ID NO:826および844のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:827および845のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:828および846のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:829および847のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:830および847のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:831および848のアミノ酸配列を含み；抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれSEQ ID NO:832および849のアミノ酸配列を含み、または上記のいずれかのV_HおよびV_Lと、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性などの、少なくとも90%の配列同一性を有する任意の抗体またはその抗原結合性断片を含む。

10

【0192】

例えば、そこで提供される抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:110および116；SEQ ID NO:111および117；SEQ ID NO:110および118；SEQ ID NO:110および119；SEQ ID NO:110および120；SEQ ID NO:110および121；SEQ ID NO:110および122；SEQ ID NO:110および123；SEQ ID NO:112および124；SEQ ID NO:113および125；SEQ ID NO:114および126；SEQ ID NO:115および127；SEQ ID NO:247および257；SEQ ID NO:248および258；SEQ ID NO:249および259；SEQ ID NO:250および260；SEQ ID NO:251および261；SEQ ID NO:252および262；SEQ ID NO:253および263；SEQ ID NO:254および264；SEQ ID NO:255および265；SEQ ID NO:256および266；SEQ ID NO:256および267；SEQ ID NO:518および534；SEQ ID NO:519および535；SEQ ID NO:115および536；SEQ ID NO:520および264；SEQ ID NO:521および537；SEQ ID NO:522および538；SEQ ID NO:523および539；SEQ ID NO:519および540；SEQ ID NO:524および541；SEQ ID NO:525および261；SEQ ID NO:526および542；SEQ ID NO:527および543；SEQ ID NO:528および544；SEQ ID NO:529および545；SEQ ID NO:528および546；SEQ ID NO:522および547；SEQ ID NO:256および548；SEQ ID NO:530および549；SEQ ID NO:531および550；SEQ ID NO:519および552；SEQ ID NO:110および553；SEQ ID NO:110および118；SEQ ID NO:533および554；SEQ ID NO:115および555；SEQ ID NO:524および556；SEQ ID NO:519および557、SEQ ID NO:324および326、SEQ ID NO:325および327、SEQ ID NO:609および610；SEQ ID NO:617および618；SEQ ID NO:772および775；SEQ ID NO:773および776；SEQ ID NO:774および777；SEQ ID NO:815および833；SEQ ID NO:816および834；SEQ ID NO:817および835；SEQ ID NO:818および836；SEQ ID NO:819および837；SEQ ID NO:820および838；SEQ ID NO:821および839；SEQ ID NO:822および840；SEQ ID NO:823および841；SEQ ID NO:824および842；SEQ ID NO:825および843；SEQ ID NO:826および844；SEQ ID NO:827および845；SEQ ID NO:828および846；SEQ ID NO:829および847；SEQ ID NO:830および847；SEQ ID NO:831および848；およびSEQ ID NO:832および849から選択されるアミノ酸配列、または上記のいずれかのV_HおよびV_Lと、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性などの、少なくとも90%の配列同一性を有する任意の抗体またはその抗原結合性断片、または上記のいずれかのV_HおよびV_LのV_H領域内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、およびV_L領域内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む任意の抗体またはその抗原結合性断片を含む。

20

30

40

【0193】

いくつかの態様では、そこで提供される抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、それぞれ、SEQ ID NO:617および618；SEQ ID NO:256および267；SEQ ID NO:519および535；SEQ ID NO:115および536；またはSEQ ID NO:609および610から選択されるアミノ酸配列；または上記のいずれかのV_HおよびV_Lと、少なくとも90%

50

、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性などの、少なくとも90%の配列同一性を有する任意の抗体またはその抗原結合性断片、または上記のいずれかのV_HおよびV_LのV_H領域内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、およびV_L領域内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む任意の抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0194】

いくつかの態様では、そこで提供される抗体またはその抗原結合性断片のV_H領域およびV_L領域は、SEQ ID NO:617および618から選択されるアミノ酸配列、または上記のV_HおよびV_Lのいずれかと、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性などの、少なくとも90%の配列同一性を有する任意の抗体またはその抗原結合性断片、または上記のいずれかのV_HおよびV_LのV_H領域内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3、およびV_L領域内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む任意の抗体またはその抗原結合性断片、を含む。

【0195】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、単鎖可変断片(scFv)またはダイアボディまたは単ドメイン抗体(sdAb)などの、単鎖抗体断片である。いくつかの態様では、抗体または抗原結合性断片は、V_H領域だけを含む単ドメイン抗体である。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、重鎖可変(V_H)領域および軽鎖可変(V_L)領域を含むscFvである。いくつかの態様では、単鎖抗体断片(例えばscFv)は、2つの抗体ドメインまたは領域(例えば重鎖可変(V_H)領域および軽鎖可変(V_L)領域)を連結する1つまたは複数のリンカーを含む。リンカーは、典型的には、ペプチドリンカー、例えばフレキシブルおよび/または可溶性ペプチドリンカーである。リンカーとしては、グリシンおよびセリンおよび/または場合によってはスレオニンが豊富なリンカーがある。いくつかの態様では、リンカーは、リジンおよび/またはグルタミン酸などの荷電残基をさらに含んでおり、それによって可溶性が向上し得る。いくつかの態様では、リンカーは、1つまたは複数のプロリンをさらに含む。

【0196】

したがって、提供される抗BCMA抗体としては、scFvおよびダイアボディなどの単鎖抗体断片、特にヒト単鎖抗体断片が挙げられ、典型的には、2つの抗体ドメインまたは領域(例えばV_H領域およびV_L領域)を連結するリンカーを含んでいる。リンカーは、典型的には、ペプチドリンカーであり、例えばグリシンおよびセリンが豊富な、例えばフレキシブルおよび/または可溶性ペプチドリンカーである。

【0197】

いくつかの局面では、グリシンおよびセリン(および/またはスレオニン)が豊富なリンカーは、そのようなアミノ酸を少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%含む。いくつかの態様では、リンカーは、少なくともまたは少なくとも約、50%、55%、60%、70%、または75%のグリシン、セリン、および/またはスレオニンを含む。いくつかの態様では、リンカーは、実質的に完全にグリシン、セリン、および/またはスレオニンで構成される。リンカーの長さは、概して約5~約50アミノ酸長であり、典型的には、10または約10~30または約30、例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30アミノ酸長であり、いくつかの例では10~25アミノ酸長である。例示的なリンカーは、さまざまな数の配列GGGGS (4GS; SEQ ID NO:359) 又は GGGS (3GS; SEQ ID NO:360)

のリピート、例えばそのような配列の2、3、4から5リピートを有するリンカーを含む。例示的なリンカーとしては、SEQ ID NO:361 (GGGSGGGSGGGGS)

の配列を有する、または該配列からなるリンカーが挙げられる。例示的なリンカーとして

は、さらに、

SEQ ID

NO:362 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG)

の配列を有する、または該配列からなるリンカーが挙げられる。例示的なリンカーとしては、さらに、

SEQ ID NO:778 (SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA)

の配列を有する、または該配列からなるリンカーが挙げられる。

【0198】

したがって、いくつかの態様では、提供される態様は、SEQ ID NO:361のリンカーなどの、

GGGS (SEQ ID NO: 360) 又は

GGGGS (SEQ ID NO: 359)

10

のリピートを有するリンカーを含めた、グリシン/セリンが豊富なリンカーなどの前述のリンカーの1つまたは複数を含む単鎖抗体断片、例えばscFvを含む。

【0199】

いくつかの態様では、リンカーは、SEQ ID NO:361の配列を含むアミノ酸配列を有する。断片、例えばscFvは、V_H領域またはその一部分を含み得、続いてリンカー、続いてV_L領域またはその一部分を含み得る。断片、例えばscFvは、V_L領域またはその一部分を含み得、続いてリンカー、続いてV_H領域またはその一部分を含み得る。

20

【0200】

いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:478、128~139、268~278、329、442、558~576、578~583、585、または769~771のいずれか1つから選択される配列、またはSEQ ID NO:478、128~139、268~278、329、442、558~576、578~583、585、または769~771のいずれか1つから選択される配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0201】

いくつかの局面では、本明細書において提供されるscFvは、SEQ ID NO:128~139、268~278、328、329、442、478、558~576、578~583、585、586、および769~771のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:128~139、268~278、328、329、442、478、558~576、578~583、585、586、および769~771のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0202】

例えば、本明細書において提供されるscFvは、SEQ ID NO:128、129、130、132、133、136、137、269、273、274、275、276、277、278、328、329、442、478、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、585、586、769、770、771、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、または813のいずれかから選択されるアミノ酸配列を含むか、SEQ ID NO:128、129、130、132、133、136、137、269、273、274、275、276、277、278、328、329、442、478、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、585、58

40

50

6、769、770、771、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、または813のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列と、少なくともまたは少なくとも約、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。

【0203】

表2は、提供されるBCMA結合性受容体、例えば抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)に含まれる、抗体または抗原結合性断片などの例示的な抗原結合ドメインの配列番号(SEQ ID NO)を提供している。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体は、以下の表2の各行にリストされる(Kabatナンバリングによる)配列番号のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3配列を含むV_H領域、ならびにCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3配列を含むV_L領域を含む、BCMA結合性抗体またはその断片を含む。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体は、以下の表2の各行にリストされる配列番号のV_H領域配列およびV_L領域配列を含むBCMA結合性抗体もしくはその断片、または以下の表2の各行にリストされる配列番号のV_H領域配列およびV_L領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV_HおよびV_L領域アミノ酸配列を含む抗体を含む。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体は、以下の表2の各行にリストされる配列番号のV_H領域配列およびV_L領域配列を含む、BCMA結合性抗体またはその断片を含む。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体は、以下の表2の各行にリストされる配列番号のscFv配列を含むBCMA結合性抗体もしくはその断片、または以下の表2の各行にリストされる配列番号のscFv配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するscFvアミノ酸配列を含む抗体を含む。いくつかの態様では、BCMA結合性受容体は、以下の表2の各行にリストされる配列番号のscFv配列を含むBCMA結合性抗体またはその断片を含む。

【0204】

(表2) 例示的な抗原結合ドメインの配列識別子(SEQ ID NO)

抗原結合ドメイン	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V _H	V _L	scFv
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132
BCMA-6	1	4	7	31	41	52	110	121	133
BCMA-7	1	4	7	32	42	53	110	122	134
BCMA-8	1	4	7	30	39	54	110	123	135
BCMA-9	2	5	9	33	43	55	112	124	136
BCMA-10	2	5	10	34	44	56	113	125	137
BCMA-11	3	6	11	35	45	57	114	126	138
BCMA-12	2	5	10	36	46	58	115	127	139
BCMA-13	140	145	149	174	179	184	247	257	268

10

20

30

40

50

抗原結合 ドメイン	CDR- H1	CDR- H2	CDR- H3	CDR- L1	CDR- L2	CDR- L3	V _H	V _L	scFv
BCMA-14	141	145	149	174	179	185	248	258	269
BCMA-15	141	145	150	174	179	186	249	259	270
BCMA-16	142	146	151	174	179	187	250	260	271
BCMA-17	2	5	152	175	180	188	251	261	272
BCMA-18	143	147	153	174	179	189	252	262	273
BCMA-19	144	148	154	176	181	190	253	263	274
BCMA-20	3	6	155	177	182	191	254	264	275
BCMA-21	2	5	156	174	179	192	255	265	276
BCMA-22	2	5	157	178	183	193	256	266	277
BCMA-23	2	5	157	178	183	194	256	267	278
BCMA-24	2	6	376	30	399	415	518	534	558
BCMA-25	1	4	7	380	400	416	519	535	559
BCMA-26	2	5	10	33	43	421	115	536	560
BCMA-27	3	6	155	177	182	191	520	264	561
BCMA-28	3	372	376	381	401	417	521	537	562
BCMA-29	3	6	376	382	402	418	522	538	563
BCMA-30	3	6	377	383	403	419	523	539	564
BCMA-31	1	4	7	384	39	54	519	540	565
BCMA-32	2	5	10	385	180	58	524	541	566
BCMA-33	2	373	152	175	180	188	525	261	567
BCMA-34	3	6	11	386	404	420	526	542	568
BCMA-35	2	5	378	33	43	421	527	543	569
BCMA-36	2	5	9	387	405	422	528	544	570
BCMA-37	2	5	9	388	406	423	529	545	571
BCMA-38	2	5	9	388	407	424	528	546	572
BCMA-39	3	6	376	389	408	425	522	547	573
BCMA-40	2	5	157	390	183	193	256	548	574
BCMA-41	2	374	9	391	409	426	530	549	575
BCMA-42	1	4	7	392	40	427	531	550	576
BCMA-44	1	4	7	394	39	429	519	552	578
BCMA-45	1	4	7	395	411	430	110	553	579
BCMA-46	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-47	2	5	10	396	412	431	533	554	580
BCMA-48	2	5	10	396	412	58	115	555	581
BCMA-49	2	5	10	397	413	432	524	556	582
BCMA-51	1	4	7	398	414	433	519	557	583
BCMA-52	507	513	517	589	590	591	609	610	442
BCMA-55	593	594	595	601	602	603	617	618	478
BCMA-C1, VH- VL	288	290	292	302	304	306	324	326	585
BCMA-C1, VL- VH	288	290	292	302	304	306	324	326	328
BCMA-C2, VH- VL	289	291	293	303	305	307	325	327	329
BCMA-C2, VL- VH	289	291	293	303	305	307	325	327	586
BCMA-D1							772	775	769
BCMA-D2							773	776	770

10

20

30

40

50

抗原結合 ドメイン	CDR- H1	CDR- H2	CDR- H3	CDR- L1	CDR- L2	CDR- L3	V _H	V _L	scFv
BCMA-D3							774	777	771
BCMA-D4							814		
BCMA-D5							815	833	781
BCMA-D6							816	834	782
BCMA-D7							816	834	783
BCMA-D8							817	835	784
BCMA-D9							817	835	785
BCMA-D10							818	836	786
BCMA-D11							818	836	787
BCMA-D12							819	837	788
BCMA-D13							819	837	789
BCMA-D14							820	838	790
BCMA-D15							820	838	791
BCMA-D16							821	839	792
BCMA-D17							821	839	793
BCMA-D18							822	840	794
BCMA-D19							822	840	795
BCMA-D20							823	841	796
BCMA-D21							823	841	797
BCMA-D22							824	842	798
BCMA-D23							824	842	799
BCMA-D24							824	842	800
BCMA-D25							825	843	801
BCMA-D26							826	844	802
BCMA-D27							827	845	803
BCMA-D28							828	846	804
BCMA-D29									805
BCMA-D30							829	847	806
BCMA-D31							830	847	807
BCMA-D32							831	848	808
BCMA-D33							832	849	809
BCMA-D34									810
BCMA-D35							832	849	811
BCMA-D36							831	848	812
BCMA-D37									813

【 0 2 0 5 】

提供されるCARにおける抗体、例えば抗原結合性断片としては、ヒト抗体がある。提供されるヒト抗BCMA抗体、例えば抗原結合性断片のいくつかの態様では、ヒト抗体が、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによりコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する部分、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Dセグメントによりコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する部分、および/または生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Jセグメントによりコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する部分を含むV_H領域を含み；かつ/または生殖系列ヌクレオチドヒトカッパまたはラムダ鎖Vセグメントによりコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する部分、および/または生殖系列ヌクレオチドヒトカッパまたはラムダ鎖Jセグメントによりコードされるアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する部分を含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、V_H領域の一部は、CDR-H1、CDR-H2、および/またはCDR-H3に対応する。いく

つかの態様では、 V_H 領域の一部分は、フレームワーク領域1 (FR1)、FR2、FR2および/またはFR4に対応する。いくつかの態様では、 V_L 領域の一部分は、CDR-L1、CDR-L2、および/またはCDR-L3に対応する。いくつかの態様では、 V_L 領域の一部分は、FR1、FR2、FR2および/またはFR4に対応する。

【0206】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H1領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-H1を含む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H1領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-H1を含む。

10

【0207】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H2領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-H2を含む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H2領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-H2を含む。

20

【0208】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメント、DセグメントおよびJセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H3領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-H3を含む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト重鎖Vセグメント、DセグメントおよびJセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-H3領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-H3を含む。

【0209】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L1領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-L1を含む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L1領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-L1を含む。

30

【0210】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖VセグメントおよびJセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L2領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-L2を含む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖Vセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L2領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-L2を含む。

40

【0211】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖VセグメントおよびJセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L3領域のアミノ酸配列との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するCDR-L3を含

50

む。例えば、いくつかの態様におけるヒト抗体は、生殖系列ヌクレオチドヒト軽鎖VセグメントおよびJセグメントによってコードされる配列内の対応するCDR-L3領域と比較して100%同一であるか、またはアミノ酸の違いが1個以下、2個以下もしくは3個以下である配列を有するCDR-L3を含む。

【0212】

いくつかの態様において、ヒト抗体（例えば、抗原結合断片）は、ヒト生殖系列遺伝子セグメント配列を含むフレームワーク領域を含む。例えば、いくつかの態様において、ヒト抗体は、フレームワーク領域、例えばFR1、FR2、FR3およびFR4が、ヒト生殖系列抗体セグメント、例えばVセグメントおよび/またはJセグメントによってコードされるフレームワーク領域との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するV_H領域を含む。いくつかの態様において、ヒト抗体は、フレームワーク領域、例えばFR1、FR2、FR3およびFR4が、ヒト生殖系列抗体セグメント、例えばVセグメントおよび/またはJセグメントによってコードされるフレームワーク領域との少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の配列同一性を有するV_L領域を含む。例えば、いくつかのかかる態様において、V_H領域および/またはV_L領域内に含まれるフレームワーク領域配列は、ヒト生殖系列抗体セグメントによってコードされるフレームワーク領域配列と比べて10個以下のアミノ酸、例えば9個以下、8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下または1個以下のアミノ酸が異なる。

【0213】

いくつかの態様において、参照抗体は、国際特許出願公開番号WO 2010/104949に記載されているマウス抗BCMA scFvであってもよい。

【0214】

抗体（例えば、抗原結合断片）は、免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部分、例えば1つまたは複数の定常領域ドメインを含み得る。いくつかの態様において、定常領域は、軽鎖定常領域および/または重鎖定常領域1（CH1）を含む。いくつかの態様において、抗体は、CH2および/またはCH3ドメイン、例えばFc領域を含む。いくつかの態様において、Fc領域はヒトIgG、例えばIgG1またはIgG4のFc領域である。

【0215】

2. スペーサー

いくつかの態様では、本明細書において提供される抗体（例えば抗原結合性断片）を含むCARなどの組換え受容体は、スペーサーまたはスペーサー領域をさらに含む。スペーサーは、典型的にはポリペプチドスペーサーであり、概して、CAR内で該CARの抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に位置する。いくつかの局面では、スペーサーは、免疫グロブリン定常領域またはそのバリエーションもしくは改変バージョンの少なくとも一部分、例えば免疫グロブリンのヒンジ領域、例えばIgGヒンジ領域、例えばIgG4もしくはIgG4由来のヒンジ領域、および/またはCH1/CLおよび/またはFc領域であっても、またはそれを含んでいてもよい。いくつかの態様では、定常領域またはその1つもしくは複数の部分は、ヒトIgGの、例えばヒトIgG4またはIgG1またはIgG2のものなどである。概して、スペーサー、例えば定常領域の一部分は、抗原認識構成要素（例えばscFv）と膜貫通ドメインとの間で、スペーサー領域の役割を果たす。いくつかの態様では、スペーサーの長さおよび/または組成物は、CARとその標的との特定の相互作用の特徴を最適化または促進するように設計され；いくつかの局面では、CARを発現する細胞と、CARの標的を発現する細胞との生物物理学的シナプス距離を、該CARが該標的を発現する細胞上の標的に結合する間またはその後最適化するように設計され；いくつかの局面では、該標的を発現する細胞は、BCMA発現性腫瘍細胞である。いくつかの態様では、CARはT細胞により発現され、スペーサーの長さは、T細胞の活性化に適合した長さ、またはCAR T細胞の性能を最適化する長さである。いくつかの態様では、スペーサーは、組換え受容体、例えばCARの、リガンド結合性ドメインと膜貫通ドメインとの間に位置するスペーサー領域である。いくつか

の態様では、スパーサー領域は、組換え受容体、例えばCARの、リガンド結合性ドメインと膜貫通ドメインとの間に位置する領域である。

【0216】

いくつかの態様では、スパーサーは、当該スパーサーが存在しない場合および/または異なるスパーサー（例えば、長さだけが異なるスパーサー）が存在する場合と比較して高い細胞応答性を抗原結合後に提供する長さであり得る。いくつかの態様では、スパーサーの長さは、少なくとも100アミノ酸長、例えば、少なくとも110、125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、または250アミノ酸長である。いくつかの例では、スパーサーの長さは、12もしくは約12アミノ酸長であるか、12アミノ酸長以下である。例示的なスパーサーとしては、少なくとも、約10～300アミノ酸、約10～200アミノ酸、約50～175アミノ酸、約50～150アミノ酸、約10～125アミノ酸、約50～100アミノ酸、約100～300アミノ酸、約100～250アミノ酸、約125～250アミノ酸、または約200～250アミノ酸を有するスパーサーが挙げられ、列挙した範囲のどの端点の間の整数も含まれる。いくつかの態様では、スパーサーまたはスパーサー領域の長さは、少なくとも約12アミノ酸長、少なくとも約119アミノ酸長もしくはそれ未満、少なくとも約125アミノ酸長、少なくとも約200アミノ酸長、または少なくとも約220アミノ酸長、または少なくとも約225アミノ酸長である。

【0217】

いくつかの態様では、スパーサーは、125～300アミノ酸長、125～250アミノ酸長、125～230アミノ酸長、125～200アミノ酸長、125～180アミノ酸長、125～150アミノ酸長、150～300アミノ酸長、150～250アミノ酸長、150～230アミノ酸長、150～200アミノ酸長、150～180アミノ酸長、180～300アミノ酸長、180～250アミノ酸長、180～230アミノ酸長、180～200アミノ酸長、200～300アミノ酸長、200～250アミノ酸長、200～230アミノ酸長、230～300アミノ酸長、230～250アミノ酸長、または250～300アミノ酸長の、長さを有する。いくつかの態様では、スパーサーの長さは、少なくとももしくは少なくとも約、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228、もしくは229アミノ酸長、または当該アミノ酸長もしくは概ね当該アミノ酸長、またはそれらのうちの任意の値の間の長さである。

【0218】

例示的なスパーサーとしては、免疫グロブリン定常領域の一部分（例えばIgヒンジ、例えばIgGヒンジドメイン）を含むスパーサーが挙げられる。いくつかの局面では、スパーサーは、IgGヒンジのみ、 C_H2 および C_H3 ドメインの1つまたは複数に連結されたIgGヒンジ、または C_H3 ドメインに連結されたIgGヒンジを含む。いくつかの態様では、IgGヒンジ、 C_H2 、および/または C_H3 は、全部または一部分がIgG4またはIgG2に由来してもよい。いくつかの態様では、スパーサーは、IgG4、IgG2、ならびに/またはIgG2およびIgG4に由来する、ヒンジ、 C_H2 、および/または C_H3 配列のうちの1つまたは複数を含む、キメラポリペプチドであってもよい。いくつかの態様では、ヒンジ領域は、IgG4ヒンジ領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2ヒンジ領域の全部もしくは一部分を含み、ここでIgG4ヒンジ領域はヒトIgG4ヒンジ領域であってもよく、IgG2ヒンジ領域はヒトIgG2ヒンジ領域であってもよく； C_H2 領域は、IgG4 C_H2 領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 C_H2 領域の全部もしくは一部分を含み、ここでIgG4 C_H2 領域はヒトIgG4 C_H2 領域であってもよく、IgG2 C_H2 領域はヒトIgG2 C_H2 領域であってもよく；かつ/または C_H3 領域は、IgG4 C_H3 領域の全部もしくは一部分および/またはIgG2 C_H3 領域の全部もしくは一部分を含み、ここでIgG4 C_H3 領域はヒトIgG4 C_H3 領域であってもよく、IgG2 C_H3 領域はヒトIgG2 C_H3 領域であってもよい。いくつかの態様では、ヒンジ、 C_H2 、および C_H3 は、IgG4に由来する、ヒンジ領域、 C_H2 、および C_H3 の各々の全部または一部分を含む。いくつかの態様では、ヒンジ領域は、キメラヒンジ領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2に由来するヒンジ領域を含み； C_H2 領域は、キメラ C_H2 領域であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2に由来する C_H2 領域を含み；かつ/または C_H3 領域は、キメラ C_H3 領域

10

20

30

40

50

であり、かつヒトIgG4およびヒトIgG2に由来するC_H3領域を含む。いくつかの態様では、スペーサーは、IgG4/2キメラヒンジ；またはヒトIgG4ヒンジ領域と比較して少なくとも1つのアミノ酸置換を含む改変IgG4ヒンジ；ヒトIgG2/4キメラC_H2領域；およびヒトIgG4 C_H3領域を含む。

【0219】

いくつかの態様では、スペーサーは、全部または一部分がIgG4および/またはIgG2に由来し得、また、1つまたは複数のドメインにおいて1つまたは複数の単アミノ酸変異などの変異を含み得る。いくつかの例では、アミノ酸改変は、IgG4のヒンジ領域におけるプロリン（P）のセリン（S）による置換である。いくつかの態様では、アミノ酸改変は、SEQ ID NO:750の全長IgG4 Fc配列のC_H2領域における位置177でのN177Qの変異、またはSEQ ID NO:749の全長IgG2 Fc配列のC_H2領域における位置176でのN176Qなどの、グルタミン（Q）のアスパラギン（N）での置換によるグリコシル化不均一性の低下である。いくつかの態様では、スペーサーは、IgG4/2キメラヒンジまたは改変IgG4ヒンジ；IgG2/4キメラC_H2領域；およびIgG4 C_H3領域であるか、それらを含み、長さは約228アミノ酸であってもよく；またはSEQ ID NO:649のスペーサーであるか、それを含む。いくつかの態様では、スペーサーは、コドン発現のために、および/または隠れたスプライス部位などのスプライス部位を排除するために最適化されているポリヌクレオチドによりコードされているアミノ酸配列

```
ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLEFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 649)
```

を含む。いくつかの態様では、スペーサーのコード配列は、SEQ ID NO:622の核酸配列を含む。いくつかの態様では、スペーサーのコード配列は、SEQ ID NO:855または856の核酸配列を含む。

【0220】

さらなる例示的なスペーサーとしては、限定ではないが、Hudecek et al., (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153, Hudecek et al., (2015) Cancer Immunol. Res., 3 (2): 125-135、または国際特許出願公報WO 2014031687に記載されるものが挙げられる。いくつかの態様では、スペーサーのヌクレオチド配列は、発現後のRNA不均一性を低下させるように最適化される。いくつかの態様では、スペーサーのヌクレオチド配列は、隠れたスプライス部位を減らすか、スプライス部位でのスプライシング事象の尤度を減らすように最適化される。

【0221】

いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:363のアミノ酸配列を有しており、SEQ ID NO:364のポリヌクレオチド配列によりコードされている。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:365のアミノ酸配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:366のアミノ酸配列を有する。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:630のアミノ酸配列を有しており、SEQ ID NO:629のポリヌクレオチド配列によりコードされている。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:649のアミノ酸配列を有し、SEQ ID NO: 621、622、855、もしくは856のポリヌクレオチド配列、またはSEQ ID NO: 621、622、855、もしくは856と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれより高い配列同一性を示すポリヌクレオチドによりコードされている。いくつかの態様では、スペーサーは、SEQ ID NO:649と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を有し、任意でコドン使用のためおよび/またはRNA不均一性の低下のために最適化されているポリヌクレオチドによりコー

ドされている。

【0222】

いくつかの態様では、スパーサーは、SEQ ID NO:622のヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列であるか、それを含む。

【0223】

3. 膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達構成要素

抗原認識構成要素は概して、シグナル伝達構成要素、例えばCARの場合はTCR複合体などの抗原受容体複合体を通じての刺激および/もしくは活性化を模倣するシグナル伝達構成要素、ならびに/または別の細胞表面受容体を介するシグナルを含む、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達領域に連結されている。したがって、いくつかの態様では、BCMA結合分子（例えば、抗体またはその抗原結合性断片）は、本明細書に記載される膜貫通ドメインなどの1つまたは複数の膜貫通ドメイン、および本明細書に記載される細胞内シグナル伝達領域またはドメインなどの1つまたは複数の細胞内構成要素を含む細胞内シグナル伝達領域またはドメインに連結されている。いくつかの態様では、膜貫通ドメインを細胞外ドメインと融合させている。一態様では、受容体、例えばCAR内のドメインの1つと本来結合している膜貫通ドメインが用いられる。場合によっては、膜貫通ドメインは、そのようなドメインが同じまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合しないように選択されるか、アミノ酸置換により改変されており、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用が最小限化されている。

【0224】

膜貫通ドメインは、いくつかの態様では、天然または合成のソースに由来する。ソースが天然の場合、ドメインは、いくつかの局面では、任意の膜結合型または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通ドメインとしては、T細胞受容体の α 、 β 、もしくは ζ 鎖、CD3 ϵ 、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、および/またはCD154に由来する（すなわち少なくともこれらの膜貫通ドメインを含む）ものが挙げられる。例えば、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:623またはSEQ ID NO:688の核酸配列によりコードされる、SEQ ID NO:624のアミノ酸配列を含む、CD28膜貫通ドメインであり得る。あるいは膜貫通ドメインは、いくつかの態様では、合成である。いくつかの局面では、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの主に疎水性の残基を含む。いくつかの局面では、フェニルアラニンとトリプトファンとバリンとのトリプレットが、合成の膜貫通ドメインの各端に見られる。いくつかの態様では、連結は、リンカー、スパーサー、および/または膜貫通ドメインによる。

【0225】

細胞内シグナル伝達領域またはドメインとしては、天然抗原受容体を通じてのシグナル、共刺激受容体と組み合わせたそのような受容体を通じてのシグナル、および/または共刺激受容体のみを通じてのシグナルを模倣する、またはそれらに近いものがある。いくつかの態様では、短いオリゴまたはポリペプチドリリンカー、例えば、2~10アミノ酸長さの、グリシンおよびセリンを含むリンカーなどの、例えばグリシン-セリンのダブレットのリンカーが存在しており、CARの膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に連結を形成している。

【0226】

受容体、例えばCARは、概して、少なくとも1つの細胞内シグナル伝達構成要素を含む細胞内シグナル伝達領域を含む。いくつかの態様では、受容体は、T細胞の活性化および細胞傷害性を媒介するTCR CD3鎖などのTCR複合体の細胞内構成要素またはシグナル伝達ドメイン、例えばCD3 ζ 鎖を含む。したがって、いくつかの局面では、BCMA結合性抗体は、1つまたは複数の細胞シグナル伝達モジュールに連結されている。いくつかの態様では、細胞シグナル伝達モジュールは、CD3膜貫通ドメイン、CD3細胞内シグナル伝達ドメイン、および/または他のCD膜貫通ドメインを含む。いくつかの態様では、受容体、例えばCARは、Fc受容体 γ 、CD8、CD4、CD25、またはCD16などの、1つまたは複数のさらなる分子の一部をさらに含む。例えば、いくつかの局面では、CARは、CD3- ζ （CD3 ζ

10

20

30

40

50

）またはFc受容体 γ とCD8、CD4、CD25、またはCD16とのキメラ分子を含む。

【0227】

いくつかの態様では、CARが連結すると、または連結後、CARの細胞質ドメインまたは細胞内シグナル伝達ドメインが、免疫細胞、例えばCARを発現するように改変されたT細胞の少なくとも1つの正常なエフェクター機能または応答を刺激し、かつ/または活性化する。例えば、一部の文脈では、CARは、細胞溶解活性またはT-ヘルパー活性などのT細胞の機能、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌を誘発する。いくつかの態様では、エフェクター機能シグナルを伝達するのであれば、インタクトな免疫刺激鎖の代わりに、例えば抗原受容体構成要素または共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインの短縮された (truncated) 部分が用いられる。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、T細胞受容体 (TCR) の細胞質配列を含んでおり、またいくつかの局面では、天然の文脈において抗原受容体との結合後にそのような受容体と共作用してシグナル伝達を開始する共受容体の細胞質配列、および/またはそのような分子の任意の誘導体もしくはバリエーション、および/または同じ機能的能力を有する任意の合成配列を含んでいる。

10

【0228】

天然のTCRの文脈では、完全な活性化は概して、TCRを通じてのシグナル伝達のみならず、共刺激シグナルも必要とする。したがって、いくつかの態様では、完全な活性化を促進するために、二次または共刺激シグナルを発生させる構成要素も、CARに含まれる。他の態様では、CARは、共刺激シグナルを発生させる構成要素を含まない。いくつかの局面では、同じ細胞内でさらなるCARを発現させて、二次または共刺激シグナルを発生させる構成要素を提供する。

20

【0229】

T細胞の活性化は、いくつかの局面では、TCRを通じて抗原依存性の一次活性化を開始させる配列 (一次細胞質シグナル伝達配列) と、抗原非依存的に作用して二次または共刺激シグナルを提供する配列 (二次細胞質シグナル伝達配列) の、2つのクラスの細胞質シグナル伝達配列に媒介される、と記載される。いくつかの局面では、CARは、そのような細胞質シグナル伝達配列の一方または両方を含む。

【0230】

いくつかの局面では、CARは、TCR複合体の一次刺激および/または活性化を調節する一次細胞質シグナル伝達配列を含む。刺激的に作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、免疫受容体チロシン活性化モチーフまたはITAMとして公知のシグナル伝達モチーフを含み得る。一次細胞質シグナル伝達配列を含むITAMの例としては、TCRまたはCD3 ζ 、FcR γ 、CD3 γ 、CD3 δ 、およびCD3 ϵ に由来するものが挙げられる。いくつかの態様では、CARにおける細胞内シグナル伝達領域またはドメインは、CD3 ζ に由来する細胞質シグナル伝達ドメイン、その一部分、または配列を含む。いくつかの態様では、CD3 ζ は、SEQ ID NO:627またはSEQ ID NO:652の核酸配列によりコードされる、SEQ ID NO:628のアミノ酸配列を含む。

30

【0231】

いくつかの態様では、CARは、T細胞共刺激分子などの共刺激分子のシグナル伝達ドメイン (例えば細胞内または細胞質シグナル伝達ドメイン) および/または膜貫通部分を含む。例示的な共刺激分子としては、CD28、4-1BB、OX40、DAP10、およびICOSが挙げられる。例えば、共刺激分子は、4-1BBに由来する場合があります、SEQ ID NO:625またはSEQ ID NO:681のヌクレオチド配列によりコードされる、SEQ ID NO:626のアミノ酸配列を含む場合がある。いくつかの局面では、同じCARが、刺激構成要素または活性化構成要素 (例えば細胞質シグナル伝達配列) および共刺激構成要素の両方を含む。

40

【0232】

いくつかの態様では、刺激構成要素または活性化構成要素が一つのCAR内に含まれるが、共刺激構成要素は別の抗原を認識する別のCARにより提供される。いくつかの態様では、CARとしては、活性化または刺激性CAR、および共刺激性CARが挙げられ、どちらも同じ細胞表面に発現する (WO 2014/055668を参照)。いくつかの局面では、BCMAを標

50

的とするCARは、刺激性CARまたは活性化CARであり；他の局面では、共刺激性CARである。いくつかの態様では、細胞は、BCMA以外の抗原を認識するCAR（iCAR, Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5 (215) December, 2013）を参照）などの阻害性CARをさらに含み、それによって、阻害性CARがそのリガンドに結合することにより、BCMAを標的とするCARを通じて送達される刺激シグナルまたは活性化シグナルが減衰または阻害されて、例えばオフターゲットの効果が低減する。

【0233】

特定の態様では、細胞内シグナル伝達領域は、CD3（例えばCD3- ζ ）細胞内ドメインに連結されたCD28膜貫通およびシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3 ζ 細胞内ドメインに連結された、キメラのCD28およびCD137（4-1BB, TNFRSF9）共刺激ドメインを含む。

【0234】

いくつかの態様では、CARは、細胞質部分に、1つまたは複数の、例えば2つ以上の、共刺激ドメインおよび刺激ドメインまたは活性化ドメイン、例えば一次活性化ドメインを含む。例示的なCARは、CD3- ζ 、CD28、および4-1BBの細胞内構成要素を含む。

【0235】

いくつかの態様では、提供されるキメラ抗原受容体が、（a）B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン、例えば本明細書に記載される任意の抗原結合ドメイン；（b）少なくとも125アミノ酸長さのスペーサー；（c）膜貫通ドメイン；および（d）細胞内シグナル伝達領域を含む。いくつかの態様では、それぞれSEQ ID NO:617および618のアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO:617および618と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_H領域およびV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、SEQ ID NO:617のV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それを含むV_H領域；ならびにSEQ ID NO:618のV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それを含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、それぞれSEQ ID NO:593、594、および595を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO:601、602、および603を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、それぞれSEQ ID NO:596、597、および595を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO:601、602、および603を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、それぞれSEQ ID NO:598、599、および595を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO:601、602、および603を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、それぞれSEQ ID NO:611、612、および613を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにそれぞれSEQ ID NO:614、615、および603を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、SEQ ID NO:617のアミノ酸配列であるか、それを含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618のアミノ酸配列であるか、それを含むV_L領域を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、SEQ ID NO:478のアミノ酸配列を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は、刺激性細胞質シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、刺激性細胞質シグナル伝達ドメインは、T細胞において一次活性化シグナルを誘発することができ、T細胞受容体（TCR）構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む。いくつかの態様では、刺激性細胞質シグナル伝達ドメインは、CD3- ζ （CD3 ζ ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメイン、またはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、それを含む。いくつかの態様では、刺激性細胞質ドメインは、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。いくつかの態様では、刺激性細胞質ドメインは、SEQ ID NO:628

10

20

30

40

50

の配列、またはSEQ ID NO:628と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、それを含む。いくつかの態様では、刺激性細胞質ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO:627の配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である。他の態様では、刺激性細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸は、SEQ ID NO:652の配列であるか、それを含む。いくつかの態様では、細胞内シグナル伝達領域は、共刺激シグナル伝達領域をさらに含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。他の態様では、共刺激シグナル伝達領域は、SEQ ID NO:626の配列、またはSEQ ID NO:626の配列と少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、それを含む。いくつかの態様では、共刺激領域をコードする核酸は、SEQ ID NO:625の配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域をコードする核酸は、SEQ ID NO:681の配列を含む。いくつかの態様では、共刺激シグナル伝達領域は、膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域との間にある。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD4、CD28、またはCD8に由来する膜貫通ドメインであるか、それを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、それを含む。いくつかの態様では、膜貫通ドメインは、ヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する。他の態様では、膜貫通ドメインは、SEQ ID NO:624の配列、またはSEQ ID NO:624と少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、それを含む。

【0236】

(1) ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、(i) SEQ ID NO:617の重鎖可変(V_H)領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_H；および(ii) SEQ ID NO:618のいずれかの軽鎖可変(V_L)領域配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン；(2) SEQ ID NO:649のスペーサーであるか、該スペーサーをコードする核酸がSEQ ID NO:622の配列であるかそれを含む、スペーサー；(3) ヒトCD28由来の膜貫通ドメインであってもよい、膜貫通ドメイン；ならびに(4) CD3- ζ (CD3 ζ) 鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達領域、を含むキメラ抗原受容体が、提供される。そのようなキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドも提供される。

【0237】

いくつかの態様では、V_H領域が、SEQ ID NO:617のV_H領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:618のV_L領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；あるいはV_H領域が、SEQ ID NO:593、594、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:596、597、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:598、599、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；あるいはV_H領域が、SEQ ID NO:611、612、および613の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:614、615、および603の配列をそれぞれ含むCD

R-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。

【0238】

(1) ヒトB細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインであって、SEQ ID NO:617の重鎖可変(V_H)領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618の軽鎖可変(V_L)領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域を含み；あるいはV_H領域が、SEQ ID NO:617のV_H領域配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；かつV_L領域が、SEQ ID NO:618のV_L領域配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；あるいはV_H領域が、SEQ ID NO:593、594、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:596、597、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_H領域が、SEQ ID NO:598、599、および595の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:601、602、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；あるいはV_H領域が、SEQ ID NO:611、612、および613の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、かつV_L領域が、SEQ ID NO:614、615、および603の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、細胞外抗原結合ドメイン；(2) SEQ ID NO:649のスペーサーであるか、該スペーサーをコードする核酸がSEQ ID NO:622の配列であるかそれを含む、スペーサー；(3) ヒトCD28由来の膜貫通ドメインであってもよい、膜貫通ドメイン；ならびに(4) ヒトCD3-ζ(CD3ζ)鎖の細胞質シグナル伝達ドメインおよびヒト4-1BBまたはヒトCD28由来であってもよいT細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達領域、を含むキメラ抗原受容体が、提供される。そのようなキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドも提供される。いくつかの態様では、細胞外抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:617のV_H領域配列およびSEQ ID NO:618のV_L領域配列を含む。いくつかの態様では、SEQ ID NO:478のアミノ酸配列を含む、そのような受容体の抗原結合ドメイン。いくつかの態様では、キメラ抗原受容体の他のドメイン、領域、または構成要素としては、本明細書に記載されるあらゆるドメイン、領域、または構成要素が挙げられる。

【0239】

4. 代用マーカー

いくつかの態様では、CARは、細胞表面マーカー（例えば短縮型細胞表面マーカー）などの代用マーカーをさらに含んでおり、該マーカーにより受容体を発現する細胞の形質導入または改変を確認することができる。例えば、いくつかの局面では、改変細胞療法と一緒に外的マーカー遺伝子が用いられて、細胞の検出または選択を可能にし、また場合によってはADCCによる細胞自死も促進する。例示的なマーカー遺伝子としては、短縮型上皮増殖因子受容体(EGFRt)が挙げられ、これを形質導入細胞において関心対象の導入遺伝子（例えばCARまたはTCR）と同時発現させることができる（例えば米国特許第8,802,374号を参照）。EGFRtは、抗体セツキシマブ(Erbix (登録商標))により認識されるエピトープを含む。そのため、キメラ抗原受容体(CAR)などの別の組換え受容体とも同時改変された細胞内を含めて、EGFRtコンストラクトを用いて改変された細胞を同定するまたは選択するために、Erbix (登録商標)が用いられ得る。さらに、EGFRtは、自死機構として細胞療法と一緒に広く用いられている。いくつかの局面では、細胞内でEGFRtが関心対象の導入遺伝子（例えばCARまたはTCR）と同時発現すると、モノクローナル抗体セツキシマブの標的となることができ、それによって移入遺伝子改変細胞がADCCを介して減少するかまたは除去される（米国特許第8,802,374号およびLiu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34 (4): 430-434を参照）。重要なことには、tEGFRを用いた自死殺滅アプローチは、抗体エピトープの利用可能性を要する。そのようなマーカー遺伝子の別の例は、前立腺特異性膜抗原(PSMA)またはその改変体である。PSMAまたはその改

10

20

30

40

50

変体は、抗体またはその抗原結合性断片などのPSMAを標的とする分子により結合される、または認識されるアミノ酸配列を含み得る。PSMAを標的とする分子は、本明細書において提供されるキメラ抗原受容体(CAR)などの別の組換え受容体とも同時改変された細胞内を含めて、PSMAまたは改変コンストラクトを用いて改変された細胞を同定するまたは選択するのに用いられ得る。いくつかの局面では、マーカーとしては、CD34、神経成長因子受容体(NGFR)、上皮増殖因子受容体(例えばEGFR)、またはPSMAの、全部または一部分(例えば短縮体)が挙げられる。

【0240】

例示的な代用マーカーとしては、細胞表面ポリペプチドの短縮体、例えば非機能的であって、シグナルまたは細胞表面ポリペプチドの全長体により通常は伝達されるシグナルを伝達しない、もしくは伝達することができない、かつ/または内部移行しない、もしくは内部移行できない短縮体を挙げることができる。短縮体の成長因子または他の受容体を含めた例示的な短縮型細胞表面ポリペプチド、例えば短縮型ヒト上皮増殖因子受容体2(tHER2)、短縮型上皮増殖因子受容体(tEGFR、例示的なtEGFR配列はSEQ ID NO:11または76)、または前立腺特異性膜抗原(PSMA)、またはその改変体。tEGFRは、抗体セツキシマブ(Erbixutax(登録商標))、または他の治療用抗EGFR抗体、または結合分子により認識されるエピトープを含む場合があり、該エピトープは、tEGFRコンストラクトおよびコードされている外因性タンパク質を用いて改変された細胞を同定もしくは選択するために、および/または該コードされている外因性タンパク質を発現する細胞を排除する、もしくは分離するために、用いられ得る。米国特許第8,802,374号およびLiu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34 (4): 430-434を参照されたい。いくつかの局面では、マーカー、例えば代用マーカーとしては、CD34、NGFR、CD19の全部もしくは一部分(例えば短縮体)、または短縮型CD19、例えば短縮型非ヒトCD19、もしくは上皮増殖因子受容体(例えばtEGFR)が挙げられる。いくつかの態様では、マーカーは、緑色蛍光タンパク質(GFP)、高感度緑色蛍光タンパク質(EGFP)、例えばスーパーフォールドGFP(sfGFP)、赤色蛍光タンパク質(RFP)、例えばtdTomato、mCherry、mStrawberry、AsRed2、DsRed、もしくはDsRed2、シアン蛍光タンパク質(CFP)、青色緑色蛍光タンパク質(BFP)、高感度青色蛍光タンパク質(EBFP)、および黄色蛍光タンパク質(YFP)、ならびにそれらのバリエーションなどの蛍光タンパク質であるか、それを含み、これらの蛍光タンパク質の種バリエーション、モノマーバリエーション、ならびに最適化および/または高感度バリエーションも含まれる。いくつかの態様では、マーカーは、ルシフェラーゼ、大腸菌(E.coli)のlacZ遺伝子、アルカリフォスファターゼ、分泌型胚性アルカリフォスファターゼ(SEAP)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)などの酵素であるか、それを含む。例示的な発光リポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ(luc)、 β -ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、 β -グルクロニダーゼ(GUS)またはそのバリエーションが挙げられる。

【0241】

いくつかの態様では、マーカーは選択マーカーである。いくつかの態様では、選択マーカーは、外因性の剤または薬物に対する耐性を与えるポリペプチドであるか、それを含む。いくつかの態様では、選択マーカーは抗生物質耐性遺伝子である。いくつかの態様では、選択マーカーは、哺乳類細胞に抗生物質耐性を与える抗生物質耐性遺伝子である。いくつかの態様では、選択マーカーは、ピューロマイシン耐性遺伝子、ハイグロマイシン耐性遺伝子、ブラストサイジン耐性遺伝子、ネオマイシン耐性遺伝子、ジェネテシン耐性遺伝子、もしくはゼオシン耐性遺伝子、またはその改変体であるか、それを含む。

【0242】

いくつかの態様では、マーカーをコードする核酸は、切断可能リンカー配列などのリンカー配列、例えばT2Aをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されている。WO 2014031687を参照されたい。いくつかの態様では、T2Aリボソームスイッチにより分離されるCARおよび代用マーカーをコードするコンストラクトの導入により、同じコンストラクトから2種類のタンパク質を発現させることができ、したがって代用マーカーを、その

10

20

30

40

50

ようなコンストラクトを発現する細胞を検出するマーカーとして用いることができる。いくつかの態様では、代用マーカー、および任意でリンカー配列は、国際公報WO 2014031687で開示されているいずれかであり得る。例えば、マーカーは、2A切断可能リンカー配列（例えば本明細書において別途記載されるT2A、P2A、E2A、またはF2A切断可能リンカー）などのリンカー配列に連結されていてもよい、短縮型EGFR (tEGFR) またはPSMAであり得る。短縮型EGFR代用マーカーのための例示的なポリペプチドは、SEQ ID NO:634のアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:634と少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれより高い配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、スペーサーは、グリシン-セリンが豊富な配列、または公知のフレキシブルリンカーなどの他のフレキシブルリンカーであるか、それを含む。

10

【0243】

いくつかの態様において、マーカーは、T細胞上に天然にみられない、もしくはT細胞の表面上に天然にはみられない分子、例えば細胞表面タンパク質、またはその一部分である。

【0244】

いくつかの態様において、非自己分子、例えば非自己タンパク質、すなわち、細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」と認識されないものである。

【0245】

いくつかの態様において、マーカーは、治療機能を果たさない、および/または例えば、成功裡に改変された細胞を選択するための遺伝子改変マーカーとして使用されること以外の効果はもたらさない。他の態様において、マーカーは、治療用分子、または別の様式でいくらかの所望の効果を奏する分子、例えば、細胞がインビボで出会うリガンド、例えば養子移入されてリガンドと出会うと細胞の応答を増強および/または鈍化させる共刺激分子または免疫チェックポイント分子であり得る。

20

【0246】

いくつかの場合において、CARは第1、第2および/または第3世代CARと称される。いくつかの局面において、第1世代CARは、抗原結合するとまたは抗原結合にตอบสนองしてCD3鎖誘導性シグナルをもたらすだけのものである；いくつかの局面において、第2世代CARは、かかるシグナルと共刺激シグナルをもたらすもの、例えば共刺激受容体、例えばCD28またはCD137由来の細胞内シグナル伝達ドメインを含むものである；いくつかの局面において、いくつかの局面における第3世代CARは、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むものである。

30

【0247】

いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、本明細書に記載される抗体または断片を含む細胞外部分を含む。いくつかの局面において、キメラ抗原受容体は、本明細書に記載される抗体または断片を含む細胞外部分および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、抗体または断片は、scFvまたはV_H領域のみを含むシングルドメイン抗体を含み、細胞内シグナル伝達ドメインはITAMを含む。いくつかの局面において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3-ゼータ (CD3ζ) 鎖のゼータ鎖のシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は細胞外ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの局面において、膜貫通ドメインはCD28の膜貫通部分を含む。細胞外ドメインと膜貫通は直接または間接的に連結され得る。いくつかの態様において、細胞外ドメインと膜貫通は、スペーサー、例えば本明細書に記載されるいずれかのものによって連結される。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、共刺激分子（例えば、T細胞共刺激分子）の細胞内ドメインを、例えば膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインの間に含む。いくつかの局面において、T細胞共刺激分子はCD28または4-1BBである。

40

【0248】

いくつかの態様において、受容体（例えば、CAR）の膜貫通ドメインは、ヒトCD28ま

50

たはそのバリエーションの膜貫通ドメイン、例えばヒトCD28（アクセッション番号:P10747.1）の27個のアミノ酸の膜貫通ドメインである。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD28またはその機能性バリエーションの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、例えばその41個のアミノ酸のドメインおよび/または天然状態のCD28タンパク質の186～187位にLLからGGへの置換を有するかかるドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内ドメインは、4-1BBまたはその機能性バリエーションの細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン、例えばヒト4-1BB（アクセッション番号Q07011.1）の42個のアミノ酸の細胞質ドメインを含む。いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ヒトCD3ゼータ刺激性シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーション、例えばヒトCD3ζ（アクセッション番号:P20963.2）のアイソフォーム3の112個のAAの細胞質ドメインまたは米国特許第:7,446,190号に記載されるCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。

10

【0249】

例えば、いくつかの態様において、CARは、本明細書に記載されるBCMA抗体または断片、例えばヒトBCMA抗体のいずれか、例えばsdAbおよびscFv、スペーサー、例えばIg-ヒンジ含有スペーサーのいずれか、CD28膜貫通ドメイン、CD28細胞内シグナル伝達ドメインおよびCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CARは、本明細書に記載されるBCMA抗体または断片、例えばヒトBCMA抗体のいずれか、例えばsdAbおよびscFv、スペーサー、例えばIg-ヒンジ含有スペーサーのいずれか、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB細胞内シグナル伝達ドメインおよびCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、かかるCARコンストラクトは、T2Aリボソームスキップエレメントおよび/またはtEGFR配列を、例えばCARの下流にさらに含む。

20

【0250】

特定の態様において、多重特異性結合分子、例えば多重特異性キメラ受容体、例えば多重特異性CARは、多重特異性抗体のいずれか、例えば二重特異性抗体、多重特異性単鎖抗体、例えばダイアボディ、トリアボディおよびテトラボディ、タンデムジ-scFvおよびタンデムトリ-scFvなど、例えばセクションI.Aに上記の任意のものを含み得る。

【0251】

B. 例示的な特徴

いくつかの局面では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、特定のエピトープ、例えば基準抗体などの他の抗体により特異的に結合されるエピトープと類似のまたは重複するエピトープを認識すること、またはそれに結合することを含めた結合特性、基準抗体などの他の抗体と結合を競合する能力、および/または特定の結合親和性などの、1つまたは複数の具体的な機能特徴を有する。他の態様では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、基準抗体などの他の抗体により特異的に結合されるエピトープとは異なる、または重複しないエピトープを認識し、例えば特異的に認識し、またはそれに結合し、例えば特異的に結合する。例えば、提供されるCARにおける抗体により特異的に結合されるエピトープは、基準抗体などの他の抗体により特異的に結合されるエピトープとは異なる。いくつかの態様では、抗体およびその抗原結合性断片は、基準抗体などの他の抗体と、結合を直接競合しないか、より低い程度に競合する。

30

【0252】

いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、BCMAタンパク質を特異的に認識する、またはそれに特異的に結合する。いずれの態様でも、提供されるCARにおけるBCMAを特異的に認識する抗体またはその抗原結合性断片は、BCMAに特異的に結合する。本明細書において提供されるいくつかの態様では、BCMAタンパク質は、ヒトBCMA、マウスBCMAタンパク質、または非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）BCMAタンパク質を指す。本明細書におけるいずれかの態様のいくつかの態様では、BCMAタンパク質は、ヒトBCMAタンパク質を指す。抗体または他の結合分子がBCMAタンパク質に結合する、またはBCMAタンパク質に特異的に結合する、という記述は、必ずしもどの種のBCMAタンパク質とも結合するという意味ではない。例えば、いくつかの態様では、BCMAタンパク質に結合するという特徴、例えばそれに特異的に結合する能力、および/またはそれへ

40

50

の結合を基準抗体と競合する能力、および/または特定の親和性で結合する、もしくはある程度まで競合する能力は、いくつかの態様では、ヒトBCMAタンパク質に関する能力を指しており、該抗体は、マウスなどの別の種のBCMAタンパク質に関してはこの特徴を持たないこともある。

【0253】

いくつかの態様では、抗体または抗原結合性断片は、特定のスプライスバリエントまたはアレルバリエントなどの天然に存在するBCMAのバリエントも含めた哺乳類BCMAタンパク質に結合する。

【0254】

いくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:367 (GenBank No. BAB60895.1) またはSEQ ID NO:368 (NCBI No. NP_001183.2) のアミノ酸配列を含むヒトBCMAタンパク質またはそのアレルバリエントもしくはスプライスバリエントなどの、ヒトBCMAタンパク質のエピトープまたは領域などのヒトBCMAタンパク質に、特異的に結合する。一態様では、ヒトBCMAタンパク質は、転写産物バリエントによりコードされているか、SEQ ID NO:369のアミノ酸配列を有するアイソフォームである。いくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:371 (GenBank No. EHH60172.1) のカニクイザルBCMAタンパク質などのカニクイザルBCMAタンパク質に結合する。いくつかの態様では、抗体はヒトBCMAに結合するが、SEQ ID NO:371 (GenBank No. EHH60172.1) のカニクイザルBCMAタンパク質などのカニクイザルBCMAタンパク質には結合しないか、より低いレベルまたは程度または親和性で結合する。いくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:370 (NCBI No. NP_035738.1) のマウスBCMAタンパク質などのマウスBCMAタンパク質には結合しないか、より低いレベルまたは程度または親和性で結合する。いくつかの態様では、抗体は、SEQ ID NO:370 (NCBI No. NP_035738.1) のマウスBCMAタンパク質などのマウスBCMAタンパク質に結合する。いくつかの態様では、抗体は、ヒトBCMAタンパク質および/またはカニクイザルBCMAタンパク質への結合よりも低い親和性で、マウスBCMAタンパク質に結合する。いくつかの態様では、抗体は、ヒトBCMAタンパク質への結合よりも低い親和性で、マウスBCMAタンパク質および/またはカニクイザルBCMAタンパク質に結合する。いくつかの態様では、抗体は、ヒトBCMAタンパク質への結合と比較して同様の結合親和性で、マウスBCMAタンパク質および/またはカニクイザルBCMAタンパク質に結合する。

【0255】

いくつかの態様では、提供される抗原結合ドメインまたはCARは、膜結合型BCMAに対し、可溶性BCMAと比較して優先的な結合を示す。いくつかの態様では、提供される抗原結合ドメインまたはCARは、膜結合型BCMAに対し、可溶性BCMAと比較してより高い結合親和性を示す。

【0256】

一態様では、抗BCMA抗体または抗原結合ドメインまたはCARの、無関連の非BCMAタンパク質、例えば非ヒトBCMAタンパク質または他の非BCMAタンパク質への結合度は、例えば放射免疫測定法 (RIA) により測定すると、該抗体または抗原結合ドメインまたはCARの、ヒトBCMAタンパク質またはヒト膜結合型BCMAへの結合の10%未満または約10%未満である。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体または抗原結合ドメインとしては、マウスBCMAタンパク質への結合が、該抗体のヒトBCMAタンパク質への結合の10%未満または10%または約10%である抗体または抗原結合ドメインまたはCARがある。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体または抗原結合ドメインとしては、カニクイザルBCMAタンパク質への結合が、該抗体のヒトBCMAタンパク質への結合の10%未満または10%または約10%である抗体がある。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体または抗原結合ドメインとしては、カニクイザルBCMAタンパク質および/またはマウスBCMAタンパク質への結合が、該抗体のヒトBCMAタンパク質への結合と同じかだいたい同じである抗体がある。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体または抗原結合ドメインとしては、可溶性BCMAタンパク質への結合が、該抗体の膜

10

20

30

40

50

結合型BCMAタンパク質への結合の10%未満または10%または約10%である抗体または抗原結合ドメインまたはCARがある。

【0257】

いくつかの態様では、抗体は、BCMAタンパク質、例えばヒトBCMA、マウスBCMAタンパク質、または非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）BCMAタンパク質に特異的に結合する、かつ/または該タンパク質への結合を基準抗体と競合する、かつ/または特定の親和性で結合する、もしくはある程度まで競合する。

【0258】

いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体は、いくつかの公知の方法のいずれかにより測定すると、少なくとも特定の親和性で、ヒトBCMAタンパク質などのBCMAタンパク質と結合することができる。いくつかの態様では、親和性は解離平衡定数 (K_D) により表され; いくつかの態様では、親和性は EC_{50} により表される。

【0259】

結合親和性を査定する、かつ/または結合分子（例えば抗体またはその断片）が特定のリガンド（例えばBCMAタンパク質などの抗原）に特異的に結合するかどうかを決定する、多様なアッセイが公知である。結合分子、例えば抗体の、抗原、例えばヒトBCMAまたはカニクイザルBCMAまたはマウスBCMAなどのBCMAとの結合親和性を、当技術分野において周知のいくつかの結合性アッセイのいずれかをを用いるなどして決定することは、当事者の域のうちである。例えば、いくつかの態様では、BIAcore（登録商標）機器を用いて、表面プラズモン共鳴（SPR）分析により、2種類のタンパク質（例えば、抗体またはその断片と、BCMAタンパク質などの抗原）の複合体の結合動態および定数を決定する場合がある（例えば Scatchard et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949; Wilson, Science 295:2103, 2002; Wolff et al., Cancer Res. 53:2560, 1993; および米国特許第5,283,173号、同第5,468,614号、または均等物を参照）。

【0260】

SPRは、分子のセンサー表面への結合または該表面からの解離によって、該表面の分子の濃度変化を測定する。SPRシグナルの変化は、表面付近の質量濃度の変化と正比例しているため、2種類の分子間の結合動態の測定が可能になる。複合体の解離定数は、チップ上にバッファーを流して、時間に対する屈折率の変化を監視することで決定することができる。あるタンパク質と別のタンパク質との結合を測定する他の好適なアッセイとしては、例えば、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）および放射免疫測定法（RIA）などの免疫測定法、または蛍光発光、UV吸収、円二色性法、もしくは核磁気共鳴（NMR）によりタンパク質の分光特性もしくは光学特性の変化を監視することによる結合の決定が挙げられる。他の例示的な測定法としては、限定ではないが、ウエスタンブロット、ELISA、超遠心分析法、分光測定法、フローサイトメトリー、配列決定、および発現したポリヌクレオチドまたはタンパク質の結合を検出する他の方法が挙げられる。

【0261】

いくつかの態様では、結合分子、例えばCARの抗体もしくはその断片または抗原結合ドメインは、抗原、例えばBCMAタンパク質またはそれに含まれるエピトープに、 10^5 M^{-1} 以上の親和性または K_A （すなわち、単位は $1/\text{M}$ の、特定の結合性相互作用の結合平衡定数；二分子相互作用の前提で、この結合反応のオフ速度 [k_{off} または k_d] に対するオン速度 [k_{on} または k_a] の比率に等しい）で結合する、例えば、特異的に結合する。いくつかの態様では、CARの抗体もしくはその断片または抗原結合ドメインは、ペプチドエピトープに対し、 10^{-5} M 以下の K_D （すなわち、単位は M の、特定の結合性相互作用の解離平衡定数；二分子相互作用の前提で、この結合反応のオン速度 [k_{on} または k_a] に対するオフ速度 [k_{off} または k_d] の比率に等しい）の結合親和性を示す。例えば、解離平衡定数 K_D は、 $10^{-7} \text{ M} \sim 10^{-11} \text{ M}$ 、 $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-10} \text{ M}$ 、または $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-10} \text{ M}$ などの $10^{-5} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ の範囲である。オン速度（結合速度定数； k_{on} または k_a ；単位は $1/\text{Ms}$ ）およびオフ速度（解離速度定数； k_{off} または k_d ；単位は $1/\text{s}$ ）は、当技術分野において公知の測定法のいずれか、例えば表面プラズモン共鳴（SPR）を用いて決定することができる。

【0262】

いくつかの態様では、CARの抗体（例えば抗原結合性断片）または抗原結合ドメインの、ヒトBCMAタンパク質などのBCMAタンパク質に対する結合親和性（ EC_{50} ）および/または解離定数は、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約500 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約400 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約100 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約50 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約10 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約1 nM、0.01 nMもしくは約0.01 nM～約0.1 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約500 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約400 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約100 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約50 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約10 nM、0.1 nMもしくは約0.1 nM～約1 nM、0.5 nMもしくは約0.5 nM～約200 nM、1 nMもしくは約1 nM～約500 nM、1 nMもしくは約1 nM～約100 nM、1 nMもしくは約1 nM～約50 nM、1 nMもしくは約1 nM～約10 nM、2 nMもしくは約2 nM～約50 nM、10 nMもしくは約10 nM～約500 nM、10 nMもしくは約10 nM～約100 nM、10 nMもしくは約10 nM～約50 nM、50 nMもしくは約50 nM～約500 nM、50 nMもしくは約50 nM～約100 nM、または100 nMもしくは約100 nM～約500 nMである。特定の態様では、抗体の、ヒトBCMAタンパク質などのBCMAタンパク質に対する結合親和性（ EC_{50} ）および/または解離平衡定数 K_D は、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、もしくは1 nM、またはそれより小さい値であるか、当該値より小さいか、または概ね当該値である。いくつかの態様では、抗体は、1nM未満の結合親和性で、例えば約1 nM未満、例えば約0.9 nM未満、約0.8 nM未満、約0.7 nM未満、約0.6 nM未満、約0.5 nM未満、約0.4 nM未満、約0.3 nM未満、約0.2 nM未満、もしくは約0.1 nM未満、またはそれより小さい値の結合親和性で、BCMAタンパク質（例えばヒトBCMAタンパク質）に結合する。

【0263】

いくつかの態様では、結合親和性は、高親和性または低親和性として分類され得る。場合によっては、低～中親和性結合性を示すCARの結合分子（例えば抗体またはその断片）または抗原結合ドメインは、最高で $10^7 M^{-1}$ 、最高で $10^6 M^{-1}$ 、最高で $10^5 M^{-1}$ の K_A を示す。場合によっては、特定のエピトープに対し高親和性結合性を示す結合分子（例えば抗体またはその断片）は、そのようなエピトープと、少なくとも $10^7 M^{-1}$ 、少なくとも $10^8 M^{-1}$ 、少なくとも $10^9 M^{-1}$ 、少なくとも $10^{10} M^{-1}$ 、少なくとも $10^{11} M^{-1}$ 、少なくとも $10^{12} M^{-1}$ 、または少なくとも $10^{13} M^{-1}$ の K_A で、相互作用する。いくつかの態様では、結合分子、例えばCARの抗BCMA抗体もしくはその断片または抗原結合ドメインの、BCMAタンパク質に対する結合親和性（ EC_{50} ）および/または解離平衡定数 K_D は、0.01もしくは約0.01 nM～約1 μM 、0.1もしくは約0.1 nM～約1 μM 、1もしくは約1 nM～約1 μM 、1もしくは約1 nM～約500 nM、1もしくは約1 nM～約100 nM、1もしくは約1 nM～約50 nM、1もしくは約1 nM～約10 nM、10もしくは約10 nM～約500 nM、10もしくは約10 nM～約100 nM、10もしくは約10 nM～約50 nM、50もしくは約50 nM～約500 nM、50もしくは約50 nM～約100 nM、または100もしくは約100 nM～約500 nMである。特定の態様では、結合分子、例えばCARの抗BCMA抗体もしくはその断片または抗原結合ドメインの、BCMAタンパク質に対する結合親和性（ EC_{50} ）および/または解離平衡定数の解離定数 K_D は、1 μM 、500 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、もしくは1 nM、またはそれより小さい値であるか、概ね当該値であるか、当該値より小さいか、または概ね当該値より小さい。特定の抗体の親和性の程度を、基準抗体などの既知抗体の親和性と比較することができる。

【0264】

いくつかの態様では、CARの抗BCMA抗体または抗原結合ドメインなどの結合分子の、

異なる抗原、例えば異なる種に由来するBCMAタンパク質に対する結合親和性を比較して、種交差反応性を決定する場合がある。例えば、種交差反応性は、高交差反応性または低交差反応性として分類され得る。いくつかの態様では、異なる抗原、例えばヒト、カニクイザル、またはマウスなどの異なる種に由来するBCMAタンパク質に対する解離平衡定数 K_D を比較して、種交差反応性を決定する場合がある。いくつかの態様では、CARの抗BCMA抗体または抗原結合ドメインの種交差反応性は高い場合があり、例えば抗BCMA抗体は、ヒトBCMAと種バリエーションBCMAとに同程度に結合する場合があり、例えば、ヒトBCMAに対する K_D と種バリエーションBCMAに対する K_D との比は1または約1である。いくつかの態様では、CARの抗BCMA抗体または抗原結合ドメインの種交差反応性は低い場合があり、例えば、抗BCMA抗体はヒトBCMAに対し高い親和性を有するが、種バリエーションBCMAに対しては低い親和性を有し、あるいは逆もまた然りである。例えば、種バリエーションBCMAに対する K_D とヒトBCMAに対する K_D との比は、10よりも大きい、15よりも大きい、20よりも大きい、25よりも大きい、30よりも大きい、40よりも大きい、50よりも大きい、60よりも大きい、70よりも大きい、80よりも大きい、90よりも大きい、100よりも大きい、200よりも大きい、500よりも大きい、1000よりも大きい、2000よりも大きい、またはそれより大きく、抗BCMA抗体は低い種交差反応性を有する。種交差反応性の程度を、基準抗体などの既知抗体の種交差反応性と比較することができる。

【0265】

いくつかの態様では、CARの抗BCMA抗体または抗原結合ドメインの、異なる型またはトポロジータイプの抗原、例えば可溶性BCMAタンパク質に対する結合親和性を、膜結合型BCMAに対する結合親和性と比較して、特定の型またはトポロジータイプに対する優先的結合性または相対的親和性を決定する。例えば、いくつかの局面では、提供される抗BCMA抗体または抗原結合ドメインは、膜結合型BCMAに対し、可溶性BCMAと比較して優先的な結合を示す場合があり、かつ/または膜結合型BCMAに対し、可溶性BCMAと比較してより高い結合親和性を示す場合がある。いくつかの態様では、異なる型またはトポロジータイプのBCMAタンパク質に対する解離平衡定数 K_D を比較して、優先的な結合または相対的な結合親和性を決定する場合がある。いくつかの態様では、膜結合型BCMAへの優先的な結合または相対的な親和性は、可溶性BCMAと比較して高い場合がある。例えば、場合によっては、可溶性BCMAに対する K_D と膜結合型BCMAに対する K_D との比は、10よりも大きい、15よりも大きい、20よりも大きい、25よりも大きい、30よりも大きい、40よりも大きい、50よりも大きい、60よりも大きい、70よりも大きい、80よりも大きい、90よりも大きい、100よりも大きい、200よりも大きい、500よりも大きい、1000よりも大きい、2000よりも大きい、またはそれより大きく、抗体または抗原結合ドメインは、膜結合型BCMAに優先的に結合するか、より高い結合親和性を有する。場合によっては、膜結合型BCMAに対する K_A と、可溶性BCMAに対する K_A との比は、10よりも大きい、15よりも大きい、20よりも大きい、25よりも大きい、30よりも大きい、40よりも大きい、50よりも大きい、60よりも大きい、70よりも大きい、80よりも大きい、90よりも大きい、100よりも大きい、200よりも大きい、500よりも大きい、1000よりも大きい、2000よりも大きい、またはそれより大きく、抗体または抗原結合ドメインは、膜結合型BCMAに優先的に結合するか、より高い結合親和性を有する。場合によっては、CARの抗体または抗原結合ドメインは、可溶性BCMAと膜結合型BCMAとに同程度に結合し、例えば、可溶性BCMAに対する K_D と、膜結合型BCMAに対する K_D との比は、1または約1である。場合によっては、CARの抗体または抗原結合ドメインは、可溶性BCMAと膜結合型BCMAとに同程度に結合し、例えば、可溶性BCMAに対する K_A と、膜結合型BCMAに対する K_A との比は、1または約1である。膜結合型BCMAまたは可溶性BCMAに対する優先的な結合または相対的な親和性の程度を、既知の抗体、例えば基準抗体の程度と比較することができる。

【0266】

いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、ヒトBCMAタンパク質、および非ヒトBCMAタンパク質、または他の非BCMAタンパク質に同

10

20

30

40

50

程度に結合する。例えば、いくつかの態様では、CARの抗体もしくはその抗原結合性断片または抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:367 (GenBank No. BAB60895.1) またはSEQ ID NO:368 (NCBI No. NP_001183.2) のアミノ酸配列を含むヒトBCMAタンパク質またはそのアレルバリエーションもしくはスプライスバリエーションなどのヒトBCMAタンパク質に、ある解離平衡定数 (K_D) で結合し、そしてSEQ ID NO:371 (GenBank No. EHH60172.1) のカニクイザルBCMAタンパク質などのカニクイザルBCMAなどの非ヒトBCMAに、同じ、またはだいたい同じ、または2倍未満の差の、または5倍未満の差の K_D で結合する。

【0267】

いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、可溶性BCMAタンパク質と膜結合型BCMAタンパク質とに同程度に、同じ、またはだいたい同じ、または2倍未満の差の、または5倍未満の差の解離平衡定数 (K_D) で結合する。

【0268】

例えば、いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、概ね、1 μ M、500 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、もしくは1 nM、またはそれより小さい値の K_D 、あるいはそれらの値より小さい K_D 、あるいは概ねそれらの値より小さい K_D でヒトBCMAに結合し、かつ、概ね、1 μ M、500 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、もしくは1 nM、またはそれより小さい値の K_D 、あるいはそれらの値より小さい K_D 、あるいは概ねそれらの値より小さい K_D でカニクイザルBCMAに結合する。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、概ね、1 μ M、500 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、もしくは1 nM、またはそれより小さい値の K_D 、あるいはそれらの値より小さい K_D 、あるいは概ねそれらの値より小さい K_D でマウスBCMAタンパク質に結合する。いくつかの態様では、提供されるCARにおける抗体またはその抗原結合性断片は、高い親和性で、ヒトBCMA、カニクイザルBCMA、およびマウスBCMAに結合する。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、高い親和性でヒトBCMAおよびカニクイザルBCMAに結合し、低い親和性でマウスBCMAに結合する。いくつかの態様では、抗体またはその抗原結合性断片は、高い親和性で、ヒトBCMA、および他の種に由来するBCMA、またはBCMAタンパク質の他のバリエーションに結合する。

【0269】

いくつかの態様では、特定の表面プラズモン共鳴 (SPR) 条件を用いて測定される総結合能 (R_{max}) により、抗体またはその抗原結合性断片が、抗原、例えばヒトBCMAタンパク質などのBCMAタンパク質に結合する能力 (ability) または能力 (capacity) を決定する。SPR分析では、「リガンド」例えばBCMAタンパク質がセンサー表面に固定化された標的分子であり、「リガンド」に結合させる「分析物」例えば抗体が被験分子である。例えば、「分析物」は、BCMAタンパク質に結合する任意の抗体またはその抗原結合性断片であり得る。SPRにおける特定のリガンドと分析物との対について、 R_{max} は、特定の条件での1:1の結合化学量モデルを想定して決定され得る。結合能 (R_{max}) は、式: $R_{max} (RU) = (\text{分析物分子量}) / (\text{リガンド分子量}) \times \text{固定化リガンドレベル} (RU)$ を用いて決定した。例えば、特定のSPR条件では、任意の抗体またはその抗原結合性断片とヒトBCMAまたはカニクイザルBCMAなどのBCMAタンパク質との結合性の R_{max} は、少なくともまたは少なくとも約50共鳴ユニット (RU) であり、例えば、約25 RU、約20 RU、約15 RU、約10 RU、約5 RU、または約1 RUである。

【0270】

いくつかの態様では、提供されるCARにおけるヒト抗体などの抗体は、BCMAタンパク

10

20

30

40

50

質の特定のエピトープまたは領域、例えば概しては細胞外エピトープまたは領域に、特異的に結合する。BCMAタンパク質は、III型膜184アミノ酸タンパク質であり、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む。SEQ ID NO:367のヒトBCMAアミノ酸配列を参照すると、細胞外ドメインがアミノ酸1~54に対応し、アミノ酸55~77が膜貫通ドメインに対応し、アミノ酸78~184が細胞質ドメインに対応する。

【0271】

提供されるCARとしては、抗原（例えばBCMA）の非存在下では、測定可能な程度には存在しないか、またはバックグラウンドレベルである、抗原依存性活性またはシグナル伝達、すなわちシグナル伝達活性を示すCARがある。したがって、いくつかの局面では、提供されるCARは、抗原、例えばBCMAの非存在下では、持続性シグナル伝達または抗原非依存性活性もしくはシグナル伝達を示さないか、せいぜいバックグラウンドレベルの、または許容可能なレベルの、または低レベルの該シグナル伝達の存在を示す。いくつかの態様では、提供される抗BCMA CAR発現細胞は、細胞傷害性活性、サイトカイン産生、および増殖能力などの生物学的活性または機能を示す。

【0272】

いくつかの態様では、キメラ受容体の、細胞傷害性活性などの生物学的活性または機能的活性は、いくつかの公知の方法のどれを使って測定してもよい。活性は、インビトロでもインビボでも査定または決定することができる。いくつかの態様では、活性は、細胞が対象者（例えばヒト）に投与されると、査定できる。査定するパラメーターとしては、例えばインビボの、例えば撮像による、またはエクスピボの、例えばELISAもしくはフローサイトメトリーによる、改変されたもしくは天然のT細胞または他の免疫細胞の抗原への特異的な結合が挙げられる。特定の態様では、改変細胞が標的細胞を破壊する能力は、例えばKochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32 (7): 689-702 (2009)およびHerman et al., J. Immunological Methods, 285 (1): 25-40 (2004)に記載される細胞傷害性アッセイなどの、当技術分野において公知の任意の好適な方法を用いて測定することができる。特定の態様では、細胞の生物学的活性はまた、特定のサイトカイン、例えばインターロイキン-2 (IL-2)、インターフェロン- γ (IFN γ)、インターロイキン-4 (IL-4)、TNF- α (TNF α)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-10 (IL-10)、インターロイキン-12 (IL-12)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、CD107a、および/またはTGF- β (TGF β) などの発現および/または分泌をアッセイすることにより、測定することができる。サイトカインを測定するアッセイは、当技術分野において周知であり、限定ではないが、ELISA、細胞内サイトカイン染色、細胞数測定ビーズアレイ、RT-PCR、ELISPOT、フローサイトメトリー、および試験試料の存在下で関連するサイトカインに応答する細胞の応答性（例えば増殖）を試験するバイオアッセイが挙げられる。いくつかの局面では、生物学的活性は、腫瘍量または負荷の減少などの臨床アウトカムを査定することにより測定される。

【0273】

いくつかの局面では、リポーター細胞株を用いて、抗BCMA CAR発現細胞を通じての抗原非依存性活性および/または持続性シグナル伝達を監視することができる。いくつかの態様では、Jurkat細胞株などのT細胞株が、内因性Nur77転写調節エレメントの制御下で発現するリポーター分子、例えば赤色蛍光タンパク質などの蛍光タンパク質または他の検出可能分子を含む。いくつかの態様では、Nur77リポーターの発現は、細胞内因的であり、T細胞内の一次活性化シグナル、T細胞受容体 (TCR) 構成要素のシグナル伝達ドメイン、および/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含むCD3 ζ 鎖などのシグナル伝達ドメインを含む組換えリポーターを通じてのシグナル伝達に依存する。Nur77の発現は、概して、細胞外的に作用し得、かつ組換え受容体を通じてのシグナル伝達に依存し得ない、サイトカインシグナル伝達またはtoll様受容体 (TLR) シグナル伝達などの他のシグナル伝達経路には、影響されない。したがって、適切なシグナル伝達領域を含む外因性組換え受容体、例えば抗BCMA CAR発現細胞だけが、刺激（例えば特異的な抗原の結合）によってNur77を発現することができる。場合によっては、Nur77の発現はまた、刺激

10

20

30

40

50

(例えば抗原)の量に対し用量依存性の応答を示すことがある。

【0274】

いくつかの態様では、提供される抗BCMA CARは、例えば同一のアミノ酸配列を有するがスプライス部位が排除されておらず、かつ/またはコドンが最適化されたヌクレオチド配列によりコードされている代替CARと比較して、改善された細胞表面での発現を示す。いくつかの態様では、組換え受容体の細胞表面での発現が査定され得る。組換え受容体の細胞表面での発現を決定するアプローチは、キメラ抗原受容体(CAR)特異性抗体(例えばBrentjens et al., Sci. Transl. Med. 2013 Mar; 5 (177): 177ra38)、プロテインL (Zheng et al., J. Transl. Med. 2012 Feb; 10:29)、エピトープタグ、およびCARポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体の使用を含み得る(国際特許出願公報WO 2014190273を参照)。いくつかの態様では、細胞、例えば初代T細胞の表面の組換え受容体の発現は、例えば、検出可能な組換え受容体またはその一部分に結合し得る結合分子を用いて、フローサイトメトリーにより査定することができる。いくつかの態様では、組換え受容体の発現の検出に用いられる結合分子 抗イディオタイプ抗体、例えば、結合性ドメイン、例えばscFvまたはその一部分に特異的な、抗イディオタイプアゴニスト抗体。いくつかの態様では、結合分子は、単離された、または精製された抗原、例えば組換え発現抗原であるか、それを含む。

【0275】

C. 多特異性抗体

特定の態様では、BCMA結合分子、例えば抗体またはポリペプチド、例えばそれを含むキメラ受容体は、多特異性である。多特異性結合分子としては、例えば二特異性抗体などの多特異性抗体がある。多特異性結合のパートナー、例えば抗体は、同一または異なる抗原内にあり得る少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有する。特定の態様では、一方の結合特異性はBCMAに対し、他方は別の抗原に対する。いくつかの態様では、さらなる結合分子が、第3の抗原またはより多くの抗原に結合し、かつ/またはそれを認識する。特定の態様では、二特異性抗体は、BCMAの2つの異なるエピトープに結合することができる。二特異性抗体はまた、BCMAを発現する細胞に細胞傷害性剤を局在させるのに用いられる場合がある。二特異性抗体は、全長抗体または抗体断片として調製され得る。多特異性抗体としては、多特異性単鎖抗体、例えば、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディ、タンデムジ-scFv、およびタンデムトリ-scFvがある。抗体(例えば抗原結合性断片)を含む、多特異性CARなどの多特異性キメラ受容体も提供される。抗体または抗体を含むポリペプチドを含む多特異性細胞、例えば、抗BCMA抗体などの細胞表面タンパク質、およびさらなるキメラ受容体などの、異なる抗原またはBCMA上の異なるエピトープに結合するさらなる細胞表面タンパク質を含む細胞も、提供される。

【0276】

例示的な抗原としては、B細胞特異性抗原、他の腫瘍特異性抗原、例えば白血病(例えばB細胞白血病)、リンパ腫(例えばホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、その他)、または骨髄腫、例えば多発性骨髄腫(MM)、形質細胞悪性腫瘍(例えば形質細胞腫)に特異的に発現する、または随伴する抗原が、挙げられる。例えば、抗原としては、B細胞慢性リンパ性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ球性白血病(ALL)、バーキットリンパ腫(例えば、地方性バーキットリンパ腫または孤発性バーキットリンパ腫)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、慢性骨髄(性)白血病(CML)、ヘアリーセル白血病(HCL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、辺縁リンパ腫、ホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、難治性濾胞性リンパ腫、ワルデンストレーム高γグロブリン血症、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT)、辺縁リンパ腫、結節単球(nodal monocytoid)B細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫(LPL)、神経芽細胞腫、腎細胞がん、結腸がん、結腸直腸がん、乳がん、扁平

10

20

30

40

50

上皮がん、メラノーマ、多発性骨髄腫（例えば、非分泌性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫）などの骨髄腫、胃がん、食道がん、脳がん、肺がん（例えば、小細胞肺癌）、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん（例えば、肝細胞がん、肝細胞腫、その他）、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、脾臓がん（例えば、脾リンパ腫）、副腎がんおよび/または頭頸部がんに特異的に発現する、または随伴する抗原、ならびにT細胞に発現する抗原が挙げられる。

【0277】

いくつかの態様では、マルチターゲティングストラテジーのための第2のまたはさらなる抗原としては、その少なくとも1つがユニバーサルな腫瘍抗原またはそのファミリーメンバーである抗原が挙げられる。いくつかの態様では、第2のまたはさらなる抗原は、腫瘍に発現する抗原である。いくつかの態様では、本明細書において提供されるBCMA結合分子は、第2のまたはさらなる抗原と同じ腫瘍型の表面の抗原を標的とする。いくつかの態様では、第2のまたはさらなる抗原もユニバーサルな腫瘍抗原であり得、またはある腫瘍型に特異的な腫瘍抗原であり得る。

【0278】

例示的な第2のまたはさらなる抗原としては、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、CD138、B7、MUC-1、Ia、HM1.24、HLA-DR、テネイシン、血管形成因子、VEGF、PIGF、ED-Bフィブ्रोネクチン、がん遺伝子、がん遺伝子産物、CD66a~d、壊死抗原、Ii、IL-2、T101、TAC、IL-6、ROR1、TRAIL-R1（DR4）、TRAIL-R2（DR5）、tEGFR、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、肝炎B表面抗原、葉酸代謝拮抗受容体、CD24、CD30、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、erbBダイマー、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD（GPRC5D）、HMW-MAA、IL-22R- α 、IL-13R- α 2、kdr、カップ軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ関連抗原（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原（PRAME）、survivin、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体 α 2（IL-13Ra2）、CA9、CD171、G250/CAIX、HLA-A1、MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、Foetal AchR、NKG2Dリガンド、二重抗原、ユニバーサルタグ関連抗原、がん-精巣抗原、MUC1、MUC16、NY-ESO-1、MART-1、gp100、がん胎児性抗原、VEGF-R2、がん胎児性抗原（CEA）、前立腺特異性抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、hTERT、MDM2、CYP1B、WT1、livin、AFP、p53、サイクリン（D1）、CS-1、BAFF-R、TACI、CD56、TIM-3、CD123、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、MAGEA3、サイクリンA1（CCNA1）などのサイクリン、および/または病原体特異性抗原、ビオチン化分子、HIV、HCV、HBVおよび/もしくは他の病原体により発現する分子、ならびに/またはいくつかの局面では、それらのネオエピトープもしくはネオ抗原が挙げられる。いくつかの態様では、抗原は、ユニバーサルタグと結合しているか、ユニバーサルタグである。

【0279】

いくつかの局面では、抗原、例えば第2のまたはさらなる抗原、例えば疾患特異性抗原および/または関連抗原、例えばGタンパク質結合受容体クラスCグループ5メンバーD（GPRC5D）、CD38（環状ADPリボースヒドラーゼ）、CD138（シンデカン-1、シンデカン、SYN-1）、CS-1（CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24）、BAFF-R、TACIおよび/またはFcRH5は、多発性骨髄腫表面に発現する。他の例示的な多発性骨髄腫抗原としては、CD56、TIM-3、CD33、CD123、CD44、CD20、CD40、CD74、CD200、EGFR、 β 2-ミクログロブリン、HM1.24、IGF-1R、IL-6R、TRAIL-R1、およびアクチビン受容体IIA型（ActRIIA）が挙げられる。Benson and Byrd,

10

20

30

40

50

J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao and Anderson, Bone Marrow Research (2011): 924058; Chu et al., Leukemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall et al., Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46を参照されたい。いくつかの態様では、抗原としては、リンパ系腫瘍、骨髄腫、AIDS随伴リンパ腫、および/または移植後リンパ球増殖物の表面に存在する、CD38などが挙げられる。そのような抗原に対する抗体または抗原結合性断片は公知であり、例えば米国特許第8,153,765号；第8,603,477号、同第8,008,450号；米国特許出願公開US 20120189622、またはUS 20100260748；および/または国際PCT公報WO 2006099875、WO 2009080829、またはWO 2012092612、またはWO 2014210064に記載されるものが挙げられる。いくつかの態様では、そのような抗体またはその抗原結合性断片（例えばscFv）は、多特異性抗体、多特異性CARなどの多特異性キメラ受容体、および/または多特異性細胞に含まれる。

10

【0280】

II. ポリヌクレオチド、例えばBCMA CARをコードするポリヌクレオチドを最適化する、および生産する方法、ならびに最適化されたポリヌクレオチド

本明細書では、発現および/または治療への使用のためにポリヌクレオチドを最適化する方法、および例えば該方法により最適化されたポリヌクレオチドを提供する。いくつかの態様では、提供される方法または最適化は、例えば、哺乳類などの特定の細胞種などの細胞において、例えば初代ヒトT細胞またはT細胞株などのヒトT細胞などのヒト細胞種などの細胞において、ポリヌクレオチドが発現する際にメッセンジャーRNA(mRNA)などの転写されたRNAの不均一性を減じ、かつ/または均一性を増加させる。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドを最適化する方法としては、1つまたは複数の隠れたスプライス部位、例えばドナースプライス部位またはアクセプタースプライス部位の一方または両方の配列を同定する、および除去する、または変える方法が挙げられる。いくつかの態様では、方法は、それに加えて、またはさらに、コドン最適化を含み得る。いくつかの態様では、コドン最適化は、予測スプライス部位の除去(removal)または排除(elimination)などにより転写されたRNA（例えばmRNA）の不均一性を低下させる方法の前および/または後に実施され得る。いくつかの態様では、コドン最適化は、転写されたRNAの不均一性を低下させる方法の1つまたは複数の工程のいずれかに組み込まれる。いくつかの態様では、予測スプライス部位の除去または排除などにより不均一性を低下させる方法は、コドン最適化の後に実施され得る。いくつかの態様では、提供される任意の抗BCMA CARポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含めた、導入遺伝子をコードするポリヌクレオチドを、発現および/または治療への使用のために最適化することができる方法が提供される。いくつかの態様では、コドン使用を最適化するために、ポリヌクレオチドを改変する。いくつかの態様では、初代ヒトT細胞などのヒトT細胞などのヒト細胞における発現のために、ポリヌクレオチドをコドン最適化する。いくつかの態様では、本明細書において提供される抗体、受容体（キメラ抗原受容体などの抗原受容体）、および/またはBCMAに特異的に結合するタンパク質のいずれかをコードするポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドが、不均一性を低下させるように、または本明細書に記述される1つまたは複数の核酸配列を含むように、（最適化の方法などにより）改変され、または改変されており、その結果として、別の基準配列を含む、または最適化されていないポリヌクレオチドと比較して、CARなどのポリペプチドの特徴が改善される。そのような特徴としては、RNA不均一性、例えば1つまたは複数のスプライス部位、例えば1つまたは複数の隠れたスプライス部位の存在を原因とするRNA不均一性の改善、ならびに/またはコードされているタンパク質の改善された発現および/もしくは表面発現、例えば該ポリペプチドを発現するように改変された細胞または異なる治療用細胞組成物間での増加した発現レベル、均一性、または一定性が挙げられる。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、ヒト細胞における発現のためにコドンが最適化され得る。

20

30

40

【0281】

ゲノム核酸配列は、概して、自然界で哺乳類細胞において、同時転写的に、または転写の直後にプロセッシングを受け、ここでゲノムデオキシリボ核酸（DNA）配列から転写され

50

た新生前駆メッセンジャーリボ核酸（pre-mRNA）が、真核細胞内で、場合によってはスプライシングにより編集されてイントロンが除去され、次いでエキソンが連結される。スプライス部位のコンセンサス配列は公知であるが、いくつかの局面では、スプライス部位を画定する特定のヌクレオチド情報は複雑な場合があり、現在利用する方法では容易に判別できないこともある。隠れたスプライス部位は、標準的なコンセンサス配列に基づき予測されない、かつ可変的に活性化されるスプライス部位である。したがって、隠れたスプライス部位におけるpre-mRNAの可変スプライシングは、真核細胞における発現後、転写mRNA産物の不均一性をもたらす。

【0282】

導入遺伝子の発現のために生成されるポリヌクレオチドは、典型的には、イントロンを含まない、相補的DNA（cDNA）またはその一部分などの核酸配列から作製される。したがって、そのような配列のスプライシングが生じるとは考えられない。しかし、cDNA配列内に隠れたスプライス部位が存在すると、意図せぬまたは望まぬスプライシング反応および転写mRNAの不均一性をもたらされ得る。そのような不均一性により、改変された発現および/または活性を示す可変アミノ酸配列による、短縮型タンパク質産物などの意図せぬタンパク質産物の翻訳が生じる。

【0283】

転写された核酸（例えば導入遺伝子をコードもしくは含有するか、または組換えタンパク質をコードする転写された核酸）の不均一性を決定する方法およびアプローチも提供される。いくつかの態様では、当該方法は、転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）の全部もしくは一部分、および/または3'非翻訳領域（3'UTR）の全部もしくは一部分を含む転写された核酸配列の不均一性を決定することを含む。本明細書では、隠れたスプライス部位などのスプライス部位の存在を、転写された核酸の不均一性に基づいて同定する方法も提供される。提供される、導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法を用いて、隠れたスプライス部位などのスプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定する方法も提供される。発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法も提供される。

【0284】

本明細書では、例えば導入遺伝子の、例えば決定された転写された核酸の不均一性に基づいて、隠れたスプライス部位などの1つまたは複数のスプライス部位の除去または改変のための、導入遺伝子または組換えタンパク質または核酸の候補を同定する方法も提供される。

【0285】

導入遺伝子（例えば発現する導入遺伝子転写産物）の転写された核酸（例えば転写産物）または他の核酸の不均一性を低下させる方法およびアプローチも提供される。そのような方法およびアプローチは、提供される方法にしたがって、スプライス部位（例えば隠れたスプライス部位）を除去する導入遺伝子候補を同定すること；ならびに導入遺伝子内の1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位を同定することを含み得る。提供される方法の態様では、スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位は、転写された核酸（例えば転写産物）の翻訳および/または非翻訳領域に存在し得る。

【0286】

いくつかの態様では、隠れたスプライス部位などのスプライス部位を排除することにより、導入遺伝子産物、例えば導入遺伝子から翻訳されたポリペプチド、例えば抗BCMA CARポリペプチドの発現を改善する、または最適化することができる。コードされている導入遺伝子、例えばコードされているBMCA CAR分子の隠れたスプライス部位のスプライシングにより、タンパク質の発現、例えば細胞表面での発現の減少、および/または機能の低減、例えば細胞内シグナル伝達の低減をもたらされ得る。本明細書において、抗BMCA CARタンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、隠れたスプライス部位を減らすまたは排除するように最適化されている、ポリヌクレオチドが提供される。また、本明細書において、抗BCMA CARタンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、コドン発現

10

20

30

40

50

のために最適化されており、かつ/または1つまたは複数の配列（例えばスプライス部位に関する本明細書における方法または観測により同定される配列）が存在し、かつ/または同定されたスプライス部位（例えば本明細書において同定されたスプライス部位のいずれか）が存在しない、ポリヌクレオチドが提供される。提供されるポリヌクレオチドとしては、特定の条件下で発現したとき、ならびに/または初代ヒトT細胞などのヒトT細胞などの特定の細胞種、およびそのようなポリペプチドを含むかつ/もしくはそのような特性を示す細胞および組成物および製品に導入されたとき、ある程度よりも低いRNA不均一性またはスプライス形態を示すポリヌクレオチドがある。

【0287】

いくつかの態様では、RNA不均一性を低下させること、または潜在的スプライス部位を除去することは、ポリヌクレオチドを改変することを含む。いくつかの態様では、改変は、同じポリペプチドをコードする非改変ポリヌクレオチドなどの基準ポリヌクレオチドと比較しての1つまたは複数のヌクレオチド改変、例えば交換または置換を含む。いくつかの態様では、基準ポリヌクレオチドは、細胞内で発現すると、転写されたRNA（例えばmRNA）が、10%もしくは約10%よりも高い、15%もしくは約15%よりも高い、20%もしくは約20%よりも高い、25%もしくは約25%よりも高い、30%もしくは約30%よりも高い、40%もしくは約40%よりも高い、50%もしくは約50%よりも高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、ポリヌクレオチドである。いくつかの態様では、提供される方法により、転写されたRNAのRNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下した、ポリヌクレオチドを得ることができる。いくつかの態様では、提供される方法は、転写されたRNAのRNA不均一性が少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、もしくは95%、またはそれより高い、ポリヌクレオチドを生産する。

【0288】

A. RNA不均一性を測定する、および低下させる方法

本明細書では、例えば特定の細胞種または文脈において発現した際の核酸の、例えば転写されたRNAのRNA不均一性を測定する、評価する、および/または低下させる方法、アプローチ、およびストラテジー、ならびに基準ポリヌクレオチドと比較して、そのような不均一性および/またはそのリスクの低下を示すポリヌクレオチドが提供される。いくつかの態様では、例えばこのセクションに記載される方法により、RNA不均一性について基準ポリヌクレオチドを査定することができる。いくつかの態様では、提供されるアプローチは、隠れたスプライス部位などによる、特定の細胞または文脈などにおけるRNA（例えばmRNA）不均一性またはその尤度を同定することを含む。いくつかの局面では、そのような不均一性は、転写されたRNA内で導入遺伝子上流に位置するエレメントの一部に対応する5'非翻訳領域（5'UTR）に特異的な第1のプライマー、例えばプロモーター、および転写されたRNA配列内で発現した導入遺伝子下流に位置する3'非翻訳領域（3'UTR）に特異的な、または導入遺伝子内の配列に特異的な、第2のプライマーを用いてRNA転写産物を増幅することにより、同定される。いくつかの態様では、方法は、5'プライマーと3'プライマーとの少なくとも1つの対を用いて、転写された核酸を増幅することを含み、ここで少なくとも1つの対は、転写された核酸の5'非翻訳領域（5'UTR）内の核酸配列と相補的な5'プライマーと、転写された核酸の3'非翻訳領域（3'UTR）内の核酸配列と相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する。いくつかの態様では、方法は、増幅産物を検出することを含み、ここで5'プライマーと3'プライマーとの少なくとも1つの対からの2種以上の増幅産物の存在が、増幅産物の不均一性を示す。いくつかの態様では、検出される転写産物の違いは、増幅された転写産物の異なる長さである。いくつかの態様では、検出される転写産物の違いは、クロマトグラフィーのプロファイルの違いである。RNA不均一性を有するポリヌクレオチドを同定する例示的な方法が、以下に記載されている。いくつかの態様では、方法は、不均一性を低下させるための改変の必

要性について、RNA不均一性を評価することを含む。いくつかの態様では、10%もしくは約10%よりも高い、15%もしくは約15%よりも高い、20%もしくは約20%よりも高い、25%もしくは約25%よりも高い、30%もしくは約30%よりも高い、40%もしくは約40%よりも高い、50%もしくは約50%よりも高い、またはそれより高いRNA不均一性を示すポリヌクレオチドが、1つまたは複数のスプライス部位、例えば1つまたは複数の隠れたスプライス部位を除去するヌクレオチド改変のために選択される。

【0289】

1. RNA不均一性の測定

RNA不均一性は、本明細書において提供される、または記載される、または公知の、いくつかの方法のどれによって決定してもよい。いくつかの態様では、転写された核酸のRNA不均一性は、例えば逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により転写された核酸を増幅し、次いで1種類または複数種類の増幅産物における1つまたは複数の違い、例えばサイズの違いを検出することにより決定される。いくつかの態様では、RNA不均一性は、異なるサイズの増幅産物の数、またはさまざまな異なるサイズの増幅産物の比率に基づき決定される。例えば、いくつかの態様では、RNA不均一性は、全増幅産物の数または量と比較しての、異なるサイズの増幅産物の数、量、または比率を決定することにより、定量化される。場合によっては、特定の転写産物はすべて、または実質的にすべてサイズが等しいと決定され、したがってこの場合、RNA不均一性は低い。場合によっては、さまざまな異なるサイズの転写産物が存在し、あるいは、大きな割合を占める特定の転写産物が、隠れたまたは望まぬスプライシング事象のない予測される増幅産物のサイズと比較して、サイズが異なっている。いくつかの態様では、予測される増幅産物のサイズと比較してサイズが異なる増幅産物すべての総数または総量を、全増幅産物の総数または総量で割ることにより、RNA不均一性を計算することができる。いくつかの態様では、予測される転写産物または増幅産物のサイズは、隠れたスプライス部位を含まないか含むとは予測されないRNAからのサイズである。いくつかの態様では、予測される転写産物または増幅産物のサイズは、所望の、または意図的に配置される1つまたは複数のスプライス部位を考慮に入れている。

【0290】

いくつかの態様では、RNA（例えば全RNAまたは細胞質ポリアデニル化RNA）を、最適化すべき導入遺伝子を発現している細胞から採取し、そして、転写されたRNA内で導入遺伝子上流に位置する、場合によっては発現ベクター内のプロモーター配列の一部分に対応する、5'非翻訳領域（5'UTR）に特異的なプライマー、および転写されたRNA配列内で発現した導入遺伝子の下流に位置する3'非翻訳領域（3'UTR）に特異的なプライマー、または導入遺伝子内の配列に特異的なプライマーを用いて、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により増幅する。特定の態様では、5'非翻訳領域（UTR）内の配列と相補的な少なくとも1つのプライマー、および3'非翻訳領域（UTR）内の配列と相補的な少なくとも1つのプライマーを用いて導入遺伝子を増幅する。転写産物の増幅、ならびに5'UTRに特異的なフォワードプライマーおよび3'UTR内のヌクレオチド配列に特異的なプライマーを用いて得られた産物、ならびにスプライシング事象が生じていない予測される増幅産物の例示的な描写を図21Aに提供する。既知のスプライスドナー部位（P-SD）および既知のスプライスアクセプター部位（P-SA）を含む転写プロモーター配列を有する5'UTR、未知の（隠れた）1つのスプライスドナー部位（T-SD）および2つの未知の（隠れた）スプライスアクセプター部位（T-SA）を含む転写導入遺伝子、ならびに3'UTRを有する転写産物を、5'UTRおよび3'UTRの領域に特異的なプライマーを用いて増幅して得られた例示的な複数の（すなわち不均一性）増幅産物の例示的な描写を図21Bに示す。

【0291】

5'非翻訳領域（UTR）に特異的な、例示的なプライマーとしては、導入遺伝子のプロモーター内の配列に向けられるプライマーが挙げられる。いくつかの例では、EF1a/HTLVプロモーターに特異的なプライマー。EF1a-HTLVプロモーターに特異的な、例示的なフォワードプライマーをSEQ ID NO:763に示す。

【0292】

3'非翻訳領域（UTR）に特異的な、例示的なプライマーとしては、導入遺伝子の下流に位置する3'転写後調節エレメントに向けられるプライマーが挙げられる。例示的な3'転写後調節エレメントとしては、SEQ ID NO:636のウッドチャック肝炎ウイルス（WHP）転写後調節エレメント（WPRE）が挙げられる。WPREに特異的な、例示的なフォワードプライマーをSEQ ID NO:764に示す。

【0293】

いくつかの態様では、複数のプライマー対を用いて、導入遺伝子、例えば長い導入遺伝子を増幅することができる。いくつかの態様では、増幅産物のスライド窓の折り目をつけるために、連続または入れ子対のフォワードおよびリバースプライマーを用いて、配列を完全に、かつ重複して網羅することができる。典型的には、プライマーは、およそ1.5~6 kb、2~6 kb、または3~6 kbの、ある長さの導入遺伝子を増幅するように設計される。入れ子プライマー対を用いた転写産物の増幅の例示的な描写を図21Cに提供する。

10

【0294】

次に、増幅核酸配列の不均一性を、増幅転写産物の長さの観点から分析する。いくつかの例では、不均一性は、発現配列のバンドの数および強さにより決定される。いくつかの態様では、スプライシング事象を有するRNA配列は、発現時に、異なる移動度を有する複数のバンドを発生させる。いくつかの態様では、予期せぬスプライシング事象を一切もたない配列については、予測された移動度の1つの主要なバンドが検出され、そして強さおよび移動度が異なる1つまたは複数のさらなるバンドが、導入遺伝子配列内に1つまたは複数の隠れたスプライシング事象があることを示す。

20

【0295】

当業者であれば、RNA、例えばメッセンジャーRNAを分離させることができ、そしてその不均一性をいくつかの方法により分析することができる。非限定的な、例示的な方法としては、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、分析用遠心法、フィールドフロー分画、およびクロマトグラフィー、例えば分子ふるいクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーが挙げられる。

【0296】

上記の技法の1つまたは複数の工程を、変性条件、部分変性条件、または非変性条件で実施することができる。変性条件としては、数ある変性機構のなかでも温度、カオトロピック剤（例えば塩）、有機剤によって、核酸転写産物（例えばmRNA）の変性をもたらす条件を挙げることができる。熱変性条件では、上昇温度を加える場合がある。上昇温度は、分子内の水素結合を変性させて二次または三次構造等の変化または喪失をもたらすのに十分な温度であり得る。例えば、温度または熱変性条件は、25℃~95℃、35~85℃、55~75℃の温度、またはこれらの範囲内の別の範囲の温度を含み得る。同様に、より高い、またはより低い温度を適宜用いて、所望のレベルの変性をもたらすことができる。温度または熱変性条件は、核酸転写産物が何であるかにも左右され得、したがって異なる核酸転写産物または異なるタイプの核酸転写産物には、異なる温度が用いられる。変性条件は、カオトロピック剤、例えば過塩素酸リチウムおよび他の過塩素酸塩、塩化グアニジウムおよび他のグアニジウム塩、ウレア、ブタノール、エタノール、酢酸リチウム、塩化マグネシウム、フェノール、プロパノール、ドデシル硫酸ナトリウム、チオウレア、またはその他の使用を含む場合もある。変性条件は、有機変性剤、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル、およびグリオキサールをさらに含む場合がある。さらに、変性条件は、これらのタイプの変性条件の2つ以上の組み合わせを含む場合がある。RNA不均一性決定法の任意の1つまたは複数の工程が、上昇温度で、または周囲温度で、カオトロピック剤または有機剤を用いて、または用いずに、実施され得る。

30

40

【0297】

a) ゲル電気泳動

いくつかの態様では、RNA転写産物のトポロジーおよび見かけ（水力学的）サイズを、ゲル電気泳動、例えばアガロースゲル電気泳動により分析する場合がある。いくつかの例

50

では、RNA転写産物を0.05%～2%アガロースゲル、例えば1.2%アガロースゲル上で分離させることができ、そして染色により、または特定の配列に特異的なプローブを用いて、視覚化することができる。いくつかの態様では、RNA転写産物を、ゲル電気泳動により直に査定する場合があり、または増幅、例えば定量的増幅法の後で査定する場合もある。アガロースゲル上で核酸を視覚化するための核酸染色試薬が周知である。例示的な染色試薬としては、BlueView（商標）Nucleic Acid Stain（Millipore Sigma）、SYBR（登録商標）Gold Nucleic Acid Stain（ThermoFisher）、SYBR（登録商標）Green Nucleic Acid Stain（Millipore Sigma）、SYBR（登録商標）GreenII（ThermoFisher）、PicoGreen（登録商標）核酸染色試薬（Invitrogen）、および臭化エチジウムが挙げられ、蒸留水中0.5 μg/mLで調製されるか、ゲルに組み入れられる。いくつかの例では、核酸は、Quant-iT（商標）PicoGreen（登録商標）の結合により染色された後、蛍光検出され、そして増幅産物が定量化される。アガロースゲル法は、より定量的ではあるが分離度はさほどではないサイズ分布の測定を提供する。いくつかの態様では、アガロースゲル電気泳動により分離された核酸断片は、RNAの場合はノザンプロットにより、または増幅された逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）産物の場合はサザンプロットにより視覚化される場合がある。

【0298】

b) チップベースのキャピラリー電気泳動

チップベースのキャピラリー電気泳動（例えばAGILENT 2100 BIOANALYZER（商標）を用いる）は、RNA転写産物の完全性およびそのサイズ分布を監視するための高速かつルーチンな方法として用いられ得る。分離は水力学的サイズおよび電荷に基づき、かつヌクレオチド長さおよびRNA転写産物の折り畳み構造に影響される。一態様では、方法は、電解質媒体が入ったチップのチャンネル内に試料を送達すること、そしてチップに電場を加えてRNA転写産物および不純物をチャンネル内で移動させることを含む。RNA転写産物は、不純物とは異なる電気泳動的移動度を有するので、RNA転写産物は、不純物がチャンネル内を移動する速度とは異なる速度でチャンネル内を移動する。RNA転写産物の電気泳動的移動度は、RNA転写産物のイオン電荷に比例しており、かつ電解質媒体内の摩擦力に反比例している。方法は、RNA転写産物を含む試料、および不純物を含む、試料の1つまたは複数の分離部分を、チップから回収することも含む。さらに、方法は、RNA転写産物を含む試料の少なくとも1つの部分、および不純物を含む、試料の1つまたは複数の分離部分の一面面を特徴決定することを含む。特徴を決定することは、例えば、帯電バリエーションの定量化を含み得る。

【0299】

c) 超遠心分析法（AUC）

超遠心分析法（AUC）は、SEC、アガロース、または他の方法ではマトリックス（樹脂またはゲル）の相互作用により導入され得る潜在的アーチファクトなしに、分子量の分布を測定する溶液相法である。平衡AUCおよび沈降超遠心法の両方が用いられ、後者はRNA転写産物のサイズにも形状にも関連のある沈降係数を与える。スキヤニングUV/可視光学系を備えたBECKMAN（商標）超遠心分析機が、RNA転写産物の分析に用いられる。

【0300】

d) フィールドフロー分画（FFF）

水力学的サイズ分布を査定する別の溶液相法は、フィールドフロー分画（FFF）である。FFFは、長く狭いチャンネル内を給送される流体サスペンションまたは溶液の流れに対し直交する方向に場を印可して、場が及ぼす力の下で、流体中に存在するポリヌクレオチド（RNA転写産物）を分離させる分離法である。場は、半透過性膜を通る非対称的なフロー、重力場、遠心力による場、熱勾配による場、電場、磁場、その他であり得る。

【0301】

e) クロマトグラフィー

クロマトグラフィーも、RNA転写産物の長さの不均一性を検出するのに使用される場合がある。mRNA不均一性を決定する分子ふるいクロマトグラフィー法および液体クロマト

10

20

30

40

50

グラフィー法が、WO 2014144711に記載されされており、該公報は参照により本明細書に組み入れられる。

【0302】

B. ポリヌクレオチド、例えばBCMA CARをコードするポリヌクレオチドを最適化する方法

いくつかの態様では、提供される方法は、例えばRNA不均一性を低下させるためにポリヌクレオチドを最適化および/もしくは改変すること、ならびに/または隠れたもしくは望まぬスプライス部位を除去もしくは排除することを含む。いくつかの局面では、発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法が提供され、当該方法は、例えば上記のセクションI.A.に記載される方法により、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定すること；1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位を同定すること；および同定された1つまたは複数のスプライスドナー部位またはその付近の核酸配列を改変することを含み、そうすることにより改変ポリヌクレオチドを作製する。いくつかの局面では、当該方法は、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価することを含む。いくつかの態様では、当該方法は、転写産物の不均一性が、（例えば改変前に）決定された転写産物の当初の不均一性と比較して低下するまで、1つまたは複数の上記の工程を繰り返すことも含む。

【0303】

いくつかの態様では、例えば予測スプライス部位の除去または排除により不均一性を低下させる方法は、コドン最適化後、または非コドン最適化RNAに対して、実施され得る。いくつかの局面では、方法は、スプライス部位、例えば1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはアクセプター部位を同定すること、ならびにRNA配列を（例えば、該スプライス部位のまたはその付近の1つまたは複数のヌクレオチドを置換または交換することにより）改変または変更することを含む。いくつかの態様では、コドン最適化は、転写されたRNA（例えばmRNA）の不均一性を低下させる方法の前および/または後に、例えば予測スプライス部位の除去または排除により、実施され得る。いくつかの態様では、転写産物がRNA不均一性を低下させる候補となるかどうかは、例えば本明細書におけるセクションII.A.に記載されるRNA不均一性を測定する方法に基づいて決定される。いくつかの局面では、不均一性を有するとして検出された転写された核酸が、1つまたは複数のスプライス部位除去の導入遺伝子候補として同定される。いくつかの態様では、ある導入遺伝子配列は、この導入遺伝子候補の転写された核酸が、細胞内での発現後に、少なくとも、5%もしくは約5%、10%もしくは約10%、15%もしくは約15%、20%もしくは約20%、25%もしくは約25%、30%もしくは約30%、40%もしくは約40%、45%もしくは約45%、50%もしくは約50%、55%もしくは約55%、60%もしくは約60%、65%もしくは約65%、70%もしくは約70%、75%もしくは約75%、またはそれより高い不均一性を示す場合、不均一性を低下させる候補となり得る。いくつかの態様では、ヒト細胞、任意でヒトT細胞内のポリヌクレオチドの転写およびプロセッシングの後、該ポリヌクレオチド由来のメッセンジャーRNA(mRNA)は、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す。

【0304】

1. RNA不均一性を低下させる方法

発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法が提供される。いくつかの態様では、方法は、1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位を同定すること、ならびに同定された1つまたは複数のスプライスドナー部位のまたはその付近の核酸配列を改変することを含む。いくつかの態様では、方法は、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価することを含む。いくつかの局面では、例えば開始または非改変転写産物と比較して、潜在的なRNA不均一性が低下するまで、本明細書に記載される1つまたは複数の工程が繰り返される場合がある。

【0305】

a) スプライス部位の同定

いくつかの局面では、転写産物、例えば導入遺伝子転写産物に存在する潜在的な隠れた

ds Res. 2001 29 (5): 1185-1190)、またはNetUTR (Eden and Brunak, Nucleic Acids Res. 32 (3): 1131 (2004)) による分析に委ねることにより、コンピューターにより同定され得る。さらなるスプライス予測ツールとしては、RegRNA、ESEfinder、およびMITスプライス・プレディクターが挙げられる。GeneSplicerなどのスプライス部位予測ツールは、異なる種、例えばヒト、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*)、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*)、およびイネのデータベースで成功裏に教育され、かつ/または試験されている。いくつかの態様では、異なる予測ツールが、異なる範囲に、異なるデータベースで、および/または異なる種に適応するようにされている。いくつかの態様では、これらの1つまたは複数の予測ツールは、特定のデータベースおよび/または特定の種での有用性に基づき選択される。例えばSaxonov et al., (2000) Nucleic Acids Res., 28, 185-190を参照されたい。

10

【0310】

いくつかの態様では、潜在的スプライスドナーおよび/またはアクセプター部位の決定に用いるために、1つまたは複数のスプライス部位予測ツールが選択される。いくつかの態様では、局所的に実行できる、ユーザーサイトでデータセットを用いて再教育することができる、特定の種 (例えばヒト) のデータベースが使用できる、複数のプラットフォーム用にコンパイルすることができる、選択配列のリアルタイムな予測を可能にする、かつ/またはOSI認証オープンソースソフトウェアであって特定のツールもしくはプラグインの改変が可能である、スプライス部位予測ツールが使用され得る。使用され得る例示的なツールとしては、NNSplice、GeneSplicer、または両方が挙げられる。

20

【0311】

いくつかの局面では、スプライス部位予測ツールを用いて、導入遺伝子配列を含むポリヌクレオチド配列などの配列内の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位のリストを同定する。いくつかの局面では、予測ツールで、ポリヌクレオチド内の1つまたは複数の配列の1つまたは複数の予測スコアを生成することもでき、該スコアは該1つまたは複数の配列がスプライスドナーまたはアクセプター部位配列である尤度を示すことができる。

【0312】

いくつかの態様では、方法は、特定のスプライス部位の予測スコアを閾値スコアまたは基準スコアと比較して、排除または除去の候補である特定のスプライス部位を決定するか同定することを含む。例えば、いくつかの態様では、予測スプライス部位は、予測スコアが閾値スコアまたは基準スコアよりも高いかまたはそれより低くなければ、潜在的スプライス部位であると同定される。いくつかの局面では、特定のスプライス部位の排除および除去についての検討は、基準スコアまたは閾値スコアと比較しての予測スコア；および特定のスプライス部位が所望のまたは意図的なものかどうか (例えば、スプライシング事象のほう有利であるか、転写および/または翻訳の調節に必要である場合) を含む。いくつかの局面では、得られたスプライスバリエントが所望の機能を失う、または損なわれた機能をもつ尤度も、特定のドナーおよび/またはアクセプター部位の排除または除去を決定する際に検討され得る。いくつかの局面では、1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位は、スプライシング事象またはスプライシング事象の確率の (例えば最大1.0のスケールで) 約または少なくとも約0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、または1.0のスコアを示し、該部位はスプライス部位の排除または除去の候補となり得る。いくつかの局面では、例えばGeneSplicerにより用いられる、1つまたは複数の潜在的スプライスドナーおよび/またはスプライス部位のスコアは、その配列についてtrueマルコフモデルにより返されるログオッズスコアと、falseマルコフモデルにより計算されるスコアとの差に基づく。特定の態様では、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位は、独立して、または個別に評価される。いくつかの態様では、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位は、スプライスドナー/アクセプター対として評価される。

30

40

50

【0313】

b) スプライス部位の排除

いくつかの態様では、提供される方法は、所望ではないまたは望まぬRNA不均一性をもたらす隠れたスプライシング事象に關与し得る潜在的スプライスドナーおよび/またはアクセプター部位などの、1つまたは複数のスプライスドナーおよび/またはスプライスアクセプター部位を排除することを含む。いくつかの態様では、1つまたは複数のスプライス部位を排除することは、除去の候補であるスプライスドナーおよび/またはアクセプター部位の、それを含む、またはその付近の、1つまたは複数のヌクレオチドを（例えば置換または交換により）改変することを含む。いくつかの局面では、スプライス部位の、それを含む、またはその付近の、コドン内の特定のヌクレオチドが改変される（例えば置換されるか交換される）。いくつかの局面では、改変（例えば置換または交換）は、その部位の特定のコードによりコードされるアミノ酸を保持または保存し、同時に潜在的スプライスドナーおよび/またはアクセプター部位を除去する。

【0314】

いくつかの態様では、改変されるスプライス部位のまたはその付近のコドンは、潜在的スプライス部位の2つのヌクレオチドの一方または両方に関与する1つまたは複数のコドン（場合によっては「スプライス部位コドン」と呼ばれる）を含む。あるコドンの2つのヌクレオチド間で潜在的スプライシングが生じると予測される場合、このコドンはこのスプライス部位の唯一のスプライス部位コドンである。潜在的スプライシングが2つの隣接するコドンの間で、例えば最初のコドンの最後のヌクレオチドと隣のコドンの最初のヌクレオチドとの間で生じると予測される場合、これらの2つのコドンはスプライス部位コドンである。例えば、2つのコドンの境界にあると予測されるスプライス部位の場合、2つの隣接するコドンがヌクレオチド改変の候補になり得る。いくつかの態様では、1つまたは複数のコドンが一方のスプライス部位コドンを含む。いくつかの態様では、1つまたは複数のコドンが両方のスプライス部位コドンを含む。いくつかの態様では、方法は、一方または両方のスプライス部位コドンを改変することにより、潜在的スプライスドナー部位を排除することを含む。いくつかの態様では、方法は、一方または両方のスプライス部位コドンを改変することにより、潜在的スプライスアクセプター部位を排除することを含む。いくつかの態様では、スプライス部位の一方または両方のコドンは、例えばスプライス部位コドンの同義コドンがなければ、改変されない。いくつかの態様では、特定のスプライス部位コドンに利用可能な同義コドンがない場合、付近のコドンの1つまたは複数のヌクレオチドが改変され得る。いくつかの態様では、改変された1つまたは複数のコドンはスプライス部位コドンを含み、ここで改変は、スプライス部位の一方または両方のヌクレオチドを1つまたは複数の異なるヌクレオチドに変更することを含む。いくつかの態様では、方法は、一方または両方のスプライス部位コドンを改変することにより、スプライスドナー部位を排除することを含む、ここで改変は、スプライス部位のヌクレオチドの1つまたは2つを異なるヌクレオチドに変更しないが、付近のヌクレオチド、例えばスプライス部位に隣接するコドンの一部分が、改変される。いくつかの態様では、改変され得る付近のまたは隣接するヌクレオチドは、付近のまたは隣接するコドン、例えばスプライス部位コドンの上流または下流1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10コドン以内のコドンの一部分であるヌクレオチドの改変を含む。

【0315】

場合によっては、手作業によるポリヌクレオチド改変を用いて、コードされているアミノ酸配列を保存しながら、予測スプライス部位の確率を低下させることができる。いくつかの態様では、少なくとも80%、85%、90%、または95%のスプライス部位の確率を有する1つまたは複数の予測スプライス部位が、スプライシング事象の確率を低下させるように、手作業で改変される。いくつかの態様では、該1つまたは複数の改変は、1、2、3、4、5、6、または7ヌクレオチドのヌクレオチド交換または置換による。いくつかの態様では、該改変は、スプライスドナー部位の接合部で、またはスプライスアクセプター部位の接合部でなされる。いくつかの態様では、該1つまたは複数のヌクレオチド改変の少

なくとも1つが、スプライスアクセプター部位および/またはスプライスドナー部位のスプライス部位接合部の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10残基以内である。いくつかの態様では、隠れたスプライス部位の確率が低下した改変核酸配列のライブラリを作製することができる。いくつかの態様では、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位は、スプライスドナー/アクセプター対として評価される。特定の態様では、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位は、独立して、または個別に評価され、かつスプライスドナー/アクセプター対の一部ではない。いくつかの態様では、1つまたは複数の予測スプライス部位は排除されない。いくつかの態様では、転写産物のプロモーター領域内のスプライス部位、例えば既知のまたは予測スプライス部位は排除されない。

【0316】

いくつかの態様では、方法は、1つもしくは2つのスプライス部位コドン、または（例えば同義コドンのスプライス部位コドンに利用できない場合）1つもしくは複数の付近のもしくは隣接するコドンを改変することにより、1つまたは複数の潜在的ドナースプライス部位を排除することを含む。いくつかの態様では、方法は、1つもしくは2つのスプライス部位コドン、または（例えば同義コドンのスプライス部位コドンに利用できない場合）1つもしくは複数の付近のもしくは隣接するコドンを改変することにより、1つまたは複数の潜在的アクセプタースプライス部位を排除することを含む。いくつかの態様では、改変の対象となる付近のまたは隣接するコドンは、スプライス部位コドンの上流または下流1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10コドン以内のコドン、例えばスプライス部位から1、2、または3コドン以内のコドンを含む。いくつかの態様では、方法は、スプライシングの潜在的分岐部位の除去または排除を含み得る。いくつかの局面では、分岐部位のまたはその付近のコドン内のヌクレオチドを改変する、例えば置換または交換する場合があり、それによって隠れたスプライシングを排除し、かつ/またはRNA不均一性を低下させる。いくつかの態様では、1つまたは複数のヌクレオチドの改変は、（例えばスプライスドナー部位、スプライスアクセプター部位、またはスプライス分岐部位で）スプライシングに関与し得るヌクレオチドの1つの置換または交換を含み得、したがってそのコドンによりコードされるアミノ酸は保存され、ヌクレオチド置換または交換はそのポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチド配列を変更しない。場合によっては、コドン内の第3の位置のほうに他の2つの位置よりも縮重している。したがって、さまざまな同義コドンが特定のアミノ酸をコードすることができる（例えば以下のセクションII.B.2を参照）。いくつかの態様では、改変は、コドンを、ポリヌクレオチドが導入される細胞の種（例えばヒト）で用いられる同義コドンと交換することを含む。いくつかの態様では、種はヒトである。いくつかの態様では、1つまたは複数のコドンは、その種で最も頻繁に使用される対応する同義コドン、または対応するコドンと同様の使用頻度を有する（例えば使用頻度が最も近い）同義コドンと交換される（例えば以下のセクションII.B.2を参照）。

【0317】

いくつかの態様では、方法は、最初に提案された改変の後、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価することを含む。いくつかの局面では、提案された改変を再度評価して、該提案された改変を査定し、そして改変および/またはコドン最適化後に何らかのさらなる潜在的スプライス部位を同定することができる。いくつかの局面では、コドン最適化および/またはスプライス部位除去のための改変後、配列、例えば変更または改変された核酸配列の1つまたは複数のさらなる査定を実施して、スプライス部位、例えば隠れたスプライス部位の除去について、同じまたは1つもしくは複数の他のもしくはさらなるスプライス部位予測ツールを用いて、さらに評価する。いくつかの局面では、提案された改変は、後続の工程のために検討され、そして反復最適化が用いられ得る。いくつかの局面では、方法は、例えば、最初に決定された転写産物の不均一性と比較して転写産物の不均一性が低下するまで、任意の同定および/または改変工程を繰り返すことも含む。いくつかの態様では、さらなるまたは異なる改変、例えば同じコドンで異なるヌクレオチド交換による改変、または異なる位置もしくはコドンでの改変を、インタラティブな（iterative）評価

10

20

30

40

50

および査定の後に行うことができる。いくつかの態様では、対応する異なる同義コドン、例えば特定の種で2番目に頻繁に使用されるコドン、または対応するコドンと同様の使用頻度を有する（例えば使用頻度が2番目に近い）コドンが使用され得る（例えば以下のセクションII.B.2を参照）。

【0318】

いくつかの局面では、提案された改変は、例えばその改変によりポリヌクレオチド内に望まぬまたはさらなる制限部位が生じるかどうかを査定するために、さらに評価され得る。いくつかの局面では、さらなる制限部位は望ましくない場合があり、さらなるまたは異なる改変（例えば同じコドンで異なるヌクレオチド交換による改変、または異なる位置もしくはコドンでの改変）が検討され得る。いくつかの局面では、特定の制限部位、例えば指定された制限部位が回避される。いくつかの局面では、改変がスプライス部位予測スコアを実質的に減じない場合、さらなるまたは代替の改変が提案され得る。いくつかの態様では、スプライス部位予測スコアは、1回または複数回の方法の反復後、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、または75%だけ減少または低下し得る。

【0319】

本明細書において提供されるいずれかの方法のいくつかの態様では、コンピューターシステムを用いて1つまたは複数の工程、ツール、機能、プロセス、またはスクリプトを実行することができる。特定の態様では、本明細書において提供される方法は、コンピューターで実施される方法であり、かつ/またはコンピューター支援により実施される。いくつかの態様では、スプライス部位の排除または除去のためのスプライス部位の予測、評価、および改変は、コンピューターで実施される方法により、および/またはコンピューターで実施される工程である工程を含む方法により、実施することができる。いくつかの態様では、配列を既知データベースと比較すること、スプライス部位予測スコアを計算すること、潜在的ヌクレオチド改変を決定すること、コドン最適化、および/またはいずれの反復工程も、コンピューターにより、またはコンピューターで実施される工程、ツール、機能、プロセス、もしくはスクリプトを用いて、実施され得る。特定の態様では、プロセッサおよびメモリを備えたコンピューターシステムが提供され、ここでメモリは、本明細書において提供される方法の1つまたは複数の工程のいずれかをプロセッサに実行させるように動作可能な命令を含む。いくつかの態様では、方法は、コンピューターにより実施される、例えば1つまたは複数のコンピュータープログラムを用いて、および/または計算アルゴリズムの使用を介して実施される、工程、機能、プロセス、またはスクリプトを含む。

【0320】

有り得るスプライス部位を同定するおよび/または除去する提供される方法の例示的な工程、機能、プロセス、またはスクリプトは、次の1つまたは複数の工程を含む：配列の選択、FASTAフォーマットの配列の記述、コドン表のローディング（例えばwww.kazusa.or.jp/codonのもの）、GeneSplicerの実行、予測のローディング、コドンの解析、予測の重複の決定、次点の高使用率の同義コドンの同定、制限部位の審査、アノテーションの作成、または他のコドンの査定。特定の工程は、フォワードとリバース両方のストランドを査定することができる。いくつかの局面では、反復最適化を可能にするために、既に注釈付け済みのスプライス部位改変も、検討される場合がある。いくつかの態様では、1つまたは複数の工程、機能、プロセス、またはスクリプトはどれでも反復され得る。

【0321】

特定の態様では、本明細書において提供される方法は、少なくとも部分的にはコンピューターシステム構成、例えばシングル-プロセッサまたはマルチ-プロセッサ・コンピューターシステム、ミニコンピューター、メインフレームコンピューター、ならびにパーソナルコンピューター、ハンドヘルド型計算デバイス、マイクロプロセッサ搭載および/またはプログラム式家電等を用いて実施され得、これらは各々、1つまたは複数の関連デバイスと機能的に通信し得る。特定の態様では、本明細書において提供される方法は、少

なくとも部分的には分散コンピューター環境で実施され得、したがって特定のタスクが、通信網を通じて連結した遠隔処理デバイスにより実施される。分散コンピューター環境では、プログラムモジュールがローカルおよび/またはリモートメモリー記憶装置に存在し得る。特定の態様では、本明細書において提供される方法の一部分または全部の工程が、スタンドアローンのコンピューターで実施され得る。

【0322】

特定の態様では、本明細書において提供される方法の一部または全ての工程が、1つまたは複数の構成要素により実行されるプログラムモジュール、プラグイン、および/またはスクリプトなどの、コンピューターで実行可能な命令の一般的な状況で動作可能である。概して、プログラムモジュールとしては、特定のタスクを実行する、または特定の抽象データタイプを実施するルーチン、プログラム、オブジェクト、データ構造、および/またはスクリプトが挙げられる。典型的には、プログラムモジュールの機能は、所望のように組み合わせるか分散させることができる。特定の態様では、本明細書において提供される方法の1つまたは複数の工程のいずれかをプロセッサに実施させる動作可能な命令は、コンピューターで実行可能な命令を有するコンピューター可読媒体上で具現化され、そのような命令ならびに命令を実施した結果を伝達するように作られた信号として、例えばネットワークに送信される。いくつかの態様では、本明細書において提供される方法の1つまたは複数の工程を実行または実施するためのコンピューターシステム、コンピューター可読命令、ソフトウェア、システム、ネットワーク、および/またはデバイスも提供される。

【0323】

2. コドン最適化

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、ヒトでの発現のためにコドン最適化により改変される。いくつかの局面では、コドン最適化は、スプライス部位の同定および/もしくはスプライス部位の排除の工程の前および/もしくは後、ならびに/またはRNA不均一性を低下させる反復工程の各々で、検討され得る。コドン最適化は概して、例えばヒトトランスファーRNAの存在量、例えば発表されている存在量と、選択されるコドンの割合とのバランスをとって、どれも過剰であったり少なかつたりしないようにすることを含む。ほとんどのアミノ酸は2つ以上のコドンによりコードされ、コドン使用は概しては生物によって異なるので、場合によっては、そのようにバランスをとることが必要または便利である。形質移入または形質導入遺伝子または核酸と宿主細胞とのコドン使用の違いは、核酸分子からのタンパク質発現に影響し得る。以下の表3は、例示的なヒトコドン使用頻度の表である。いくつかの態様では、コドン最適化核酸配列を生成するために、コドンは、ヒトの使用頻度とバランスがとれるコドンを選択するように、選ばれる。アミノ酸についてのコドン冗長性は、表3に示すように、種々のコドンが1つのアミノ酸をコードするようになっている。交換するコドンを選択する際、得られた変異がサイレント変異となって、コドン変更がアミノ酸配列に影響を及ぼさないことが望ましい。概して、コドンの最後（例えば3番目の）のヌクレオチドは変更しないままであり得、したがってアミノ酸配列に影響を与えない。

【0324】

(表3) ヒトコドン使用頻度

10

20

30

40

50

ヒト コドン	アミノ 酸	頻度 / 1000	数	ヒト コドン	アミノ 酸	頻度 / 1000	数
TTT	F	17.6	714298	TCT	S	15.2	618711
TTC	F	20.3	824692	TCC	S	17.7	718892
TTA	L	7.7	311881	TCA	S	12.2	496448
TTG	L	12.9	525688	TCG	S	4.4	179419
CTT	L	13.2	536515	CCT	P	17.5	713233
CTC	L	19.6	796638	CCC	P	19.8	804620
CTA	L	7.2	290751	CCA	P	16.9	688038
CTG	L	39.6	1611801	CCG	P	6.9	281570
ATT	I	16	650473	ACT	T	13.1	533609
ATC	I	20.8	846466	ACC	T	18.9	768147
ATA	I	7.5	304565	ACA	T	15.1	614523
ATG	M	22	896005	ACG	T	6.1	246105
GTT	V	11	448607	GCT	A	18.4	750096
GTC	V	14.5	588138	GCC	A	27.7	1127679
GTA	V	7.1	287712	GCA	A	15.8	643471
GTG	V	28.1	1143534	GCG	A	7.4	299495
TAT	Y	12.2	495699	TGT	C	10.6	430311
TAC	Y	15.3	622407	TGC	C	12.6	513028
TAA	*	1	40285	TGA	*	1.6	63237
TAG	*	0.8	32109	TGG	W	13.2	535595
CAT	H	10.9	441711	CGT	R	4.5	184609
CAC	H	15.1	613713	CGC	R	10.4	423516
CAA	Q	12.3	501911	CGA	R	6.2	250760
CAG	Q	34.2	1391973	CGG	R	11.4	464485
AAT	N	17	689701	AGT	S	12.1	493429
AAC	N	19.1	776603	AGC	S	19.5	791383
AAA	K	24.4	993621	AGA	R	12.2	494682
AAG	K	31.9	1295568	AGG	R	12	486463
GAT	D	21.8	885429	GGT	G	10.8	437126
GAC	D	25.1	1020595	GGC	G	22.2	903565
GAA	E	29	1177632	GGA	G	16.5	669873
GAG	E	39.6	1609975	GGG	G	16.5	669768

【 0 3 2 5 】

例えば、コドンTCT、TCC、TCA、TCG、AGT、およびAGCはすべて、セリンをコードする（なお、DNAのTはRNAではUに相当する）。例えば上記表3のヒトコドン使用頻度から、これらのコドンに対応する使用頻度は、それぞれ15.2、17.7、12.2、4.4、12.1、および19.5である。TCGは4.4%に対応するので、このコドンが遺伝子合成で通常使われるとすれば、このコドンのtRNAは限られることになる。コドン最適化のゴールは、導入遺伝子を発現させたい動物種における通常の使用頻度と各コドンの使用とのバランスをとることである。

【 0 3 2 6 】

C. 最適化された抗BCMA CAR

いくつかの態様では、導入遺伝子、例えばBCMA結合性受容体、例えば抗BCMA CARをコードする開始または基準配列を、コドン最適化および/またはスプライス部位の除去のために査定する。

【 0 3 2 7 】

いくつかの態様では、方法は、抗BCMA CAR、例えば、BCMAに特異的なscFv抗原結合ドメイン、スペーサー、例えばSEQ ID NO:649のスペーサー、共刺激シグナル伝達領域、例えば4-1BB由来の共刺激シグナル伝達ドメインおよびCD3ζシグナル伝達領域を含むCARに対し、実施される。例示的に同定されたスプライドナー部位およびスプライスアクセプター部位、ならびにそれらに対応するスコアを、例示的な抗BCMA CARについて、以下の表3および表4に示す。

【0328】

(表4) 予測スプライドナー部位

コンストラクトの領域 プロモーター	開始配列			O/SSE 配列		
	スプライスドナー部位	SEQ ID NO	スプライススコア	最適化スプライドナー部位	SEQ ID NO	スプライススコア
	cgctaggtgaagttt	689	1	変更なし		<0.7
scFvをコード						
BCMA-23	gaccaaggtgaccgt	690	N/A	caccaaggtgaccgt	698	0.54
BCMA-26	tgcactggtaccagc	691	0.55	変更なし		
BCMA-52	taaaactggtaccagc	692	0.76	tgaactggtatcagc	699	<0.7
BCMA-52	atctcctgtgaaggt	693	0.79	atctcttgaaggt	700	<0.7
BCMA-52	ggtcaaggtactctg	694	0.85	ggccagggccactg	701	<0.7
BCMA-55	gaggacaggtgaagcg	695	0.66	gaggacaggaagag	702	<0.5
BCMA-55	ggtcaaggtactctg	696	0.85	ggccaggggaacctg	703	<0.5
BCMA-55	tgcctcctgtctgc	697	<0.50	tgcacaggttagtgc	704	0.60
スペーサーをコード						
	aatctaaagtacggac	705	0.65	agtctaaatacggac	661	<0.7
	tcaactggtacgtgg	706	0.96	tcaactggtatgtgg	662	<0.7
	tcaattggtacgtgg	616	0.97	tcaactggtatgtgg	662	<0.7
	acaattagtaaggca	707	0.43	accatctccaaggcc	663	<0.7
	accacaggtgtatag	708	0.42	gccccaggtttacac	664	<0.7
CD3ζシグナル伝達領域をコード	tttccaggtccgcgcg	709	0.74	tcagcagatccgcgcg	665	<0.7
短縮型受容体代用マーカールをコード						
	ctgctctgtgagttta	710	0.56	ctcctgtgtgaactc	666	<0.7
	acgcaaaagtgtgtaa	711	0.5	tcggaaaagtgtgcaa	667	<0.7
	caacatggtcagttt	712	0.71	cagcacggccagttt	668	<0.7
	aacagaggtgaaac	713	0.42	aaccggggcgagaaac	669	<0.7
	ctggagggtgagcca	714	0.82	ctggaaggcgagccc	670	<0.7
	tcttcatgtgagcgg	720	0.84	tgttcatgtgagcgg	671	<0.7

10

20

30

40

50

コンストラクトの領域	開始配列			O/SSE 配列		
	スプライス アクセプター部位	SEQ ID NO	スプライス スコア	最適化スプライス アクセプター部位	SEQ ID NO	スプライス スコア
プロモーター	tggctccgcccctttttcccgag	721	0.50	変更なし		
	ggtggggagaaacccgtatat					
	tgaactgcgtccgcgctctag	722	0.71	変更なし		
	gtaagtttaagctcaggtc					
scFvをコード	ttctgtcttgcccggttacag	723	0.89	変更なし		
	atccaaagtgtgaccggcgc					
BCMA-23	ctactacatgagctggatccg	724	N/A	ctactatatgtcctggatccag	735	0.46
	ccaggctccagggaaggcc			acaggcacctggcaaggcc		
	ggctgattattattgtagctc	725	N/A	ggcagattactattgttctag	736	0.55
	atatggaggtagtaggtctt			ctacggcggcagcagatcct		
BCMA-25	ctatgccatgtcctggttcag	726	0.95	ctatgccatgtcctggttcaa	737	<0.7
	gcaggcacccaggcaaggcc			gcaggcacccaggcaaggcc		
	gtccgcctctgtggcgatag	727	0.50	変更なし		
	ggtgacctgacatgtcgcg					
BCMA-25	gtgggctttatccgctctcag	728	0.55	変更なし		
	gcctacggcgccaccacaga					
	gtgacatgtcgcgctcccag	729	0.67	変更なし		
	ggcatctctaaactacctggc					
BCMA-25	tacagcgcctccacctgccag	730	0.66	変更なし		
	agcggagtgcctcccgggtt					
	ctggccatcagtggcctccag	731	<0.50	ctggctattttctggactgcag	738	0.62
	tctgaggatgaggtgatta			agcagggaacaggccgacta		
BCMA-52	agatacagcccgctccttccaa	732	<0.50	agatacagcccgctccttccag	739	0.67
	ggccacgtcaccatctcagc			ggccacgtgaccatcagcgc		
	cgaggctgattattactgcag	733	0.79	cgaggccgattactactgcag	740	<0.40
	ctcaaatacaagaagcagca			cagcaaacacccgggtccagca		
BCMA-55	gccttcagggggtttctaatcg	734	<0.50	gccttcaggcgtgtccaatag	741	0.40
	cttctctggctccaaagtctg			attcagcggcagcaagcgcg		

10

20

30

40

50

コンストラクトの領域	開始配列			O/SSE 配列		
	スプライス アクセプター部位	SEQ ID NO	スプライス スコア	最適化スプライス アクセプター部位	SEQ ID NO	スプライス スコア
スペーサーをコード	cgccctgtccctccctgtccag ctccctccctgtgcccggacct	765	0.84	cgccctgtccctccctgtccag ctccctccctgtgcccggacct	766	<0.7
	aagtttctctgtatccag gctgacccgtggataaatctc	742	0.97	cagtttctctgtatagtag actcaccctggataaatcaa	672	<0.7
	aagtttctctgtatccag gctgacccgtggataaatctc	742	0.97	aagtttctctgtatccag actgacccgtggataaatctc	854	
	gggcaacgtgtctctgacag tgtcatgcacgaagccctgc	743	0.55	gggcaacgtgtctcagctgacag cgtgatgcacgagccctgc	673	<0.7
	cagtttctctgtatagtag actcaccctggataaatcaa	767	0.74	変更なし		
CD28 TM をコード	aggggtgctggcctgttacag cctgctggtgacagtcgctt	744	0.4	cggagtgctggcctgttacag cctgctggttaccctggcct	674	0.75
4-1BB/ CD3ζ シグナル伝達 領域をコード	gctgagagtcgaagtttccag gtccgcccgaagctccagcct	745	0.55	gctgagagtggaagttcagcag atccgcccgaagctccagcct	675	<0.7
短縮型受容体代用マーカーをコード						
	actcctccctctggatccacag gaactggatatctgaaaac	746	0.74	acacctccactggatccccaa gagctggatatcctgaaaac	676	<0.7
	acaggggttttgcgtgattcag gcttggcctgaaaacaggac	747	0.73	accggattcctcctgatccaa gcttggcctgaaaacaggac	677	<0.7
	accggattcctcctgattcag gcttggcctgaaaacaggac	768	0.82	accggattcctcctgatccaa gcttggcctgaaaacaggac	677	<0.7
	atggtcagtttctctctgacag tcgtcagcctgaacataaca	748	0.89	acggccagtttagcctggctg tggtgtctctgaacatcacc	678	<0.7

【0329】

いくつかの態様では、次に、得られた改変核酸配列を合成し、それを使って細胞に形質導入を行って、RNA不均一性により示されるスプライシングについて試験する。例示的な方法は以下のとおりであり、実施例にも記載されている。簡単に説明すると、RNAを発現細胞から採取し、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により増幅し、そしてアガロースゲル電気泳動により分離して、開始配列と比較してのRNA不均一性を決定する。場合によっては、改善された配列をさらなるコドン最適化およびスプライス部位の除去のために遺伝子合成ベンダーに再び委ねてから、アガロースゲル上のRNAが最小のRNA不均一性を示すまで、さらに隠れたスプライス部位を評価し、改変し、合成し、試験すること

10

20

30

40

50

ができる。

【0330】

いくつかの態様では、導入遺伝子、例えば本明細書において提供される抗BCMA CAR、または本明細書において提供されるコンストラクトをコードするコード核酸配列を最適化する提供される方法は、隠れたスプライス部位を低減または排除すること（コドンが最適化されかつスプライス部位が排除された例示的なスペーサー配列については、例えばSEQ ID NO:622を参照）、およびヒトコドン使用を最適化すること（コドンが最適化された例示的なスペーサー配列については、例えばSEQ ID NO:855を参照）の両方のためである。例示的な最適化ストラテジーを実施例に記載する。

【0331】

いくつかの態様では、(a) 以下に記載される抗原結合ドメインのいずれかを含め、BCMAを特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b) 少なくとも125アミノ酸長さのスペーサー；(c) 膜貫通ドメイン；および(d) 細胞内シグナル伝達領域、をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドが提供され、細胞内での該ポリヌクレオチドの発現後、該ポリヌクレオチドからの転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、それぞれSEQ ID NO:617および618のアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO:617および618と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_H領域およびV_L領域を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:617から選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それを含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618から選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それを含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:593、594、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:596、597、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:598、599、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:611、612、および613のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:614、615、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:617のアミノ酸配列であるか、それを含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618のアミノ酸配列であるか、それを含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドによりコードされるキメラ抗原受容体における例示的な抗原結合ドメインとしては、本明細書における表2の各行に記載されるものが挙げられる。そのような態様のどれにおいても、CARの膜貫通ドメインは、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、それを含み；細胞内シグナル伝達領域は、CD3-ζ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分を含み、かつ共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0332】

いくつかの態様では、(a) 以下に記載される抗原結合ドメインのいずれかを含め、BCMAを特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b) スペーサーであって、コード核酸が、SEQ ID NO:622の配列であるか、それを含むか、それからなるか、本質的にそれからなるか、SEQ ID NO:649のアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c) 膜貫通ドメイン；および(d) 細胞内シグナル伝達領域、をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドが提供される。いくつかの態様では、抗原結合ドメイン

10

20

30

40

50

は、それぞれSEQ ID NO:617および618のアミノ酸配列、またはそれぞれSEQ ID NO:617および618と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、V_H領域およびV_L領域を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:617から選択されるV_H領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、それを含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618から選択されるV_L領域アミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3であるか、それを含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、抗原結合ドメインは、SEQ ID NO:593、594、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:596、597、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:598、599、および595のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:601、602、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:611、612、および613のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含むV_H領域、ならびにSEQ ID NO:614、615、および603のアミノ酸配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含むV_L領域；またはSEQ ID NO:617のアミノ酸配列であるか、それを含むV_H領域；およびSEQ ID NO:618のアミノ酸配列であるか、それを含むV_L領域を含む。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドによりコードされるキメラ抗原受容体における例示的な抗原結合ドメインとしては、本明細書における表2の各行に記載されるものが挙げられる。そのような態様のどれにおいても、CARの膜貫通ドメインは、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、それを含み；細胞内シグナル伝達領域は、CD3-ζ（CD3ζ）鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分を含み、かつ共刺激シグナル伝達領域は、4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0333】

また、本明細書においては、例示的な改変ポリヌクレオチド、例えばコドン最適化（O）および/またはスプライス部位除去（SSE）のために改変されたポリヌクレオチドが提供される。そのようなポリヌクレオチドの例は表5に示されており、該表にはスプライス部位の排除前およびコドン最適化前（非最適化）の例示的なCARコンストラクトの構成要素の例示的なヌクレオチド（nt）配列、スプライス部位の排除および最適化の後（O/SSE）のCARコンストラクトの構成要素の核酸（nt）配列、ならびに該核酸配列によりコードされる対応するアミノ酸（aa）配列が提供されている。構成要素としては、IgG-カップリングシグナル伝達配列（ss）、抗BCMA scFv、スペーサー領域、膜貫通（tm）ドメイン、共シグナル伝達配列（4-1BB共刺激またはCD28共刺激）、CD3-ζシグナル伝達ドメイン（CD3-ζ）、T2Aリボソームスキップエレメント（T2A）、および短縮型EGF受容体（EGFRt）配列が挙げられる。SEQ ID NO:757～762のアミノ酸配列をコードする、例示的なCARコンストラクトのポリヌクレオチド配列をSEQ ID NO:751～756に示す。

【0334】

（表5）例示的なBCMA CAR構成要素（SEQ ID NO）

10

20

30

40

50

コンストラクト	配列	ss	scFv	スペーサー	TM	4-1BB 共 刺激	CD3- ζ
BCMA-23-L CAR	非最適化 (nt)	619	352	621	623	625	627
BCMA-23-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	684	715	622 or 856	688	681	652
両方	aa	620	278	649	624	626	628
BCMA-25-L CAR	非最適化 (nt)	619	716	621	623	625	627
BCMA-25-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	717	622 or 856	688	681	652
両方	Aa	620	559	649	624	626	628
BCMA-26-L CAR	非最適化 (nt)	619	718	621	623	625	627
BCMA-26-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	685	719	622 or 856	688	681	652
両方	aa	620	560	649	624	626	628
BCMA-52-L CAR	非最適化 (nt)	619	647	621	623	625	627
BCMA-52-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	440	622 or 856	688	681	652
両方	Aa	620	442	649	624	626	628
BCMA-55-L CAR	非最適化 (nt)	619	648	621	623	625	627
BCMA-55-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622 or 856	688	681	652
両方	aa	620	478	649	624	626	628
コンストラクト	配列	ss	scFv	スペーサー	TM	CD28 共 刺激	CD3- ζ
BCMA-55-L-CD28 CAR	非最適化 (nt)	619	648	621	623	679	627
BCMA-55-L-CD28 CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622	688	679	652
両方	aa	620	478	649	624	680	628

【0335】

III. 改変細胞

細胞、例えば組換え受容体（例えばキメラ抗原受容体）を含む改変細胞、例えば本明細書に記載される抗BCMA抗体または断片などの細胞外ドメインを含む改変細胞も提供される。そのような細胞の集団、そのような細胞を含む、かつ/またはそのような細胞を豊富に含む組成物、例えばBCMA結合分子を発現する細胞が該組成物の全細胞の少なくとも50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99%、またはそれ以上を占める組成物、あるいは特定のタイプの細胞、例えばT細胞またはCD8+もしくはCD4+細胞も提供される。組成物としては、例えば養子細胞療法のために投与される薬学的組成物および配合物がある。細胞および組成物を対象者、例えば患者に投与する治療法も提供される。

【0336】

したがって、抗体を含む組換え受容体を発現する遺伝子改変細胞、例えばCARを含む細胞も提供される。細胞は概して、真核細胞、例えば哺乳類細胞であり、典型的にはヒト細胞である。いくつかの態様では、細胞は、血液、骨髄、リンパ、またはリンパ器官に由来し、免疫系の細胞、例えば自然または適応免疫細胞、例えば骨髄細胞またはリンパ細胞、例えばリンパ球、典型的にはT細胞および/またはNK細胞である。他の例示的な細胞としては、幹細胞、例えば複能性および多能性幹細胞、例えば人工多能性幹細胞 (iPSC) が挙げられる。細胞は、典型的には初代細胞であり、例えば対象者から直接単離された、および/または対象者から単離されて凍結された、初代細胞である。いくつかの態様では、細胞としては、T細胞または他の細胞種の、例えば全T細胞集団、CD4+細胞、CD8+細胞、およびその亜集団の、例えば機能、活性化状態、成熟度、分化や増殖、再循環、局在化、および/もしくは持続性の能力、抗原特異性、抗原受容体のタイプ、特定の器官もしくはコンパートメントにおける存在、マーカーもしくはサイトカイン分泌プロファイル、および/または分化度により定義される細胞の、1つまたは複数のサブセットが挙げられる。治療対

象に関し、細胞は同種および/または自家であり得る。方法としては、既成の方法がある。いくつかの局面では、例えば既成の技術では、細胞は多能性および/または複能性であり、例えば幹細胞、例えば人工多能性幹細胞 (iPSC) である。いくつかの態様では、方法は、本明細書に記載されるように対象者から細胞を単離し、それを調製し、処理し、培養し、かつ/または改変することを含み、また、凍結保存の前または後にそれを同じ患者に戻すことを含む。

【0337】

T細胞のならびに/またはCD4+および/もしくはCD8+T細胞の亜型および亜集団としては、ナイーブT (T_N) 細胞、エフェクターT細胞 (T_{EFF})、メモリーT細胞、およびその亜型、例えば幹細胞メモリーT (T_{SCM})、セントラルメモリーT (T_{CM})、エフェクターメモリーT (T_{EM})、または高分化型エフェクターメモリーT細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、未成熟T細胞、成熟T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞、天然に存在する適応性調節T (Treg) 細胞、ヘルパーT細胞、例えばTH1細胞、TH2細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾胞ヘルパーT細胞、α/β T細胞、およびδ/γ T細胞がある。

【0338】

いくつかの態様では、細胞はナチュラルキラー (NK) 細胞である。いくつかの態様では、細胞は単球または顆粒球、例えば骨髄細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞、マスト細胞、好酸球、および/または好塩基球である。

【0339】

いくつかの態様では、細胞は、遺伝子改変を介して導入された1つまたは複数のポリヌクレオチドを含み、それによってそのようなポリヌクレオチドの組換えまたは遺伝子改変産物を発現する。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは異種性であり、すなわち細胞または細胞から得られた試料にふつうは存在しない、例えば別の生物または細胞から得られたものであり、それは例えば改変されている細胞および/またはそのような細胞が由来する生物に通常は見られない。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは天然に存在しない、例えば自然界には見られないポリヌクレオチドであり、複数の異なる細胞種に由来するさまざまなドメインをコードするポリヌクレオチドのキメラ的組み合わせを含むものが挙げられる。いくつかの態様では、細胞 (例えば改変細胞) は、本明細書に記載されるベクター (例えばウイルスベクター、発現ベクター、その他)、例えば本明細書に記載される組換え受容体をコードする核酸を含むベクターを含む。

【0340】

A. 遺伝子改変のためのベクターおよび方法

結合分子 (例えば抗BCMA結合分子)、例えば結合分子を含む組換え受容体 (例えばCAR) を発現する、およびそのような結合分子を発現する遺伝子改変細胞を生産する、方法、ポリヌクレオチド、組成物、およびキットも提供される。いくつかの態様では、1つまたは複数の結合分子、例えば組換え受容体 (例えばCAR) は、遺伝子改変により、細胞または複数の細胞に導入され得る。遺伝子改変は概して、組換えまたは改変された構成要素をコードする核酸を、例えばレトロウイルス形質導入、トランスフェクション、または形質転換により、細胞に導入することを含む。

【0341】

キメラ抗原受容体および/またはその一部分、例えばその鎖をコードするポリヌクレオチドも提供される。提供されるポリヌクレオチドとしては、本明細書に記載される抗BCMAキメラ抗原受容体 (例えば抗原結合性断片) をコードするポリヌクレオチドがある。1つまたは複数の抗体および/またはその一部分をコードするポリヌクレオチド、例えば1つまたは複数の本明細書に記載される抗BCMA抗体 (例えば抗原結合性断片) ならびに/または他の抗体および/もしくはその一部分、例えば他の標的抗原に結合する抗体および/もしくはその一部分をコードするポリヌクレオチドも提供される。ポリヌクレオチドとしては、天然に存在するおよび/または天然に存在しないヌクレオチドおよび塩基を含むもの、例えば主鎖改変を有するものを挙げることができる。「核酸分子」、「核酸」、および「ポリ

ヌクレオチド」という用語は、交換可能に使うことができ、ヌクレオチドのポリマーを指す。そのようなヌクレオチドのポリマーは、天然および/または非天然ヌクレオチドを含む場合があり、限定ではないが、DNA、RNA、およびPNAが挙げられる。「核酸配列」は、核酸分子またはポリヌクレオチドを含む、ヌクレオチド直鎖配列を指す。

【0342】

コドン使用のために、および/または隠れたスプライス部位などのスプライス部位を除去するように最適化されているポリヌクレオチドも提供される。キメラ抗原受容体、例えば本明細書に記載される任意のキメラ抗原受容体のコード配列を最適化する方法および生産する方法も提供される。そのような方法は、本明細書におけるセクションIIに記載される。

【0343】

例えば抗体またはその抗原結合性断片を生産するための、本明細書に記載される任意のポリヌクレオチドなどのポリヌクレオチドを含むベクター、および該ベクターを含む宿主細胞も提供される。いくつかの態様では、ベクターはウイルスベクターである。いくつかの態様では、ベクターはレトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである。抗体またはその抗原結合性断片を生産する方法も提供される。核酸は、抗体のV_L領域を含むアミノ酸配列および/またはV_H領域を含むアミノ酸配列（例えば抗体の軽鎖および/または重鎖）をコードする場合がある。核酸は、抗体のV_L領域を含む1つもしくは複数のアミノ酸配列および/またはV_H領域を含む1つもしくは複数のアミノ酸配列（例えば抗体の軽鎖および/または重鎖）をコードする場合がある。さらなる態様では、そのようなポリヌクレオチドを含む1つまたは複数のベクター（例えば発現ベクター）が提供される。さらなる態様では、そのようなポリヌクレオチドを含む宿主細胞が提供される。そのような一態様では、宿主細胞が、抗体のV_H領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクターを含む（例えばそれで形質転換されている）。別のそのような態様では、宿主細胞が、（1）抗体のV_L領域を含むアミノ酸配列および抗体のV_H領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（2）抗体のV_L領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1のベクター、および抗体のV_H領域を含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2のベクターを含む（例えばそれで形質転換されている）。いくつかの態様では、宿主細胞は、1つまたは複数の抗体および/またはその一部分、例えばその抗原結合性断片を含む1つまたは複数のアミノ酸配列をコードする1つまたは複数の核酸を含む1つまたは複数のベクターを含む（例えばそれで形質転換されている）。いくつかの態様では、1つまたは複数のそのような宿主細胞が提供される。いくつかの態様では、1つまたは複数のそのような宿主細胞を含む組成物が提供される。いくつかの態様では、1つまたは複数の宿主細胞は、異なる抗体または同じ抗体を発現することができる。いくつかの態様では、各宿主細胞が2つ以上の抗体を発現することができる。

【0344】

抗BCMAキメラ抗原受容体を作る方法も提供される。キメラ受容体の組換え生産のために、例えば本明細書に記載されるようなキメラ受容体抗体をコードする核酸配列を単離することができ、そして宿主細胞内でさらにクローニングおよび/または発現させるために1つまたは複数のベクターに挿入することができる。そのような核酸配列は、従来の手順を用いて（例えば抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）、容易に単離することができ、そして配列決定することができる。いくつかの態様では、抗BCMAキメラ抗原受容体を作る方法が提供され、該方法は、上記で提供される抗体をコードする核酸配列を含む宿主細胞を受容体の発現に適した条件下で培養することを含む。

【0345】

いくつかの局面では、単離されたまたは分泌されたポリペプチドを生産するために、原核生物のほかにも、糸状菌または酵母などの真核生物微生物が、抗体をコードするベクターにとって好適なクローニングまたは発現宿主となり、該真核生物微生物としては、そのグリコシル化経路がヒト細胞のものを模倣または近似して改変されている糸状菌および酵母の株が挙げられ、その結果として部分的または完全にヒトグリコシル化したパターンを

10

20

30

40

50

有する抗体が生産される。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)、および Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照されたい。

【0346】

単離されたまたは分泌されたポリペプチドなどのポリペプチドを発現させるために用いられ得る例示的な真核細胞としては、限定ではないが、COS細胞、例えばCOS 7細胞；293細胞、例えば293-6E細胞；CHO細胞、例えばCHO-S、DG44.Lec13 CHO細胞、およびFUT8 CHO細胞；PER.C6（登録商標）細胞；ならびにNSO細胞が挙げられる。いくつかの態様では、抗体重鎖および/または軽鎖（例えばV_H領域および/またはV_L領域）は、酵母で発現し得る。例えば米国特許出願公開第2006/0270045号A1を参照されたい。いくつかの態様では、特定の真核宿主細胞が、重鎖および/または軽鎖（例えばV_H領域および/またはV_L領域）に所望の翻訳後修飾を作る能力に基づき選択される。例えば、いくつかの態様では、CHO細胞は、293細胞内で生産される同じポリペプチドよりも高レベルのシアリル化を有するポリペプチドを生産する。

【0347】

特定の例では、免疫細胞、例えばヒト免疫細胞を用いて、キメラ抗原受容体をコードする提供されるポリペプチドを発現させる。いくつかの例では、免疫細胞はT細胞、例えばCD4+および/またはCD8+免疫細胞であり、例えば初代細胞、例えば初代CD4+およびCD8+細胞である。

【0348】

いくつかの態様において、遺伝子導入は、まず細胞を例えば、例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定される増殖、生存、および/または活性化などの応答を誘導する刺激と合わせることによって刺激した後、活性化された該細胞の形質導入および臨床応用に十分な数までの拡大培養増殖を行なうことにより行なわれる。

【0349】

いくつかの状況において、刺激性因子（例えば、リンホカインまたはサイトカイン）の過剰発現は対象者にとって毒性であり得る。したがって、いくつかの状況において、改変細胞は、例えば養子免疫療法における投与後に該細胞がインビボでネガティブ選択に感受性があるようにする遺伝子セグメントを含む。例えば、いくつかの局面において、細胞は、該細胞が投与される患者のインビボ状態の変化の結果、排除され得るように改変される。ネガティブ選択可能な表現型は、投与される薬剤、例えば化合物に対する感受性を付与する遺伝子の挿入によってもたらされ得る。ネガティブ選択可能な遺伝子としては、ガンシクロビル感受性を付与する単純ヘルペスウイルスI型チミジンキナーゼ（HSV-I TK）遺伝子（Wigler et al., Cell 2:223, 1977）；細胞性ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）遺伝子、細胞性アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（APRT）遺伝子、細菌性シトシンデアミナーゼ（Mullen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:33 (1992)）が挙げられる。

【0350】

いくつかの局面において、細胞は、サイトカインまたは他の因子の発現が促進されるようにさらに改変される。遺伝子改変された成分、例えば抗原受容体、例えばCARの導入のための種々の方法は周知であり、提供される方法および組成物と共に使用され得る。例示的な方法としては、該受容体をコードするポリヌクレオチドを移入するためのもの、例えば、ウイルス、例えばレトロウイルスまたはレンチウイルスによる形質導入、トランスポゾンおよびエレクトロポレーションによるものが挙げられる。

【0351】

いくつかの態様において、組換えポリヌクレオチドは、例えばシミアンウイルス40（SV40）、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）に由来するベクターなどの感染性の組換えウイルス粒子を用いて、細胞内に移入される。いくつかの態様において、組換えポリヌクレオチドは、組換えレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクター、例えばガンマ-レトロウイルスベクターを用いて、T細胞内に移入される。（例えばKoste et al., (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3.doi:10.1038/gt.2014.25; Carlens et al.,

10

20

30

40

50

(2000) *Exp Hematol* 28 (10): 1137-46; Alonso-Camino et al., (2013) *Mol Ther Nucl Acids* 2, e93; Park et al., *Trends Biotechnol.* 2011 November 29 (11): 550-557参照)。

【0352】

いくつかの態様において、レトロウイルスベクター、例えばモロニー Maus 白血病ウイルス (MoMLV)、骨髄増殖性肉腫ウイルス (MPSV)、マウス胚幹細胞ウイルス (MESV)、マウス幹細胞ウイルス (MSCV)、脾限局巣形成ウイルス (SFFV)、またはヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) に由来するレトロウイルスベクターは長い末端反復配列 (LTR) を有する。ほとんどのレトロウイルスベクターはマウスレトロウイルスに由来する。いくつかの態様において、レトロウイルスとしては、任意の鳥類細胞供給源または哺乳動物細胞供給源に由来するものが挙げられる。レトロウイルスは典型的には、ヒトを含むいくつかの種の宿主細胞に感染することができることを意味する両種性である。一態様において、発現させる遺伝子がレトロウイルスの gag、pol および/または env 配列と置き換わる。いくつかの例示的なレトロウイルスの系が報告されている (例えば、米国特許第 5,219,740 号; 同第 6,207,453 号; 同第 5,219,740 号; Miller and Rosman (1989) *BioTechniques* 7:980-990; Miller, A.D. (1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14; Scarpa et al., (1991) *Virology* 180:849-852; Burns et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037; および Boris-Lawrie and Temin (1993) *Cur. Opin.Genet. Develop.* 3:102-109。

【0353】

レンチウイルスによる形質導入の方法は公知である。例示的な方法は、例えば Wang et al., (2012) *J. Immunother.* 35 (9): 689-701; Cooper et al., (2003) *Blood*. 101: 1637-1644; Verhoeyen et al., (2009) *Methods Mol Biol.* 506:97-114; および Cavalieri et al., (2003) *Blood*. 102 (2): 497-505 に記載されている。

【0354】

いくつかの態様において、組換えポリヌクレオチドは T 細胞内にエレクトロポレーションによって移入される (例えば Chicaybam et al, (2013) *PLoS ONE* 8 (3): e60298 および Van Tedeloo et al., (2000) *Gene Therapy* 7 (16): 1431-1437 参照)。いくつかの態様において、組換えポリヌクレオチドは T 細胞内に転移によって移入される (例えば Manuri et al., (2010) *Hum Gene Ther* 21 (4): 427-437; Sharma et al., (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; および Huang et al., (2009) *Methods Mol Biol* 506:115-126 参照)。免疫細胞内に遺伝物質を導入して発現させる他の方法としては、リン酸カルシウムトランスフェクション (例えば、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y. に記載のような)、プロトプラスト融合、カチオン性リポソーム媒介性トランスフェクション; タングステン粒子助長型微粒子ボンバードメント (Johnston, *Nature*, 346:776-777 (1990)); およびリン酸ストロンチウム DNA 共沈降 (Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7:2031-2034 (1987)) が挙げられる。

【0355】

組換え産物をコードするポリヌクレオチドの移入のための他のアプローチおよびベクターは、例えば、国際特許出願公開公報第:2014055668 号および米国特許第 7,446,190 号に記載のものである。

【0356】

導入のための追加のポリヌクレオチド (例えば遺伝子) には、例えば移入される細胞の生存性および/または機能を向上させることによって治療の有効性を改善するためのもの; 例えばインビボでの生存または局在を評価するための、該細胞の選択および/または鑑定の遺伝子マーカーをもたらすための遺伝子; Lupton S.D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); および Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992) に記載のような、例えば細胞をネガティブ選択に対してインビボで感受性にするによって安全性を改善するための遺伝子がある; また、ドミナントポジティブ選択可能マーカーをネガティブ選択可能マーカーと融合させることにより得られる二元機能選択可能融合遺伝

子の使用が記載されたLupton et al., によるPCT/US91/08442およびPCT/US94/05601の公報も参照のこと。例えば、Riddell et al., の米国特許第6,040,177号の第14～17欄を参照のこと。

【0357】

いくつかの態様において、1つまたは複数の結合分子、例えば抗体および/または組換え受容体（例えば、CAR）は、細胞または複数種の細胞内で発現されるように遺伝子改変され得る。いくつかの態様において、第1の組換え受容体および第2の結合分子、例えば組換え受容体は、同じ核酸分子または別々の核酸分子によってコードされている。いくつかの態様において、追加の結合分子が細胞または複数種の細胞内で発現されるように改変される。

【0358】

場合によっては、BCMA結合性受容体、例えばキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドは、シグナルペプチドをコードするシグナル配列を含む。いくつかの局面では、シグナル配列は、ネイティブポリペプチドに由来するシグナルペプチドをコードし得る。他の局面では、シグナル配列は、異種または非ネイティブシグナルペプチドをコードし得る。いくつかの局面では、非限定的な例示的なシグナルペプチドとしては、SEQ ID NO:620の、またはSEQ ID NO:619もしくは682～685のヌクレオチド配列によりコードされる、IgGカップ鎖のシグナルペプチド；SEQ ID NO:850のヌクレオチド配列によりコードされる、SEQ ID NO:851のGMCSFR α 鎖；SEQ ID NO:852のCD8 α シグナルペプチド；またはSEQ ID NO:853のCD33シグナルペプチドが挙げられる。

【0359】

いくつかの態様では、ベクターまたはコンストラクトは、コードされている組換え受容体の発現を調節するために、プロモーターおよび/またはエンハンサーまたは調節エレメントを含む場合がある。いくつかの例では、プロモーターおよび/またはエンハンサーまたは調節エレメントは、条件依存性のプロモーター、エンハンサー、および/または調節エレメントであり得る。いくつかの例では、これらのエレメントは導入遺伝子の発現を推進する。いくつかの例では、CAR導入遺伝子は、プロモーター、例えばHTLV1エンハンサーを有するEF1 α プロモーター（SEQ ID NO:635）に機能的に連結されていてもよい。いくつかの例では、CAR導入遺伝子は、該導入遺伝子の下流に位置するウッドチャック肝炎ウイルス（WHP）転写後調節エレメント（WPRE；SEQ ID NO:636）に機能的に連結されている。

【0360】

いくつかの態様では、ベクターまたはコンストラクトは、1つまたは複数の核酸分子の発現を推進する単プロモーターを含む場合がある。いくつかの態様では、そのような核酸分子、例えば転写産物は、多シストロン性であり得る（2シストロン性または3シストロン性、例えば米国特許第6,060,273号を参照）。例えば、いくつかの態様では、転写ユニットは、IRES（配列内リボソーム進入部位）を含む2シストロン性ユニットとして設計され得、それによって単プロモーターからのメッセージによる遺伝子産物（例えば第1および第2のキメラ受容体をコードする）の同時発現を可能にする。あるいは、場合によっては、単プロモーターは、自己切断ペプチド（例えば2A切断配列）またはプロテアーゼ認識部位（例えばフリン）をコードする配列によって互いに分離する2つまたは3つの遺伝子（例えば第1および第2の結合分子、例えば抗体組換え受容体をコードする）を1つのオープン読み枠（ORF）中に含むRNAの発現を、指令し得る。したがって、ORFは1つのポリペプチドをコードしており、該ポリペプチドは、（T2Aの場合は）翻訳中に、または翻訳後、個々のタンパク質へと切断される。場合によっては、ペプチド、例えばT2Aは、リボソームに2AエレメントC末端におけるペプチド結合の合成をスキップさせる（リボソームスキッピング）ことができ、2A配列の末端と、隣のペプチド下流とを分離させる（例えばde Felipe, Genetic Vaccines and Ther. 2:13 (2004) およびdeFelipe et al., Traffic 5: 616-626 (2004) を参照）。多くの2Aエレメントが公知である。本明細書で開示される方法およびポリヌクレオチドでを使用することができる2A配列の例は、限定ではないが、米

10

20

30

40

50

国特許出願公開第20070116690号に記載される、手足口病ウイルスの2A配列（F2A、例えばSEQ ID NO:659または660）、ウマ鼻炎Aウイルスの2A配列（E2A、例えばSEQ ID NO:657または658）、Thosea asignaウイルスの2A配列（T2A、例えばSEQ ID NO:631、653、または654）、およびブタteschoウイルス-1の2A配列（P2A、例えばSEQ ID NO:655または656）。いくつかの態様では、1つまたは複数の異なるまたは別々のプロモーターは、1つまたは複数の結合分子、例えば組換え受容体をコードする1つまたは複数の核酸分子の発現を推進する。

【0361】

本明細書において提供する任意の結合分子、例えば抗体および/または組換え受容体、例えばBCMA結合分子および/または追加の組換え受容体は、該受容体をコードする1つまたは複数の核酸分子を含むポリヌクレオチドによって任意の組合せまたは構成でコードされ得る。例えば、1つ、2つ、3つまたはそれより多くのポリヌクレオチドが、1つ、2つ、3つまたはそれより多くの異なる受容体またはドメインをコードし得る。いくつかの態様において、あるベクターまたはコンストラクトが、1つまたは複数の結合分子、例えば抗体および/または組換え受容体をコードする核酸分子を含み、別個のベクターまたはコンストラクトが、追加の結合分子、例えば抗体および/または組換え受容体をコードする核酸分子を含む。核酸分子の各々が、1つまたは複数のマーカー、例えば表面マーカー、例えば短縮型EGFR（tEGFR）もまたコードしていてもよい。

【0362】

また、核酸分子、ベクターまたはコンストラクトのうちの1つまたは複数、例えば上記の任意のものを含有する組成物が提供される。いくつかの態様において、核酸分子、ベクター、コンストラクトまたは組成物は、細胞、例えばT細胞を改変して、任意の結合分子、例えば抗体もしくは組換え受容体および/または追加の結合分子を発現させるために使用され得る。

【0363】

b. 改変のための細胞の調製

いくつかの態様において、改変細胞の調製は、1つまたは複数の培養および/または調製工程を含む。組換え受容体（例えば、CAR）を導入するための細胞は、生物学的試料などの試料、例えば対象者から得られたまたは対象者に由来するものから単離され得る。いくつかの態様において、細胞が単離される対象者は、疾患もしくは病態を有するか、または細胞療法薬を必要とするか、または細胞療法薬が投与される対象者である。いくつかの態様における対象者は、細胞が単離、処理、および/または改変されている養子細胞療法薬などの特定の治療的介入を必要とするヒトである。

【0364】

したがって、いくつかの態様における細胞は初代細胞、例えば初代ヒト細胞である。試料には、組織、体液、および対象者から直接採取した他の試料、ならびに分離、遠心分離、遺伝子改変（例えばウイルスベクターによる形質導入）、洗浄、および/またはインキュベーションなどの1つまたは複数の処理工程から得られる試料が含まれる。生物学的試料は、生物学的供給源から直接得られた試料または処理された試料であり得る。生物学的試料には、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿および汗などの体液、組織および臓器に由来する処理された試料を含む組織および臓器試料が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0365】

いくつかの局面では、細胞が由来するまたは単離される試料は、血液もしくは血液由来の試料であるか、またはアフエレーシスもしくは白血球アフエレーシスの産物であるかもしくはそれに由来する。例示的な試料としては、全血、末梢血単核細胞（PBMC）、白血球、骨髓、胸腺、組織生検材料、腫瘍、白血病、リンパ腫、リンパ節、腸管関連リンパ組織、粘膜関連リンパ組織、脾臓、他のリンパ組織、肝臓、肺、胃、腸、結腸、腎臓、膵臓、乳房、骨、前立腺、子宮頸、精巣、卵巣、扁桃腺、または他の臓器、および/またはそれに由来する細胞が挙げられる。試料には、細胞療法薬、例えば養子細胞療法薬に関連して

、自家供給源由来および同種供給源由来の試料が含まれる。

【0366】

いくつかの態様において、細胞は、細胞株、例えばT細胞株に由来する。いくつかの態様における細胞は、異種供給源、例えば、マウス、ラット、非ヒト霊長動物、またはブタから得られる。

【0367】

いくつかの態様において、細胞の単離は、1つまたは複数の調製および/または非親和性ベースの細胞分離工程を含む。いくつかの例では、細胞は、例えば不要な成分を除去する、所望の成分を濃縮する、特定の試薬に感受性の細胞を溶解または除去するために、洗浄、遠心分離、および/または1つもしくは複数の試薬の存在下でインキュベーションされる。いくつかの例では、細胞は、密度、付着特性、サイズ、感受性、および/または特定の成分に対する耐性などの1つまたは複数の特性に基づいて分離される。

10

【0368】

いくつかの例では、対象者の循環血液由来の細胞は、例えばアフエーシスまたは白血球アフエーシスによって得られる。試料は、いくつかの局面では、T細胞を含むリンパ球、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球、赤血球、および/または血小板を含み、いくつかの局面では、赤血球および血小板以外の細胞を含む。

【0369】

いくつかの態様において、対象者から採集された血球を、例えば血漿画分を除去し、その後の処理工程のために細胞を適切な緩衝液または培地に入れるために洗浄する。いくつかの態様において、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で細胞を洗浄する。いくつかの態様において、洗浄溶液は、カルシウムおよび/またはマグネシウムおよび/または多くのもしくはすべての二価カチオンを含まない。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って半自動「フロースルー」遠心分離機（例えばCobe 2991細胞プロセッサ、Baxter）によって達成される。いくつかの局面では、洗浄工程は、製造業者の指示に従って接線流ろ過（TFF）によって達成される。いくつかの態様において、細胞は、洗浄後に、例えば $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ を含まないPBSなどの様々な生体適合性緩衝液に再懸濁される。特定の態様において、血球試料の成分を除去し、細胞を培地に直接再懸濁する。

20

【0370】

いくつかの態様において、方法は、密度に基づく細胞分離方法、例えば赤血球を溶解することによる末梢血からの白血球の調製、およびパーコールまたはフィコール勾配による遠心分離を含む。

30

【0371】

いくつかの態様において、単離方法は、表面マーカー、例えば表面タンパク質、細胞内マーカー、または核酸などの1つまたは複数の特定の分子の細胞における発現または存在に基づく種々の細胞型の分離を含む。いくつかの態様において、そのようなマーカーに基づく分離のための任意の公知の方法を使用し得る。いくつかの態様において、分離は、親和性または免疫親和性に基づく分離である。例えば、いくつかの局面における単離は、1つまたは複数のマーカー、典型的には細胞表面マーカーの細胞での発現または発現レベルに基づく細胞および細胞集団の分離、例えばそのようなマーカーに特異的に結合する抗体または結合パートナーとのインキュベーション、続いて一般に、洗浄工程および抗体または結合パートナーに結合していない細胞からの抗体または結合パートナーに結合した細胞の分離によるものを含む。

40

【0372】

そのような分離工程は、試薬に結合した細胞をさらなる使用のために保持するポジティブ選択、および/または抗体もしくは結合パートナーに結合しなかった細胞を保持するネガティブ選択に基づき得る。いくつかの例では、両方の画分をさらなる使用のために保持する。いくつかの局面では、ネガティブ選択は、分離が、所望の集団以外の細胞によって発現されるマーカーに基づいて最も良好に行われるように、異種集団において細胞型を特異的に同定する抗体が利用可能ではない場合に特に有用であり得る。

50

【0373】

分離は、特定の細胞集団または特定のマーカーを発現する細胞の100%の濃縮または除去をもたらす必要はない。例えば、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞のポジティブ選択または濃縮は、そのような細胞の数または割合を増加させることを指すが、マーカーを発現しない細胞の完全な非存在をもたらす必要はない。同様に、マーカーを発現する細胞などの特定の種類の細胞のネガティブ選択、除去、または枯渇は、そのような細胞の数または割合を減少させることを指すが、そのような細胞すべての完全な除去をもたらす必要はない。

【0374】

いくつかの例では、1回の工程からポジティブ選択またはネガティブ選択された画分が、その後のポジティブ選択またはネガティブ選択などの別の分離工程に供される、複数回の分離工程が行われる。いくつかの例では、それぞれがネガティブ選択の標的となるマーカーに特異的な複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベーションすることなどによって、複数のマーカーを同時に発現する細胞を単一の分離工程で除去することができる。同様に、様々な型の細胞上に発現された複数の抗体または結合パートナーと共に細胞をインキュベーションすることによって、複数の細胞型を同時にポジティブ選択することができる。

【0375】

例えば、いくつかの局面では、T細胞の特定の亜集団、例えば1つまたは複数の表面マーカーについて陽性の細胞またはそれらを高レベルに発現する細胞、例えばCD28⁺、CD62L⁺、CCR7⁺、CD27⁺、CD127⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45RA⁺、および/またはCD45RO⁺T細胞は、ポジティブ選択またはネガティブ選択技術によって単離される。

【0376】

例えば、CD3⁺、CD28⁺T細胞は、CD3/CD28結合磁気ビーズ（例えばDYNABEADS（登録商標）M-450 CD3/CD28T Cell Expander、MACSiBeads（商標）など）を用いてポジティブ選択することができる。

【0377】

いくつかの態様において、単離は、ポジティブ選択による特定の細胞集団の濃縮、またはネガティブ選択による特定の細胞集団の除去によって行われる。いくつかの態様において、ポジティブ選択またはネガティブ選択は、それぞれポジティブ選択またはネガティブ選択された細胞上に発現される（マーカー⁺）または比較的高いレベルで発現される（マーカー^高）1つまたは複数の表面マーカーに特異的に結合する1つまたは複数の抗体または他の結合剤と共に細胞をインキュベーションすることによって達成される。

【0378】

いくつかの態様では、T細胞を、非T細胞、例えばB細胞、単球、または他の白血球細胞、例えばCD14に発現したマーカーのネガティブ選択により、PBMC試料から分離する。いくつかの局面では、CD4⁺および/またはCD8⁺選択工程を用いて、CD4⁺ヘルパーT細胞およびCD8⁺細胞傷害性T細胞を、組成物（例えば、白血球搬出法により得られるPBMC組成物）から分離する。そのようなCD4⁺およびCD8⁺集団を、いくつかの局面では、1つまたは複数のナイーブ、メモリー、および/またはエフェクターT細胞亜集団に発現している、または比較的高めに発現しているマーカーのポジティブまたはネガティブ選択により、さらに亜集団へと分別する場合がある。いくつかの態様では、CD4⁺細胞とCD8⁺細胞とが所望の比率で混合される。

【0379】

いくつかの態様において、CD8⁺細胞は、それぞれの亜集団に関連する表面抗原に基づくポジティブ選択またはネガティブ選択などによって、ナイーブ、セントラルメモリー、エフェクターメモリー、および/またはセントラルメモリー幹細胞がさらに濃縮または除去される。いくつかの態様において、セントラルメモリーT（T_{CM}）細胞の濃縮は、いくつかの局面ではそのような亜集団において特に堅固である、投与後の長期生存、拡大増殖、および/または生着を改善するためなどの有効性を高めるために行われる。Terakura et al.,

10

20

30

40

50

(2012) Blood.1:72-82; Wang et al., (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701 参照。いくつかの態様において、TCMに富むCD8⁺T細胞とCD4⁺T細胞とを組み合わせることは、有効性をさらに増強する。

【0380】

態様において、メモリーT細胞は、CD8⁺末梢血リンパ球のCD62L⁺およびCD62L⁻サブセットの両方に存在する。PBMCは、例えば抗CD8抗体および抗CD62L抗体を使用して、CD62L⁻CD8⁺および/またはCD62L⁺CD8⁺画分を濃縮または除去することができる。

【0381】

いくつかの態様において、セントラルメモリーT (T_{CM}) 細胞の濃縮は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3、および/またはCD127の陽性または高表面発現に基づく；いくつかの局面では、それは、CD45RAおよび/またはグランザイムBを発現するかまたは高発現する細胞についてのネガティブ選択に基づく。いくつかの局面では、TCM細胞が濃縮されたCD8⁺集団の単離は、CD4、CD14、CD45RAを発現する細胞の除去、およびCD62Lを発現する細胞のポジティブ選択または濃縮によって行われる。一局面では、セントラルメモリーT (TCM) 細胞の濃縮は、CD4発現に基づいて選択された細胞の陰性画分から出発して、これをCD14およびCD45RAの発現に基づくネガティブ選択、ならびにCD62Lの発現に基づくポジティブ選択に供して行われる。いくつかの局面ではそのような選択は同時に行われ、他の局面では連続的にどちらの順序でも行われる。いくつかの局面では、CD8⁺細胞集団または亜集団を調製するのに使用されるのと同じCD4発現に基づく選択工程が、任意で1つまたは複数のさらなるポジティブ選択またはネガティブ選択工程後に、CD4に基づく分離からの陽性および陰性画分の両方が保持され、方法のその後の工程で使

10

20

【0382】

特定の例では、PBMCの試料もしくは他の白血球試料を、陰性画分と陽性画分の両方が保持されるCD4⁺細胞の選択に供する。次いで、陰性画分を、CD14およびCD45RAの発現に基づくネガティブ選択、ならびにCD62LまたはCCR7などのセントラルメモリーT細胞に特徴的なマーカーに基づくポジティブ選択に供し、ここでポジティブ選択とネガティブ選択はどちらの順序でも行われる。

【0383】

CD4⁺Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を同定することによって、ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、およびエフェクター細胞に分類される。CD4⁺リンパ球は標準的な方法によって得ることができる。いくつかの態様において、ナイーブCD4⁺Tリンパ球は、CD45RO⁻、CD45RA⁺、CD62L⁺、CD4⁺T細胞である。いくつかの態様において、セントラルメモリーCD4⁺細胞はCD62L⁺およびCD45RO⁺である。いくつかの態様において、エフェクターCD4⁺細胞はCD62L⁻およびCD45RO⁻である。

30

【0384】

一例では、ネガティブ選択によってCD4⁺細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的にはCD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR、およびCD8に対する抗体を含む。いくつかの態様において、抗体または結合パートナーは、ポジティブ選択および/またはネガティブ選択のための細胞の分離を可能にする、磁気ビーズまたは常磁性ビーズなどの固体支持体またはマトリックスに結合される。例えば、いくつかの態様において、細胞および細胞集団は、免疫磁気（または親和性磁気）分離技術（Methods in Molecular Medicine, vol. 58:Metastasis Research Protocols, Vol.2:Cell Behavior In vitro and In vivo, p 17-25 Edited by:S.A. Brooks and U. Schumacher（著作権）Humana Press Inc., Totowa, NJに総説されている）を用いて分離または単離される。

40

【0385】

いくつかの局面では、分離される細胞の試料または組成物は、小型の磁化可能または磁気応答性材料、例えば磁気応答性粒子または微粒子、例えば常磁性ビーズ（例えばDynabeads（登録商標）またはMACS（登録商標）ビーズなど）と共にインキュベーションされる。磁気応答性材料、例えば粒子は、一般に、分離することを所望する、例えば陰性また

50

はポジティブ選択することを所望する1つまたは複数の細胞、または細胞集団上に存在する分子、例えば表面マーカーに特異的に結合する結合パートナー、例えば抗体に直接または間接的に結合される。

【0386】

いくつかの態様において、磁性粒子またはビーズは、抗体または他の結合パートナーなどの特異的結合成員に結合した磁気応答性材料を含む。磁気分離方法に使用される多くの周知の磁気応答性材料がある。適切な磁性粒子としては、参照により本明細書に組み入れられる、Moldayの米国特許第4,452,773号、および欧州特許第452342B号に記載されているものが挙げられる。Owenの米国特許第4,795,698号およびLibertiらの米国特許第5,200,084号に記載されているもののようなコロイドサイズの粒子が他の例である。

10

【0387】

インキュベーションは、一般に、抗体もしくは結合パートナー、または磁性粒子もしくはビーズに付着している、そのような抗体もしくは結合パートナーに特異的に結合する二次抗体もしくは他の試薬などの分子が、試料中の細胞上に存在する場合は細胞表面分子に特異的に結合する条件下で行われる。

【0388】

いくつかの局面では、試料を磁場中に置き、磁気応答性粒子または磁化可能粒子が付着している細胞を磁石に引きつけ、非標識細胞から分離する。ポジティブ選択の場合は、磁石に引き寄せられる細胞が保持される；ネガティブ選択の場合は、引き寄せられない細胞（非標識細胞）が保持される。いくつかの局面では、ポジティブ選択とネガティブ選択の組み合わせは同じ選択工程の間に行われ、この場合は陽性画分と陰性画分が保持され、さらに処理されるかまたはさらなる分離工程に供される。

20

【0389】

特定の態様において、磁気応答性粒子は、一次抗体または他の結合パートナー、二次抗体、レクチン、酵素、またはストレプトアビジンで被覆されている。特定の態様において、磁性粒子は、1つまたは複数のマーカーに特異的な一次抗体のコーティングを介して細胞に付着している。特定の態様において、ビーズではなく細胞を一次抗体または結合パートナーで標識し、次いで細胞型特異的二次抗体または他の結合パートナー（例えばストレプトアビジン）で被覆した磁性粒子を添加する。特定の態様において、ストレプトアビジン被覆磁性粒子を、ビオチン化一次抗体または二次抗体と組み合わせて使用する。

30

【0390】

いくつかの態様において、磁気応答性粒子は、その後インキュベーション、培養および/または改変されることになる細胞に付着したままである；いくつかの局面では、粒子は患者への投与のための細胞に付着したままである。いくつかの態様において、磁化可能粒子または磁気応答性粒子は細胞から除去される。細胞から磁化可能粒子を除去する方法は公知であり、例えば競合する非標識抗体、磁化可能粒子または切断可能なリンカーなどに結合した抗体の使用を含む。いくつかの態様において、磁化可能粒子は生分解性である。

【0391】

いくつかの態様において、親和性に基づく選択は、磁気活性化細胞選別（MACS（登録商標））（Miltenyi Biotec, Auburn, CA）による。磁気活性化細胞選別（MACS（登録商標））システムは、磁化された粒子が付着した細胞の高純度の選択が可能である。特定の態様において、MACS（登録商標）は、外部磁場の印加後に非標的種と標的種が連続的に溶出されるモードで動作する。すなわち、磁化粒子に付着した細胞は、付着していない種が溶出されている間、適所に保持される。次に、この最初の溶出工程が完了した後、磁場に捕捉されて溶出が妨げられていた種は、それらが溶出され、回収され得るように何らかの方法で解放される。特定の態様において、非標的細胞は標識され、細胞の不均一な集団から除去される。

40

【0392】

特定の態様において、単離または分離は、本発明の方法の単離、細胞調製、分離、処理、インキュベーション、培養、および/または製剤化工程のうちの1つまたは複数を実行す

50

るシステム、機器、または装置を用いて実施される。いくつかの局面では、システムは、例えばエラー、使用者の取り扱い、および/または汚染を最小限に抑えるために、これらの工程のそれぞれを閉鎖環境または無菌環境で実行するために使用される。一例では、システムは、国際特許出願公開番号WO 2009/072003、またはUS 20110003380 A1に記載されているシステムである。

【0393】

いくつかの態様において、システムまたは装置は、統合システムもしくは自己完結型システムで、および/または自動化されたもしくはプログラム可能な方式で、単離、処理、改変、および製剤化工程のうちの1つまたは複数、例えば全部を実行する。いくつかの局面では、システムまたは装置は、システムまたは装置に接続されたコンピュータおよび/またはコンピュータプログラムを含み、これにより、使用者が処理、単離、改変、および製剤化工程をプログラムする、制御する、そのアウトカムを評価する、および/またはその様々な局面を調節することが可能になる。

【0394】

いくつかの局面では、分離および/または他の工程は、例えば閉鎖系および無菌系における臨床規模レベルでの細胞の自動分離のために、CliniMACS（登録商標）システム（Miltenyi Biotec）を用いて行われる。構成要素には、統合マイクロコンピュータ、磁気分離ユニット、蠕動ポンプ、および様々なピンチバルブが含まれ得る。統合コンピュータは、いくつかの局面では、機器のすべての構成要素を制御し、標準化された順序で反復手順を実行するようにシステムに指示する。いくつかの局面における磁気分離ユニットは、可動永久磁石と選択カラム用のホルダとを含む。蠕動ポンプはチューブセット全体の流速を制御し、ピンチバルブと共に、システムを通る緩衝液の制御された流れおよび細胞の継続的な懸濁を確実にする。

【0395】

いくつかの局面におけるCliniMACS（登録商標）システムは、滅菌非発熱性溶液中で供給される抗体結合磁化可能粒子を使用する。いくつかの態様において、細胞を磁性粒子で標識した後、細胞を洗浄して過剰の粒子を除去する。続いて細胞調製バッグをチューブセットに接続し、次に緩衝剤を含むバッグおよび細胞収集バッグにチューブセットを接続する。チューブセットは、プレカラムと分離カラムを含むあらかじめ組み立てられた滅菌チューブからなり、使い捨て専用である。分離プログラムの開始後、システムは自動的に細胞試料を分離カラムに適用する。標識細胞はカラム内に保持され、非標識細胞は一連の洗浄工程によって除去される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されておらず、カラム内に保持されない。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は標識されており、カラム内に保持される。いくつかの態様において、本明細書に記載の方法で使用するための細胞集団は、磁場の除去後にカラムから溶出され、細胞収集バッグ内に収集される。

【0396】

特定の態様において、分離および/または他の工程は、CliniMACS Prodigy（登録商標）システム（Miltenyi Biotec）を使用して行われる。いくつかの局面におけるCliniMACS Prodigy（登録商標）システムは、遠心分離による細胞の自動洗浄および分画を可能にする細胞処理ユニットを備える。CliniMACS Prodigy（登録商標）システムはまた、ソース細胞産物の巨視的層を識別することによって最適な細胞分画エンドポイントを決定する搭載カメラおよび画像認識ソフトウェアを含み得る。例えば、末梢血は自動的に赤血球、白血球および血漿層に分離され得る。CliniMACS Prodigy（登録商標）システムはまた、例えば細胞分化および拡大増殖、抗原負荷、ならびに長期細胞培養などの細胞培養プロトコルを達成する統合細胞培養チャンバを含み得る。入力ポートは培地の無菌除去および補充を可能にし、細胞は統合顕微鏡を使用してモニタリングすることができる。例えばKlebanoff et al., (2012) J Immunother. 35 (9): 651-660、Terakura et al., (2012) Blood. 1:72-82およびWang et al., (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701参照。

10

20

30

40

50

【0397】

いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団はフローサイトメトリーによって収集および濃縮（または除去）され、フローサイトメトリーでは、複数の細胞表面マーカーについて染色された細胞が流体流中で運ばれる。いくつかの態様において、本明細書に記載の細胞集団は、分取規模（FACS）選別によって収集および濃縮（または除去）される。特定の態様において、本明細書に記載の細胞集団は、FACSに基づく検出システムと組み合わせた微小電気機械システム（MEMS）チップの使用によって収集および濃縮（または除去）される（例えば国際公開公報第2010/033140号、Cho et al., (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; および Godin et al., (2008) J Biophoton. 1 (5): 355-376参照）。どちらの場合も、細胞を複数のマーカーで標識して、明確に定義されたT細胞サブセットを高純度で単離することができる。

10

【0398】

いくつかの態様において、抗体または結合パートナーは、ポジティブ選択および/またはネガティブ選択のための分離を容易にするために、1つまたは複数の検出可能なマーカーで標識される。例えば、分離は蛍光標識抗体への結合に基づき得る。いくつかの例では、1つまたは複数の細胞表面マーカーに特異的な抗体または他の結合パートナーの結合に基づく細胞の分離は、例えばフローサイトメトリー検出システムと組み合わせた、分取規模（FACS）および/または微小電気機械システム（MEMS）チップを含む蛍光活性化細胞選別（FACS）などによって流体流中で行われる。そのような方法は、同時に複数のマーカーに基づくポジティブ選択およびネガティブ選択を可能にする。

20

【0399】

いくつかの態様において、調製方法は、単離、インキュベーション、および/または改変の前または後のいずれかに、細胞を凍結する、例えば凍結保存する工程を含む。いくつかの態様において、凍結およびその後の解凍工程は、細胞集団中の顆粒球および、ある程度まで、単球を除去する。いくつかの態様において、細胞は、例えば血漿および血小板を除去するための洗浄工程の後に、凍結溶液中に懸濁される。いくつかの局面では様々な公知の凍結溶液およびパラメータのいずれを使用してもよい。一例は、20%DMSOおよび8%ヒト血清アルブミン（HSA）を含有するPBS、または他の適切な細胞凍結培地を使用することを含む。次にこれを培地で1:1に希釈して、DMSOおよびHSAの最終濃度がそれぞれ10%および4%になるようにする。次いで細胞を毎分1°の速度で-80℃に凍結し、液体窒素貯蔵タンクの気相中で保存する。

30

【0400】

いくつかの態様において、提供される方法は、培養作業工程、インキュベーション工程、培養工程および/または遺伝子改変工程を含む。例えば、いくつかの態様において、除去を受けた細胞集団および培養開始組成物をインキュベートおよび/または改変するための方法が提供される。

【0401】

したがって、いくつかの態様において、細胞集団は培養開始組成物中でインキュベートされる。インキュベーションおよび/または改変は、培養槽、例えばユニット、チャンバ、ウェル、カラム、チューブ、チュービングセット、バルブ、バイアル、培養皿、バッグまたは細胞の培養もしくは培養作業を行うための他の容器内で行われ得る。

40

【0402】

いくつかの態様において、細胞は、遺伝子改変の前または遺伝子改変との関連においてインキュベートおよび/または培養される。インキュベーション工程は、培養、培養作業、刺激、活性化および/または増殖を含み得る。いくつかの態様において、組成物または細胞は刺激条件または刺激剤の存在下でインキュベートされる。かかる条件としては、集団内の細胞の増殖、拡大増殖、活性化および/または生存が誘導されるように設計されるもの、抗原曝露が模倣されるように設計されるもの、および/または細胞が遺伝子改変のため、例えば組換え抗原受容体の導入のために初回刺激を受けるように設計されるものが挙げられる。

50

【0403】

条件は、特定の培地、温度、酸素含量、二酸化炭素含量、時間、薬剤、例えば栄養素、アミノ酸、抗生物質、イオン、および/または刺激因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、抗原、結合パートナー、融合タンパク質、組換え可溶性受容体、および細胞を活性化させるように設計された他の任意の薬剤の1つまたは複数を含み得る。

【0404】

いくつかの態様において、刺激条件または刺激物質は、TCR複合体の細胞内シグナル伝達ドメインを刺激するまたは活性化させることができる1つまたは複数の薬剤、例えばリガンドを含む。いくつかの局面では、薬剤は、T細胞におけるTCR/CD3細胞内シグナル伝達カスケードを作動または開始させる。そのような薬剤は、TCRに特異的な抗体などの抗体、例えば抗CD3を含むことができる。いくつかの態様において、刺激条件は、共刺激受容体を刺激することができる1つまたは複数の薬剤、例えばリガンド、例えば抗CD28を含む。いくつかの態様において、そのような薬剤および/またはリガンドは、ビーズなどの固体支持体、および/または1つもしくは複数のサイトカインに結合していてもよい。任意で、拡大増殖方法は、抗CD3抗体および/または抗CD28抗体を培地に（例えば少なくとも約0.5ng/mLの濃度で）添加する工程をさらに含み得る。いくつかの態様において、刺激剤には、IL-2、IL-15および/またはIL-7が含まれる。いくつかの局面では、IL-2濃度は少なくとも約10単位/mLである。

【0405】

いくつかの局面では、インキュベーションは、Riddellらの米国特許第6,040,177号、Klebanoff et al., (2012) J Immunother. 35 (9): 651-660、Terakura et al., (2012) Blood. 117: 72-82および/またはWang et al., (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701に記載されているような技術に従って行われる。

【0406】

いくつかの態様において、T細胞は、培養開始組成物に、非分裂末梢血単核細胞（PBMC）などのフィーダー細胞を添加すること（例えば、得られる細胞集団が、拡大増殖させるべき初期集団中の各Tリンパ球につき少なくとも約5、10、20、または40またはそれ以上のPBMCフィーダー細胞を含むように）、および培養物をインキュベーションすること（例えばT細胞の数を増やすのに十分な時間）によって拡大培養される。いくつかの局面では、非分裂フィーダー細胞は、γ線照射PBMCフィーダー細胞を含み得る。いくつかの態様において、PBMCは、細胞分裂を防ぐために約3000~3600ラドの範囲のγ線を照射される。いくつかの局面では、フィーダー細胞は、T細胞集団の添加の前に培地に添加される。

【0407】

いくつかの態様において、刺激条件は、ヒトTリンパ球の増殖に適した温度、例えば少なくとも約25℃、一般に少なくとも約30℃、一般に37℃または約37℃を含む。任意で、インキュベーションは、非分裂EBV形質転換リンパ芽球様細胞（LCL）をフィーダー細胞として添加することをさらに含み得る。LCLは、約6,000~10,000ラドの範囲のγ線で照射することができる。いくつかの局面におけるLCLフィーダー細胞は任意の適切な量で、例えば最初のTリンパ球に対するLCLフィーダー細胞の比が少なくとも約10:1で提供される。

【0408】

諸態様において、抗原特異的T細胞、例えば抗原特異的CD4+および/またはCD8+T細胞は、ナイーブTリンパ球または抗原特異的Tリンパ球を抗原で刺激することにより得られる。例えば、サイトメガロウイルス抗原に対する抗原特異的T細胞株または抗原特異的T細胞クローンは、感染した対象者からT細胞を単離し、該細胞をインビトロにて同じ抗原で刺激することにより作製することができる。

【0409】

C. マルチターゲティングのための改変細胞、ベクター、および組成物

また、複数種の抗原に結合し得る、および/または複数種の抗原を標的とし得る細胞、例

10

20

30

40

50

例えば改変細胞が提供される。いくつかの態様において、複数種の抗原を標的とする戦略によって選択性および特異性の改善がなされる。かかる戦略は一般的に、典型的には相違する、遺伝子改変された抗原受容体上に存在し、相違する抗原に特異的に結合する複数の抗原結合ドメインを伴う。いくつかの態様において、細胞は、1つより多くの抗原に結合する能力を有するように改変される。例えば、いくつかの態様において、細胞は、多重特異性結合分子を発現するように改変される。いくつかの態様において、細胞は、各々が1つの抗原または複数種の抗原を標的とし得る複数の結合分子、例えば組換え受容体、例えばBCMA、例えば本明細書に記載されるいずれかのものを標的とするある受容体、および別の抗原、例えば腫瘍抗原を標的とする別の受容体を発現する。いくつかの局面において、細胞または組織もしくははその細胞での標的対象の疾患部もしくは病態部内または該疾患部もしくは病態部上に各々発現される異なる抗原に特異的に結合する複数の遺伝子改変された抗原受容体が、該細胞内に導入される。かかる特徴により、いくつかの局面においてオフターゲット効果に対処され得るか、またはその尤度が低減され得るか、あるいは有効性が増大し得る。例えば、疾患または病態において発現される単一の抗原が非罹病細胞もしくは正常細胞上または非罹病細胞もしくは正常細胞内においても発現される場合、かかるマルチターゲティングアプローチでは、細胞を活性化するため、または特定のエフェクター機能を誘導するために複数種の抗原受容体による結合を必要とすることによって所望の細胞型に対する選択性がもたらされ得る。いくつかの態様において、複数の細胞は、各々が1つの抗原または複数種の抗原を標的とし得る1つまたは複数の異なる結合分子、例えば組換え受容体を発現するように改変され得る。

10

20

【0410】

また、本明細書に記載される結合分子のいずれかを含む多重特異性細胞、例えば細胞表面タンパク質、例えば抗BCMA抗体と、異なる抗原またはBCMA上の異なるエピトープに結合する追加の細胞表面タンパク質、例えば追加のキメラ受容体とを含む細胞が提供される。いくつかの態様において、組換え受容体を発現する細胞の組成物であって、結合分子、多重特異性結合分子および/または組換え受容体のうちの1つまたは複数がBCMAに結合する、および/またはBCMAを標的とする組成物が提供される。いくつかの態様において、多重特異性結合分子および/または組換え受容体は、BCMA上の1つまたは複数の異なるエピトープを標的とする。

【0411】

いくつかの態様において、各細胞型が1種または複数種の結合分子、例えば組換え受容体を発現する細胞の組成物が提供される。いくつかの態様において、細胞は、1種もしくは複数種の抗体および/またはその一部分、例えばその抗原結合断片を構成する1種または複数種のアミノ酸配列をコードする1種または複数種の核酸を含む1種または複数種のベクターを含む（例えば、該ベクターで形質転換されている）。いくつかの態様において、1つまたは複数のかかる細胞が提供される。いくつかの態様において、1つまたは複数のかかる細胞を含有する組成物が提供される。いくつかの態様において、1つまたは複数の細胞は異なる抗体または同じ抗体を発現し得る。いくつかの態様において、細胞の各々は1種または複数種の抗体、例えば1種類より多くの抗体を発現する。いくつかの態様において、細胞の各々は多重特異性結合分子、例えば多重特異性の受容体、例えばCARを発現する。

30

40

【0412】

いくつかの態様において、細胞は、BCMAと、特定の疾患または病態と関連している第2の抗原または追加の抗原とを標的とするマルチターゲティング戦略を含む。いくつかの態様において、第2の抗原または追加の抗原は、多重特異性結合分子および/または複数の結合分子および/または各々が1種または複数種の組換え受容体を発現するように改変された複数の細胞、例えば1つまたは複数の細胞によって標的とされる。いくつかの態様において、第2の抗原または追加の抗原を標的とする組換え受容体は、BCMA結合分子と同じ細胞上または異なる細胞上に発現される。

【0413】

50

いくつかの態様において、マルチターゲティング戦略のための第2の抗原または追加の抗原としては、抗原のうちの少なくとも1種類がユニバーサル腫瘍抗原またはそのファミリーメンバーであるものが挙げられる。いくつかの態様において、第2の抗原または追加の抗原は腫瘍上に発現される抗原である。いくつかの態様において、本明細書において提供するBCMA結合分子は、第2の抗原または追加の抗原と同じ型の腫瘍上の抗原を標的とする。いくつかの態様において、第2の抗原または追加の抗原はまた、ユニバーサル腫瘍抗原であってもよく、腫瘍型に特異的な腫瘍抗原であってもよい。いくつかの態様において、細胞は、処置対象の疾患または病態において発現される第2の抗原または追加の抗原を認識して刺激性シグナルまたは活性化性シグナルを誘導する追加の遺伝子改変された抗原受容体をさらに含む。

10

【0414】

例示的な抗原としては、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD74、CD80、CD126、CD138、B7、MUC-1、Ia、HM1.24、HLA-DR、テネシシン、血管新生因子、VEGF、PIGF、ED-Bフィブロネクチン、がん遺伝子、がん遺伝子産物、CD66a-d、壊死抗原、Ii、IL-2、T101、TAC、IL-6、ROR1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、tEGFR、Her2、L1-CAM、メソテリン、CEA、B型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD24、CD30、CD44、EGFR、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、erbB二量体、EGFR vIII、FBP、FCRL5、FCRH5、胎児型アセチルコリン受容体、GD2、GD3、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、HMW-MAA、IL-22R-アルファ、IL-13R-アルファ2、kdr、カップ軽鎖、ルイスY、L1-細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ関連抗原 (MAGE) -A1、MAGE-A3、MAGE-A6、メラノーマ優先発現抗原 (PRAME)、サバイビン、EGP2、EGP40、TAG72、B7-H6、IL-13受容体a2 (IL-13Ra2)、CA9、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児型AChR、NKG2Dリガンド、二重抗原、ユニバーサルタグと関連している抗原、がん-精巣抗原、MUC1、MUC16、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児性抗原、VEGF-R2、がん胎児性抗原 (CEA)、前立腺特異抗原、PSMA、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2 (OGD2)、CE7、ウィルムス腫瘍1 (WT-1)、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、hTERT、MDM2、CYP1B、WT1、リビン、AFP、p53、サイクリン (D1)、CS-1、BCMA、BAFF-R、TACI、CD56、TIM-3、CD123、L1-細胞接着分子、MAGE-A1、MAGE A3、サイクリン、例えばサイクリンA1 (CCNA1) および/または病原体特異的抗原、ビオチン化分子、HIV、HCV、HBVおよび/または他の病原体によって発現される分子および/またはいくつかの局面において、ネオエピトープもしくはそのネオ抗原が挙げられる。いくつかの態様において、抗原は、ユニバーサルタグと関連しているか、あるいはユニバーサルタグである。

20

30

【0415】

いくつかの態様において、複数種の抗原、例えば第1の抗原、例えばBCMAおよび第2の抗原または追加の抗原は、標的対象の細胞上、組織上または疾患もしくは病態において、例えばがん細胞上に発現される。いくつかの局面において、細胞、組織、疾患または病態は多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。また、複数種の抗原のうちの1つまたは複数は一般的に、細胞療法で標的とすることが所望されない細胞上、例えば正常または非罹病細胞または組織および/または改変細胞それ自体においても発現される。かかる態様において、細胞応答を得るために複数種の受容体のライゲーシオンを必要とすることによって特異性および/または有効性が得られる。

40

【0416】

いくつかの局面において、抗原、例えば第2の抗原または追加の抗原、例えば疾患特異的抗原および/または関連抗原は多発性骨髄腫において発現されるもの、例えば、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D)、CD38 (環状ADPリボース

50

ヒドロラーゼ)、CD138(シンデカン-1、シンデカン、SYN-1)、CS-1(CS1、CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319および19A24)、BAFF-R、TACIおよび/またはFcRH5である。他の例示的な多発性骨髄腫抗原としては、CD56、TIM-3、CD33、CD123、CD44、CD20、CD40、CD74、CD200、EGFR、 β 2-ミクログロブリン、HM1.24、IGF-1R、IL-6R、TRAIL-R1およびアクチビンIIA型受容体(ActRIIA)が挙げられる。Benson and Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao and Anderson, Bone Marrow Research (2011) :924058; Chu et al., Leukemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall et al., Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46を参照のこと。いくつかの態様において、抗原としては、リンパ系腫瘍、骨髄腫、AIDS関連リンパ腫および/または移植後増殖リンパ球上に存在するもの、例えばCD38が挙げられる。かかる抗原に指向される抗体または抗原結合断片は公知であり、例えば米国特許第8,153,765号;同第8,603,477号、同第8,008,450号;米国特許出願公開第20120189622号もしくは同第20100260748号;および/または国際特許出願公開公報第2006099875号、同第2009080829号もしくは同第2012092612号もしくは同第2014210064号に記載のものが挙げられる。いくつかの態様において、かかる抗体またはその抗原結合断片(例えばscFv)は、多重特異性抗体、多重特異性キメラ受容体、例えば多重特異性CARおよび/または多重特異性細胞内に含まれる。

【0417】

いくつかの態様において、細胞および方法は、マルチターゲティング戦略、例えば各々が異なる抗原を認識し、典型的には各々が異なる細胞内シグナル伝達構成要素を含む2種類またはそれ以上の遺伝子改変された受容体の細胞上における発現を含む。かかるマルチターゲティング戦略は、例えば国際特許出願公開公報第2014055668 A1号(例えばオフターゲットに、例えば正常細胞では別個に存在するが、処置対象の疾患または病態の細胞上でのみ一緒に存在する2つの異なる抗原を標的とする刺激性または活性化性CARと共刺激CARの組合せが記載されている)およびFedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (December, 2013) (刺激性または活性化性CARおよび阻害性CARを発現している細胞、例えば刺激性または活性化性CARは、正常または非罹病細胞と処置対象の疾患または病態の細胞のどちらにも発現されるある抗原に結合し、阻害性CARは、正常細胞または処置が所望されない細胞のみに発現される別の抗原に結合するものが記載されている)に記載されている。

【0418】

いくつかの態様において、各々が1種または複数種の組換え受容体を発現するように改変された複数の細胞が提供される。例えば、いくつかの態様において、ある細胞は、BCMAに結合する、および/またはBCMAを標的とする結合分子を発現するように改変され、別の細胞は、追加の抗原もしくは第2の抗原に結合する、および/または追加の抗原もしくは第2の抗原を標的とする結合分子を発現するように改変される。いくつかの態様において、細胞は各々、多重特異性結合分子、例えば多重特異性組換え受容体を発現し得、ここで標的抗原のうちの1つまたは複数BCMAである。かかる態様のいくつかにおいて、複数の細胞は、一緒にまたは別々に投与され得る。いくつかの態様において、複数の細胞は、同時にまたは並行して投与される、例えば複数の別の改変細胞と同じ日に、および/または任意の順序で、逐次もしくは間欠的に投与される。例えば、いくつかの態様において、BCMA結合分子、例えばCARを発現する改変細胞は、異なる標的抗原またはBCMA上の異なるエピトープに結合する結合分子を発現する別の改変細胞と同時に、または任意の順序で逐次投与される。いくつかの態様において、複数の細胞は同じ組成物中に存在し得る。例示的な細胞組成物としては、以下のセクションIIに記載された組成物が挙げられる。

【0419】

IV. 薬学的組成物

BCMA結合分子、イムノコンジュゲート、組換え受容体、および改変細胞を含む組成物、例えば薬学的組成物および配合物も提供される。そのような組成物としては、提供される抗BCMA組換え受容体(例えばCAR)を発現する改変細胞、例えば複数の改変細胞を含

む、組成物がある。

【0420】

BCMA結合性組換えキメラ抗原受容体または前記受容体を発現する改変細胞、前記受容体を発現する複数の改変細胞、および/または併用治療もしくは併用療法のための追加剤を含む、医薬配合物が提供される。薬学的組成物および配合物は概して、1つまたは複数の任意の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。いくつかの態様では、組成物は、少なくとも1つのさらなる治療剤を含む。

【0421】

用語「薬学的製剤」は、調製物であって、該調製物に含まれる有効成分の生物学的活性が効果的であることを可能にするような形態であり、かつ、製剤が投与されるであろう対象者に対して許容できないほどに毒性であるさらなる成分をなんら含まない調製物を示す。

【0422】

「薬学的に許容される担体」は、対象者にとって非毒性である、有効成分以外の薬学的製剤における成分を示す。薬学的に許容される担体としては、限定するわけではないが、緩衝液、賦形剤、安定剤または防腐剤が挙げられる。

【0423】

いくつかの局面において、担体の選択は、一部には特定の細胞、結合分子および/または抗体によって、および/または投与方法によって決定される。したがって、種々の適切な製剤が存在する。例えば、薬学的組成物は防腐剤を含み得る。適切な防腐剤には、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、および塩化ベンザルコニウムが含まれ得る。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の防腐剤の混合物が使用される。防腐剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.0001重量%～約2重量%の量で存在する。担体は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されている。薬学的に許容される担体は一般に、用いられる投薬量および濃度でレシピエントに非毒性であり、以下のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない:リン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸などの緩衝剤;アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤;防腐剤(塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノールおよびm-クレゾールなど);低分子量(約10残基未満)ポリペプチド;血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質;ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー;グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸;単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物;EDTAなどのキレート剤;スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類;ナトリウムなどの塩形成対イオン;金属錯体(例えばZn-タンパク質錯体);ならびに/またはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン界面活性剤。

【0424】

いくつかの局面では、緩衝剤が組成物に含まれる。適切な緩衝剤には、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸カリウム、ならびに他の様々な酸および塩が含まれる。いくつかの局面では、2つまたはそれ以上の緩衝剤の混合物が使用される。緩衝剤またはその混合物は、典型的には全組成物の約0.001重量%～約4重量%の量で存在する。投与可能な薬学的組成物を調製するための方法は公知である。例示的な方法は、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)においてより詳細に記載されている。

【0425】

本明細書に記載される抗体の製剤は凍結乾燥製剤および水性液剤を含み得る。

【0426】

製剤または組成物に、該結合分子または細胞で処置される具体的な適応症、疾患または

10

20

30

40

50

病態に有用な1種類より多くの有効成分、好ましくは該結合分子または細胞に対して補完的な活性を有するものもまた含めてもよく、この場合、それぞれの活性は互いに悪影響を及ぼさない。かかる有効成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせて適切に存在する。したがって、いくつかの態様において、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な剤または薬物、例えば化学療法剤、例えばアスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、パクリタキセル、リツキシマブ、ビンブラスチン、ビンクリスチンなどをさらに含む。いくつかの態様において、細胞または抗体は、塩、例えば薬学的に許容される塩の形態で投与される。適切な薬学的に許容される酸付加塩としては、鉍酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸ならびに有機酸、例えば酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびアリールスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸から誘導されるものが挙げられる。

10

【0427】

有効成分を、マイクロカプセル内、コロイド系薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）内またはマクロエマルジョン中に封入してもよい。特定の態様において、薬学的組成物は、包接錯体、例えばシクロデキストリン包接錯体として、またはリポソームとして製剤化される。リポソームは、宿主細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）を特定の組織に標的指向させるのに有用であり得る。多くの方法、例えばSzoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9:467 (1980) ならびに米国特許4,235,871、4,501,728、4,837,028および5,019,369に記載のものなどが、リポソームを調製するのに利用可能である。

20

【0428】

いくつかの局面における薬学的組成物には、組成物の送達処置対象の部位の感作前に行われるような、および処置対象の部位の感作が引き起こされるのに十分な時間で行われるような、時限的放出、遅延放出および徐放送達システムが使用され得る。多くの型の放出送達システムが利用可能であり、公知である。かかる系では組成物の反復投与が回避され得、それにより対象者および医師に対する簡便性が高まり得る。

【0429】

いくつかの態様における薬学的組成物は、疾患または病態を処置または予防するのに有効な量、例えば治療上有効な量または予防上有効な量の結合分子および/または細胞を含む。いくつかの態様における治療有効性または予防有効性は、処置される対象者の定期的な評価によってモニタリングされる。数日間またはそれより長くにわたる反復投与では、病態に応じて、処置は、疾患症状の所望の抑制が起こるまで繰り返される。しかしながら、他の投薬量レジメンが有用な場合もあり得、他の投薬量レジメンを決定してもよい。所望の投薬量は、組成物の単回ボーラス投与によって、組成物の反復ボーラス投与によって、または組成物の連続輸注投与によって送達され得る。

30

【0430】

特定の態様において、結合分子を含有する遺伝子改変細胞（例えばCAR）に関しては、約100万～約1000億個、例えば100万～約500億個（例えば、約500万個、約2500万個、約5億個、約10億個、約50億個、約200億個、約300億個、約400億個、もしくは前述の値のいずれか2つによって規定される範囲）など、例えば約1000万～約1000億個（例えば、約2000万個、約3000万個、約4000万個、約6000万個、約7000万個、約8000万個、約9000万個、約100億個、約250億個、約500億個、約750億個、約900億個、もしくは前述の値のいずれか2つによって規定される範囲）、およびいくつかの場合では、約1億個～約500億個（例えば、約1億2000万個、約2億5000万個、約3億5000万個、約4億5000万個、約6億5000万個、約8億個、約9億個、約30億個、約300億個、約450億個）の範囲で、またはこれらの範囲間に含まれる任意の値および/または対象者の体重1キログラムあたりかかる数の細胞が、対象者に投与される。いくつかの局面において、結合分子を発現する遺伝子改変細胞（例えばCAR）に関しては、組成物は、ある用量の

40

50

細胞療法で投与するための少なくともいくつかの細胞（例えば、（例えばセクションV.A.において）投与するための本明細書に記載の約または少なくとも約いくつかの細胞）を含

【0431】

標準的な投与手法、製剤および/またはデバイスを用いて投与され得る。製剤ならびに組成物の保存および投与のためのデバイス、例えばシリンジおよびバイアルが提供される。細胞投与は自己であっても異種であってもよい。例えば、免疫応答性細胞または前駆細胞は、ある対象者から得て、同じ対象者または異なる適合性対象者に投与され得る。末梢血由来の免疫応答性細胞またはその子孫（例えばインビボ、エクスビボまたはインビトロ由来）は、局所注射、例えばカテーテル投与、全身注射、局所注射、静脈内注射、または非経口投与によって投与され得る。治療用組成物（例えば、遺伝子改変された免疫応答性細胞を含有する薬学的組成物）を投与する場合、これは一般的に、注射可能な単位投薬量形態（液剤、懸濁液、エマルジョン）で製剤化される。

【0432】

製剤には、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、肺投与、経皮投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、口腔投与、舌下投与または坐剤投与用のものが含まれる。いくつかの態様において、細胞集団は非経口投与される。本明細書で使用される「非経口」という用語は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与、腔内投与、頭蓋内投与、胸郭内投与および腹腔内投与を含む。いくつかの態様において、細胞集団は対象者に、静脈内、腹腔内または皮下注射による末梢全身送達を用いて投与される。

【0433】

いくつかの態様における組成物は、いくつかの局面では選択されたpHに緩衝され得る、滅菌液体製剤、例えば等張水溶液、懸濁液、エマルジョン、分散液、または粘性組成物として提供される。液体製剤は通常、ゲル、他の粘性組成物および固体組成物よりも調製が容易である。さらに、液体組成物は、特に注射によって投与するのにいくぶんより便利である。他方で、粘性組成物は、特定の組織とのより長い接触期間を提供する適切な粘度範囲内に製剤化することができる。液体または粘性組成物は担体を含むことができ、担体は、例えば水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。

【0434】

滅菌注射溶液は、適切な担体、希釈剤、または賦形剤、例えば滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどとの混合状態などの溶媒中に結合分子を組み込むことによって調製することができる。組成物を凍結乾燥させることもできる。組成物には、所望される投与経路および調製物に応じて、補助物質、例えば湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチルセルロース）、pH緩衝剤、ゲル化または粘度向上添加剤、防腐剤、香味剤、着色剤などが含まれ得る。いくつかの局面において、標準的な教本を参考にして適切な調製物が調製され得る。

【0435】

組成物の安定性および滅菌性を高める種々の添加剤、例えば抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤および緩衝剤を添加することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実にすることができる。注射用薬学的形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【0436】

徐放調製物を調製してもよい。適切な例の徐放調製物は、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、該マトリックスは成形物品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

【0437】

インビボ投与に使用される製剤は一般に滅菌されている。滅菌性は、例えば滅菌濾過膜

10

20

30

40

50

に通して濾過することによって容易に達成され得る。

【0438】

また、併用療法薬のための薬学的組成物が提供される。本明細書に記載される併用療法のための追加の薬剤のいずれか、例えばセクションIII.Bに記載される薬剤が1つまたは複数の薬学的組成物として調製され、本明細書に記載されるBCMA結合分子（例えば、抗体）、イムノコンジュゲート、組換え受容体（例えば、キメラ抗原受容体）および/または前記分子（例えば、組換え受容体）を発現する改変細胞と共に投与され得る。併用療法薬は1つまたは複数の薬学的組成物で投与され得、例えばこの場合、結合分子、組換え受容体および/または細胞は同じ薬学的組成物中に追加の薬剤として存在するか、または別個の薬学的組成物中に存在する。例えば、いくつかの態様において、追加の薬剤は追加の改変細胞、例えば異なる組換え受容体を発現するように改変された細胞であり、同じ組成物または別個の組成物で投与される。いくつかの態様において、各々の薬学的組成物は、具体的な結合分子、組換え受容体、細胞、例えば改変細胞および/または追加の薬剤ならびに具体的な投薬量レジメンおよび/または送達方法に応じて適切な製剤に製剤化される。

10

【0439】

V. 方法および使用

例えばBCMAを発現する疾患、様態、および障害の治療における、BCMA結合分子、イムノコンジュゲート、組換え受容体、改変細胞、ならびにその薬学的組成物および配合物を使用する方法および使用、ならびに/または検出、診断、および予後診断の方法も提供される。そのような方法、例えば治療法、および使用としては、提供される抗BCMA組換え受容体（例えばCAR）を発現する改変細胞、例えば複数の改変細胞を、対象者に投与することを含むものがある。併用剤および/または治療の方法も提供される。

20

【0440】

A. 治療方法および予防方法ならびに使用

また、BCMA結合分子、例えば抗BCMA組換え受容体（例えば、CAR）、組換え受容体（例えば、CAR）を発現する改変細胞、該受容体を発現する複数の改変細胞および/またはそれを含む組成物の投与方法ならびに使用、例えば治療的使用および予防的使用が提供される。かかる方法および使用は、例えば該分子（例えば、組換え受容体）、細胞（例えば、改変細胞）またはそれを含む組成物を、BCMAと関連している疾患、病態もしくは障害、例えばBCMAの発現と関連している、および/または細胞もしくは組織がBCMAを発現する、例えばBCMAを特異的に発現する疾患、病態もしくは障害を有する対象者に投与することを伴う治療方法および治療的使用を含む。いくつかの態様において、分子、細胞および/または組成物は、疾患または障害の処置がもたらされるのに有効な量で投与される。かかる方法および処置における、ならびにかかる治療方法を行うための医薬の調製における組換え受容体（例えば、CAR）および細胞（例えば、改変細胞）の使用が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、方法は、結合分子もしくは細胞またはそれを含む組成物を、疾患もしくは病態を有するか、疾患もしくは病態を有したことがあるか、または疾患もしくは病態を有することが疑われる対象者に投与することにより行われる。いくつかの態様において、方法はそれにより対象者の疾患または病態または障害を処置する。また、BCMAと関連する疾患または障害の処置のための本明細書において提供する組成物（例えば薬学的組成物）のいずれかの使用（例えばある処置レジメンにおける使用）が、本明細書において提供される。

30

40

【0441】

本明細書において使用する場合、「処置」（およびその文法的語尾変化形、例えば「処置する」または「処置すること」）は、疾患もしくは病態もしくは障害または症状、有害効果もしくはアウトカムまたはこれらに関連する表現型の完全軽快もしくは一部軽快または低減を示す。望ましい処置効果としては、限定するわけではないが、疾患の発生もしくは再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的もしくは間接的な病理学的帰結の減衰、転移の予防、疾患進行の減速、疾患状態の軽快または鎮静および寛解または予後の改善が挙げられる。この用語は、疾患の完全な治療あるいは任意の症状またはすべての症状もし

50

くはアウトカムに対する効果の完全な消去を示唆するものではない。

【0442】

本明細書において使用する場合、「疾患の発症を遅延させる」とは、疾患（例えば、がん）の発症を延ばす、妨害する、遅滞させる、遅らせる、安定させる、抑制する、および/または延期することを意味する。この遅延は、病歴および/または処置される対象者に応じていろいろな長さの時間であり得る。充分または有意な遅延には、事実上、対象者が疾患を発症しないという点で予防が包含され得る。例えば、末期がん、例えば転移の発生が遅延され得る。

【0443】

「予防する」とは、本明細書において使用する場合、疾患に対して素因があるかもしれないが、まだ該疾患と診断されていない対象者において、疾患の発症または再発に関して予防をもたらすことを包含している。いくつかの態様において、提供される分子および組成物は、疾患の発症を遅延させるため、または疾患の進行を遅滞させるために使用される。

10

【0444】

本明細書において使用する場合、機能または活性を「抑制する」とは、関心対象の条件もしくはパラメータ以外、その他は同じ条件と比べた場合、または代替的に、別の条件と比べて該機能または活性を低下させることである。例えば、腫瘍の成長を抑制する抗体または組成物または細胞は、腫瘍の成長速度を、該抗体または組成物または細胞の非存在下での腫瘍の成長速度と比べて低下させる。

【0445】

投与の状況における薬剤、例えば薬学的製剤、結合分子、抗体、細胞または組成物の「有効な量」は、必要な投薬量/量および期間で、所望の結果、例えば治療結果または予防結果が得られるのに有効な量を示す。

20

【0446】

薬剤、例えば薬学的製剤、結合分子、抗体、細胞または組成物の「治療上有効な量」は、必要な投薬量および期間で、例えば疾患、病態もしくは障害の処置および/または処置の薬物動態効果もしくは薬力学効果のための所望の治療結果が得られるのに有効な量を示す。治療上有効な量は、対象者の疾患状態、年齢、性別および体重ならびに投与される細胞集団などの要素に応じて異なり得る。いくつかの態様において、提供される方法は、分子、抗体、細胞および/または組成物を有効な量、例えば治療上有効な量で投与することを伴う。

30

【0447】

「予防上有効な量」は、必要な投薬量および期間で、所望の予防結果が得られるのに有効な量を示す。典型的には、必ずしもそうではないが、予防用量は疾患前または疾患の初期の対象者に使用されるため、予防上有効な量は治療上有効な量より少ない。

【0448】

本明細書において使用する場合、「対象者」または「個体」は哺乳動物である。いくつかの態様において、「哺乳動物」としては、ヒト、非ヒト霊長類、家畜および飼養動物ならびに動物園の動物、競技用動物または愛玩動物、例えばイヌ、ウマ、ウサギ、ウシ、ブタ、ハムスター、アレチネズミ、マウス、フェレット、ラット、ネコ、サルなどが挙げられる。いくつかの態様において、対象者はヒトである。

40

【0449】

養子細胞療法のために細胞を投与する方法が公知であり、提供される方法および組成物と一緒に使用され得る。例えば養子T細胞療法方法が、例えばGruenbergらの米国特許出願公開第2003/0170238号；Rosenbergの米国特許第4,690,915号；Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577-85) に記載されている。例えばThemeli et al., (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933; Tsukahara et al., (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9; Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338を参照されたい。

【0450】

50

処置対象の疾患には、BCMAと関連している任意の疾患もしくは障害またはBCMAが特異的に発現される、および/またはBCMAが処置のために標的とされている任意の疾患もしくは障害（本明細書において互換的に「BCMA関連の疾患または障害」とも称する）がある。BCMAの発現と関連しているがんとしては、造血器悪性腫瘍、例えば多発性骨髄腫、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症ならびにホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の両方が挙げられる。BCMAの概説については、Coquery et al., Crit Rev Immunol., 2012, 32 (4): 287-305を参照のこと。BCMAは腫瘍細胞の生存の媒介に関与しているため、これはがん治療の標的候補である。これまでに、マウス抗ヒトBCMA抗体を含むキメラ抗原受容体およびかかるキメラ受容体を発現する細胞が報告されている。Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19 (8): 2048-2060を参照のこと。

10

【0451】

いくつかの態様において、BCMAと関連している疾患または障害はB細胞関連障害である。いくつかの態様において、BCMAと関連している疾患または障害は、グリア芽腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、重鎖病、原発性もしくは免疫細胞性アミロイドーシスまたは意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症の中からの1つまたは複数の疾患または病態である。

【0452】

いくつかの態様において、BCMAと関連している疾患または障害は自己免疫性疾患または障害である。かかる自己免疫性疾患または障害としては、限定するわけではないが、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ（例えば、若年性関節リウマチ）、ANCA関連血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発性動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパチー、血管炎、真性糖尿病、レイノー症候群、抗リン脂質抗体症候群、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、または進行性糸球体腎炎が挙げられる。

20

【0453】

特定の疾患および様態では、BCMAは悪性細胞およびがんが発現する。いくつかの態様では、がん（例えばBCMAを発現するがん）はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの態様では、がん（例えばBCMAを発現するがん）は、リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍である。本明細書において想定されるリンパ腫としては、限定ではないが、バーキットリンパ腫（例えば地方性バーキットリンパ腫または孤発性バーキットリンパ腫）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレーマ高γグロブリン血症、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）、辺縁リンパ腫、脾リンパ腫、結節単球B細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、大細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL）が挙げられる。本明細書で想定される白血病としては、限定ではないが、慢性リンパ性白血病（CLL）、形質細胞白血病、または急性リンパ球性白血病（ALL）が挙げられる。本明細書では形質細胞悪性腫も想定され、限定ではないが、多発性骨髄腫（例えば、非分泌性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫）、または形質細胞腫が挙げられる。いくつかの態様では疾患または様態は、多発性骨髄腫（MM）、例えば再発性および/または難治性多発性骨髄腫（R/RMM）である。治療され得るBCMA関連の疾患、障害、または様態（例えばBCMAを発現するがん）としては、限定ではないが、神経芽細胞腫、腎細胞がん、結腸がん、結腸直腸がん、乳がん、扁平上皮細胞がん、メラノーマ、骨髄腫（例えば多発性骨髄腫）、胃がん、脳がん、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、副腎がん、および頭頸部がんが挙げられる。

30

40

【0454】

いくつかの態様では、方法は、BCMA関連の疾患または障害を有する、有する疑いのあ

50

る、または発症するリスクがある対象者を同定することができる。したがって、高BCMA発現を伴う疾患または障害を有する対象者を同定し、かつこれら対象者を、提供されるBCMA結合性組換え受容体（例えばCAR）および/または該組換え受容体を発現する改変細胞を用いた治療のために選択する方法が、提供される。

【0455】

例えば、高BCMA発現を伴う疾患または障害、例えばBCMAを発現するがんの存在について、対象者を選別することができる。いくつかの態様では、方法は、BCMA関連の疾患、例えば腫瘍の存在について選別または検出することを含む。したがって、いくつかの局面では、高BCMA発現を伴う疾患または障害を有する疑いのある患者から試料を採取する場合があります、そしてBCMAの発現レベルについてアッセイする場合がある。いくつかの局面では、BCMA関連の疾患または障害について陽性と判定された対象者を、本方法による治療のために選択する場合があります、そして治療有効量の本明細書に記載されるBCMA結合分子を含む組換え受容体（例えばCAR）、組換え受容体を含む細胞、またはその薬学的組成物を投与する場合があります。

10

【0456】

いくつかの態様では、対象者は、例えば、別のBCMA特異性抗体および/もしくはBCMAを標的とするキメラ受容体を発現する細胞ならびに/または他の治療法、例えば化学療法、放射線療法、および/もしくは造血幹細胞移植（HSCT）、例えば同種HSCTもしくは自家HSCTによる治療後に、持続性または再発性の疾患を有している。いくつかの態様では、投与は、別のBCMAを標的とする治療法に対し対象者に耐性ができていても、対象者を有効に治療する。いくつかの態様では、対象者は、再発してはいないが、再発のリスク、例えば高い再発リスクがあると判定されており、したがってこの化合物または組成物が予防的に投与されて、例えば再発の尤度を低減するか、再発を防止する。

20

【0457】

いくつかの態様では、対象者は、移植に適格な対象者であり、例えば造血幹細胞移植（HSCT）、例えば同種HSCTまたは自家HSCTに適格な対象者である。いくつかのそのような態様では、対象者は、BCMA結合分子、例えば本明細書において提供される抗BCMA組換え受容体（例えばCAR）、組換え受容体（例えばCAR）を発現する改変細胞、該受容体を発現する複数の改変細胞、および/または該改変細胞を含む組成物の投与前に、適格でありながらも移植を受けたことがない。

30

【0458】

いくつかの態様では、対象者は、移植に不適格な対象者であり、例えば造血幹細胞移植（HSCT）、例えば同種HSCTまたは自家HSCTに不適格な対象者である。いくつかのそのような態様では、そのような対象者は、BCMA結合分子、例えば本明細書において提供される態様の抗BCMA組換え受容体（例えばCAR）、組換え受容体（例えばCAR）を発現する改変細胞、該受容体を発現する複数の改変細胞、および/または該改変細胞を含む組成物を投与される。

【0459】

いくつかの態様では、改変細胞の投与の開始前に、対象者は1つまたは複数の前治療を受けたことがある。いくつかの態様では、対象者は、少なくとも、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、もしくは20回、またはそれより多くの前治療を受けたことがある。いくつかの態様では、対象者は、少なくとも、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、またはそれより多くの前治療を受けたことがある。

40

【0460】

いくつかの局面では、対象者は、再発しているか、1つまたは複数の前治療に対して難治性である。いくつかの局面では、前治療としては、自家幹細胞移植（ASCT）、免疫調節剤、プロテアソーム阻害剤、および抗CD38抗体による治療が挙げられるが、対象者がこれらの治療の1つまたは複数の候補ではなかったか禁忌であった場合は、その限りではない。いくつかの態様では、免疫調節剤は、サリドマイド、レナリドミド、またはポマリド

50

ミドのなかから選択される。いくつかの態様では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、またはイキサゾミブのなかから選択される。いくつかの態様では、抗CD38抗体は、ダラツムマブであるか、それを含む。いくつかの態様では、対象者は、進行性疾患がそのレジメンに対して最良に反応したのでなければ、少なくとも2回連続して各レジメンの治療を受けたはずである。

【0461】

いくつかの態様では、方法は、特定の対象者を、特定の判断基準、診断、または適応に基づき、提供される抗BCMA抗体、組換え受容体、および/またはそのような受容体を含む細胞を用いた治療法に含めるまたは除外することを含み得る。いくつかの態様では、細胞用量の投与時に、または治療前のリンパ球除去化学療法時に、対象者は、活動性の形質細胞白血病（PCL）もその病歴も有していない。いくつかの態様では、対象者が投与時に活動性のPCLまたはその病歴を有する場合は、その対象者は提供される方法による治療から除外され得る。いくつかの態様では、対象者が投与時にPCL（例えば二次性PCL）を発症した場合、その対象者は提供される方法による治療から除外され得る。いくつかの態様では、判断基準、診断、または適応の査定は、提供される方法による治療に対する対象者の適格性もしくは適性を選別するとき、治療レジメンのさまざまな工程で、リンパ球除去化学療法を受ける時、および/または改変細胞もしくはその組成物の投与時もしくは開始直前に、実施され得る。

【0462】

いくつかの態様において、処置により、治療に対する対象者による免疫応答は誘導されず、かつ/または疾患もしくは病態の有効な処置を妨げる度合の当該応答は誘導されない。いくつかの局面において、免疫原性および/または移植片対宿主応答の度合は、異なるが同等の処置で観察されるものよりも少ない。例えば、提供される抗BCMA抗体を含むCARを発現する細胞を用いる養子細胞療法の場合、いくつかの態様における免疫原性の程度は、当該抗体と類似の（例えば重複する）エピトープに結合しかつ/またはBCMAへの結合に関して当該抗体と競合する異なる抗体（例えばマウス抗体またはサル抗体またはウサギ抗体またはヒト化抗体）を含むCARと比べて低い。

【0463】

いくつかの態様において、方法は、BCMA結合分子を含む提供される組換え受容体（例えば、抗BCMA抗体またはその抗原結合断片を含むCAR）を発現する遺伝子改変細胞を対象者に投与する養子細胞療法を含む。かかる投与は、細胞の活性化（例えば、T細胞の活性化）をBCMA標的指向様式で、疾患または障害の細胞が破壊のために標的とされるように促進させ得る。

【0464】

したがって、提供される方法および使用には、養子細胞療法のための方法および使用が含まれる。いくつかの態様において、当該方法は、細胞または該細胞を含有する組成物を、対象者、組織、または細胞（例えば疾患、病態、もしくは障害を有するか、そのリスクがあるか、またはそれを有することが疑われるもの）に投与することを含む。いくつかの態様において、細胞、集団、および組成物は、処置対象の特定の疾患または病態を有する対象者に（例えば養子細胞療法、例えば養子T細胞療法によって）投与される。いくつかの態様において、細胞または組成物は、対象者（例えば疾患もしくは病態を有するか、またはそのリスクがある対象）に投与される。いくつかの局面において、方法はそれにより、疾患または病態の1つまたは複数の症状を、例えばBCMA発現がんの腫瘍量を減らすことによって処置する、例えば軽快させる。

【0465】

養子細胞療法用の細胞を投与するための方法は公知であり、提供される方法および組成物との関連において使用され得る。例えば養子T細胞療法の方法は、例えばGruenberg et al.に対する米国特許出願公開第2003/0170238号；Rosenbergに対する米国特許第4,690,915号；Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol.8 (10): 577-85) に記載されている。例えば、Themeli et al., (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933；Tsukaha

10

20

30

40

50

ra et al., (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9 ; Davila et al., (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338を参照のこと。

【0466】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば養子細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞を、細胞療法を受ける予定の対象者から、またはかかる対象者に由来する試料から単離する、および/または別の様式で調製する自家移入によって行われる。したがって、いくつかの局面において、細胞は、処置を必要とする対象者、例えば患者に由来し、該細胞は、単離および加工処理後に同じ対象者に投与される。

【0467】

いくつかの態様において、細胞療法、例えば養子細胞療法、例えば養子T細胞療法は、細胞を、細胞療法を受ける予定の対象者以外の対象者または最終的に細胞療法を受ける対象者以外の対象者、例えば第1の対象者から単離する、および/または別の様式で調製する同種異系移入によって行われる。かかる態様において、該細胞は次いで、同じ種の異なる対象者、例えば第2の対象者に投与される。いくつかの態様において、第1および第2の対象者は遺伝学的に同一である。いくつかの態様において、第1および第2の対象者は遺伝学的に類似している。いくつかの態様において、第2の対象者は、第1の対象者と同じHLAクラスまたはスーパータイプを発現する。

【0468】

いくつかの態様において、細胞、細胞集団または組成物が投与される対象者は霊長類、例えばヒトである。いくつかの態様において、細胞、細胞集団または組成物が投与される対象者は非ヒト霊長類である。いくつかの態様において、非ヒト霊長類はサル（例えば、カニクイザル）または類人猿である。対象者は男性/雄または女性/雌であり得、任意の適切な年齢、例えば幼児/幼体、年少/幼若、青年期、成人/成体および老齢期の対象者であり得る。いくつかの態様において、対象者は非霊長類哺乳動物、例えば齧歯類（例えば、マウス、ラットなど）である。いくつかの例において、患者または対象者は、疾患、養子細胞療法の、および/または毒性アウトカム、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の評価用の検証済み動物モデルである。

【0469】

BCMA結合分子、例えば、組換え受容体（例えば、CAR）およびそれを発現する細胞は、任意の適切な手段によって、例えば注射、例えば静脈内もしくは皮下注射、眼内注射、眼球周囲注射、網膜下注射、硝子体内注射、経中隔注射、強膜下注射、脈絡膜内注射、前房内注射、結膜下注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、眼球後注射、球周囲注射または後強膜近傍（posterior juxtасcleral）送達によって投与され得る。いくつかの態様において、これらは、非経口、肺内および鼻腔内ならびに、局所処置が所望される場合は病巣内投与によって投与される。非経口輸注としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、頭蓋内、胸郭内または皮下投与が挙げられる。投薬および投与は一部において、投与が短時間か長期間かに依存し得る。種々の投薬スケジュールとしては、限定するわけではないが、単回投与または種々の時間点における反復投与、ボーラス投与およびパルス注入が挙げられる。

【0470】

疾患の予防または処置では、結合分子、組換え受容体、または細胞の適切な投薬量は、処置される疾患の型、結合分子または組換え受容体の型、疾患の重症度および経過、結合分子または組換え受容体が予防目的で投与されるのか治療目的で投与されるのか、治療歴、患者の病歴および組換え受容体または細胞に対する奏効ならびに担当医の裁量に依存し得る。組成物および分子および細胞はいくつかの態様において、患者に1回で、または一連の処置で適切に投与される。

【0471】

いくつかの態様では、投与の用量および/または頻度が、有効性および/または奏効性に基つき決定される。いくつかの態様では、有効性は、疾患状態を評価することにより決定される。疾患状態を査定する例示的な方法としては、髄外疾患を有する対象者における、

10

20

30

40

50

生体体液、例えば血液および/または尿中のMタンパク質の電気泳動および免疫固定法による測定；血液中sFLC（ κ および λ ）の定量化；骨格検査；および陽電子放出断層撮影（PET）/コンピューター断層撮影（CT）による撮像が挙げられる。いくつかの態様では、疾患状態は、骨髄検査により評価され得る。いくつかの例では、投与の用量および/または頻度は、組換え受容体または細胞の、血液および/または骨髄における増殖性および持続性により決定される。いくつかの態様では、投与の用量および/または頻度は、組換え受容体または改変細胞の抗腫瘍活性に基づき決定される。いくつかの態様では、抗腫瘍活性は、全奏効率（ORR）および/または国際骨髄腫作業部会（IMWG）統一効果判定基準により決定される（Kumar et al., (2016) Lancet Oncol 17 (8): e328-346を参照）。いくつかの態様では、奏効性は、微小残存病変（MRD）査定により評価される。いくつかの態様では、MRDは、フローサイトメトリーおよびハイスループットシーケンシング、例えばディープシーケンシングなどの方法により査定され得る。いくつかの態様では、奏効性は、組換え受容体または細胞の投与後の奏効持続時間に基づき評価される。いくつかの例では、投与の用量および/または頻度は毒性に基づき得る。いくつかの態様では、用量および/または頻度は、組換え受容体および/または細胞が投与される対象者の健康関連の生活の質（HRQoL）に基づき決定され得る。いくつかの態様では、投与の用量および/または頻度は、上記の判断基準のいずれかに基づき変更され得る、すなわち増加または減少され得る。

【0472】

いくつかの態様では、治療すべき疾患または障害は多発性骨髄腫である。いくつかの態様では、多発性骨髄腫の測定可能な疾患判断基準としては、（1）血清M-タンパク質が1 g/dL以上；（2）尿M-タンパク質が200 mg以上/24時間；（3）関連の血清遊離軽鎖（sFLC）レベルが10 mg/dL以上で κ ： λ 比に異常あり、が挙げられる。場合によっては、軽鎖疾患は、血清または尿の測定可能な疾患のない対象者だけに認められる。

【0473】

いくつかの態様では、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス指標を使って、治療の対象者、例えば前治療のパフォーマンスが悪かった対象者を査定するか、選択する（例えばOken et al., (1982) Am J Clin Oncol. 5:649-655を参照）。ECOG Scale of Performance Statusは、自分で身の回りの世話ができること、日々の活動、および身体能力（例えば、歩行、仕事、その他）の点での患者の機能レベルを記述する。いくつかの態様では、ECOGパフォーマンス・ステータスがゼロとは、対象者が通常の活動を行うことができることを示す。いくつかの局面では、ECOGパフォーマンス・ステータスが1である対象者は、身体活動に多少の制限は見られるが、完全に歩行可能である。いくつかの局面では、ECOGパフォーマンス・ステータスが2である患者は、50%よりも高い歩行能を有する。場合によっては、ECOGパフォーマンス・ステータスが2である対象者も、自分で身の回りの世話ができる；例えばSorensen et al., (1993) Br J Cancer 67 (4) 773-775を参照されたい。いくつかの態様では、本明細書において提供される方法または治療レジメンを投与される対象者としては、ECOGパフォーマンス・ステータスが0または1の対象者が挙げられる。

【0474】

いくつかの態様では、投与は、別の治療法に対し対象者に耐性ができていても、対象者を治療することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載される態様にしたい対象者に投与されると、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または95%で他覚所見（OR）を達成することができる。いくつかの態様では、ORは、厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、非常に良い部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）、および最小奏効（MR）を達成する対象者を含む。いくつかの態様では、本明細書に記載される態様にしたい対象者に投与されると、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも50%、60%、70%、80%、または85%で厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、非常に良い部分奏効（VGPR）、または部分奏効（PR）を達成することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載される態様にしたい対象者に投与されると、用量または組成物は、投与された対象者の少なくとも20%

、30%、40%、50%、60%、または70%で厳格な完全奏効（sCR）または完全奏効（CR）を達成することができる。いくつかの態様では、例示的な用量は、約 5.0×10^7 、 1.5×10^8 、 3.0×10^8 、または 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞を含む。いくつかの局面では、治療、例えば本明細書において提供される方法による治療の特定の奏効性は、国際骨髓腫作業部会（IMWG）統一効果判定基準に基づき査定され得る（Kumar et al., (2016) *Lancet Oncol* 17 (8): e328-346を参照）。いくつかの態様では、特定のアウトカム、例えばORを達成するための例示的な用量は、約 5.0×10^7 個のCAR発現T細胞を含む。

【0475】

いくつかの態様では、治療の毒性および/または副作用が監視され得、組換え受容体、例えばCAR、細胞、および/または組成物の投与の用量および/または頻度の調節に用いられ得る。例えば、有害事象および臨床検査異常が監視され得、投与の用量および/または頻度の調節に用いられ得る。有害事象としては、輸注反応、サイトカイン放出症候群（CRS）、神経毒性、マクロファージ活性化症候群、および腫瘍崩壊症候群（TLS）が挙げられる。そのような事象はどれでも用量を制限する毒性を確立し得、用量の減少および/または治療の終了の根拠となり得る。投与の用量および/または頻度を確立するためのガイドラインとして用いられ得る他の副作用または有害事象としては、非血液学的有害事象、例えば限定ではないが、疲労、発熱または発熱性好中球減少症、一定期間（例えば2週間以内、または7日以内）のトランスアミナーゼの上昇、頭痛、骨痛、低血圧、低酸素、悪寒、下痢、吐き気/嘔吐、神経毒性（例えば錯乱、失語、発作、痙攣、傾眠、および/または精神状態の変化）、播種性血管内凝固、他の無症状の非血液学的臨床検査異常、例えば電解質異常が挙げられる。投与の用量および/または頻度を確立するためのガイドラインとして用いられ得る他の副作用または有害事象としては、血液学的有害事象、例えば限定ではないが、好中球減少、白血球減少、血小板減少、動物、および/またはB細胞形成不全、および低 γ グロブリン血症が挙げられる。

【0476】

いくつかの態様では、提供される方法による治療の結果、例えば他の治療薬の投与と比較して、より低率のおよび/またはより低度の毒性、毒性のアウトカムまたは症状、毒性促進プロファイル、因子、または特性、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）または神経毒性、例えば重度CRSまたは重度神経毒性と関連のあるまたは指標となる症状またはアウトカムとなり得る。

【0477】

特定の態様では、結合分子または組換え受容体を含む遺伝子改変細胞の文脈では、対象者は、約100万～約1000億個の範囲の細胞および/または体重1キログラムあたりその量の細胞を投与され、例えば、約100万～約500億個（例えば、約500万個、約2500万個、約5億個、約10億個、約50億個、約200億個、約300億個、約400億個、または前述の値のいずれか2つにより画定される範囲）、例えば約1000万～約1000億個（例えば、約2000万個、約2500万個、約3000万個、約4000万個、約5000万個、約6000万個、約7000万個、約8000万個、約9000万個、約100億個、約250億個、約500億個、約750億個、約900億個、または前述の値のいずれか2つにより画定される範囲）、ならびに場合によっては約1億個～約500億個（例えば、約1億2000万個、約1億5000万個、約2億5000万個、約3億個、約3億5000万個、約4億5000万個、約5億個、約6億個、約6億5000万個、約8億個、約9億個、約10億個、約12億個、約30億個、約300億個、約450億個、または約500億個）、あるいはこれらの範囲の間の任意の値の、および/または体重1キログラムあたりの細胞を投与される。繰り返すが、用量は、疾患または障害、および/または患者、および/または他の治療に特有の属性により変わり得る。

【0478】

いくつかの態様では、方法は、ある用量の改変細胞を、またはある用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含む。いくつかの態様では、改変細胞または改変細胞を含む組成物を治療レジメンで使用することができ、該治療レジメンは、ある用量の改変細胞を、またはある用量の改変細胞を含む組成物を投与することを含む。いくつかの態様では、当

10

20

30

40

50

該用量は、例えば、特定の数または範囲の組換え受容体発現T細胞、全T細胞、または全末梢血単核球（PBMC）、例えば任意の数の本明細書に記載されるそのような細胞を含み得る。いくつかの態様では、ある用量の細胞を含む組成物が投与され得る。いくつかの局面では、細胞集団または細胞組成物におけるCAR発現細胞の数、量、または比率は、例えば代用マーカーのフローサイトメトリーまたは他の手段による検出により、あるいは本明細書において提供される結合分子または受容体に特異的に結合することができる標識分子、例えば標識抗原の結合を検出することにより、査定され得る。

【0479】

いくつかの態様では、例えば対象者がヒトである場合、当該用量は、約 1×10^6 個よりも多い全組換え受容体（例えばCAR）発現細胞、T細胞、または末梢血単核球（PBMC）、かつ約 2×10^9 個よりも少ない全組換え受容体（例えばCAR）発現細胞、T細胞、または末梢血単核球（PBMC）、例えば約 $2.5 \times 10^7 \sim 1.2 \times 10^9$ 個の範囲の当該細胞、例えば総数 2.5×10^7 、 5×10^7 、 1.5×10^8 、 3×10^8 、 4.5×10^8 、 8×10^8 、もしくは 1.2×10^9 個の、または前述のいずれか2つの値の間の範囲の当該細胞を含む。

【0480】

いくつかの態様では、当該用量の遺伝子改変細胞は、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個のCAR発現T細胞、全T細胞、または全末梢血単核球（PBMC）から、 1.2×10^9 個または約 1.2×10^9 個のCAR発現T細胞、全T細胞、または全PBMC、 5.0×10^7 個または約 5.0×10^7 個のCAR発現T細胞から、 4.5×10^8 個または約 4.5×10^8 個のCAR発現T細胞、全T細胞、または全末梢血単核球（PBMC）、 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個のCAR発現T細胞から、 3.0×10^8 個または約 3.0×10^8 個のCAR発現T細胞、全T細胞、または全PBMCを含む（それぞれ両端の値を含む）。いくつかの態様では、この数は、CD3+またはCD8+細胞の総数に対し、また場合によってはCAR発現（例えばCAR+）細胞に対しても、相対的である。いくつかの態様では、当該用量は、 2.5×10^7 個または約 2.5×10^7 個から 1.2×10^9 個または約 1.2×10^9 個のCD3+もしくはCD8+全T細胞またはCD3+もしくはCD8+ CAR発現細胞、 5.0×10^7 個または約 5.0×10^7 個から 4.5×10^8 個または約 4.5×10^8 個のCD3+もしくはCD8+全T細胞またはCD3+もしくはCD8+ CAR発現細胞、あるいは 1.5×10^8 個または約 1.5×10^8 個から 3.0×10^8 個または約 3.0×10^8 個のCD3+もしくはCD8+全T細胞またはCD3+もしくはCD8+ CAR発現細胞を含む（それぞれ両端の値を含む）。

【0481】

いくつかの態様では、当該用量のT細胞は、CD4+ T細胞を含むか、CD8+ T細胞を含むか、またはCD4+およびCD8+ T細胞を含む。

【0482】

いくつかの態様では、例えば対象者がヒトである場合、当該用量のCD8+T細胞（CD4+およびCD8+ T細胞を含む用量におけるものを含む）は、 1×10^6 個または約 1×10^6 個から 2×10^9 個または約 2×10^9 個の全組換え受容体（例えばCAR）発現CD8+細胞、例えば 5×10^7 個または約 5×10^7 個 $\sim 4.5 \times 10^8$ 個または約 4.5×10^8 個の範囲の当該細胞、例えば総数 2.5×10^7 個もしくは約 2.5×10^7 個、 5×10^7 個もしくは約 5×10^7 個、 1.5×10^8 個もしくは約 1.5×10^8 個、 3×10^8 個もしくは約 3×10^8 個、 4.5×10^8 個もしくは約 4.5×10^8 個、 8×10^8 個もしくは約 8×10^8 個、または 1.2×10^9 個もしくは約 1.2×10^9 個の、あるいは前述のいずれか2つの値の間の範囲の、当該細胞を含む。

【0483】

いくつかの態様では、当該用量の細胞（例えば組換え受容体を発現するT細胞）が、単回投与として対象者に投与されるか、または2週間、1か月間、3か月間、6か月間、1年間、もしくはそれより長い期間内に1回だけ投与される。いくつかの態様では、患者は複数回投与され、各投与の用量または総用量は、前記の値のうちのいずれかであり得る。いくつかの態様では、投与される改変細胞または投与される改変細胞の組成物は、細胞の健全性の指標となるか健全性と一致する特性を示す。いくつかの態様では、そのような用量のCAR+細胞のうちの70%、75%、80%、85%、もしくは90%、または概ねそれらの割合、または少なくとももしくは少なくとも概ねそれらの割合が、細胞健全性または生物学的

活性CAR細胞の指標となる1つまたは複数の特性または表現型（例えばアポトーシスマーカーの発現がないこと）を示す。

【0484】

特定の態様では、表現型は、アポトーシスの不存在および/または細胞にアポトーシスのプロセスが起きている指標であるか、それを含む。アポトーシスは、プログラムされた細胞死のプロセスであって、常同的な一連の形態的および生化学的事象を含み、これらによって特徴的な細胞の変化および死、例えば泡状突起、細胞収縮、核断片化、クロマチン凝縮、染色体DNA断片化、および全般的mRNA減衰が生じる。いくつかの局面では、アポトーシスの早期段階が、特定のカスパーゼ、例えば2、8、9、および10の活性化により示される場合がある。いくつかの局面では、アポトーシスの中～後期の段階が、膜完全性のさらなる喪失、クロマチン凝縮、およびDNA断片化により特徴付けられ、カスパーゼ3、6、および7の活性化などの生化学的事象も含まれる。

10

【0485】

特定の態様では、表現型は、プログラムされた細胞死と関連のある1つまたは複数の因子、例えばアポトーシスを開始させることがわかっているアポトーシス促進性因子、例えば細胞死受容体経路のメンバー、ミトコンドリア（内因性）経路の活性化メンバー、例えばBcl-2ファミリーのメンバー、例えばBax、Bad、およびBid、ならびにカスパーゼのネガティブ発現である。特定の態様では、表現型は、細胞組成物と一緒にインキュベートされるか細胞組成物と接触するとアポトーシスを起こしている細胞に優先的に結合する指標の不存在、例えばアネキシンV分子の不存在、またはTUNEL染色による不存在である。いくつかの態様では、表現型は、細胞内のアポトーシスの状態の指標となる1つまたは複数のマーカーの発現であるか、発現を含む。いくつかの態様では、表現型は、カスパーゼ、例えばカスパーゼ3の発現および/または活性化がないことである。いくつかの局面では、カスパーゼ3の活性化は、アポトーシスの増加または復活の指標となる。特定の態様では、カスパーゼの活性化は、公知の方法により検出され得る。いくつかの態様では、活性化カスパーゼに特異的に結合する（すなわち切断ポリペプチドに特異的に結合する）抗体を用いてカスパーゼの活性化を検出することができる。特定の態様では、表現型は、活性カスパーゼ3であるか、それを含む。いくつかの態様では、アポトーシスのマーカーは、アポトーシスと関連のある細胞内特徴を検出する試薬である。特定の態様では、試薬はアネキシンV分子である。

20

30

【0486】

いくつかの態様では、投与される改変細胞を含む組成物は、特定の数または量の、細胞健全性の指標となるか健全性と一致する表現型を示す細胞を含む。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞のうちの、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満のCAR発現T細胞が、アポトーシスのマーカー（任意でアネキシンVまたは活性カスパーゼ3）を発現する。任意の態様のいくつかでは、当該用量の改変T細胞のうちの、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満のCAR発現T細胞が、アネキシンVまたは活性カスパーゼ3を発現する。

【0487】

40

いくつかの態様では、投与される細胞は、BCMA結合性組換え受容体、例えばCARを発現するように改変された、免疫細胞である。いくつかの態様では、免疫細胞はT細胞である。いくつかの態様では、投与される細胞はCD4+ T細胞である。いくつかの態様では、投与される細胞はCD8+ T細胞である。いくつかの態様では、投与される細胞はCD4+ T細胞とCD8+ T細胞との組み合わせ、例えばCD4+ CAR T細胞とCD8+ CAR T細胞との組み合わせであり、いくつかの局面では同じ容器または細胞組成物またはサスペンション内にある。いくつかの例では、投与されるCD4+細胞対CD8+細胞の比率（CD4:CD8）、例えばサスペンションまたは組成物または容器内の比率は、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1である。いくつかの態様では、比率は1:3～3:1であるか、1:4もしくは約1:4～4:1もしくは約4:1

50

、または1:3もしくは約1:3～3:1もしくは約3:1、または1:2もしくは約1:2～2:1もしくは約2:1、または許容エラー率内でのそのような比率のいずれかである。いくつかの局面では、治療法を受ける対象者、および/または試料が採取され該試料が細胞組成物の生産のため処理される対象者において、CD4+ CAR-T細胞対CD8+ CAR-T細胞の比率、またはCD4+細胞対CD8+細胞の比率が所望の範囲内であり、例えば1:4もしくは約1:4～4:1もしくは約4:1、または1:3もしくは約1:3～3:1もしくは約3:1、または1:2もしくは約1:2～2:1もしくは約2:1であるか、あるいは、そのような対象者の所与の割合(%)、例えばそのような対象者の少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、または少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%が、そのような所望の比率内である。

10

【0488】

いくつかの態様において、細胞、結合分子または組換え受容体は併用処置の一部として、例えば別の治療介入、例えば別の抗体または改変細胞もしくは受容体または薬剤、例えば細胞傷害剤もしくは治療用薬剤、例えばセクションI.CまたはIII.Bに記載された任意のものと同時に、あるいは別の治療介入、例えば別の抗体または改変細胞もしくは受容体または薬剤、例えば細胞傷害剤もしくは治療用薬剤と任意の順序で逐次投与される。

【0489】

いくつかの態様における細胞、結合分子および/または組換え受容体は、1つもしくは複数の追加の治療用薬剤と共に、または別の治療介入と関連させて同時もしくは任意の順序で逐次のいずれかで共投与される。いくつかの状況において、細胞は、別の治療薬と共に、該細胞集団が1つまたは複数の追加の治療用薬剤の効果が増強されるように、またはその逆も同様となるように時間的に十分に近接して共投与される。いくつかの態様において、細胞、結合分子および/または組換え受容体は、該1つまたは複数の追加の治療用薬剤の前に投与される。いくつかの態様において、細胞、結合分子および/または組換え受容体は、該1つまたは複数の追加の治療用薬剤の後に投与される。

20

【0490】

いくつかの態様では、対象者は、白血球除去後、かつリンパ球除去化学療法の前に、ブリッジング療法を受ける場合がある。担当医は、提供される組成物または細胞を製造する間に、例えば疾患をコントロールするために、ブリッジング療法が必要かどうかを決定することができる。いくつかの態様では、ブリッジング療法は、生物学的製剤、例えば抗体（例えば、ダラツムマブ）を含まない。いくつかの態様では、ブリッジング療法は、リンパ球除去の開始前に中断される。いくつかの態様では、ブリッジング療法は、リンパ球除去の1日前、2日前、3日前、4日前、5日前、7日前、10日前、14日前、21日前、28日前、45日前、または60日前に中断される。

30

【0491】

細胞が哺乳動物（例えば、ヒト）に投与されたら、いくつかの局面における改変細胞集団および/または抗体の生物学的活性がいくつかの公知の方法のいずれかによって測定される。評価するパラメータとしては、例えばイメージングによるインビボまたは例えばELISAもしくはフローサイトメトリーによるエキソビボでの、改変されたT細胞もしくは天然のT細胞または他の免疫細胞の抗原に対する特異的結合が挙げられる。特定の態様において、改変細胞が標的細胞を破壊する能力は、当技術分野において公知の任意の適切な方法、例えばKochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32 (7): 689-702 (2009) およびHerman et al., J. Immunological Methods, 285 (1): 25-40 (2004) に記載の細胞傷害性アッセイなどを用いて測定され得る。特定の態様において、細胞の生物学的活性はまた、特定のサイトカイン、例えばCD 107a、IFN γ 、IL-2およびTNFの発現および/または分泌をアッセイすることによっても測定され得る。いくつかの局面において、生物学的活性は、臨床アウトカム、例えば腫瘍量または腫瘍細胞量の低減を評価することにより測定される。

40

【0492】

特定の態様において、改変細胞は、いくつかの方法で、その治療有効性または予防有効

50

性が高まるように改変されている。例えば、いくつかの態様における該集団によって発現される改変されたCARまたはTCRは、直接またはリンカーを介して間接的のいずれかでターゲティング部分にコンジュゲートされ得る。化合物、例えばCARまたはTCRをターゲティング部分にコンジュゲートさせる実務は当技術分野において公知である。例えばWadwa et al., J. Drug Targeting, 3 (2): 111 (1995) および米国特許5,087,616を参照のこと。
【0493】

B. 併用療法

また、BCMA結合性組換え受容体（例えば、CAR）、組換え受容体（例えば、CAR）を発現する改変細胞、該受容体を発現する複数の改変細胞および/またはそれを含む組成物を投与すること、ならびにBCMA結合分子、例えば抗BCMA抗体、例えば抗体断片およびそれを
10
含むタンパク質、例えば組換え受容体（例えば、CAR）、組換え受容体（例えば、CAR）を発現する改変細胞、該受容体を発現する複数の改変細胞および/またはそれを含む組成物の使用、例えば治療的使用および予防的使用を含む、併用療法の方法が提供される。

【0494】

いくつかの態様において、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体（例えば、キメラ抗原受容体）および/または前記分子（例えば、組換え受容体）を発現する改変細胞は、併用処置または併用療法の一部として、例えば1つまたは複数の追加の治療介入と同時に、任意の順序で逐次または間欠的に投与される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加の治療介入は、例えば抗体、改変細胞、受容体および/または薬剤、例えば組
20
換え受容体を発現する細胞および/または細胞傷害剤もしくは治療用薬剤、例えば化学療法剤を含む。いくつかの態様において、併用療法は、1種または複数種の追加の薬剤、治療薬および/または処置薬の投与、例えば本明細書に記載される追加の薬剤、治療薬および/または処置薬のいずれかの投与を含む。いくつかの態様において、併用療法は、処置用または治療用の1種または複数種の追加の薬剤の投与、例えば免疫調節剤、免疫チェックポイント阻害剤、アデノシン経路またはアデノシン受容体の拮抗薬または作動薬およびキナーゼ阻害剤の投与を含む。いくつかの態様において、併用処置または併用療法は、追加の
30
処置、例えば外科処置、移植および/または放射線療法を含む。また、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体（例えばCAR）、細胞、および/または組成物、ならびに1つまたは複数の追加の治療介入の施行を含む、併用処置または併用療法の方法が提供される。

【0495】

いくつかの態様において、併用処置または併用療法のための追加の薬剤は、結合分子、組換え受容体、細胞および/または組成物の治療効果の有効性および/または安全性を向上、増進および/または促進させる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、投与される細胞、例えば結合分子または組換え受容体を発現する細胞の有効性、生存または持続を向上または改善する。いくつかの態様において、追加の薬剤は、プロテインホスファターゼ阻
40
害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、免疫調節薬または制御性T（Treg）細胞のレベルもしくは活性を低下させる薬剤の中から選択される。いくつかの態様において、追加の薬剤は、投与される結合分子、組換え受容体、細胞および/または組成物の有害効果を低減または軽減することによって安全性を向上させる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、
50
同じ疾患、病態または併存疾患を処置できる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、組換え受容体、細胞および/または組成物、例えばCAR発現細胞の投与と関連している1つまたは複数の毒性、有害効果または副作用を寛解させる、減じる、または除くことができる。

【0496】

いくつかの態様では、アセトアミノフェンなどの疼痛管理薬、またはジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン剤を、本明細書において提供される組換え受容体、細胞、または組成物の投与の前、途中、または後に投与して、治療に伴う軽い副作用を寛解させる、減じる、または除く場合がある。いくつかの例では、赤血球および血小板の輸血により、およ
60
び/またはコロニー刺激因子を投与して、組換え受容体、細胞、および/または組成物、例えばCAR発現細胞に伴う1つまたは複数の毒性、有害事象、または副作用を減じるか除く

場合がある。いくつかの態様では、ニューモシスチス肺炎〔PCP〕予防の予防的または経験的抗炎症剤（例えば、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、広域抗生物質、または発熱性好中球減少症に対する抗ウイルス剤）を投与して、治療の副作用を治療する場合がある。いくつかの例では、必要に応じて予防薬を提供して、治療の結果生じるリンパ球減少症および/または好中球減少を治療する場合がある。

【0497】

いくつかの態様において、追加の治療、処置または薬剤としては、化学療法、放射線療法、手術、移植、養子細胞療法、抗体、細胞傷害剤、化学療法剤、サイトカイン、成長阻害剤、抗ホルモン剤、キナーゼ阻害剤、血管新生抑制剤、心臓保護薬、免疫賦活剤、免疫抑制剤、免疫チェックポイント阻害剤、抗生物質、血管新生阻害剤、代謝調節薬もしくは他の治療用薬剤またはその任意の組合せが挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤はタンパク質、ペプチド、核酸、小分子薬剤、細胞、毒素、脂質、糖質またはその組合せ、あるいは任意の他の型の治療用薬剤、例えば放射線である。いくつかの態様において、追加の治療、薬剤または処置としては、手術、化学療法、放射線療法、移植、組換え受容体、例えばCARを発現する細胞の投与、キナーゼ阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、mTOR経路阻害剤、免疫抑制剤、免疫調節薬、抗体、免疫破壊（immunoablative）剤、抗体および/またはその抗原結合断片、抗体コンジュゲート、他の抗体治療薬、細胞毒素、ステロイド、サイトカイン、ペプチドワクチン、ホルモン療法薬、代謝拮抗薬、代謝調節薬、カルシウム依存性ホスファターゼのカルシニューリンもしくはp70S6キナーゼFK506）のいずれかを阻害する薬物またはp70S6キナーゼを阻害する薬物、アルキル化剤、アントラサイクリン系、ピンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、G1TR作動薬、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、腫瘍溶解性ウイルスおよび/または他の型の免疫療法薬が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤または追加の処置は骨髄移植、化学療法剤、例えばフルダラビンをを用いたT細胞除去（ablative）治療、外照射療法（XRT）、シクロホスファミドおよび/または抗体治療薬である。

【0498】

いくつかの態様において、細胞、BCMA結合性組換え受容体、および/または組成物（例えばCAR発現細胞）は、他の改変細胞（例えば他のCAR発現細胞）と併用して投与される。いくつかの態様において、追加の薬剤はキナーゼ阻害剤、例えばブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）の阻害剤、例えばイブルチニブである。いくつかの態様において、追加の薬剤はアデノシン経路またはアデノシン受容体の拮抗薬または作動薬である。いくつかの態様において、追加の薬剤は免疫調節薬、例えばサリドマイドまたはサリドマイド誘導体（例えば、レナリドミド）である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、 γ セクレターゼ阻害剤であり、例えば、 γ セクレターゼの標的（例えばBCMA）の膜内切断を阻害または低減する γ セクレターゼ阻害剤である。いくつかの態様において、追加の治療、薬剤または処置は細胞傷害剤または化学療法剤、生物学的療法薬（例えば、抗体、例えばモノクローナル抗体、もしくは細胞療法薬）、または阻害剤（例えば、キナーゼ阻害剤）である。

【0499】

いくつかの態様において、追加の薬剤は化学療法剤である。例示的な化学療法剤には、アントラサイクリン系（例えば、ドキソルビシン、例えばドキソルビシン含有リポソーム）；ピンカアルカロイド（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（decarbazine））、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、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ）；代謝拮抗薬（例えば、葉酸拮抗薬、ピリミジンアナログ、プリンアナログおよびアデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えばフルダラビンなど）；TNFRグルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質（GITR）作動薬；プロテアソーム阻害剤（例えばアクラシノマイシンA、グリオトキシシンまたはボルテゾミブ）；免疫調節薬、例えばサリドマイドまたはサリドマイド誘導体（例えば、レナリドミド）が含まれる。

【0500】

いくつかの態様において、追加の治療または処置は細胞療法、例えば養子細胞療法である。いくつかの態様において、追加の治療は、改変細胞、例えば追加のCAR発現細胞の投与を含む。いくつかの態様において、追加の改変細胞は本明細書において提供する改変細胞と同じ組換え受容体または本明細書において提供する改変細胞と異なる組換え受容体を発現するCAR発現細胞、例えば抗BCMA CAR発現細胞である。いくつかの態様において、追加の改変細胞上に発現される組換え受容体、例えばCARは、異なる抗原および/またはエピトープを認識する。いくつかの態様において、追加の改変細胞上に発現される組換え受容体、例えばCARは、本明細書に記載される組換え受容体と同じ抗原、例えばBCMAの異なるエピトープを認識する。いくつかの態様において、追加の改変細胞上に発現される組換え受容体、例えばCARは、異なる抗原、例えば異なる腫瘍抗原または抗原の組合せを認識する。例えば、いくつかの態様において、追加の改変細胞上に発現される組換え受容体、例えばCARは、初期細胞系統（lineage）マーカーを発現するがん細胞、例えばがん幹細胞を標的とし、一方、他のCAR発現細胞は、後期細胞系統マーカーを発現するがん細胞を標的とする。かかる態様において、追加の改変細胞は、本明細書に記載されるCAR発現細胞の投与（例えば、輸注）前、該投与（例えば、輸注）と並行して、または該投与（例えば、輸注）後に投与される。いくつかの態様において、追加の改変細胞は同種異系CARを発現する。

10

【0501】

いくつかの態様において、CAR分子のうちの1つまたは複数の構成は、主細胞内シグナル伝達ドメインと2つまたはそれ以上の、例えば2つ、3つ、4つもしくは5つまたはそれ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの態様において、CAR分子のうちの1つまたは複数の、同じもしくは異なる主細胞内シグナル伝達ドメイン、同じもしくは異なる共刺激シグナル伝達ドメイン、または同数もしくは異なる数の共刺激シグナル伝達ドメインを有し得る。いくつかの態様において、CAR分子のうちの1つまたは複数の、CAR分子の一方が抗原結合ドメインと共刺激ドメイン（例えば、4-1BB）を含み、他方のCAR分子が抗原結合ドメインと主細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、CD3ゼータ）を含むスプリット型（split）CARとして構成され得る。

20

【0502】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、1つまたは複数の抗BCMA結合分子を発現するように改変された細胞および/または異なる抗原を標的とする追加の結合分子（例えば組換え受容体、例えばCAR）を発現するように改変された細胞のうちのいずれかである。いくつかの態様において、追加の薬剤は、本明細書、例えばセクションI.Cに記載される細胞または複数種の細胞のいずれかを含む。いくつかの態様において、追加の薬剤は、異なるエピトープおよび/または抗原、例えば疾患または病態と関連している異なる抗原を標的とする組換え受容体、例えばCARを発現するように改変された細胞である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、多発性骨髄腫において発現される第2の抗原または追加の抗原、例えばCD38、CD138、CS-1、BAFF-R、TACIおよび/またはFcRH5を標的とする組換え受容体、例えばCARを発現するように改変された細胞である。

30

【0503】

いくつかの態様において、追加の薬剤は免疫調節剤である。いくつかの態様において、併用療法は、抗腫瘍免疫応答、例えば投与された改変細胞による抗腫瘍免疫応答を、例えば免疫抑制シグナル伝達を阻害すること、または免疫賦活シグナル伝達を増強することによって刺激、増幅および/または別の様式で増強させ得る免疫調節剤を含む。いくつかの態様において、免疫調節剤は、ペプチド、タンパク質、または小分子である。いくつかの態様において、タンパク質は融合タンパク質または組換えタンパク質であり得る。いくつかの態様において、免疫調節剤は、免疫学的標的、例えば免疫細胞、かかるT細胞、B細胞または抗原提示細胞上に発現される細胞表面受容体に結合する。例えば、いくつかの態様において、免疫調節剤は抗体もしくは抗原結合抗体断片、融合タンパク質、小分子またはポリペプチドである。いくつかの態様において、組換え受容体、細胞および/または組成物は

40

50

、抗体またはその抗原結合断片、例えばモノクローナル抗体である追加の薬剤との組合せで投与される。

【0504】

いくつかの態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント経路の構成要素をブロック、阻害、または妨害する。免疫系は、自己寛容の維持に関与し、免疫応答を調節する複数の阻害性経路を有する。腫瘍は、特定の免疫チェックポイント経路を、特に腫瘍抗原に特異的なT細胞（Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264）、例えば改変細胞、例えばCAR発現細胞に対する主要な免疫抵抗機構として使用し得る。多くのかかる免疫チェックポイントはリガンド-受容体間相互作用によって開始されるため、該リガンドおよび/またはその受容体に対する抗体によって容易にブロックされ得る。

10

【0505】

したがって、免疫チェックポイント経路をブロックするアンタゴニスト分子、例えば小分子、核酸阻害剤（例えば、RNAi）または抗体分子を伴う治療は、がんおよび他の疾患に対する免疫療法への将来有望な道となりつつある。ほとんどの抗がん剤とは対照的に、チェックポイント阻害剤は必ずしも腫瘍細胞を直接標的とするのではなく、免疫系の内因性抗腫瘍活性を増強するためにリンパ球受容体またはそのリガンドを標的とする。

【0506】

本明細書において使用する場合、用語「免疫チェックポイント阻害剤」は、1つまたは複数のチェックポイントタンパク質を完全に、または一部低減、阻害、干渉または調節する分子を示す。チェックポイントタンパク質はT細胞の活性化または機能を調節する。このようなタンパク質はT細胞応答の共刺激性または阻害性の相互作用を担う。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容ならびに生理学的免疫応答の持続期間および大きさを調節して維持する。いくつかの態様において、対象者に、疾患または病態、例えばがん、例えば本明細書に記載されるいずれかのものに対する免疫応答、例えば本明細書において提供するBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物によってもたらされる免疫応答を向上または増進させ得る追加の薬剤が投与され得る。

20

【0507】

免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫系の阻害性経路を統計学的に有意な方法でブロックまたは阻害する任意の薬剤が挙げられる。そのような阻害剤としては、低分子阻害剤が挙げられ得るか、あるいは免疫チェックポイント受容体、リガンドおよび/または受容体-リガンド間相互作用に結合してブロックまたは阻害する抗体またはその抗原結合断片が挙げられ得る。いくつかの態様において、特定の受容体の調節、増強、および/または刺激は、免疫チェックポイント経路の構成要素を圧倒し得る。ブロック、阻害、調節、増強、および/または刺激のために標的とされ得る実例の免疫チェックポイント分子としては、限定するわけではないが、PD-1（CD279）、PD-L1（CD274、B7-H1）、PDL2（CD273、B7-DC）、CTLA-4、LAG-3（CD223）、TIM-3、4-1BB（CD137）、4-1BBL（CD137L）、GITR（TNFRSF18、AITR）、CD40、OX40（CD134、TNFRSF4）、CXCR2、腫瘍関連抗原（TAA）、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4（CD2分子ファミリーに属し、すべてのNK、 $\gamma\delta$ およびメモリーCD8⁺（ $\alpha\beta$ ）T細胞上に発現される）、CD160（BY55とも称される）、CGEN-15049、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5）、TIGIT、LAI R1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3（CD276）、B7-H4（VTCN1）、HVEM（TNFRSF14またはCD270）、KIR、A2aR、MHCクラスI、MHCクラスII、GAL9、アデノシンならびにトランスフォーミング増殖因子受容体（TGFR；例えば、TGFRベータ）が挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤としては、前記分子のいずれかの1つまたは複数に結合してその活性をブロックもしくは阻害および/または増強もしくは刺激する抗体もしくはその抗原結合断片または他の結合タンパク質が挙げられる。

30

40

【0508】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、トレメリムマブ（CTLA-4ブロック抗体、チシリムマブ、CP-675,206としても知られる）、抗OX40、PD-L1モノクローナル

50

抗体（抗B7-H1；MEDI4736）、MK-3475（PD-1遮断薬）、ニボルマブ（抗PD-1抗体）、CT-011（抗PD-1抗体）、BY55モノクローナル抗体、AMP224（抗PD-L1抗体）、BMS-936559（抗PD-L1抗体）、MPLDL3280A（抗PD-L1抗体）、MSB0010718C（抗PD-L1抗体）ならびにイピリムマブ（抗CTLA-4抗体、ヤーボイ（登録商標）、MDX-010およびMDX-101としても知られる）が挙げられる。例示的な免疫調節性抗体としては、限定するわけではないが、ダクリズマブ（ゼナパックス）、ペバシズマブ（アバステン（登録商標））、バシリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MPDL3280A、ピジリズマブ（CT-011）、MK-3475、BMS-936559、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、トレメリマブ、IMP321、BMS-986016、LAG525、ウレルマブ、PF-05082566、TRX518、MK-4166、ダセツズマブ（SGN-40）、ルカツムマブ（lucatumumab）（HCD122）、SEA-CD40、CP-870、CP-893、MEDI6469、MEDI6383、MOXR0916、AMP-224、MSB0010718C（アベルマブ）、MEDI4736、PDR001、rHlgM12B7、ウロクプルマブ（Ulocuplumab）、BKT140、バルリルマブ（CDX-1127）、ARGX-110、MGA271、リリルマブ（BMS-986015、IPH2101）、IPH2201、ARGX-115、エマクツツマブ、CC-90002ならびにMNRP1685Aまたはその抗体結合断片が挙げられる。他の例示的な免疫調節薬としては、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、レブラミド（登録商標））；サリドマイド（サロミド（登録商標））、アクチミド（actimid）（CC4047）；ならびにIRX-2（インターロイキン1、インターロイキン2およびインターフェロン・ガンマ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。

【0509】

プログラム細胞死1（PD-1）は、B細胞、NK細胞およびT細胞において発現する免疫チェックポイントタンパク質である（Shinohara et al., 1995, Genomics 23:704-6；Blank et al., 2007, Cancer Immunol Immunother 56:739-45；Finger et al., 1997, Gene 197:177-87；Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264）。PD-1の主な役割は、炎症時に感染に応答して末梢組織内のT細胞の活性を制限すること、ならびに自己免疫を制限することである。PD-1発現は活性化されたT細胞において誘導され、PD-1のその内在性リガンドのうちの1つへの結合は、刺激性キナーゼが阻害されることによってT細胞の活性化が阻害されるように作用する。また、PD-1は、TCRの「ストップシグナル」が阻害されるように作用する。PD-1は、Treg細胞上に高度に発現され、リガンドの存在下でその増殖が増大し得る（Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264）。抗PD-1抗体は、メラノーマ、非小細胞肺癌、膀胱がん、前立腺がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、リンパ腫および腎細胞がんの処置に使用されている（Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54；Lipson et al., 2013, Clin Cancer Res 19:462-8；Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:3044-51；Gildener-Leapman et al., 2013, Oral Oncol 49:1089-96；Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85）。例示的な抗PD-1抗体としては、ニボルマブ（BMSによるオプジーボ）、ペンブロリズマブ（Merckによるキイトルーダ）、ピジリズマブ（Cure TechによるCT-011）、ランブロリズマブ（MerckによるMK-3475）およびAMP-224（Merck）が挙げられ、ニボルマブ（オプジーボ、BMS-936558またはMDX1106とも称される；Bristol-Myers Squibb）PD-1を特異的にブロックする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン5C4）およびPD-1に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体はUS 8,008,449およびWO2006/121168に記載されている。ピジリズマブ（CT-011；Cure Tech）は、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブおよび他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体はWO2009/101611に記載されている。ペンブロリズマブ（以前はランブロリズマブとして公知、キイトルーダとも称される、MK03475；Merck）は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗PD-1抗体はUS 8,354,509およびWO2009/114335に記載されている。他の抗PD-1抗体としては、AM

10

20

30

40

50

P 514 (Amplimmune)、とりわけ、例えばUS 8,609,089、US 2010028330、US 20120114649および/またはUS 20150210769に記載された抗PD-1抗体が挙げられる。AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; 例えばWO2010/027827およびWO2011/066342に記載) は、PD-1とB7-H1間の相互作用をブロックするPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。

【0510】

PD-L1 (CD274およびB7-H1としても知られる) およびPD-L2 (CD273およびB7-DCとしても知られる) は、活性化されたT細胞、B細胞、骨髄細胞、マクロファージおよびいくつかの型の腫瘍細胞上にみられるPD-1のリガンドである。抗腫瘍治療は抗PD-L1抗体に注力されている。PD-1とPD-L1の複合体はCD8⁺T細胞の増殖を阻害し、免疫応答を低減させる (Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Brahmer et al., 2012, N Engl J Med 366:2455-65)。抗PD-L1抗体は、非小細胞肺癌、メラノーマ、結腸直腸がん、腎細胞がん、膵がん、胃がん、卵巣がん、乳がんおよび造血器悪性腫瘍の処置に使用されている (Brahmer et al., 2012, N Engl J Med 366:2455-65; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:13044-51)。例示的な抗PD-L1抗体としては、MDX-1105 (Medarex)、MEDI4736 (Medimmune) MPDL3280A (Genentech)、BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) およびMSB0010718Cが挙げられる。MEDI4736 (Medimmune) は、PD-L1に結合し、このリガンドとPD-1との相互作用を阻害するヒトモノクローナル抗体である。MDPL3280A (Genentech/Roche) は、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280AおよびPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は米国特許第7,943,743号および米国特許出願公開第20120039906号に記載されている。他の抗PD-L1結合剤としては、YW243.55.S70 (WO2010/077634参照) およびMDX-1105 (BMS-936559とも称され、例えばWO2007/005874に記載された抗PD-L1結合剤) が挙げられる。

【0511】

CD152としても知られる細胞傷害性T-リンパ球関連抗原 (CTLA-4) は、T細胞の活性化を調節するために機能する共阻害性分子である。CTLA-4は、T細胞上の排他的に発現される免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。CTLA-4は、T細胞の活性化が阻害されるように作用し、ヘルパーT細胞の活性を阻害して制御性T細胞の免疫抑制活性を増強することが報告されている。CTLA-4の厳密な作用機序はまだ究明中であるが、これは、CD80およびCD86に対する結合においてCD28を打ち負かすこと、ならびに阻害シグナルをT細胞に能動的に送達することによってT細胞の活性化を阻害することが示唆されている (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。抗CTLA-4抗体は、臨床試験でメラノーマ、前立腺がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌の処置のために使用されている (Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14:848-61; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300; Weber, 2007, Oncologist 12:864-72; Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89)。抗CTLA-4の重要な特徴は抗腫瘍効果の速度論であり、初期の処置後、生理学的応答のために6ヶ月に至るまでの遅延期間が必要とされる。いくつかの場合において、腫瘍は実際、処置開始後、サイズが大きくなり得、その後、縮小がみられる (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264)。例示的な抗CTLA-4抗体としては、イピリムマブ (Bristol-Myers Squibb) およびトレメリムマブ (Pfizer) が挙げられる。イピリムマブは最近、転移性メラノーマの処置に対してFDAの承認を受けた (Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89)。

【0512】

CD223としても知られるリンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3) は、別の免疫チェックポイントタンパク質である。LAG-3は、リンパ球の活性阻害およびいくつかの場合においてリンパ球アネルギーの誘導に関連する。LAG-3は、免疫系の種々の細胞、例えばB細胞、NK細胞および樹状細胞上に発現される。LAG-3はMHCクラスII受容体の天然リガンドであり

、強力な免疫抑制活性が賦与されたものを含むメラノーマ浸潤T細胞上にかなり発現される。例示的な抗LAG-3抗体としては、LAG-3を標的とするモノクローナル抗体であるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) が挙げられる。IMP701 (Immutep) はLAG-3アンタゴニスト抗体であり、IMP731 (ImmutepおよびGlaxoSmithKline) はLAG-3除去抗体である。他のLAG-3阻害剤としては、LAG-3の可溶性部分と、MHCクラスII 分子に結合して抗原提示細胞 (APC) を活性化させるIgとの組換え融合タンパク質であるIMP321 (Immutep) が挙げられる。他の抗体は、例えばWO2010/019570およびUS 2015/0259420に記載されている。

【0513】

T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン-3 (TIM-3) は、活性化されたTh1細胞上において最初に同定され、免疫応答の負の調節因子であることが示されている。TIM-3のブロックはT細胞媒介性抗腫瘍免疫を促進させ、ある範囲のマウス腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を有する。TIM-3のブロックと他の免疫療法剤、例えばTSR-042、抗CD137抗体などの組合せは抗腫瘍効果の増大において相加的または相乗的であり得る。TIM-3の発現はいくつかの異なる腫瘍型、例えばメラノーマ、NSCLCおよび腎がんに関連しており、さらに、腫瘍内TIM-3の発現は、ある範囲の腫瘍型、例えばNSCLC、子宮頸がんおよび胃がんにおいて予後不良と相関することが示されている。また、TIM-3のブロックは、いくつかの慢性ウイルス性疾患に対する免疫増進の向上にも重要である。また、TIM-3は、いくつかのリガンド、例えばガレクチン-9、ホスファチジルセリンおよびHMGB1と相互作用することも示されているが、あるとすればこれらのうちのどれが抗腫瘍応答の調節に重要であるのかは現時点では明らかでない。いくつかの態様において、TIM-3を標的とする抗体、抗体断片、低分子またはペプチド阻害剤は、TIM-3のIgVドメインに結合してそのリガンドとの相互作用を阻害し得る。TIM-3を阻害する例示的な抗体およびペプチドはUS 2015/0218274、WO2013/006490およびUS 2010/0247521に記載されている。他の抗TIM-3抗体としては、ヒト化型のRMT3-23 (Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71:3540-3551) およびクローン8B.2C12 (Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541) が挙げられる。TIM-3とPD-1を阻害する二重特異性抗体はUS 2013/0156774に記載されている。

【0514】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、CEACAM阻害剤 (例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5阻害剤) である。いくつかの態様において、CEACAMの阻害剤は抗CEACAM抗体分子である。例示的な抗CEACAM-1抗体はWO 2010/125571、WO 2013/082366 WO 2014/059251およびWO 2014/022332に記載されており、例えば、モノクローナル抗体34B1、26H7および5F4；または例えばUS 2004/0047858、US 7,132,255およびWO 99/052552に記載のその組換え形態。いくつかの態様において、抗CEACAM抗体は、例えばZheng et al., PLoS One. (2011) 6 (6): e21146) に記載のようにCEACAM-5に結合するか、または例えばWO 2013/054331およびUS 2014/0271618に記載のようにCEACAM-1およびCEACAM-5と交差反応する。

【0515】

CD137としても知られる4-1BBは、TNFRスーパーファミリーに属する膜貫通型糖タンパク質である。4-1BB受容体は、活性化されたT細胞およびB細胞および単球上に存在する。例示的抗4-1BB抗体はウレルマブ (BMS-663513) であり、これは潜在的免疫賦活活性および抗新生物活性を有する。

【0516】

OX40およびCD134としても知られる腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4 (TNFRSF4) はTNFRスーパーファミリーの別のメンバーである。OX40は休止期のナイーブT細胞上に構成的に発現されず、副の共刺激免疫チェックポイント分子として作用する。例示的な抗OX40抗体はMEDI6469およびMOXR0916 (RG7888, Genentech) 。

【0517】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、追加の薬剤は、制御性T細胞（Treg）集団を減少させる分子を含む。Treg細胞の数を減らす（例えば、除去する）方法は当技術分野で公知であり、例えば、CD25除去、シクロホスファミド投与、およびグルココルチコイド誘導性TNFRファミリー関連遺伝子（GITR）機能の調節が挙げられる。GITRは、活性化されたT細胞において上方調節されるTNFRスーパーファミリーのメンバーであり、免疫系を増強する。アフエレーシス前または改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与前の対象者のTreg細胞の数を減らすと、腫瘍微小環境において不要な免疫細胞（例えば、Treg）の数が減少し得、対象者の再発リスクが低下する。いくつかの態様において、追加の薬剤は、GITRを標的とする、および/またはGITR機能を調節する分子、例えばGITRアゴニストおよび/または制御性T細胞（Treg）を除去するGITR抗体を含む。いくつかの態様において、追加の薬剤はシクロホスファミドを含む。いくつかの態様において、GITR結合分子および/またはGITR機能を調節する分子（例えば、GITRアゴニストおよび/またはTreg除去GITR抗体）は、改変細胞、例えばCAR発現細胞の前に投与される。例えば、いくつかの態様において、GITRアゴニストは該細胞のアフエレーシスの前に投与され得る。いくつかの態様において、シクロホスファミドは対象者に、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与（例えば、輸注もしくは再輸注）の前または該細胞のアフエレーシスの前に投与される。いくつかの態様において、シクロホスファミドと抗GITR抗体が対象者に、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与（例えば、輸注もしくは再輸注）の前または該細胞のアフエレーシスの前に投与される。

【0518】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、GITRアゴニストである。例示的なGITRアゴニストとしては、例えば、GITR融合タンパク質および抗GITR抗体（例えば、二価の抗GITR抗体）、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第090505B 1号、米国特許第8,586,023号、PCT公報番号:WO 2010/003118および2011/090754に記載されたGITR融合タンパク質など、または例えば米国特許第7,025,962号、欧州特許第1947183B 1号、米国特許第7,812,135号、米国特許第8,388,967号、米国特許第8,591,886号、欧州特許第1866339号、PCT公報番号WO 2011/028683、PCT公報番号WO 2013/039954、PCT公報番号WO2005/007190、PCT公報番号WO 2007/133822、PCT公報番号WO2005/055808、PCT公報番号WO 99/40196、PCT公報番号WO 2001/03720、PCT公報番号WO99/20758、PCT公報番号WO2006/083289、PCT公報番号WO 2005/115451、米国特許第7,618,632号およびPCT公報番号WO 2011/051726に記載の抗GITR抗体が挙げられる。例示的抗GITR抗体はTRX518である。

【0519】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、投与される細胞、例えばCAR発現細胞の腫瘍浸潤または通り抜けを増強する。例えば、いくつかの態様において、追加の薬剤はCD40、例えばCD40L、例えば組換えヒトCD40Lを刺激する。表面抗原分類40（CD40）もまたTNFRスーパーファミリーのメンバーである。CD40は、抗原提示細胞上にみられる共刺激タンパク質であり、広範なさまざまな免疫応答および炎症性応答を媒介する。また、CD40はいくつかの悪性腫瘍上にも発現され、この場合これは増殖を促進させる。例示的な抗CD40抗体はダセツズマブ（SGN-40）、ルカツムマブ（Novartis, アンタゴニスト）、SEA-CD40（Seattle Genetics）およびCP-870,893である。いくつかの態様において、腫瘍浸潤を増強する追加の薬剤としては、チロシンキナーゼ阻害剤のスニチニブ、ヘパラナーゼおよび/またはケモカイン受容体、例えばCCR2、CCR4およびCCR7が挙げられる。

【0520】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、サリドマイド薬物もしくはそのアナログおよび/またはその誘導体、例えばレナリドミド、ボマリドミドもしくはアプレミラストを含む。例えば、Bertilaccio et al., Blood (2013) 122:4171, Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5 (4): e1115940; Fecteau et al., Blood (2014) 124 (10): 1637-1644およびKuramitsu et al., Cancer Gene Therapy (2015) 22:487-495を参照のこと。レナリドミド（（RS）-3-（4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン；レブラミドとしても知られる）はサリドマイドの合成誘導

体であり、複数の免疫調節効果、例えば、T細胞と抗原提示細胞（APC）間の免疫シナプス形成の実行を有する。例えば、いくつかの場合では、レナリドミドはT細胞応答を調節し、CD4⁺およびCD8⁺T細胞において高いインターロイキン（IL）-2 生産をもたらし、Th2からTh1へのTヘルパー（Th）応答のシフトを誘導し、制御性T細胞（Treg）サブセットの拡大増殖を阻害し、濾胞性リンパ腫および慢性リンパ球性白血病（CLL）における免疫学的シナプスの機能発揮を改善する（Ota et al., *Oncoimmunology* (2016) 5 (4): e1115940）。また、レナリドミドは、多発性骨髄腫（MM）を有する患者において直接的殺腫瘍活性を有し、リンパ系組織の微小環境にみられる支持細胞、例えばナース様（nurse-like）細胞に影響を及ぼすことによってCLL腫瘍細胞の生存を直接および間接的に調節する。また、レナリドミドは、CD3ライゲーションによるT細胞の活性化または樹状細胞媒介性活性化に応答してT細胞増殖およびインターフェロン- γ 生産を増強し得る。また、レナリドミドは、悪性B細胞が高レベルの免疫賦活分子、例えばCD80、CD86、HLA-DR、CD95およびCD40を発現することを誘導し得る（Fecteau et al., *Blood* (2014) 124 (10): 1637-1644）。いくつかの態様では、レナリドミドが、1日あたり約1 mg～約20 mg、例えば約1 mg～約10 mg、約2.5 mg～約7.5 mg、約5 mg～約15 mg、例えば1日あたり約5 mg、約10 mg、約15 mg、または約20 mgの用量で投与される。いくつかの態様では、レナリドミドが、約10 μ g/kg～5 mg/kg、例えば約100 μ g/kg～約2 mg/kg、約200 μ g/kg～約1 mg/kg、約400 μ g/kg～約600 μ g/kg、例えば約500 μ g/kgの用量で投与される。いくつかの態様では、リツキシマブが、約350～550 mg/m²（例えば、350～375、375～400、400～425、425～450、450～475、または475～500 mg/m²）の用量で、例えば静脈内投与される。いくつかの態様では、レナリドミドが低用量で投与される。

【0521】

いくつかの態様において、追加の薬剤はB細胞阻害剤である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3もしくはROR1の阻害剤またはその組合せの中から選択される1つまたは複数のB細胞阻害剤である。いくつかの態様において、B細胞阻害剤は抗体（例えば、単一特異性もしくは二重特異性抗体）またはその抗原結合断片である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、B細胞標的、例えば、CD10、CD19、CD20、CD22、CD34、CD123、CD79a、CD79b、CD179b、FLT-3またはROR1を標的とする組換え受容体を発現する改変細胞である。

【0522】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、CD20阻害剤、例えば抗CD20抗体（例えば抗CD20単一特異性もしくは二重特異性抗体）またはその断片である。例示的な抗CD20抗体としては、限定するわけではないが、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ（GA101またはR05072759としても知られる）、ペルツズマブ、オビヌツズマブ、TRU-015（Trubion Pharmaceuticals）、オカラツズマブ（ocaratuズマブ）（AME-133vまたはオカラツズマブとしても知られる）およびPro131921（Genentech）が挙げられる。例えば、Lim et al., *Haematologica*. (2010) 95 (1): 135-43を参照のこと。いくつかの態様において、抗CD20抗体はリツキシマブを含む。リツキシマブは、CD20に結合してCD20発現細胞の細胞溶解を引き起こすキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体IgG1 kappaである。いくつかの態様において、追加の薬剤はリツキシマブを含む。いくつかの態様において、CD20阻害剤は低分子である。

【0523】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、CD22阻害剤、例えば抗CD22抗体（例えば抗CD22単一特異性もしくは二重特異性抗体）またはその断片である。例示的な抗CD22抗体としてはエブラツズマブおよびRFB4が挙げられる。いくつかの態様において、CD22阻害剤は低分子である。いくつかの態様において、抗体は、任意で第2の薬剤、例えば化学療法剤にコンジュゲートさせた単一特異性抗体である。例えば、いくつかの態様において、抗体は抗CD22モノクローナル抗体-MMAEコンジュゲート（例えば、DCDT2980S）であ

る。いくつかの態様において、抗体は抗CD22抗体のscFv、例えば抗体RFB4のscFvである。いくつかの態様において、scFvは、シュードモナス外毒素-A（例えば、BL22）の全部またはその断片と融合される。いくつかの態様において、scFvは、シュードモナス外毒素-A（例えば、モキシモマブ パストクス）の全部またはその断片（例えば、38 kDa断片）と融合される。いくつかの態様において、抗CD22抗体は、任意で毒素にコンジュゲートさせた抗CD19/CD22二重特異性抗体である。例えば、いくつかの態様において、抗CD22抗体は、任意でジフテリア毒素（DT）の全部または一部分、例えばジフテリア毒素（DT）の最初の389個のアミノ酸DT 390、例えばDT2219ARLなどのリガンド指向性毒素）に連結させた抗CD19/CD22二重特異性部分（例えば、ヒトCD19およびCD22を認識する2つのscFvリガンド）を含む。いくつかの態様において、二重特異性部分（例えば、抗CD 19/抗CD22）を毒素、例えば脱グリコシル化リシンA鎖に連結させる（例えば、Combotox）。

【0524】

いくつかの態様において、免疫調節剤はサイトカインである。いくつかの態様において、免疫調節剤は、サイトカインであるか、または腫瘍微小環境におけるサイトカインの高発現を誘導する薬剤である。サイトカインは、T細胞の拡大増殖、分化、生存および恒常性に関する重要な機能を有する。本明細書において提供されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物を受けている対象者に投与され得るサイトカインとしては、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-18およびIL-21のうちの1つまたは複数が挙げられる。いくつかの態様において、投与されるサイトカインはIL-7、IL-15もしくはIL-21またはその組合せである。いくつかの態様において、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与に対して最適下限の奏効を有する対象者へのサイトカインの投与により、投与される該細胞、例えばCAR発現細胞の有効性および/または抗腫瘍活性が改善される。

【0525】

「サイトカイン」とは、例えば、別の細胞に対して細胞間メディエータとして作用する、ある細胞集団によって放出されるタンパク質の総称を意味する。そのようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカインおよび従来のポリペプチドホルモンである。挙げられるサイトカインには、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモンおよびウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；サイロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；糖タンパク質ホルモン、例えば卵胞刺激ホルモン（FSH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、および黄体形成ホルモン（LH）；肝細胞（hepatic）増殖因子；線維芽細胞増殖因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；腫瘍壊死因子-アルファおよび-ベータ；ミューラー管抑制因子；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮成長因子；インテグリン；トロンプオエチン（TPO）；神経成長因子、例えばNGF-ベータ；血小板-増殖因子；トランスフォーミング増殖因子（TGF）、例えばTGF-アルファおよびTGF-ベータ；インスリン様増殖因子-Iおよび-II；エリスロポエチン（EPO）；骨誘導因子；インターフェロン、例えばインターフェロン-アルファ、ベータ、および-ガンマ；コロニー刺激因子（CSF）、例えばマクロファージ-CSF（M-CSF）；顆粒球-マクロファージ-CSF（GM-CSF）；および顆粒球-CSF（G-CSF）；インターロイキン（IL）、例えばIL-1、IL-1アルファ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15、腫瘍壊死因子、例えばTNF-アルファまたはTNF-ベータ；ならびに他のポリペプチド因子、例えばLIFおよびkitリガンド（KL）がある。本明細書において使用する場合、サイトカインという用語は、天然の供給源に由来するタンパク質または組換え細胞培養物に由来するタンパク質、および天然配列のサイトカインの生物学的に活性な等価物を含む。例えば、当該免疫調節剤はサイトカインであり、サイトカインはIL-4、TNF- α 、GM-CSFまたはIL-2である。

【0526】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、インターロイキン-15（IL-15）ポリペプチド、インターロイキン-15受容体アルファ（IL-15R α ）ポリペプチドまたはその組合せ、例えばhetIL-15（Admune Therapeutics, LLC）を含む。hetIL-15はIL-15とIL-15R α

10

20

30

40

50

のヘテロ二量体型非共有結合性複合体である。hetIL-15は、例えば、U.S.8,124,084、U.S.2012/0177598、U.S.2009/0082299、U.S.2012/0141413およびU.S.2011/0081311に記載されている。いくつかの態様において、免疫調節剤は1つまたは複数のサイトカインを含み得る。例えば、インターロイキンは、天然のサイトカインの組合せである白血球インターロイキン注射（Multikine）を含み得る。いくつかの態様において、免疫調節剤はToll様受容体（TLR）アゴニスト、アジュバントまたはサイトカインである。

【0527】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞療法と関連している1つまたは複数の毒性または副作用を軽減させるか、あるいは中和する薬剤である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、TNF α の阻害剤およびIL-6の阻害剤の中から選択される。TNF α 阻害剤の一例は抗TNF α 抗体分子、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブベゴルおよびゴリムマブである。TNF α 阻害剤の別の例は融合タンパク質、例えばエタネルセプトである。TNF α の小分子阻害剤としては、限定するわけではないが、キサンチン誘導体（例えばペントキシフィリン）およびブプロピオンが挙げられる。IL-6阻害剤の一例は抗IL-6抗体分子、例えばトシリズマブ、サリルマブ、エルシリモマブ、CNTO 328、ALD518/BMS-945429、CNTO 136、CPS I-2364、CDP6038、VX30、ARGX-109、FE301およびFM101である。いくつかの態様において、抗IL-6抗体分子はトシリズマブである。いくつかの態様において、追加の薬剤はIL-1R阻害剤、例えばアナキンラである。

【0528】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシンレベルおよび/またはアデノシン経路の構成要素のモジュレーターである。アデノシンは体内で免疫調節剤として機能し得る。例えば、アデノシンおよびアデノシン受容体サブタイプを非選択的に活性化させるいくつかのアデノシンアナログは、炎症性酸化生成物の好中球生成を低減する（Cronstein et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 451:291, 1985; Roberts et al., Biochem.J., 227:669, 1985; Schrier et al., J. Immunol. 137:3284, 1986; Cronstein et al., Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987）。いくつかの場合において、細胞外アデノシンまたはアデノシンアナログの濃度は特定の環境、例えば腫瘍微小環境（TME）において高まり得る。いくつかの場合において、アデノシンまたはアデノシンアナログのシグナル伝達は、低酸素症または低酸素症もしくはその調節に関与する因子、例えば低酸素誘導因子（HIF）に依存する。いくつかの態様において、アデノシンシグナル伝達の増大により、炎症促進性サイトカイン産生の阻害をもたらす細胞内cAMPおよびcAMP依存性プロテインキナーゼが増加し得、免疫抑制分子の合成およびTregの発生がもたらされ得る（Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605）。いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシン、アデノシンアナログ、および/またはアデノシンシグナル伝達の免疫抑制効果を低減または逆転させ得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、低酸素駆動性A2-アデノシン作動性T細胞免疫抑制を低減または逆転させ得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシン受容体のアンタゴニスト、細胞外アデノシン分解剤、CD39/CD73外酵素によるアデノシン生成の阻害剤および低酸素-HIF-1 α シグナル伝達の阻害剤の中から選択される。いくつかの態様において、追加の薬剤はアデノシン受容体のアンタゴニストまたはアゴニストである。

【0529】

細胞外アデノシンの阻害剤（例えば、細胞外アデノシンの形成を抑制する、細胞外アデノシンを分解する、細胞外アデノシンを不活性にする、および/または細胞外アデノシンを減少させる薬剤）および/またはアデノシン受容体阻害剤（例えばアデノシン受容体アンタゴニスト）の長所による細胞外アデノシンまたはアデノシン受容体の阻害または低減により、免疫応答、例えばマクロファージ、好中球、顆粒球、樹状細胞、T-および/またはB細胞媒介性応答が増強され得る。加えて、Gsタンパク質媒介性cAMP依存性細胞内経路の阻害剤およびアデノシン受容体誘発性Giタンパク質媒介性細胞内経路の阻害剤もまた、急性および慢性炎症を増大させ得る。

【0530】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシン受容体のアンタゴニストまたはアゴニスト、例えば、アデノシン受容体A2a、A2b、A1およびA3のうちの1つまたは複数のアンタゴニストまたはアゴニストである。A1とA3およびA2aとA2bは、それぞれ、アデニル酸シクラーゼ活性を阻害および刺激する。一部の特定のアデノシン受容体、例えばA2a、A2bおよびA3は炎症時の免疫応答を抑制または低減し得る。したがって、免疫抑制アデノシン受容体に拮抗することにより、免疫応答、例えば、投与される細胞、例えばCAR発現T細胞による免疫応答が増大、増進または増強され得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞外アデノシンの生成およびアデノシン受容体を介するアデノシン誘発性シグナル伝達を阻害する。例えば、免疫応答の増強、局所組織炎症および標的組織の崩壊が、アデノシンによりもたらされる局所組織低酸素を抑制もしくは低減させることにより；蓄積された細胞外アデノシンを分解（もしくは不活性に）することにより；免疫細胞上のアデノシン受容体の発現を抑制もしくは減少させることにより；および/またはアデノシン受容体介するアデノシンリガンドによるシグナル伝達を阻害/拮抗することにより増強され得る。

10

【0531】

アンタゴニストは、生物学的応答を誘発することなく、細胞受容体に結合する薬剤として、他の作用を無効にする傾向がある、任意の物質である。いくつかの態様において、アンタゴニストは、アデノシン受容体、例えばA2a、A2bまたはA3受容体のアンタゴニストである化学物質化合物である。いくつかの態様において、アンタゴニストは、アデノシン受容体に結合するがGiタンパク質依存性細胞内経路を誘発しないペプチドまたはペプチド模倣物である。例示的なアンタゴニストは、米国特許第5,565,566号；同第5,545,627、5,981,524号；同第5,861,405号；同第6,066,642号；同第6,326,390号；同第5,670,501号；同第6,117,998号；同第6,232,297号；同第5,786,360号；同第5,424,297号；同第6,313,131号、同第5,504,090号；および同第6,322,771号に記載されている。

20

【0532】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、A2受容体（A2R）アンタゴニスト、例えばA2aアンタゴニストである。例示的なA2Rアンタゴニストとしては、KW6002（イストラデフィリン）、SCH58261、カフェイン、パラキサンチン、3,7-ジメチル-1-プロパルギルキサンチン（DMPX）、8-（m-クロロスチリル）カフェイン（CSC）、MSX-2、MSX-3、MSX-4、CGS-15943、ZM-241385、SCH-442416、プレラデナント、ビパデナント（BII014）、V2006、ST-1535、SYN-115、PSB-1115、ZM241365、FSPTP、およびA2R発現を標的とする阻害性核酸、例えばsiRNAもしくはshRNA、またはA2Rを標的とするいずれかの抗体もしくはその抗原結合断片が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、例えば、Ohta et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2006) 103:13132-13137；Jin et al., Cancer Res. (2010) 70 (6): 2245-2255；Leone et al., Computational and Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272；Beavis et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110:14711-14716；およびPinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631；Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605；US 8,080,554；US 8,716,301；US 20140056922；WO2008/147482；US 8,883,500；US 20140377240；WO02/055083；US 7,141,575；US 7,405,219；US 8,883,500；US 8,450,329およびUS 8,987,279）に記載されたA2Rアンタゴニストである。

30

40

【0533】

いくつかの態様において、アンタゴニストは、アデノシン受容体をコードするmRNAに特異的に結合するアンチセンス分子、阻害性核酸分子（例えば、低分子阻害性RNA（siRNA））または触媒性核酸分子（例えば、リボザイム）である。いくつかの態様において、アンチセンス分子、阻害性核酸分子または触媒性核酸分子は、A2a、A2bまたはA3をコードする核酸に結合する。いくつかの態様において、アンチセンス分子、阻害性核酸分子ま

50

たは触媒性核酸は、アデノシン受容体の下流の生化学的経路を標的とする。例えば、アンチセンス分子または触媒性核酸は、Gsタンパク質依存性細胞内経路またはGiタンパク質依存性細胞内経路に参与する酵素を阻害し得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシン受容体、例えばA2a、A2bまたはA3のドミナントネガティブ変異型形態を含む。

【0534】

いくつかの態様において、細胞外アデノシンを阻害する追加の薬剤としては、細胞外アデノシンを非機能性にする（またはそのような機能を低下させる）薬剤、例えば、アデノシンの構造を、アデノシンがアデノシン受容体を介してシグナル伝達する能力が阻害されるように修飾する物質が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞外アデノシン生成酵素もしくはアデノシン分解酵素、その修飾形態またはそのモジュレーターである。例えば、いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシンに選択的に結合して破壊し、それにより、内因的に形成されたアデノシンがアデノシン受容体を介してシグナル伝達し、炎症を終結させる能力を無効にするか、または有意に低下させる酵素（例えば、アデノシンデアミナーゼ）または別の触媒性分子である。

【0535】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、アデノシンデアミナーゼ（ADA）またはその修飾形態、例えば、細胞外アデノシンの局所組織蓄積を阻害し得る、組換えADAおよび/またはポリエチレングリコール修飾ADA（ADA-PEG）である。ADA-PEGは、ADA SCIDを有する患者の処置に使用されている（Hershfield (1995) Hum Mutat.5:107）。いくつかの態様において、細胞外アデノシンを阻害する薬剤としては、細胞外アデノシンの形成を抑制もしくは低減し、かつ/または細胞外アデノシンの蓄積を抑制もしくは低減し、それによりアデノシンの免疫抑制効果を無効にするか、または実質的に低減する薬剤が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、炎症促進性分子の合成および/または分泌の調節に参与する酵素およびタンパク質、例えば核内転写因子のモジュレーターを特異的に阻害する。アデノシン受容体発現あるいはGsタンパク質依存性細胞内経路もしくはGiタンパク質依存性細胞内経路またはcAMP依存性細胞内経路の抑制により、免疫応答の亢進/増強がもたらされ得る。

【0536】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞外アデノシンを生成または産生する外酵素を標的とし得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、細胞外アデノシン生成させるためにタンデムに機能するCD39およびCD73外酵素を標的とする。CD39（エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼとも称される）は細胞外ATP（またはADP）を5'AMPに変換させる。続いて、CD73（5'ヌクレオチダーゼとも称される）が5'AMPをアデノシンに変換させる。CD39の活性はNDPキナーゼおよびアデニル酸キナーゼの作用によって可逆的であるがCD73の活性は不可逆的である。CD39およびCD73は、腫瘍間質細胞、例えば内皮細胞およびTreg上、また、多くのがん細胞上にも発現される。例えば、内皮細胞上のCD39およびCD73の発現は腫瘍微小環境の低酸素条件下において高い。腫瘍低酸素は、不十分な血液供給および無秩序な腫瘍血管系、酸素送達の障害に起因し得る（Carr oll and Ashcroft (2005), Expert. Rev. Mol. Med. 7 (6): 1-16）。また、低酸素により、アデノシンをAMPに変換するアデニル酸キナーゼ（AK）が阻害され、非常に高い細胞外アデノシン濃度がもたらされる。したがって、低酸素に反応してアデノシンが高濃度で放出され、これは、充実性腫瘍内または充実性腫瘍周囲の腫瘍微小環境（TME）内で高頻度にかかる状態である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、抗CD39抗体もしくはその抗原結合断片、抗CD73抗体もしくはその抗原結合断片、例えばMEDI9447またはTY/23、 α - β -メチレン-アデノシン二リン酸（ADP）、ARL 67156、POM-3、IPH52のうちの1つまたは複数である（例えば、Allard et al., Clin Cancer Res (2013) 19 (20): 5626-5635; Hausler et al., Am J Transl Res (2014) 6 (2): 129-139; Zhang, B., Cancer Res. (2010) 70 (16): 6407-6411参照）。

【0537】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、低酸素誘導因子1アルファ（HIF-1 α ）シグナル伝達の阻害剤である。HIF-1 α の例示的な阻害剤としては、ジゴキシン、アクリフラビン、サーチニン-7およびガネテスピブが挙げられる。

【0538】

いくつかの態様において、追加の薬剤としては、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されるプロテインチロシンホスファターゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの態様において、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤はSHP-1阻害剤、例えば本明細書に記載されるSHP-1阻害剤、例えばスチボグルコン酸ナトリウムなどである。いくつかの態様において、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤はSHP-2阻害剤、例えば本明細書に記載されるSHP-2阻害剤である。

10

【0539】

いくつかの態様において、追加の薬剤はキナーゼ阻害剤である。キナーゼ阻害剤、例えばCDK4キナーゼ阻害剤、BTKキナーゼ阻害剤、MNKキナーゼ阻害剤またはDGKキナーゼ阻害剤は、腫瘍細胞に存在する構成的に活性化生存経路を調節し得る、および/または免疫細胞の機能を調節し得る。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、例えばイブルチニブである。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸3-キナーゼ（PI3K）阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はCDK4阻害剤、例えばCDK4/6阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はmTOR阻害剤、例えばラパマイシン、ラパマイシンアナログOSI-027などである。mTOR阻害剤は、例えばmTORC1阻害剤および/またはmTORC2阻害剤、例えばmTORC1阻害剤および/またはmTORC2阻害剤であり得る。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はMNK阻害剤または二重PI3K/mTOR阻害剤である。いくつかの態様において、他の例示的なキナーゼ阻害剤としては、AKT阻害剤ペリホシン、mTOR阻害剤テムシロリムス、Srcキナーゼ阻害剤ダサチニブおよびホスタマチニブ、JAK2阻害剤パクリチニブおよびルキソリチニブ、PKC β 阻害剤エンザスタウリンおよびブリオスタチン、ならびにAAK阻害剤アリセルチブが挙げられる。

20

【0540】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ（PCI-32765）；GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；およびLFM-A13から選択されるBTK阻害剤である。いくつかの態様において、BTK阻害剤は、インターロイキン-2誘導性キナーゼ（ITK）のキナーゼ活性を低減または阻害せず、GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；およびLFM-A13から選択される。

30

【0541】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はBTK阻害剤、例えばイブルチニブ（1-[（3R）-3-[4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン；PCI-32765としても知られる）である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、BTK阻害剤、例えばイブルチニブ（PCI-32765）であり、イブルチニブは、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約420 mg、約440 mg、約460 mg、約480 mg、約500 mg、約520 mg、約540 mg、約560 mg、約580 mg、約600 mg（例えば、250 mg、420 mg、または560 mg）の用量で、ある期間（例えば、21日サイクルまたは28日サイクル）にわたって毎日投与される。いくつかの態様において、BTK阻害剤は、国際出願WO 2015/079417に記載されたBTK阻害剤である。

40

【0542】

いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤はPI3K阻害剤である。PI3Kは、細胞周期の調節およびリンパ腫の生存に関与するPI3K/Akt/mTOR経路の中心である。例示的なPI3K阻害剤としてはイデラリシブ（PI3K δ 阻害剤）が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤はイデラリシブおよびリツキシマブである。

【0543】

50

いくつかの態様において、追加の薬剤は、哺乳類ラパマイシン標的（mTOR）の阻害剤である。いくつかの態様において、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス；リダホロリムス（AP23573およびMK8669としても知られる）；エベロリムス（RAD001）；ラパマイシン（AY22989）；シマピモド（simapimod）；AZD8055；PF04691502；SF1126；およびXL765から選択されるmTOR阻害剤である。いくつかの態様において、追加の薬剤は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）の阻害剤、例えばベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびトラメチニブである。

【0544】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、アポトーシス促進性タンパク質または抗アポトーシスタンパク質を調節する薬剤である。いくつかの態様において、追加の薬剤としては、B細胞リンパ腫2（BCL-2）阻害剤（例えば、ベネトクラクス、ABT-199もしくはGDC-0199とも称される；またはABT-737）が挙げられる。ベネトクラクスは、抗アポトーシスタンパク質BCL-2を阻害する低分子（4-（4-（{2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル}メチル）-1-ピペラジニル）-N-（{3-ニトロ-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル）アミノ}フェニル）スルホニル）-2-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ）ベンズアミド）である。アポトーシス促進性タンパク質または抗アポトーシスタンパク質を調節する他の薬剤としては、BCL-2阻害剤ABT-737、ナビトクラクス（navitoclax）（ABT-263）；最大有効性のためのMcl-1 siRNAまたはMcl-1阻害剤レチノイドN-（4-ヒドロキシフェニル）レチナミド（4-HPR）が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤は、アポトーシス促進性刺激、例えば、腫瘍細胞表面上のTRAILデスレセプターDR-4およびDR-5に結合することによってアポトーシス経路を活性化し得る組換え腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、またはTRAIL-R2アゴニスト抗体をもたらす。

【0545】

いくつかの態様において、追加の薬剤としてインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤が挙げられる。IDOは、アミノ酸L-トリプトファンのキヌレニンへの分解を触媒する酵素である。多くのがん、例えば前立腺がん、結腸直腸がん、膵がん、子宮頸がん、胃がん、卵巣がん、頭部のがんおよび肺がんがIDOを過剰発現する。形質細胞様樹状細胞（pDC）、マクロファージおよび樹状細胞（DC）もIDOを発現し得る。いくつかの局面において、L-トリプトファンの減少（例えば、IDOによって触媒）により、T細胞のアネルギーおよびアポトーシスが誘導されることによって免疫抑制環境がもたらされる。したがって、いくつかの局面では、IDO阻害剤が、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物の有効性を、例えば投与されたCAR発現細胞の抑制または死を減じることにより、増強し得る。例示的なIDO阻害剤としては、限定ではないが、1-メチル-トリプトファン、indoximod（New Link Genetics）（例えば臨床試験識別番号NCT01191216；NCT01792050を参照）、およびINCB024360（Incyte Corp.）（例えば臨床試験識別番号NCT01604889；NCT01685255を参照）が挙げられる。

【0546】

いくつかの態様では、追加剤としては、細胞傷害剤、例えばCPX-351（Celator Pharmaceuticals）、シタラビン、ダウノルビシン、ボサロキシシン（Sunesis Pharmaceuticals）、サパシタビン（Cyclacel Pharmaceuticals）、イダルビシン、またはミトキサントロンが挙げられる。いくつかの態様では、追加剤としては、低メチル化剤、例えばDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアザシチジンまたはデシタビンが挙げられる。

【0547】

別の態様では、さらなる治療法は、移植、例えば同種幹細胞移植である。

【0548】

いくつかの態様では、さらなる治療法は、リンパ球除去化学療法である。リンパ球除去化学療法は、組換え受容体を発現する細胞、例えばCAR T細胞の生着および活性を改善すると考えられている。いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法は、養子的に移入される腫瘍特異性T細胞を増強して、恒常的増殖によりインビボで増殖させ得る（Grossman

10

20

30

40

50

2004、Stachel 2004)。いくつかの態様では、化学療法は、腫瘍を標的とする養子的移行T細胞の機能を抑制し得るCD4+CD25+調節T細胞を減らすか排除することができる（Turk 2004）。いくつかの態様では、養子T細胞療法前のリンパ球除去化学療法が、骨髓におけるストロマ細胞由来因子1（SDF-1）の発現を増強することができ、SDF-1とT細胞表面に発現したCXCR-4との結合によって、原発腫瘍部位への改変T細胞のホーミングが増強される（Pinthus 2004）。いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法は、対象者の腫瘍負荷をさらに減らすことができ、かつ潜在的にCRSのリスクおよび重度を低下させ得る。

【0549】

いくつかの態様では、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与の例えば前に、対象者にリンパ球除去が実施される。いくつかの態様では、リンパ球除去は、メルファラン、シトキサン、シクロホスファミド、および/またはフルダラビンの1つまたは複数を投与することを含む。いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法が、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与（例えば輸注）の前、同時、または後に、対象者に投与される。ある例では、リンパ球除去化学療法は、改変細胞、例えばCAR発現細胞の投与の前に対象者に投与される。いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法は、改変細胞を投与する1～10日前、例えば改変細胞の投与を開始する1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日前、あるいは改変細胞の投与を開始する少なくとも2日前、例えば少なくとも3、4、5、6、または7日前に投与される。いくつかの態様では、対象者は、改変細胞の投与開始前の7日以内、例えば改変細胞の投与開始前の6、5、4、3、または2日以内に、プレコンディショニング剤を投与される。リンパ球除去化学療法の何日後に改変細胞が投与されるかは、臨床またはロジスティックの状況に基づき決定され得る。いくつかの例では、リンパ球除去化学療法レジメンの用量調節または他の変更は、担当医師により判定される対象者の健康状態、例えば根本的な臓器機能に応じて実施され得る。

【0550】

いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法は、リンパ球除去剤、例えばシクロホスファミド、フルダラビン、またはそれらの組み合わせの投与を含む。いくつかの態様では、対象者は、対象者の体重に対し20 mg/kgまたは約20 mg/kg～100 mg/kgまたは約100 mg/kgの用量の、例えば40 mg/kgまたは約40 mg/kg～80 mg/kgまたは約80 mg/kgの用量のシクロホスファミドを投与される。いくつかの局面では、対象者は、約60 mg/kgのシクロホスファミドを投与される。いくつかの態様では、シクロホスファミドは、1日または2日間にわたって、1日1回投与される。いくつかの態様では、リンパ球除去剤がシクロホスファミドを含む場合、対象者は、対象者の体表面積あたり100 mgもしくは約100 mg/m²～500 mgもしくは約500 mg/m²、例えば200 mgもしくは約200 mg/m²～400 mgもしくは約400 mg/m²、または250 mg/m²～350 mg/m²の用量（両端を含む）のシクロホスファミドを投与される。場合によっては、対象者は、約300 mg/m²のシクロホスファミドを投与される。いくつかの態様では、シクロホスファミドは、単回投与で投与されてもよいし、複数回投与で投与されてもよく、例えば毎日、隔日、または3日おきに投与されてもよい。いくつかの態様では、シクロホスファミドは、毎日、例えば1～5日間、例えば2～4日間投与される。場合によっては、対象者は、細胞療法の開始前に、該対象者の体表面積あたり約300 mg/m²のシクロホスファミドを3日間毎日投与される。

【0551】

いくつかの態様では、リンパ球除去剤がフルダラビンを含む場合、対象者は、対象者の体表面積あたり1 mgもしくは約1 mg/m²～100 mgもしくは約100 mg/m²、例えば10 mgもしくは約10 mg/m²～75 mgもしくは約75 mg/m²、15 mg/m²～50 mg/m²、20 mg/m²～40 mg/m²、または24 mg/m²～35 mg/m²の用量（両端を含む）のフルダラビンを投与される。場合によっては、対象者は、約30 mg/m²のフルダラビンを投与される。いくつかの態様では、フルダラビンは、単回投与で投与されてもよいし、複数回投与で投与されてもよく、例えば毎日、隔日、または3日おきに投与されてもよい。いくつかの態様では、フルダラビンは、毎日、例えば1～5日間、例えば2～4日間投与される。場

合によっては、対象者は、細胞療法の開始前、該対象者の体表面積あたり約30 mg/m²のフルダラビンを3日間毎日投与される。

【0552】

いくつかの態様では、リンパ球除去剤は、剤の組み合わせ、例えばシクロホスファミドとフルダラビンとの組み合わせを含む。したがって、剤の組み合わせは、シクロホスファミドを上記に記載されたような任意の用量または投与スケジュールで、そしてフルダラビンを上記に記載されたような任意の用量または投与スケジュールで、含み得る。例えば、いくつかの局面では、対象者は、該対象者の体表面積あたり30 mgまたは約30 mg/m²のフルダラビンを3日間にわたって毎日投与され、該対象者の体表面積あたり300 mgまたは約300 mg/m²のシクロホスファミドを3日間にわたって毎日投与される。

10

【0553】

いくつかの態様では、リンパ球除去化学療法の前に、デキサメタゾンまたは他のステロイドを除く制吐薬が投与され得る。いくつかの態様では、出血性膀胱炎の病歴をもつ対象者にはメスナが使用される場合がある。

【0554】

いくつかの態様において、追加の薬剤は腫瘍溶解性ウイルスである。いくつかの態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞内で選択的に複製され、がん細胞の死を誘発するか、またはがん細胞の成長を遅滞させることができる。いくつかの場合において、腫瘍溶解性ウイルスは非がん細胞に対して、効果を有しないか、または有する効果が最小限である。腫瘍溶解性ウイルスとしては、限定するわけではないが、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンビス (Sinbis) ウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルス、または腫瘍溶解性RNAウイルス (例えば、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス (NDV)、腫瘍溶解性麻疹ウイルスもしくは腫瘍溶解性水疱性口内炎ウイルス (VSV)) が挙げられる。

20

【0555】

他の例示的な併用療法、処置、および/または薬剤としては、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛薬、および補助療法が挙げられる。いくつかの態様において、追加の薬剤としては、細胞保護剤、例えば神経保護物質、フリーラジカスカルベンジャー、心臓保護物質、アントラサイクリン系管外遊出中和剤 (neutralizer) および栄養物が挙げられる。

30

【0556】

いくつかの態様において、追加の薬剤として使用される抗体は治療剤に、例えば化学療法剤 (例えば、シトキサン、フルダラビン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、脱メチル化剤、ペプチドワクチン、抗腫瘍抗生物質、チロシンキナーゼ阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤もしくは有糸分裂阻害剤)、抗アレルギー剤、吐き気止め剤 (または制吐剤)、疼痛軽減薬、または本明細書に記載される細胞保護剤にコンジュゲートされるか、または別の様式で結合される。いくつかの態様において、追加の薬剤は抗体-薬物コンジュゲートである。

【0557】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、特定の因子をDNAレベル、RNAレベルまたはタンパク質レベルで調節、阻害または刺激し、本明細書において提供するBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物の有効性を向上または増進し得る。いくつかの態様において、追加の薬剤は、投与された細胞、例えば組換え受容体、例えばCARを発現するように改変された細胞内の因子を核酸レベル、例えばDNAレベルまたはRNAレベルで調節し得る。いくつかの態様において、阻害性核酸、例えば阻害性核酸、例えばdsRNA、例えばsiRNAもしくはshRNAまたはクラスター化され、規則的に間隔が空いた短い回文構造の繰り返し (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) (CRISPR)、転写活性化様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) もしくはジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ (ZFN) が、改変細胞、例えばCAR発現細胞内の阻害性分子の発現を阻害するために使用され得る。いくつかの態様において、阻害剤はshRNAである。いくつか

40

50

の態様において、阻害性分子は、改変細胞、例えばCAR発現細胞内で阻害される。いくつかの態様において、T細胞機能を調節または調整する、例えば阻害する分子の発現を阻害するdsRNA分子をコードする核酸分子は、プロモーター、例えばHI-またはU6-由来プロモーターに、該阻害性分子の発現を阻害するdsRNA分子が、改変細胞内、例えばCAR発現細胞内で発現されるように機能的に連結される。例えば、Brummelkamp TR, et al., (2002) Science 296:550-553; Miyagishi M, et al., (2002) Nat. Biotechnol. 19:497-500を参照のこと。

【0558】

いくつかの態様において、追加の薬剤は、阻害性分子、例えば本明細書に記載される任意の免疫チェックポイント阻害剤をコードする遺伝子を破壊することができる。いくつかの態様において、破壊は、欠失、例えば遺伝子全体、エキソンもしくは領域の欠失および/または外来配列での置き換えによるもの、および/または遺伝子内、典型的には遺伝子のエキソン内における変異、例えばフレームシフトもしくはミスセンス変異によるものである。いくつかの態様において、破壊により、遺伝子内への未成熟終止コドンの組み込みがもたらされ、そのため、阻害性分子は発現されないか、あるいは細胞表面上に発現することができるような形態および/または細胞シグナル伝達を媒介することができるような形態で発現されない。破壊は一般的にDNAレベルで行われる。破壊は一般的に永久的であるか、不可逆的であるか、または一過性でない。

【0559】

いくつかの局面において、破壊は遺伝子編集によって、例えば破壊のために標的とされる領域の遺伝子に特異的に結合するか、または該遺伝子にハイブリダイズするDNA結合タンパク質またはDNA結合核酸を用いて行われる。いくつかの局面において、タンパク質または核酸はヌクレアーゼと、例えばキメラタンパク質または融合タンパク質の状態でカップリングされるか、または複合体化される。例えば、いくつかの態様において、破壊は、DNAターゲティングタンパク質とヌクレアーゼ、例えばジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ (ZFN) もしくはTAL-エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) または破壊対象の遺伝子に特異的なRNA誘導型ヌクレアーゼ、例えばクラスター化され、規則的に間隔が空いた短い回文構造の (clustered regularly interspersed short palindromic) 核酸 (CRISPR) -Cas系、例えばCRISPR-Cas9系を含む融合体を用いて行われる。いくつかの態様において、遺伝子改変細胞、例えばCAR発現細胞を作製する、または生成させる方法は、細胞の集団内に、遺伝子改変された抗原受容体 (例えばCAR) をコードする核酸分子と、遺伝子編集ヌクレアーゼ、例えばDNAターゲティングタンパク質とヌクレアーゼ、例えばZFNもしくはTALENまたは阻害性分子に特異的なRNA誘導型ヌクレアーゼ、例えばCRISPR-Cas9系の融合体である阻害性分子を標的とする薬剤をコードする核酸分子を導入することを含む。

【0560】

本明細書に記載される追加剤はいずれも、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体 (例えばキメラ抗原受容体) および/または前記分子 (例えば組換え受容体) を発現する改変細胞と一緒に併用剤として、例えば該併用剤の1つまたは複数の剤と、薬学的に許容される担体例えば本明細書に記載される任意の担体とを含む薬学的組成物として調製されそして投与される場合がある。いくつかの態様では、BCMA結合性組換え受容体 (例えばキメラ抗原受容体)、前記分子 (例えば組換え受容体) を発現する改変細胞、前記分子 (例えば組換え受容体) を発現する複数の改変細胞が、追加剤、治療法、または治療と同時に、共に、または任意の順番で順に投与され得、そのような投与は対象者の体内で治療有効レベルの各剤を提供する。いくつかの態様では、追加剤は、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物と、例えば同じ薬学的組成物の一部分として、または同じ送達方法を用いて、同時に投与され得る。いくつかの態様では、追加剤が、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞および/または組成物と同時に投与されるが、別の組成物に含まれている。いくつかの態様では、追加剤は、さらなる改変細胞 (例えば異なる組換え受容体を発現するように改変された細胞) であり、同じ

10

20

30

40

50

または別の組成物に含まれて投与される。いくつかの態様では、追加剤を、改変細胞（例えばCAR発現細胞）と一緒に、該細胞の投与前にインキュベートする。

【0561】

いくつかの例では、1つまたは複数の追加剤が、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物の投与に続いて、またはその前に、選択された期間をあけて投与される。いくつかの例では、期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、1か月間、2か月間、または3か月間である。いくつかの例では、1つまたは複数の追加剤が複数回投与され、かつ/または本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物が複数回投与される。例えば、いくつかの態様では、追加剤は、本明細書に記載されるBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物の前に、例えばその投与の2週間前、12日前、10日前、8日前、1週間前、6日前、5日前、4日前、3日前、2日前、または1日前に投与される。例えば、いくつかの態様では、追加剤は、本明細書に記載のBCMA結合性組換え受容体、細胞、および/または組成物の後に、例えばその投与の2週間後、12日後、10日後、8日後、1週間後、6日後、5日後、4日後、3日後、2日後、または1日後に投与される。

10

【0562】

追加の薬剤の用量は、治療上有効な任意の量、例えば本明細書に記載される任意の用量の量であり得、追加の薬剤の適切な投薬量は、処置される疾患の型、投与される組換え受容体、細胞、および/または組成物の型、用量、および/または頻度、疾患の重症度および経過、組換え受容体、細胞、および/または組成物が予防目的で投与されるのか治療目的で投与されるのか、治療歴、患者の病歴および組換え受容体、細胞、および/または組成物に対する奏効、ならびに担当医の裁量に依存し得る。組換え受容体、細胞、および/または組成物および/または追加の薬剤および/または追加の治療薬は患者に1回で投与してもよく、反復してもよく、一連の処置で投与してもよい。

20

【0563】

VI. 製造物品またはキット

また、提供される組換え受容体（例えば、CAR）、遺伝子改変細胞、および/またはそれを含む組成物を含む、製造物品またはキットが提供される。製造物品は、容器および該容器上面にあるか、または該容器に付随するラベルまたは添付文書を含み得る。適切な容器としては、例えばボトル、バイアル、シリンジ、テストチューブ、IV液バッグなどが挙げられる。容器は、様々な材質、例えばガラスまたはプラスチックで形成され得る。いくつかの態様において、容器は滅菌アクセスポートを有する。例示的な容器としては、静注液バッグ、バイアル、例えば注射針が貫通可能なストッパーを有するものが挙げられる。製造物品またはキットは、組成物が特定の病態、例えば本明細書に記載される病態（例えば、多発性骨髄腫）を処置するために使用され得ることを示す添付文書をさらに含んでいてもよい。代替的または付加的に、製造物品またはキットは、薬学的に許容される緩衝液を含む別の容器または同じ容器をさらに含んでいてもよい。他の物質、例えば他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針および/またはシリンジをさらに含んでいてもよい。

30

【0564】

ラベルまたは添付文書には、組成物が、個体のBCMA発現疾患、障害もしくは病態またはBCMA関連疾患、障害もしくは病態を処置するために使用されることが示され得る。容器上面にあるか、または容器に付随するラベルまたは添付文書には、製剤の再構成および/または使用に関する注意書きが示され得る。ラベルまたは添付文書には、製剤が個体のBCMA発現疾患、障害もしくは病態またはBCMA関連疾患、障害もしくは病態を処置または予防するための皮下投与、静脈内投与または他の投与様式に有用であるか、あるいは製剤は個体のBCMA発現疾患、障害もしくは病態またはBCMA関連疾患、障害もしくは病態を処置または予防するための皮下投与、静脈内投与または他の投与様式が意図されることがさらに示され得る。

40

【0565】

いくつかの態様における容器は、単独の組成物あるいは病態の処置、予防および/または

50

診断に有効な別の組成物と合わされた組成物を収容する。製造物品またはキットは、(a) 抗体（例えば、抗BCMA抗体）もしくはその抗原結合断片または組換え受容体（例えば、CAR）を含む組成物（すなわち、第1の医薬）を内包する第1の容器；および(b) さらなる薬剤、例えば細胞傷害剤もしくは別の様式の治療用薬剤を含む組成物（すなわち、第2の医薬）を内包する第2の容器を含み得、この製造物品またはキットは、ラベルまたは添付文書に、対象者を第2の医薬で有効な量にて処置するための使用説明をさらに含む。

【0566】

VII. 定義

本明細書において使用する場合、抗体の「対応する形態」に対する言及は、2つの抗体の特性または活性を比較する場合、その特性が同じ形態の抗体を用いて比較されることを意味する。例えば、抗体は第1の抗体の対応する形態の活性と比べてより大きい活性を有すると記載されている場合、これは、該抗体の特定の形態、例えばscFvが第1の抗体のscFv形態と比べてより大きい活性を有することを意味する。

【0567】

本明細書における「Fc領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部分を含む免疫グロブリン重鎖のC末端の領域を画定するために使用される。この用語は、天然状態の配列のFc領域およびバリエーションFc領域を含む。一態様において、ヒトIgG重鎖Fc領域はCys226またはPro230から重鎖のカルボキシル-末端までに延在する。しかしながら、Fc領域のC末端のリシン(Lys447)は存在する場合もあり得、存在しない場合もあり得る。本明細書において明示していない限り、Fc領域または定常領域のアミノ酸残基のナンバリングは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載される、EUインデックス(EU index)とも称されるEUNanバリングシステムに従う。

【0568】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」および「完全抗体」は、天然状態の抗体構造と実質的に同様の構造を有する抗体または本明細書において定義するFc領域を含む重鎖を有する抗体を示すために本明細書において互換的に使用している。

【0569】

「単離された」抗体は、その天然の環境の成分から分離されているものである。いくつかの態様において、抗体は、例えば電気泳動法（例えば、SDS-PAGE、等電点(IEF)、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィー法（例えば、イオン交換もしくは逆相HPLC）による測定時、95%より大きい、または99%より大きい純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の概説については、例えばFlatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照のこと。

【0570】

「単離された」核酸は、その天然の環境の成分から分離されている核酸分子を示す。単離された核酸は、通常内包されている細胞内に含まれている核酸分子であって、染色体外またはその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する核酸分子を含む。

【0571】

「抗BCMA抗体をコードする単離された核酸」は、抗体の重鎖および軽鎖（またはその断片）をコードする1つまたは複数の核酸分子、例えば、単一のベクターまたは別々のベクター内のかかる核酸分子、および宿主細胞内の1つまたは複数の場所に存在するかかる核酸分子を示す。

【0572】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」および「宿主細胞培養物」は互換的に使用しており、内部に外来核酸が導入されている細胞を示し、かかる細胞の子孫を含む。宿主細胞は「形質転換体」および「形質転換細胞」を含み、これらは、初代形質転換細胞および継代の回数に関係なく初代形質転換細胞に由来する子孫を含む。子孫は、核酸含有量が親細胞と完全に同一でない場合もあり得、変異を含む場合もあり得る。もともと形質転換型の細胞におけるスクリーニング時または選択時と同じ機能または生物学的活性を有する変異型子

10

20

30

40

50

孫は本明細書に含まれる。

【0573】

用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを示すために互換的に使用され、最小限の長さに制限はない。ポリペプチド、例えば抗体および抗体鎖ならびに他のペプチド、例えばリンカーおよびBCMA結合ペプチドは、天然および/または非天然のアミノ酸残基を含むアミノ酸残基を含み得る。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えばグリコシル化、シアリル化、アセチル化、リン酸化なども含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、該タンパク質が所望の活性を維持している限り、天然状態または天然の配列に対する修飾を含んでいてもよい。このような修飾は、部位特異的変異誘発によるような意図的なものであってもよく、または例えばタンパク質を産生する宿主の変異またはPCR増幅によるエラーによる偶発的なものであってもよい。

10

【0574】

本明細書において使用する場合、「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」および「同一性パーセント」および「配列同一性」は、アミノ酸配列(参照ポリペプチド配列)に関して使用する場合、配列をアラインメントし、必要であれば最大限の配列同一性パーセントを得るためにギャップを導入した後の、配列同一性の一部としてのいずれの保存的置換も考慮しない、候補配列(例えば、主題の抗体または断片)内において参照ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一であるアミノ酸残基の割合(%)と定義する。アミノ酸配列同一性パーセントを求める目的のためのアラインメントは、当技術分野の技能の範囲内の種々の様式で、例えば、公衆に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアを用いて行われ得る。当業者は、比較する配列の全長にわたって最大限のアラインメントを得るのに必要とされるいずれかのアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。

20

【0575】

アミノ酸置換としては、ポリペプチド内のあるアミノ酸を別のアミノ酸で置き換えることが挙げられ得る。アミノ酸置換は関心対象の結合分子内、例えば抗体内に導入され得、その産物は所望の活性について、例えば抗原結合の保持/改善、または免疫原性の低下についてスクリーニングされ得る。

【0576】

アミノ酸は一般的に、以下の共通する側鎖特性に従ってグループ分けされ得る:

- (1) 疎水性: ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile;
- (2) 中性親水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;
- (3) 酸性: Asp、Glu;
- (4) 塩基性: His、Lys、Arg;
- (5) 鎖の向きに影響する残基: Gly、Pro;
- (6) 芳香族: Trp、Tyr、Phe。

30

【0577】

非保存的アミノ酸置換は、これらの分類のうちの1つのメンバーを別の分類のもので交換することを伴う。

40

【0578】

用語「ベクター」は、本明細書において使用する場合、連結されている別の核酸を増殖させることができる核酸分子を示す。この用語には、自己複製性核酸構造物としてのベクターならびに導入されている宿主細胞のゲノム内に組み込まれるベクターが含まれる。ある種のベクターは、機能的に連結される核酸の発現を指令することができる。かかるベクターは本明細書において「発現ベクター」と称される。

【0579】

用語「添付文書」は、治療製剤品の販売包装に習慣的に含められる、かかる治療製剤品の適応症、用法、用量、投与、併用療法、禁忌および/または使用に関する注意事項に関する情報が含まれた指示書を示すために使用される。

50

【0580】

本明細書において使用する場合、単数形である「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈がそうではないことを明確に示す場合を除き、複数形の言及物を包含する。例えば、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。本明細書に記載される局面、態様および変形は、該局面、態様および変形「を含むこと」、「からなること」ならびに/あるいは該局面、態様および変形「から本質的になる」ことを包含することが理解される。

【0581】

本開示の全体を通して、本発明の主題の様々な局面が範囲形式で示される。範囲形式での記載は単に便宜および簡潔性のためであり、本発明の主題の範囲に関して柔軟性のない限定として解釈してはならないことを理解しなければならない。したがって、範囲の記載は、可能な部分範囲、同様にまた、その範囲に含まれる個々の数値をすべて具体的に開示していると思われなければならない。例えば、値の範囲が与えられる場合、その範囲の上限と、下限との間におけるそれぞれの中間の値、およびその指定された範囲における任意の他の指定された値または中間の値が、本発明の主題の範囲内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限がこれらのより小さい範囲に独立して含まれてもよく、これらもまた、指定された範囲における任意の具体的に除外された限界点に従うことを条件にして、本発明の主題の範囲内に包含される。指定された範囲が限界点の一方または両方を含む場合、そのような含まれた限界点のどちらかまたは両方を除外する範囲もまた、本発明の主題の範囲内に含まれる。このことは、範囲の広さにかかわらず、当てはまる。

【0582】

本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野における当業者には容易にわかるそれぞれの値についての通常の誤差範囲を示す。「約」を伴う値またはパラメータが本明細書において示される場合、その値またはパラメータそのものに向けられる態様が含まれる(記載される)。例えば、「約X」が示される記載では、「X」の記載が含まれる。

【0583】

本明細書において使用する場合、「組成物」は、細胞を含めて、2つ以上の製造物、物質または化合物の混合物をどのようなものであっても示す。組成物は、溶液、懸濁物、液体、粉末、ペースト、水性、非水性、またはそれらの任意の組合せであり得る。

【0584】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陽性」とであると述べられることは、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞表面または細胞において検出可能に存在していることを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の存在を示し、この場合、染色は、アイソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出可能である、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルと実質的に類似するレベルである、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に高いレベルである。

【0585】

本明細書において使用する場合、細胞または細胞の集団が特定のマーカーについて「陰性」とであると述べられることは、特定のマーカー、典型的には表面マーカーが細胞表面または細胞において実質的に検出可能に存在していることが認められないことを示す。表面マーカーが言及されるとき、この用語は、フローサイトメトリーによって、例えば、マーカーに特異的に結合する抗体を用いて染色し、前記抗体を検出することによって検出されるような表面発現の非存在を示し、この場合、染色は、アイソタイプの一致する対照を、それ以外の点では同一の条件のもとで用いる、同じ手順を行って検出される染色を実質的

に超えるレベルでフローサイトメトリーによって検出されない、かつ/またはマーカーについて陽性であることが知られている細胞についてのレベルよりも実質的に低いレベルである、かつ/またはマーカーについて陰性であることが知られている細胞についてのレベルと比較して実質的に類似するレベルである。

【0586】

別途定義される場合を除き、本明細書において使用するすべての専門用語、表記法、ならびに他の技術用語および科学用語または用語法は、本発明の主題が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有することが意図される。いくつかの場合には、一般に理解されている意味を有する用語が、明快さのために、かつ/または即座の参照のために本明細書において定義されており、そして、そのような定義が本明細書に含まれることは、当技術分野において一般に理解されていることを超える実質的な違いを表すように必ずしも解釈されなければならないことはない。

【0587】

特許文書、科学論文およびデータベースを含めて、本出願において参照されるすべての刊行物は、あたかもそれぞれの個々の刊行物が個々に参照により組み入れられているかのように、すべての目的のためにその全体が参照により組み入れられる。本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる特許、特許出願、公開特許出願および他の刊行物において示される定義と相反するかまたは他の形で矛盾する場合は、本明細書において示される定義が、参照により本明細書に組み入れられる定義に優先する。

【0588】

本明細書において用いられるセクションの見出しは、構成上の目的のためのものにすぎず、記載される主題を限定するものと解釈してはならない。

【0589】

VIII. 例示的態様

本明細書において提供される態様には、以下のものがある：

1. (a) 抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b) 少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c) 膜貫通ドメイン；および(d) 細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチドであって、細胞におけるポリヌクレオチドの発現後に、ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、ポリヌクレオチド。

2. スペーサーが免疫グロブリンに由来する、態様1のポリヌクレオチド。

3. スペーサーが、ヒンジ領域、CH2領域、およびCH3領域の配列を含む、態様1または態様2のポリヌクレオチド。

4. コードされるスペーサーが、(i) SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii) SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する、SEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii) 少なくとも125アミノ酸長である、(i) もしくは(ii) の連続部分であるか、あるいはそれを含む、態様1～3のいずれかのポリヌクレオチド。

5. スペーサーをコードする核酸が、少なくとも1つの改変されたスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を含み、該改変されたスプライスドナー部位および/またはアクセプター部位が、SEQ ID NO: 621に記載される配列に含まれる参照スプライスドナー部位および/または参照スプライスアクセプター部位に対応する1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む、態様1～4のいずれかのポリヌクレオチド。

6. 1つまたは複数のヌクレオチド改変が、挿入、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを含む、態様5のポリヌクレオチド。

7. 参照スプライスアクセプター部位および/または参照スプライスドナー部位が、標準的、非標準的、または隠れたスプライス部位である、態様5または態様6のポリヌクレオチド。

8. 参照スプライスドナー部位および/もしくは参照スプライスアクセプター部位が、少

なくとももしくはは約、0.4、0.5、0.6、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のサプライズ部位予測スコアを有し；かつ/または

参照サプライズドナー部位および/もしくは参照サプライズアクセプター部位が、少なくとも、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でサプライシング事象に関与すると予想される、
態様5〜7のいずれかのポリヌクレオチド。

9. 参照サプライズドナー部位が、配列aatctaagtagcgac (SEQ ID NO: 705)、tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706)、acaattagtaaggca (SEQ ID NO: 707)、および/もしくはaccacaggtgtatatac (SEQ ID NO: 708)を含み；かつ/または

参照サプライズアクセプター部位が、配列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742) および/もしくはgggcaacgtgttctcttgtagtgcacgaagccctgc (SEQ ID NO: 743)を含む、
態様5〜8のいずれかのポリヌクレオチド。

10. 参照サプライズドナー部位および/もしくは参照サプライズアクセプター部位が、なくとももしくはは約、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、0.99、もしくは1.0のサプライズ部位予測スコアを有し；かつ/あるいは

参照サプライズドナー部位および/もしくは参照サプライズアクセプター部位が、少なくとも、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくは100%の確率でサプライシング事象に関与すると予想される、
態様5〜8のいずれかのポリヌクレオチド。

11. 参照サプライズドナー部位が、配列tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706)を含み；かつ/または

参照サプライズアクセプター部位が、配列aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742)を含む、
態様5〜8および10のいずれかのポリヌクレオチド。

12. 1つまたは複数のヌクレオチド改変のうちの少なくとも1つが、参照サプライズアクセプター部位および/または参照サプライズドナー部位のサプライズ部位接合部の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10残基以内にある、態様5〜11のいずれかのポリヌクレオチド。

13. 1つまたは複数のヌクレオチド改変が、サイレントであり、かつ/またはSEQ ID NO: 621と比較して縮重コドンをもたらし、かつ/またはコードされるスペーサーのアミノ酸配列を変えない、態様5〜12のいずれかのポリヌクレオチド。

14. 改変されたサプライズドナー部位が、agtctaaatacggac (SEQ ID NO: 661)、tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662)、accatctccaaggcc (SEQ ID NO: 663)、および/もしくはgccccaggtttacac (SEQ ID NO: 664)に記載されており；ならびに/または

改変されたサプライズアクセプター部位が、cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672)、gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673)、および/もしくはcgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct (SEQ ID NO: 766)に記載されている、

態様5〜9および12〜13のいずれかのポリヌクレオチド。

15. 改変されたサプライズドナー部位が、tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662)に記載されており、ならびに/または改変されたアクセプター部位が、cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672)、および/もしくはcgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct (SEQ ID NO: 766)に記載されている、態様5〜14のいずれかのポリヌクレオチド。

16. スペーサーがSEQ ID NO: 622に記載されるヌクレオチド配列またはその一部分によってコードされる、態様1〜15のいずれかのポリヌクレオチド。

17. (a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列であるか、もしくはこの配列を含むか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)

10

20

30

40

50

)細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

18. (a)抗原を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)コードする核酸が、SEQ ID NO: 622に記載される配列からなるか、もしくはこの配列から本質的になるか、またはSEQ ID NO: 649に記載されるアミノ酸配列をコードする、スパーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域をコードする核酸を含む、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

19. 細胞におけるポリヌクレオチドの発現後に、ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、態様17または態様18のポリヌクレオチド。

10

20. 細胞における発現後に、前記ポリヌクレオチド由来の転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、参照ポリヌクレオチドから転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示し、該参照ポリヌクレオチドが前記ポリヌクレオチドと同じアミノ酸配列をコードし、該参照ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと比較して、スパーサーをコードする核酸中の1つまたは複数のスプライスドナー部位および/または1つまたは複数のスプライスアクセプター部位の存在において異なり、かつ/あるいは1つまたは複数のヌクレオチド改変を含む、態様1~19のいずれかのポリヌクレオチド。

21. RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、態様20のポリヌクレオチド。

20

22. 参照ポリヌクレオチドから転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)が、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、態様20または態様21のいずれかのポリヌクレオチド。

23. RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、態様1~22のいずれかのポリヌクレオチド。

24. ポリヌクレオチドがコドン最適化されている、態様1~23のいずれかのポリヌクレオチド。

30

25. 抗原が、疾患もしくは病態と関連があるか、または疾患もしくは病態と関連がある病変部の環境の細胞で発現する、態様1~24のいずれかのポリヌクレオチド。

26. 疾患または病態ががんである、態様1~25のいずれかのポリヌクレオチド。

27. 疾患または病態が、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫である、態様1~26のいずれかのポリヌクレオチド。

28. 抗原が、ROR1、B細胞成熟抗原(BCMA)、炭酸脱水酵素9(CAIX)、tEGFR、HER2/neu(受容体型チロシンキナーゼerbB2)、L1-CAM、CD19、CD20、CD22、メソテリン、CEA、およびB型肝炎表面抗原、抗葉酸受容体、CD23、CD24、CD30、CD33、CD38、CD44、EGFR、上皮糖タンパク質2(EPG-2)、上皮糖タンパク質40(EPG-40)、EPHa2、erb-B2、erb-B3、erb-B4、erbB二量体、EGFR vIII、葉酸結合タンパク質(FBP)、FCRL5、FCRH5、胎児アセチルコリン受容体、GD2、GD3、HMW-MAA、IL-22R- α 、IL-13R- α 2、キナーゼ挿入ドメイン受容体(kdr)、 κ 軽鎖、Lewis Y、L1-細胞接着分子(L1-CAM)、黒色腫関連抗原(MAGE)-A1、MAGE-A3、MAGE-A6、黒色腫の優先的発現抗原(PRAME)、サバイビン、TAG72、B7-H6、IL-13受容体 α 2(IL-13Ra2)、CA9、GD3、HMW-MAA、CD171、G250/CAIX、HLA-A1 MAGE A1、HLA-A2 NY-ESO-1、PSCA、葉酸受容体-a、CD44v6、CD44v7/8、avb6インテグリン、8H9、NCAM、VEGF受容体、5T4、胎児AChR、NKG2Dリガンド、CD44v6、二重抗原、がん-精巢抗原、メソテリン、マウスCMV、ムチン1(MUC1)、MUC16、PSCA、NKG2D、NY-ESO-1、MART-1、gp100、腫瘍胎児抗原、ROR1、TAG72、VEGF-R2

40

50

、がん胎児抗原（CEA）、Her2/neu、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、エフリンB2、CD123、c-Met、GD-2、O-アセチル化GD2（OGD2）、CE7、ウィルムス腫瘍1（WT-1）、サイクリン、サイクリンA2、CCL-1、CD138、病原体特異的抗原である、態様1～27のいずれかのポリヌクレオチド。

29. 抗原がB細胞成熟抗原（BCMA）である、態様28のポリヌクレオチド。

30. 抗原結合ドメインが、可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）領域を含む抗体断片である、態様1～29のいずれかのポリヌクレオチド。

31. V_H領域が、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、

態様30のポリヌクレオチド。

32. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、

態様30または態様31のポリヌクレオチド。

33. V_H領域が、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む、

態様30または態様31のポリヌクレオチド。

34. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む、

態様30～33のいずれかのポリヌクレオチド。

35. V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1～3、140～144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1（CDR-H1）；および/または(b)SEQ ID NO: 4～6、145～148、290、

10

20

30

40

50

291、296、297、372～374、513、551、594、597、605、612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2（CDR-H2）；および(c)SEQ ID NO: 7～11、149～157、279～287、292、293、376～378、517、595、606、613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）であるか、もしくはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 26～36、174～178、302、303、380～392、394～398、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）；(b)SEQ ID NO: 37～46、179～183、304、305、399～409、411～414、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）；および(c)SEQ ID NO: 47～58、184～194、306、307、415～427、429～433、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）であるか、またはこれらを含む、

態様30～34のいずれかのポリヌクレオチド。

36. V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1（CDR-H1）；および/または(b)SEQ ID NO: 4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605、もしくは612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2（CDR-H2）；および(c)SEQ ID NO: 7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606、もしくは613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、178、302、303、380、381、382、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（CDR-L1）；(b)SEQ ID NO: 37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（CDR-L2）；および(c)SEQ ID NO: 47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（CDR-L3）であるか、またはこれらを含む、態様30～35のいずれかのポリヌクレオチド。

37. V_H領域が以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様30～36のいずれかのポリヌクレオチド：

それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および11のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 140、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および150のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 142、146、および151のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および377のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、373、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および378のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、374、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；または

それぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

38. V_H領域が以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様30～37のいずれかのポリヌクレオチド：

それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；または

それぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

39. V_H領域が、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～38のいずれかのポリヌクレオチド。

40. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～39のいずれかのポリヌクレオチド。

41. V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む；または

V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様30～40のいずれかのポリヌクレオチド。

42. V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～41のいずれかのポリヌクレオチド。

43. V_L領域が以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様30～42のいずれか1つのポリヌクレオチド；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 29、40、および50のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 32、42、および53のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 30、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 35、45、および57のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 36、46、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および184のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および186のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および187のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；
それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 383、403、および419のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 384、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 385、180、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 386、404、および420のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 387、405、および422のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 388、406、および423のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 388、407、および424のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 389、408、および425のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 390、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 391、409および426のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 392、40、および427のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 394、39、および429のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 395、411、および430のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 396、412、および431のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 396、412、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 397、413、および432のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 398、414、および433のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；または

それぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

44. V_L領域が以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様30～43のいずれか1つのポリヌクレオチド：

それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；または

それぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

45. V_L領域が、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～44のいずれかのポリヌクレオチド。

46. V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～45のいずれかのポリヌクレオチド。

47. V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む；または

V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様30～46のいずれかのポリヌクレオチド。

48. V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様30～47のいずれかのポリヌクレオチド。

49. V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 111および117に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 111および117に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および119に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および119に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および120に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および120に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および121に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および121に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および122に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および122に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および123に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および123に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 112および124に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 112および124に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 113および125に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 113および125に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

20

30

40

50

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 520および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 520および264に対して少なくとも90%の同一性を

50

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および553に記載されるアミノ酸

50

配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および553に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 533および554に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 533および554に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および555に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および555に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 524および556に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 524および556に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および557に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および557に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

20

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様30~48のいずれかのポリヌクレオチド。

30

50. V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 111および117に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 111および117に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および120に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および120に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

40

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および121に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および121に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 112および124に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 112および124に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 113および125に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 113および125に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

50

有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 248および258に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 248および258に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 252および262に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 252および262に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 253および263に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 253および263に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 254および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 254および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 255および265に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 255および265に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および266に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および266に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

20

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 518および534に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 518および534に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

30

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 520および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 520および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 521および537に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 521および537に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 522および538に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 522および538に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

40

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸

50

配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

態様30~49のいずれかのポリヌクレオチド。

51. 断片がscFvを含む、態様30~50のいずれかのポリヌクレオチド。

52. V_H領域およびV_L領域が可動性リンカーによって連結されている、態様30~51のいずれかのポリヌクレオチド。

53. scFvが、アミノ酸配列
GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む、態様52のポリヌクレオチド。

10

54. V_H領域がV_L領域に対してアミノ末端側にある、態様30~53のいずれかのポリヌクレオチド。

55. 抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 128~139、268~278、329、442、478、558~576、578~583、585、もしくは769~771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128~139、268~278、329、442、478、558~576、578~583、585、もしくは769~771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様30~54のいずれかのポリヌクレオチド。

56. 抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 128~130、132、133、136、137、269、273~278、329、442、478、558~563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128~130、132、133、136、137、269、273~278、329、442、478、558~563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様30~55のいずれかのポリヌクレオチド。

20

57. 抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 330~352、647、648、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 330~352、647、648、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、態様30~56のいずれかのポリヌクレオチド。

30

58. 抗原結合ドメインをコードする核酸が、(a)SEQ ID NO: 352、647、648、716、もしくは718のいずれかに記載されるヌクレオチド配列；(b)SEQ ID NO: 352、647、648、716、もしくは718のいずれかに対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列；または(c)(a)もしくは(b)の縮重配列を含む、態様30~57のいずれかのポリヌクレオチド。

59. 抗原結合ドメインをコードする核酸がコドン最適化されている、態様30~57のいずれかのポリヌクレオチド。

60. 抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 440、460、715、717、または719のいずれかに記載されるヌクレオチド配列を含む、態様30~57のいずれかのポリヌクレオチド。

40

61. 抗原結合ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 460に記載されるヌクレオチド配列を含む、態様30~60のいずれかのポリヌクレオチド。

62. V_H領域がV_L領域に対してカルボキシ末端である、態様30~53のいずれかのポリヌクレオチド。

63. scFvが、SEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様51~53および62のいずれかのポリヌクレオチド。

64. 細胞内シグナル伝達領域が活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、態様1~59

50

のいずれかのポリヌクレオチド。

65. 活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体（TCR）の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む、態様60のポリヌクレオチド。

66. 活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、態様64または態様65のポリヌクレオチド。

67. 活性化細胞質ドメインがヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様64～66のいずれかのポリヌクレオチド。

68. 活性化細胞質ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様64～67のいずれかのポリヌクレオチド。

10

69. 活性化細胞質ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 627に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、態様64～68のいずれかのポリヌクレオチド。

70. 活性化細胞質シグナル伝達ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 652に記載される配列であるか、または該配列を含む、態様64～69のいずれかのポリヌクレオチド。

71. 細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、態様64～70のいずれかのポリヌクレオチド。

72. 共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、態様71のポリヌクレオチド。

20

73. 共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、態様71または態様72のポリヌクレオチド。

74. 共刺激シグナル伝達領域が4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様71～73のいずれかのポリヌクレオチド。

75. 共刺激シグナル伝達領域がヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様71～74のいずれかのポリヌクレオチド。

76. 共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様71～75のいずれかのポリヌクレオチド。

30

77. 共刺激領域をコードする核酸が、SEQ ID NO: 625に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、態様71～76のいずれかのポリヌクレオチド。

78. 共刺激シグナル伝達領域をコードする核酸がSEQ ID NO: 681に記載される配列を含む、態様71～77のいずれかのポリヌクレオチド。

79. 共刺激シグナル伝達領域が膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域の間にある、態様71～78のいずれかのポリヌクレオチド。

80. 膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8に由来する膜貫通ドメインであるか、またはそれを含む、態様1～79のいずれかのポリヌクレオチド。

81. 膜貫通ドメインが、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、またはそれを含む、態様80のポリヌクレオチド。

40

82. 膜貫通ドメインがヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様1～81のいずれかのポリヌクレオチド。

83. 膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列、もしくはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様1～82のいずれかのポリヌクレオチド。

84. 膜貫通ドメインをコードする核酸が、SEQ ID NO: 623に記載される配列であるもしくは該配列を含むか、またはそのコドン最適化配列および/もしくは縮重配列である、態様1～83のいずれかのポリヌクレオチド。

85. 膜貫通ドメインをコードする核酸がSEQ ID NO: 688に記載される配列を含む、態

50

様35aのポリヌクレオチド。

86. コードされるキメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、抗原結合ドメイン、スペーサー、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様1～85のいずれかのポリヌクレオチド。

87. ポリヌクレオチドが短縮型の受容体をさらにコードする、態様1～86のいずれかのポリヌクレオチド。

88. 態様1～87のいずれかのポリヌクレオチドによってコードされるキメラ抗原受容体。

89. (a)B細胞成熟抗原 (BCMA) を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)少なくとも125アミノ酸長のスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

90. スペーサーが免疫グロブリンに由来する、態様89のキメラ抗原受容体。

91. スペーサーがヒンジ領域、C_H2およびC_H3領域の配列を含む、態様89または態様90のキメラ抗原受容体。

92. ヒンジ、C_H2、およびC_H3のうちの1つまたは複数、全部または一部分がIgG4またはIgG2に由来し、任意でヒトIgG4またはヒトIgG2に由来する、態様91のキメラ抗原受容体。

93. ヒンジ、C_H2およびC_H3がIgG4に由来する、態様90または態様91のキメラ抗原受容体。

94. ヒンジ、C_H2、およびC_H3のうちの1つまたは複数、全部または一部分がキメラであり、IgG4およびIgG2に由来する配列を含む、態様90または態様91のキメラ抗原受容体。

95. スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置き換えを含む改変IgG4、IgG2/4キメラC_H2、およびIgG4 C_H3領域を含む、態様94のキメラ抗原受容体。

96. スペーサーが、(i)SEQ ID NO: 649に記載される配列；(ii)SEQ ID NO: 649に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する、SEQ ID NO: 649の機能性バリエーション；または(iii)少なくとも125アミノ酸長である、(i)もしくは(ii)の連続部分であるか、あるいはそれを含む、態様89～92および94～95のいずれかのキメラ抗原受容体。

97. コードされるスペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、態様89～92および94～96のいずれかのキメラ抗原受容体。

98. (a)B細胞成熟抗原 (BCMA) を特異的に認識する細胞外抗原結合ドメイン；(b)SEQ ID NO: 649に記載されるスペーサー；(c)膜貫通ドメイン；および(d)細胞内シグナル伝達領域を含む、キメラ抗原受容体。

99. 抗原結合ドメインが、可変重鎖 (V_H) および可変軽鎖 (V_L) 領域を含む抗体断片である、態様89～98のいずれかのキメラ抗原受容体。

100. V_H領域が、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、もしくは617のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99のキメラ抗原受容体。

101. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれかに記載されるV_H領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含み；かつ/または

10

20

30

40

50

V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれかに記載されるV_L領域のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、
態様99または態様100のキメラ抗原受容体。

102. V_H領域が、SEQ ID NO: 110~115、247~256、324、325、518~531、533、609、617、772~774、もしくは814~832のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116~127、257~267、326、327、534~550、552~557、610、618、775~777、もしくは833~849のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む、
態様99または態様100のキメラ抗原受容体。

103. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれか1つより選択されるV_H領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれか1つより選択されるV_L領域のアミノ酸配列内に含まれるCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3であるか、またはこれらを含む、
態様99~102のいずれかのキメラ抗原受容体。

104. V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1~3、140~144、288、289、294、295、507、532、593、596、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)；および/もしくは(b)SEQ ID NO: 4~6、145~148、290、291、296、297、372~374、513、551、594、597、605、612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)；および(c)SEQ ID NO: 7~11、149~157、279~287、292、293、376~378、517、595、606、613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3 (CDR-H3)であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 26~36、174~178、302、303、380~392、394~398、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1 (CDR-L1)；(b)SEQ ID NO: 37~46、179~183、304、305、399~409、411~414、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2 (CDR-L2)；および(c)SEQ ID NO: 47~58、184~194、306、307、415~427、429~433、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3 (CDR-L3)であるか、またはこれらを含み、
態様99~103のいずれかのキメラ抗原受容体。

105. V_H領域が、(a)SEQ ID NO: 1、2、3、141、143、144、288、289、507、593、604、611のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1 (CDR-H1)；および/もしくは(b)SEQ ID NO: 4、5、6、145、147、148、290、291、372、513、594、605、もしくは612のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2 (CDR-H2)；および(c)SEQ ID NO: 7、8、9、10、149、153、154、155、156、157、292、293、376、517、595、606、もしくは613のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3 (CDR-H3)であるか、またはこれらを含み；かつ/あるいは

V_L領域が、(a)SEQ ID NO: 26、27、28、30、31、33、34、174、176、177、17

10

20

30

40

50

8、302、303、380、381、382、589、601、607、もしくは614のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1 (CDR-L1) ; (b)SEQ ID NO: 37、38、39、41、43、44、179、181、182、183、304、305、399、400、401、402、590、602、608、もしくは615のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2 (CDR-L2) ; および(c)SEQ ID NO: 47、48、49、51、52、55、56、185、189、190、191、192、193、194、306、307、415、417、418、421、591、もしくは603のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3 (CDR-L3) であるか、またはこれらを含む、
態様99~104のいずれかのキメラ抗原受容体。

106. V_H領域が以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様99~105のいずれかのキメラ抗原受容体：

それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および11のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 140、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および150のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 142、146、および151のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および377のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、

10

20

30

40

50

およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、373、および152のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および378のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、374、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；または

それぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

107. V_H領域が以下より選択されるCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様99～106のいずれかのキメラ抗原受容体：

それぞれSEQ ID NO: 1、4、および7のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および8のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および9のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および10のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 141、145、および149のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 143、147、および153のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 144、148、および154のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および156のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、5、および157のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 2、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および155のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、372、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 3、6、および376のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-

10

20

30

40

50

H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 507、513、および517のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 604、605、および606のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；

それぞれSEQ ID NO: 288、290、および292のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3；または

それぞれSEQ ID NO: 289、291、および293のアミノ酸配列を含む、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3。

10

108. V_H領域が、SEQ ID NO: 110～115、247～256、324、325、518～531、533、609、617、772～774、もしくは814～832のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～107のいずれかのキメラ抗原受容体。

109. V_H領域が、SEQ ID NO: 110、111、112、113、115、248、252、253、254、255、256、324、325、518、519、520、521、522、609、もしくは617のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～108のいずれかのキメラ抗原受容体。

110. V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 593、594、および595のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む；または

20

V_H領域が、それぞれSEQ ID NO: 611、612、および613のアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、態様99～109のいずれかのキメラ抗原受容体。

111. V_H領域が、SEQ ID NO: 617に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～110のいずれかのキメラ抗原受容体。

112. V_L領域が以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様99～111のいずれか1つのキメラ抗原受容体：

それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

30

それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 29、40、および50のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 32、42、および53のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

40

それぞれSEQ ID NO: 30、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 35、45、および57のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 36、46、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2

50

、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および184のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および186のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および187のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

10

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

20

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

30

それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 383、403、および419のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 384、39、および54のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 385、180、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 175、180、および188のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

40

それぞれSEQ ID NO: 386、404、および420のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 387、405、および422のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 388、406、および423のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 388、407、および424のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 389、408、および425のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-

50

L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 390、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 391、409および426のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 392、40、および427のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 394、39、および429のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 395、411、および430のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 396、412、および431のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 396、412、および58のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 397、413、および432のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 398、414、および433のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；または

それぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

113. V_L領域が以下より選択されるCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様99～112のいずれか1つのキメラ抗原受容体：

それぞれSEQ ID NO: 26、37、および47のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 27、38、および48のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 28、39、および49のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、39、および51のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 31、41、および52のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および55のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 34、44、および56のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および185のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および189のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-

10

20

30

40

50

L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 176、181、および190のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 177、182、および191のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 174、179、および192のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および193のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 178、183、および194のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 30、399、および415のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 380、400、および416のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 33、43、および421のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 381、401、および417のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 382、402、および418のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 589、590、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 607、608、および591のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；

それぞれSEQ ID NO: 302、304、および306のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3；または

それぞれSEQ ID NO: 303、305、および307のアミノ酸配列を含む、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3。

114. V_L領域が、SEQ ID NO: 116～127、257～267、326、327、534～550、552～557、610、618、775～777、もしくは833～849のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～113のいずれかのキメラ抗原受容体。

115. V_L領域が、SEQ ID NO: 116、117、118、120、121、124、125、258、262、263、264、265、266、267、326、327、534、535、536、537、538、610、もしくは618のいずれかに記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～114のいずれかのキメラ抗原受容体。

116. V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 601、602、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む；または

V_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 614、615、および603のアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、態様99～115のいずれかのキメラ抗原受容体。

117. V_L領域が、SEQ ID NO: 618に記載されるアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様99～116のいずれかのキメラ抗原受容体。

118. V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

20

30

40

50

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
態様99～117のいずれかのキメラ抗原受容体。

119. V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および116に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および116に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 111および117に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 111および117に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および118に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および118に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および120に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および120に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 110および121に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 110および121に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

20

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 112および124に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 112および124に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 113および125に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 113および125に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 248および258に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 248および258に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

30

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 252および262に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 252および262に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 253および263に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 253および263に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 254および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 254および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

40

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 255および265に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 255および265に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および266に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および266に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 256および267に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 256および267に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 518および534に記載されるアミノ酸

50

配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 518および534に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 519および535に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 519および535に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 115および536に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 115および536に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 520および264に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 520および264に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

10

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 521および537に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 521および537に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 522および538に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 522および538に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 609および610に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 609および610に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

20

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 617および618に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 617および618に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 324および326に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 324および326に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；または

V_H領域およびV_L領域が、それぞれSEQ ID NO: 325および327に記載されるアミノ酸配列、もしくはそれぞれSEQ ID NO: 325および327に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、

態様99～118のいずれかのキメラ抗原受容体。

30

120. 断片がscFvを含む、態様99～119のいずれかのキメラ抗原受容体。

121. V_H領域およびV_L領域が可動性リンカーによって連結されている、態様99～120のいずれかのキメラ抗原受容体。

122. scFvが、アミノ酸配列
GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:361)

を含むリンカーを含む、態様121のキメラ抗原受容体。

123. V_H領域がV_L領域に対してアミノ末端側にある、態様99～122のいずれかのキメラ抗原受容体。

124. 抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 128～139、268～278、329、442、478、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128～139、268～278、329、442、478、558～576、578～583、585、もしくは769～771のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様99～123のいずれかのキメラ抗原受容体。

40

125. 抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 128～130、132、133、136、137、269、273～278、329、442、478、558～563、もしくは585のいずれか1つより選択されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 128～130、132、133、136、137、269、273～278、329、442、478、558～563、もしくは585のいずれか1つより選

50

択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様99～124のいずれかのキメラ抗原受容体。

126. V_H領域がV_L領域に対してカルボキシ末端である、態様99～122のいずれかのキメラ抗原受容体。

127. scFvが、SEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはSEQ ID NO: 328もしくは586に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、態様99～122および126のいずれかのキメラ抗原受容体。

128. 細胞内シグナル伝達領域が活性化細胞質シグナル伝達ドメインを含む、態様89～127のいずれかのキメラ抗原受容体。

129. 活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、T細胞において一次活性化シグナルを誘導することができ、T細胞受容体 (TCR) の構成要素であり、かつ/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含む、態様128のキメラ抗原受容体。

130. 活性化細胞質シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ (CD3ζ) 鎖のゼータ鎖の細胞質シグナル伝達ドメインまたはその機能性バリエーションもしくはシグナル伝達部分であるか、あるいはそれを含む、態様128または態様129のキメラ抗原受容体。

131. 活性化細胞質ドメインがヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様128～130のいずれかのキメラ抗原受容体。

132. 活性化細胞質ドメインが、SEQ ID NO: 628に記載される配列またはSEQ ID NO: 628に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様128～131のいずれかのキメラ抗原受容体。

133. 細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含む、態様128～132のいずれかのキメラ抗原受容体。

134. 共刺激シグナル伝達領域が、T細胞共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、態様133のキメラ抗原受容体。

135. 共刺激シグナル伝達領域が、CD28、4-1BB、またはICOSの細胞内シグナル伝達ドメインまたはそのシグナル伝達部分を含む、態様133または態様134のキメラ抗原受容体。

136. 共刺激シグナル伝達領域が4-1BBの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様133～135のいずれかのキメラ抗原受容体。

137. 共刺激シグナル伝達領域がヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様133～136のいずれかのキメラ抗原受容体。

138. 共刺激シグナル伝達領域が、SEQ ID NO: 626に記載される配列またはSEQ ID NO: 626に記載される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様133～137のいずれかのキメラ抗原受容体。

139. 共刺激シグナル伝達領域が膜貫通ドメインと細胞内シグナル伝達領域の間にある、態様133～139のいずれかのキメラ抗原受容体。

140. 膜貫通ドメインが、CD4、CD28、もしくはCD8に由来する膜貫通ドメインであるか、またはそれを含む、態様89～139のいずれかのキメラ抗原受容体。

141. 膜貫通ドメインが、CD28に由来する膜貫通ドメインであるか、またはそれを含む、態様140のキメラ抗原受容体。

142. 膜貫通ドメインがヒトのものであるかまたはヒトタンパク質に由来する、態様89～141のいずれかのキメラ抗原受容体。

143. 膜貫通ドメインが、SEQ ID NO: 624に記載される配列またはSEQ ID NO: 624に対して少なくとも90%の配列同一性を示すアミノ酸配列であるか、または該配列を含む、態様89～142のいずれかのキメラ抗原受容体。

144. コードされるキメラ抗原受容体が、そのN末端からC末端の順に、抗原結合ドメイン、スペーサー、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様89～143のいずれかのキメラ抗原受容体。

10

20

30

40

50

145. 態様1～87および173～180のいずれかのポリヌクレオチドを含む、改変細胞。
146. 態様88～144および181のいずれかのキメラ抗原受容体を含む、改変細胞。
147. 免疫細胞である、態様145または態様146の改変細胞。
148. 免疫細胞が対象者から得られた初代細胞である、態様147の改変細胞。
149. 免疫細胞がNK細胞またはT細胞である、態様147または態様148の改変細胞。
150. 免疫細胞がT細胞であり、T細胞がCD4+および/またはCD8+T細胞である、態様147～149のいずれかの改変細胞。
151. 少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、または95%のRNA均一性を示す、キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、態様145～150のいずれかの改変細胞。
152. 参照キメラ抗原受容体をコードする、細胞中の転写されたmRNAの不均一性と比較して低下した不均一性を示す、キメラ抗原受容体をコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含み、参照キメラ抗原受容体がキメラ抗原受容体と同じアミノ酸配列を含むが、CARをコードするポリヌクレオチド中に1つまたは複数のクレオチド差異を含む異なるポリヌクレオチド配列によってコードされ、および/または参照キメラ抗原受容体が、スパーサーをコードする核酸中に1つまたは複数のスプライスドナー部位および/または1つまたは複数のスプライスアクセプター部位含むポリヌクレオチドによってコードされる、態様145～151のいずれかの改変細胞。
153. RNA不均一性が、10%もしくは約10%より大きく、15%もしくは約15%より大きく、20%もしくは約20%より大きく、25%もしくは約25%より大きく、30%もしくは約30%より大きく、40%もしくは約40%より大きく、50%もしくは約50%より大きく、またはそれより大きく低下している、態様152の改変細胞。
154. 参照CARをコードする細胞が、10%もしくは約10%より高い、15%もしくは約15%より高い、20%もしくは約20%より高い、25%もしくは約25%より高い、30%もしくは約30%より高い、40%もしくは約40%より高い、50%もしくは約50%より高い、またはそれより高いRNA不均一性を示す、参照CARをコードする転写されたRNA、任意でメッセンジャーRNA(mRNA)を含む、態様152または態様153の改変細胞。
155. RNA均一性および/または不均一性が、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、または液体クロマトグラフィーによって決定される、態様151～154のいずれかの改変細胞。
156. 複数の改変細胞の中で、該複数の細胞のうちの10%未満もしくは約10%未満、9%未満もしくは約9%未満、8%未満もしくは約8%未満、7%未満もしくは約7%未満、5%未満もしくは約5%未満、4%未満もしくは約4%未満、3%未満もしくは約3%未満、2%未満もしくは約2%未満、または1%未満もしくは約1%未満が、持続性シグナル伝達および/または抗原非依存性の活性もしくはシグナル伝達を示すキメラ抗原受容体を含む、態様145～155のいずれかの改変細胞。
157. 態様1～87および173～179のいずれかのポリヌクレオチド、態様88～144および180のいずれか1つのキメラ抗原受容体、または態様144～156のいずれか1つの改変細胞を含む、組成物。
158. 薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、態様157の組成物。
159. 無菌である、態様157または態様158の組成物。
160. 態様144～156のいずれかの改変細胞または態様157～159のいずれかの組成物を疾患または障害を有する対象者に投与することを含む、治療の方法。
161. 疾患または障害がB細胞成熟抗原(BCMA)の発現と関連がある、態様160に記載の方法。
162. BCMAと関連がある疾患または障害がB細胞関連障害である、任意の態様160または態様161の方法。
163. BCMAと関連がある疾患または障害が自己免疫性の疾患または障害である、態様160～162のいずれか1つの方法。
164. 自己免疫性の疾患または障害が、全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎

10

20

30

40

50

、炎症性腸疾患、関節リウマチ、ANCA関連血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパチー、血管炎、糖尿病、レイノー症候群、抗リン脂質症候群、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、または進行性糸球体腎炎である、態様163に記載の方法。

165. BCMAと関連がある疾患または障害ががんである、態様160～164のいずれか1つの方法。

166. がんがBCMAを発現するがんである、態様165に記載の方法。

167. がんがB細胞悪性腫瘍である、態様165または166に記載の方法。

168. がんが、リンパ腫、白血病、または形質細胞悪性腫瘍である、態様165～167のいずれか1つの方法。

169. がんが、リンパ腫であり、リンパ腫が、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT)、辺縁帯リンパ腫、脾リンパ腫、結節性単球様B細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、肺B細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、またはマントル細胞リンパ腫(MCL)である、態様168に記載の方法。

170. がんが白血病であり、白血病が、慢性リンパ性白血病(CLL)、形質細胞白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である、態様168に記載の方法。

171. がんが形質細胞悪性腫瘍であり、形質細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫(MM)または形質細胞腫である、態様168に記載の方法。

172. がんが多発性骨髄腫(MM)である、態様165～168および171のいずれかに記載の方法。

173. 抗原結合ドメインおよび/またはコードされるキメラ抗原受容体が、可溶性BCMAと比較して、膜結合型BCMAへの優先的な結合を示す、および/または膜結合型BCMAに対するより大きな結合親和性を示す、態様1～87のいずれかのポリヌクレオチド。

174. SEQ ID NO: 751～762のいずれかに記載される配列を含むか、またはSEQ ID NO: 751～762のいずれかに記載される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示し、BCMAに結合する機能および低下したRNA不均一性を保持する配列を含む、態様1～87および173のいずれかのポリヌクレオチド。

175. ヒンジ、 C_H2 、および C_H3 のうちの1つまたは複数、全部または一部分がIgG4またはIgG2に由来し、任意でヒトIgG4またはヒトIgG2に由来する、態様1～87、173および174のいずれかのポリヌクレオチド。

176. ヒンジ、 C_H2 および C_H3 がIgG4に由来する、態様1～87、173～175のいずれかのポリヌクレオチド。

177. ヒンジ、 C_H2 、および C_H3 のうちの1つまたは複数、キメラであり、IgG4およびIgG2に由来する配列を含む、態様1～87および173～176のいずれかのポリヌクレオチド。

178. スペーサーが、IgG4/2キメラヒンジ、またはヒトIgG4と比較して少なくとも1つのアミノ酸の置き換えを含む改変IgG4、IgG2/4キメラ C_H2 、およびIgG4 C_H3 領域を含む、態様177のポリヌクレオチド。

179. コードされるスペーサーが、SEQ ID NO: 649に記載される配列であるか、または該配列を含む、態様1～87および173～178のいずれかのポリヌクレオチド。

180. 抗原結合ドメインおよび/またはキメラ抗原受容体が、可溶性BCMAと比較して、膜結合型BCMAへの優先的な結合を示す、および/または膜結合型BCMAに対するより大きな結合親和性を示す、態様88～144のいずれかのキメラ抗原受容体。

181. 181のいずれかのキメラ抗原受容体。表面BCMAを発現している細胞に曝露した

10

20

30

40

50

後の、抗原結合ドメインおよびもしくはキメラ抗原受容体、またはコードされるキメラ抗原受容体の機能もしくは活性を示す測定値が、可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの存在下で低減もしくはブロックされないかまたは実質的に低減もしくはブロックされない、態様88~144のいずれかのキメラ抗原受容体。

182. 可溶性またはシェディングされた形態のBCMAの濃度または量が、対象者のまたは多発性骨髄腫患者の血清中または血液中または血漿中に存在する濃度または量に相当するか、あるいは、疾患または障害に関する患者集団における平均に相当するか、あるいは、同じアッセイにおいて参照抗BCMA組換え受容体、任意で参照抗BCMA CAR、を発現する細胞の前記結合または測定値を低減もしくはブロックするかまたは実質的に低減もしくはブロックする、可溶性またはシェディングされたBCMAの濃度または量に相当する、態様181のキメラ抗原受容体。

10

183. 導入遺伝子の転写された核酸の不均一性を決定する方法であって、

a) 少なくとも1つの5'および3'プライマー対を使用して、転写された核酸を増幅する工程であって、少なくとも1つの対が、転写された核酸の5'非翻訳領域(5'UTR)内の核酸配列に相補的な5'プライマーと、転写された核酸の3'非翻訳領域(3'UTR)内の核酸配列に相補的な3'プライマーとを含み、1種または複数種の増幅産物を生成する、工程；ならびに

b) 増幅産物を検出する工程であって、少なくとも1つの5'および3'プライマー対からの2種以上の増幅産物の存在が、増幅産物の不均一性を示す工程工程を含む、方法。

20

184. b) において検出される違いが、増幅された転写産物の異なる長さである、態様183の方法。

185. b) における違いが、増幅された転写産物のクロマトグラフィープロファイルの違いである、態様183の方法。

186. 増幅産物の違いが、アガロースゲル電気泳動、チップベースのキャピラリー電気泳動、超遠心分析、フィールドフロー分画、またはクロマトグラフィーによって決定される、態様183~185のいずれかの方法。

187. 5'プライマーが、転写された核酸のプロモーター領域から転写された配列に特異的である、態様183~186のいずれかの方法。

188. 転写された核酸が、ポリヌクレオチドのアミノ酸コード配列内の配列および/または転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域内の配列に特異的な3'プライマーを使用して増幅される、態様183~187のいずれかの方法。

30

189. 3'プライマーが、転写されたmRNA前駆体の3'非翻訳領域のポリアデニル化配列またはエンハンサー領域に特異的である、態様183~188のいずれかの方法。

190. 工程a)が、転写された核酸の5'非翻訳領域(5'UTR)内の核酸配列に相補的な5'プライマーおよび3'非翻訳領域(3'UTR)内の核酸配列に相補的な3'プライマーを含む単一の5'および3'プライマー対を使用して、単一増幅反応によって行われる、態様183~189のいずれかの方法。

191. 工程a)が、第1の5'および3'プライマー対、第2の5'および3'プライマー対、ならびに任意でさらなる5'および3'プライマー対を使用する並列または後続の増幅反応によって行われ：

40

第1の5'および3'プライマー対が、転写された核酸の5'UTR内の核酸配列に相補的な5'プライマーおよび転写された核酸の3'UTR内の核酸配列に相補的な3'プライマーを含み；

第2の5'および3'プライマー対が、その配列が核酸転写産物の翻訳される配列の一部分に相補的である5'プライマーおよびその配列が転写産物の3'UTR内の核酸配列に相補的である3'プライマーを含み；

任意のさらなる5'および3'プライマー対がそれぞれ、転写産物の翻訳される領域内の配列に相補的な配列を含む、

態様183~190のいずれかの方法。

192. 並列または後続の増幅反応が転写産物の重複部分を増幅する、態様191の方法。

50

193. 増幅産物が、約1.5キロベース、2キロベース、2.5キロベース、3キロベース、3.5キロベース、4キロベース、4.5キロベース、5キロベース、5.5キロベース、6キロベース、7キロベース、または8キロベースの長さであると予想される、態様183～192のいずれかの方法。

194. 不均一性を有するとして検出された転写された核酸が、1つまたは複数のスプライス部位除去の導入遺伝子候補として同定される、態様183～193のいずれかの方法。

195. 導入遺伝子候補の転写された核酸が、細胞における発現後に、少なくとも、5%もしくは約5%、10%もしくは約10%、15%もしくは約15%、20%もしくは約20%、25%もしくは約25%、30%もしくは約30%、40%もしくは約40%、45%もしくは約45%、50%もしくは約50%、55%もしくは約55%、60%もしくは約60%、65%もしくは約65%、70%もしくは約70%、75%もしくは約75%、またはそれより高い不均一性を示す、態様194の方法。

196. 発現する導入遺伝子転写産物の不均一性を低下させる方法であって、

a) 態様194または態様195の方法に従って、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を同定する工程；

b) 1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位を同定する工程；ならびに

c) b)で同定された1つまたは複数の同定されたスプライスドナー部位またはその近くで核酸配列を改変し、それによって改変ポリヌクレオチドを生成する、工程を含む、方法。

197. d) 工程a)と同様に、スプライス部位除去の導入遺伝子候補を評価する工程をさらに含む、態様196の方法。

198. e) 工程d)における転写産物の不均一性が、工程a)で決定された転写産物の不均一性と比較して低下するまで、工程b)～d)を繰り返すことをさらに含む、態様197の方法。

199. 1つまたは複数の潜在的なスプライスドナー部位および/またはスプライスアクセプター部位が、約または少なくとも約、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、または1.0のスプライシング事象のスコアまたはスプライシング事象の確率を示す、態様196～198のいずれかの方法。

200. スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位が独立に同定される、態様196～199のいずれかの方法。

201. スプライスアクセプター部位および/またはドナー部位が、標準的、非標準的、および/または隠れたスプライスアクセプター部位および/またはドナー部位である、態様196～200のいずれかの方法。

202. 導入遺伝子がキメラ抗原受容体またはキメラ抗原受容体の一部分である、態様196～201のいずれかの方法。

203. CARポリペプチドが、可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）を含む抗体断片、任意で単鎖抗体断片（scFv）、を含む抗原結合ドメイン；スペーサー領域；膜貫通領域；ならびに細胞内シグナル伝達領域を含む、態様202の方法。

204. 改変ポリヌクレオチドが、コードされるCARポリペプチドの抗原結合ドメインのコード配列内で改変されていない、態様202または態様203の方法。

205. 導入遺伝子がコードするアミノ酸配列が、ポリヌクレオチドの改変後に変化していない、態様196～204のいずれかの方法。

206. 改変ポリヌクレオチドから転写されたRNAが、細胞における非改変ポリヌクレオチドの発現後に、少なくとも70%もしくは約70%、75%もしくは約75%、80%もしくは約80%、85%もしくは約85%、90%もしくは約90%、または95%もしくは約95%の均一性を示す、態様196～205のいずれかの方法。

207. 細胞がヒト細胞である、態様183～206のいずれかの方法。

208. 細胞がT細胞である、態様183～207のいずれかの方法。

【実施例】

【0590】

10

20

30

40

50

IX. 実施例

以下の実施例は、例示目的のためにのみ含まれ、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0591】

実施例1：抗BCMA抗体（V_H鎖のみ）の生成および評価

軽鎖可変（V_L）領域の非存在下でさえもBCMAに特異的に結合する重鎖可変（V_H）領域を含む例示的な抗BCMA抗体を生成し、評価した。

【0592】

A. ライブラリー選抜および抗体生成

無細胞システムで提示される、dsDNAにコードされるHisタグ化ヒト正常ドナー抗体V_Hライブラリーのメンバーに対して行われる、一連の選抜工程を通して、いくつかのBCMA結合性V_H領域を生成した。V_Hライブラリーのメンバーを複数ラウンドのスクリーニングにかけて、免疫グロブリンFc領域に融合した可溶性ヒトBCMA（hBMCA-Fc）に特異的に結合するV_H領域を選択した。蛍光色素とコンジュゲートした抗HIS抗体を使用して、フローサイトメトリーによって、BCMAを発現しない親HEK293細胞株と比較してヒトBCMAを発現する組換えHEK293細胞株（hBCMA/HEK293細胞株）への結合について、および内在性BCMAを発現するヒト骨髓腫細胞株（H929細胞）への結合について、選択したhBCMA-Fcプール由来のV_H領域をスクリーニングした。この結果によって、hBCMA/HEK293細胞への、および程度は低いH929細胞への特異的結合を示すV_H領域クローンが同定された。

【0593】

BCMAを発現する細胞株への特異的結合を示すが、BCMA陰性対照細胞への特異的結合は示さない例示的V_Hクローンを配列決定し、さらなる特性評価のために精製した。クローンを精製してタイトレーションを行い、蛍光色素とコンジュゲートした抗HIS抗体を用いるフローサイトメトリーベースのアッセイを使用して、hBCMA/HEK293細胞に対するそれらの結合親和性（EC₅₀）を測定した。表E1は、ヒトV_H3由来フレームワーク領域を含む、例示的クローンの重鎖相補性決定領域3（CDR-H3）配列、および本研究において観察されたそれらそれぞれの結合親和性（EC₅₀）を列挙している。

【0594】

（表E1）代表的なV_HクローンのCDR3のアミノ酸配列

V _H クローン名	重鎖CDR3配列 (CDR-H3) ^a	CDR-H3配列 識別番号	EC ₅₀ (nM) ^b
V _H -1	VDGPPSFDI	SEQ ID NO:10	>100
V _H -2	WSAPTDY	SEQ ID NO:7	25
V _H -3	VDGDDAFDI	SEQ ID NO:279	>100
V _H -4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID NO:280	100
V _H -5	ENYDFWSWRYYYDMDV	SEQ ID NO:281	>100
V _H -6	VDGPPSYDI	SEQ ID NO:282	>100
V _H -7	GDWDDAFDI	SEQ ID NO:283	>100
V _H -8	VDGDYVDDY	SEQ ID NO:9	ND
V _H -9	VDGDYEDY	SEQ ID NO:284	>100
V _H -10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID NO:285	>100
V _H -11	VDGDDVFDI	SEQ ID NO:286	>100
V _H -12	VDGDAFDI	SEQ ID NO:287	100

^a Kabatのナンバリングによる。

^b NDは検出されなかったことを示す。

【0595】

実施例2：抗BCMA抗体（scFv）の生成および評価

単鎖抗体断片（scFv）としてフォーマットされた例示的な抗BCMA抗体を同定し、BCM

Aへの結合について評価した。

【0596】

A. ライブラリーの選抜およびscFv抗体の生成

無細胞システムで提示される、dsDNAによりコードされるヒト正常ドナー抗体ライブラリーに対して行われる様々な選抜を通して、例示的な抗BCMA scFv抗体を生成した。1つのアプローチでは、シャッフリングによって、実施例1に記載されているアプローチにおけるスクリーニングの第1ラウンドから濃縮されたV_H領域ライブラリーのメンバーを、ヒト正常ドナーV_Lライブラリーのメンバーと対にして、V_H-(G₄S)₃-V_LフォーマットでscFvライブラリーを生成した。親HEK293細胞と比較してBCMAを発現するHEK293細胞への特異的結合について選抜するというその後のラウンドにおいて、得られたscFvライブラリーを濃縮した。

10

【0597】

別のアプローチでは、正常ドナーからのヒトscFvライブラリーを、マウス抗BCMA参照scFv抗体（BCMA-C1、V_L-V_H scFv抗体、SEQ ID NO: 328；またはBCMA-C2、V_H-V_L scFv抗体、SEQ ID NO: 329のいずれか）を用いる競合的溶出の存在下または非存在下でのhBCMA-FcへのBCMA特異的結合についてスクリーニングすることによって、デノボ選抜を行った。少なくとも2ラウンドの選抜の後、scFv結合体を回収した。

【0598】

BCMAを発現していない対照細胞と比較した場合の、BCMAを発現するHEK293細胞に対する得られたscFvクローンの特異的結合を、インビトロ翻訳された粗製細胞可溶化物を用いて、または細菌によって生成された上清を用いて、フローサイトメトリーで評価した。BCMAに対して結合優先性を示す特定のscFvクローンをさらに解析した。

20

【0599】

フォワードおよびリバースプライマーを使用して、選抜したscFvクローンを配列決定し、さらなる特性評価のためにこれを精製した。表E2は、scFvのアミノ酸（aa）配列およびヌクレオチド（nt）配列に対応する配列識別子（SEQ ID NO）、ならびに対応する重鎖可変（V_H）または軽鎖可変（V_L）領域、CDR、およびフレームワーク領域（FR）のアミノ酸配列を列挙している。クローンBCMA-22について、生殖系列フレームワーク領域から受け継がれたことが観察された軽鎖CDR3の第1残基（システイン）をセリンと置き換えて、さらなるscFvを生成し、これをBCMA-23と命名した。表E2は、対照として、および後続の実施例に記載される競合研究において使用される、例示的なマウス抗BCMA参照抗体の配列も記載している。

30

【0600】

（表E2）例示的クローンに対する配列識別子（SEQ ID NO）

40

50

クローン 番号	重鎖			軽鎖			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR- L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA- 1	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (Kabat) 26, 37, 47 (Chothia) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCMA- 2	111	2, 5, 8 (Kabat) 13, 17, 8 (Chothia) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (Kabat) 27, 38, 48 (Chothia) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCMA- 3	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCMA- 4	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (Kabat) 29, 40, 50 (Chothia) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCMA- 5	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (Kabat) 30, 39, 51 (Chothia) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334
BCMA- 6	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (Kabat) 31, 41, 52 (Chothia) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335
BCMA- 7	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (Kabat) 32, 42, 53 (Chothia) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336
BCMA- 8	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (Kabat) 30, 39, 54 (Chothia) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCMA- 9	112	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (Kabat) 33, 43, 55 (Chothia) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCMA- 10	113	2, 5, 10 (Kabat) 14, 17, 10 (Chothia) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (Kabat) 34, 44, 56 (Chothia) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339

10

20

30

40

50

クローン 番号	重鎖			軽鎖			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR- L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-11	114	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (Kabat) 35, 45, 57 (Chothia) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	340
BCMA-12	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (Kabat) 36, 46, 58 (Chothia) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	341
BCMA-13	247	140, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (Kabat) 174, 179, 184 (Chothia) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	342
BCMA-14	248	141, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (Kabat) 174, 179, 185 (Chothia) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	343
BCMA-15	249	141, 145, 150 (Kabat) 158, 161, 150 (Chothia) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (Kabat) 174, 179, 186 (Chothia) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	344
BCMA-16	250	142, 146, 151 (Kabat) 159, 162, 151 (Chothia) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (Kabat) 174, 179, 187 (Chothia) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	345
BCMA-17	251	2, 5, 152 (Kabat) 13, 17, 152 (Chothia) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	346
BCMA-18	252	143, 147, 153 (Kabat) 158, 163, 153 (Chothia) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (Kabat) 174, 179, 189 (Chothia) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	347
BCMA-19	253	144, 148, 154 (Kabat) 160, 164, 54 (Chothia) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (Kabat) 176, 181, 190 (Chothia) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCMA-20	254	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCMA-21	255	2, 5, 156 (Kabat) 13, 17, 156 (Chothia) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (Kabat) 174, 179, 192 (Chothia) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCMA-22	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (Kabat) 178, 183, 193 (Chothia) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351
BCMA-23	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (Kabat) 178, 183, 194 (Chothia) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCMA-24	518	2, 6, 376 (Kabat) 13, 18, 376 (Chothia) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (Kabat) 30, 399, 415 (Chothia) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	
BCMA-25	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (Kabat) 380, 400, 416 (Chothia) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	716, 717
BCMA-26	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	718, 719
BCMA-27	520	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	

10

20

30

40

クローン 番号	重鎖			軽鎖			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR- L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-28	521	3, 372, 376 (Kabat) 15, 514, 376 (Chothia) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (Kabat) 381, 401, 417 (Chothia) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	
BCMA-29	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (Kabat) 382, 402, 418 (Chothia) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCMA-30	523	3, 6, 377 (Kabat) 12, 18, 377 (Chothia) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (Kabat) 383, 403, 419 (Chothia) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	
BCMA-31	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (Kabat) 384, 39, 54 (Chothia) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCMA-32	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (Kabat) 385, 180, 58 (Chothia) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCMA-33	525	2, 373, 152 (Kabat) 13, 515, 152 (Chothia) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCMA-34	526	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (Kabat) 386, 404, 420 (Chothia) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	
BCMA-35	527	2, 5, 378 (Kabat) 13, 17, 378 (Chothia) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCMA-36	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (Kabat) 387, 405, 422 (Chothia) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCMA-37	529	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (Kabat) 388, 406, 423 (Chothia) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	
BCMA-38	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (Kabat) 388, 407, 424 (Chothia) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	
BCMA-39	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (Kabat) 389, 408, 425 (Chothia) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCMA-40	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (Kabat) 390, 183, 193 (Chothia) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	
BCMA-41	530	2, 374, 9 (Kabat) 13, 516, 9 (Chothia) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (Kabat) 391, 409, 426 (Chothia) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	584
BCMA-42	531	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (Kabat) 392, 40, 427 (Chothia) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCMA-44	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (Kabat) 394, 39, 429 (Chothia) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	
BCMA-45	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (Kabat) 395, 411, 430 (Chothia) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	

10

20

30

40

50

クローン 番号	重鎖			軽鎖			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR- L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-46	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCMA-47	533	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (Kabat) 396, 412, 431 (Chothia) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	
BCMA-48	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (Kabat) 396, 412, 58 (Chothia) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	
BCMA-49	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (Kabat) 397, 413, 432 (Chothia) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	
BCMA-51	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (Kabat) 398, 414, 433 (Chothia) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	

【0601】

以下の例示的クローンを精製してタイトレーションを行い、hBMCAに対するそれらの結合親和性（EC₅₀）を試験した：BCMA-1、BCMA-2、BCMA-3、BCMA-4、BCMA-5、BCMA-6、BCMA-7、BCMA-8、BCMA-9、BCMA-10、BCMA-11、BCMA-12、BCMA-13、BCMA-14、BCMA-14、BCMA-15、BCMA-16、BCMA-17、BCMA-18、BCMA-19、BCMA-20、BCMA-21、BCMA-22、BCMA-23、BCMA-24、BCMA-25、BCMA-26、BCMA-27、BCMA-28、およびBCMA-29。WO2016090327に記載されている抗体のV_HおよびV_L配列を含むscFv、ならびにWO2010104949に記載されているBCMA抗体のV_HおよびV_L配列を含むscFvなどの他の抗BCMA scFv抗体も評価した（表E3を参照されたい）。

【0602】

（表E3）例示的な抗BCMA抗体に対する配列識別子（SEQ ID NO）

10

20

30

40

50

クローン 番号	重鎖			軽鎖			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA- 52	609	507, 513, 517 (Kabat) 532, 551, 517 (Chothia) 577, 587, 517 (AbM) 604, 605, 606		610	589, 590, 591 (Kabat) 589, 590, 591 (Chothia) 589, 590, 591 (AbM) 607, 608, 591		442	647, 440
BCMA- 55	617	593, 594, 595 (Kabat) 596, 597, 595 (Chothia) 598, 599, 595 (AbM) 611, 612, 613		618	601, 602, 603 (Kabat) 601, 602, 603 (Chothia) 601, 602, 603 (AbM) 614, 615, 603		478	648, 460
BCMA- C1, V _H - V _L	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCMA- C1, V _L - V _H	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCMA- C2, V _H - V _L	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	
BCMA- C2, V _L - V _H	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

【0603】

実施例3：BCMAに対するキメラ抗原受容体(CAR)および抗BCMA CARを発現する細胞の生成

それぞれヒト抗BCMA scFv抗原結合ドメインを含む例示的キメラ抗原受容体(CAR)をコードするポリヌクレオチドを生成した。ヒト抗BCMA scFvの中には、実施例2に記載されているものがあつた。また、生成したCARの中には、WO2016090327に記載されている抗体のV_HおよびV_L配列を含むscFvを含むCARがあつた。WO2010104949に記載されているBCMA抗体のV_HおよびV_L配列を有するscFvを含む抗BCMA CARも生成した。scFvのいくつかの場合には、V_HがV_Lに対してアミノ末端側にあり、いくつかの場合には、V_LがV_Hに対してアミノ末端側にあつた。生成したCARのscFv領域を表E4に示している。

【0604】

具体的には、例示的ポリヌクレオチドCARコンストラクトは、ヒトIgGκシグナル伝達配列 (SEQ ID NO: 620をコードするSEQ ID NO: 619) ; ヒト抗BCMA scFv (SEQ ID NO: 128~130、132、133、136、137、269、273~277、442、478、および558~563) ; スペーサー (例えば、改変IgG4-ヒンジC_H2-C_H3を含むスペーサー (SEQ ID NO: 649をコードするSEQ ID NO: 621) (このスペーサーは、場合によっては「LS」と称され得る)、あるいはいくつかの場合には、より短いスペーサー (これは「SS」と称され得る)、例えばIgGヒンジ領域に由来するもの、例えばIgG4由来ヒンジ領域もしくはその改変形態に由来するもの、またはCD28細胞外ドメインに由来するもの) ; ヒトCD28膜貫通ドメイン; ヒト4-1BB由来の細胞内共シグナル伝達配列; およびヒトCD3ζ由来の細胞内シグナル伝達ドメイン、をコードする核酸を含有していた。例示的スペーサーとしては、IgG4ヒンジ領域に由来するもの (例えばSEQ ID NO: 364によってコードされるもの、および/またはSEQ ID NO: 363のアミノ酸配列を含むものなど)、ならびにCD28外部ドメイン由来のスペーサー、例えばSEQ ID NO: 629の配列によってコードされるもの、またはSEQ ID NO: 630のアミノ酸配列を有するものなどが挙げられる。

【0605】

ヒトIgGκシグナル配列 (SEQ ID NO: 620をコードするSEQ ID NO: 619)、マウス抗BCMA scFv (SEQ ID NO: 328 (BCMA-C1; V_L-V_H)、329 (BCMA-C2; V_H-V_L)、585 (BCMA-C1; V_H-V_L)、または586 (BCMA-C2; V_L-V_H))、スパーサー (SEQ ID NO: 649をコードするSEQ ID NO: 621)、ヒトCD28膜貫通ドメイン、ヒト4-1BB由来の細胞内シグナル伝達配列、およびCD3ζ由来の細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸を含む、別のCARコンストラクトをコードするポリヌクレオチドも生成した。

【0606】

(表E4) 例示的なV_H-V_L scFvクローンの配列 (SEQ ID NO)

コンストラクト	重鎖可変 (V _H) 領域	軽鎖可変 (V _L) 領域	VH-VL 又は VL-VH scFv	
	アミノ酸	アミノ酸	ヌクレオチド	アミノ酸
BCMA-1	110	116	330	128
BCMA-2	111	117	331	129
BCMA-3	110	118	332	130
BCMA-5	110	120	334	132
BCMA-6	110	121	335	133
BCMA-9	112	124	338	136
BCMA-10	113	125	339	137
BCMA-14	248	258	343	269
BCMA-18	252	262	347	273
BCMA-19	253	263	348	274
BCMA-20	254	264	349	275
BCMA-21	255	265	350	276
BCMA-22	256	266	351	277
BCMA-23	256	267	352	278
BCMA-24	518	534		558
BCMA-25	519	535		559
BCMA-26	115	536		560
BCMA-27	520	264		561
BCMA-28	521	537		562
BCMA-29	522	538		563
BCMA-52	609	610	647	442
BCMA-55	617	618	648	478
BCMA-C1, VH-VL	324	326		585
BCMA-C1, VL-VH	324	326		328
BCMA-C2, VH-VL	325	327		329
BCMA-C2, VL-VH	325	327		586

【0607】

そのようなCARをコードするcDNAクローンを、その後に短縮型の受容体をコードする配列が続く下流のリボソームスキップエレメント (例えば、SEQ ID NO: 654をコードする、T2Aをコードする配列SEQ ID NO: 686または687) に連結し、これをレンチウイルス発現ベクターにクローニングした。

【0608】

抗BCMA CAR発現T細胞を生成するために、ヒトドナー対象者由来の白血球アフェレーシス試料からの免疫親和性ベースの濃縮によって、T細胞を単離した。単離したT細胞を活性化し、抗BCMA CARをコードするそれぞれのポリヌクレオチドを含むレンチウイルスベクターでこのT細胞を形質導入した。形質導入および増殖の後、CD4+およびCD8+T細胞を、短縮型受容体に特異的な抗体で、および蛍光標識された組換えヒトBCMAで染色し、フローサイトメトリーによって解析し、細胞の形質導入および抗BCMA CARの発現を確認した。

【0609】

実施例4：潜在的なRNA不均一性の評価および改変

実施例3に記載されている例示的な抗BCMA CARで形質導入した細胞からのRNAの不均一性を、例示的CAR転写産物の5'UTRおよび3'UTRの下流のプロモーターおよびWPREに特異的なプライマーを使用した逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）の後にアガロースゲル電気泳動を行うことによって、解析した。改変IgG C_H2-C_H3-ヒンジ領域を含む例示的スペーサーを含む様々な抗BCMA CARコンストラクト（BCMA-LS CAR）について、RNA不均一性を示す複数のバンドが観察された（図1A）。より短いスペーサー（例えば、ヒトCD28細胞外領域の一部を含むもの）を含有する例示的CARの場合はRNA不均一性がより低いことが観察された（例えば、BCMA-52-SS CARを参照されたい）。

10

【0610】

様々なBCMA-LS CARをコードするヌクレオチド配列について、潜在的なスプライス部位の評価を行い、潜在的な予測されるスプライス部位の除去を含む伝統的な方法での改変を行った。潜在的な隠れたスプライス部位の存在を評価するために、改変前の配列（出発配列）および改変後の配列（最適化配列）を解析にかけた。スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位を独立に評価した。コンストラクトの様々な領域の出発配列の例示的なスプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位を（例えば、プロモーター領域および長いスペーサー領域において）同定した。スプライス部位スコアが0.7（70%）を上回る例示的なスプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位、例えば、それぞれSEQ ID NO: 693（スプライス部位スコアが0.96）および708（スプライス部位スコアが0.97）に記載されるドナー部位を、最初のコドン最適化の後に長いスペーサー領域内で同定した。望まれないスプライス部位の可能性を低減させるために、最初のコドン最適化（例えば、例示的な最初のコドン最適化スペーサー配列について、SEQ ID NO: 855を参照されたい）を行った後に、>0.7（>70%）のスプライス部位スコアで評価した領域内にさらなる改変を含む改変コンストラクトを生成した。コドン最適化/スプライス部位排除の後にさらに改変されたそのような領域には、より長いスペーサー領域配列内のものがあり、例えば、スプライスドナー部位およびスプライスアクセプター部位の最終的な最適化スプライス部位排除（O/SSE）配列は、それぞれSEQ ID NO: 662および672に記載されている。

20

【0611】

上記のように、改変配列を構築し、RNA不均一性について試験した。電気泳動によって、RNA不均一性の低下が確認された。スプライス部位排除前後のBCMA-CARコンストラクトの解析によって、低下したRNA不均一性が示された（図1B）。長いスペーサー領域の改変を含む例示的なO/SSE CARコンストラクト、例えば、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-25-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、およびBCMA-55-LS-O/SSE CARが生成された。

30

【0612】

実施例5：初代T細胞におけるCARの発現および機能の評価

実施例3に記載されている出発配列および最適化配列をそれぞれ有する抗BCMA CARをコードするポリヌクレオチドを含むレンチウイルスコンストラクトをT細胞に形質導入し、フローサイトメトリーによって、形質導入（代替マーカーの発現に基づく）について、および組換えBCMA-Fc融合タンパク質への結合に基づいてCAR発現について、形質導入した細胞を解析した。最適化配列であるBCMA-52-LS-O/SSE CARおよびBCMA-55-LS-O/SSE CARを使用して形質導入されたCD4+およびCD8+T細胞は、出発（非SSE）配列を有するポリヌクレオチドを介して同じ対応するCARを発現するように形質導入された細胞と比較して、より高い割合で、抗BCMA CARを表面上で発現した。代表的なデータを図2および以下の表E5に示す。

40

【0613】

（表E5）抗BCMA CARを発現するCD4+およびCD8+T細胞の割合（%）

50

	BCMA-25	BCMA-25-O/SSE	BCMA-52	BCMA-52-O/SSE	BCMA-55	BCMA-55-O/SSE
CD4+ T細胞	17.9	64.9	36.4	69.6	44.1	50.2
CD8+ T細胞	17.7	61.7	31.8	62.4	36.5	43.4

【0614】

CARコンストラクトであるBCMA-23-LS CAR、BCMA 26-LS CAR、BCMA 55-LS CAR、およびBCMA 55-LS-O/SSE CARをコードするレンチウイルスベクターを含む様々な量のウイルス調製物を使用して、500,000個のドナー由来初代ヒトT細胞を形質導入し、形質導入効率を比較した。T細胞の形質導入率(%)は、出発配列(図3、三角形)と比較して、最適化配列(図3、丸)による形質導入後に増加した。

10

【0615】

実施例6: BCMA-52 scFvおよびBCMA-55 scFvの特性評価

A. 組織の免疫組織化学染色

免疫組織化学検査によって、様々なレベルのBCMAを発現する細胞および組織を、例示的な抗BCMA抗体の結合について評価した。マウスIgG1 Fc領域ペプチドに融合した例示的なヒトBCMA標的化CARの結合ドメイン(scFv)の、細胞および組織への結合を、免疫組織化学検査によって評価した。

【0616】

20

B. 結合キネティクスの評価

BCMA-55由来のscFv結合ドメイン、改変IgG由来の C_{H2} - C_{H3} -ヒンジスパーサー、CD28膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBおよびCD3 ζ 細胞内ドメインを有するCARを、ジャーカーカットT細胞株において発現させた。結合平衡除外法(kinetics exclusion assay)を使用して、組換えヒトBCMA-hFc(rhBCMA hFc)に対するCARによる結合のキネティクスを評価した。Biacoreベースのアッセイを使用して、組換えヒトBCMA融合タンパク質に対する、CARのscFv部分を含むFc融合タンパク質(scFv-Fc)の結合の親和性も評価した。これらの研究では、CARおよびscFv-Fc融合体による結合についての K_D は、それぞれ、およそ1nMおよび10nMであることが観察された。

【0617】

30

さらなる実験では、BCMA-55由来のscFv結合ドメインを有するCARをコードするポリヌクレオチドでジャーカーカット細胞を形質導入し、約 2×10^6 の密度まで培養した。細胞を収集し、4°Cで15分間、1500gでスピンドウした。細胞ペレットを洗浄し、細胞を再懸濁し、20nMまたは1nMのビオチン化rhBCMA hFc(本アッセイでは、定常結合パートナー(CBP)とも称される)中に段階希釈した。平衡化の後、細胞をスピンドウし、KinExa結合平衡除外解析(kinetic exclusion analysis)のために上清を収集した。手短に言えば、rhBCMA hFcを含む平衡化したBCMA-55-LS CAR O/SSE発現ジャーカーカット細胞からの上清を、ストレプトアビジンビーズフローセル上に流して、遊離ビオチン化rhBCMA hFcを捕捉した。次いで、蛍光標識された二次抗hBCMA抗体を使用してrhBCMAを検出した。検出されたrhBCMA hFcの吸光度を各試料について記録し、各希釈液の細胞数に対してプロットした(Darling (2004) Assay Drug. Dev., 2:647-657)。本研究では、本アッセイにおけるrhBCMA hFcに結合するBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現細胞の相互作用についての K_D は約1.46nMであると決定され、発現レベル(EL)は、CAR発現ジャーカーカット細胞あたり約146,500個のCARであると決定された。

40

【0618】

C. BCMA-55 scFv-Fcの選択性

膜プロテオームアレイ(MPA)アッセイを使用して、BCMA-55由来の結合ドメインの結合特異性をscFv-Fc融合タンパク質を使用して評価した。Retrogenix(商標)プラットフォームを使用して、ヒト細胞外プロテオームの85%より多くに相当する4400種より多くのユニークなヒト細胞外タンパク質および蛍光タンパク質を発現するHEK293細胞とBC

50

MA-55-Fcとの相互作用を評価した。トランスフェクションを検証するために蛍光タンパク質を検出し、陽性対照としてCD86をスクリーニングするために、マッチさせたFcを含むCTLA4-Fc (0.2 µg/mLで試験した) も使用した。最初のスクリーニングは、全タンパク質パネルに対する、BCMA-55-scFvに関するscFv結合アッセイを含んでいた。次いで、フォローアップ確認スクリーニングを行い、BCMA-55-Fcと、最初のスクリーニングで同定した潜在的ヒットのサブセットとの相互作用を再試験した。BCMAは、本アッセイにおいて唯一の強い特異的なヒットとして同定され、この結合ドメインは他の細胞外タンパク質よりもBCMAに対して非常に選択的であるという結論と矛盾がない。多少の低レベルのシグナルがカテプシンG (CTSG) に対して観察されたが、機能活性を与えないことが観察された (実施例16を参照されたい)。

10

【0619】

実施例7：様々な抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)を発現するように改変されたT細胞のインビトロでの機能評価

様々な例示的な抗BCMA CARを発現する遺伝子改変されたヒトT細胞を、BCMAを発現する標的細胞との共培養後にインビトロで評価した。BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-55-LS-O/SSE CARでT細胞を形質導入した。陽性対照としての参照抗BCMA CAR発現細胞または陰性対照としてのモック処理細胞と応答を比較した。

【0620】

A. 標的細胞に対する細胞溶解活性

20

BCMAを発現する標的細胞を、5:1、2.5:1、1.25:1、および、0.65:1のエフェクター対標的 (E:T) 比で、BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、または参照抗BCMA CARを発現するT細胞と共にインキュベートした。対照として、CARを発現しないT細胞 (モック対照) と共に標的細胞をインキュベートした。具体的には、BCMAを形質導入したK562細胞 (K562/BCMA、BCMA^高) またはRPMI8226細胞 (BCMA^低ヒト多発性骨髄腫細胞株) を溶解の標的として使用した。顕微鏡による標的細胞の追跡を可能にするために、標的細胞をNucLight Red (NLR) で標識した。(IncuCyte (登録商標) 生細胞解析システム、Essen Bioscienceを使用して) 赤色蛍光シグナルで確認される生存標的細胞の消失を24~72時間にわたって測定することによって、細胞溶解活性を評価した。溶解率 (溶解%) は、モック処理T細胞と共にインキュベートした標的細胞で生じる溶解に対して正規化した。図4Aに示すように、抗BCMA CAR発現T細胞は、BCMA+細胞に対して抗原特異的細胞溶解活性を示した。細胞溶解の規模は、特定の細胞株およびCARによって異なった。

30

【0621】

別の実験では、3:1のE:T比でRPMI 8226標的細胞を用いて細胞溶解活性を試験した。図4Bに示すように、BCMA-52-LS-およびBCMA-55-LS-CAR発現細胞は、CARを発現しないモック処理細胞による溶解に対して正規化した場合、およそ70%の溶解を示したが、参照抗BCMA抗体結合ドメインを含むCARを発現する細胞は、およそ50%の溶解を示した。したがって、この結果によって、BCMA-52-またはBCMA-55-CARを発現するように改変された細胞の細胞溶解活性は、参照結合ドメイン含有CARのものと同様であるか、それよりも高いことが示された。

40

【0622】

改変されたT細胞の細胞溶解活性を非改変CARコンストラクトまたは最適化CARコンストラクトによってコードされる同じCARと比較するために、非改変ポリヌクレオチドコンストラクト (BCMA-52-LS CARおよびBCMA-55-LS CAR) または最適化ポリヌクレオチドコンストラクト (BCMA-52-LS-O/SSE CARおよびBCMA-55-LS-O/SSE CAR) のいずれかを含むウイルスベクターを使用して、抗BCMA CARを発現するようにT細胞を改変した。改変細胞の細胞溶解活性は、実質的に上記のようにアッセイした。CAR発現T細胞を、3:1のE:T比で、標的細胞、すなわち、K562-BCMA、RPMI 8226、MM1.S細胞 (BCMA^中ヒト多発性骨髄腫細胞株)、またはOPM2細胞 (BCMA^中ヒト多発性骨髄腫細胞株)

50

標的細胞と共にインキュベートした。図4Cおよび図4Dに示すように、CO/SSE CARコンストラクトで形質導入したCAR発現細胞は、対応する非改変コンストラクトで形質導入した細胞と比較して、より大きな細胞溶解活性を示した。

【0623】

B. サイトカイン放出

様々な抗BCMA CAR発現細胞を抗原発現標的細胞とインキュベーションした後に、サイトカイン放出を評価した。

【0624】

BCMAを発現する標的細胞であるK562/BCMAまたはRPMI8226細胞を、5:1、2.5:1、1.25:1、または0.6:1のE:T比で、BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、または参照結合ドメインを含む抗BCMA CARを発現するT細胞と共にインキュベートした。対照として、CARを発現しないT細胞（モック対照）と共に標的細胞をインキュベートした。共培養細胞を約24時間インキュベートし、次いで、マルチプレックスサイトカインイムノアッセイを使用してIFN- γ 、TNF- α 、およびIL-2を測定するために、上清を集めた。図5Aに示すように、試験した抗BCMA CAR発現T細胞は、抗原刺激後にサイトカインを生成した。

【0625】

非改変CARコンストラクトまたは最適化CARコンストラクトによってコードされる同じCARを有する改変T細胞の抗原依存的サイトカイン生成を評価するために、非改変ポリヌクレオチドコンストラクト（BCMA-52-LS CARおよびBCMA-55-LS CAR）または最適化ポリヌクレオチドコンストラクト（BCMA-52-LS-O/SSE CARおよびBCMA-55-LS-O/SSE CAR）のいずれかを含むウイルスベクターを使用して、抗BCMA CARを発現するようにT細胞を改変した。CAR発現T細胞を、3:1、1.5:1、0.75:1、および0.375:1のE:T比で、標的細胞、すなわち、K562/BCMA、RPMI8226細胞、MM1S（BCMA中ヒト多発性骨髄腫細胞株）、またはOPM2細胞（BCMA中ヒト多発性骨髄腫細胞株）標的細胞のいずれかと共にインキュベートした。上記のように、サイトカインIFN- γ 、TNF- α 、およびIL-2の生成を評価した。図5Bに示すように、O/SSE最適化コンストラクトを使用して形質導入したCAR発現細胞は、対応する非改変（出発）コンストラクトで形質導入した細胞と比較して、より高いサイトカイン生成を示すことが観察された。

【0626】

C. その表面に異なるレベルの抗原を発現する標的に応答した、細胞溶解活性、サイトカイン放出、および増殖

異なるレベルのBCMAを発現するBCMA発現細胞とのBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞のインキュベーション後に、細胞溶解活性、サイトカイン放出、および増殖を評価した。すべての活性を、可溶性BCMAの存在下または非存在下で評価した。

【0627】

2人のヒトドナー（D#1およびD#2）から収集した1:1の比のCD4+およびCD8+初代T細胞をCD3/CD28ビーズで刺激し、レンチウイルスベクターで形質導入して、BMCA-55 CARを安定的に発現させた。形質導入した細胞を、1:3、1:1、または3:1のE:T比で、BCMAを発現する標的細胞の存在下で培養した。対照として使用するために、同じドナーからのモック処理T細胞も標的細胞と混合した。BCMA+標的細胞である、Daudi、RPMI-8226、およびK562-BCMA細胞は、異なるレベルの表面BCMA抗原密度（抗原密度：Daudi（ <1000 BCMA分子/細胞） $<$ RPMI-8226 $<$ K562-BCMA）を示し、これらを、T細胞とのインキュベーションより前に、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）で染色した。BCMAを発現せず、セルトレースバイオレット（CTV）で染色された、等しい数の陰性標的細胞も、T細胞およびBCMA+標的細胞を含む培養物中に含めた。24時間のインキュベーション後、残存BCMA+標的細胞と残存BCMA-標的細胞をフローサイトメトリーによって測定し、細胞毒性を示す標的細胞溶解の程度を評価した。

【0628】

BCMA-55-LS-O/SSE CAR T細胞は、標的細胞と培養した場合、BCMA発現レベルにか

かわらず同様の細胞溶解活性を示した（図6）。さらに、1細胞あたり100,000個を超える分子を発現する標的細胞（NCI-H929）について同様の結果が観察された。モック処理T細胞は、BCMA+標的細胞株のいずれに対しても活性を示さなかった。BCMA発現について陰性の標的細胞は、試験したいずれのドナーからのBCMA-55-LS-O/SSE CAR T細胞によっても溶解されなかった（データ非表示）。

【0629】

インキュベーション後の上清を、蓄積したIFN- γ 、TNF- α 、およびIL-2サイトカインについて解析した。データは、BCMA-55-LS-O/SSE CAR T細胞が、BCMAを発現する標的細胞との結合後に広範なサイトカインを放出したという結論と矛盾がなく、サイトカイン放出のレベルは、抗原レベルの増加と概ね対応していた（すなわち、Daudi<RPMI 8226<K562-BCMA）。IFN- γ の結果を図7に示し、TNF- α およびIL-2についても同様のデータが観察された（データ非表示）。BCMA-55-LS CAR O/SSE T細胞は、BCMA陰性標的に応答したサイトカイン放出を示さず、かつ、いかなる標的細胞も存在しない状態でのサイトカイン発現も示さず、このことは、BCMA+標的細胞に対する特異性と、持続性シグナル伝達の欠如とを示している。

【0630】

可溶性BCMAの存在下と非存在下におけるBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞の活性を評価した。BCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞を、RPMI-8226腫瘍細胞と、組換えBCMA-Fc、またはNCI-H929多発性骨髄腫細胞（BCMA分泌細胞株。上清は可溶性BCMAを含む）に由来する細胞培養上清と共に共培養した。腫瘍細胞の溶解もサイトカイン生成も、どの濃度（1000ng/mLまで）のNCI-H929由来の可溶性BCMAによっても影響を受けることは観察されなかった。腫瘍細胞の溶解およびサイトカイン生成の両方とも、同様に高い生理的レベルの組換えBCMAで最小限に低下しただけであった。

【0631】

BCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞およびモック処理T細胞において、BCMAに応答した増殖を測定した。形質導入T細胞をセルトレースバイオレット（CTV）で標識し、1:1のエフェクター対標的（E:T）比でのBCMA陽性標的細胞、BCMA陰性標的細胞の存在下で、または細胞の非存在下で、72時間培養した。フローサイトメトリーによって増殖を測定した。T細胞（CD4+およびCD8+T細胞）の増殖は、BCMA陽性標的細胞とのインキュベーションに応答して、BCMA-55-LS-O/SSE CAR発現T細胞についてのみ観察された。

【0632】

D. 健康なドナーおよび骨髄腫患者から収集した形質導入T細胞

BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変された、多発性骨髄腫患者から収集したT細胞を、BCMA+およびBCMA-K562標的細胞との24時間のインキュベーション後に、健康なヒトドナーに由来するものと比較した。陰性対照として、CARを発現しないT細胞も評価した。多発性骨髄腫患者に由来するCAR T細胞は、健康なヒトドナーに由来するCARを発現する細胞と比較して、同様の発現、増殖、および抗原特異的活性を示した。

【0633】

実施例8：異なるスペーサーを有する抗BCMA CAR

コードされるCARポリペプチドのscFvと膜貫通部の間に異なるスペーサー領域を含む、抗BCMA CARをコードするポリヌクレオチドコンストラクトを生成した。具体的には、以下を含むCARを生成した：(1)IgGヒンジ領域に由来するスペーサー（例えば、BCMA-5-SS、BCMA-9-SS、BCMA-18-SS、BCMA-23-SS、BCMA-25-SS、BCMA-26-SS、BCMA-52-SS、BCMA-55-SS、および参照1(VH/VL)-SSなど）；または(2)CD28の外部ドメインに由来する短いスペーサー（例えば、BCMA-52-SCD28およびBCMA-55-SCD28）。そのようなスペーサーを含有するCARを発現するT細胞を、実施例3に記載されているスペーサーを含む例示的CARをコードするポリヌクレオチドコンストラクト（例えば、BCMA-1-LS、BCMA-5-LS、BCMA-9-LS、BCMA-18-LS、BCMA-23-LS、BCMA-25-LS、BCMA-26-LS、BCMA-27-LS、BCMA-52-LS、BCMA-55-LS、および参照1(VH/VL)-LS）で形質導入したT細胞と比較した。

【0634】

1.25:1および0.65:1のエフェクター対標的 (E:T) 比でCAR発現T細胞と共に培養したOPM2ヒト多発性骨髄腫標的細胞の溶解をモニタリングすることによって、CAR発現細胞を細胞溶解活性について評価した。CARを発現しない細胞 (モック) を陰性対照として使用した。実施例7に記載されているように細胞溶解活性を評価した。評価したCAR発現細胞のほとんどにおいて、 C_{H2} - C_{H3} -ヒンジスペーサーを含むCARを発現するように改変された細胞の方が、より短いスペーサーを含むCARを用いて改変された細胞と比較して、標的細胞の溶解が大きかった (図8)。

【0635】

実施例9: 抗BCMA CAR活性のブロック活性に対する薬剤の評価

BCMAを発現する標的細胞および可溶性BCMAまたは他のタンパク質とのインキュベーション後に、抗BCMA CAR発現細胞の機能を評価した。実質的に実施例7に記載されているように、細胞溶解活性およびサイトカイン生成を評価した。

【0636】

A. 細胞溶解活性

1. 可溶性組換えBCMA(rBCMA)-OPM2標的細胞

抗BCMA CAR発現T細胞である、BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、または参照結合ドメイン含有CARを、0、0.3、3、30、または300ng/mLの可溶性BCMA-Fcの存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。図9Aに示すように、参照結合ドメイン含有CARまたはBCMA-52-LS CARを発現するT細胞の細胞溶解活性は、3ng/mL以上のBCMA-Fcの存在下で実質的に低減したが、BCMA-55-LS CARを発現する細胞の細胞溶解活性は、300ng/mLまでのBCMA-Fcの存在によってブロックされなかった。

【0637】

別の実験では、抗BCMA CAR発現T細胞 (BCMA-1-LS CAR、BCMA-9-LS CAR、BCMA-23-LS CAR、BCMA-25-LS CAR、BCMA-26-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、および参照1(VH/VL)-LS CAR) を、0、7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500、および1000ng/mLの濃度の可溶性BCMA-Fcの存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。図9Bに示すように、BCMA-55-CARを発現する細胞の細胞溶解活性は、試験したいずれの濃度のBCMA-Fcの存在によってもブロックされなかったが、他の抗BCMA CARを発現する細胞の活性は、様々な濃度のBCMA-Fcの存在によって様々な程度にブロックされた。

【0638】

2. 多発性骨髄腫細胞株(H929)の上清 - OPM2標的細胞

最適化されてスプライス部位が排除された (O/SSE) 抗BCMA CAR発現T細胞である、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、または参照結合ドメイン含有CARを、H929多発性骨髄腫細胞株からの0、111、333、および1000ng/mLの培養上清の存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。H929の上清からの可溶性BCMAの濃度はELISAによって定量化した。図10Aに示すように、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、または参照CARを発現する細胞の細胞溶解活性は、H929の上清の存在によってブロックされなかった。

【0639】

3. 可溶性組換えBCMA(rBCMA)およびH929の上清 - RPMI-8226標的細胞

さらなる研究では、最適化されてスプライス部位が排除された (O/SSE) BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するT細胞を、H929多発性骨髄腫細胞株由来培養上清からの0、111、333、および1000ng/mLの可溶性BCMA (可溶性BCMAはELISAによって定量化した)、またはBCMA-Fcの存在下で、3:1のE:T比で、RPMI-8226腫瘍標的細胞と共にインキュベートした。BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、または参照CARを発現する細胞の細胞溶解活性は、H929の上清の存在によってブロックされなかった。

【0640】

4. B細胞活性化因子(BAFF)

最適化されてスプライス部位が排除された(O/SSE)、抗BCMA CAR発現T細胞、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、または参照CARを、BCMAのリガンドである、0、1、10、100、および1000ng/mLの組換えB細胞活性化因子(BAFF)の存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。図10Bに示すように、BCMA-52-LS-O/SSE CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、または参照CARを発現するT細胞の細胞溶解活性は、BAFFの存在によってブロックされなかった。

【0641】

B. サイトカイン放出

1. BCMA-Fc

抗BCMA CAR発現T細胞である、BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、または参照-LS CARを、0、111、333、および1000ng/mLの可溶性BCMA-Fcの存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。CARを発現しないT細胞(モック)も評価した。上清におけるIFN- γ 、TNF- α 、およびIL-2のサイトカイン蓄積を評価した。図11Aに示すように、参照CARまたはBCMA-52-CARを発現するT細胞を含む培養物におけるサイトカイン蓄積は、111ng/mL以上のBCMA-Fcの存在下で実質的に低減したが、BCMA-55-CARを発現するT細胞を含む培養物におけるサイトカイン蓄積の低減は、試験したすべての濃度の可溶性BCMA-Fcの存在下で、より少ないことが観察された。

【0642】

2. 多発性骨髄腫細胞株(H929)の上清

抗BCMA CAR発現T細胞である、BCMA-52-LS CAR、BCMA-55-LS CAR、または参照-LS CARを、多発性骨髄腫細胞株H929からの0、111、333、および1000ng/mLの培養上清の存在下で、5:1のE:T比で、OPM2標的細胞と共にインキュベートした。BCMA-52-CAR、BCMA-55-CAR、または参照CARを発現するT細胞を含む培養におけるサイトカイン蓄積は、H929の上清の存在によってブロックされなかった(図11B)。

【0643】

実施例10：動物モデルにおけるインビボでの養子移植後の、抗BCMA CAR発現T細胞の抗腫瘍効果

OPM2ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデル(同所性骨髄モデル)およびRPMI 8226ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデル(皮下埋込モデル)を含めた腫瘍担持動物モデルにおいて、細胞の養子移植後に腫瘍をモニタリングすることによって、例示的な改変された抗BCMA CAR発現初代ヒトT細胞の抗腫瘍効果を評価した。

【0644】

A. OPM2(同所性/骨髄)モデル

ホタルルシフェラーゼでトランスフェクトされた 2×10^6 個のOPM2(多発性骨髄腫)細胞(OPM2-ffluc)を、NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG)マウスに静脈内(i.v.)注射した。腫瘍移植後14日目に、最適化されてスプライス部位が排除された(O/SSE)、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現する抗BCMA CAR T細胞の単回静脈内(i.v.)注射をマウスに与えた。抗BCMA CAR発現T細胞は、マウスあたり 1×10^6 個(低用量、n=8)または 3×10^6 (高用量、n=8)個のCAR発現T細胞のいずれかの用量で投与し、2人の異なるドナーに由来するCAR発現T細胞について各条件を繰り返した。対照として、CARを発現しない細胞(モック、n=8)をマウスに投与したか、またはマウスを処理しなかった(n=3)。生存および腫瘍量を90日間にわたって評価した。

【0645】

養子移植したCAR発現(CAR-T)細胞の抗腫瘍活性を、研究の期間にわたって、CAR-T細胞の投与後3~6日毎に、生物発光イメージングによってモニタリングした。生物発光イメージングのために、PBSに再懸濁したルシフェリン基質(CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA)(15 μ g/g体重)の腹腔内(i.p.)注射をマウスに与えた。本質的にWO2015/095895に記載されているようにマウスに麻酔をかけ、マウスをイメージングした。

10

20

30

40

50

各時点で総フラックス（光子/秒）を決定した。陰性対照処理マウスについては、高腫瘍量のために、CAR-T細胞の投与後19日から23日の間に動物を 殺した。1人のドナーからのCAR発現T細胞からの代表的な結果を図12Aに示す。

【0646】

図12Aに示すように、すべての処理したマウスについて、モック処理T細胞が与えられた、またはT細胞が与えられていないマウスの腫瘍は、研究の過程にわたって増殖し続けた。対照マウスと比較して、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたT細胞の養子移植が与えられたマウスは、概して、より低い程度の生物発光シグナルを有することが観察され、これは、処理動物における経時的な腫瘍増殖時間の低減および/またはより低い程度の腫瘍増殖を示している。試験した例示的な抗BCMA CARの腫瘍増殖に対する効果は、より高い用量の抗BCMA CAR発現細胞でより大きかった。

10

【0647】

上記のように処理したマウスの生存を、CAR発現T細胞の注入後79日目まで評価し、比較した。カプラン・マイヤー法（GraphPad Prism 7.0, GraphPadソフトウェア, La Jolla）による、1人のドナーからの代表的な生存曲線を、図12Bに示す。示されるように、低用量および高用量で試験した抗BCMA CAR-T細胞は、処理を受けていないか、またはモック処理T細胞が与えられたマウスと比較して、より高い生存率をマウスにもたらし、後肢麻痺（HLP）、20%を越える体重減少（>20%BWL）、および移植片対宿主病（GvHD）を含む、腫瘍量と関連がある臨床徴候の提示についても、マウスを評価した。これらの臨床徴候を有するマウスの数は、処理を受けていないか、またはモックT細胞が与えられたマウスと比較して、低減した。

20

【0648】

B. RPMI-8226(皮下)モデル

NOD.Cg.PrkdcscidIL2rgtm1Wjl/SzJ（NSG）マウスにRPMI 8226（末梢血形質細胞腫）細胞を皮下注射した。27日目に、およそ130mm³の最小平均腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に群に分けた。29日目に、1×10⁶個（低用量、n=8）または3×10⁶個（高用量、n=8）のCAR発現T細胞の用量で、最適化されてスプライス部位が排除された（O/SSE）、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変された初代ヒトT細胞（CD4+およびCD8+）の単回静脈内（i.v.）注射をマウスに与えた。2人の異なるドナーに由来するCAR発現T細胞について、各条件を繰り返した。モック処理した細胞が投与されたマウス、および未処理のマウスを陰性対照として使用した。CAR T細胞の移植後152日目まで、キャリパーによって腫瘍体積を週2回測定し、瀕死、20%の体重減少の場合、または腫瘍体積が1500mm³を超えた場合に、安楽死させた。カプラン・マイヤー法（GraphPad Prism 7.0, GraphPad）を使用して、CAR T細胞の移植後108日目まで生存曲線をプロットした。

30

【0649】

1人のドナーに由来するCAR発現T細胞からの、腫瘍増殖および生存についての代表的な結果をそれぞれ図13Aおよび13Bに示す。図13Aに示すように、腫瘍は、陰性対照細胞の養子移植後、または処理を受けていないマウスにおいて、研究の過程にわたって増殖し続けた。対照マウスと比較して、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたT細胞の養子移植を受けたマウスは、低または高用量のCAR発現T細胞が与えられた後に、実質的に低減した腫瘍体積を示した（図13A）。このモデルでは、両方の試験用量の抗BCMA CAR T細胞が投与されたマウスは、CAR T細胞移植後20日目までに腫瘍増殖の完全な退行を示し、これは、図13Aに示す研究評価の継続期間全体を通して続いた。

40

【0650】

抗BCMA CAR発現T細胞が投与されたマウスの生存パーセントも対照群より実質的に大きかった（図13B）。CAR T細胞の注入後108日目に、高用量のBCMA-26-LS-O/SSE CAR発現T細胞で処理した群において、2匹の動物が腫瘍消失後に死んだが、これは、この

50

モデルにおける移植片対宿主疾患（GVHD）症状が理由である可能性が高かった。すべての他のCAR-T細胞処理マウスは、CAR T細胞の投与後108日目まで生存したままであった。

【0651】

処理由来のマウスにおけるCAR発現T細胞の薬物動態を評価するために、血液中のCAR+T細胞の存在をモニタリングした。各処理群の8匹のマウスを4匹のマウスの2群に分けた。CAR-T細胞の投与後4週（すなわち、CAR-T細胞の投与後7、14、21、および28日目）にわたって隔週で各マウスを出血させるように、2群間で交互に、後眼窩出血により毎週採血した。集めた血液を、フローサイトメトリー（FlowJoソフトウェア, Treestar Inc., Ashland, OR）によって、血液1 μ Lあたりの、代替マーカーまたは可溶性BCMA-Fcに対する抗体を使用して決定したCAR発現T細胞の数、および非CAR T細胞の数について、解析した。

【0652】

7、14、21、および28日目の血液1 μ LあたりのCD4+およびCD8+T細胞の数を、1人のドナーについてそれぞれ図14Aおよび図14Bに示し、第2のドナーについてそれぞれ図15Aおよび図15Bに示す。示されるように、CAR-Tの増殖は、CD4+およびCD8+T細胞の高および低用量群で生じ、最大またはピーク増殖は、両ドナーについて、CAR T細胞の移植後14日目に観察された。CAR-T細胞の移植後のすべての評価した時間で、両ドナーについて、CD4+CAR+T細胞と比較して、より多くのCD8+CAR+T細胞の数が観察された（図14Aおよび図14Bまたは図15Aおよび図15Bを比較されたい）。BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたT細胞は、互いに匹敵する発現を示した、BCMA-23-LS-O/SSE CARコンストラクトを発現するT細胞およびBCMA-26-LS-O/SSE CARコンストラクトを発現するT細胞と比較して、より大きなCAR発現を示した。これらの結果は、BCMA-55-LS CARを発現するT細胞が腫瘍クリアランス間に血液中を循環していることを確認できることを示す。

【0653】

実施例11：レポーター細胞株中のNur77-tdTomatoレポーターシグナルにおける抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)を介するシグナルの評価

Nur77ノックインレポーターを含む例示的な安定的ジャーカットT細胞レポーター細胞株を生成し、このレポーター分子をコードする核酸配列は、相同性依存的修復（HDR）を介して内在Nur77遺伝子座にノックインした。オーファン核内ホルモン受容体Nur77（Nr4a1とも呼ばれる）は、T細胞受容体からのシグナルの活性化によって、および/または免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む分子を介して誘導される、最初期応答遺伝子である。CARが改変細胞におけるT細胞活性化を評価するために、Nur77-レポーター細胞株を使用し、これは、Nur77がTリンパ球における最初期遺伝子産物であり；転写がCD3 ζ シグナル伝達の下流で特異的に開始され、サイトカインまたはTLR媒介性シグナルの影響を受けないからである。ジャーカットT細胞クローンE6-1（ATCC（登録商標）TIB-152（商標））では、Nur77発現のレポーターとしてのRFPの共発現を可能にすることを目的として、遺伝子編集を使用して遺伝子破壊を導入し、相同性依存的修復（HDR）によって、遺伝子破壊の近くの部位に組み込むために導入遺伝子をターゲティングすることによって、内在Nr4a1（Nur77）遺伝子と、終止コドンより前、および「自己切断」T2Aエレメント（SEQ ID NO: 631、653、または654に記載されるポリペプチド配列をコードする、SEQ ID NO: 686または687に記載される配列）の後で、最終エクソンにおいてインフレームで組み込むために、赤色蛍光タンパク質（RFP；例えばtdTomato蛍光タンパク質）をコードする核酸配列をターゲティングした。Nur77-tdTomatoレポーター細胞株を、様々な抗BCMAキメラ抗原受容体を発現するように改変し、レポーター発現を評価した。

【0654】

実施例3に記載されている、以下の抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)をコードするポリヌクレオチドを含むウイルスベクターをNur77-tdTomatoレポータージャーカットT株に導

入したBCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、およびBCMA-25-LS-O/SSE CAR。漸増量のプレート結合性組換えBCMAに应答した、または20時間の共培養後の例示的な多発性骨髄腫細胞株に应答したNur77シグナル伝達の活性について、抗BCMA CAR発現レポーター細胞を評価した。

【0655】

A. プレート結合性組換えBCMAに应答したNur77シグナル伝達

BCMA-55-LS-O/SSE CARをコードするウイルスベクターで形質導入したレポーター細胞を、様々な濃度（0.008 µg/mL、0.04 µg/mL、0.2 µg/mL、1 µg/mL、および5 µg/mL）のBCMA-Fc（IgGのFc領域にそのC末端で融合した可溶性ヒトBCMA）融合ポリペプチドで一晩コーティングした96ウェル細胞培養プレート中で6時間インキュベートした。組換えFcポリペプチドを対照（Fc対照）として使用した。図16Aに示すように、組換え抗原による抗BCMA CAR発現レポーター細胞の刺激後に、tdTomatoの発現の用量依存的増加が観察された。

10

【0656】

別の研究では、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、およびBCMA-25-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたレポーター細胞を、10段階の2倍階段希釈のBCMA-Fcと共にインキュベートした。抗CD19 CARを発現するレポーター細胞を非標的対照として使用した。CARを発現する細胞集団内のtdTomato発現細胞の割合（%）（代替マーカーの発現に基づいて決定）を決定した。図16Bに示すように、組換え抗原による刺激後に、tdTomatoの発現の用量依存的増加が観察された。非標的抗原に対するCARを発現する対照レポーター細胞によっては、BCMA-Fcによる刺激に対する応答は観察されなかった。

20

【0657】

B. 多発性骨髄腫細胞株に应答したNur77シグナル伝達

BCMA-55-LS-O/SSE CARをコードするウイルスベクターで形質導入したレポーター細胞を、NALM6、Daudi、RPMI-8226、MM1S、OPM2、およびH929細胞と共に20時間インキュベートした。抗BCMA CAR発現レポーター細胞の刺激を与えた細胞株に応じて、異なるレベルのRFP発現が観察された。

【0658】

抗BCMA CAR発現レポーター細胞を刺激するために使用した多発性骨髄腫細胞株の表面におけるBCMAの発現量を評価するために、抗ヒトBCMA抗体（BioLegend, San Diego, CA）で細胞を染色し、LSRFortessa（商標）フローサイトメーター（BD Biosciences, San Jose, CA）でフローサイトメトリーの事象を集め、FlowJoソフトウェア（Treestar Inc., Ashland, OR）でデータを解析した。同じ抗ヒトBCMA抗体でコーティングされたQuantum（商標）Simply Cellular（登録商標）抗マウスIgGマイクロスフェアビーズを使用して、BCMA抗原密度（AD）を決定した。マイクロスフェアを標識し、BCMA抗体結合能を計算した。この結果は、幅広い異なる抗原密度を示す様々な異なるBCMA発現細胞のそれぞれとインキュベートした場合に、CAR発現レポーター細胞中で特定のCAR活性を示すパラメーター（検出可能レベルのレポーター）の検出を確認し、標的陰性細胞と共にインキュベートした場合は、この検出を確認しなかった。RFPレポーターシグナルの程度は、概して、表面BCMA発現のレベルと相関した。低レベルの表面BCMA発現が観察された細胞とインキュベートした場合、CAR発現レポーター細胞は、活性を示すレポーターのより低いレベルを呈した。同様に、高いレベルの表面BCMA発現が観察された細胞株と共にインキュベートしたCAR発現レポーター細胞は、活性を示すレポーターのより高いレベルを呈した。したがって、様々な多発性骨髄腫細胞株の表面におけるBCMA発現の密度は、BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞の抗原特異的活性を示すパラメーターのレベルと相関することが観察され、これは、CARを発現する細胞は、幅広い抗原密度にわたって活性を示すことができ、いくつかの局面では、抗原レベルの増大と共に活性の増大を示すことができることを示している。

30

40

【0659】

50

実施例12：異なる長さのスペーサーを含む抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)を発現するレポーター細胞株におけるNur77-tdTomatoレポーターシグナルの評価

同じ抗原結合ドメインを含むが、異なる長さのスペーサーを含む抗BCMA CARを発現するように改変された細胞におけるレポーターの発現を、標的細胞との共培養後に決定した。実施例11に記載されているように生成したジャーカットNur77-tdTomato細胞を、BCMA-55-LS-O/SSE CAR (SEQ ID NO: 649に記載される、改変IgGヒンジ-CH₂-CH₃に由来するより長いスペーサーを含む) またはBCMA-55-SS CAR (SEQ ID NO: 363に記載される、IgG4ヒンジに由来するより短いスペーサーを含む) を発現するように改変した。これらの細胞を、様々なE:T比で、ヒトBCMAを発現するK562標的細胞 (BCMA-K562) 標的細胞と共培養した。異なる抗原を標的にするCAR (抗CD19 CAR) を発現するレポーター細胞を対照として使用した。図17に示すように、異なるスペーサー長を含む抗BCMA CARではNur77-tdTomatoの発現レベルが異なることが観察され、BCMAを発現する標的細胞による刺激に対する用量依存的な応答が観察された。

【0660】

実施例13：異なる抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)からの抗原非依存性(持続性)シグナル伝達の評価

形質導入の代替マーカーがスーパーフォールド緑色蛍光タンパク質、sfGFPであったことを除いて、上の実施例11に記載されている、抗CD19 CAR (対照)、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-25-LS-O/SSE CARをコードするウイルスベクターで、Nur77-tdTomatoレポーター細胞を形質導入した。このモデルでは、持続性シグナル伝達は、BCMA抗原刺激の非存在下でのtdTomatoの発現によって示された。

【0661】

BCMA-52-LS-O/SSE CARと命名された、異なる抗BCMA scFvを含む抗BCMA CARをコードするウイルスベクターも生成し、レポーター細胞に形質導入した。様々なCAR発現細胞を、3日間、抗原非依存性 (持続性) シグナル伝達の程度を評価するために抗原刺激なしでインキュベートし、フローサイトメトリーによってtdTomatoの発現について評価した。

【0662】

図18に示すように、様々なCAR発現細胞株が、抗原刺激の非存在下で、様々な程度のtdTomatoの発現を示した。CAR発現細胞 (GFP+細胞によって示される) におけるtdTomato+細胞 (持続性レポーター活性化を示す) の割合は、異なるCARを発現する細胞において、0.23%から19.3%まで様々であった。

【0663】

実施例14：異なる細胞内ドメインを含む抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)からの抗原非依存性(持続性)シグナル伝達の評価

異なる細胞内シグナル伝達領域を含む様々なCARを発現するレポーター細胞において、抗原非依存性 (持続性) シグナル伝達を評価した。CARが4-1BBまたはCD28に由来する細胞内ドメインを含んでおり、形質導入のための代替マーカーが短縮型の受容体であったことを除いて、一般に実施例11および13に記載されているように生成した、抗CD19 CAR、BCMA-55-LS-O/SSE CAR、BCMA-26-LS-O/SSE CAR、BCMA-23-LS-O/SSE CAR、またはBCMA-52-LS-O/SSE CARをコードするウイルスベクターで、Nur77-tdTomatoレポーター細胞を形質導入した。様々なCAR発現細胞を、抗原非依存性 (持続性) シグナル伝達の程度を評価するために、抗原刺激なしでインキュベートし、フローサイトメトリーによってtdTomatoの発現について評価した。

【0664】

図19Aおよび図19Bに示すように、様々なCARにおける4-1BB由来およびCD28由来の細胞内ドメインは、CAR+細胞におけるtdTomato+細胞の割合(%) (代替マーカーの発現に基づいて決定した) で示されるように、種々のレベルの持続性シグナル伝達をもたらした。

10

20

30

40

50

【0665】

実施例15：レポーター細胞株を使用した抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)の抗原交差反応性の評価

ヒトBCMAに特異的であり、一般に実施例11に記載されているように生成したBCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するように改変されたNur77-tdTomato細胞株を用いて、CARの抗原結合ドメインの種交差反応性を評価した。BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞株を、2:1または5:1のE:T比で、ヒトBCMA (huBCMA)、マウスBCMA (muBCMA)、またはカニクイザルBCMA (cynoBCMA)を発現するK562ヒト骨髓性白血病細胞と共培養した。tdTomato+細胞の割合(%)はフローサイトメトリーによって決定した。

10

【0666】

図20Aに示すように、90%を超えるBCMA-55-LS-O/SSE CAR発現細胞が、試験した両方のE:T比で、huBCMAを発現する標的細胞と培養した場合に、tdTomato+であることが観察された。比較すると、muBCMAを発現する標的細胞と培養した場合は、ごくわずかな細胞がtdTomato+であり、これは、非常に低い交差反応性を示している。cynoBCMAを発現する標的細胞と培養した場合は、およそ10~20%の細胞がtdTomato+であり、これは、cynoBCMAによるいくつかの交差反応性を示している。

【0667】

BCMA-55-LS-O/SSE CARを発現するレポーター細胞株を、96ウェル平底プレートにコーティングされた漸増濃度(0、0.1、0.25、1、2.5、10、25、および100 µg/mL)のhuBCMAおよびcynoBCMAと共にインキュベートした。CAR+細胞におけるtdTomato+細胞の割合(%)およびtdTomatoシグナルの平均蛍光強度(MFI)を決定した。

20

【0668】

図20Bおよび20Cに示すように、cynoBCMAは、低濃度ではBCMA-55-LS-O/SSE CARと交差反応しなかったが、高濃度では交差反応した。

【0669】

実施例16：レポーター細胞株を使用した、抗BCMAキメラ抗原受容体(CAR)の抗原特異性の評価

BCMAを発現するMM1S標的細胞に応答したジャーカットNur77レポーター細胞の活性化と、実施例5CのBCMA-55-scFv Fcによって低レベルで認識されることが示される非BCMAタンパク質、カテプシンG (CTSG)を発現するように改変されたK562標的細胞とを比較することによって、BCMA-55-LS-O/SSE CAR発現細胞の活性化についての抗原特異性を試験した。陰性対照として、親K542細胞も評価した。手短に言えば、BCMA-55-LS-O/SSE CARをコードするウイルスベクターで形質導入されたNur77レポーター細胞を、5:1、1:1、および1:5のエフェクター：標的細胞比で、上に列挙した標的細胞と共に24時間インキュベートし、フローサイトメトリーによって、RFPを発現する細胞(RFP+)の割合(%)を測定することで、活性化を決定した。この結果によって、BCMA-55-LS-O/SSE CAR発現細胞は、BCMAを発現するMM1S細胞によって活性化されるが、BCMA陰性標的細胞(親、または非BCMA抗原、CTSGを発現する細胞)によっては活性化されないことが示された。

30

40

【0670】

実施例17：BCMA-52 scFvおよびBCMA-55 scFvの結合エピトープの決定

例示的な抗BCMA scFvクローン(BCMA-1、BCMA-5、BCMA-9、BCMA-23、BCMA-25、BCMA-26、BCMA-52、およびBCMA-55抗BCMA scFv)に認識される、例えば特異的に結合するエピトープを、スキヤフォールド上へのペプチドの化学結合(Chemical Linkage of Peptides onto Scaffolds)(CLIPS; Pepscan Presto BV, Lelystad, The Netherlands; 例えば、Timmerman et al., (2007) J. Mol. Recognit. 20: 283-329を参照されたい)による完全に不連続なエピトープマッピング(full discontinuous epitope mapping)を使用して、評価した。マッピングは、抗BCMA scFvクローン、例えば、マウスFcと融合したもの(scFv-mFc)を使用して行った。

50

【0671】

ヒトBCMAのアミノ酸残基1～54 (SEQ ID NO: 367のアミノ酸残基1～54として記載される) の直鎖状および立体構造的ペプチドライブラリーを、コンビナトリアルマトリックスデザインに基づいて生成した。単一ループ、 α -ヘリックス、 β -ターン、コンビナトリアルおよび直鎖状ジスルフィド架橋模倣物、ならびに不連続エピトープ模倣物を含めた、直鎖状ペプチドおよび構造的模倣を、陽性および陰性対照ペプチドと共に、アミノ官能化固体支持体上で使用した。

【0672】

ELISAを使用して、エピトープライブラリー中のペプチドへの結合についての親和性を決定した。scFvを含む溶液と共にペプチドアレイを4℃で一晩インキュベートした。反復スクリーニングにおいて親和性情報を使用して、エピトープの配列およびコンフォメーションを定義した。2つ以上のループについての親和性情報のヒートマップを生成した。

【0673】

評価したscFvは、BCMAペプチド配列のいくつかの不連続ペプチドストレッチを含む立体構造エピトープを認識することが観察された。BCMA-1、BCMA-5、BCMA-23、およびBCMA-25 scFvは、₃₀SNTPLTCQR₃₉ (SEQ ID NO: 379に記載される) のペプチドに結合することが観察され、このペプチドは、直鎖形態で認識され得る。いくつかの局面では、そのような抗体は、SEQ ID NO: 379の当該ペプチドの残基を含む非直鎖状または直鎖状のエピトープを認識し、いくつかの局面では、₂₁CIPCQLR₂₇ (SEQ ID NO: 375に記載される)、₃₀SNTPLTCQR₃₉、および/または₄₄SVTNSVK₅₀ (SEQ ID NO: 393に記載される) の残基をさらに含む非直鎖状エピトープを認識する。BCMA-26 scFvは、₈CSQNEYF₁₄ (SEQ ID NO: 410に記載される) および₁₇LLHACIPCQLR₂₇ (SEQ ID NO: 428に記載される) 中に存在する残基を含むエピトープを認識することが観察された。BCMA-52-scFv-mFcは、以下の不連続ペプチド：

₁₀QNEYF₁₄ (SEQ ID NO:637), ₂₁CIPCQL₂₆

(SEQ ID NO:638), 及び₇CQRYC₄₁ (SEQ ID NO:639)

の残基を含むエピトープに結合することが観察された。BCMA-55-scFv-mFcは、以下の配列：

₁MLMAG₆ (SEQ ID NO:640), ₁₃YFDSL₁₇ (SEQ ID NO:779), 及び₂₅QLRCSSNTPL₃₅ (SEQ ID NO:642)

を個々に含む、BCMAポリペプチド配列の不連続部分を含むペプチド中に存在する残基を含むエピトープに特異的に結合することが観察された。いくつかの態様では、提供される抗体または受容体は、配列：

MLMAG (SEQ ID NO:640), YFDSL (SEQ ID NO:779), 及び

QLRCSSNTPL (SEQ ID NO:642)

を有する不連続ペプチドの1つまたは複数、例えばそれぞれの内に存在する残基を含むエピトープに特異的に結合する。いくつかの局面では、提供される抗体または受容体は、以下の配列：

MLMAG (SEQ ID NO:640),

YFDSL (SEQ ID NO:641), 及び QLRCSSNTPL (SEQ ID NO:642)

を有する不連続ペプチドの1つまたは複数、例えばそれぞれの内に存在する残基を含むエピトープに特異的に結合し；いくつかの局面では、提供される抗体または受容体は、以下の配列：

MLMAG (SEQ ID NO:640), QNEYFDSLL (SEQ ID NO:780), 及び QLRCSSTNPPL (SEQ ID NO:642)

を有する不連続ペプチドの1つまたは複数、例えばそれぞれの内に存在する残基を含むエピトープに特異的に結合する。

【0674】

実施例18：再発性または難治性多発性骨髄腫(MM)を有する対象者への抗BCMA CAR発現細胞の投与

B細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的なCARを発現する自家T細胞を含むキメラ抗原受容体 (CAR) 発現T細胞組成物を、再発性および/または難治性多発性骨髄腫(MM)を有するヒト対象者に投与した。

【0675】

A. 対象者および治療

BCMAに特異的な例示的CARを発現するように改変された自家T細胞を含む組成物を、3回以上の前治療を受けたことがある、再発性または難治性 (R/R) の多発性骨髄腫(MM)を有する成人ヒト対象者に投与した (3回以上の前治療は、少なくとも、プロテアソーム阻害剤、免疫調節剤、および抗CD38モノクローナル抗体を含み、いずれの場合も、例えば禁忌であるとして、対象者がそのような治療を受ける候補ではなかった場合を除く)。

【0676】

投与されたT細胞組成物は、MMを有する個々の対象者由来の白血球アフェレーシス試料からのCD4+およびCD8+細胞集団の免疫親和性ベースの濃縮、例えば、1:1または約1:1の比でそのような集団の細胞を組み合わせること、ならびに細胞の形質導入および増殖、ならびに凍結保存、ならびに幅広いCD4+対CD8+CAR T細胞比を有する細胞の生成を含む処理工程に細胞をかけることを含むプロセスによって、生成した。CARは、BCMA-55由来のscFv結合ドメイン、改変IgG由来のC_H2-C_H3-ヒンジスペーサー、CD28膜貫通ドメイン、ならびに連続して4-1BB細胞内ドメインおよびCD3ζ細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達領域を含んでいた。抗BCMA CARをコードするポリヌクレオチド配列は、同定された潜在的な隠れたスプライスドナー部位およびアクセプター部位を含まなかった。

【0677】

CAR+T細胞注入の2〜7日前 (かつCAR-T注入の少なくとも48時間前に完了) に、対象者は、フルダラビン (flu, 30mg/m²/日) およびシクロホスファミド (Cy, 300mg/m²/日) によるリンパ球除去化学療法 (LDC) を3日間受け、LDCは、CAR-T注入の少なくとも48時間前に完了した。静脈内投与より前に、凍結保存した細胞組成物をベッドサイドで解凍し、注入日を1日目と指定した。1日目に、以下の用量のCAR発現T細胞を対象者に投与した: 5×10⁷個の全CAR発現T細胞を含む単回用量の用量レベル1 (DL1)、または1.5×10⁸個の全CAR発現T細胞を含む単回用量の用量レベル2 (DL2)。

【0678】

解析の特定の時点で、そのような療法を含む進行中の臨床研究に19人の成人対象者を登録した。この特定の時点で、これらの19人の対象者のうち、13人の対象者に、それぞれDL1またはDL2のいずれかで抗BCMA CAR+細胞を投与した。進行中の研究のこの特定の時点で、これらの13人の対象者のうち8人の対象者が、安全性を示す属性について評価可能であった (≥1か月のフォローアップに基づく評価可能性) (n=5 DL1; n=3 DL2)。1人の対象者は、CAR+T細胞の投与前の死亡につながった、LDC後の敗血症が理由で、CAR+T細胞を受けることができなかった。3人の対象者 (すべてDL1) は、この時点で、国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の統一効果判定規準 (Kumar et al., (2016) Lancet Oncol 17(8):e328-346) に従って、確認された奏効 (≥2か月のフォローアップに基づく評価可能性) について評価可能であった。

【0679】

この時点で評価したこれらの8人の対象者について、フォローアップ中央値は5週間 (4

10

20

30

40

50

～13週間の範囲)であった。年齢の中央値は53歳(36～66歳の範囲)であり、診断からの時間(2～12年の範囲)の中央値は4年間であった。対象者は、MMに対して、中央値で10回(4～15回の範囲)の前レジメンを受けていた。8人の対象者のうち、4人(50%)は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、レナリドマイド、ポマリドミド、および抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性(最後の療法から60日以内に奏効または進行なし)であった。8人の対象者のうち7人(88%)は以前に自家幹細胞移植を受けており、8人のうち4人(50%)はIMWGの細胞遺伝学的高リスクを有していた。

【0680】

進行中の研究のこの時点での評価時に、DLTは、DL1またはDL2を受けた評価した対象者において観察されなかった。この時点で、すべてグレード1または2であるサイトカイン放出症候群(CRS)が、8人のうち6人(75%)の対象者において観察された。8人の対象者の間のこの時点でのCRSの発生中央値は9日(4～10日の範囲)であり、4.5日(2日～19日の範囲)の継続期間中央値であった。この時点でグレード2のCRSを有する対象者のいずれも昇圧剤の支持を必要とせず、1人の対象者のみがトシリズマブを与えられた。対象者のいずれもグレード3以上のCRSを示さなかった。8人のうち3人(38%)の対象者は、神経性有害事象(AE)を経験した。この時点の8人の対象者のうち2人はグレード1の事象を示し、1人はグレード3の事象(嗜眠)を示し、これは、ステロイドが与えられた後24時間以内に解決した。神経性AEの発生は、神経学的AEを経験した3人の対象者について、それぞれ、9、11、および12日であり、2、3、および1日の継続期間であった。この時点の解析まででグレード3の神経毒性(NT)を経験した対象者は、LDCを受ける直前に二次性の形質細胞白血病(PCL)を発症した。

【0681】

二次性PCLを有する対象者を含めて、この時点の8人の対象者すべてが、客観的奏効のエビデンスを有していたことが観察された。全員がDL1を投与された3人の対象者は、確認された奏効(1人が部分奏効、PR;2人が厳格な完全奏効、sCR)を達成したことが観察されたが、残りの対象者は未確証のままであった(1人が完全奏効、CR;2人が非常に良好な部分奏効、VGPR;1人がPR、1人がMR)。評価の時点までで、進行していることが観察された対象者はいなかった。

【0682】

これらの結果によって、評価した用量レベルで、抗BCMA CAR細胞療法の適用が好ましい安全性プロファイルを示し、進行中の臨床研究のこの時点で報告されたDLTがないことが示された。これらの結果は、この時点で、グレード3以上のNTの発生率は低く、グレード3以上のCRSは臨床応答をともなって観察されなかったという結論と矛盾がなかった。

【0683】

本発明は、例えば、本発明の様々な局面を例示するために提供される特定の開示される態様に範囲が限定されることを意図するものではない。記載される組成物および方法に対する様々な改変が、本明細書における説明および教示から明らかとなるであろう。そのような変形は、本開示の真の範囲および趣旨から逸脱することなく実施することができ、本開示の範囲内に入ることが意図される。

【0684】

配列

10

20

30

40

50

SEQ ID NO	配列	説明
1	DYAMS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
2	DYYMS	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
3	DYAMH	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
4	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
5	YISSSGSTIYYADSVKG	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
6	GISWNSSGSIGYADSVKG	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
7	WSAPTDY	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 及び VH-2 CDR-H3 (aa)
8	VDGPPSSDI	BCMA-2 CDR-H3 (aa)
9	VDGDYVDDY	BCMA-9, -36, -37, -38, -41 及び VH-8 CDR-H3 (aa)
10	VDGPPSFDI	BCMA-10, -12, -26, -32, -47, -48, -49 及び VH-1 CDR-H3 (aa)
11	DLGPDYDPDAFDI	BCMA-11, -34 CDR-H3 (aa)
12	GFTFGDY	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -30, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
13	GFTFSDY	BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング

10

20

30

40

50

14	GFPFSDY	BCMA-10 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
15	GFTFDDY	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
16	RSKAYGGT	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, - 7, -8, -25, -31, -42, -44, - 45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
17	SSSGST	BCMA-2, -9, -10, -12, - 17, -21, -22, -23, -26, - 32, -35, -36, -37, -38, - 40, -47, -48 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
18	SWNSGS	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR- H2 (aa) Chothia ナンバリング
19	GFTFGDYAMS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, - 7, -8, -25, -31, -42, -44, - 45, -46, -51 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
20	GFTFSDYYMS	BCMA-2, -9, -12, -17, - 21, -22, -23, -24, -26, - 32, -33, -35, -36, -37, - 38, -40, -41, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
21	GFPFSDYYMS	BCMA-10 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
22	GFTFDDYAMH	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
23	FIRSKAYGGTTE	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, - 7, -8, -25, -31, -42, -44, - 45, -46, -51 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
24	YISSSGSTIY	BCMA-2, -9, -10, -12, - 17, -21, -22, -23, -26, - 32, -35, -36, -37, -38, - 40, -47, -48, -49 CDR- H2 (aa) AbM ナンバリング
25	GISWNSGSIG	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR- H2 (aa) AbM ナンバリング
26	KSSQSVLSTSNKNLYLA	BCMA-1 CDR-L1 (aa)
27	RASQSIKTNLA	BCMA-2 CDR-L1 (aa)
28	KSSQSVLHSSNNKNLYLA	BCMA-3, -46 CDR-L1 (aa)
29	RASQDIRNSLA	BCMA-4 CDR-L1 (aa)
30	KSSQSVLYSSNNKNLYLA	BCMA-5, -8, -24 CDR- L1 (aa)
31	RASQSIISNSLA	BCMA-6 CDR-L1 (aa)
32	RASQDIGDYLE	BCMA-7 CDR-L1 (aa)
33	GANNIGSKSVH	BCMA-9, -26, -35 CDR- L1 (aa)
34	GGNNIERKNVH	BCMA-10 CDR-L1 (aa)

10

20

30

40

50

35	SGSSSNIGSNAVN	BCMA-11 CDR-L1 (aa)
36	SGSRSNIGNNYVS	BCMA-12 CDR-L1 (aa)
37	WASTREA	BCMA-1 CDR-L2 (aa)
38	AASTRAT	BCMA-2 CDR-L2 (aa)
39	WASTRES	BCMA-3, -5, -8, -31, -44, -46 CDR-L2 (aa)
40	AASRLES	BCMA-4, -42 CDR-L2 (aa)
41	AASNVED	BCMA-6 CDR-L2 (aa)
42	VASTLQS	BCMA-7 CDR-L2 (aa)
43	DDDDRPS	BCMA-9, -26, -35 CDR-L2 (aa)
44	DDSDRAS	BCMA-10 CDR-L2 (aa)
45	NSHQRP	BCMA-11 CDR-L2 (aa)
46	DNAKRPS	BCMA-12 CDR-L2 (aa)
47	QQYFSSPYT	BCMA-1 CDR-L3 (aa)
48	QQYGSST	BCMA-2 CDR-L3 (aa)
49	QQYYTTPLT	BCMA-3, -46 CDR-L3 (aa)
50	QQYYSLPLS	BCMA-4 CDR-L3 (aa)
51	QQYYSTPWT	BCMA-5 CDR-L3 (aa)
52	QQSHMYPPT	BCMA-6 CDR-L3 (aa)
53	QQYHSHPWT	BCMA-7 CDR-L3 (aa)
54	QQYYSTPYT	BCMA-8, -31 CDR-L3 (aa)
55	HVWDRSRDHYV	BCMA-9 CDR-L3 (aa)
56	QAWDSSSTLYV	BCMA-10 CDR-L3 (aa)
57	AAWDDSLRGYV	BCMA-11 CDR-L3 (aa)
58	QVWDSSSDHWV	BCMA-12, -32, -48 CDR-L3 (aa)
59	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH FR1 (aa)
60	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-2, -12, -22, -23, -26, -40, -48 VH FR1 (aa)
61	EVQLVQSGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-9, -24, -35, -37 VH FR1 (aa)
62	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFPFS	BCMA-10 VH FR1 (aa)
63	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFD	BCMA-11, -28, -29, -39 VH FR1 (aa)
64	WFRQAPGKGLEWVG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR2 (aa)
65	WIRQAPGKGLEWVS	BCMA-2, -9, -10, -12, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 VH FR2 (aa)
66	WVRRAPGKGLEWVS	BCMA-11 VH FR2 (aa)
67	RFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAA	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR3 (aa)
68	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-2, -10, -12, -21, -22, -23, -26, -32, -40, -41, -48, -49 VH FR3 (aa)
69	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-9, -11, -17, -24, -

10

20

30

40

50

		28, -29, -30, -33, -34, -35, -36, -38, -39 VH FR3 (aa)
70	WGQGTILVTVSS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -15, -16, -18, -20, -21, -22, -23, -25, -27, -31, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR4 (aa)
71	WGQGTMTVTSS	BCMA-2, -10, -11, -12, -24, -26, -29, -30, -32, -34, -39, -48, -49, -50 VH FR4 (aa)
72	DIVMTQSPDLSVSPGERATISC	BCMA-1 VL FR1 (aa)
73	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSC	BCMA-2 VL FR1 (aa)
74	DIVMTQSPDSLVLVSLGERATINC	BCMA-3, -46 VL FR1 (aa)
75	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITC	BCMA-4 VL FR1 (aa)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-5, -8, -24 VL FR1 (aa)
77	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITC	BCMA-6 VL FR1 (aa)
78	VIQLTQSPSSLSASVGDRTITC	BCMA-7 VL FR1 (aa)
79	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTC	BCMA-9 VL FR1 (aa)
80	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-10, -26 VL FR1 (aa)
81	QLVLTQPPSASGTPGQRTITC	BCMA-11 VL FR1 (aa)
82	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISC	BCMA-12 VL FR1 (aa)
83	WYQQKPGQPRLLIY	BCMA-1 VL FR2 (aa)
84	WYQQKPGQAPRLLIY	BCMA-2, -34 VL FR2 (aa)
85	WYQQKPGQPPKLLIY	BCMA-3, -5, -8, -24, -44, -46 VL FR2 (aa)
86	WYQQRPKGKAPKLLLS	BCMA-4 VL FR2 (aa)
87	WYKQRPGEAPKLLIH	BCMA-6 VL FR2 (aa)
88	WFQQRPKGKAPKSLIY	BCMA-7 VL FR2 (aa)
89	WYQQKPGQAPMLVY	BCMA-9, -26, -35 VL FR2 (aa)
90	WYQQKPGQAPVPVY	BCMA-10 VL FR2 (aa)
91	WYQQLPGTAPVLIY	BCMA-11 VL FR2 (aa)
92	WYQQLPGTAPKLLIY	BCMA-12 VL FR2 (aa)
93	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	BCMA-1, -3, -5, -8, -31, -44, -46 VL FR3 (aa)
94	GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC	BCMA-2 VL FR3 (aa)
95	GVPSRFSGTSGAEYALSISSLQPEDVASYFC	BCMA-4 VL FR3 (aa)
96	GVPSRFSGRSGTFTLAINVQPEDFATYYC	BCMA-6 VL FR3 (aa)
97	GVPSRFSGSGSGTFTLTINSIQPEDFATYYC	BCMA-7 VL FR3 (aa)
98	GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFC	BCMA-9, -26, -35 VL FR3 (aa)
99	GIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYC	BCMA-10 VL FR3 (aa)
100	GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYC	BCMA-11 VL FR3 (aa)
101	GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC	BCMA-12 VL FR3 (aa)
102	FGHGKLEIK	BCMA-1 VL FR4 (aa)
103	FGRGKLEIK	BCMA-2, -39 VL FR4 (aa)
104	FGGGTKVEIK	BCMA-3, -4, -6, -30, -46 VL FR4 (aa)

10

20

30

40

50

105	FGQGTKVDIK	BCMA-5, -45 VL FR4 (aa)
106	FPGGTKVDIK	BCMA-7 VL FR4 (aa)
107	FGQGTKLEIK	BCMA-8, -44 VL FR4 (aa)
108	FGTGTKLTVL	BCMA-9, -10, -11, -26, -40, -47 VL FR4 (aa)
109	FGGGTKLTVL	BCMA-12, -14, -15, -16, -17, -18, -32, -33, -36, -37, -38, -41, -48, -49, -50 VL FR4 (aa)
110	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH 鎖 (aa)
111	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-2 V _H 鎖 (aa)
112	EVQLVQSGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTILVTVSS	BCMA-9 V _H 鎖 (aa)
113	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-10 V _H 鎖 (aa)
114	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTTFDDYAMHWVRAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIWGQGTMTV TVSS	BCMA-11 V _H 鎖 (aa)
115	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCTASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-12, -26, -48 V _H 鎖 (aa)
116	DIVMTQSPDLSVSPGERATISCKSSQSVLSTSNKNYLAWYQQKPGQPPRLLLYWAST REAGVPDRFSGSGSGTDFTLTITISLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGKLEIK	BCMA-1 V _L 鎖 (aa)
117	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSIKTNLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSTRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYGSSTPFGRGTKLEIK	BCMA-2 V _L 鎖 (aa)
118	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITISLQAEDVAVYYCQQYYTTPFTFGGGTKVEIK	BCMA-3, -46 VL 鎖 (aa)
119	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNSLAWYQQRPKGAPKLLLSAASRLSGVP SRFSGRGSSTVFTLAIINVPQEDFAVYYCQQSHYPTPFGGGTKVEIK	BCMA-4 V _L 鎖 (aa)
120	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITISLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGGQTKVDIK	BCMA-5 V _L 鎖 (aa)
121	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQSIINSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVEDGVP SRFSGRGSSTVFTLAIINVPQEDFAVYYCQQSHYPTPFGGGTKVEIK	BCMA-6 V _L 鎖 (aa)
122	VIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIGDYLAWFQQRPKGAPKSLIYVASTLQSGVP SRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFAVYYCQQYHSHPWTFPGGTKVDIK	BCMA-7 V _L 鎖 (aa)
123	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITISLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKEIK	BCMA-8 V _L 鎖 (aa)
124	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYVDDDRPSGIPE RFSGNSNGNTATLTISGVEAGDEADYFCHVWDRSRDHYVFGTGKLTVL	BCMA-9 V _L 鎖 (aa)
125	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIERNVHWYQQKPGQAPVPVYVDDSDRASGIPE RFSASNSNGNTATLTISGAQATDEAEYYCAWDSSSTLYVFGTGKLTVL	BCMA-10 V _L 鎖 (aa)
126	QLVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNVNWYQQLPGTAPEVLIYNHQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYCAAWDDSLRGYVFGTGKLTVL	BCMA-11 V _L 鎖 (aa)
127	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNAKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLDIAGLQGTGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-12 V _L 鎖 (aa)
128	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDLSVSPGERATISCKSSQSVLSTSNKNYLAWYQQ KPGQPPRLLLYWASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTITISLQAEDVAVYYCQQYFSSPYT FGHGTKEIK	BCMA-1 scFv (aa)
129	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTMTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSIKTNLAWYQQKPGQAP RLLIYAASSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYGSSTPFGRGTKL EIK	BCMA-2 scFv (aa)
130	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDLSVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLAWYQQ	BCMA-3, 46 scFv (aa)

10

20

30

40

50

	KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQYYTTPLT FGGGTKVEIK	
131	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSAIRMTQSPSSLSASLGRVTTITCRASQDIRNSLAWYQQRPGKAP KLLLSAASRLSESGVPSRFSGTTSGAEYALSISLQPEDVASYFCQYYSLPLSFGGGTK VEIK	BCMA-4 scFv (aa)
132	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQYYSTPWT FQGQTKVDIK	BCMA-5 scFv (aa)
133	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSVSVGERVTTITCRASQISNSLAWYKQRPGEAP KLLIHAASNVEDGVP SRFSGRSGT VFTLAI SNVQPEDFATYYCQQSHMYPPTFGGGTK VEIK	BCMA-6 scFv (aa)
134	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVGRVTTITCRASQDIGDYLAWFQQRPGKAP KSLIYVASTLQSGVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYCQYHSHPWTFPGGTK VDIK	BCMA-7 scFv (aa)
135	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQYYSTPYT FQGQTKLEIK	BCMA-8 scFv (aa)
136	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTILVTVSS GGGSGGGSGGGGSSYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPM LVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHVWDRSRDHYVFGTGT KLTVL	BCMA-9 scFv (aa)
137	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVSS GGGSGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIERKNVHWYQQKPGQAPV PVVYDDSDRASGIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYCQAWDSSSTLYVFGTGT KLTVL	BCMA-10 scFv (aa)
138	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRRAPGKGLEWVSGISWNSGSGIG YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDPDPAFDIWGQGTMTV TVSSGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNAVNWYQQL PGTAPEVLIIYNHQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYCAAWDDSLRGY VFGTGKLTVL	BCMA-11 scFv (aa)
139	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVSS GGGSGGGSGGGGQSALTQPPSVSAAPGQKVTITSCSGSRNIGNNYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNAKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLIDIAQLQTGEADYYCQVWDSDDHWVFGG GTKLTVL	BCMA-12 scFv (aa)
140	SYAMH	BCMA-13 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
141	SYGMH	BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
142	SSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
143	SYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
144	SYVMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Kabat ナンバリング
145	VISYDGSNKYYADSVKG	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
146	WIVVGSGNTNYAQKFQE	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング

10

20

30

40

147	HINQDGSEKYYVDSVKG	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
148	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
149	LPGRDGYPGAFDY	BCMA-13, -14 CDR-H3 (aa)
150	DQYSSSAQRADFY	BCMA-15 CDR-H3 (aa)
151	APYYDILTGYYL	BCMA-16 CDR-H3 (aa)
152	EADSSADY	BCMA-17, -33 CDR-H3 (aa)
153	WLAVTN	BCMA-18 CDR-H3 (aa)
154	DGGDV	BCMA-19 CDR-H3 (aa)
155	GGLGITPYFYDY	BCMA-20, -27 CDR-H3 (aa)
156	VDGGYTEDY	BCMA-21 CDR-H3 (aa)
157	VDGDYTEDY	BCMA-22, -23, -40 CDR-H3 (aa)
158	GFTFSSY	BCMA-13, -14, -15, -18 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
159	GFTFTSS	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
160	GYTFTSY	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
161	SYDGSN	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
162	VVGSGN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
163	NQDGSE	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
164	NPNSGG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
165	GFTFSSYAMH	BCMA-13 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
166	GFTFSSYGMH	BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
167	GFTFTSSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
168	GFTFSSYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
169	GYTFTSYMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
170	VISYDGSNKY	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
171	WIVVGSGNTN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
172	HINQDGSEKY	BCMA-18 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
173	WINPNSGGTN	BCMA-19 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
174	GSGSNIGSNDVS	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L1 (aa)
175	GGNNIGFKGVQ	BCMA-17, -33 CDR-L1 (aa)
176	TGTSSDVG DYNYVA	BCMA-19 CDR-L1 (aa)

10

20

30

40

50

177	SGGKTVN	BCMA-20, -27 CDR-L1 (aa)
178	TGSSSDVGKYNLVS	BCMA-22, -23 CDR-L1 (aa)
179	WNDQRPS	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L2 (aa)
180	DDSDRPS	BCMA-17, -32, -33 CDR-L2 (aa)
181	EVINRPS	BCMA-19 CDR-L2 (aa)
182	SNDQRPS	BCMA-20, -27 CDR-L2 (aa)
183	DVNRPS	BCMA-22, -23, -40 CDR-L2 (aa)
184	AAWDDSLGGSWV	BCMA-13 CDR-L3 (aa)
185	AAWDDRLNGFWV	BCMA-14 CDR-L3 (aa)
186	AAWDDSLSGWV	BCMA-15 CDR-L3 (aa)
187	ASWDDSLSGWV	BCMA-16 CDR-L3 (aa)
188	QVWDSASDHWV	BCMA-17, -33 CDR-L3 (aa)
189	AAWDDSLNGWV	BCMA-18 CDR-L3 (aa)
190	ISYSRGSTPYV	BCMA-19 CDR-L3 (aa)
191	GSWDDSLNAWV	BCMA-20, -27 CDR-L3 (aa)
192	AAWDDSLNGYV	BCMA-21 CDR-L3 (aa)
193	CSYGGSRSYV	BCMA-22, -40 CDR-L3 (aa)
194	SSYGGSRSYV	BCMA-23 CDR-L3 (aa)
195	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-13 VH FR1 (aa)
196	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-14 VH FR1 (aa)
197	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-15, -47 VH FR1 (aa)
198	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSKASGFTFT	BCMA-16 VH FR1 (aa)
199	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-17, -33, -36, -38, -41 VH FR1 (aa)
200	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-18 VH FR1 (aa)
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	BCMA-19 VH FR1 (aa)
202	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-20 VH FR1 (aa)
203	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFS	BCMA-21 VH FR1 (aa)
204	WVRQAPGKGLEWVA	BCMA-13, -14, -15 VH FR2 (aa)
205	WVRQARGQRLEWIG	BCMA-16 VH FR2 (aa)
206	WIRLAPGKGLEWVS	BCMA-17 VH FR2 (aa)
207	WHRQAPGKGPEWVA	BCMA-18 VH FR2 (aa)
208	WVRQAPGQGLEWMG	BCMA-19 VH FR2 (aa)
209	WVRQAPGKGLEWVS	BCMA-20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 VH FR2 (aa)
210	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCAT	BCMA-13 VH FR3 (aa)
211	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	BCMA-14 VH FR3 (aa)
212	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-15 VH FR3 (aa)
213	RVTITRDMSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAA	BCMA-16 VH FR3 (aa)
214	RFTISRDN AESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-18 VH FR3 (aa)
215	RVTMTDRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAR	BCMA-19 VH FR3 (aa)
216	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK	BCMA-20, -27 VH FR3 (aa)
217	RGQGLTVTVSS	BCMA-13 VH FR4 (aa)

10

20

30

40

50

218	RGPGTLVTVSS	BCMA-14 VH FR4 (aa)
219	WGQGTILNVSS	BCMA-17, -33 VH FR4 (aa)
220	WGQGTITVTSS	BCMA-19 VH FR4 (aa)
221	QAVLTQPPSASGTPGQRTTISC	BCMA-13, -14 VL FR1 (aa)
222	QSVLTQPPSASGTPGQRTTISC	BCMA-15, -18, -21 VL FR1 (aa)
223	QSALTQPPSASGTPGQRTTISC	BCMA-16 VL FR1 (aa)
224	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITC	BCMA-17, -33 VL FR1 (aa)
225	QAVLTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-19 VL FR1 (aa)
226	QPVLTQPPSASGTPGQRTTISC	BCMA-20, -27 VL FR1 (aa)
227	QSALTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-22, -23, -40 VL FR1 (aa)
228	WYQQIPGTAPKLLIY	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 VL FR2 (aa)
229	WYQQKTGQAPVLVY	BCMA-17, -33 VL FR2 (aa)
230	WYQQHPGKDPKLMIF	BCMA-19 VL FR2 (aa)
231	WFRQVPGTAPQLLIY	BCMA-20, -27 VL FR2 (aa)
232	WYQQPPGKAPKLLIY	BCMA-22, -23, -40 VL FR2 (aa)
233	GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-13 VL FR3 (aa)
234	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-14 VL FR3 (aa)
235	GVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYC	BCMA-15 VL FR3 (aa)
236	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-16 VL FR3 (aa)
237	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	BCMA-17, -33 VL FR3 (aa)
238	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-18 VL FR3 (aa)
239	GVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYC	BCMA-19 VL FR3 (aa)
240	GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEADYYC	BCMA-20, -27 VL FR3 (aa)
241	GVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-21 VL FR3 (aa)
242	GVSNRFSKSGSGNTATLTISGLQGDDEADYYC	BCMA-22, -23, -40 VL FR3 (aa)
243	FGGGTKVTVL	BCMA-13 VL FR4 (aa)
244	IGTGTKVTVL	BCMA-19 VL FR4 (aa)
245	FGGETKLTVL	BCMA-20, -27 VL FR4 (aa)
246	FGTGTKVTVL	BCMA-21, -22, -23 VL FR4 (aa)
247	QMQLVQYGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGA FDYRGQGT LV TVSS	BCMA-13 V _H 鎖 (aa)
248	EVQLLESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGA FDYRGPGT LV TVSS	BCMA-14 V _H 鎖 (aa)
249	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADF DYWGQGT L TVSS	BCMA-15 V _H 鎖 (aa)
250	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCASGFTTFSSAMQWVRQARGQRLEWIGWIVVSGGNTN YAQKFQERVITITRDMSTAYMELSSLRSED TAVYYCAA PYYDILTGYLWGQGT LV VSS	BCMA-16 V _H 鎖 (aa)
251	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSS	BCMA-17 V _H 鎖 (aa)

10

20

30

40

50

252	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWHRQAPGKGP EWVAHINQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDN AESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGLTVTVSS	BCMA-18 V _H 鎖 (aa)
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN YAQKFQGRVTIMTRDTISISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTITVTVSS	BCMA-19 V _H 鎖 (aa)
254	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDN AKNLSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFYDYWGQGLTVT VSS	BCMA-20 V _H 鎖 (aa)
255	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDN AKNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGLTVTVSS	BCMA-21 V _H 鎖 (aa)
256	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDN AKNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGLTVTVSS	BCMA-22, -23, -40 V _H 鎖 (aa)
257	QAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKLTVL	BCMA-13 V _L 鎖 (aa)
258	QAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	BCMA-14 V _L 鎖 (aa)
259	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLVI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKLTVL	BCMA-15 V _L 鎖 (aa)
260	QSALTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	BCMA-16 V _L 鎖 (aa)
261	QPVLTPPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTQAPVLVYDDSDRPSGPIE RFSGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-17, -33 V _L 鎖 (aa)
262	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	BCMA-18 V _L 鎖 (aa)
263	QAVLTQPPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVINRPSG VSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYCISYSRGSTPYVIGTGKTVL	BCMA-19 V _L 鎖 (aa)
264	QPVLTPPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV SKSGSSASLDISGLQSEDEADYYCGSWDDSLNAWVFGGTEKLTVL	BCMA-20, -27 V _L 鎖 (aa)
265	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGKTVL	BCMA-21 V _L 鎖 (aa)
266	QSALTQPPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQHPGKAPKLLIYDVKRPSG VSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGTGKTVL	BCMA-22 V _L 鎖 (aa)
267	QSALTQPPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQHPGKAPKLLIYDVKRPSG VSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGTGKTVL	BCMA-23 V _L 鎖 (aa)
268	QMVLTPPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSPGV YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFFDYRGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQI PGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGS WVFGGGTKLTVL	BCMA-13 scFv (aa)
269	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFFDYRGPGTLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQI PGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGF WVFGGGTKLTVL	BCMA-14 scFv (aa)
270	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQYSSSAQRADF DYWGQGLT VTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQ IPGTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLVI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLSG WVFGGGTKLTVL	BCMA-15 scFv (aa)
271	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVCKASGFTFTSSAMQWVRQARGQRLIEWIGIIVVSGGNTN YAQKFQERVITITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYYDILTGYLWGQGLTVT VSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWV FGGGTKLTVL	BCMA-16 scFv (aa)
272	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDN AKNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGLTVNVSSG GGSGGGSGGGSGGGGSQVLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTQAPVL VYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTK LTVL	BCMA-17 scFv (aa)
273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMSWHRQAPGKGP EWVAHINQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDN AESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGLTVTVSSGGG GGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKL LIYWNDRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTK LTVL	BCMA-18 scFv (aa)

10

20

30

40

274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGGGLEWMGWINPNSGGTN YAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTITVTVSSGGGG SGGGSGGGGSGGSAVLTPASVSGSPGQSITISCTGSSDVGDYNYVAWYQQHPGKDPKL MIFEVINRPSGVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYCISYSGSTPYVIGTGK VTVL	BCMA-19 scFv (aa)
275	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFYDWGQGTITV VSSGGGGSGGGGSGGSPVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGKTVNWFRRQVPGTAPQL LIYSNDQRP SGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYCGSWDDSLNAWVFGGETK LTVL	BCMA-20 scFv (aa)
276	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGTITVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSGNIGSNDVSWYQQIPGTA PKLLIYWNDRP SGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGT GKVTVL	BCMA-21 scFv (aa)
277	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTITVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWSYQQPPGK APKLIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGT GKVTVL	BCMA-22 scFv (aa)
278	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTITVTVSS GGGSGGGGSGGGGSGSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWSYQQPPGK APKLIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGT GKVTVL	BCMA-23 scFv (aa)
279	VDGDDAFDI	V _H -3 CDR-H3 (aa)
280	DPLSWDSSGKGPR	V _H -4 CDR-H3 (aa)
281	ENYDFWSWRYYYDMDV	V _H -5 CDR-H3 (aa)
282	VDGPPSYDI	V _H -6 CDR-H3 (aa)
283	GDWDDAFDI	V _H -7 CDR-H3 (aa)
284	VDGDYEDY	V _H -9 CDR-H3 (aa)
285	DVPSSGDDAFDI	V _H -10 CDR-H3 (aa)
286	VDGDDVFDI	V _H -11 CDR-H3 (aa)
287	VDGDAFDI	V _H -12 CDR-H3 (aa)
288	DYSIN	BCMA-C1 V _H CDR-H1 (aa)
289	NFGMN	BCMA-C2 V _H CDR-H1 (aa)
290	WINTETREPAYAYDFRG	BCMA-C1 V _H CDR-H2 (aa)
291	WINTYTGESYFADDFKG	BCMA-C2 V _H CDR-H2 (aa)
292	DYSYAMDY	BCMA-C1 V _H CDR-H3 (aa)
293	GEIYYGYDGGFAY	BCMA-C2 V _H CDR-H3 (aa)
294	GYTFTDY	BCMA-C1 V _H CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
295	GYTFTNF	BCMA-C2 V _H CDR-H1 (aa) Chothia ナンバリング
296	NTETRE	BCMA-C1 V _H CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
297	NTYTGE	BCMA-C2 V _H CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
298	GYTFTDYSIN	BCMA-C1 V _H CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
299	GYTFTNFGMN	BCMA-C2 V _H CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
300	WINTETREPA	BCMA-C1 V _H CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング

10

20

30

40

50

301	WINTYTGESY	BCMA-C2 V _H CDR-H2 (aa) AbM ナンパリング
302	RASESVTILGSHLIH	BCMA-C1 VL CDR-L1 (aa)
303	RASQDVNTAVS	BCMA-C2 VL CDR-L1 (aa)
304	LASNVQT	BCMA-C1 VL CDR-L2 (aa)
305	SASYRYT	BCMA-C2 VL CDR-L2 (aa)
306	LQSRITPRT	BCMA-C1 VL CDR-L3 (aa)
307	QQHYSTPWT	BCMA-C2 VL CDR-L3 (aa)
308	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	BCMA-C1 V _H FR1 (aa)
309	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFT	BCMA-C2 V _H FR1 (aa)
310	WVKRAPGKGLKWMG	BCMA-C1 V _H FR2 (aa)
311	WVKQAPGKGFKWWA	BCMA-C2 V _H FR2 (aa)
312	RFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCAL	BCMA-C1 V _H FR3 (aa)
313	RFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCAR	BCMA-C2 V _H FR3 (aa)
314	WGQGTISVTVSS	BCMA-C1 V _H FR4 (aa)
315	WGQGTILVTVSA	BCMA-C2 V _H FR4 (aa)
316	DIVLTQSPPSLAMSGLKRTATISC	BCMA-C1 V _L FR1 (aa)
317	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC	BCMA-C2 V _L FR1 (aa)
318	WYQQKPGQPPTLLIQ	BCMA-C1 V _L FR2 (aa)
319	WYQQKPGQSPKLLIF	BCMA-C2 V _L FR2 (aa)
320	GVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEEDDVAVYYC	BCMA-C1 V _L FR3 (aa)
321	GVPRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYC	BCMA-C2 V _L FR3 (aa)
322	FGGGTKLEIK	BCMA-C1 V _L FR4 (aa)
323	FGGGTKLDIK	BCMA-C2 V _L FR4 (aa)
324	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTISVTVSS	BCMA-C1 V _H 鎖 (aa)
325	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNVKQAPGKGFKWWAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTILVTVSA	BCMA-C2 V _H 鎖 (aa)
326	DIVLTQSPPSLAMSGLKRTATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITPRTFGGGTKLEIK	BCMA-C1 V _L 鎖 (aa)
327	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	BCMA-C2 V _L 鎖 (aa)
328	DIVLTQSPPSLAMSGLKRTATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITPRTFGGGTKLEIKGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	BCMA-C1 VL-VH scFv (aa)
329	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNVKQAPGKGFKWWAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTILVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	BCMA-C2 VH-VL scFv (aa)
330	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCCGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCACCTCCAACAATAAGAACTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCCCCTAGGCTGCTCCTTTACTGGGCATCTACCCGGGAGGCCGGGT	BCMA-1 scFv (nt)

10

20

30

40

50

	CCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAATATTTCAAGTTCTCCGTACACT TTTGGCCACGGGACCAAGCTGGAAATCAAA	
331	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAG TGGATGGCCCTCCTTCTCTGTATATCTGGGGCCAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATAGTGATGAC GCAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAACAGCCACCTCTCCTGCAGGG CCAGTCAGAGTATTAAGACCAACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGTCTGCATCCACCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGATTCACTGG CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCACCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTG CAGTGTATTACTGTAGCAATATGGTAGCTCACCACCTTTTGGCCGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA	BCMA-2 scFv (nt)
332	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGT CCAGCCAGAGTGTGTTTACACAGCTCCAACAATAAGAACTTACTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT CCCTGACCGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGACAGTATTATACTACTCCGCTCACT TTCCGGCGGAGGACCAAGGTGGAATCAAA	BCMA-3 scFv (nt)
333	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGCCATCCGGATGAC CGGCTTCCATCCTCCTGTCTCCGCGTCTCTGGGGGACAGAGTCAACATCACTTGCCTGGG CGAGTCAGGACATTAGGAATTTCTTTGGCCTGGTATCAGCAGAGGCCAGGGAAGCCCT AAACTCCTGCTTTCTGTGTCATCCAGATTGGAAGTGGGGTCCCTTCTAGGTTCACTGG CACTACTTCTGGGGCGAGTATGCTCTCAGCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATGTGCG CATCTTATTCTGTGACAGTATTATAGTCTCCCTCTCTCCTTCCGGCGGAGGACCAAG GTGGAATCAAA	BCMA-4 scFv (nt)
334	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGT CCAGCCAGAGTGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT CCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTAGCAATATTATAGTACTCCGTGGACG TTCCGCCAAGGACCAAGGTGGATATCAAA	BCMA-5 scFv (nt)
335	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGAC CCAGTCTCCATCGTCCCTGTCTGTGTCTGTAGGAGAGAGTCAACATCACTTGTCTGGG CGAGTCAGTCTATAAGTAATTCTTAGCCTGGTATAAACAGAGACCGGGAGAAGCCCT AAACTCCTGATACATGCTGCATCCAATGTGGAAGATGGGGTCCCTTCGAGGTTCAAGCGG	BCMA-6 scFv (nt)

10

20

30

40

	CAGGGGATCTGGGACAGTCTTTCACTCTCGCCATCAGCAATGTACAGCCTGAAGATTTCG CAACTTACTACTGTCAGCAGAGTCACATGTACCCCTCCGACTTTTCGGCGGGGGACCAAG GTGGAAATCAAA	
336	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGTTCACAGTTGAC CCAGTCTCCCTCCTACTGTCTGCATCTGTAGGGGACAGAGTCACCATCACTTGTTCGGG CGAGTCAGGACATTGGCGATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAGACCAGGGGAAAGCCCT AAGTCCCTGATCTATGTTGCGTCCACTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGG CAGTGGATCTGGGACACACTTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGCCAACAGATATCATAGTACCCGTGGACGTTTCGGCCAGGGACCAAG GTGGATATCAAA	BCMA-7 scFv (nt)
337	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACA ACAGAATACGCCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG CATCGCCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCGGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGT CCAGCCAGAGTGTCTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT CCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCTAGCAATATTATAGTACTCCGTACACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA	BCMA-8 scFv (nt)
338	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGC AAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG TGGACGGTGACTACGTTCGATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCTATGAGCTGAC TCAGCCGCCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGGGCAA ATAATATTGGAAGCAAAGTGTCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCATG CTGGTCTGTATGATGATGACACCGGCCCTCCGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCG ACTACTTCTGTACGTGTGGGATAGAAGTCGTGATCATTATGTCTTCGGAAGTGGGACC AAGCTGACCGTCTCTA	BCMA-9 scFv (nt)
339	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG TGGACGGTGACTACGTTCGATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCTATGAGCTGAC TCAGCCGCCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGGGCAA ATAATATTGGAAGCAAAGTGTCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCATG CTGGTCTGTATGATGATGACACCGGCCCTCCGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCG ACTACTTCTGTACGTGTGGGATAGAAGTCGTGATCATTATGTCTTCGGAAGTGGGACC AAGCTGACCGTCTCTA	BCMA-10 scFv (nt)
340	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGC TATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCT GTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATCTGGGGCCCGACTACGATCCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTTTCCTCAGGTGGAGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCA GCTTGTGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCT CTTGTCTGGAAGCAGTCCAACATCGGAAGTAATGCTGTAAACTGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACGGCCCCGAAGTCTCATCTATAATAGTCATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCC	BCMA-11 scFv (nt)

10

20

30

40

	TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAATGGGCTCCAGTCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGAGGTTACGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGCTCACCGTCCTA	
341	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACATACGAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGACACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGTGTATTACTGTGCGAAAGTGGATGGCCCTCCTTCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGACAATGGTACCCTCTCCTCAAGGTGGAGGCGGTTGAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACGCCGCCCTCAGTGTCTGGCGCCCGAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAAGCCGTCCAAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAACAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAAATGCTAAGCGACCCCTCAGGAATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAAGTCTGGCAGCTCAGCCACCCTGGACATCGCCGGAAGTCCAGACTGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTGAGTGTGGGATAGTAGTAGTATCATTTGGGTATTCCGCCGAAGGACCAAGCTCACCGTCCTA	BCMA-12 scFv (nt)
342	CAGATGCAGCTGGTGCAGTATGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACATACGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCCTACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACCTCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCAGCCGATTCTCTGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGGGTGGTCTTGGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGGTCACCGTCCTA	BCMA-13 scFv (nt)
343	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACATACGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCCTACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCCCGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACCTCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCAGCCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCGCCTCAGCCTCTCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTTGTGCAGCATGGGATGACAGGTGGAACGGTTTTTGGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGGTCACCGTCCTA	BCMA-14 scFv (nt)
344	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACATATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATCAGTATAGCAGTAGCGCACAAAGGGCCGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGTACCCGCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAAGCGGAGGTGGTCTGGCGGTGGCGGATCGGCTGTGCTGACGAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACATCTTGTGTTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGGTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGTATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTA	BCMA-15 scFv (nt)
345	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGATTACCTTTACTAGCTCTGCTATGCAGTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCTTGGATGGATAGGATGGATCGTCTGGCAGTGGTAACACAACATACGCACAGAAGTTCAGGAAGAGTCACCATTACCAGGACATGTCCACAAGCACAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGCAGCTCCGTATTACGATATTTTACTGGTTATTTATTTATGGGGCCAGGGAACGCTGGTCAACGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACCTCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGACGGCCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCAGGACGGCCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCCTGA	BCMA-16 scFv (nt)

10

20

30

40

	CCGATTCTCTGGCTCCAAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCATCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	
346	CAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCGCTGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACATCCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGACACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCCGATAGTAGCGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGTCTCCTCAGGTGGAGCGGTTACAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTGCTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCATGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGATTAAAGGTGTGCAGTGGTACCAGCAGAAGACAGGCCAGGCCCTGTGCTGTGCTGTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAAACAGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGATTATTACTGTGAGTGTGGGATAGTGTAGTATGATCATTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	BCMA-17 scFv (nt)
347	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACGCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGCACCAGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCGGAGTGGGTGGCCACATAAACCAAGACGGAAGTGAGAAGTACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCGAGAGTTCAGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTGGCTGGCGGTTACTAACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGCGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGAGAGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGACGGCCCCAACTCTCTCATCTAGTGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGATGGGATGACAGCCTGAATGGTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	BCMA-18 scFv (nt)
348	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGTGGAGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAACAACCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGTCACCATGACCAGGACACGTCATCAGCACAGCTCATGTGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTGTGGGACGCTGTGGGCCAAGGGACACGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTCTGTGGGTCTCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCAGTGGAAACAGCAGTGACGTTGGTGATTATACTATGTGCGCTGGTATCAACAACCCAGGCAAGACCCCAAACCTCATGATTTTTGAGTCAATTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAACTCTGGCAACAGGCCCTCCCTGGACATCTCTGGGTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCATCTCATATTACAGGCGAGCACTCCTTATGTATCGGAACCTGGGACCAAGGTGACCCGTCCTA	BCMA-19 scFv (nt)
349	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCCTGTATTACTGTGCAAAAGGGGCCCTAGGAATAACCCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACATCTCTTGTTCGGGAGGCAAGACTGTAACTGGTTCCGGCAGGTCCAGGAACGGCCCCCACTCTCATCTATAGTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGCTCCTCAGCCTCCCTGGACATCAGTGGGTCCAGTCTGAGGATGAGGCTTATTATTACTGTGGATCATGGGATGACAGCCTCAATGCTTGGGTGTTCCGGCGGAGAGACCAAGCTGACCCGTCCTA	BCMA-20 scFv (nt)
350	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACATCCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGACACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTAGACGGAGGCTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCTCAAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCAACATCTCTTGTCTGGAAAGCGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGGTTCTC	BCMA-21 scFv (nt)

10

20

30

40

	AGGCTCCAAGTCTGGCATCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGCGGGCTCCGGTCCGAGGATG AGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCGGAAC GGGACCAAGGTACCCGTCCTA	
351	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAG TAGACGGAGACTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGAC TCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACTATCTCCTGCACTGGAA GCAGCAGTGATGTTGGCAAATATAATCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCCCCCAGGCAAA GCCCCCAAGCTCATAATTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTT CTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACAACTCTCTGGGCTCCAGGGTGACG ACGAGGCTGATTATTATTGTTGCTCATATGGAGGTAGTAGGTCTTATGTCTTCGGAAC GGGACCAAGGTGACCCGTCCTA	BCMA-22 scFv (nt)
352	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAG TAGACGGAGACTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGAC TCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACTATCTCCTGCACTGGAA GCAGCAGTGATGTTGGCAAATATAATCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCCCCCAGGCAAA GCCCCCAAGCTCATAATTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTT CTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACAACTCTCTGGGCTCCAGGGTGACG ACGAGGCTGATTATTATTGTTGCTCATATGGAGGTAGTAGGTCTTATGTCTTCGGAAC GGGACCAAGGTGACCCGTCCTA	BCMA-23 scFv (nt)
353	$X_1X_2X_3MX_4$ $X_1 = D \text{ 又は } S;$ $X_2 = Y \text{ 又は } S;$ $X_3 = A, G, W, \text{ 又は } Y;$ $X_4 = H, Q, \text{ 又は } S$	コンセンサス CDR-H1
354	$X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12} \quad X_{13} \quad X_{14} \quad X_{15} \quad X_{16} \quad X_{17}$ $X_1 = F, G, H, V, W \text{ 又は } Y;$ $X_2 = N, R, S \text{ 又は } V;$ $X_3 = P, Q, S, V, W \text{ 又は } Y;$ $X_4 = K \text{ 又はヌル};$ $X_5 = A \text{ 又はヌル};$ $X_6 = D, G, N, S, \text{ 又は } Y;$ $X_7 = G \text{ 又は } S;$ $X_8 = G \text{ 又は } S;$ $X_9 = E, G, N, T \text{ 又は } S;$ $X_{10} = I, K, \text{ 又は } T;$ $X_{11} = E, G, N \text{ 又は } Y;$ $X_{12} = A \text{ 又は } V;$ $X_{13} = A, D \text{ 又は } Q;$ $X_{14} = K \text{ 又は } S;$ $X_{15} = F \text{ 又は } V;$ $X_{16} = K \text{ 又は } Q;$ $X_{17} = E \text{ 又は } G$	コンセンサス CDR-H2
355	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ $X_1 = A, D, E, G, L, V \text{ 又は } W;$ $X_2 = A, D, G, L, P, Q \text{ 又は } S;$ $X_3 = A, D, G, L \text{ 又は } Y;$ $X_4 = D, G, P, R, S, V, Y \text{ 又はヌル};$ $X_5 = D, I, P, S, T, Y \text{ 又はヌル};$ $X_6 = A, G, I, S, T, V, Y \text{ 又はヌル};$ $X_7 = A, D, E, F, L, P, S, Y \text{ 又はヌル};$ $X_8 = P, Q, T, Y \text{ 又はヌル};$ $X_9 = D, G, R, Y \text{ 又はヌル};$	コンセンサス CDR-H3

10

20

30

40

	$X_{10} = A, F, Y$ 又はヌル; $X_{11} = D, F$ 又はヌル; $X_{12} = F$ 又はヌル; $X_{13} = D, T$ 又は Y ; $X_{14} = I, L, N, V$ 又は Y	
356	$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17}$ $X_1 = G, K, R, S$ 又は T ; $X_2 = A, G$ 又は S ; $X_3 = G, N, S$ 又は T ; $X_4 = G, K, N, Q, R$ 又は S ; $X_5 = S$ 又はヌル; $X_6 = D, N, V$ 又はヌル; $X_7 = L, V$ 又はヌル; $X_8 = H, S, Y$ 又はヌル; $X_9 = S, T$ 又はヌル; $X_{10} = S$ 又はヌル; $X_{11} = D, G, I, N, S$ 又はヌル; $X_{12} = D, E, G, K, I, N$ 又はヌル; $X_{13} = F, G, K, N, R, S, Y$ 又はヌル; $X_{14} = D, K, N, T$ 又はヌル; $X_{15} = A, D, G, L, N, S, T$ 又は Y ; $X_{16} = L$ 又は V ; $X_{17} = A, H, N, Q$ 又は S	コンセンサス CDR-L1
357	$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7$ $X_1 = A, D, E, N, S, V$ 又は W ; $X_2 = A, D, N, S$ 又は V ; $X_3 = A, D, H, I, N$ 又は S ; $X_4 = D, K, N, Q, R$ 又は T ; $X_5 = L, R$ 又は V ; $X_6 = A, E, P$ 又は Q ; $X_7 = A, D, S$ 又は T	コンセンサス CDR-L2
358	$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12}$ $X_1 = A, C, G, H, I, Q$ 又は S ; $X_2 = A, Q, S$ 又は V ; $X_3 = S, W$ 又は Y ; $X_4 = D, F, G, H$ 又は Y ; $X_5 = D, G, M, R, S$ 又は T ; $X_6 = A, G, H, L, R, S, T$ 又は Y ; $X_7 = L, P, R, S$ 又はヌル; $X_8 = D, G, N, R, S, T$ 又はヌル; $X_9 = A, G, H, L, P$ 又はヌル; $X_{10} = F, S$ 又はヌル; $X_{11} = L, P, W$ 又は Y ; $X_{12} = S, T$ 又は V	コンセンサス CDR-L3
359	GGGGS	4GS リンカー (aa)
360	GGGS	3GS リンカー (aa)
361	GGGSGGGSGGGGS	(4GS) ₃ リンカー (aa)
362	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	リンカー (aa)
363	ESKYGPPCPPCP	スパーサー (IgG4 ヒンジ) (aa)
364	gaatctaagtacggaccgccctgcccccttgccct	スパーサー (IgG4 ヒンジ) (nt)
365	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSGFYLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K	ヒンジ-C _H 3 スパーサー (aa)
366	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSGFYLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK	ヒンジ-C _H 2-C _H 3 スパーサー (aa)
367	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC LGLSLIISLAVFVLMFLLRKISSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRG LEYTVVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEI EKSISAR	ヒト BCMA; GenBank No. BAB60895.1
368	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC LGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRG LEYTVVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEI EKSISAR	ヒト BCMA; NCBI No. NP_001183.2
369	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNARSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLETVVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR	ヒト BCMA バリエント; GenBank No. ABN42510.1

10

20

30

40

50

370	MAQQCFHSEYFDSLLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYTVLWIFLGLTL VLSLALFTISFLLRKMNPEALKDEPQSPGQLDGSALDKADTELTRIRAGDDRIFPRSL EYTVVEECTCEDCVKSKPKGDSHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYDGKSSVPTALQSVMG MEKPTHTR	マウス BCMA; NCBI No. NP_035738.1
371	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAILWTCL GLSLIISLAVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDEIVLPRGL EYTVVEECTCEDCIKNPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCNLSAALSVEIE KSISAR	カニクイザル BCMA; GenBank No. EHH60172.1
372	GISWNSGSIXYADSVKG	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
373	YISGSGSTIYYADSVKG	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Kabat ナンバリング
374	YISSSGNTIYYADSVKG	BCMA-41 CDR-H2 Kabat ナンバリング
375	CIPCQLR	ヒト BCMA エピトープ (残基 21-27)
376	DLGPPYGDDAFDI	BCMA-24, -28, -29, -39 CDR-H3 (aa)
377	DLDPPDDAFDI	BCMA-30 CDR-H3 (aa)
378	VDGDYDDY	BCMA-35 CDR-H3 (aa)
379	SNTPLPTCQR	ヒト BCMA エピトープ (残基 30-39)
380	RASQGISNYLA	BCMA-25 CDR-L1 (aa)
381	RSSQSLLHNGYNYLD	BCMA-28 CDR-L1 (aa)
382	TGTSSDVGSYNLVS	BCMA-29 CDR-L1 (aa)
383	RASQPIRSNLA	BCMA-30 CDR-L1 (aa)
384	KSSQSVLNSNNKNYVA	BCMA-31 CDR-L1 (aa)
385	GGNNIGSKGVH	BCMA-32 CDR-L1 (aa)
386	RASQGISNYLA	BCMA-34 CDR-L1 (aa)
387	GSSTGPVTSAHSPS	BCMA-36 CDR-L1 (aa)
388	GSSTGAVTNGHSPY	BCMA-37, -38 CDR-L1 (aa)
389	RASQGIRYELX	BCMA-39 CDR-L1 (aa)
390	TGSSSDVSKYNLVS	BCMA-40 CDR-L1 (aa)
391	SGSSSNIGNSVD	BCMA-41 CDR-L1 (aa)
392	RASQGIGNGLA	BCMA-42 CDR-L1 (aa)
393	SVTNSVK	ヒト BCMA エピトープ (残基 44-50)
394	KSSQNLLYSSNNKNYLA	BCMA-44 CDR-L1 (aa)
395	RASQGIGRSLA	BCMA-45 CDR-L1 (aa)
396	GGNNIGSKSVH	BCMA-47, -48 CDR-L1 (aa)
397	GGDQIGRKSVH	BCMA-49 CDR-L1 (aa)
398	RASQNIQDWLA	BCMA-51 CDR-L1 (aa)
399	WGSTRS	BCMA-24 CDR-L2 (aa)
400	SASTLQS	BCMA-25 CDR-L2 (aa)
401	LGSNRAS	BCMA-28 CDR-L2 (aa)
402	EVSKRPS	BCMA-29 CDR-L2 (aa)
403	SASTRAT	BCMA-30 CDR-L2 (aa)
404	DASNRAT	BCMA-34 CDR-L2 (aa)
405	ETTNRHS	BCMA-36 CDR-L2 (aa)
406	DTTNRHS	BCMA-37 CDR-L2 (aa)
407	DTNNRHS	BCMA-38 CDR-L2 (aa)
408	AASTLQS	BCMA-39 CDR-L2 (aa)
409	ANDRRPS	BCMA-41 CDR-L2 (aa)
410	CSQNEYF	ヒト BCMA エピトープ (残基 8-15)

10

20

30

40

50

411	DASSLRS	BCMA-45 CDR-L2 (aa)
412	YDTRPS	BCMA-47, -48 CDR-L2 (aa)
413	YSDRPS	BCMA-49 CDR-L2 (aa)
414	GASILES	BCMA-51 CDR-L2 (aa)
415	QQYISLPWT	BCMA-24 CDR-L3 (aa)
416	QQSYTSRQT	BCMA-25 CDR-L3 (aa)
417	MQALQTPPWT	BCMA-28 CDR-L3 (aa)
418	CSYAGSSTSRDV	BCMA-29 CDR-L3 (aa)
419	RHYAPLT	BCMA-30 CDR-L3 (aa)
420	QQRSNWPPYT	BCMA-34 CDR-L3 (aa)
421	HLWDRSRDHVY	BCMA-26, -35 CDR-L3 (aa)
422	LLSSGDARMV	BCMA-36 CDR-L3 (aa)
423	SLSHAGDRVF	BCMA-37 CDR-L3 (aa)
424	LLSYSDARLA	BCMA-38 CDR-L3 (aa)
425	LQHNSYPLT	BCMA-39 CDR-L3 (aa)
426	ESWDDALNGHV	BCMA-41 CDR-L3 (aa)
427	QQYVEDALT	BCMA-42 CDR-L3 (aa)
428	LLHACIPCQLR	ヒトBCMA エピトープ (残基 17-27)
429	QQYYSSPYT	BCMA-44 CDR-L3 (aa)
430	QQLNGYPWT	BCMA-45 CDR-L3 (aa)
431	QLWDSDDFA	BCMA-47 CDR-L3 (aa)
432	QVWDSSTGQYV	BCMA-49 CDR-L3 (aa)
433	QKYDGAPPWT	BCMA-51 CDR-L3 (aa)
434	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFD	BCMA-27 VH FR1 (aa)
435	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFG	BCMA-30 VH FR1 (aa)
436	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-25, -31, -44, -51 VH FR1 (aa)
437	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-32, -49 VH FR1 (aa)
438	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-34 VH FR1 (aa)
439	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-42 VH FR1 (aa)
440	agctatgagctgacacagcctccaagcgctctggcacacctggacagcgagtgacaat gagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagcagc tgcttggcagaccccctaaactgctgatctacaccaacaaccagcgccctagcggcgctg ccgatagattttctggcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctattctggact gcagagcgaggacgaggccgactattattgtgccgcctgggacggctctctgaacggcc ttgtttttggcggaggcaccagctgacagtgctgggatctagaggtggcggaggatct ggcggcgagggaagcggaggcggcgatctcttgaaatggctgaagtgcagctggtgca gtctggcgccgaagtgaagaagcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcg gctacagcttcaccagctactggatcggctgggtccgacagatgcctggcaaaggcctt gagtgatgggcatcatctaccccgccgacagcgacaccagatcacgcctagctttca gggccacgtgaccatcagcgccgacaaagtctatcagcaccgcctacctgcagtggtcca gcctgaagcgctctgacaccgccatgtactactgcgccagatactctggcagcttcgac aattggggccaggcgacactggtcaccgtgtccagc	BCMA-52 scFv (nt) (O/SSE)
441	RFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-37 VH FR3 (aa)
442	SYELTPPPASGTPGQRVTMCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNQRP PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSNLGVFGGKTLTVLGSRG GGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKIICKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGL EWMGIIYPGDS DTRYSPFQGHVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYC ARYSGSFD NWGQGLVTVSS	BCMA-52 scFv (aa)
443	DSPSPGTTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-47 VH FR3 (aa)
444	GGQGITMTVSS	BCMA-28 VH FR4 (aa)
445	WRQGIMTVSS	BCMA-47 VH FR4 (aa)
446	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVC	BCMA-25 VL FR1 (aa)
447	DIVMTQSPSLSVTPGEPASISC	BCMA-28 VL FR1 (aa)

10

20

30

40

50

448	QPVLTPASVSGSPGQSITISC	BCMA-29 VL FR1 (aa)
449	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	BCMA-30 VL FR1 (aa)
450	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISC	BCMA-31 VL FR1 (aa)
451	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-32 VL FR1 (aa)
452	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSC	BCMA-34 VL FR1 (aa)
453	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-35 VL FR1 (aa)
454	QSVLTQEPSTLVSPGETVTLTC	BCMA-36 VL FR1 (aa)
455	QLVLTQEPSTLVSPGGTVTLTC	BCMA-37 VL FR1 (aa)
456	QAVLTQEPSTLVSPGGTVTLTC	BCMA-38 VL FR1 (aa)
457	DIQXTQSPSSLSASVGDRTITC	BCMA-39 VL FR1 (aa)
458	QPVLTPPPSVSGTPGQRTIIPC	BCMA-41 VL FR1 (aa)
459	DIQMTQSPSLVSASVGDRTITC	BCMA-42 VL FR1 (aa)
460	cagctctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcacggacagctctatcgccat cagctgtaccggcaccagctctgacgttggctggatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacaggacagcaagaggcccagcgctgtccaatagattcagc ggcagcaagagcggcaacaccgccagcctgacaattagcggactgcagggcaggagca ggccgattactactgcagcagcaacaccgggtccagcacactgggttttggcgaggca ccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcgaggatctggcgggagggaagcgga ggcgggcgatctcttgaatggctgaagtgcagctggcgagctggcgccgagatgaa gaaacctggcgctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcacgact actacgtgtactggatgcggcaggccctggacagggaactcgaatctatgggctggatc aaccccaatagcggcgggcaccattacgccagaaaattccaggggcagagtgaccatgac cagagacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagcggctgagatccgacgaca ccgcatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacatggattattggggccag ggaaccctgggtcaccgtgtccagc	BCMA-55 scFv (nt) (O/SSE)
461	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-44 VL FR1 (aa)
462	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITC	BCMA-45 VL FR1 (aa)
463	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-47 VL FR1 (aa)
464	QPVLTPPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-48 VL FR1 (aa)
465	LPVLTPPPSVSVAPGKTARITC	BCMA-49 VL FR1 (aa)
466	AIQLTQSPSTLSASVGDRTVAITC	BCMA-51 VL FR1 (aa)
467	WYQKPGNAPRLLIY	BCMA-25 VL FR2 (aa)
468	WYLQKPGQSPQLLIY	BCMA-28 VL FR2 (aa)
469	WYQKHPGKAPKLLMIY	BCMA-29 VL FR2 (aa)
470	WYQKPGQAPKLLIY	BCMA-30 VL FR2 (aa)
471	WYKQKPGQPKLVIS	BCMA-31 VL FR2 (aa)
472	WYRQKPGQAPVVIY	BCMA-32 VL FR2 (aa)
473	WFQKPGQAPTTLIY	BCMA-36 VL FR2 (aa)
474	WFQKPGQAPRTLIY	BCMA-37, -38 VL FR2 (aa)
475	WYQKPGKAPKLLIY	BCMA-39 VL FR2 (aa)
476	WFQVPGTAPKLLIY	BCMA-41 VL FR2 (aa)
477	WYQKPGKAPKLLIF	BCMA-42 VL FR2 (aa)
478	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGGGGGSG GGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLSEMGWI NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTSDTSISTAYMELSRLSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQ GTLVTVSS	BCMA-55 scFv (aa)
479	WYKQKPGGVPQLLIH	BCMA-45 VL FR2 (aa)
480	WYQRKPGQGPVVVIQ	BCMA-47, -48 VL FR2 (aa)
481	WYQKPGQAPVLVMS	BCMA-49 VL FR2 (aa)
482	WYQKPGKAPKLLIF	BCMA-51 VL FR2 (aa)
483	GVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEADVAIYHC	BCMA-24 VL FR3 (aa)
484	GVPDRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYC	BCMA-25 VL FR3 (aa)
485	GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADVGVYYC	BCMA-28 VL FR3 (aa)
486	GVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDEADYYC	BCMA-29 VL FR3 (aa)
487	GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEHEDFAVYYR	BCMA-30 VL FR3 (aa)

10

20

30

40

50

488	GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYC	BCMA-32 VL FR3 (aa)
489	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC	BCMA-34 VL FR3 (aa)
490	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYYC	BCMA-36 VL FR3 (aa)
491	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYC	BCMA-37 VL FR3 (aa)
492	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYFC	BCMA-38 VL FR3 (aa)
493	GVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYC	BCMA-39 VL FR3 (aa)
494	GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC	BCMA-41 VL FR3 (aa)
495	GVPSRFSGSRSGTDYTLTISLQPEDVATYYC	BCMA-42 VL FR3 (aa)
496	gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccggggagctctgaagat ctcctgtaaaggttcttgatacagctttaccagctactggatcggctgggtgagccaga tgcccggaagagcctggagtggtgggatcatctatcctggtgactctgataccaga tacagcccgctccttccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtcacatcagcactgc ctacctgcagtgagcagcctgaagcctcggacacccgccatgtattactgtgcgcgct actctggttctttcgataaactggggtcaaggtactctggtgaccgctcctcagc	BCMA-52 VH 鎖 (nt)
497	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHC	BCMA-45 VL FR3 (aa)
498	GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYC	BCMA-47 VL FR3 (aa)
499	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYC	BCMA-48 VL FR3 (aa)
500	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYC	BCMA-49 VL FR3 (aa)
501	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVAVYYC	BCMA-51 VL FR3 (aa)
502	FGPGTRLDIK	BCMA-25 VL FR4 (aa)
503	FGXGTKLTVL	BCMA-29 VL FR4 (aa)
504	FGQGTKLDIK	BCMA-31, -34 VL FR4 (aa)
505	FGTGTKLDIK	BCMA-35 VL FR4 (aa)
506	FGGGTKVDIK	BCMA-42 VL FR4 (aa)
507	SYWIG	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - Kabat ナンバリング
508	FGQGTKVEIK	BCMA-24, -28, -51 VL FR4 (aa)
509	GFTFGDYAMH	BCMA-30 CDR-H1 (aa) AbM ナンバリング
510	GISWNSGSIX	BCMA-28 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
511	YISGSGSTIY	BCMA-33 CDR-H2 (aa) AbM ナンバリング
512	YISSSGNTIY	BCMA-41 CDR-H2 AbM ナンバリング
513	IIYPGDSSTRYSPSQG	BCMA-52 CDR-H2 (aa) - Kabat ナンバリング
514	SWNSG	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
515	SGSGST	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Chothia ナンバリング
516	SSSGNT	BCMA-41 CDR-H2 Chothia ナンバリング
517	YSGSF'DN	BCMA-52 CDR-H3 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
518	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIWGQGTMTV TVSS	BCMA-24 VH 鎖 (aa)
519	EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTILVTVSS	BCMA-25, -31, -44, -51 VH 鎖 (aa)
520	EVQLLESQGGGLVQPGSLRLSCVASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGIGITPYFDYWGQGTILVT VSS	BCMA-27 VH 鎖 (aa)
521	QVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSIX YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIGGQGTMTV	BCMA-28 VH 鎖 (aa)

10

20

30

40

50

	TVSS	
522	QVQLVQSGGGLVQPGSRRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDADFIDWQGQTMV TVSS	BCMA-29, -39 VH 鎖 (aa)
523	QVQLVQSGGGLVQPGSRRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDADFIDWQGQTMVTVSS	BCMA-30 VH 鎖 (aa)
524	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMLTVSS	BCMA-32, -49 VH 鎖 (aa)
525	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTMLVNVSS	BCMA-33 VH 鎖 (aa)
526	TGQLVQSGGGLVQPGSRRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPAADFIDWQGQTMV TVSS	BCMA-34 VH 鎖 (aa)
527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYDDYWGQGTMLTVTVSS	BCMA-35 VH 鎖 (aa)
528	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYDDYWGQGTMLTVTVSS	BCMA-36, 38 VH 鎖 (aa)
529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYDDYWGQGTMLTVTVSS	BCMA-37 VH 鎖 (aa)
530	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDDYDDYWGQGTMLTVTVSS	BCMA-41 VH 鎖 (aa)
531	EVQLLESGGGLVQPGSRRLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIKSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQGTMLTVTVSS	BCMA-42 VH 鎖 (aa)
532	GYSFTSY	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - Chothia ナンバリング
533	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGDSPSPGTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGTMLTVTVSS	BCMA-47 VH 鎖 (aa)
534	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAHYQQKPGQPPKLLIYWGST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGGGKTKVEIK	BCMA-24 VL 鎖 (aa)
535	DIQMTQSPAFSLASVGRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVP SRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	BCMA-25 VL 鎖 (aa)
536	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVVDYDDDRPSGIPE RFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGKLTVL	BCMA-26 VL 鎖 (aa)
537	DIVMTQSPSLSLVTPGEPASISCRSSQSLHSGNYLWDYLLQKPGQSPQLLIYLGNSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQALQTPPWTFGGGKTKVEIK	BCMA-28 VL 鎖 (aa)
538	QPVLTPPPSVSGSPGQITISCTGTSSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLLIYEVSKRPSG VSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDADYYCCSYAGSSTSRDVFGXGKLTVL	BCMA-29 VL 鎖 (aa)
539	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQPIRSLNLAHYQQKPGQAPKLLIYASSTRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYRRHYAPLTFGGGKTKVEIK	BCMA-30 VL 鎖 (aa)
540	DVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLSSNNKNYLAHYQQKPGQPPKLVISWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGGGKTKLDIK	BCMA-31 VL 鎖 (aa)
541	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKGVHWYRQRPQAPPEVVIYDSDRPSGVPD RFSGSNSGNTATLTIVRGVEAGDEADYYCQVWDSDDHWFVGGGKLTVL	BCMA-32 VL 鎖 (aa)
542	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQSIISNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYTFGGGKTKLDIK	BCMA-34 VL 鎖 (aa)
543	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVVDYDDDRPSGIPE RFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGKLDIK	BCMA-35 VL 鎖 (aa)
544	QSVLTQEPSTLTVSPGETVTLTSGSSSTGCVTSAHSPSWFQKKPGQAPTTLIYETTNRHSW TPARFSGSLLGKKAALTLGAQPEDEADYCYLLSGDARMVFGGGTKLTVL	BCMA-36 VL 鎖 (aa)
545	QLVLTQEPSTLTVSPGGTTLTSGSSSTGAVTNGHSPYWFQKPGQAPRLLIYDTTNRHSW TPARFSGSLLGKKAALTLGAQPEDEAEYYCSLSHAGDRVFFGGGKLTVL	BCMA-37 VL 鎖 (aa)
546	QAVLTQEPSTLTVSPGGTTLTSGSSSTGAVTNGHSPYWFQKPGQAPRLLIYDTTNRHSW TPARFSGSLLGKKAALTLGAQPEDEADYFCLLSYSDARLAFGGGKLTVL	BCMA-38 VL 鎖 (aa)
547	DIQXTQSPSSLSASVGRVTTITCRASQGIYELXWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVP SRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYCQHNYSYPLTFGRGKLEIK	BCMA-39 VL 鎖 (aa)
548	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVSKYNLVSQYQPPGKAPKLLIYDVNKRPSG VSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGTGKLTVL	BCMA-40 VL 鎖 (aa)
549	QPVLTPPPSVSGTPGQRTVITPCSGSSSNIIGNSVDWFEVPGTAPKLLIYANDRRPSGV PDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYCYESWDDALNGHVFVGGGKLTVL	BCMA-41 VL 鎖 (aa)
550	DIQMTQSPSLVASVGRVTTITCRASQGINGLAWYQQKPGKAPKLLIFAASRLSGVP SRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQYVEDALTFGGGKTKVDIK	BCMA-42 VL 鎖 (aa)
551	YPGDS	BCMA-52 CDR-H2 (aa)

10

20

30

40

50

		- Chothia ナンバリング
552	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYSSPYTFGGQTKLEIK	BCMA-44 VL 鎖 (aa)
553	AIRMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQIGIRSLAWYKQKPGGVPQLLIHDASSLRSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHCQQLNGYPWTFGGQTKVDIK	BCMA-45 VL 鎖 (aa)
554	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQKPGQGPVVVIQYDTRPSGIPE RFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYCQLWDSDDDFAFGTGKLTVL	BCMA-47 VL 鎖 (aa)
555	QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQKPGQGPVVVIQYDTRPSGIPE RFSGSNSNGNTATLTISRVEAGDEGDYYCQVWDSDDHWFVGGGKLTVL	BCMA-48 VL 鎖 (aa)
556	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGDIIGKSVHWYQKPGQAPVLVMSYDSRPSGIPE RFSGSNSNGNTATLTISRVEAGDEAAYCQVWDSSTGQYVVFVGGGKLTVL	BCMA-49 VL 鎖 (aa)
557	AIQLTQSPSTLSASVGRVAITTCRASQNIQDWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASILESGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVAVYYCQKYDGAPPWTFGGQTKVEIK	BCMA-51 VL 鎖 (aa)
558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIWGQGTMTV TVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAIYHCQQYIS LPWTFGGQTKVEIK	BCMA-24 scFv 配列 (aa)
559	EVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTMTVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPAFLSASVGRVITTCRASQIGIRSLAWYKQKPGGNAP RLLIYSASTLQSGVPSRFRTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQSYTSRQTFGPGTR LDIK	BCMA-25 scFv 配列 (aa)
560	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGGSSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQKPGQAPM LVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSNGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGT KLTVL	BCMA-26 scFv 配列 (aa)
561	EVQLLESGGGLVQPRSLRLSCVASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLITPYFDYWGQGTMTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGQPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGGKTVNWFQVPGTAPQL LIYSNDQRPSPGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYICGSDWDSLNWVFGGETK LTVL	BCMA-27 scFv 配列 (aa)
562	QVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIX YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIGGQGTMTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGSDIVMTQSPSLSVTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYCMQALQT PPWTFGGQTKVEIK	BCMA-28 scFv 配列 (aa)
563	QVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIWGQGTMTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGQPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSDDVGSYNLVSWYQQ HPGKAPKLMIEYVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDEADYYCCSYAGSSTS RDVFGXGKLTVL	BCMA-29 scFv 配列 (aa)
564	QVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCAASGFTFGDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQGTMTVTVS SGGGSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQPIRSNLAWYQKPGQA PKLLIYASSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYRRHYAPLTFGGGTKV EIK	BCMA-30 scFv 配列 (aa)
565	EVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTMTVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGSDVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLNSNNKNYVAVYKQ KPGQPPKLVISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSPTYT FGGQTKLDIK	BCMA-31 scFv 配列 (aa)
566	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGQTAVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYRQRPQGAPE VVIYDSDRPSGVPDRFSGSNSNGNTATLTVRGVEAGDEADYYCQVWDSDDHWFVGGGT KLTVL	BCMA-32 scFv 配列 (aa)
567	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGSGSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTMTVTVSS GGGGSGGGSGGGSGGQPVLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWFVGGGK LTVL	BCMA-33 scFv 配列 (aa)
568	TGQLVQSGGGLVQPRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG	BCMA-34 scFv

10

20

30

40

50

	YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDPDAFDIWGGQTMV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQISNYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYTF GQGTKLDIK	配列 (aa)
569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYWGQGLVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSNFMTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPML VYDDDDRPSPGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGK LDIK	BCMA-35 scFv 配列 (aa)
570	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSPGETVTLTCGSSTGPVTSAHSPSWFQKKPGQ APTTLIYETTNRHSWTPARFSGSLGGAALTLGAQPEDEADYCLLSSGDARMVFGG GKTLTVL	BCMA-36 scFv 配列 (aa)
571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQ APRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLGGAALTLGAQPEDEAEYYCSLSHAGDRVFFGG GKTLTVL	BCMA-37 scFv 配列 (aa)
572	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQ APRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLGGAALTLGAQPEDEADYFCLLSYSDARLAFGG GKTLTVL	BCMA-38 scFv 配列 (aa)
573	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSGIG YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPPYGDDAFDIWGGQTMV TVSSGGGGSGGGSGGGSDIQXTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYELXWYQQKP GKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFG RGTKLEIK	BCMA-39 scFv 配列 (aa)
574	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQ APRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLGGAALTLGAQPEDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGK LDIK	BCMA-40 scFv 配列 (aa)
575	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQ APRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLGGAALTLGAQPEDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGK LDIK	BCMA-41 scFv 配列 (aa)
576	EVQLLESGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSAIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIGRSLAWYQKPKGAP KLLFAASRLSESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDVATYYCQYVEDALTFGGGK VDIK	BCMA-42 scFv 配列 (aa)
577	GYSTSYWIG	BCMA-52 CDR-H1 (aa) - AbM ナンバリング
578	EVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLAQEDVAVYYCQYYSSPYT FGQGTKLEIK	BCMA-44 scFv 配列 (aa)
579	QVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQGLVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSAIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIGRSLAWYQKPKGAP QLLIHDASSLRSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHCQQLNGYPWTFGQGTK VDIK	BCMA-45 scFv 配列 (aa)
580	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGDSPSPGTTKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGMVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPGQGPV VVIQYDTRDPSPGIPERFSGSGSGDTASLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGK LDIK	BCMA-47 scFv 配列 (aa)
581	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGMVTVSS GGGSGGGSGGGSGGGSQLVLTQEPSTVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPGQGPV	BCMA-48 scFv 配列 (aa)

10

20

30

40

	VVIQYDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYCQVWDSDDHWVFGGGT KLTVL	
582	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYSISSGSTIY YADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVSS GGGSGGGSGGGSLPVLTPPPSVVAPGKTARI TCGGDQIGRKSVHWYQQKPGKAPV LVMSYSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYCQVWDSSTGQYVVFVGGG TKLTVL	BCMA-49 scFv 配列 (aa)
583	EVQLVQSGGGLVQGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGT TEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQYWGQGTMTVSS GGGSGGGSGGGSSAIQLTQSPSTLSASVGDRAITCRASQNIQDWLAWYQQKPGKAP KLLIFGASILESGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDVAVYYCQKYDGAPPWTFGQGT KVEIK	BCMA-51 scFv 配列 (aa)
584	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGTAATACCATATAC TACGCAGACTCTGTAAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAAACTCACT GTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAG TGGACGGTGACTACGTCGATGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTGAC TCAGCCACCTCAGTGCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCCCTTGTCTGGAA GCAGCTCCAACATCGGAGGTAACCTCTGTAGACTGGTTCAGGAGGTCCCAGGGACGGCC CCCAAACTCCTCATCTACGCTAATGATCGGCGGCCCTCGGGTGTCCCTGACCGCTTCTC TGGCACCAAGTCGGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGGGGGCTCCAGTCTGACGATG ACGCTCATTTACTGTGAATCCTGGGACGATGCCCTGAACGGTCACGTGTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGACCGTCCTA	BCMA-41 scFv 配列 (nt)
585	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQTSVTVSSG GGSGGGSGGGSDIVLTQSPPSLAMSLSKRAITISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPG QPPILLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITPRTFGG GTKLEIK	BCMA-C1 VH-VL scFv (aa)
586	DVVMTQSHRFMTSVGDRVSI TCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSAHYRYTGVP DRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKGGGGSGGGSGG GGGSIQILVQSGPDLKPPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKMAWINTYT GESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQ GTLVTVSA	BCMA-C2 VL-VH scFv (aa)
587	IIYPGDSDDR	BCMA-52 CDR-H2 (aa) - AbM ナンバリング
588	gaagtgcagctggtgcagctctggcgccgaagtgaagaagcctggcgagagcctgaagat cagctgcaaagcgagcggtacagcttcaccagctactggatcggtcggtccgacaga tgctggcaaagccttgagtggtgggcatcatctacccggcgacagcgacaccaga tacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgccgacaagtctatcagcaccgc ctacctgcagtggtccagcctgaaggcctctgacaccgccatgtactactgcgccagat actctggcagcttcgacaattggggccagggcacactggtcaccgtgtccagc	BCMA-52 VH 鎖 (nt) (O/SSE)
589	SGTSSNIGSHSVN	BCMA-52 CDR-L1 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
590	TNNQRPS	BCMA-52 CDR-L2 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
591	AAWDGSLNGLV	BCMA-52 CDR-L3 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
592	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccat gtcttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagc tcccaggaacggcccccaactcctcatctataactaataatcagcgccctcaggggtc cctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtc ccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtc tggtattcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt	BCMA-52 VL 鎖 (nt)
593	DYYVY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - Kabat ナンバリング
594	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - Kabat ナンバリング
595	SQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3 (aa)

10

20

30

40

50

		- Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
596	GYTFIDY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - Chothia ナンバリング
597	NPNSGG	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - Chothia ナンバリング
598	GYTFIDYVVY	BCMA-55 CDR-H1 (aa) - AbM ナンバリング
599	WINPNSGGTN	BCMA-55 CDR-H2 (aa) - AbM ナンバリング
600	agctatgagctgacacagcctccaagcgctctggcacacctggacagcgagtgacaat gagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagcagc tgcttggcacagccctaaactgctgatctacaccaacaaccagcggcctagcggcgtg cccgatagattttctggcagcaagagcggcacaagcggcagcctggctatttctggact gcagagcgaggacgagggccgactattattgtgccgctgggacggctctctgaacggcc ttgttttggcggaggcaccaagctgacagtgtctggga	BCMA-52 VL 鎖 (nt) (O/SSE)
601	TGTSSDVG	BCMA-55 CDR-L1 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
602	EDSKRPS	BCMA-55 CDR-L2 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
603	SSNTRSSTLV	BCMA-55 CDR-L3 (aa) - Kabat, Chothia, 及び AbM ナンバリング
604	GYSFTSYW	BCMA-52 CDR-H1 (aa)
605	IYPGDSDT	BCMA-52 CDR-H2 (aa)
606	ARYSGSFDN	BCMA-52 CDR-H3 (aa)
607	SSNIGSHS	BCMA-52 CDR-L1 (aa)
608	TNN	BCMA-52 CDR-L2 (aa)
609	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDR YSPSFQGRVITISADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS	BCMA-52 VH 鎖 (aa)
610	SYELTQPPSASGTPGQRTVMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGLNLVFGGGTKLTVLG	BCMA-52 VL 鎖 (aa)
611	GYTFIDY	BCMA-55 CDR-H1 (aa)
612	INPNSGGT	BCMA-55 CDR-H2 (aa)
613	ARSQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3 (aa)
614	ISCTGTSSD	BCMA-55 CDR-L1 (aa)
615	EDS	BCMA-55 CDR-L2 (aa)
616	tcaatttggtacgtgg	予測されるスプライス ドナー部位
617	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYVYWMRQAPGGLESMDWINPNSGGTN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAMYCARSDGYMDYWGQGLTVTVSS	BCMA-55 VH 鎖 (aa)
618	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	BCMA-55 VL 鎖 (aa)
619	atggtgctgcagacccaggtgttcacagcctgctgctgtggatctccggagcatacgg a	ヒト IgG κ シグナル配列 (nt)
620	MVLQTQVFISLLWISGAYG	ヒト IgG κ シグナル ペプチド(aa)
621	gaatctaagtagcgaccgcctgcccctccctgcccctgctcctcctgtggctggaccaag cgtgttccctgtttccacctaagcctaagataccctgatgatttcccgcacacctgaag tgacttgctgtgctgctggacgtgagccagggatccagaagtgcagttcaactggtac gtggacggcgtggaagtccacaatgctaagactaaaccccgagaggaacagtttcagtc aacttaccgggtgctgagcgtgctgaccgtcctgcatcaggattggctgaacgggaagg agtataagtgcaaatgtctataaagggactgcctagctccatcgagaaaacaattagt aaggcaaaagggcagcctcgagaaccacaggtgtataccctgccccctagccagggagga aatgaccaagaaccaggtgtccctgacatgtctggtcaaaggcttctatccaagtgaca tcgcccgtggagtgggaatcaaatgggcagcccagagaacaattacaagaccacaccacc gtgctggactctgatggaagtctcttctgtattccaggctgacggatgaatctcg ctggcagggggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgcacaatcatt	IgG4/IgG2 ヒンジ- IgG2/IgG4 C _H 2- IgG4 C _H 3 スペーサー (nt)

10

20

30

40

50

	atacacagaagtactgagcctgtccctgggcaaa	
622	gagtcctaaatacggaccgccttgctcctccttgctccgctcctcctgttgccggaccttc cgtgttccctgtttcctccaaagcctaaaggacacccctgatgatcagcaggaccctgaag tgacctgcgtggtggtggtgatgtgtcccaagaggatcccagggtgcagttcaactggtat gtggacggcgtggaagtgcacaacgcgaagccaagcctagagaggaacagttccagag cacctacagagtgtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggattggctgaacggcaaaag agtacaagtgcagggtgtccaacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaacccatctcc aaggccaaggccagccaagagagccccagggtttacacactgcctccaagccaagagga aatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctaccctccgata tcgcccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcct gtgctggacagcgacggcagtttcttccctgtatagtagactcacccgtggataaatcaag atggcaagaggggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccact acaccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaag	最適化された SSE IgG4/IgG2 ヒンジ- IgG2/IgG4 C _H 2- IgG4 C _H 3 スペーサー (nt)
623	atgttttgggtgctggtcgtggtcggaggggtgctggcctgttacagcctgctggtgac agtgcgtttcatcatcttctgggtg	CD28 膜貫通ドメイン (nt)
624	MEFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 膜貫通ドメイン (aa)
625	aagcgggggagaaaagaaactgctgtatattttcaaacagccctttatgagacctgtgca gactaccaggaggaagacggatgcagctgtaggtttcccgaggaagaggaaggaggt gtgagctg	4-1BB由来の細胞内 共シグナル伝達配列 (nt)
626	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB由来の細胞内 共シグナル伝達配列 (aa)
627	agagtcaggttttccaggtccgccgacgtccagcctaccagcagggggcagaaccagct gtacaacgagctgaacctggggcagaaggggaagagtacgacgtcctggat aagcggagag gccgggacccctgagatggggcgcaagcctcggcggaagaacccccagggaaggcctgtat aacgaaactgcagaaagacaagatggccgagcctacagcgagatcggcataagggcgga gccggaggcggggcaagggccacgacgcctgtatcagggcctgtccaccgccaccaagg atacctacgacgcctgcacatgcaggccctgcccccagg	CD3ζ由来の細胞内 シグナル伝達ドメイン (nt)
628	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLY NELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζ由来の細胞内 シグナル伝達ドメイン (aa)
629	attgaagtattgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattat ccatgtgaaagggaacaccccttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccc	CD28外部ドメインスペーサー (nt)
630	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKP	CD28外部ドメインスペーサー (aa)
631	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A ペプチド (aa)
632	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcct gatcccacgcaaaagtgtgtaacggaataggtattggtgaatttaagactcactctcca taaatgctacgaatatttaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtgccgatctccac atcctgccggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccaca ggaactggatattctgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggcctt ggcctgaaaacaggacggacccctccatgcctttgagaacctagaaatcatacggcgag accaagcaacatggtcagtttctcttgcagtcgtcagcctgaacataacatccttggg attacgctcctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatt tgtgctatgcaataacaataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtcagaaaaac aaaattataagcaacagaggtgaaaacagctgcaaggccacagccaggtctgccatgc cttgtgctccccgagggctgctggggcccgagcccaggactgcgtctcttgccgga atgtcagccgagggcaggggaatgcgtggacaagtgaaccttctggagggtgagccaaag gagtttgtggagaactctgagtgcatacagtgccacccagagtgccctgcctcaggccat gaacatcacctgcacagacggggaccagacaactgtatccagtgtgccactacattg acggccccactgcgtcaagacctgcccggcaggagtcatgggagaaaacaacacctg gtctggaagtacgcagacgcggccatgtgtgccacctgtgccatccaaactgcacct cggatgcactgggcccaggtcttgaaggctgtccaaagatgggcttaagatcccgctcca tcgccactgggatggtgggggcccctcctcttgcctgctggtggtggccctggggatcggc ctcttcatgtga	短縮型 EGFR (tEGFR) 配列 (nt)
633	atgctgctcctcgtgacaagcctgctcctgtgtgaactcctcatccagcttttctgct cattcctcgaaagtgtgcaacggcatcggtatcgagagttcaaggacagcctgagca tcaatgccaccaacatcaagcacttcaagaattgcaccagcatcagcggcgacctgcac attctgcctgtggcctttagagggcagccttccccacacacctccactggatcccca agagctggatatcctgaaaaccgtgaaagagattaccggattcctcctgatccaagcct ggccagagaacagaaccgatctgcacgccttcgagaacctcgagatcatcagaggccgg	短縮型 EGFR (tEGFR) 配列 (nt) (O/SSE)

10

20

30

40

	accaaaacagcacggccagtttagcctggctgtggtgtctctgaacatcaccagctctggg cctgagaagcctgaaaagaaatctccgacggcgacgtgatcatctccggaaaacaagaacc tgtgctacgccaaacaccatcaactggaagaagctgttcggcacctccggccagaaaaca aagatcatctctaacccggggcgagaacagctgcaagggccaccgggacaagtttgtcacgc cctgtgtagccctgaaggctgttggggaccogaacctagagactgtgtgtcctgccga atgtgtcccggggcagagaatgtgtggataagtgaacctgctggaaggcgagcccg gagtttgtggaaaacagcgagtgcacccagtgctgccccagggccat gaacattacatgcaccggcagagggccccgacaactgtattcagtgcgcccactacatcg acggccctcactgcggtgaaaaacatgtccagctggcggtgatgggagagaaacaacacctc gtgtggaagtatgccgacggcgacatgtgtgccacctgtgtcacctaattgcacct cggctgtaccggacctggcctggaaggatgccctacaaacggccctaagatccccagca ttgccaccggaatggttggagccctgctgcttctgttgggtggcgcctcggaatcggc ctgttcattgtga	
634	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIIPKVCNGIGIEFKDLSINATNIKHFKNCTISISDLH ILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGR TKQHGQFSLAVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKT KIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGECVDKCNLLEGEPR EFVENSECQCHPECLQAMNITCTGRGPDNICQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENNTL VWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTCTGPGLGCP TNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIG LFM	短縮型 EGFR (tEGFR) 配列 (aa)
635	ggatctgcatcgctccggtgccgctcagtgggcagagcgacatcgccacagtcctcc gagaagtggggggaggggcggaattgaaccggtgcctagagaagtgccgcggggt aaactgggaaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagAAC cgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttgcgaacgggtttgcccgcaga acacagctgaagcttcgaggggctcgcacatctccttcacgcgccccgcgcctacctg aggccgccatccacgcgggttgagtcgcttctgcgcctcccgctgtggtgcctcct gaactgcgtccgcgctcaggttaagtttaaagctcaggtcgagaccgggctttgtccg gcgtcccttggagcctacctagactcagccggtctccacgctttgctgacctgct tgctcaactctacgtctttgtttcgttttctgttctgcgcgttacagatccaagctgt gaccggcgccctac	HTLV1エンハンサーを 有するEF1 α プロモーター
636	aatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggattcttaactatgttgc tccctttacgctatgtggatacgtgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttccc gtatggctttcattttctcctccttgataaaatcctgggtgctgtctctttatgaggag ttgtggcccggttgtagggcaacgtggcggtggtgtgcaactgtgtttgctgacgcaacccc cactgggtggggcatgtgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttcccc tccctattgccaccggcggaactcatcgccgctgcttgcgcgctgctggacaggggct cggtgttgggactgacaattccgtgggtgtgtcggggaaatcatcgtcctttccttg gctgcgcgctgtgttgcacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtccctt cgccctcaatccagcggaaccttccctcccgcgccctgctgcgcgctctgcgcgctctt ccgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatctccctttggggcgccctccccgc	ウッドチャック 肝炎ウイルス (WHP) の 転写後調節エレメント (WPPE)
637	QNEYF	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 1
638	CIPCQL	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 2
639	CQRYC	BCMA-52-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 3
640	MLMAG	BCMA-55-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 1
641	YFDSLL	BCMA-55-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 2
642	QLRCSSNTPL	BCMA-55-scFV-mFc BCMA 結合エピトープ 3
643	gaagtgcagctggtgcagctctgggctgagatgaagaagcctgggcctcactgaagct ctcctgcaaggctctctggatacacctcatcgactactatgtatactggatgcgacagg ccccggacaagggttgagtcctgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaaac tatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagc ctacatggagctgagcagggtgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgct cccagcgtgacgggttacatggattactggggtcaaggtaactctggtgaccgtctcctca gaagtgcagctggtgcagctctggcgccgagatgaagaacctggcgctctctgaagct gagctgcaaggccagcggtacacactcatcgactactacgtgtactggatgcggcagg ccccggacagggactcgaatctatgggtggatcaaccccaatagcggcggcaccaat tacgcccagaaattccagggcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccgcatgtactactgcgcagat	BCMA-55 VH 鎖 (nt)
644		BCMA-55 VH 鎖 (nt) (O/SSE)

10

20

30

40

50

	ctcagcgcgacggtacatggattatttggggccagggaaacctggtcaccgtgtccagc	
645	caatctgccctgactcagcctgccctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccat ctcctgcactggaaaccagcagtgacgttgggttggtatcaacagcaccaggcaaaagccc ccaaactcatgatttatgaggacagtaagcggccctcagggggtttctaatcgcttctct ggctccaaagtctggcaacacggcctcctgacctctctgggctccagggtgaggacga ggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttgggtgttcggcggaggga ccaagctgaccgtccta	BCMA-55 VL 鎖 (nt)
646	cagtcctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtccggacagctctatcgccat cagctgtaccggcaccagctctgacgttgggttggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagaggccagcggcgtgtccaatagattcagc ggcagcaagagcggcaacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacga ggcggattactactgcagcagcaaacccgggtccagcacactggtttttggcggaggga ccaagctgacagtgctg	BCMA-55 VL 鎖 (nt) (O/SSE)
647	tcctatgagctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccat gtcttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaactgggtaccagcagc tcccaggaaacggcccccaaaactcctcatctataactaatcagcggccctcagggggtc cctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtgccct ccagctcgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtc tggatttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctagggtctagaggtgggtgggtgga ggcggcggcgggtctctgggtgggtgggtggatccctcgagatggcggagggtgcagctgggtgca gtctgggagcagaggtgaaaaagcccggggaggtctctgaagatctcctgtaaagggttctg gatacagctttaccagctactggatcggtcggtgggtgcgcagatgcccgggaaaggcctg gagtggtgagggtatcatctatcctgggtgactctgataccagatacagcccgctcctcca aggccacgtcaccatctcagctgacaagtcctcagcactgctacctgcagtgaggca gcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactctggttcttctgat aactggggtcaagggtactctgggtgaccgtctcctca	BCMA-52 scFv
648	caatctgccctgactcagcctgccctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccat ctcctgcactggaaaccagcagtgacgttgggttggtatcaacagcaccaggcaaaagccc ccaaactcatgatttatgaggacagtaagcggccctcagggggtttctaatcgcttctct ggctccaaagtctggcaacacggcctcctgacctctctgggctccagggtgaggacga ggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttgggtgttcggcggaggga ccaagctgaccgtcctagggtctagaggtgggtgggtgagcggcggcggcgtctgggt gggtgggtggatccctcgagatggccgaagtcagctgggtgcagctctggggctgagatgaa gaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggatacaccctcatcgact actatgtatactggatcgacagggccctggacaagggtttagtccatgggatggatc aacctaacagtggtggcacaacatgacacagaagtttcaggggcagggtcaccatgac cagggacagctccatgacacagcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgaca ccgcatgtattactgtgcgcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaa ggtactctgggtgaccgtctcctca	BCMA-55 scFv
649	ESKYGPCCPPCAPPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSGDSFFLYSLRTVTDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSLGK	IgG4/IgG2 ヒンジ- IgG2/IgG4 C _H 2- IgG4 C _H 3 スペーサー (aa)
650	ggatctgcgatcgtccggtgcgcgtcagtgggcagagcgacacatcgccacagtcctc gagaagtgggggggagggtcggaattgaaccgggtgcctagagaaggtggcgggggt aaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccagggtgggggagaac cgtatataagtgcagtagtcgcgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgcccgcaga acacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcggccgcgcctacctg aggccggcctccacgcgggttagtgcggttctgcgcctcccgcctgtggtgcctcct gaactgcgtccgcgtctaggttaagtttaagctcaggtcgagaccgggcctttgtccg gcgtcccttggagcctacctagactcagccggctctccacgctttgcctgacctgct tgctcaactctacgtctttgttttctgttctgcgcgttacagatccaagctgt gaccggcgccctacggctagcgcc	改変EF1 α プロモーター
651	tttattttagtctccagaaaaagggggaatgaaagacccacctgtagggttggcaagc taggatcaaggttaggaacagagagacagcagaataggggcaaacaggatctctgtgg taagcagttcctgccccgggtcagggcccaagaacagttggaacagcagaatagggcca aacaggatctctgtggttaagcagttcctgccccgggtcaggggccaagaacagatggtcc ccagatgcgggtccgcctcagcagtttctagagaacctcagatgtttccagggtgcc ccaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaaactaaccaatcagttcgcttctcgc ttctgttcgcgcgtctctgctccccgagctcaataaaagagccca	MND プロモーター
652	agagtgaagttcagcagatccgcgcagctccagcctatcagcaggggccaaaaaccagct gtacaacagctgaacctggggagagaagagtagcacgtgctggataagcggagag gcagagatcctgaaatgggcggaagcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtat aatgagctgcagaaagacaagatggcggaggcctacagcgagatcggaatgaagggcga gcgcagaagagggaaggacacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaagg	CD3 ζ 由来の 細胞内シグナル伝達ドメイン (nt)

10

20

30

40

50

	atacctatgacgcactgcacatgcagccctgccacctaga	
653	GSGEGRGSLITCGDVEENPGP	T2A ペプチド (aa)
654	LEGGGEGRGSLITCGDVEENPGPR	T2A ペプチド (aa)
655	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A ペプチド (aa)
656	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A ペプチド (aa)
657	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A ペプチド (aa)
658	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A ペプチド (aa)
659	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A ペプチド (aa)
660	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A ペプチド (aa)
661	agtctaaatacggac	最適化された スプライスドナー部位
662	tcaactggtatgtgg	最適化された スプライスドナー部位
663	accatctccaaggcc	最適化された スプライスドナー部位
664	gccccaggtttacac	最適化された スプライスドナー部位
665	tcagcagatccgccg	最適化された スプライスドナー部位
666	ctcctgtgtgaactc	最適化された スプライスドナー部位
667	tcggaaagtgtgcaa	最適化された スプライスドナー部位
668	cagcacggccagttt	最適化された スプライスドナー部位
669	aaccggggcgagaac	最適化された スプライスドナー部位
670	ctggaaggcgagccc	最適化された スプライスドナー部位
671	tgttcatgtgagcgg	最適化されたスプライス ドナー部位 (コード領域 外側の最後の4nt)
672	cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	最適化されたスプライス アクセプター部位
673	gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgagggccctgc	最適化されたスプライス アクセプター部位
674	cggagtgcctggcctgttacagcctgctggttaccgtggcct	最適化されたスプライス アクセプター部位
675	gctgagagtgaagtccagcagatccgccgacgctccagcct	最適化されたスプライス アクセプター部位
676	acacctccactggatccccaaagagctggatatcctgaaaaac	最適化されたスプライス アクセプター部位
677	accggattcctcctgatccaagcctggccagagaacagaaac	最適化されたスプライス アクセプター部位
678	acggccagtttagcctggctgtggtgtctctgaacatcacc	最適化されたスプライス アクセプター部位
679	aggagtaagaggagcaggtcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccc cgggcccaaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatc gctcc	CD28 細胞内 (nt)
680	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 細胞内 (aa)
681	aagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgca gaccacacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccgaggaagaagaaggcggct gcgagctg	4-1BB由来の細胞内 共シグナル伝達配列 (nt)
682	atggtgctgcagaccaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctctggcgcctacgg c	ヒトIgGκ シグナル配列 (nt)
683	atggtgctgcagaccaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctctggcgcctatgg a	ヒトIgGκ シグナル配列 (nt)

10

20

30

40

50

684	atggtgctgcagacacaggtgttcacatccctgctgctgtggatctctggagcatacgg a	ヒトIgGκシグナル配列 (nt)
685	atggtgctgcagacacaggtgttcacagcctgctgctgtggatctccggagcatacgg a	ヒトIgGκシグナル配列 (nt)
686	ctcgagggcgccggagagggcagaggaagtcttctaacaatgcggtgacgtggaggagaa tcccgccctagg	T2A ペプチド (nt)
687	cttgaaggtggtggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgcggagatgtggaagagaa cccggacctaga	T2A ペプチド (nt)
688	atgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctgctggttac cgtggccttcatcatcttttgggtc	CD28 膜貫通ドメイン (nt)
689	cgtctaggttaagttt	予測される スプライスドナー部位
690	gaccaaggtgaccgt	予測される スプライスドナー部位
691	tgcactggtaccagc	予測される スプライスドナー部位
692	taaactggtaccagc	予測される スプライスドナー部位
693	atctcctgtaagggt	予測される スプライスドナー部位
694	ggtcaaggtactctg	予測される スプライスドナー部位
695	gaggacagtaagcgg	予測される スプライスドナー部位
696	ggtcaaggtactctg	予測される スプライスドナー部位
697	tgcctccgtgtctgc	予測される スプライスドナー部位
698	caccaaggtgaccgt	予測される スプライスドナー部位
699	tgaactggtatcagc	予測される スプライスドナー部位
700	atctcttgaaatggt	予測される スプライスドナー部位
701	ggccagggcacactg	予測される スプライスドナー部位
702	gaggacagcaagagg	予測される スプライスドナー部位
703	ggccagggaaccctg	予測される スプライスドナー部位
704	tgccagcgttagtgc	予測される スプライスドナー部位
705	aatctaagtacggac	予測される スプライスドナー部位
706	tcaactggtacgtgg	予測される スプライスドナー部位
707	acaattagtaaggca	予測される スプライスドナー部位
708	accacaggtgtatac	予測される スプライスドナー部位
709	tttccaggtccgccg	予測される スプライスドナー部位
710	ctgctctgtgagtta	予測される スプライスドナー部位
711	acgcaaagtgtgtaa	予測される スプライスドナー部位
712	caacatggtcagttt	予測される スプライスドナー部位

10

20

30

40

50

713	aacagaggtgaaaac	予測される スプライスドナー部位
714	ctggagggtgagcca	予測される スプライスドナー部位
715	gaggtgcagctggtggagtcggaggaggcctggtgaagccaggaggctccctgaggctgtcttgccgagccagcgggttcaccttttagcgactactatatgtcctggatcagacaggcacctggcaaggcctggagtggtgagctacatcagctcctctggctccacaatctac tatgccgactctgtgaaggccggtttaccatcagcagagataacgccaagaattccctgtatctgcagatgaacagcctgagggccgaggacacagccgtgtactattgcgccaagg tggacggcgattacaccgaggattattggggccagggcacactggtgaccgtgagctcc ggcggcgccggtctggaggaggaggcagcggcgaggaggctcccagctgcccctgac acagccagccagcgtgtccggtctcccggacagtccatcacatctcttgtaccggt ctagctccgacgtgggcaagtacaacctggtgtcctggtatcagcagcccctggcaag gcccctaagctgacatctacgatgtgaacaagaggccatctggcgtgagcaatcgctt cagcggctccaagtctggcaataccgccacactgacctcagcggcctgcagggcgacg atgaggcagattactattgttctagctacggcgccagcagatcctacgtgttcggcaca ggcaccagggtgaccgtgctg	BCMA-23 scFv (nt)
716	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgcagcctggcaggtccctgcgcctgtcttgaccgccagcgggttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaggcagg caccaggcaaggcctggagtggtgggtttatccgctctaggcctacggcgccacc acagagtatgccgccagcgtgaaggccggttcaccatcagccgggacgactctaagag catcgccctacctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgtactattgcg cagcatggagcgccccaaaccgattattggggccagggcacccctggtgacagtgagctcc ggcggcgccggtctggaggaggaggaaagcggaggaggaggatccgacatccagatgac acagtccccctgccttctgtccgcctctgtggcgcatagggtgaccgtgacatgtcgcg cctccagggcacatctctaactacctggcctggtatcagcagaagcccgccaatgcccct cggctgctgatctacagcgccctccaccctgcagagcggagtgcctcccgttcagagg aaccggctatggcacagagttttctctgacctcgacagcctgcagccagaggatttcg ccacatactattgtcagcagctctacaccagccggcagacatttggccccggcacaaga ctggatatcaag	BCMA-25 scFV(nt)
717	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgcagcctggcaggtccctgcgcctgtcttgaccgccagcgggttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaggcagg caccaggcaaggcctggagtggtgggtttatccgctctaggcctacggcgccacc acagagtatgccgccagcgtgaaggccggttcaccatcagccgggacgactctaagag catcgccctacctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgtactattgcg cagcatggagcgccccaaaccgattattggggccagggcacccctggtgacagtgagctcc ggcggcgccggtctggaggaggaggaaagcggaggaggaggatccgacatccagatgac acagtccccctgccttctgtccgcctctgtggcgcatagggtgaccgtgacatgtcgcg cctccagggcacatctctaactacctggcctggtatcagcagaagcccgccaatgcccct cggctgctgatctacagcgccctccaccctgcagagcggagtgcctcccgttcagagg aaccggctatggcacagagttttctctgacctcgacagcctgcagccagaggatttcg ccacatactattgtcagcagctctacaccagccggcagacatttggccccggcacaaga ctggatatcaag	BCMA-25 scFV(nt) (O/SSE)
718	gaggtgcagctggtggagtcggaggaggcctggtgaagccaggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccggcttcaccttttctgactactatatgagctggatcaggcagg caccaggcaaggcctggagtggtgtcttacatcagctcctctggcagcacaatctac tatgccgactccgtgaagggcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcct gtatctgcagatgaactccctgcgggcccaggataacagccgtgtactattgcgccaagg tggacggcccccttcccttgatctctggggccagggcacaatggtgaccgtgagctcc ggaggaggaggatccggcggaggaggctctggcgccggcggtctagctatgtgctgac ccagccaccatccgtgtctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtggagcaa acaatatcggcagcaagtccgtgcactggtaccagcagaagcctggccaggccccaatg ctggtggtgtatgacgatgacgatcggcccagcggcatccctgagagattttctggcag caactccggcaataccgccacactgacctctctggagtggaggcagcgacgagcgag attacttctgtcacctgtgggacccggagcagagatcactacgtgttcggcacaggcacc aagctgaccgtgctg	BCMA-26 scFV(nt)
719	gaggtgcagctggtggagtcggaggaggcctggtgaagccaggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccggcttcaccttttctgactactatatgagctggatcaggcagg caccaggcaaggcctggagtggtgtcttacatcagctcctctggcagcacaatctac tatgccgactccgtgaagggcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcct gtatctgcagatgaactccctgcgggcccaggataacagccgtgtactattgcgccaagg tggacggcccccttcccttgatctctggggccagggcacaatggtgaccgtgagctcc ggaggaggaggatccggcggaggaggctctggcgccggcggtctagctatgtgctgac ccagccaccatccgtgtctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtggagcaa acaatatcggcagcaagtccgtgcactggtaccagcagaagcctggccaggccccaatg ctggtggtgtatgacgatgacgatcggcccagcggcatccctgagagattttctggcag caactccggcaataccgccacactgacctctctggagtggaggcagcgacgagcgag attacttctgtcacctgtgggacccggagcagagatcactacgtgttcggcacaggcacc aagctgaccgtgctg	BCMA-26 scFV(nt) (O/SSE)

10

20

30

40

	ccagccaccatccgtgtctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtggagcaa acaatatcggcagcaagtcctgtgactggtaccagcagaagcctggccaggcccaatg ctggtggtgtatgacgatgacgatcgccagcgcatccctgagagattttctggcag caactccggcaataccgccacactgacatctctggagtggaggcaggcgacgaggcag attacttctgtcacctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcacaggcacc aagctgaccgtgctg	
720	tcttcatgtgagcgg	短縮型マーカの 予測される スプライスドナー部位
721	tggctccgcctttttcccgagggtgggggagaaccgtatat	プロモーターの予測される スプライスアクセプター部位
722	tgaactgcgtccgcgtctaggttaagtttaagctcaggtc	プロモーターの予測される スプライスアクセプター部位
723	ttctgttctgcgcggttacagatccaagctgtgaccggcgc	プロモーターの予測される スプライスアクセプター部位
724	ctactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggggc	BCMA-23 の予測される スプライスアクセプター部位
725	ggctgattattattgtagctcatatggaggtagtaggtctt	BCMA-23 の予測される スプライスアクセプター部位
726	ctatgccatgtcctggttcaggcaggcaccaggcaagggcc	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位
727	gtccgcctctgtggcgatagggtgaccgtgacatgtcgcg	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位
728	gtgggctttatccgctctaaggcctacggcgccaccacaga	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位
729	gtgacatgtcgccctcccagggcattcttaactacctggc	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位
730	tacagcgctccaccctgcagagcggagtgcctcccggtt	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位
731	ctggccatcagtgccctccagtctgaggatgaggtgatta	BCMA-52 の予測される スプライスアクセプター部位
732	agatacagcccgctccttccaaggccacgtcaccatctcagc	BCMA-52 の予測される スプライスアクセプター部位
733	cgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagca	BCMA-55 の予測される スプライスアクセプター部位
734	gccctcaggggtttctaactcgcttctctggctccaagtctg	BCMA-55 の予測される スプライスアクセプター部位
735	ctactatatgtcctggatcagacaggcacctggcaagggcc	BCMA-23 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
736	ggcagattactattgttctagctacggcggcagcagatcct	BCMA-23 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
737	ctatgccatgtcctggttcaagcaggcaccaggcaagggcc	BCMA-25 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
738	ctggctatttctggactgcagagcgaggacgaggccgacta	BCMA-52 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
739	agatacagccctagctttcaggggccacgtgacatcagcgc	BCMA-52 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
740	cgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtccagca	BCMA-55 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)
741	gcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcg	BCMA-55 の予測される スプライスアクセプター部位 (O/SSE)

10

20

30

40

50

742	aagtttctttctgtattccaggtgacccgtggataaatctc	スパーサーの予測される スプライスアクセプター部位
743	gggcaacgtgttctcttgcagtgatgcacgaagccctgc	スパーサーの予測される スプライスアクセプター部位
744	aggggtgctggcctgttacagcctgctggtgacagtcgctt	CD28TMの予測される スプライスアクセプター部位
745	gctgagagtgcaagttttccaggtccgccgacgctccagcct	4-1BB/CD3ζの 予測される スプライスアクセプター部位
746	actcctcctctggatccacaggaactggatattctgaaaac	短縮型マーカの 予測される スプライスアクセプター部位
747	acaggggttttctgctgattcagggcttggcctgaaaacaggac	短縮型マーカの 予測される スプライスアクセプター部位
748	atgggtcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataaca	短縮型マーカの 予測される スプライスアクセプター部位
749	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒトIgG2 Fc (Uniprot P01859)
750	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPSCPAPAEFLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒトIgG4 Fc (Uniprot P01861)
751	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaagccaggaggctccctgaggtgtccttgccagccagcggtcaccttttagcgactactatatgtcctggatcagacaggcacctggcaagggcctggagtgggtgagctacatcagctcctctggctccacaatctacatgccgactctgtgaagggccggtttaccatcagcagagataacgccaagaattccctgtatctgcagatgaacagcctgagggccgaggacacagccgtgtactattgcgccaagtggaacggcgattacacccgaggtatttggggccagggcacactggtgacctgagctccggcgccggcctctggaggaggagcagcggcggaggaggctcccagctctgccctgacacagccagccagcgtgtccggctctcccggacagctccatcacaatctcttgtaccggctctagctccgacgtgggcaagtaacaacctggtgtcctggtatcagcagccctggcaaggcccctaagctgatcatctacgatgtgaacaaggccatctggcgtgagcaatcgcttcagcggtcccaagctctggcaataccgccacactgacctcagcggcctgcaggcgagcagatgagggcagattactattgttctagctacggcgccagcagatcctacgtgttcggcacaaggcacaaggtgacctgtggaatctaagtaaggaccccttgtcctccttgtcccgtcctcctgttgcgggaccttccgtgttctcctgttctccaaagcctaaggacacctgaatgacagcaggacctgaagtgacctgctggtggtggatgtgtcccaaggagatcccaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccatagaggaacagttccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtaacaagtgcaaggtgtccaacaaggcctgcctagcagcatcgagaaaacctctccaaggccaaggccagccaagagagccccaggtttacacactgctccaagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtcctgacatgcctggtcagggtcttaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttctgtatagttagctcaccgtggtataatcaagatggcaagaggccaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcggtggcgagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatctttgggtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagccttcatgcggccctgcagaccacacaagaggaaagatggctgctcctgcagattcccgaggaaagaaggcggtgcgagctgagagtgaggttcagcagatccggccagcgtccagcctatcagcaggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaagtagcagcgtgctggataagcgagagggcagagatcctgaaatggcgcgcaagcccagacggaagaatcctcaagaggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatcggaatgaaggcgagcgagagaggcaaggacacagatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcaggcc	抗BMCA CAR

10

20

30

40

50

	ctgccacctaga	
752	gaggtgcagctggtgcagagcggagggcctggtgcagcctggcaggtcctgcgcctgtcttgacccgacggcgttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaagcaggcaccagggcaaggcctggagtggtgggtttatccgctctaaaggcctacggcggcaccacagagtatgccccagcgtgaaggccggttcaccatcagccgggacgactctaagagcatcgccctacctgcagatgaactctctgaagaccgaggacacagccgtgtactattgcgcagcatggagcgcgcccaaccgattattggggccaggggcaccctggtgacagtgagctccggcggcggcgtctggaggaggaggaaagcggaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcctcctgctttctgtccgctctgtggcgatagggtgacctgacatgtcgccctcccagggcctctctaactacctggcctggtatcagcagaagcccggcaatgccctcggctgctgatctacagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccgttcagaggaaacggctatggcacagagtttctctgacctcgacagcctgcagccagaggatttcgaacatactattgtcagcagctctacaccagccgcagacatttggcccggcacaaga ctggatatcaaggaggtctaatacggaccgccttgcctccttgcctcctcctgttgcgggaccttcctgttctcttctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcaggacccctgaagtgcctggtggatgtgtccaaaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggacaggtccagagacacacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggc tgaacggcgaagagtaacagtgcaaggtgtccaacaaggcctgcctagcagcatcgagaaaacctctccaaaggccaaggccagcgaagagagcccgagtttacacactgcctcc aagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggttct acccctccgatatgcgcgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaacactacaag accacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttctgtatagtactcacctggataaatcaagatggcaagaggcgaactgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccc tgcacaaccactacaccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggccttcacatcttttgggtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagccctca tgcggcccggtgcagaccacacaagaggaaatggctgctcctgcagattcccggaggaa gaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagtgcagcagatccggcgacgctccagccta tcagcaggcccaaaacacagctgtacaacgagctgaacctggggagaaagagaagatcga cgtgctggataaagcggagaggcagagatcctgaaatgggcggaagccagacggaaag aatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggcctacag cgagatcggaatgaaggcgagcgcagaagaggcaaggacacgatggactgtaccagg gcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccacct aga	10 抗BMCA CAR 20
753	gaggtgcagctggtggagtcgggagggcctggtgaagccaggaggctctctgaggtgagctgcgacgctccggccttcaccttttctgactactatagctggatcaggcagg caccagggcaaggcctggagtggtgtcttacatcagctcctctggcagcacaatctac tatccgactcctggaaggcaggttcaccatctctcgatgaacgccaagaatagcctgtatctgcagatgaactcctcggggccgaggatagacccgtgtactattgcgcgaagg tggacggccccccttctttgatctggggccagggcacaatggtagcctgagctccggaggaggaggatccggcgggagggcctctggcggcggcggcctctagctatgtgctgac ccagccaccatcctgtgtctgtggcactggacagacagcaaggatcacctgtggagcaa acaatctcggcagcaagtccgtgactggtaccagcagaagcctggccaggcccaatg ctggtggtgtatgacgatgacgatcggccagcggcatcctgagagatttctggcag caactccggcaataccgccacactgacctctctggagtggaggcaggcgacgaggcag attacttctgtcacctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcagaggcacc aagctgacctgctggaatctaagtacggaccgccttgcctccttgcctcctcctcc tgttgcgggaccttccgtgttctgttctccaaagcctaaggacacctgatgatca gcaggacccctgaagtgcctgcgtggtggtggatgtgtccaaaggagatcccgaggtg cagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagaga ggaacagttccagagccctacagagtgggtgctgctgacagtgctgcaccaggatt ggctgaacggcaagagtacaagtgcaggtgtccaacaaggcctgcctagcagcatc gagaaaacctctccaaggccaaggccagccaagagagccccaggtttacacactgcc tccaagccaagggaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggtc tctaccctccgatctcgcgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactac aagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttctgtatagtactcac cgtggataaatcaagatggcaagagggaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgagg cctgcacaaccactacaccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgg gtgctcgtggtcgttggcggagtgtggcctgttacagcctgctggttaccgtggcctt catcatcttttgggtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagccct tcatgcggcccgctgcagaccacacaagaggaaatggctgctcctgcagattcccggag gaagaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatccggcgacgctccagc ctatcagcagggccaaaacacagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaaggt acgacgtgctggataaagcggagaggcagagatcctgaaatgggcggaagccagacgg	30 抗BMCA CAR 40

10

20

30

40

50

	aagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgagggccta cagcgagatcggaatgaaggcgagcgagcagaagagggacacacatggactgtacc agggcctgagcaccgccaccaaggatccctatgacgcactgcacatgcaggccctgcca cctaga	
754	agctatgagctgacacagcctccaagcgccctctggcacacctggacagcgagtacaat gagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagccacagcgtgaactggatcagcagc tgccctggcagagccctaaactgctgatctacaccaacaaccagcgccctagcggcgtg cccgatagattttctggcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttctggact gcagagcgaggacgagcgactattattgtgccgcctgggacggctctctgaacggcc ttgtttttggcgaggcaccagctgacagtgtctgggatctagaggtggcgaggatct ggcgcgagggaagcgaggcgccggatctcttgaaatggctgaagtgcagctggtgca gtctggcgccgaagtgaagaagcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcg gctacagcttcaccagctactggatcggtgggtccgacagatgcctggcaaaggcctt gagtggtggggcatcatctaccccgcgacagcgacaccagatacagccctagctttca gggcccagctgacatcagcgccgacaagtctatcagcaccgctacctgcagtgggtcca aaggcgctgcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaaggccagccaagaga gccccaggtttacacactgctccaagccaaggaggaatgaccaagaatcaggtgtccc tgacatgctggtcaagggtctctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaat ggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagttt cttctgtatagttagctcaccgtggataaatcaagatggcaaaggggcaacgtgttca gctgcagcgtgatgcacgagggcctgcacaaccctaccccagaaaaagcctgagcctg tctctggcgaagtgttctgggtgctcgtggctgctggcgagtgctggcctgttacag cctcggtgttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcgggcgagaaagaagctgc tctacatcttcaagcagcccttcatcgggcccgctgcagaccacacaagaggaagatggc tgctcctgcagatccccgaggaagaagaaggcgctgcgagctgagagtgaggttcag cagatccgcccagcgtccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctga acctggggagagaagagaagagtacgacgtgctggatgaagcgagaggcagagatcctgaa atggcgcgcaagcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaa agacaagatggcgagggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgagagaggca agggacacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatccctatgacgca ctgcacatgcaggccctgccaccta	抗BMCA CAR
755	cagctctgcctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcccgacagctctatcgccat cagctgtaccggcaccagctctgacgttggctggatcagcagcaccctggcaaggccc ctaaagctgatgatctacgaggacagcaagagggccagcgcgctgtccaatagattcagc ggcagcaagagcggaacaccccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacga ggccgattactactgcagcagcaacaccccggtccagcacactggttttggcgaggca ccaagctgacagtgtctgggatctagaggtggcgaggatctggcgcgagggaagcgga ggcgcggtctcttgaatggctgaagtgcagctggtgcagctggcgccgagatgaa gaaacctggcgctctctgaagctgagctgcaaggccagcggtacaccttcatcgact actcgtgtactggatcgggcagggccctggacagggactcgaatctatgggtggatc aaccocaaatagcgcgcgccaccaattacgcccagaaattccagggcagagtgacctgac cagagacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagccggctgagatccgacgaca ccgcatgtactactgcgccaagatctcagcgcgacggctacatggattattggggccag ggaacctggtcaccgtgtccagcgagtctaaatacggacccgcttgtcctccttgtcc cgctcctcctgttgcgggaacctccgtgttctgtttcctccaaagcctaaaggacccc tgatgatcagcaggaccctgaagtgcctgctggtggatgtgtcccaaggaggt cccagggtgcagttcaactggtatgtggacggcggtggaagtgcacaacgccaaagacca gcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtgtgtccgtgctgacagtgtctgc accaggttggctgaacggcaagagtaacagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcct agcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaaggccagccaagagagccccaggttta cacactgcctccaagccaagaggaatgaccaagaatcaggtgtcctgacatgcctgg tcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgag aacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttctctgtatag tagactcaccgtggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtga tgacagaggccctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaag atgttctgggtgctcgtggtcgttggcgagtgctggcctgttacagcctgctggttac cgtggccttcatcatcttttgggtcaagcgggcgagaaagaagctgctctacatcttca agcagcccttcatcgggcccgctgcagaccacacaagaggaagatggctgctcctgcaga	抗BMCA CAR

10

20

30

40

50

	ttccccgaggaagaagaagcggtgcgagctgagagtgaggttcagcagatccgccga cgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaa gagaagagtagcagcgtgctggataagcggagagggcagagatcctgaaatggcgccgaag cccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaagacagatggc cgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgagcaagagggcaagggacacgatg gactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcag gcctgccacctaga	
756	cagctcgcctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcccgacagctctatcgccat cagctgtaccggcaccagctctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagagggccagcggcgtgtccaatagattcagc ggcagcaagagcggaacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacga ggccgattactactgcagcagcaacaccgggtccagcacactggtttttggcgaggca ccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcgaggatctggcgcgagggaagcgga ggcgcgagatctcttgaatggctgaagtgcagctggtgcagctctggcgccgagatgaa gaaacctggcgctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcacgact actacgtgtactggatgcggcagggccctggacagggactcgaatctatggctggatc aaccccaatagcggcgccaccaattacgccagaaattccagggcagagtgacctgac cagagacaccagatcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagatccgacgaca ccgccatgtactactgcgcagatctcagcgcgacggctacatggattattggggccag ggaaacctggtcacctgtccagcgagctctaaatcagcaccgccttgtcctcctgtcc cgctcctcctgttgcggacactccgtgttctcctccaaagcctaaaggacacc tgatgatcagcaggaccctgaagtgcctgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggat cccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacca gcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtgggtgtccgtgctgacagtgtgc accaggattggctgaacggcgaagagtacaagtgcagggtgtccaacaaggccctgcct agcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaaggccagccaagagagcccaggttta cacactgcctccaagccaagaggaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctgg tcaagggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcagcctgag aacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagttcttctcctgtatag tagactcacctggataaaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtga tgcacgagggcctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaag atgttctgggtgctcgtggtcgttggcgagtgctggcctgttacagcctgctggttac cgtggccttcacatcttttgggtcaggagtgaagaggagcaggctcctgcacagtgact acatgaacatgactccccggccccggggccaccgcgaagcattaccagccctatgcc ccaccacgcgacttcgcagcctatcgtccagagtgaagttcagcagatccgccgacgc tccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaaag aagatgacagctgctggataaagcgagagggcagagatcctgaaatggcgcgcaagccc agacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaagacaagatggccga ggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgagaaagggcaagggacacgatggac tgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcaggcc ctgccacctaga	抗BMCA CAR
757	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDTEDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGSGGGGSQALTPASVSGSPGQSIITISCTGSSSDVGKYNLVSQYQPPGK APKLIIDVNRKPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYICSSYGGSRSYVFGT GKVTVLESKYGPCCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGM FWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLGYQLGLSTATKDYDALHMQA LPPR	抗BMCA CAR
758	EVQLVQSGGGLVQPGSRSLRLSCTASGFTTFGDYAMSWFKQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGT TEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQYWGQGLTVTVSS GGGSGGGSGGGGSDIQMTPAFLSASVGDRTVTCTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAP RLLIYSASTLQSGVPSRFRTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQSYTSRQTFGPGTR LDIKESKYGPCCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN TTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGMFWV LVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGDLGYQLGLSTATKDYDALHMQALPP R	抗BMCA CAR

10

20

30

40

50

759	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGGQTMVTVSS GGGSGGGGSGGGSSSYVLTPPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPM LVVYDDDDRPSSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHVFGTGT KLTVLESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKMF VLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	抗BMCA CAR
760	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNQRP PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGLVFGGGTKLTVLGSRRGGG GGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL EWMGIIYPGSDSTRYSPFQGHVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARYSGSFD NWGGQTLTVTVSSSESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISSAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLGKMFVLLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BMCA CAR
761	QSALTQPPASVSASPQGSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSG GGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASLKLSCKASGYTFIDYVVYWMRQAPGQGLESMGWI NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQ GTLTVTVSSSESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISSAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK MFVLLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	抗BMCA CAR
762	QSALTQPPASVSASPQGSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSG GGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASLKLSCKASGYTFIDYVVYWMRQAPGQGLESMGWI NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQ GTLTVTVSSSESKYGPCCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISSAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK MFVLLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA PPRDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	抗BMCA CAR
763	ctttttcgcaacgggtttgc	EF1a/HTLVプロモーター のフォワードプライマー
764	gatatcggaattcctgcagcc	WPREのちょうど5'の リバースプライマー
765	cgccttgtcctccttgtccagctcctcctgttgccggacct	予測される スプライスアクセプター部位
766	cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct	最適化された スプライスアクセプター部位
767	cagtttcttctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	予測される スプライスアクセプター部位
768	accggattcctcctgattcaggcctggccagagaaacagaa	予測される スプライスアクセプター部位
769	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLVIRNNQRP PDRFVSXSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGKTVTVLGSRRGGG GGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSSYAIISWVRQAPGQGL	抗BMCA scFv

10

20

30

40

50

	EWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYSKS IVSYMDYWGQGTILVTVSS	
770	QAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASVYVFGTGKVTVLGSRGGGG SGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYGS YRWEDSWGQGTILVTVSS	抗BCMA scFv
771	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVITSCGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYNSNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYYVFGTGKVTVLGSRGGGG SGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHVWRQAPGQR LEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLSDD TAVYYCARSPYSG VLDKWGQGTILVTVSS	抗BCMA scFv
772	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIAN YAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTILV TVSS	抗BMCA VH
773	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTILVT VSS	抗BMCA VH
774	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHVWRQAPGQRLWGMWINPNSGGTN YAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLSDD TAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTILVTVSS	抗BMCA VH
775	LPVLTQPPSTSGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSPGV PDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGYYVFGTGKVTVLG	抗BCMA VL
776	QAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSPGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASVYVFGTGKVTVLG	抗BMCA VL
777	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVITSCGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYNSNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYYVFGTGKVTVLG	抗BMCA VL
778	SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA	リンカー
779	YFDSL	BCMA エピトープ
780	QNEYFDSL	BMCA エピトープ
781	LPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPSPGV PVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGKVTVLGSRGGGG SGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQG LEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGYYS HDMWSEDWGQGTILVTVSS	抗BCMA scFv
782	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMTVTVSS GSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRI SWPFTFGG GKVEIK	抗BCMA scFv
783	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRI SWPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSS	抗BCMA scFv
784	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTTFSSYGMHVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGLWYFDLWGRGTLV TVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPSLPVP TPGEPASISCRSSQSLHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQG LGLPLTFGGGKVEIK	抗BCMA scFv
785	DIVMTQSPSLPVP TPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGLGLPLTFGGGKVEIKRGSTSG SGKPGSGEGSTKQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTTFSSYGMHVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGG LWYFDLWGRGTLVTVSS	抗BCMA scFv
786	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTS YAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARESWPMDVWGQGTITVTVSSGS TSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYAAYP TFGGGTK VEIK	抗BCMA scFv
787	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYAAYP TFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGS GEGSTKQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIIN PGGGTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARESWPMDVWGQGT TVTVSS	抗BCMA scFv

10

20

30

40

788	QLQLQESGPGLVKVPSETLSLTCTVSSGSISSSSYYWGWIQPPGKGLEWIGSISYSGST YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMTV TVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPP TFGGGTKEVEIK	抗BCMA scFv
789	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGQQLQLQESGPGLVKVPSETLSLTCTVSSGSISSSSYYWGWIQPPGKGLEWIG SISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFD IWGQGTMTVSS	抗BCMA scFv
790	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIY YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTIVTVS SGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFFYPWTFG GGTKVEIK	抗BCMA scFv
791	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFFYPWTFGGGTKEVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGEVLQVLESVGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTI SSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWG QGTIVTVSS	抗BCMA scFv
792	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWGSPPGLDYWGQGTILV TVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDILQLTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISWVWVWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIYTFPF TFGGGTKEVEIK	抗BCMA scFv
793	DIQLTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISWVWVWYQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIYTFPPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWGSPPGLD YWGQGTILVTVSS	抗BCMA scFv
794	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGFTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTAN YAQFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTPEYSSSIWHYYIGMDVWGQ GTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQFAHTPPTFGGGTKVEIK	抗BCMA scFv
795	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPPTFGGGTKVEIKRGSTS GSGKPGSGEGSTKQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGFTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTANYAQFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTPEYSS SIWHYYIGMDVWGQGTIVTVSS	抗BCMA scFv
796	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPYDYGMVWGQGT TVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHVVWPP LTFGGGTKEVEIK	抗BCMA scFv
797	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHVVWPLTFGGGTKEVEIKRGSTSGSGKPG SGEGSTKGQVQLVLESVGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPYDYGM DVWGQGTIVTVSS	抗BCMA scFv
798	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE TGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKEIKGSTSGSG KPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVCSKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWM GWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYW GQGTIVTVSS	抗BCMA scFv
799	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE TGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKEIKGSTSGSG KPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVCSKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWM GWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYW GQGTIVTVSS	抗BCMA scFv
800	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE TGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKEIKGSTSGSG KPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPGASVKVCSKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWM GWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYW GQGTIVTVSS	抗BCMA scFv

10

20

30

40

801	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASG GGSGGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQSISSYLWYQKPKGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGGQTKV EIK	抗BCMA scFv
802	QVQLVESGGGLVQPGSRRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSAGENTY YADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTITVTV SSASGGGGSGGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSISSFLAWYQKPK PGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
803	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASG GGSGGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDVRTITCQASEDINKFLNWHYQTPGKAPK LLIYDASTLQTVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYICQQYESLPLTFGGGQTKV EIK	抗BCMA scFv
804	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASG GGSGGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQKPKGQAP RLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPTFGQGT KVEIK	抗BCMA scFv
805	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSG GGSGGGGGSGGGSDIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQKPKG QPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSLQSRIFPRTFGG GTKLEIK	抗BCMA scFv
806	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPI YADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLYEDTASYFCNDYLYSLDFWGQGTALTIVSSG GGSGGGGGSGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQKPKG QPPTLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCQSRITPRTFGG GTKLEIK	抗BCMA scFv
807	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPL YADDFKGRFAFSLETASTAYLVINNLYEDTATFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSG GGSGGGGGSGGGSDIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQKPKG QPPTLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCQSRITPRTFGG GTKLEIK	抗BCMA scFv
808	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
809	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
810	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGIYYCAETSHVPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
811	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
812	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv
813	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSE YNQKFTGRVTMTRDTSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCASLYDYDWFYDVWGQGTMTVTS SGGGGGSGGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLNHWYQ KPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWT FGQGTKLEIK	抗BCMA scFv

10

20

30

40

50

814	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVICISRSDGSTY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMISLKPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYEFRGQGTQV TVSS	抗BCMA VH
815	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPQGQLEWMGRIIPILGIAN YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGTTLVT VSS	抗BMCA VH
816	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARESWPMQVQGTITVTSS	抗BMCA VH
817	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARDGYLGGWYFDLWGRGTLV TVSS	抗BMCA VH
818	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQAPQGQLEWMGRIINPGGGST YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARESWPMQVQGTITVTSS	抗BMCA VH
819	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLCTVSGGSISSSSYYWGWRQPPGKGLEWIGSISYSGST YINPSLKRVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARGGYATSLAFDIWGQGTMTV TVSS	抗BMCA VH
820	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTTLVTS S	抗BMCA VH
821	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARTDFWVSGSPGLDYWGQGTTLV TVSS	抗BMCA VH
822	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPQGQLEWMGRIIPFGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARTPEYSSSIWHYYGMDVWGQ GTTVTSS	抗BMCA VH
823	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCVKGPLQEPYDYGMVWGQGT TVSS	抗BMCA VH
824	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTDYSINWVRQAPQGQLEWMGWINTETREPA YADDFGRGTFVSLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTTLVTSS	抗BMCA VH
825	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTSS	抗BMCA VH
826	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSAGENTY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARSPAHYYGMDVWGQGTITVT SS	抗BMCA VH
827	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTSS	抗BMCA VH
828	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYY AASVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTITVTSS	抗BMCA VH
829	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSAGENTY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARSPAHYYGMDVWGQGTITVT SS	抗BMCA VH
830	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSAGENTY YADSVKGRFTISRDNNAKTVYLQMNSLRSEDVAVYYCARSPAHYYGMDVWGQGTITVT SS	抗BMCA VH
831	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPQGQLEWMGWIFYASGNSE YNQKFTGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTS S	抗BMCA VH
832	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSPFDYYINWVRQAPQGQLEWMGWIFYASGNSE YNQKFTGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASLYDYDWYFDVWGQGTMTVTS S	抗BMCA VH
833	LPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGRSSNIGSNVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRP PVRFGSGSGSTASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLSVHYVFTGTGKVTVLG	抗BCMA VL
834	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLSEDFAVYYCQQRISWPTFTGGGKVEIK	抗BCMA VL
835	DIVMTQSPSLPVPTEGPASISCRSSQSLHNSGYNLDWYLGKPGQSPQLLIYLG ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGKVEIK	抗BCMA VL
836	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTISLSEDFAVYYCQQYAAYPFTGGGKVEIK	抗BCMA VL
837	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLSEDFAVYYCQQRHVPPTFTGGGKVEIK	抗BCMA VL
838	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLSEDFAVYYCQQRFPYPTFTGGGKVEIK	抗BCMA VL
839	DIQLTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQIYTFPTFTGGGKVEIK	抗BCMA VL
840	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST	抗BCMA VL

10

20

30

40

50

	RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIK	
841	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLQSEDAVYYCQQHHVWPLTFGGGKVEIK	抗BCMA VL
842	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSIGAHLIHWYQQKPGQPPLLIYLASNLE TGVPARFSGSGSGTDFTLTISLQAEDAAIYYCQSRIFPRTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
843	DIQLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPYTFGQGTKVEIK	抗BCMA VL
844	DIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQYHSSPWTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
845	DIRLTQSPSPLSASVSGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTGKAPKLLIYDASTLQTGVP FSGVDRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYCYQYVESLPLTFGGGKVEIK	抗BCMA VL
846	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSPPTFGQGTKVEIK	抗BCMA VL
847	DIVLTQSPPLSLAMSLGKRATISCRASESVTLGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQ TGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCQSRITPRTFGGGTKLEIK	抗BCMA VL
848	DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLPKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
849	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYLPKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGIYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	抗BCMA VL
850	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcct gatccca	GMCSFR α 鎖 シグナル配列
851	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	GMCSFR α 鎖 シグナルペプチド
852	MALPVTALLPLALLLHA	CD8 α シグナルペプチド
853	MPLLLLLPLLWAGALA	CD33 シグナルペプチド
854	aagtttcttctgtattccagactgaccgtggataaatctc	最適化された スプライスアクセプター部位
855	GAGTCTAAATACGGACCGCCTTGTCCTCCTGTGCCAGTCTCTCCTGTGCGCGACCTTC CGTGTTCCTGTTTCTCTCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCCAGAG CACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAGCCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGA AATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCT GTGCTGGACAGCGACGGCAGTTTCTTCTGTATAGTAGACTCACCGTGGATAAATCAAG ATGGCAAGAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGTCTCTGGGCAAA	コドン最適化された スパーサー (nt)
856	gaatctaagtagcgaccgccttgctcctccttgctcccgctcctcctgttgccggaccttc cgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcaggaccctgaag tgacctgctggtggtggtgatgtgtccaaagaggatcccagaggtgcagttcaactggtat gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagag cacctacagagtgggtgtccgtgctgacagtgtgaccaggttggtgaacggcaaag agtacaagtgcaggtgtccaacaaggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatctcc aaggccaaggccagccaagagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagagga aatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggtctctacccctccgata tcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcct gtgctggacagcgacggcagtttcttctcctgtatagtagactcacctggataaatcaag atggcaagagggaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgagggcctgcacaaccact acaccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaag	代替 CO/SSE スパーサー (nt)

10

20

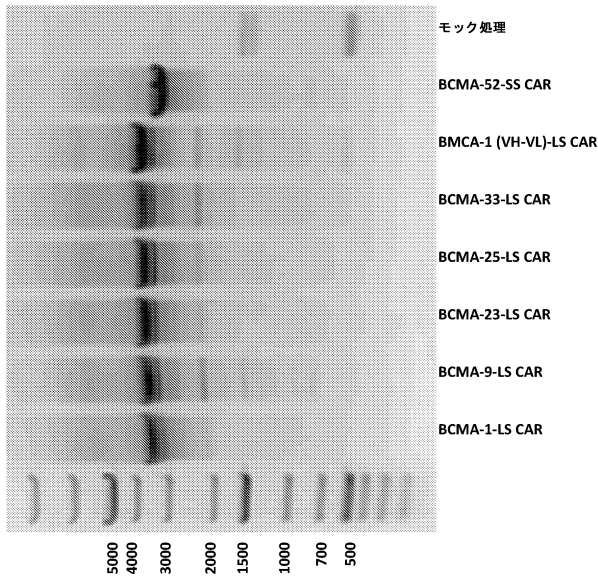
30

40

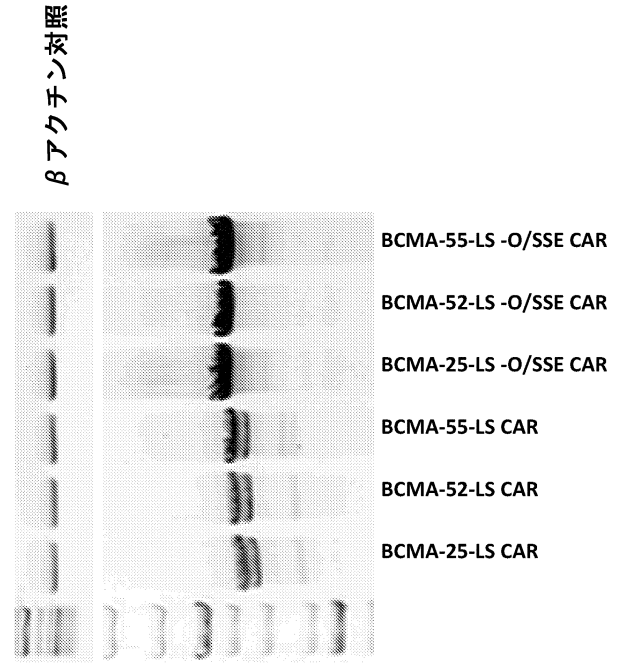
50

【図面】

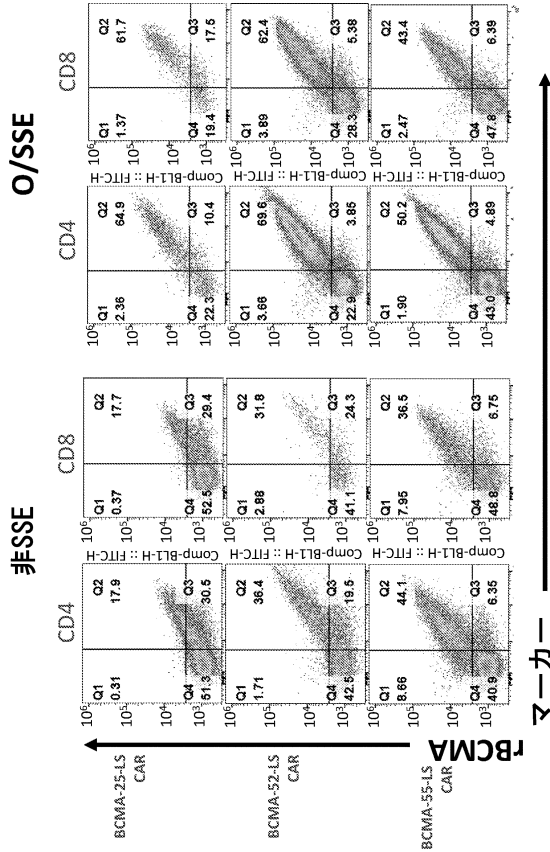
【図 1 A】



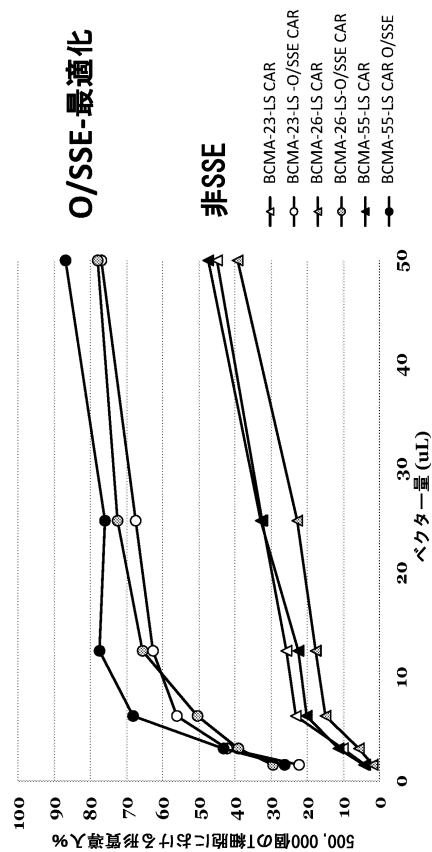
【図 1 B】



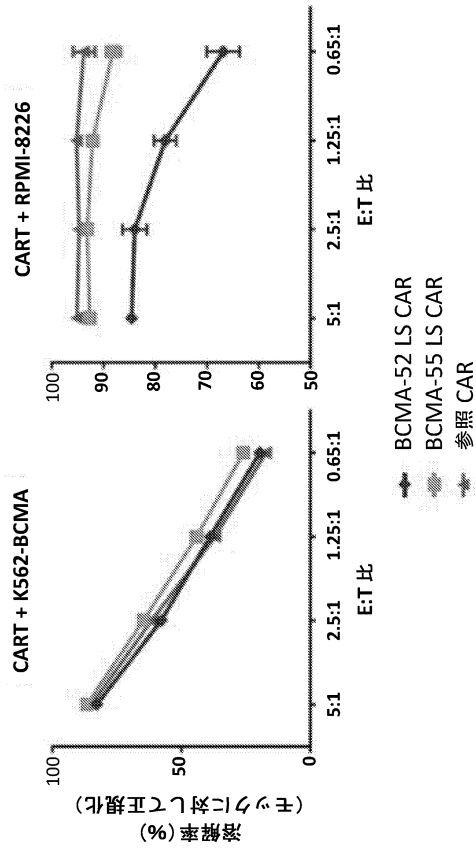
【図 2】



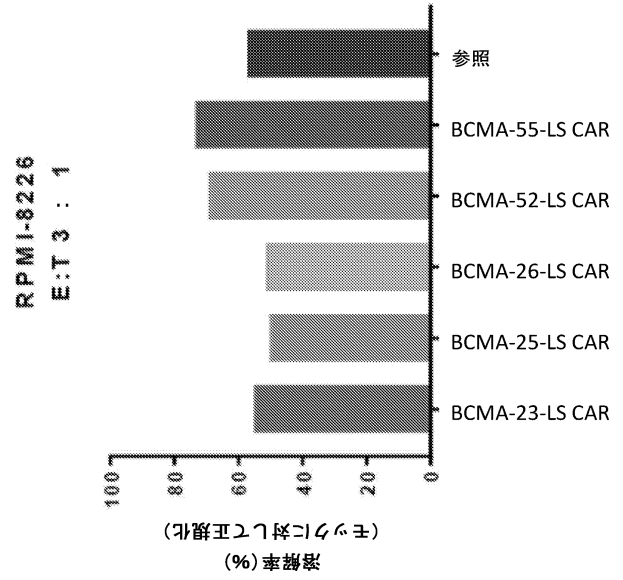
【図 3】



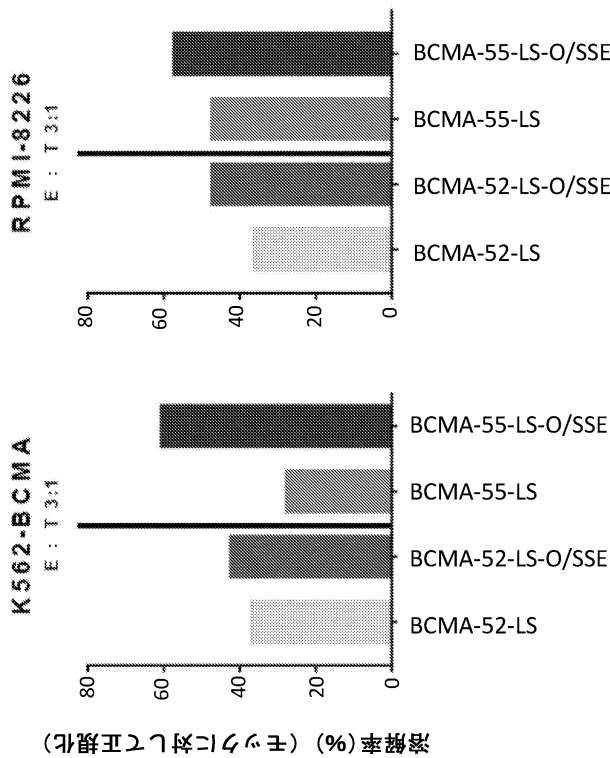
【図 4 A】



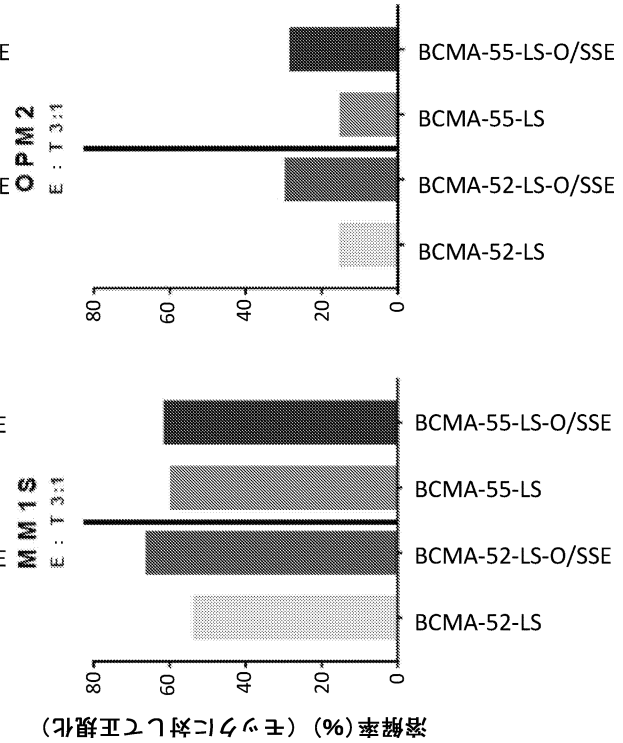
【図 4 B】



【図 4 C】



【図 4 D】



10

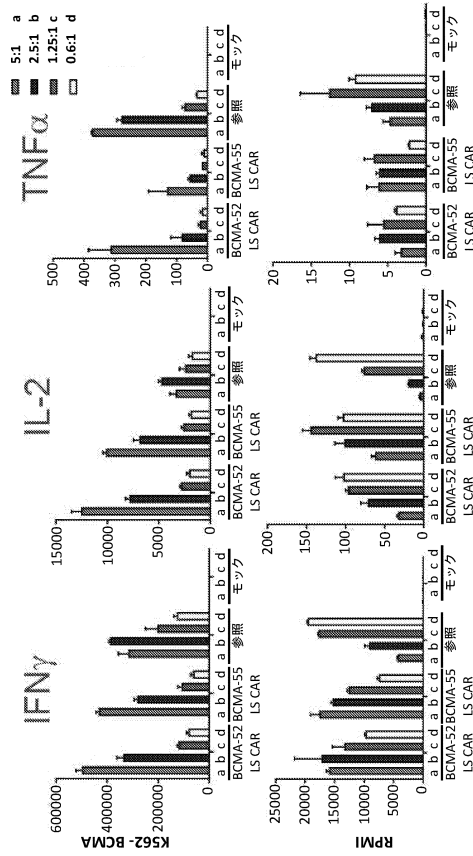
20

30

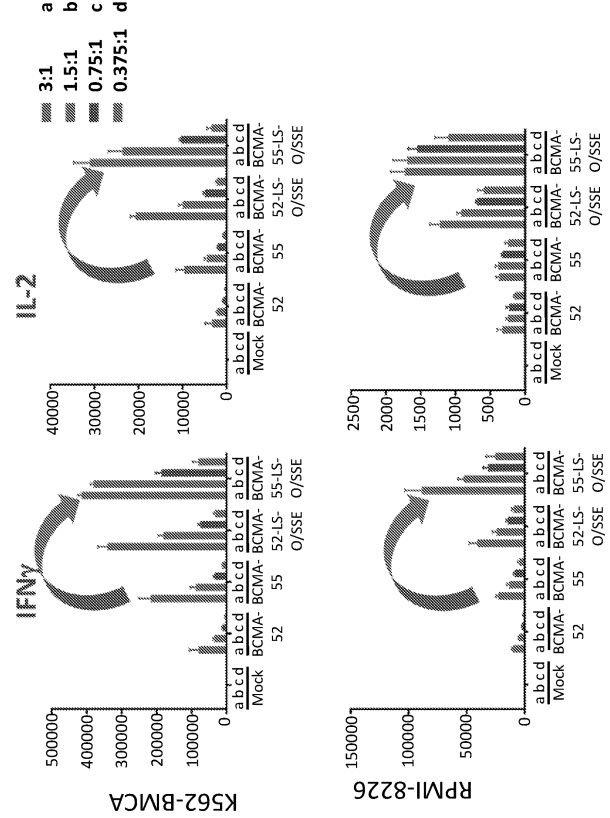
40

50

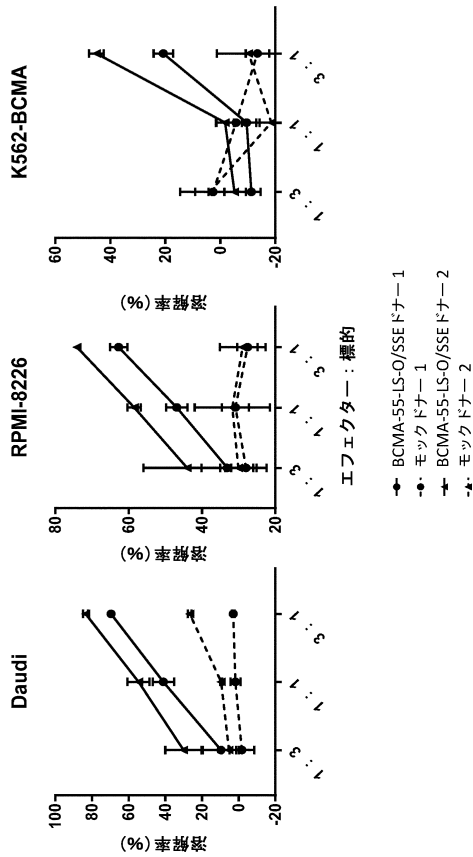
【図 5 A】



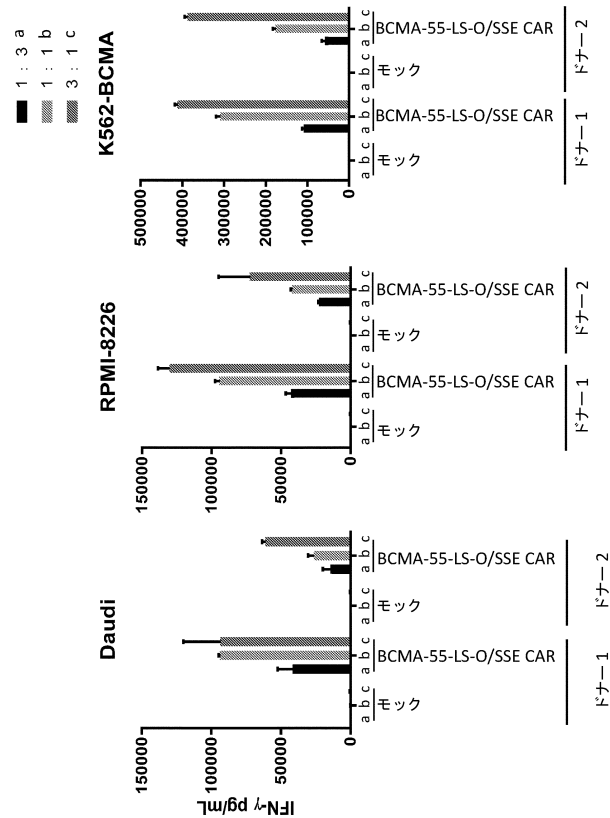
【図 5 B】



【図 6】



【図 7】



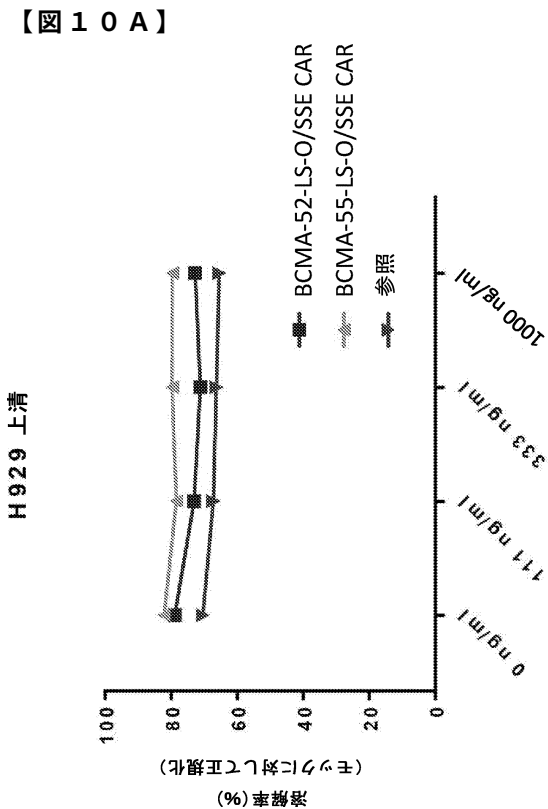
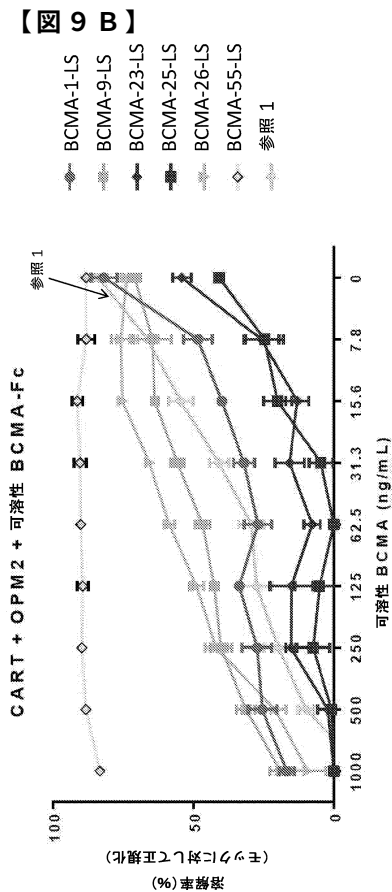
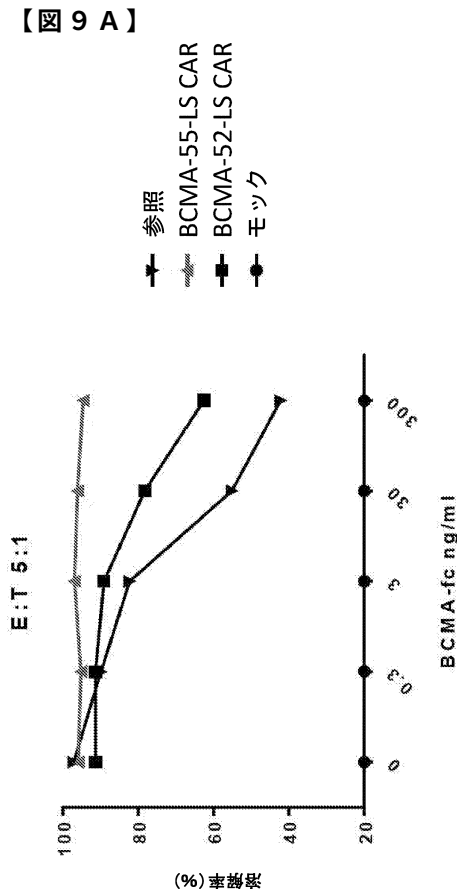
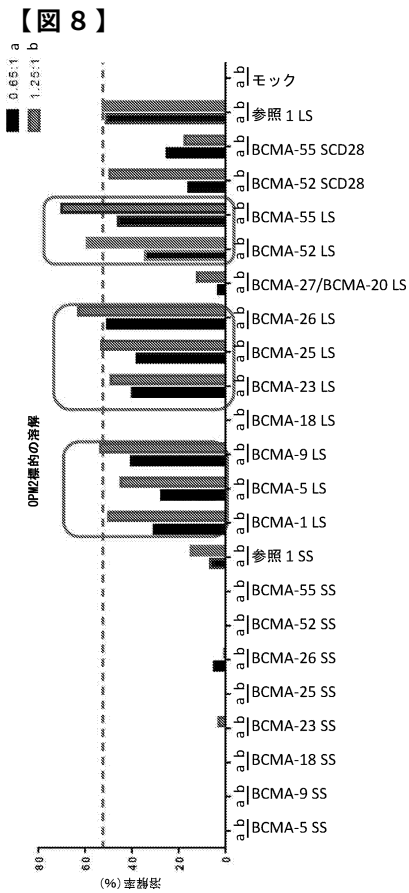
10

20

30

40

50



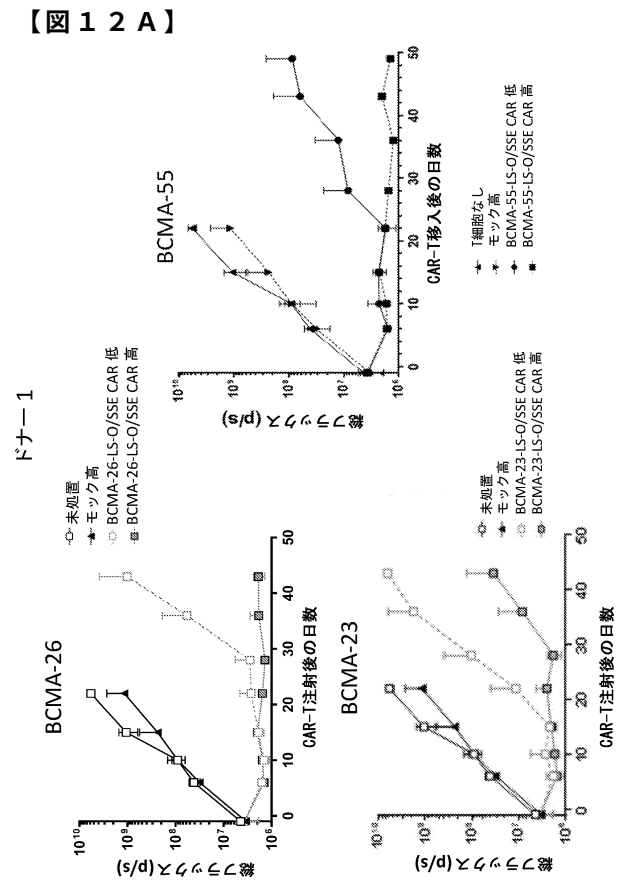
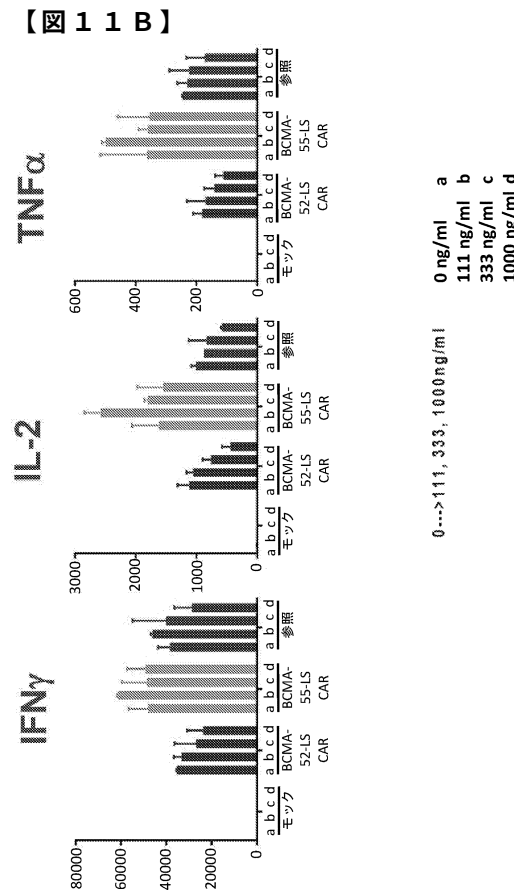
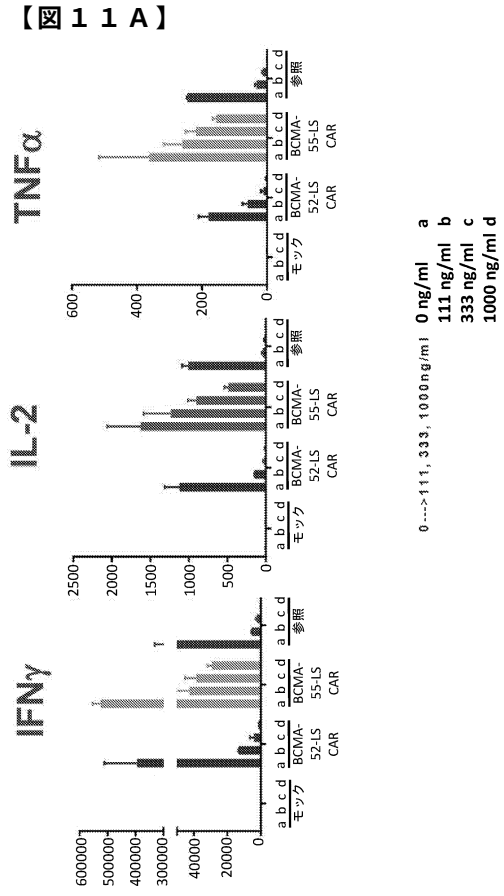
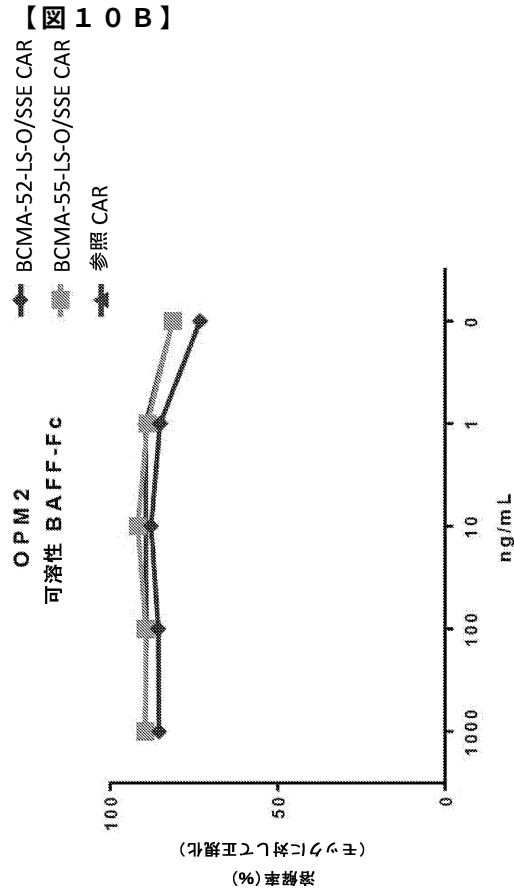
10

20

30

40

50



10

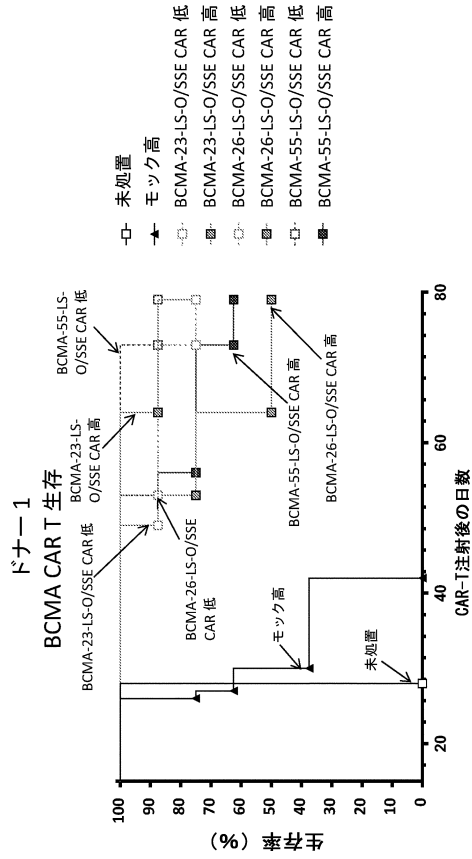
20

30

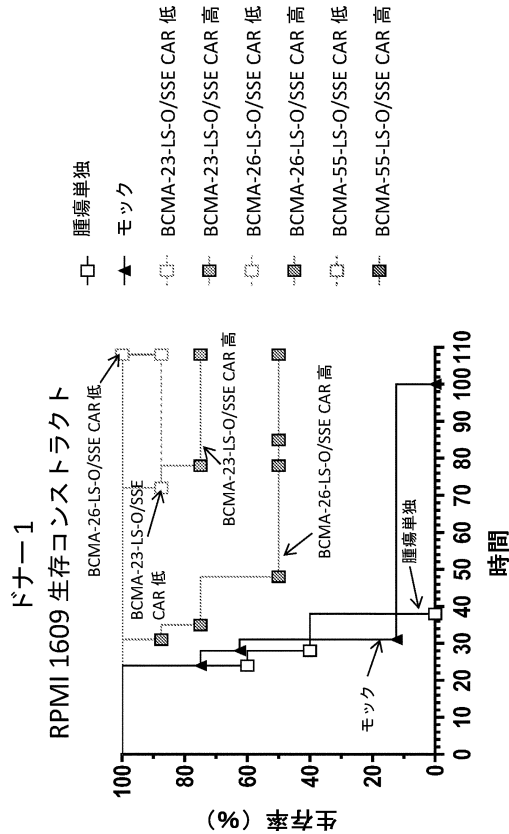
40

50

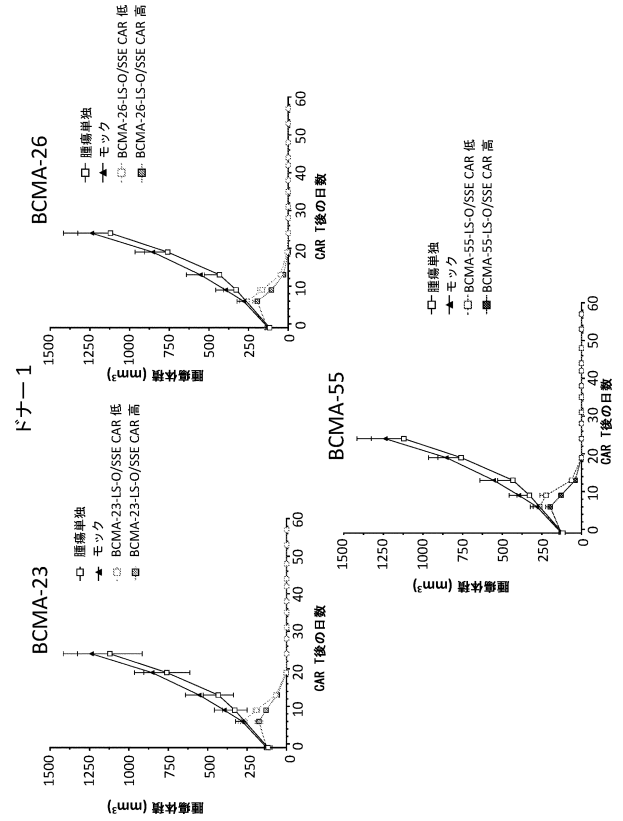
【図 1 2 B】



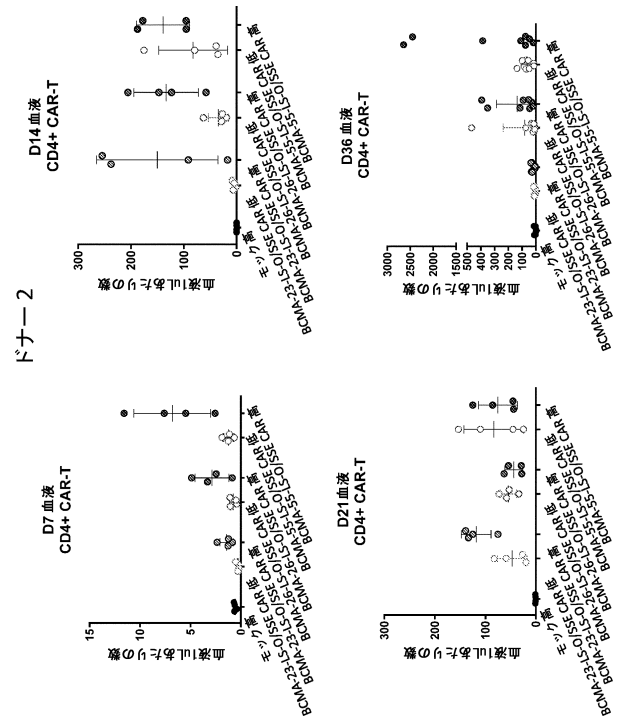
【図 1 3 B】



【図 1 3 A】



【図 1 4 A】



10

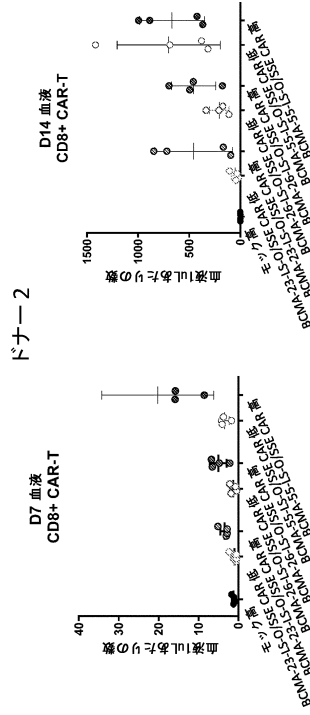
20

30

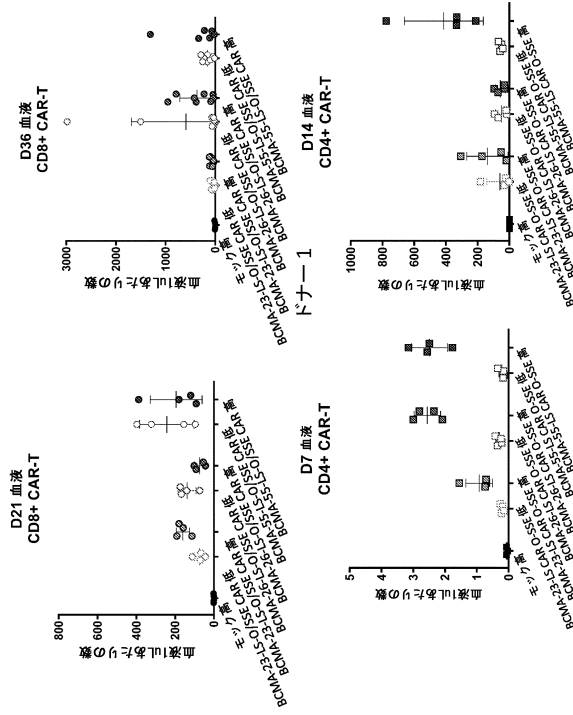
40

50

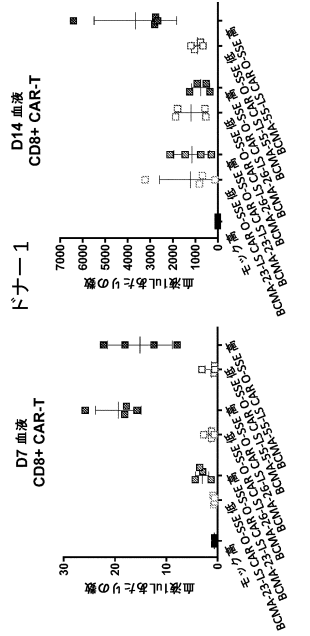
【図 14 B】



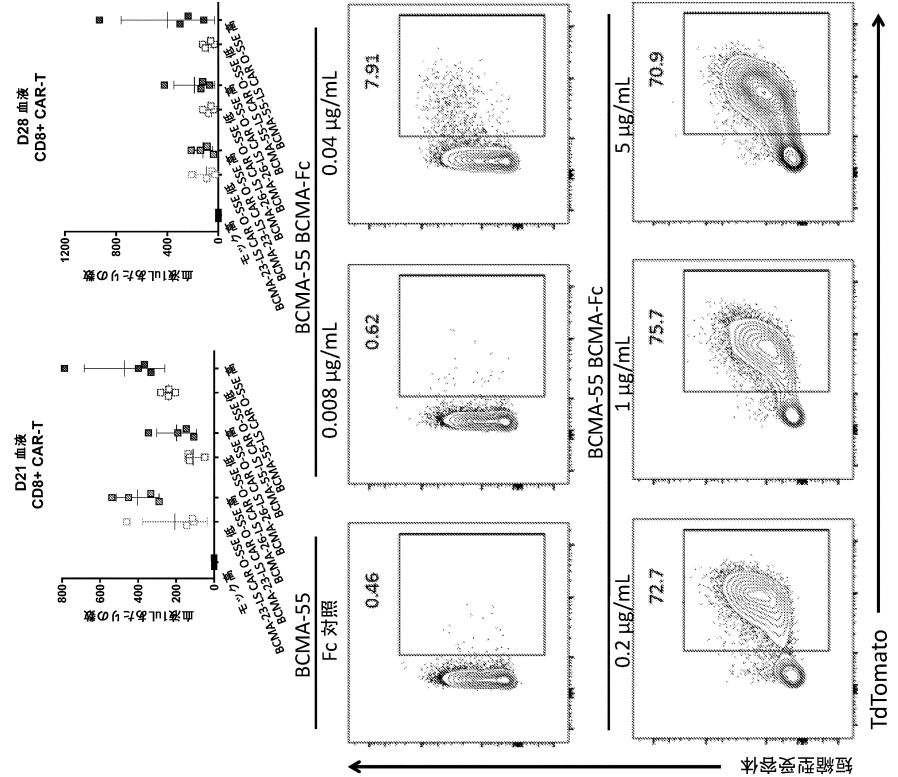
【図 15 A】



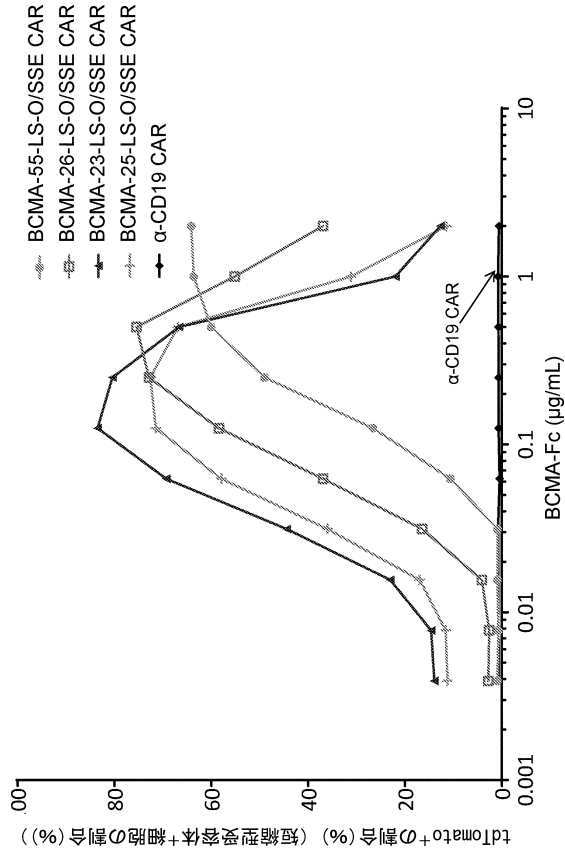
【図 15 B】



【図 16 A】

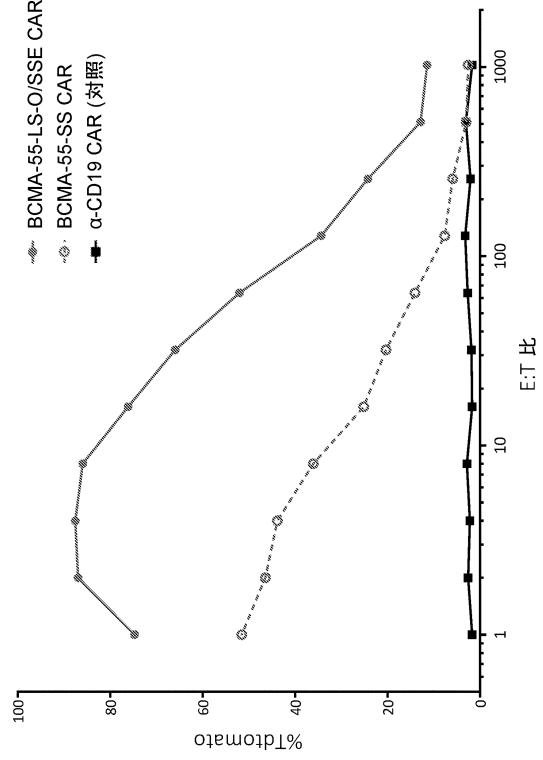


【図 16 B】

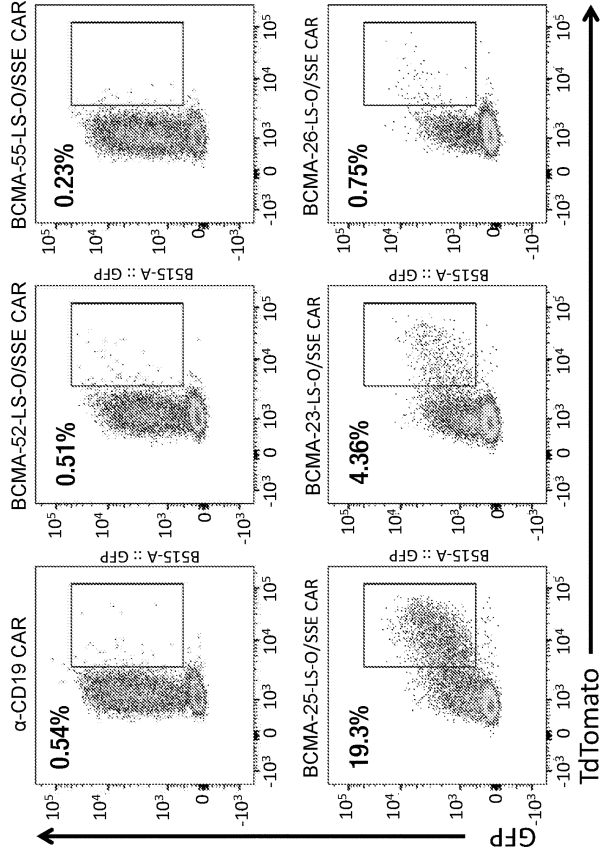


【図 17】

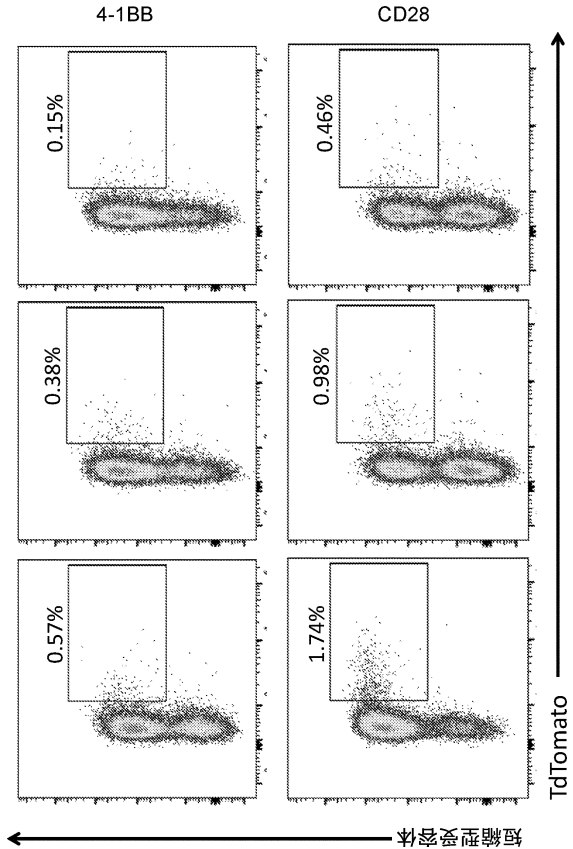
抗BCMA CAR発現 Nur77-tdTomato受容体細胞
とBCMA_{K562}標的細胞の共培養



【図 18】



【図 19 A】



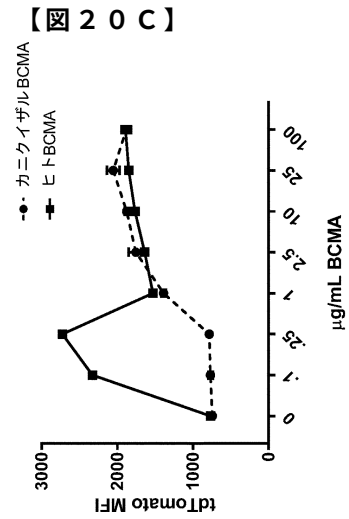
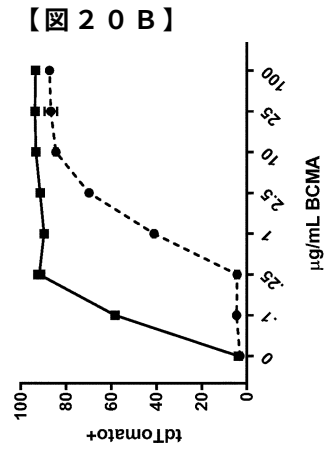
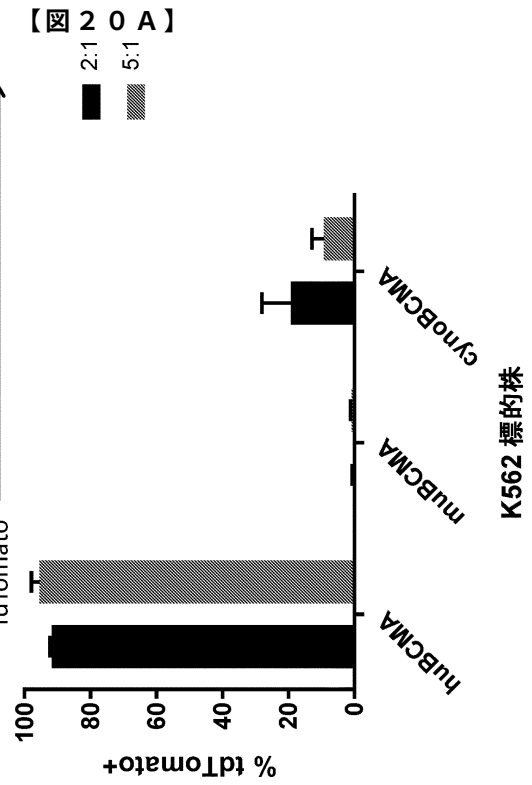
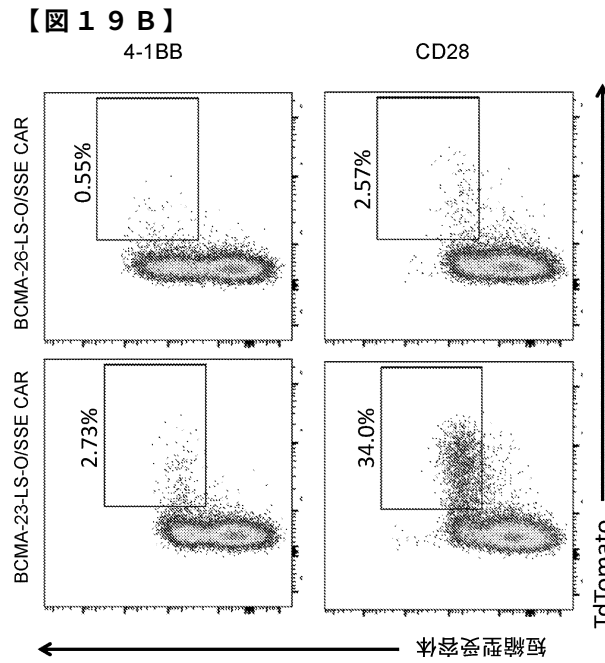
10

20

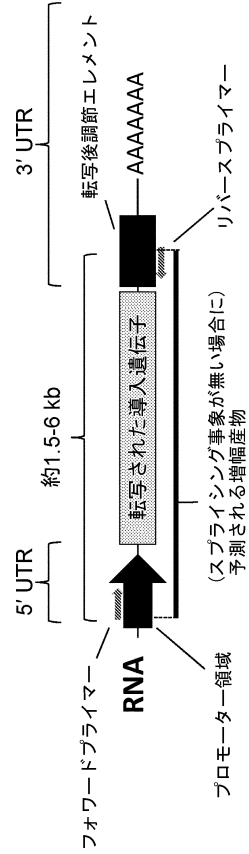
30

40

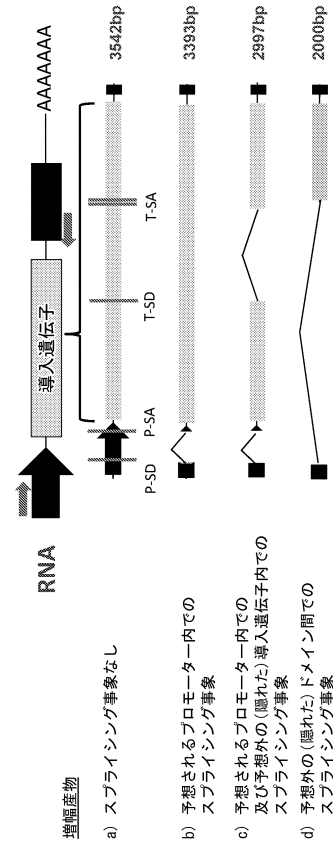
50



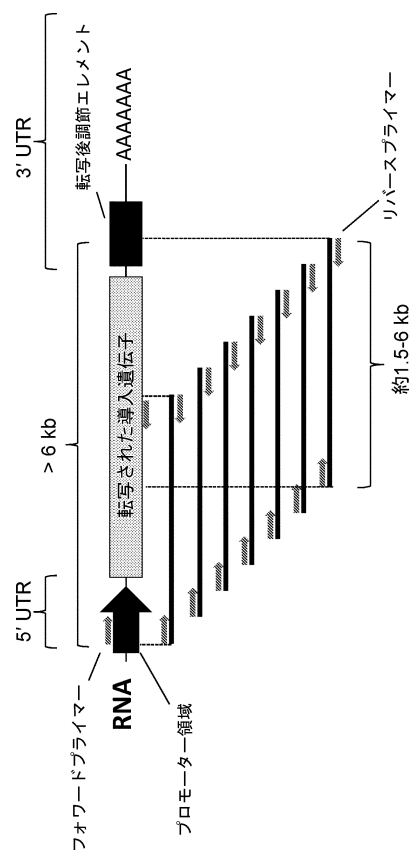
【図 2 1 A】



【図 2 1 B】



【図 2 1 C】



10

20

30

40

50

【配列表】
0007447006000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13		
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12		
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10		
C 1 2 N 5/0783(2010.01)	C 1 2 N 5/0783		
C 1 2 N 5/078(2010.01)	C 1 2 N 5/078		
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395		N

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/582,932

(32)優先日 平成29年11月7日(2017.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/582,938

(32)優先日 平成29年11月7日(2017.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/596,763

(32)優先日 平成29年12月8日(2017.12.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/596,765

(32)優先日 平成29年12月8日(2017.12.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/614,960

(32)優先日 平成30年1月8日(2018.1.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/614,963

(32)優先日 平成30年1月8日(2018.1.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/665,442

(32)優先日 平成30年5月1日(2018.5.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/665,447

(32)優先日 平成30年5月1日(2018.5.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

-
- (74)代理人 弁理士 刑部 俊
100142929
- (74)代理人 弁理士 井上 隆一
100148699
- (74)代理人 弁理士 佐藤 利光
100128048
- (74)代理人 弁理士 新見 浩一
100129506
- (74)代理人 弁理士 小林 智彦
100205707
- (74)代理人 弁理士 小寺 秀紀
100114340
- (74)代理人 弁理士 大関 雅人
100121072
- (72)発明者 弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 サザー ブライズ ディー.
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 スミス エリック エル.
アメリカ合衆国 10065 ニューヨーク州 ニューヨーク ヨーク アベニュー 1275
- (72)発明者 アミン ラベシュ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 チェン エイ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ハリントン キンバリー
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ハウスキンズ コリン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ヘス エリック
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ディ イムス シール
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ジョーンズ ジョン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 オルシェフスキー オードリー
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 ボンコ ステファン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200
- (72)発明者 サーモン ルース
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イート 1200

-
- (72)発明者 タリーン セミフ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 ウー レベッカ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 チェン ヤン
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 シャーマー スティーブン エム.
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 パーズマーニ チャバ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 ダッターシモンズ ジュイ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 シュティルナー マリアナ コタ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- (72)発明者 ワークス メリッサ
アメリカ合衆国 98109 ワシントン州 シアトル デクスター アベニュー ノース 400 ス
イト 1200
- 審査官 中野 あい
- (56)参考文献 特表2017-513478 (JP, A)
特表2015-527070 (JP, A)
国際公開第2016/090320 (WO, A1)
J Biotechnol, 2004 Feb 19, vol. 108, no. 1, pp. 17-30
Cell, 2015 Mar 12, vol. 160, no. 6, pp. 1111-1124
Cancer Immunol Res, 2014 Sep 11, vol. 3, no. 2, pp. 125-135
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C12N 15/00-15/90
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)