

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-520773

(P2023-520773A)

(43)公表日 令和5年5月19日(2023.5.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	E	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 H 0 4 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全502頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-558168(P2022-558168)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和3年3月26日(2021.3.26)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和4年11月22日(2022.11.22)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/024383		3 5		
(87)国際公開番号	WO2021/195513	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和3年9月30日(2021.9.30)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	63/000,693	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	令和2年3月27日(2020.3.27)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100103182		
(31)優先権主張番号	63/111,852		弁理士 日野 真美		
(32)優先日	令和2年11月10日(2020.11.10)	(74)代理人	100120134		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 大森 規雄		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100227008		
	最終頁に続く		弁理士 大賀 沙央里		
		(72)発明者	ビアルチャ, カール ウリ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 増殖性疾患及び自己免疫疾患を治療するための二重特異性組合せ治療

(57)【要約】

本開示は、(a) (i) ヒトCD2及び(ii) ヒト腫瘍関連抗原及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する第1の多重特異性結合分子(MBM)、並びに(b) (i) ヒトT細胞受容体(TCR)複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子及び(ii) ヒト腫瘍関連抗原及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する第2の多重特異性結合分子の組合せを用いて、増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療する方法を提供する。本開示は、本開示の方法に使用され得るMBM及びMBMの組合せをさらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療する方法であって、

(a) (i) ヒト CD2 に特異的に結合する抗原結合モジュール 1 (ABM1) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 2 (ABM2) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 3 (ABM3) を含む第 1 の多重特異性結合分子 (「第 1 の MBM」) ; 並びに

(b) (i) ヒト T 細胞受容体 (TCR) 複合体の構成要素又は二次 T 細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する抗原結合モジュール 4 (ABM4) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 5 (ABM5) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 6 (ABM6) を含む第 2 の多重特異性結合分子 (「第 2 の MBM」)

を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための組合せ物であって、

(a) (i) ヒト CD2 に特異的に結合する抗原結合モジュール 1 (ABM1) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 2 (ABM2) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 3 (ABM3) を含む第 1 の多重特異性結合分子 (「第 1 の MBM」) ; 並びに

(b) (i) ヒト T 細胞受容体 (TCR) 複合体の構成要素又は二次 T 細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する抗原結合モジュール 4 (ABM4) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 5 (ABM5) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール 6 (ABM6) を含む第 2 の多重特異性結合分子 (「第 2 の MBM」)

を含む、組合せ物。

【請求項 3】

ABM1 は、CD2 リガンドの受容体結合ドメインを含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 4】

ABM1 は、CD58 部分である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 5】

ABM4 は、TCR 複合体の構成要素に特異的に結合する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 6】

前記 TCR 複合体の構成要素は、CD3 である、請求項 5 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 7】

ABM4 は、二次 T 細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 8】

前記二次 T 細胞シグナル伝達分子は、受容体である、請求項 7 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 9】

前記二次 T 細胞シグナル伝達分子は、リガンドである、請求項 7 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 10】

前記二次 T 細胞シグナル伝達分子は、CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM

10

20

30

40

50

3、VISTA、CD70、又は4-1BBである、請求項7に記載の方法又は組合せ物。

【請求項11】

前記第1のMBMが、ABM2を含み、前記第2のMBMが、同じTAAに特異的に結合するABM5を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項12】

前記TAAは、CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a、又はCD79bである、請求項11に記載の方法又は組合せ物。

10

【請求項13】

前記TAAは、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、TnAg、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、LewisY、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、o-アセチル-GD2、GD2、葉酸受容体α、葉酸受容体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPCR5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2-ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、CD33、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、IgF-I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、又はCD40Lである、請求項11に記載の方法又は組合せ物。

20

30

【請求項14】

ABM2及びABM5は、同じTAA上の異なるエピトープに特異的に結合する、請求項11～13のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項15】

前記異なるエピトープは、重複しない、請求項14に記載の方法又は組合せ物。

40

【請求項16】

前記第1のMBM及び第2のMBMは、同時にTAAに特異的に結合することができる、請求項11～15のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項17】

前記TAAへの前記第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいて前記TAAへの前記第2のMBMの結合を50%未満減少させる、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項18】

前記TAAへの前記第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいて前記TAAへの前記

50

第2のMBMの結合を40%未満減少させる、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項19】

前記TAAへの前記第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいて前記TAAへの前記第2のMBMの結合を30%未満減少させる、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項20】

前記TAAへの前記第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいて前記TAAへの前記第2のMBMの結合を20%未満減少させる、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項21】

前記TAAへの前記第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいて前記TAAへの前記第2のMBMの結合を10%未満減少させる、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項22】

前記競合アッセイは、ELISAアッセイ、Biacoreアッセイ、FACSアッセイである、請求項17～21のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項23】

前記第1のMBMは、ABM2を含み、前記第2のMBMは、異なるTAAに特異的に結合するABM5を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項24】

前記異なるTAAは、CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a、及びCD79bから選択される、請求項23に記載の方法又は組合せ物。

【請求項25】

前記異なるTAAは、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、TnAg、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、LewisY、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、オースチル-GD2、GD2、葉酸受容体α、葉酸受容体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG(TMPRSS2-ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、CD33、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、IgF-I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、及びCD40L

10

20

30

40

50

から選択される、請求項 23 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 26】

前記異なる TAA は、同じ細胞上で発現される、請求項 23 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 27】

前記異なる TAA は、異なる細胞上で発現される、請求項 23 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 28】

前記第 1 の MBM は、ABM3 を含み、前記第 2 の MBM は、同じ TMEA に特異的に結合する ABM6 を含む、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 29】

前記 TMEA は、APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、 $\alpha v \beta 3$ 、又は $\alpha 5 \beta 1$ である、請求項 28 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 30】

前記第 1 の MBM は、ABM3 を含み、前記第 2 の MBM は、異なる TMEA に特異的に結合する ABM6 を含む、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 31】

前記異なる TMEA は、APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、 $\alpha v \beta 3$ 、及び $\alpha 5 \beta 1$ から選択される、請求項 30 に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 32】

組み合わせた前記第 1 の MBM 及び前記第 2 の MBM は、前記第 1 の MBM 単独及び前記第 2 の MBM 単独と比較して、インビトロリダイレクト T 細胞細胞傷害性アッセイにおいて T 細胞媒介アポトーシスの相加的な量を示す、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 33】

組み合わせた前記第 1 の MBM 及び前記第 2 の MBM は、前記第 1 の MBM 単独及び前記第 2 の MBM 単独と比較して、インビトロサイトカイン放出アッセイにおいてサイトカイン放出の相加的な量を示す、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 34】

組み合わせた前記第 1 の MBM 及び前記第 2 の MBM は、前記第 1 の MBM 単独及び前記第 2 の MBM 単独と比較して、インビトロ T 細胞増殖アッセイにおいて T 細胞増殖の相加的な量を示す、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 35】

組み合わせた前記第 1 の MBM 及び前記第 2 の MBM は、前記第 1 の MBM 単独及び前記第 2 の MBM 単独と比較して、インビトロ T 細胞活性化アッセイにおいて T 細胞活性化の増加した量を示す、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 36】

前記第 1 の MBM が、ABM2 を含まないか、又は ABM3 を含まない場合、前記第 1 の MBM は、二重特異性結合分子 (BBM) である、請求項 1 ～ 35 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 37】

前記第 1 の MBM は、三重特異性結合分子 (TBM) である、請求項 1 ～ 35 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 38】

前記第 2 の MBM が、ABM5 を含まないか、又は ABM6 を含まない場合、前記第 2 の MBM は、二重特異性結合分子 (BBM) である、請求項 1 ～ 37 のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記第2のMBMは、三重特異性結合分子(TBM)である、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 40】

ABM2が特異的に結合する前記TAAは、存在する場合、前記増殖性疾患又は自己免疫疾患において上方制御される、請求項1～39のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 41】

ABM5が特異的に結合する前記TAAは、存在する場合、前記増殖性疾患又は自己免疫疾患において上方制御される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

10

【請求項 42】

前記対象は、増殖性疾患に罹患している、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 43】

前記増殖性疾患は、癌又は前癌症状である、請求項42に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 44】

前記増殖性疾患は、血液学的増殖性疾患である、請求項42又は43に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 45】

前記増殖性疾患は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、マクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、又は形質細胞樹状細胞腫瘍である、44に記載の方法又は組合せ物。

20

【請求項 46】

前記増殖性疾患は、リンパ腫である、請求項45に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 47】

前記リンパ腫は、ホジキンリンパ腫である、請求項46に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 48】

前記ホジキンリンパ腫は、結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球豊富型若しくはリンパ球優位型ホジキンリンパ腫、又はリンパ球減少型ホジキンリンパ腫である、請求項47に記載の方法又は組合せ物。

30

【請求項 49】

前記リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫である、請求項46に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 50】

前記非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫である、請求項49に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 51】

前記非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)／小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(ワルデンシュトレームマクログロブリン血症)、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔灰色帯リンパ腫(MGZL)、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫、MALT型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、成人T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫、腸症型腸管T細胞リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、又は非特異型末梢性T細胞リンパ腫である、請求項49に記載の方法又は組合せ物。

40

【請求項 52】

前記増殖性疾患は、白血病である、請求項45に記載の方法又は組合せ物。

【請求項 53】

50

前記白血病は、B細胞急性リンパ性白血病（BAL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、B細胞慢性リンパ球性白血病（B-CLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、有毛細胞白血病、前駆Bリンパ芽球性白血病（PB-LBL）、大型顆粒リンパ球白血病、前駆Tリンパ芽球性白血病（T-LBL）、又はT細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病（T-CLL／PLL）である、請求項52に記載の方法又は組合せ物。

【請求項54】

前記増殖性疾患は、多発性骨髄腫である、請求項45に記載の方法又は組合せ物。

【請求項55】

前記増殖性疾患は、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、原発不明癌、子宮頸癌、脊索腫、結腸癌、大腸癌、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、悪性線維性組織球腫、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、心臓癌、HER2+癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、口唇及び口腔癌、肝臓癌、肺癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、NUT遺伝子に關与する正中線癌、口腔癌、鼻腔癌、鼻咽癌、神経芽細胞腫、口腔咽頭癌、卵巣癌、脾臓癌、副鼻腔癌、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰莖癌、咽頭癌、下垂体癌、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、奇形腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、陰癌、外陰癌、又はウィルムス腫瘍である、請求項42又は43に記載の方法又は組合せ物。

【請求項56】

前記対象は、自己免疫疾患に罹患している、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法又は組合せ物。

【請求項57】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、強皮症、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、皮膚筋炎、1型糖尿病、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、巨細胞性動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症（MS）（例えば、再発寛解型MS（RRMS））、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、水疱性類天疱瘡、潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、抗リン脂質抗体症候群、ナルコレプシー、サルコイドーシス、又はウェゲナー肉芽腫症である、請求項56に記載の方法又は組合せ物。

【請求項58】

請求項1～41のいずれか一項に記載の第1のMBM及び請求項1～41のいずれか一項に記載の第2のMBMを含むキット。

【請求項59】

請求項1～41のいずれか一項に記載の第1のMBM。

【請求項60】

請求項1～41のいずれか一項に記載の第2のMBM。

【請求項61】

増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための、第2のMBMと組み合わせた使用のための第1のMBMであって、前記第1のMBMは、請求項1～41のいずれか一項に記載の第1のMBMであり、前記第2のMBMは、請求項1～41のいずれか一項に記載の第2のMBMである、使用のための第1のMBM。

【請求項62】

増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための、第1のMBMと組み合わせた使用のための第2のMBMであって、前記第1のMBMは、請求項1～41のいずれか一項に記載の第1のMBMであり、前記第2のMBMは、請求項1～41のいずれか

10

20

30

40

50

一項に記載の第2のMBMである、使用のための第2のMBM。

【請求項63】

前記増殖性疾患又は自己免疫疾患は、請求項43～57のいずれか一項に記載の増殖性疾患又は自己免疫疾患である、請求項61に記載の使用のための第1のMBM又は請求項62に記載の使用のための第2のMBM。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 関連出願の相互参照

本出願は、2020年5月27日に出願された米国仮特許出願第63／000,693号明細書及び2020年11月10日に出願された米国仮特許出願第63／111,852号明細書の優先権の利益を主張するものであり、この両方の仮特許出願の内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【0002】

2. 配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体が参照により本明細書に援用される。このASCIIコピーは、2021年3月22日に作成され、NOV-009WO__SL.txtと命名され、774,367バイトのサイズである。

【0003】

3. 発明の分野

本開示は、一般に、増殖性疾患及び自己免疫疾患を治療するための多重特異性結合分子の組合せに関し、ここで、組合せは、典型的に、(a)(i)ヒトCD2及び(ii)ヒト腫瘍関連抗原及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する第1の多重特異性結合分子(MBM)、並びに(b)(i)ヒトT細胞受容体(TCR)複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子及び(ii)ヒト腫瘍関連抗原及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する第2の多重特異性結合分子を含む。

【背景技術】

【0004】

4. 背景

リダイレクト標的T細胞溶解(RTCC)は、一次治療及び難治性の場合では刺激的な機構である。優れた選択性を備えた抗体及び抗体フラグメントは、T細胞を標的細胞上の単一の受容体に架橋するために必要な二重特異性を可能にするために、様々な形式での操作に成功している。

【0005】

改善されたRTCCアプローチが必要とされている。

【発明の概要】

【0006】

5. 概要

本開示は、増殖性疾患及び自己免疫疾患を治療するのに有用な多重特異性結合分子(「MBM」)の組合せを提供することによって、RTCCの原理を拡大する。このような組合せは、典型的に、(a)ヒトCD2及び(b)ヒト腫瘍関連抗原(「TAA」)及び／又は腫瘍微小環境抗原(「TMEA」)に結合するMBM(例えば、二重特異性結合分子(「BBM」)又は三重特異性結合分子(「TBM」))並びに(a)T細胞上のTCR複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子及び(b)TAA及び／又はTMEAに結合するMBM(例えば、BBM又はTBM)を含む。理論によって拘束されるものではないが、発明者らは、これらの2つのタイプのMBMを用いて同じ免疫シナプス中の2つの別個の経路に結合すると、T細胞の増殖を誘導して、潜在的にアネルギーを克服し得ると考える。

【0007】

10

20

30

40

50

便宜上、(a) ヒトCD2並びに(b) TAA及び／又はTMEAに結合するMBMは、本明細書において「第1のMBM」と呼ばれ、(a) TCR複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子並びに(b) TAA及び／又はTMEAに結合するMBMは、本明細書において「第2のMBM」と呼ばれる。

【0008】

一態様において、本開示は、(i) ヒトCD2に特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM1」と呼ばれる）並びに(ii) TAAに特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM2」と呼ばれる）及び／又はTMEAに特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM3」と呼ばれる）を含む、例えば、第2のMBMと組み合わせた使用のための、第1のMBM（例えば、BBM及びTBM）を提供する。

10

【0009】

別の態様において、本開示は、(i) TCR複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM4」と呼ばれる）並びに(ii) TAAに特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM5」と呼ばれる）及び／又はTMEAに特異的に結合する抗原結合モジュール（本明細書において「ABM6」と呼ばれる）を含む、例えば、第1のMBMと組み合わせた使用のための、第2のMBM（例えば、BBM及びTBM）を提供する。

【0010】

別の態様において、本開示は、第1のMBM及び第2のMBMの組合せを提供する。このような組合せは、例えば、増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するのに使用され得る。

20

【0011】

ある実施形態において、本開示のMBM又はMBMの組合せの各ABMは、MBM又はMBMの組合せの他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されると同時に、そのそれぞれの標的に結合することができる。ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5、及びABM6のそれぞれが、免疫グロブリンベース又は非免疫グロブリンベースであり得る。したがって、MBM（例えば、BBM及びTBM）は、免疫グロブリンベースのABM又は免疫グロブリンベース及び非免疫グロブリンベースのABMの任意の組合せを含み得る。MBM（例えば、BBM及びTBM）で利用できる免疫グロブリンベースのABMは、以下のセクション7.2.1及び特定の実施形態42～47、62～67、274～279、319～324、328～333、841～848、及び852～857に記載されている。MBM（例えば、BBM及びTBM）で利用できる非免疫グロブリンベースのABMは、以下のセクション7.2.2及び特定の実施形態3～41、60～61、272～273、317～318、326～327、841～842、850～851に記載されている。ヒトCD2に結合する例示的なABMのさらなる特徴は、以下のセクション7.6及び特定の実施形態5～58に記載されている。TAAに結合する例示的なABMのさらなる特徴は、以下のセクション7.7及び特定の実施形態334～838及び907～908に記載されている。TMEAに結合する例示的なABMのさらなる特徴は、以下のセクション7.8及び特定の実施形態858～902に記載されている。TCR複合体の構成要素に結合する例示的なABMのさらなる特徴は、以下のセクション7.9及び特定の実施形態68～270に記載されている。二次T細胞シグナル伝達分子に結合する例示的なABMのさらなる特徴は、以下のセクション7.10及び特定の実施形態280～314に記載されている。MBM（例えば、BBM又はTBM）（又はその部分）のABMは、例えば、短鎖ペプチドリンカー又はFcドメインによって互いに連結され得る。ABMを連結して、MBMを形成するための方法及び構成要素は、以下のセクション7.3及び特定の実施形態909～1125に記載されている。

30

40

【0012】

BBMは、少なくとも2つのABMを有する（例えば、BBMは、少なくとも2個である）が、3つ以上のABMを有することもある。例えば、本開示のBBMは、3つのAB

50

M（すなわち 3 価である）又は 4 つの A B M（すなわち 4 価である）を有し得、ただし、第 1 の B B M は、少なくとも 1 つの A B M 1 及び少なくとも 1 つの A B M 2 又は A B M 3 を有し、第 2 の B B M は、少なくとも 1 つの A B M 4 及び少なくとも 1 つの A B M 5 又は A B M 6 を有する。例示的な 2 価、3 価、及び 4 価 B B M 形態は、図 1 B ～ 1 H に示され、以下のセクション 7. 4 及び特定の実施形態 1 1 9 4 ～ 1 2 5 7 に記載されている。

【0 0 1 3】

T B M は、3 つの A B M（すなわち 3 価である）、4 つの A B M（すなわち 4 価である）、5 つの A B M（すなわち 5 価である）、又は 6 つの A B M（すなわち 6 価である）を有し得る。第 1 の T B M は、少なくとも 1 つの A B M 1、少なくとも 1 つの A B M 2、及び少なくとも 1 つの A B M 3 を有し得、第 2 の T B M は、少なくとも 1 つの A B M 4、少なくとも 1 つの A B M 5、及び少なくとも 1 つの A B M 6 を有し得る。例示的な 3 価、4 価、5 価、及び 6 価 T B M 形態は、図 2 B ～ 2 V に示され、以下のセクション 7. 5 及び特定の実施形態 1 2 5 8 ～ 1 2 9 6 に記載されている。

【0 0 1 4】

本開示は、M B M（単一の核酸又は複数の核酸のいずれかにおける）をコードする核酸並びにこの核酸及び本開示の M B M を発現するように操作された組み換え宿主細胞及び細胞株をさらに提供する。例示的な核酸、宿主細胞及び細胞株は、以下の第 7. 1 1 節及び特定の実施形態 1 5 5 1 ～ 1 5 5 7 に記載されている。

【0 0 1 5】

本開示は、本開示の M B M を含む薬物コンジュゲートをさらに提供する。このようなコンジュゲートは、A B M の一部が非免疫グロブリンドメインであり得るにもかかわらず、便宜上、本明細書において「抗体－薬物コンジュゲート」又は「A D C」と呼ばれる。A D C の例は、以下の第 7. 1 2 節及び特定の実施形態 1 3 3 1 ～ 1 3 6 9 に記載されている。

【0 0 1 6】

M B M 及び A D C を含む製剤及び医薬組成物も提供される。製剤及び医薬組成物の例は、以下の第 7. 1 3 節及び特定の実施形態 1 5 5 0 に記載されている。

【0 0 1 7】

例えば、M B M が標的とする T A A が発現される増殖性疾患（例えば、癌）を治療するために、及び自己免疫疾患を治療するために、M B M、A D C 及び本開示の医薬組成物の組合せを使用する方法が本明細書においてさらに提供される。例示的な方法は、以下の第 7. 1 4 節並びに特定の実施形態 1 ～ 1 5 4 2 に記載されている。

【0 0 1 8】

本開示は、M B M、A D C 及び医薬組成物を他の薬剤及び治療法と組み合わせて使用する方法をさらに提供する。例示的な薬剤、治療法及び組合せ治療の方法は、以下の第 7. 1 5 節及び特定の実施形態 1 5 4 3 に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 9】

6. 図面の簡単な説明

【図 1 - 1】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B ～ 1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B ～ 1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G ～ 1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A ～ 1 A H は、4 価 B B M を示す。

【図 1 - 2】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B ～ 1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B ～ 1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G ～ 1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A ～ 1 A H は、4 価 B

B Mを示す。

【図 1－3】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B～1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B～1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G～1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A～1 A H は、4 価 B B M を示す。

【図 1－4】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B～1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B～1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G～1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A～1 A H は、4 価 B B M を示す。

10

【図 1－5】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B～1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B～1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G～1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A～1 A H は、4 価 B B M を示す。

【図 1－6】例示的な B B M 形態。図 1 A は、図 1 B～1 A H に示される例示的な B B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c ドメインの C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 1 B～1 F は、2 価 B B M を示し；図 1 G～1 Z は、3 価 B B M を示し；図 1 A A～1 A H は、4 価 B B M を示す。

20

【図 2－1】例示的な T B M 形態である。図 2 A は、図 2 B～1 V に示される例示的な T B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c の C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 2 B～2 P は、3 価 T B M を示し；図 2 Q～2 S は、4 価 T B M を示し；図 2 T は、5 価 T B M を示し；図 2 U～2 V は、6 価 T B M を示す。

30

【図 2－2】例示的な T B M 形態である。図 2 A は、図 2 B～1 V に示される例示的な T B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c の C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 2 B～2 P は、3 価 T B M を示し；図 2 Q～2 S は、4 価 T B M を示し；図 2 T は、5 価 T B M を示し；図 2 U～2 V は、6 価 T B M を示す。

【図 2－3】例示的な T B M 形態である。図 2 A は、図 2 B～1 V に示される例示的な T B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c の C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 2 B～2 P は、3 価 T B M を示し；図 2 Q～2 S は、4 価 T B M を示し；図 2 T は、5 価 T B M を示し；図 2 U～2 V は、6 価 T B M を示す。

40

【図 2－4】例示的な T B M 形態である。図 2 A は、図 2 B～1 V に示される例示的な T B M 形態の構成要素を示す。各鎖の異なるドメインを連結する全ての領域が示されているわけではない（例えば、s c F v の V H 及び V L ドメインを連結するリンカー、F c の C H 2 及び C H 3 ドメインを連結するヒンジなどが省略されている）。図 2 B～2 P は、3 価 T B M を示し；図 2 Q～2 S は、4 価 T B M を示し；図 2 T は、5 価 T B M を示し；図 2 U～2 V は、6 価 T B M を示す。

【図 3－1】抗 C D 3 抗体による C D 3 刺激の存在下又は非存在下における T 細胞増殖（

50

図 3 A) 及びサイトカイン分泌 (図 3 B: IL2; 図 3 C: IFN γ ; 図 3 D: TNF α) に対する CD28 又は CD2 結合の影響。「CD28」は、抗 CD28 抗体を指し、「CD3」は、抗 CD3 抗体を指し、「hCD58-Fc」は、CD58-Fc タンパク質を指し、「ISO」は、アイソタイプ対照抗体を指す。

【図 3-2】抗 CD3 抗体による CD3 刺激の存在下又は非存在下における T 細胞増殖 (図 3 A) 及びサイトカイン分泌 (図 3 B: IL2; 図 3 C: IFN γ ; 図 3 D: TNF α) に対する CD28 又は CD2 結合の影響。「CD28」は、抗 CD28 抗体を指し、「CD3」は、抗 CD3 抗体を指し、「hCD58-Fc」は、CD58-Fc タンパク質を指し、「ISO」は、アイソタイプ対照抗体を指す。

【図 4】NFAT Jurkat レポーターアッセイにおける CD3 x CD19 BBM 誘導性 T 細胞活性化に対する CD2 x CD20 BBM の影響。図 4 A: CD2 x CD20 BBM の非存在下又は存在下における CD3 x CD19 BBM の連続希釈による NFAT レポーター活性。図 4 B: CD3 x CD19 BBM の非存在下又は存在下における CD2 x CD20 BBM の NFAT レポーター活性。「CD2 x CD20」は、CD2 x CD20 BBM を指し、「CD3 x CD19」は、CD3 x CD19 BBM を指す。

【図 5】CD3 x CD19 BBM 誘導性腫瘍細胞死滅アッセイに対する CD2 x CD20 BBM の影響。図 5 A: CD2 x CD20 BBM の非存在下又は存在下における CD3 x CD19 BBM の連続希釈による腫瘍細胞死滅活性。図 5 B: CD3 x CD19 BBM の非存在下又は存在下における CD3 x CD20 BBM の連続希釈による腫瘍細胞死滅活性。「CD2 x CD20」は、CD2 x CD20 BBM を指し、「CD3 x CD19」は、CD3 x CD19 BBM を指し、「TSP」は、CD3 x CD19 x CD2 TBM を指す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

7. 詳細な説明

7.1. 定義

本明細書において使用される際、以下の用語は、以下の意味を有することが意図される。

【0021】

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

【0022】

ADCC: 本明細書において使用される際の「ADCC」又は「抗体依存性細胞媒介細胞傷害性」とは、Fc γ Rs を発現する非特異的な細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応を意味する。ADCC は、Fc γ RIIIa への結合に関連しており; Fc γ RIIIa への増加した結合は、ADCC 活性の増加をもたらす。

【0023】

ADCP: 本明細書において使用される際の「ADCP」又は抗体依存性細胞媒介食作用とは、Fc γ Rs を発現する非特異的な食細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の食作用を引き起こす細胞媒介反応を意味する。

【0024】

追加的な薬剤: 便宜上、1 つ以上の BBM と組み合わせて使用される薬剤は、本明細書において「追加的な」薬剤と呼ばれる。

【0025】

10

20

30

40

50

抗体：本明細書において使用される際の「抗体」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合することが可能な免疫グロブリンファミリーのポリペプチド（又はポリペプチドのセット）を指す。例えば、IgG型の天然「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互接続される少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む四量体である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてVHと略記される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2及びCH3から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてVLと略記される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン（本明細書においてCLと略記される）から構成される。VH及びVL領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存的な領域がその間に散在する、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域にさらに細分され得る。各VH及びVLは、以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4でアミノ末端からカルボキシ末端まで配置された3つのCDR及び4つのFRから構成される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典補体系の第1の構成要素（C1q）を含む、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。「抗体」という用語は、限定はされないが、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、二重特異性又は多重特異性抗体及び抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、本開示の抗体に対する抗Id抗体を含む）を含む。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY）又はサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）のものであり得る。

10

20

【0026】

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

30

【0027】

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

40

【0028】

抗体フラグメントは、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、細胞内抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、v-NAR及びビス-scFv中にも組み込まれ得る（例えば、Hollinger and Hudson, 2005, Na

50

ture Biotechnology 23:1126-1136を参照されたい)。抗体フラグメントは、フィブロネクチンIII型(Fn3)などのポリペプチドに基づいて足場中にグラフトされ得る(フィブロネクチンポリペプチドモノボディを説明する米国特許第6,703,199号明細書を参照されたい)。

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

抗原結合モジュール: 本明細書において使用される「抗原結合モジュール」又は「ABM」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を有するMBMの一部を指す。ABMは、免疫グロブリンベース又は非免疫グロブリンベースであり得る。本明細書において使用される「ABM1」及び「CD2 ABM」(など)という用語は、ヒトCD2に特異的に結合するABMを指し、「ABM2」及び「TAA 1 ABM」(など)という用語は、ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合するABMを指し、「ABM3」及び「TMEA 1 ABM」(など)という用語は、ヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合するABMを指し、「ABM4」という用語は、ヒトT細胞受容体(TCR)複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合するABMを指し、「ABM5」及び「TAA 2 ABM」(など)という用語は、ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合するABMを指し、「ABM6」及び「TMEA 2 ABM」(など)という用語は、ヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合するABMを指し、「TCR ABM」という用語は、TCR複合体の構成要素に特異的に結合するABM4を指す。ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5、及びABM6という用語は、便宜上使用されるに過ぎず、MBMの任意の特定の形態を示すことは意図されていない。ある実施形態において、ABM4は、CD3(本明細書では「CD3 ABM」などと呼ばれる)に結合する。したがって、ABM4及びTCR ABMに関連する開示は、CD3 ABMにも適用される。

【0032】

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

【0033】

抗原結合フラグメント: 抗体の「抗原結合フラグメント」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗体の部分の部分を指す。

【0034】

会合された: MBMに関連した「会合された」という用語は、2つ以上のポリペプチド

10

20

30

40

50

鎖間の機能的関係を指す。特に、「会合された」という用語は、A B M 1、M B M の A B M がそれぞれの標的に結合できるよう機能的 M B M（例えば、B B M）を生成するように、2つ以上のポリペプチドが、例えば分子相互作用によって非共有結合的に、又は1つ以上のジスルフィド架橋若しくは化学的架橋によって共有結合的に互いに会合されることを意味する。M B M 中に存在し得る会合の例としては、（限定はされないが）F c ドメイン中の F c 領域間の会合（第 7. 3. 1. 5 節に記載のホモ二量体又はヘテロ二量体）、F a b 又は F v 中の V H 及び V L 領域間の会合並びに F a b 中の C H 1 及び C L 間の会合が挙げられる。

【0035】

B 細胞：本明細書において使用される際、「B 細胞」という用語は、リンパ球サブタイプの白血球のタイプである B 細胞系統の細胞を指す。B 細胞の例としては、形質芽球、形質細胞、リンパ形質細胞様細胞、メモリー B 細胞、濾胞 B 細胞、辺縁帯 B 細胞、B-1 細胞、B-2 細胞及び制御性 B 細胞が挙げられる。

【0036】

B 細胞悪性腫瘍：本明細書において使用される際、B 細胞悪性腫瘍は、B 細胞の無制御の増殖を指す。B 細胞悪性腫瘍の例としては、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、白血病及び骨髄腫が挙げられる。例えば、B 細胞悪性腫瘍は、限定はされないが、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔灰色帯リンパ腫（MGZL）、脾性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、MALT 型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、及び原発性滲出液リンパ腫、及び形質細胞様樹状細胞腫瘍であり得る。

【0037】

BCMA：本明細書において使用される際、「BCMA」という用語は、B 細胞成熟抗原を指す。BCMA（TNFRSF17、BCM 又は CD269 としても知られている）は、腫瘍壊死受容体（TNFR）ファミリーのメンバーであり、主に最終分化した B 細胞、例えばメモリー B 細胞及び形質細胞において発現される。そのリガンドは、B 細胞活性化因子（BAFF）及び増殖誘導リガンド（APRIL）を含む。タンパク質 BCMA は、遺伝子 TNFRSF17 によってコードされる。例示的な BCMA 配列は、受託番号 Q02223 で、UniProt データベースで入手可能である。

【0038】

二重特異性結合分子：「二重特異性結合分子」又は「BBM」という用語は、2つの抗原に特異的に結合し、2つ以上の ABM を含む分子を指す。代表的な BBM は、図 1 B ~ 1 A H に示される。BBM は、1つ、2つ、3つ、4つ又はさらにそれを超えるポリペプチド鎖を含み得る。

【0039】

結合配列：表 11、表 14 ~ 20、及び表 22 ~ 23（その下位部分を含む）を参照して、「結合配列」という用語は、該当する表に記載される CDR-1、VH-VL 対又は scFv を有する ABM を意味する。

【0040】

2 価：抗原結合分子（例えば BBM）に関連して本明細書において使用される際の「2 価」という用語は、2つの抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。

【0041】

癌：「癌」という用語は、異常細胞の制御されない（多くの場合に急速な）成長によって特徴付けられる疾患を指す。癌細胞は、局所的に又は血流及びリンパ系を介して身体他の部位に広がり得る。様々な癌の例が本明細書に記載され、限定はされないが、血液癌、例えば、リンパ腫、白血病、及び多発性骨髄腫、並びに非血液癌、例えば、卵巣癌、肺癌、胃癌、乳癌、肝臓癌、膵臓癌、皮膚癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、肉腫、胆管癌、膀胱

10

20

30

40

50

癌、腎臓癌、結腸癌、胎盤絨毛腫、子宮頸癌、精巣癌、及び子宮癌が挙げられる。

【0042】

CD3:「CD3」又は「分化群3」という用語は、T細胞受容体の分化した3つの共受容体の群を指す。CD3は、細胞傷害性T細胞（例えば、CD8+ナイーブT細胞）及びTヘルパー細胞（例えば、CD4+ナイーブT細胞）の両方の活性化を促進し、4つの異なる鎖:1つのCD3 γ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM_000073及びMP_000064（ヒト））、1つのCD3 δ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM_000732、NM_001040651、NP_00732及びNP_001035741（ヒト））及び2つのCD3 ϵ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM_000733及びNP_00724（ヒト））から構成される。CD3の鎖は、単一の細胞外免疫グロブリンドメインを含む免疫グロブリンスーパーファミリーの非常に関連する細胞表面タンパク質である。CD3分子は、T細胞受容体（TCR）及び ζ -鎖と会合して、Tリンパ球における活性化シグナルを生成する際に機能するT細胞受容体（TCR）複合体を形成する。

10

【0043】

明示的に示されない限り、本出願におけるCD3への言及は、CD3共受容体、CD3共受容体複合体又はCD3共受容体複合体の任意のポリペプチド鎖を指し得る。

【0044】

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

20

【0045】

組み合わせて:本明細書において使用される際、「組み合わせて」投与されるとは、2つ（以上）の異なる治療薬（例えば本明細書に記載の2つのBBM）が、対象が疾患に罹患する過程において対象に送達されること、例えば2つ以上の治療薬が、対象が疾患と診断された後及び疾患が治癒若しくは取り除かれる前又は治療が他の理由で停止される前に送達されることを意味する。

30

【0046】

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

40

50

形式では、Kabatにより、重鎖可変ドメイン（VH）中のCDRアミノ酸残基は、31～35（CDR-H1）、50～65（CDR-H2）及び95～102（CDR-H3）と番号付けされ；軽鎖可変ドメイン（VL）中のCDRアミノ酸残基は、24～34（CDR-L1）、50～56（CDR-L2）及び89～97（CDR-L3）と番号付けされる。Chothiaにより、VH中のCDRアミノ酸は、26～32（CDR-H1）、52～56（CDR-H2）及び95～102（CDR-H3）と番号付けされ；VL中のアミノ酸残基は、26～32（CDR-L1）、50～52（CDR-L2）及び91～96（CDR-L3）と番号付けされる。Kabat及びChothiaの両方のCDRの定義を組み合わせることにより、CDRは、ヒトVH中のアミノ酸残基26～35（CDR-H1）、50～65（CDR-H2）及び95～102（CDR-H3）並びにヒトVL中のアミノ酸残基24～34（CDR-L1）、50～56（CDR-L2）及び89～97（CDR-L3）からなる。IMGTにより、VH中のCDRアミノ酸残基は、約26～35（CDR-H1）、51～57（CDR-H2）及び93～102（CDR-H3）と番号付けされ、VL中のCDRアミノ酸残基は、約27～32（CDR-L1）、50～52（CDR-L2）及び89～97（CDR-L3）（「Kabat」による番号付け）と番号付けされる。IMGTにより、抗体のCDR領域は、プログラムIMGT／ドメインGap Alignを用いて決定され得る。

10

【0047】

同時に：「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、予防剤又は治療剤）の投与に限定されず、MBM又はADCを含む医薬組成物が、さらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。

20

【0048】

保存的配列修飾：「保存的配列修飾」という用語は、MBM又はその構成要素（例えば、ABM又はFc領域）の結合特性に実質的に影響を与えないか又は変化させないアミノ酸修飾を指す。このような保存的修飾は、アミノ酸置換、付加及び欠失を含む。修飾は、部位特異的突然変異誘発及びPCR媒介突然変異誘発などの標準的な技術によってMBMに導入され得る。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β-分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、MBM内の1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換され得、改変されたMBMは、例えば、標的分子への結合及び／又は有効なヘテロ二量体化及び／又はエフェクター機能について試験され得る。

30

40

【0049】

二重特異性抗体：本明細書において使用される際の「二重特異性抗体」という用語は、典型的に、scFv鎖の対合によって形成される、2つの抗原結合部位を有する小型の抗体フラグメントを指す。各scFvは、同じポリペプチド鎖中に軽鎖可変ドメイン（VL）に連結された重鎖可変ドメイン（VH）を含む（VH-VL、ここで、VHは、VLに対してN末端又はC末端のいずれかである）。VH及びVLが同じポリペプチド鎖上のVH及びVLが対合して抗原結合ドメインを形成することを可能にするリンカーによって隔てられる典型的なscFvと異なり、二重特異性抗体は、典型的に、同じ鎖上のVH及びVLドメイン間の対合を可能にするには短過ぎるリンカーを含み、それにより、VH及びVLドメインが別の鎖の相補的ドメインと対合され、2つの抗原結合部位が形成される。

50

二重特異性抗体は、例えば、欧州特許第404,097号明細書；国際公開第93/11161号パンフレット；及びHollinger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448にさらに十分に記載されている。

【0050】

dsFv：「dsFv」という用語は、ジスルフィド安定化Fvフラグメントを指す。dsFvにおいて、VH及びVLがドメイン間ジスルフィド結合によって連結される。このような分子を生成するために、VH及びVLのフレームワーク領域中の1つのアミノ酸がそれぞれシステインに突然変異され、それが次に安定した鎖間ジスルフィド結合を形成する。典型的に、VH中の44位及びVL中の100位がシステインに突然変異される。Brinkmann, 2010, Antibody Engineering 181-189, DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14を参照されたい。dsFvという用語は、dsFvとしてのもの（VH及びVLが、リンカーペプチドではなく鎖間ジスルフィド結合によって連結された分子）又はscdsFv（VH及びVLが、リンカー並びに鎖間ジスルフィド結合によって連結された分子）の両方を包含する。

10

【0051】

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

20

30

【0052】

エピトープ：エピトープ又は抗原決定基は、抗体又は本明細書に記載される他の抗原結合部分によって認識される抗原の部分である。エピトープは、線形又は立体構造であり得る。

40

【0053】

Fab：本明細書において使用される際の「Fab」又は「Fab領域」とは、VH、CH1、VL及びCL免疫グロブリンドメインを含むポリペプチド領域を意味する。これらの用語は、単独でのこの領域又は本開示の抗原結合分子に関連したこの領域を指し得る。

【0054】

Fabドメインは、VLドメインに結合されたCLドメインとの、VHドメインに結合されたCH1ドメインの会合によって形成される。VHドメインは、VLドメインと対合

50

されて F v 領域を構成し、C H 1 ドメインは、C L ドメインと対合されて結合モジュールをさらに安定させる。2つの定常ドメイン間のジスルフィド結合は、F a b ドメインをさらに安定させ得る。

【0055】

F a b 領域は、（例えば、パパイソなどの酵素を用いた）免疫グロブリン分子のタンパク質分解的切断又は組み換え発現によって生成され得る。天然免疫グロブリン分子において、F a b は、2つの異なるポリペプチド鎖の会合（例えば、一方の鎖上の V H - C H 1 が他方の鎖上の V L - C L と会合する）によって形成される。F a b 領域は、典型的に2つのポリペプチド鎖上で、典型的に組み換え技術によって発現されるが、一本鎖 F a b も本明細書において考えられる。

【0056】

F c ドメイン：「F c ドメイン」という用語は、関連する F c 領域の対を指す。2つの F c 領域が二量体化して F c ドメインを生成する。F c ドメイン内の2つの F c 領域は、互いに同じか（本明細書において「F c ホモ二量体」と呼ばれる F c ドメインなど）又は異なり得る（本明細書において「F c ヘテロ二量体」と呼ばれる F c ドメインなど）。

【0057】

F c 領域：本明細書において使用される際の「F c 領域」又は「F c 鎖」という用語は、I g G 分子の C H 2 - C H 3 ドメインを含み、ある場合には、ヒンジを含むポリペプチドを意味する。ヒト I g G 1 のための E U 番号付けにおいて、C H 2 - C H 3 ドメインは、アミノ酸 231 ~ 447 を含み、ヒンジは 216 ~ 230 である。したがって、「F c 領域」の定義は、アミノ酸 231 ~ 447 (C H 2 - C H 3) 若しくは 216 ~ 447 (ヒンジ - C H 2 - C H 3) の両方又はそのフラグメントを含む。これに関連する「F c フラグメント」は、N 末端及び C 末端のいずれか又は両方からのより少ないアミノ酸を含有し得るが、一般にサイズに基づく標準的な方法（例えば、非変性クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー）を用いて検出され得るように、別の F c 領域とともに二量体を形成する能力を依然として保持する。ヒト I g G F c 領域は、本開示において特に有用であり、ヒト I g G 1、I g G 2 又は I g G 4 からの F c 領域であり得る。

【0058】

F v：「F v」という用語は、完全な標的認識部位及び結合部位を含む免疫グロブリンに由来する最小の抗体フラグメントを指す。この領域は、強固に非共有結合された1つの重鎖と1つの軽鎖可変ドメインの二量体 (V H - V L 二量体) とからなる。この形態において、各可変ドメインの3つの C D R が相互作用して、V H - V L 二量体の表面に標的結合部位が規定される。多くの場合、6つの C D R が抗体に標的結合特異性を付与する。しかしながら、ある場合には、単一の可変ドメイン（又は標的に特異的な3つのみの C D R を含む F v の半分）でも、標的を認識し、標的に結合する能力を有し得る。本明細書における V H - V L 二量体への言及は、任意の特定の形態を示すことは意図されていない。例として、限定はされないが、V H 及び V L は、本明細書に記載される任意の形態で一緒になって半抗体を形成することができる、又はそれぞれが別個の半抗体に存在して、別個の半抗体が結合するときに一緒になって抗原結合ドメインを形成する、例えば本開示の B B M を形成することができる。単一のポリペプチド鎖（例えば、s c F v）上に存在する場合、V H は、V L の N 末端又は C 末端であり得る。

【0059】

半抗体：「半抗体」という用語は、少なくとも1つの A B M 又は A B M 鎖を含み、例えばジスルフィド架橋又は分子相互作用（例えば、F c ヘテロ二量体間のノブ・イン・ホール相互作用）により、A B M 又は A B M 鎖を含む別の分子と会合し得る分子を指す。半抗体は、1つのポリペプチド鎖又は2つ以上のポリペプチド鎖（例えば、F a b の2つのポリペプチド鎖）から構成され得る。一実施形態において、半抗体は、F c 領域を含む。

【0060】

半抗体の例は、抗体（例えば、I g G 抗体）の重鎖及び軽鎖を含む分子である。半抗体の別の例は、V L ドメイン及び C L ドメインを含む第1のポリペプチドと、V H ドメイン

10

20

30

40

50

、CH1ドメイン、ヒンジ領域、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含む第2のポリペプチドとを含む分子であり、ここで、VL及びVHドメインは、ABMを形成する。半抗体のさらに別の例は、scFvドメイン、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含むポリペプチドである。

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

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

【0066】

ホール：ノブ・イントゥ・ホールに関連して、「ホール」は、第1のFc鎖の境界から陥凹しており、したがってFcヘテロ二量体を安定させ、それにより例えば、Fcホモ二量体形成よりFcヘテロ二量体形成に有利に作用するように、第2のFc鎖の隣接する境界における相補的な「ノブ」に位置決め可能である少なくとも1つのアミノ酸側鎖を指す。

【0067】

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

【0068】

ヒト抗体：本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、フレームワーク及びCDR領域の両方が、ヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含む。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域は、このようなヒト配列、例えばヒト生殖系

10

20

30

40

50

列配列若しくは突然変異体のヒト生殖系列配列又は例えばKnappik et al., 2000, J Mol Biol 296, 57-86に記載されているように、ヒトフレームワーク配列分析に由来する抗体含有コンセンサスフレームワーク配列にも由来する。免疫グロブリン可変ドメイン、例えばCDRの構造及び位置は、周知の番号付けスキーム、例えばKabat番号付けスキーム、Chothia番号付けスキーム又はKabat及びChothiaの組合せを用いて定義され得る（例えば、Lazikani et al., 1997, J. Mol. Bio. 273:927-948; Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U. S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883を参照されたい）。

10

【0069】

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

20

【0070】

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

30

40

【0071】

ノブ：ノブ・イントゥ・ホールに関連して、「ノブ」は、第1のFc鎖の境界から突出し、したがってFcヘテロ二量体を安定させ、それにより例えばFcホモ二量体形成よりFcヘテロ二量体形成に有利に作用するように、第2のFc鎖との境界における相補的な「ホール」に位置決め可能である少なくとも1つのアミノ酸側鎖を指す。

【0072】

ノブ及びホール（又はノブ・イントゥ・ホール）：Fcヘテロ二量体化の1つの機構は、当技術分野において「ノブ及びホール」、又は「ノブ・イン・ホール」、又は「ノブ・

50

イントゥ・ホール」と一般に呼ばれる。これらの用語は、例えば、Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9 (7): 617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270: 26; 及び米国特許第8, 216, 805号明細書に記載されるように、Fcホモ二量体よりFcヘテロ二量体の形成に有利に作用するように立体的影響を生じるアミノ酸突然変異を指す。ノブ・イン・ホール突然変異は、例えば、第7.3.1.6節に記載されるように、ヘテロ二量体化を改善する他の手法と組み合わせられ得る。

【0073】

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

【0074】

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

【0075】

突然変異又は修飾：ポリペプチドの一次アミノ酸配列に関連して、「修飾」及び「突然変異」という用語は、参照ポリペプチドと比べた、ポリペプチド配列におけるアミノ酸置換、挿入及び／又は欠失を指す。さらに、「修飾」という用語は、例えば、化学的コンジュゲーション（例えば、薬物又はポリエチレングリコール部分の）又は翻訳後修飾（例えば、グリコシル化）による、アミノ酸残基への改変をさらに包含する。

【0076】

核酸：「核酸」という用語は、「ポリヌクレオチド」という用語と同義的に本明細書において使用され、一本鎖又は二本鎖形態のいずれかのデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド及びそれらのポリマーを指す。この用語は、合成、天然及び非天然であり、参照核酸と同様の結合特性を有し、参照ヌクレオチドと同様に代謝される、公知のヌクレオチド類似体又は修飾された骨格残基又は連結を含む核酸を包含する。このような類似体の例としては、限定はされないが、ホスホロチオエート、ホスホロアミダート、メチルホスホネート、キラルーメチルホスホネート、2-O-メチルリボヌクレオチド及びペプチド-核酸（PNA）が挙げられる。

【0077】

特に示されない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列だけでなく、その核酸配列の保存的に修飾された変異体（例えば、縮重コドン置換）及び相補配列も暗に包含する。具体的には、以下に詳述されるように、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第3位が、混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成され得る（Batzner et al., (1991) Nucleic Acid Res. 19: 5081; Ohtsuka et al., (1985) J. Biol. Chem. 260: 2605-2608; 及びRossolini et al., (1994) Mol. Cell. Probes 8: 91-98）。

【0078】

作動可能に連結された：「作動可能に連結された」という用語は、2つ以上のペプチド又はポリペプチドドメイン又は核酸（例えば、DNA）セグメント間の機能的関係を指す。融合タンパク質又は他のポリペプチドに関連して、「作動可能に連結された」という用語は、2つ以上のアミノ酸セグメントが機能的ポリペプチドを生成するように連結されることを意味する。例えば、本開示のMBMに関連して、別個のABM（又はABMの鎖）がペプチドリンカー配列に連結され得る。本開示のMBMのポリペプチド鎖などの、融合タンパク質をコードする核酸に関連して、「作動可能に連結された」は、2つの核酸が、2つの核酸によってコードされたアミノ酸配列がインフレームのままであるように結合さ

10

20

30

40

50

れることを意味する。転写調節に関連して、この用語は、転写配列に対する転写調節配列の機能的関係を指す。例えば、プロモーター又はエンハンサー配列は、それが適切な宿主細胞又は他の発現系におけるコード配列の転写を刺激又は調節する場合、コード配列に作動可能に連結される。

【0079】

ポリペプチド及びタンパク質：「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すように本明細書において同義的に使用される。この用語は、1つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の人工的な化学的模倣体であるアミノ酸ポリマー並びに天然アミノ酸ポリマー及び非天然アミノ酸ポリマーを包含する。さらに、この用語は、例えば、1つ以上の側鎖若しくは末端の合成誘導体化、グリコシル化、P E G化、循環置換 (c i r c u l a r p e r m u t a t i o n)、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質若しくはタンパク質ドメインへの融合及びペプチドタグ若しくは標識の付加によって誘導体化されるアミノ酸ポリマーを包含する。

10

【0080】

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

【0081】

配列同一性：2つの類似の配列（例えば、抗体可変ドメイン）間の配列同一性は、S m i t h、T. F. & W a t e r m a n, M. S. (1981) “C o m p a r i s o n O f B i o s e q u e n c e s”, A d v. A p p l. M a t h. 2:482 [局地的相同性アルゴリズム] ; N e e d l e m a n, S. B. & W u n s c h, C D. (1970) “A G e n e r a l M e t h o d A p p l i c a b l e T o t h e S e a r c h F o r S i m i l a r i t i e s I n A m i n o A c i d S e q u e n c e O f T w o P r o t e i n s”, J. M o l. B i o l. 48:443 [相同性アライメントアルゴリズム]、P e a r s o n, W. R. & L i p m a n, D. J. (1988) “I m p r o v e d T o o l s F o r B i o l o g i c a l S e q u e n c e C o m p a r i s o n”, P r o c. N a t l. A c a d. S c i. (U. S. A.) 85:2444 [類似性の探索方法] ; 又は A l t s c h u l, S. F. e t a l, (1990) “B a s i c L o c a l A l i g n m e n t S e a r c h T o o l”, J. M o l. B i o l. 215:403-10, “B L A S T” a l g o r i t h m (b l a s t. n c b i. n l m. n i h. g o v / B l a s t. c g iを参照されたい)のものなどのアルゴリズムによって測定され得る。上記のアルゴリズムのいずれかを使用する場合、デフォルトパラメータ（ウィンドウ長さ、ギャップペナルティなどの）が使用される。一実施形態において、配列同一性は、デフォルトパラメータを使用する B L A S Tアルゴリズムを使用して行われる。

20

30

【0082】

任意選択的に、同一性は、少なくとも約50ヌクレオチド（又はペプチド若しくはポリペプチドの場合、少なくとも約10アミノ酸）の長さの領域にわたり、又はある場合には100～500若しくは1000又はそれを超えるヌクレオチド（又は20、50、200若しくはそれを超えるアミノ酸）の長さの領域にわたって決定される。ある実施形態において、同一性は、規定されたドメイン、例えば抗体のV H又はV Lにわたって決定される。特に規定されない限り、2つの配列間の配列同一性は、2つの配列の短い方の全長にわたって決定される。

40

【0083】

一本鎖F a b又はs c F a b：「一本鎖F a b」及び「s c F a b」という用語は、V H及びV Lが互いに会合され、C H 1及びC Lが互いに会合されるように、抗体重鎖可変ドメイン（V H）、抗体定常ドメイン1（C H 1）、抗体軽鎖可変ドメイン（V L）、抗体軽鎖定常ドメイン（C L）及びリンカーを含むポリペプチドを意味する。ある実施形態において、抗体ドメイン及びリンカーは、N末端からC末端方向への以下の順序の1つ：a) V H-C H 1-リンカー-V L-C L、b) V L-C L-リンカー-V H-C H 1、

50

c) V H - C L - リンカー - V L - C H 1 又は d) V L - C H 1 - リンカー - V H - C L を有する。リンカーは、少なくとも 30 個のアミノ酸、例えば 32 ~ 50 個のアミノ酸のポリペプチドであり得る。一本鎖 F a b は、C L ドメインと C H 1 ドメインとの間の天然ジスルフィド結合によって安定化される。

【0084】

一本鎖 F v 又は s c F v : 本明細書において使用される際、「一本鎖 F v」又は「s c F v」という用語は、抗体の V H 及び V L ドメインを含む抗体フラグメントを指し、ここで、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖に存在する。F v ポリペプチドは、V H ドメインと V L ドメインとの間に、S c F v が抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをさらに含み得る。s c F v の概要については、P l u e c k t h u n i n t h e P h a r m a c o l o g y o f M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s , v o l . 1 1 3 , R o s e n b u r g a n d M o o r e e d s . , (1 9 9 4) S p r i n g e r - V e r l a g , N e w Y o r k , p p . 2 6 9 - 3 1 5 を参照されたい。

【0085】

特異的に（又は選択的に）結合する：抗原又はエピトープに「特異的に（又は選択的に）結合する」という用語は、タンパク質及び他の生体物質の異種集団中の同種抗原又はエピトープの存在を決定する結合反応を指す。結合反応は、抗体又は抗体フラグメントによって媒介され得るが、必ずしもこれらによって媒介される必要はなく、例えば、リガンド、D A R P i n などのセクション 7 . 2 に記載される任意のタイプの A B M によっても媒介され得る。A B M は、典型的に、 5×10^{-2} M 未満、 10^{-2} M 未満、 5×10^{-3} M 未満、 10^{-3} M 未満、 5×10^{-4} M 未満、 10^{-4} M 未満、 5×10^{-5} M 未満、 10^{-5} M 未満、 5×10^{-6} M 未満、 10^{-6} M 未満、 5×10^{-7} M 未満、 10^{-7} M 未満、 5×10^{-8} M 未満、 10^{-8} M 未満、 5×10^{-9} M 未満又は 10^{-9} M 未満の解離速度定数 (K D) (k o f f / k o n) を有し、非特異的抗原（例えば、H S A）に結合するためのその親和性より少なくとも 2 倍高い親和性で標的抗原に結合する。「特異的に結合する」という用語は、異種間交差性を排除しない。例えば、1 つの種からの抗原に「特異的に結合する」抗原結合モジュール（例えば、抗体の抗原結合フラグメント）は、1 つ以上の他の種における該当する抗原にも「特異的に結合」し得る。したがって、このような異種間交差性自体は、「特異的な」結合剤として抗原結合モジュールの分類を変化させない。特定の実施形態において、ヒト抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール（例えば、A B M 1、A B M 2、A B M 3、A B M 4、A B M 5 及び／又は A B M 6）は、1 つ以上の非ヒト哺乳動物種、例えば霊長類種（カニクイザル (M a c a c a f a s c i c u l a r i s) 、アカゲザル (M a c a c a m u l a t t a) 及びブタオザル (M a c a c a n e m e s t r i n a) の 1 つ以上を含むが、これらに限定されない）又はげっ歯類種、例えばハツカネズミ (M u s m u s c u l u s) との異種間交差性を有する。他の実施形態において、抗原結合モジュール（例えば、A B M 1、A B M 2、A B M 3、A B M 4、A B M 5 及び／又は A B M 6）は、異種間交差性を有さない。

【0086】

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

【0087】

V H ドメインのタンデム：本明細書において使用される際の「V H ドメイン（又は V H）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一の V H ドメインからなる一連の V H ドメインを指す。V H ドメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の 1 つを除いて、リンカーあり又はなしで別の V H ドメインの N 末端に連結されたその C 末端を有する。タンデムは、少なくとも 2 つの V H ドメインを有し、M B M の特定の実施形態において 3、4、5、6、7、8、9 又は 10 個の V H ドメインを有する。V H のタンデムは、それらが単一

のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法（例えば、第7.3.3節に記載されるように）を用いて、所望の順序で各VHドメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のVHドメインのN末端は、タンデムのN末端として定義される一方、タンデムの最後のVHドメインのC末端は、タンデムのC末端として定義される。

【0088】

VLDメインのタンデム：本明細書において使用される際の「VLDメイン（又はVL）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一のVLDメインからなる一連のVLDメインを指す。VLDメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の1つを除いて、リンカーあり又はなしで別のVLのN末端に連結されたそのC末端を有する。タンデムは、少なくとも2つのVLDメインを有し、MBMの特定の実施形態において3、4、5、6、7、8、9又は10個のVLDメインを有する。VLのタンデムは、それらが単一のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法（例えば、第7.3.3節に記載されるように）を用いて、所望の順序で各VLDメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のVLDメインのN末端は、タンデムのN末端として定義される一方、タンデムの最後のVLDメインのC末端は、タンデムのC末端として定義される。

【0089】

標的抗原：本明細書において使用される際の「標的抗原」とは、抗原結合ドメインによって非共有結合的に、可逆的に及び特異的に結合される分子を意味する。

【0090】

二次T細胞シグナル伝達分子：二次T細胞シグナル伝達分子という用語は、T細胞と補助細胞との間で結合して、T細胞受容体（「TCR」）が抗原提示細胞などの補助細胞上の抗原を認識するとき生成されるシグナル（このようなシグナルは、本明細書において「一次」T細胞シグナルと呼ばれる）の調節をもたらす、細胞表面受容体又はリガンドを指す。したがって、二次T細胞シグナル伝達分子は、一次T細胞シグナルを阻害し得るか、又はそれは、一次T細胞シグナルと組み合わせられ、一次T細胞シグナルに対する応答を促進し得る。一次シグナルに対する応答を促進する1つのこのような例は、共刺激である。共刺激の非存在下で、TCRの結合は、アネルギー又はアポトーシスをもたらし得るが、共刺激経路が活性化されると、T細胞は、代わりに増殖及び分化を起こす。例示的な二次T細胞シグナル伝達分子としては、CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70、及び4-1BBが挙げられる。

【0091】

4価：「4価」という用語は、4つのABMを有するMBM（例えば、BBM）を指す。特定の実施形態において、4価BBMは、一般に、第1の抗原にそれぞれ特異的に結合する2つのABM及び第2の抗原にそれぞれ特異的に結合する2つのABMを有するが、他の形態が考えられ、それによって、3つのABMが、1つの抗原に特異的に結合し、1つのABMが、異なる抗原に特異的に結合する。4価形態の例が、図1AA～1AHに概略的に示される。

【0092】

治療有効量：「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するのに必要な投与量及び期間での有効な量を指す。

【0093】

治療する、治療、治療すること：本明細書において使用される際、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、1つ以上の本開示のMBM（例えば、BBM）の投与から得られる、疾患又は障害（例えば、増殖性疾患）の進行、重症度及び／又は期間の減少若しくは改善又は疾患の1つ以上の症状（例えば、1つ以上の識別可能な症状）

の改善を指す。ある実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、必ずしも患者によって識別されない、腫瘍の成長などの疾患の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、例えば、識別可能な症状の安定化によって物理的に、例えば物理的パラメータの安定化によって生理学的に又はその両方のいずれかの疾患の進行の阻害を指す。ある実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の減少又は安定化を指し得る。

【0094】

3価：「3価」という用語は、3つのABMを有するMBM（例えば、BBM）を指す。3価BBMは、1つの抗原に結合する2つのABM及び異なる抗原に結合する1つのABMを有する。3価形態の例が、図1G～1Zに概略的に示される。

10

【0095】

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

【0096】

腫瘍関連抗原：「腫瘍関連抗原」又は「TAA」という用語は、癌細胞の表面上に完全に又はフラグメント（例えば、MHC／ペプチド）として発現され、癌細胞への薬物の優先的な標的化に有用である分子（典型的には、タンパク質、炭水化物、脂質又はそれらのいくつかの組合せ）を指す。ある実施形態において、TAAは、正常細胞及び癌細胞の両方によって発現されるマーカー、例えば細胞系マーカー、例えばB細胞上のCD19である。ある実施形態において、TAAは、正常細胞と比較して癌細胞において過剰発現される、例えば正常細胞と比較して1倍過剰発現、2倍過剰発現、3倍過剰発現又はそれ以上過剰発現される細胞表面分子である。ある実施形態において、TAAは、癌細胞で不適切に合成される細胞表面分子、例えば、正常細胞で発現される分子と比較して、欠失、付加、又は突然変異を含む分子である。ある実施形態において、TAAは、完全に又はフラグメント（例えば、MHC／ペプチド）として癌細胞の細胞表面上でのみ発現され、正常細胞の表面上で合成も発現もされない。したがって、「TAA」という用語は、当技術分野において腫瘍特異的抗原（「TSA」）としても知られる、癌細胞に特異的な抗原を包含する。

20

30

【0097】

腫瘍微小環境抗原：「腫瘍微小環境抗原」又は「TMEA」という用語は、完全に又はフラグメント（例えば、MHC／ペプチド）として、腫瘍微小環境中の非癌細胞の表面上に発現されるか又は腫瘍微小環境中の細胞によって分泌され、腫瘍微小環境への薬物の優先的な標的化に有用である分子（典型的には、タンパク質、炭水化物、脂質又はそれらのいくつかの組合せ）を指す。ある実施形態において、TMEAは、腫瘍微小環境の外部と比較して腫瘍微小環境において過剰発現される、例えば腫瘍微小環境の外部と比較して1倍過剰発現、2倍過剰発現、3倍過剰発現又はそれ以上過剰発現される細胞表面分子である。

40

【0098】

可変領域：本明細書において使用される際の「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、それぞれκ、λ及び重鎖免疫グロブリン遺伝子座を構成するVκ、Vλ及び／又はVH遺伝子のいずれかによって実質的にコードされる1つ以上のIgドメインを含み、抗原特異性を付与するCDRを含有する、免疫グロブリンの領域を意味する。「可変重鎖ドメイン」は、「可変軽鎖ドメイン」と対合して、抗原結合ドメイン（「ABD」）を形成し得る。さらに、各可変ドメインは、以下の順序：FR1－CDR1－FR2－CDR2－FR3－CDR3－FR4でアミノ末端からカルボキシ末端まで配置された、3つの超可変領域（「相補性決定領域」、「CDR」）（可変重鎖ドメインについてはCDR－H1、CDR－H2、CDR－H3及び可変軽鎖ドメインについてはCDR－L1、CDR－L2

50

、CDR-L3)及び4つのフレームワーク(FR)領域を含む。

【0099】

ベクター：「ベクター」という用語は、それに連結された別のポリヌクレオチドを輸送することが可能なポリヌクレオチド分子を指すことが意図される。1つのタイプのベクターは、「プラスミド」であり、これは、さらなるDNAセグメントがその中にライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別のタイプのベクターは、ウイルスベクターであり、ここで、さらなるDNAセグメントがウイルスゲノム中にライゲートされ得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞内で自己複製が可能である（例えば、細菌複製起点及びエピソーム哺乳動物ベクターを有する細菌ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中への導入時、宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それにより宿主ゲノムに沿って複製される。さらに、特定のベクターは、それらが作動可能に連結される遺伝子の発現を誘導することが可能である。このようなベクターは、本明細書において「組み換え発現ベクター」（又は単に「発現ベクター」）と呼ばれる。一般に、組み換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、本明細書において、「プラスミド」及び「ベクター」は、同義的に使用され得る。しかしながら、本開示は、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）などのこのような他の形態の発現ベクターを含むことが意図される。

10

【0100】

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

20

【0101】

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

【0102】

VH-VL又はVH-VL対：VH-VL対を参照して、同じポリペプチド鎖上又は異なるポリペプチド鎖上にかかわらず、「VH-VL」及び「VH-VL対」という用語は、便宜上、使用され、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、任意の特定の配向を示すことを意図されていない。

30

【0103】

7.2. 抗原結合モジュール

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

【0104】

免疫グロブリンベースのABMは、例えばABMを含むMBMの特性を改善するために、VH及び／又はVL内のフレームワーク残基の修飾を含み得る。例えば、フレームワーク修飾は、MBMの免疫原性を低下させるために行うことができる。このようなフレームワーク修飾を行うための1つのアプローチは、ABMの1つ以上のフレームワーク残基に対応する生殖細胞系列配列に「復帰突然変異」させることである。このような残基は、フレームワーク配列をABMが由来する生殖細胞系列配列と比較することによって特定することができる。フレームワーク領域配列を所望の生殖細胞系列構成に「マッチさせる」ために、例えば部位特異的変異誘発によって、残基に対応する生殖細胞系列配列に「復帰突然変異」させることができる。そのような「復帰突然変異した」ABMを有するMBMは、本開示に包含されることが意図されている。

40

【0105】

別のタイプのフレームワーク修飾は、フレームワーク領域内、又は1つ以上のCDR領域内でさえも1つ以上の残基を変異させて、T細胞エピトープを除去し、それによってM

50

B Mの潜在的な免疫原性を低下させることを含む。このアプローチは「脱免疫化」とも呼ばれ、C a r rらに付与された米国特許公開第20030153043号明細書にさらに詳細に記載されている。

【0106】

A B Mはまた、変更されたグリコシル化を有するように修飾することができ、これは、例えば1つ以上のその抗原に対するM B Mの親和性を増加させるのに有用であり得る。このような炭水化物修飾は、例えばA B M配列内のグリコシル化の1つ以上の部位を変更することによって達成することができる。例えば、1つ以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位の除去をもたらし、それによってその部位でのグリコシル化をなくす1つ以上のアミノ酸置換を行うことができる。このようなグリコシル化は、抗原に対するM B Mの親和性を高め得る。このようなアプローチは、例えば、C oらに付与された米国特許第5,714,350号明細書及び同第6,350,861号明細書に記載されている。

10

【0107】

7.2.1. 免疫グロブリンベースのモジュール

7.2.1.1. F a b

特定の態様において、A B Mは、F a bドメインである。F a bドメインは、パパインなどの酵素を使用した免疫グロブリン分子のタンパク質分解による切断、又は組換え発現によって作製され得る。F a bドメインは、典型的に、V Lドメインに結合されたC Lドメインと対を形成するV Hドメインに結合されたC H1ドメインを含む。

20

【0108】

野生型免疫グロブリンにおいて、V Hドメインは、V Lドメインと対合されてF v領域を構成し、C H1ドメインは、C Lドメインと対合されて結合モジュールをさらに安定させる。2つの定常ドメイン間のジスルフィド結合は、F a bドメインをさらに安定化させ得る。

【0109】

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

30

【0110】

40

50

【表 1】

表 1 Fab ヘテロ二量体化手法						
名称	手法	VH	CH1	VL	CL	参考文献
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL ドメイン	WT	CH1 ドメイン	Schaefer <i>et al.</i> , 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573.
F2	直交 Fab VHVRD1CH1 CRD2 - VLVRD1CλC RD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis <i>et al.</i> , 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F3	直交 Fab VHVRD2CH1 wt - VLVRD2Cλwt	39Y	WT	38R	WT	Lewis <i>et al.</i> , 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu <i>et al.</i> , 2015, MAbs 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay <i>et al.</i> , 2016, J Immunol 196:3199-211.
F6	MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay <i>et al.</i> , 2016, J Immunol 196:3199-211.
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor <i>et al.</i> , 2015, MAbs 7:377-89; Mazor <i>et al.</i> , 2015, MAbs 7:461-669.

10

20

30

【0111】

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

【0112】

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

40

【0113】

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

50

び I M G T 番号付けスキームに基づいたフレームワーク残基の定義が提供される。

【0114】

一実施形態において、V H 及び C H 1 及び／又は V L 及び C L ドメイン中に導入される修飾は、互いに相補的である。重鎖及び軽鎖境界における相補性は、立体及び疎水性接触、静電／電荷相互作用又は様々な相互作用の任意の組合せに基づいて達成され得る。タンパク質表面間の相補性は、ロック・アンド・キー嵌合、ノブ・イントゥ・ホール、突起及び空洞、ドナー及びアクセプターなどに関して文献に広く記載されており、これらは、全て2つの相互作用する表面間の構造的及び化学的マッチの性質を示唆している。

【0115】

一実施形態において、1つ以上の導入される修飾は、F a b 構成要素の境界にわたる新たな水素結合を導入する。一実施形態において、1つ以上の導入される修飾は、F a b 構成要素の境界にわたる新たな塩架橋を導入する。例示的な置換は、国際公開第2014／150973号パンフレット及び国際公開第2014／082179号パンフレットに記載されている。

【0116】

ある実施形態において、F a b ドメインは、C H 1 ドメイン中の192 E 置換並びに C L ドメイン中の114 A 及び137 K 置換を含み、これは、C H 1 及び C L ドメイン間に塩架橋を導入する (G o l a y e t a l . , 2016, J I m m u n o l 196 : 3199-211を参照されたい)。

【0117】

ある実施形態において、F a b ドメインは、C H 1 ドメイン中の143 Q 及び188 V 置換並びに C L ドメイン中の113 T 及び176 V 置換を含み、これは、C H 1 及び C L ドメイン間の疎水性及び極性接触領域を入れ替える役割を果たす (G o l a y e t a l . , 2016, J I m m u n o l 196 : 3199-211を参照されたい)。

【0118】

ある実施形態において、F a b ドメインは、F a b ドメインの適切な集合を促進する直交 F a b 境界を導入するために V H 、C H 1 、V L 、C L ドメインのいくつか又は全てにおける修飾を含み得る (L e w i s e t a l . , 2014 N a t u r e B i o t e c h n o l o g y 32 : 191-198)。一実施形態において、39 K 、62 E 修飾が V H ドメイン中に導入され、H 172 A 、F 174 G 修飾が C H 1 ドメイン中に導入され、1 R 、38 D 、(36 F) 修飾が V L ドメイン中に導入され、L 135 Y 、S 176 W 修飾が C L ドメイン中に導入される。別の実施形態において、39 Y 修飾が V H ドメイン中に導入され、38 R 修飾が V L ドメイン中に導入される。

【0119】

F a b ドメインは、天然 C H 1 : C L ジスルフィド結合を改変ジスルフィド結合で置換するようにも修飾されて、それにより F a b 構成要素対合の効率を高め得る。例えば、改変ジスルフィド結合は、126 C を C H 1 ドメイン中に且つ121 C を C L ドメイン中に導入することによって導入され得る (M a z o r e t a l . , 2015, M A b s 7 : 377-89を参照されたい)。

【0120】

F a b ドメインは、C H 1 ドメイン及び C L ドメインを、適切な集合を促進する別のドメインで置換することによっても修飾され得る。例えば、W u e t a l . , 2015, M A b s 7 : 364-76には、 α T 細胞受容体の C H 1 ドメインを定常ドメインで置換すること及び T 細胞受容体の C L ドメインを β ドメインで置換すること並びに38 D 修飾を V L ドメイン中に及び39 K 修飾を V H ドメイン中に導入することにより、V L 及び V H ドメイン間のさらなる電荷間相互作用とこれらのドメイン置換とを組み合わせることが記載されている。

【0121】

A B M は、一本鎖 F a b フラグメントを含み得、この一本鎖 F a b フラグメントは、抗体重鎖可変ドメイン (V H) 、抗体定常ドメイン1 (C H 1) 、抗体軽鎖可変ドメイン (

10

20

30

40

50

V L)、抗体軽鎖定常ドメイン(C L)及びリンカーからなるポリペプチドである。ある実施形態において、抗体ドメイン及びリンカーは、N末端からC末端方向に以下の順序の1つ：a) V H-C H 1-リンカー-V L-C L、b) V L-C L-リンカー-V H-C H 1、c) V H-C L-リンカー-V L-C H 1又はd) V L-C H 1-リンカー-V H-C Lを有する。リンカーは、少なくとも30個のアミノ酸、例えば32～50個のアミノ酸のポリペプチドであり得る。一本鎖F a bドメインは、C LドメインとC H 1ドメインとの間の天然ジスルフィド結合によって安定化される。

【0122】

一実施形態において、一本鎖F a bフラグメントにおける抗体ドメイン及びリンカーは、N末端からC末端方向に以下の順序の1つ：a) V H-C H 1-リンカー-V L-C L又はb) V L-C L-リンカー-V H-C H 1を有する。ある場合には、V L-C L-リンカー-V H-C H 1が使用される。

10

【0123】

別の実施形態において、一本鎖F a bフラグメントにおける抗体ドメイン及びリンカーは、N末端からC末端方向に以下の順序の1つ：a) V H-C L-リンカー-V L-C H 1又はb) V L-C H 1-リンカー-V H-C Lを有する。

【0124】

任意選択的に、一本鎖F a bフラグメントにおいて、C LドメインとC H 1ドメインとの間の天然ジスルフィド結合に加えて、抗体重鎖可変ドメイン(V H)及び抗体軽鎖可変ドメイン(V L)もまた、以下の位置：i) 重鎖可変ドメイン44位と軽鎖可変ドメイン100位、ii) 重鎖可変ドメイン105位と軽鎖可変ドメイン43位又はiii) 重鎖可変ドメイン101位と軽鎖可変ドメイン100位(K a b a tのE Uインデックスによる番号付け)の間にジスルフィド結合を導入することによってジスルフィド安定化される。

20

【0125】

一本鎖F a bフラグメントのこのようなさらなるジスルフィド安定化は、一本鎖F a bフラグメントの可変ドメインV HとV Lとの間にジスルフィド結合の導入によって達成される。一本鎖F vの安定化のための非天然ジスルフィド架橋を導入するための技術は、例えば、国際公開第94/029350号パンフレット、R a j a g o p a l e t a l . , 1997, Prot. Engin. 10:1453-59; K o b a y a s h i e t a l . , 1998, Nuclear Medicine & Biology, 25:387-393; 及びS c h m i d t, e t a l . , 1999, Oncogene 18:1711-1721に記載されている。一実施形態において、一本鎖F a bフラグメントの可変ドメイン間の任意選択のジスルフィド結合は、重鎖可変ドメイン44位と軽鎖可変ドメイン100位との間にある。一実施形態において、一本鎖F a bフラグメントの可変ドメイン間の任意選択のジスルフィド結合は、重鎖可変ドメイン105位と軽鎖可変ドメイン43位との間にある(K a b a tのE Uインデックスによる番号付け)。

30

【0126】

7. 2. 1. 2. s c F v

一本鎖F v又は「s c F v」抗体フラグメントは、単一のポリペプチド鎖における抗体のV H及びV Lドメインを含み、一本鎖ポリペプチドとして発現され得、それが由来する無傷の抗体の特異性を保持する。一般に、s c F vポリペプチドは、s c F vが標的結合のための所望の構造を形成することを可能にする、V HドメインとV Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含む。s c F vのV H鎖とV L鎖を結合するのに適したリンカーの例は、セクション7. 3. 3で明らかにされたA B Mリンカー、例えばL 1～L 54として示される任意のリンカーである。

40

【0127】

特に規定されない限り、本明細書において使用される際のs c F vは、例えばポリペプチドのN末端及びC末端に関して、V L及びV H可変領域をいずれかの順序で有し得、s c F vは、V L-リンカー-V Hを含み得るか、又はV H-リンカー-V Lを含み得る。

50

【0128】

s c F v をコードする核酸を作製するために、V H 及び V L をコードする D N A フラグメントが、リンカーをコードする別のフラグメント、例えばセクション 7.3.3 に記載される A B M リンカー（アミノ酸配列（G l y 4 ~ S e r）3（配列番号 53）など）のいずれかをコードする別のフラグメントに作動可能に連結され、V H 及び V L 配列が、V L 及び V H 領域が柔軟なリンカーによって結合された隣接する一本鎖タンパク質として発現され得るようにする（例えば、B i r d e t a l . , 1988, S c i e n c e 242:423-426; H u s t o n e t a l . , 1988, P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 85:5879-5883; M c C a f f e r t y e t a l . , 1990, N a t u r e 348:552-554 を参照されたい）。

10

【0129】

7.2.1.3. 他の免疫グロブリンベースのモジュール

M B M は、F a b 又は s c F v、例えば F v、d s F v、(F a b')₂、単ドメイン抗体 (S D A B)、V H 若しくは V L ドメイン又はラクダ科 (c a m e l l i d) V H H ドメイン（ナノボディとも呼ばれる）以外の免疫グロブリン形式を有する A B M も含み得る。

【0130】

A B M は、標的に対する十分な親和性を示す単一の V H 又は V L ドメインから構成される単ドメイン抗体であり得る。ある実施形態において、単ドメイン抗体は、ラクダ科 V H H ドメインである（例えば、R i e c h m a n n , 1999, J o u r n a l o f I m m u n o l o g i c a l M e t h o d s 231:25-38; 国際公開第 94/04678 号パンフレットを参照されたい）。

20

【0131】

7.2.2. 非免疫グロブリンベースのモジュール

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

30

【0132】

M B M において使用され得る非免疫グロブリン足場としては、M i n t z a n d C r e a , 2013, B i o p r o c e s s I n t e r n a t i o n a l 11(2):40-48 の表 3 及び 4; V a z q u e z - L o m b a r d i e t a l . , 2015, D r u g D i s c o v e r y T o d a y 20(10):1271-83 の図 1、表 1 及び図 I; S k r l e c e t a l . , 2015, T r e n d s i n B i o t e c h n o l o g y 33(7):408-18 の表 1 及び B o x 2 に列挙されるものが挙げられる。M i n t z a n d C r e a , 2013, B i o p r o c e s s I n t e r n a t i o n a l 11(2):40-48 の表 3 及び 4; V a z q u e z - L o m b a r d i e t a l . , 2015, D r u g D i s c o v e r y T o d a y 20(10):1271-83 の図 1、表 1 及び図 I; S k r l e c e t a l . , 2015, T r e n d s i n B i o t e c h n o l o g y 33(7):408-18 の表 1 及び B o x 2 の内容（まとめて「足場の開示」）。特定の実施形態において、足場の開示は、それらがアドネキシンに関して開示するものについて参照により援用される。別の実施形態において、足場の開示は、それらがアビマーに関して開示するものについて参照により援用される。別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアンチカリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それ

40

50

らがクニツドメインに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがノッチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがプロネクチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがナノフィチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアドネクチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがA B Dに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアドヒロンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアフィマーに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアルファボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアルマジロリピートタンパク質に関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアトリマー／テトラネクチンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがオーボディ／O B－フォールドに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがセンチリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがレポボディに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアンチカリンに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがアトリマーに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらが二環式ペプチドに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがc y s－ノットに関して開示するものについて参照により援用される。さらに別の実施形態において、足場の開示は、それらがF n 3足場（アドネクチン、センチリン、プロネクチン及びT n 3を含む）に関して開示するものについて参照により援用される。

10

20

30

40

50

【0133】

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

【0134】

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

【0135】

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

【0136】

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

【0137】

他の非免疫グロブリンABMとしては、「A」ドメインオリゴマー（アビマーとしても知られている）（例えば、米国特許出願公開第2005/0164301号明細書、同第2005/0048512号明細書及び同第2004/017576号明細書を参照されたい）、Fn3ベースのタンパク質足場（例えば、米国特許出願公開第2003/0170753号明細書を参照されたい）、VASPポリペプチド、トリ胛臓ポリペプチド（aPP）、テトラネクチン（CTLD3をベースとする）、アフィリン（ γ B-クリスタリン/ユビキチンをベースとする）、ノッチン、SH3ドメイン、PDZドメイン、テンダミスタット、ネオカルジノスタチン、プロテインAドメイン、リポカリン、トランスフェリン又はクニツドメインが挙げられる。一態様において、MBMの構築に有用なABMは、国際公開第2011/130324号パンフレットに例示されるフィブロネクチンベースの足場を含む。

10

【0138】

7.3. コネクタ

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

20

【0139】

コネクタは、例えば、本開示のMBMの生物学的半減期を増加又は減少させるように選択又は修飾され得る。例えば、生物学的半減期を減少させるために、フラグメントを含むMBMが、天然のFc-ヒンジ領域SpA結合と比べて低下したブドウ球菌（Staphylococcus）プロテインA（SpA）結合を有するように、1つ以上のアミノ酸突然変異が、Fc-ヒンジフラグメントのCH2-CH3ドメイン境界領域に導入され得る。この手法は、Wardらによる米国特許第6,165,745号明細書にさらに詳細に記載されている。代わりに、MBMが、その生物学的半減期を増加させるように修飾され得る。例えば、Wardに付与された米国特許第6,277,375号明細書に記載されるように、以下の突然変異：T252L、T254S、T256Fの1つ以上が導入され得る。代わりに、生物学的半減期を増加させるために、Prestaらによる米国特許第5,869,046号明細書及び同第6,121,022号明細書に記載されるように、MBMが、IgGのFc領域のCH2ドメインの2つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含むようにCH1又はCL領域内で改変され得る。

30

40

【0140】

Fcドメイン（2つのFc領域の対合によって形成される）、ヒンジ領域及びABMリンカーの例がそれぞれ第7.3.1、7.3.2及び7.3.3節に記載されている。

【0141】

7.3.1. Fcドメイン

MBM（例えば、BBM）は、任意の好適な種に由来するFcドメインを含み得る。一実施形態において、Fcドメインは、ヒトFcドメインに由来する。

【0142】

50

F c ドメインは、I g A（サブクラス I g A 1 及び I g A 2 を含む）、I g D、I g E、I g G（サブクラス I g G 1、I g G 2、I g G 3 及び I g G 4 を含む）及び I g M を含む、任意の好適なクラスの抗体に由来し得る。一実施形態において、F c ドメインは、I g G 1、I g G 2、I g G 3 又は I g G 4 に由来する。一実施形態において、F c ドメインは、I g G 1 に由来する。一実施形態において、F c ドメインは、I g G 4 に由来する。

【0143】

F c ドメインは、それぞれが重鎖 F c 領域と呼ばれる 2 つのポリペプチド鎖を含む。2 つの重鎖 F c 領域は二量体化して F c ドメインを形成する。F c ドメイン内の 2 つの F c 領域は、互いに同じであるか又は異なり得る。天然抗体において、F c 領域は、典型的に同一であるが、多重特異性結合分子、例えば本開示の B B M を生成する目的のために、F c 領域は、以下の第 7 . 3 . 1 . 5 節に記載されるように、ヘテロ二量体化を可能にするために有利には異なり得る。

10

【0144】

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

【0145】

天然抗体において、I g A、I g D 及び I g G の重鎖 F c 領域は、2 つの重鎖定常ドメイン（C H 2 及び C H 3）から構成され、I g E 及び I g M の重鎖 F c 領域は、3 つの重鎖定常ドメイン（C H 2、C H 3 及び C H 4）から構成される。これらは、F c ドメインを生成するように二量体化する。

20

【0146】

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

【0147】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g G 1 に由来する C H 2 及び C H 3 ドメインを含む。

【0148】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g G 2 に由来する C H 2 及び C H 3 ドメインを含む。

30

【0149】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g G 3 に由来する C H 2 及び C H 3 ドメインを含む。

【0150】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g G 4 に由来する C H 2 及び C H 3 ドメインを含む。

【0151】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g M に由来する C H 4 ドメインを含む。I g M C H 4 ドメインは、典型的に、C H 3 ドメインの C 末端に位置する。

【0152】

一実施形態において、重鎖 F c 領域は、I g G に由来する C H 2 及び C H 3 ドメイン及び I g M に由来する C H 4 ドメインを含む。

40

【0153】

本開示の M B M のための重鎖 F c 領域を生成するのに使用するための重鎖定常ドメインは、上述される天然定常ドメインの変異型を含み得ることが理解されるであろう。このような変異型は、野生型定常ドメインと比較して 1 つ以上のアミノ酸変化を含み得る。一例において、本開示の重鎖 F c 領域は、野生型定常ドメインと配列が異なる少なくとも 1 つの定常ドメインを含む。変異型定常ドメインは、野生型定常ドメインより長い又は短いことがあることが理解されるであろう。例えば、変異型定常ドメインは、野生型定常ドメインと少なくとも 60 % 同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ド

50

メインは、少なくとも70%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも75%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも80%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも85%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも90%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも95%同一であるか又は類似している。別の例において、変異型定常ドメインは、少なくとも99%同一であるか又は類似している。例示的なFc変異型は、以下の第7.3.1.1~7.3.1.5節に記載されている。

【0154】

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

【0155】

本開示のMBM（例えば、BBM）に組み込まれるFcドメインは、血清半減期、補体結合、Fc受容体結合及び／又は抗原依存性細胞傷害性などの、タンパク質の1つ以上の機能的特性を変化させる1つ以上の修飾を含み得る。さらに、MBMは、化学修飾され得るか（例えば、1つ以上の化学部分が、MBMに結合され得る）又はそのグリコシル化を改変するように、同様に、MBMの1つ以上の機能的特性を改変するように修飾され得る。

【0156】

抗体分子のエフェクター機能は、例えば、抗体への補体のC1構成要素の結合によって媒介される補体媒介性エフェクター機能を含む。補体の活性化は、病原体のオプソニン化及び直接溶解において重要である。さらに、それは、補体の活性化の部位に食細胞を動員及び活性化することによって炎症反応を刺激する。エフェクター機能は、Fc受容体（FcR）媒介性エフェクター機能を含み、これは、Fc受容体（FcR）への抗体の定常ドメインの結合時に引き起こされ得る。エフェクター細胞表面におけるFc受容体の抗原抗体複合体に媒介される架橋は、抗体で被覆された粒子の貪食及び破壊、免疫複合体のクリアランス、キラー細胞による抗体で被覆された標的細胞の溶解（抗体依存性細胞媒介細胞傷害性又はADCCと呼ばれる）、炎症性メディエータの放出、胎盤通過及び免疫グロブリン産生の制御を含む、多くの重要及び多様な生物学的応答を引き起こす。

【0157】

Fc領域は、エフェクター機能を改変するために、少なくとも1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換することによって改変され得る。例えば、Fc領域が、エフェクターリガンドに対する改変された親和性を有するように、1つ以上のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基で置換され得る。それに対する親和性が改変されるエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体又は補体のC1構成要素であり得る。この手法は、例えば、両方ともWinterらによる米国特許第5,624,821号明細書及び同第5,648,260号明細書に記載されている。修飾Fc領域は、C1q結合も改変し、且つ／又は補体依存性細胞傷害性(CDC)を低減するか又はなくし得る。この手法は、例えば、Idusogieらによる米国特許第6,194,551号明細書に記載されている。修飾Fc領域は、補体を結合するFc領域の能力も改変し得る。この手法は、例えば、BodmerらによるPCT公報国際公開第94/29351号パンフレットに記載されている。アロタイプアミノ酸残基としては、限定はされないが、Jeffers et al., 2009, MAb s, 1:332-338によって記載されるように、IgG1、IgG2及びIgG3サブクラスの重鎖の定常領域並びにκアイソタイプの軽鎖の定常領域が挙

げられる。

【0158】

Fc領域は、例えば、抗体依存性細胞傷害性（ADCC）及び／又は抗体依存性細胞食作用（ADCP）を媒介するMBMの能力を低減するか又はなくすために、エフェクター機能を「サイレンシング」するようにも修飾され得る。これは、例えば、Fc領域における突然変異を導入することによって達成され得る。このような突然変異は、当技術分野において記載されている：LALA及びN297A（Strohl, 2009, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6): 685-691）；及びD265A（Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181: 6664-69；Strohl, 上記）。サイレントFc IgG1抗体の例は、IgG1 Fcアミノ酸配列におけるL234A及びL235A突然変異を含むいわゆるLALA突然変異体を含む。サイレントIgG1抗体の別の例は、D265A突然変異を含む。別のサイレントIgG1抗体は、IgG1 Fcアミノ酸配列におけるD265A及びP329A突然変異を含むいわゆるDAPA突然変異体を含む。別のサイレントIgG1抗体は、N297A突然変異を含み、これは、脱グリコシル化／非グリコシル化抗体をもたらす。

10

【0159】

Fc領域は、例えば、活性Fcγ受容体に対するMBMの親和性を増大するように又は阻害性Fcγ受容体に対するMBMの親和性を低下させるように、1つ以上のアミノ酸残基を修飾することにより、抗体依存性細胞傷害性（ADCC）及び／又は抗体依存性細胞食作用（ADCP）を媒介する、Fc領域を含有するMBMの能力を向上させるように修飾され得る。ヒト活性化Fcγ受容体は、FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa及びFcγRIIIbを含み、ヒト阻害性Fcγ受容体は、FcγRIIIbを含む。この手法は、例えば、PrestaによるPCT公報国際公開第00/42072号パンフレットに記載されている。さらに、FcγRI、FcγRII、FcγRIII及びFcRnのためのヒトIgG1における結合部位が、マッピングされており、向上した結合を有する変異型が、記載されている（Shields et al., J. Biol. Chem. 276: 6591-6604, 2001を参照されたい）。ADCC／ADCP機能の向上などの、モノクローナル抗体のFc媒介性エフェクター機能の最適化が、記載されている（Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20: 685-691を参照されたい）。ADCC／ADCP機能を向上させ得る突然変異としては、G236A、S239D、F243L、P247I、D280H、K290S、R292P、S298A、S298D、S298V、Y300L、V305I、A330L、I332E、E333A、K334A、A339D、A339Q、A339T及びP396L（全ての位置はEU番号付けによる）から選択される1つ以上の突然変異が挙げられる。

20

30

【0160】

Fc領域は、例えば、典型的に、FcαRIなどの親MBMを認識しない活性化受容体に対するMBMの親和性を増大するように1つ以上のアミノ酸を修飾することにより、ADCC及び／又はADCPを媒介するMBMの能力を向上させるようにも修飾され得る。この手法は、例えば、Borrok et al., 2015, mAbs. 7(4): 743-751に記載されている。

40

【0161】

したがって、特定の態様において、本開示のMBMは、限定はされないが、FcRn若しくは白血球受容体などのFc-受容体への結合（例えば、上記又は第7.3.1.1節に記載されるように）、補体への結合（例えば、上記又は第7.3.1.2節に記載されるように）、修飾ジスルフィド結合構造（例えば、上記又は第7.3.1.3節に記載されるように）又は改変グリコシル化パターン（例えば、上記又は第7.3.1.4節に記載されるように）などの改変されたエフェクター機能を有するFcドメインを含み得る。Fcドメインは、例えば、同一のFc領域より非同一のFc領域の優先的な対合であるヘテロ二量体化を可能にすることにより、非対称MBMの製造可能性を向上させる修飾を含

50

むようにも改変され得る。ヘテロ二量体化は、異なるABMが、配列が異なるFc領域を含有するFcドメインによって互いに連結されたMBMの生成を可能にする。ヘテロ二量体化手法の例が第7.3.1.5節（及びそのサブセクション）に例示されている。

【0162】

第7.3.1.1～7.3.1.5節に記載される修飾のいずれかは、任意の好適な方法で組み合わせられて、所望の機能的特性を達成し得、且つ／又は他の修飾と組み合わせられて、MBMの特性を改変し得ることが理解されるであろう。

【0163】

7.3.1.1. 改変されたFcR結合を有するFcドメイン

MBM（例えば、BBM）のFcドメインは、対応する天然免疫グロブリンと比較して、1つ以上のFc-受容体（FcRs）への改変された結合を示し得る。任意の特定のFc-受容体への結合は、増加又は減少され得る。一実施形態において、Fcドメインは、そのFc-受容体結合プロファイルを改変する1つ以上の修飾を含む。

【0164】

ヒト細胞は、FcαR、FcεR、FcγR、FcRn及びグリカン受容体から選択されるいくつかの膜結合性FcRを発現し得る。一部の細胞は、可溶性（細胞外ドメイン）FcRを発現することも可能である（Fridman et al., 1993, J Leukocyte Biology 54:504-512）。FcγRは、IgG結合の親和性（高／低）及び生物学的影響（活性化／阻害）によってさらに分けられ得る。ヒトFcγRIは、唯一の「高親和性」受容体であると広く考えられている一方、他の全ては、中程度～低親和性であると考えられる。FcγRIIbは、その細胞内ITIMモチーフにより「阻害」機能性を有する唯一の受容体である一方、他の全ては、ITAMモチーフにより「活性化」するか、又は共通のFcγR-γ鎖と対合すると考えられる。FcγRIIbは、活性であるが、それがGPiアンカーを介して細胞と会合する点でも独特である。全体的に、ヒトは、6つの「標準的な」FcγRs：FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIc、FcγRIIIa及びFcγRIIIbを発現する。これらの配列に加えて、これらのファミリーにわたって広がる多数の配列又はアロタイプ変異体が存在する。これらのいくつかは、重要な機能的結果を有することが分かっており、したがってそれ自体の受容体サブタイプであると考えられることがある。例としては、FcγRIIIa^{H134R}、FcγRIIb^{I190T}、FcγRIIIa^{F158V}、FcγRIIb^{NA1}、FcγRIIb^{NA2}及びFcγRIII^{SH}が挙げられる。各受容体配列は、IgG：IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4の4つのサブクラスに対する異なる親和性を有することが示された（Bruhns, 1993, Blood 113:3716-3725）。他の種は、FcγRのいくらか異なる数及び機能性を有し、マウス系がこれまで最も良く試験され、4つのFcγR、FcγRI、FcγRIIb、FcγRIII、FcγRIVを含む（Bruhns, 2012, Blood 119:5640-5649）。細胞上のヒトFcγRIは、通常、IgG1／IgG3／IgG4に対するその親和性（約 10^{-8} M）及び血清中のこれらのIgGの濃度（約10mg／ml）のため、正常な血清条件でモノマーIgGによって「占有される」と考えられる。したがって、それらの表面上にFcγRIを保有する細胞は、結合された多重特異性IgGによって代理的にそれらの抗原環境の「スクリーニング」又は「サンプリング」が可能であると考えられる。IgGサブクラスに対するより低い親和性（約 10^{-5} ～ 10^{-7} Mの範囲内）を有する他の受容体は、通常、「占有されない」と考えられる。したがって、低親和性受容体は、抗体が関与する免疫複合体の検出及びそれによる活性化に対して本質的に感受性である。抗体免疫複合体中の増加したFc密度は、低親和性FcγRへの結合アビディティの増加した機能的親和力をもたらす。これは、いくつかの方法を用いてインビトロで実証された（Shields et al., 2001, J Biol Chem 276(9):6591-6604; Lux et al., 2013, J Immunol 190:4315-4323）。それは、ヒトにおけるITPを治療するための抗RhDの使用における主要な作用モードの1つであること

10

20

30

40

50

も示唆された (Crow, 2008, Transfusion Medicine Reviews 22:103-116)。

【0165】

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

10

【0166】

FcγR受容体の1つ以上への結合を改変するために行われ得るいくつかの有用なFc置換がある。増加した結合並びに減少した結合をもたらす置換が、有用であり得る。例えば、FcγRIIIaへの増加した結合が、一般に、増加したADCC（抗体依存性細胞媒介細胞傷害性；FcγRを発現する非特異的な細胞傷害性細胞が、標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応）をもたらすことは公知である。同様に、FcγRIIb（阻害性受容体）への減少した結合は、ある状況において同様に有益であり得る。本開示において利用されるアミノ酸置換としては、米国特許出願公開第2006/0024298号明細書（特に図41）、米国特許出願公開第2006/0121032号明細書、米国特許出願公開第2006/0235208号明細書、及び米国特許出願公開第2007/0148170号明細書に列挙されるものが挙げられる。利用される特定の変異型としては、限定はされないが、236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、243A、243L、264A、264V及び299Tが挙げられる。

20

【0167】

FcRnは、成人及び小児の血清中のIgGの長い半減期を維持するのに重要な役割を果たす。受容体は、酸性化された小胞（pH<6.5）中のIgGに結合して、IgG分子を分解から保護し、次に血液中7.4のより高いpHでそれを放出する。

30

【0168】

FcRnは、白血球Fc受容体と異なり、代わりにMHCクラスI分子との構造的類似性を有する。それは、3つの細胞外ドメインを含む膜結合性鎖に非共有結合されたβ₂-ミクログロブリン鎖から構成されるヘテロ二量体である。炭水化物鎖を含む、これらのドメインの1つは、β₂-ミクログロブリンと一緒に、FcのCH2及びCH3ドメイン間の部位と相互作用する。相互作用は、pH<6.5で正に荷電したIgG上のヒスチジン残基になされた塩架橋を含む。より高いpHにおいて、His残基は、それらの正電荷を喪失し、FcRn-IgG相互作用が弱められ、IgGが解離する。

【0169】

一実施形態において、MBMは、ヒトFcRnに結合するFcドメインを含む。

40

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

50

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

【0173】

FcRn受容体への結合を増加させ、血清半減期を増加させるFc置換が、米国特許出願公開第2009/0163699号明細書に記載され、434S、434A、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、436I又はV/434S、436V/428L及び259I/308F/428Lを含むがこれらに限定されない。

【0174】

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

【0175】

一実施形態において、Fc領域は、252位におけるメチオニン残基をチロシン残基（M252Y）で置換することによって修飾される。

【0176】

一実施形態において、Fc領域は、254位におけるセリン残基をトレオニン残基（S254T）で置換することによって修飾される。

【0177】

一実施形態において、Fc領域は、256位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基（T256E）で置換することによって修飾される。

【0178】

一実施形態において、Fc領域は、307位におけるトレオニン残基をアラニン残基（T307A）で置換することによって修飾される。

【0179】

一実施形態において、Fc領域は、307位におけるトレオニン残基をプロリン残基（T307P）で置換することによって修飾される。

【0180】

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

【0181】

一実施形態において、Fc領域は、308位におけるバリン残基をフェニルアラニン残基（V308F）で置換することによって修飾される。

【0182】

一実施形態において、Fc領域は、308位におけるバリン残基をプロリン残基（V308P）で置換することによって修飾される。

【0183】

一実施形態において、Fc領域は、311位におけるグルタミン残基をアラニン残基（Q311A）で置換することによって修飾される。

【0184】

一実施形態において、Fc領域は、311位におけるグルタミン残基をアルギニン残基（Q311R）で置換することによって修飾される。

【0185】

一実施形態において、Fc領域は、428位におけるメチオニン残基をロイシン残基（M428L）で置換することによって修飾される。

【0186】

一実施形態において、Fc領域は、433位におけるヒスチジン残基をリジン残基（H433K）で置換することによって修飾される。

【0187】

一実施形態において、Fc領域は、434位におけるアスパラギン残基をフェニルアラ

10

20

30

40

50

ニン残基（N 4 3 4 F）で置換することによって修飾される。

【0188】

一実施形態において、Fc領域は、434位におけるアスパラギン残基をチロシン残基（N 4 3 4 Y）で置換することによって修飾される。

【0189】

一実施形態において、Fc領域は、252位におけるメチオニン残基をチロシン残基で、254位におけるセリン残基をトレオニン残基で、且つ256位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基（M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E）で置換することによって修飾される。

【0190】

一実施形態において、Fc領域は、308位におけるバリン残基をプロリン残基で、且つ434位におけるアスパラギン残基をチロシン残基（V 3 0 8 P / N 4 3 4 Y）で置換することによって修飾される。

【0191】

一実施形態において、Fc領域は、252位におけるメチオニン残基をチロシン残基で、254位におけるセリン残基をトレオニン残基で、256位におけるトレオニン残基をグルタミン酸残基で、433位におけるヒスチジン残基をリジン残基で、且つ434位におけるアスパラギン残基をフェニルアラニン残基（M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E / H 4 3 3 K / N 4 3 4 F）で置換することによって修飾される。

【0192】

上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、FcRn結合を改変し得ることが理解されるであろう。

【0193】

一実施形態において、MBMは、1つ又は両方のFc領域が、Fcドメインが対応する天然免疫グロブリンより低い親和性及びアビディティでFcRnに結合するように1つ以上の修飾を含むFcドメインを含む。

【0194】

一実施形態において、Fc領域は、310位及び／又は435位において、ヒスチジン以外の任意のアミノ酸残基を含む。

【0195】

MBMは、1つ又は両方のFc領域が、FcγRIIbへのその結合を増加させる1つ以上の修飾を含むFcドメインを含み得る。FcγRIIbは、ヒトにおける唯一の阻害性受容体及びB細胞に見られる唯一のFc受容体である。

【0196】

一実施形態において、Fc領域は、238位におけるプロリン残基をアスパラギン酸残基（P 2 3 8 D）で置換することによって修飾される。

【0197】

一実施形態において、Fc領域は、258位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基（E 2 5 8 A）で置換することによって修飾される。

【0198】

一実施形態において、Fc領域は、267位におけるセリン残基をアラニン残基（S 2 6 7 A）で置換することによって修飾される。

【0199】

一実施形態において、Fc領域は、267位におけるセリン残基をグルタミン酸残基（S 2 6 7 E）で置換することによって修飾される。

【0200】

一実施形態において、Fc領域は、328位におけるロイシン残基をフェニルアラニン残基（L 3 2 8 F）で置換することによって修飾される。

【0201】

一実施形態において、Fc領域は、258位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基

10

20

30

40

50

で、且つ 2 6 7 位におけるセリン残基をアラニン残基（E 2 5 8 A / S 2 6 7 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 0 2】

一実施形態において、Fc 領域は、2 6 7 位におけるセリン残基をグルタミン酸残基で、且つ 3 2 8 位におけるロイシン残基をフェニルアラニン残基（S 2 6 7 E / L 3 2 8 F）で置換することによって修飾される。

【0 2 0 3】

上に列挙される修飾のいずれかが組み合わされて、Fc γ R I I b 結合を増加させ得ることが理解されるであろう。

【0 2 0 4】

一実施形態において、Fc γ R への減少した結合を示す Fc ドメインを含む MBM が提供される。

【0 2 0 5】

一実施形態において、MBM は、1 つ又は両方の Fc 領域が、Fc γ R への Fc 結合を減少させる 1 つ以上の修飾を含む Fc ドメインを含む。

【0 2 0 6】

Fc ドメインは、Ig G 1 に由来し得る。

【0 2 0 7】

一実施形態において、Fc 領域は、2 3 4 位におけるロイシン残基をアラニン残基（L 2 3 4 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 0 8】

一実施形態において、Fc 領域は、2 3 5 位におけるロイシン残基をアラニン残基（L 2 3 5 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 0 9】

一実施形態において、Fc 領域は、2 3 6 位におけるグリシン残基をアルギニン残基（G 2 3 6 R）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 0】

一実施形態において、Fc 領域は、2 9 7 位におけるアスパラギン残基をアラニン残基（N 2 9 7 A）又はグルタミン残基（N 2 9 7 Q）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 1】

一実施形態において、Fc 領域は、2 9 8 位におけるセリン残基をアラニン残基（S 2 9 8 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 2】

一実施形態において、Fc 領域は、3 2 8 位におけるロイシン残基をアルギニン残基（L 3 2 8 R）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 3】

一実施形態において、Fc 領域は、2 3 4 位におけるロイシン残基をアラニン残基で、且つ 2 3 5 位におけるロイシン残基をアラニン残基（L 2 3 4 A / L 2 3 5 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 4】

実施形態において、Fc 領域は、2 3 4 位におけるフェニルアラニン残基をアラニン残基で、且つ 2 3 5 位におけるロイシン残基をアラニン残基（F 2 3 4 A / L 2 3 5 A）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 5】

一実施形態において、Fc 領域は、2 3 6 位におけるグリシン残基をアルギニン残基で、且つ 3 2 8 位におけるロイシン残基をアルギニン残基（G 2 3 6 R / L 3 2 8 R）で置換することによって修飾される。

【0 2 1 6】

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

10

20

30

40

50

【0217】

一実施形態において、MBMは、1つ又は両方のFc領域が、FcγRIIへのFcの結合に影響を与えずにFcγRIIIaへのFc結合を減少させる1つ以上の修飾を含むFcドメインを含む。

【0218】

一実施形態において、Fc領域は、239位におけるセリン残基をアラニン残基（S239A）で置換することによって修飾される。

【0219】

一実施形態において、Fc領域は、269位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基（E269A）で置換することによって修飾される。

【0220】

一実施形態において、Fc領域は、293位におけるグルタミン酸残基をアラニン残基（E293A）で置換することによって修飾される。

【0221】

一実施形態において、Fc領域は、296位におけるチロシン残基をフェニルアラニン残基（Y296F）で置換することによって修飾される。

【0222】

一実施形態において、Fc領域は、303位におけるバリン残基をアラニン残基（V303A）で置換することによって修飾される。

【0223】

一実施形態において、Fc領域は、327位におけるアラニン残基をグリシン残基（A327G）で置換することによって修飾される。

【0224】

一実施形態において、Fc領域は、338位におけるリジン残基をアラニン残基（K338A）で置換することによって修飾される。

【0225】

一実施形態において、Fc領域は、376位におけるアスパラギン酸残基をアラニン残基（D376A）で置換することによって修飾される。

【0226】

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

【0227】

減少したFcR結合を有するFc領域変異は、「FcγR除去変異」、「FcγRサイレンシング変異」又は「Fcノックアウト（FcKO又はKO）」変異と呼ばれ得る。ある治療用途では、さらなる作用機序を避けるために、Fcγ受容体（例えば、FcγR1、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa）の1つ以上又は全てへのFcドメインの通常の結合を減少させるか又は除去することが望ましい。すなわち、例えば多くの実施形態において、特にCD3に1価的に結合するMBMの使用において、FcγRIIIa結合を除去して、ADCC活性をなくすか又は実質的に低下させることが一般に望ましい。ある実施形態において、本明細書に記載されるMBMのFc領域の少なくとも1つは、1つ以上のFcγ受容体除去変異を含む。ある実施形態において、Fc領域は、両方とも1つ以上のFcγ受容体除去変異を含む。これらの除去変異は、表2に示され、それぞれが、独立して及び任意選択的に、含まれるか又は除外され得、ある態様は、G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、及びE233P/L234V/L235A/G236del（「del」は、欠失を示し、例えば、G236delは、236位におけるグリシンの欠失を指す）からなる群から選択される除去変異を用いる。本明細書において言及される除去変異が、FcγR結合を除去するが、一般にFc

10

20

30

40

50

R n 結合を除去しないことが留意されるべきである。

【 0 2 2 8 】

【 表 2 】

表 2 除去変異	
変異	以下を含む変異
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

10

20

30

40

50

【 0 2 2 9 】

ある実施形態において、本開示の M B M は、第 1 の F c 領域及び第 2 の F c 領域を含む。ある実施形態において、第 1 の F c 領域及び／又は第 2 の F c 領域は、以下の突然変異： E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、L 2 3 5 A、G 2 3 6 d e l 及び S 2 6 7 K を含み得る。

【 0 2 3 0 】

ヒト I g G 1 の F c ドメインは、F c γ 受容体への最も高い結合を有し、したがってヘテロ二量体抗体の骨格中の定常ドメイン（又は F c ドメイン）が I g G 1 である場合、除

去変異が使用され得る。

【0231】

代わりに又はIgG1バックグラウンドにおける除去変異に加えて、グリコシル化297位における突然変異、例えば297位のアスパラギン残基を、アラニン残基(N297A)又はグルタミン残基(N297Q)で置換することにより、例えばFcγRIIIaへの結合を有意に除去することができる。ヒトIgG2及びIgG4は、Fcγ受容体への自然に減少した結合を有し、したがって、それらの骨格が、除去変異を伴うか又は伴わずに使用され得る。

【0232】

7.3.1.2. 改変された補体結合を有するFcドメイン

MBM(例えば、BBM)は、1つ又は両方のFc領域が、補体へのFc結合を改変する1つ以上の修飾を含むFcドメインを含み得る。改変された補体結合は、増加した結合又は減少した結合であり得る。

【0233】

一実施形態において、Fc領域は、C1qへのその結合を減少させる1つ以上の修飾を含む。古典的補体経路の開始は、抗原結合IgG及びIgMのCH2ドメインへの六量体C1qタンパク質の結合から開始する。

【0234】

一実施形態において、MBMは、1つ又は両方のFc領域が、C1qへのFc結合を減少させる1つ以上の修飾を含むFcドメインを含む。

【0235】

一実施形態において、Fc領域は、234位におけるロイシン残基をアラニン残基(L234A)で置換することによって修飾される。

【0236】

一実施形態において、Fc領域は、235位におけるロイシン残基をアラニン残基(L235A)で置換することによって修飾される。

【0237】

一実施形態において、Fc領域は、235位におけるロイシン残基をグルタミン酸残基(L235E)で置換することによって修飾される。

【0238】

一実施形態において、Fc領域は、237位におけるグリシン残基をアラニン残基(G237A)で置換することによって修飾される。

【0239】

一実施形態において、Fc領域は、322位におけるリジン残基をアラニン残基(K322A)で置換することによって修飾される。

【0240】

一実施形態において、Fc領域は、331位におけるプロリン残基をアラニン残基(P331A)で置換することによって修飾される。

【0241】

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

【0242】

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

【0243】

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

【0244】

10

20

30

40

50

7.3.1.3. 改変されたジスルフィド構造を有するFcドメイン

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

【0245】

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

10

【0246】

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

【0247】

一実施形態において、ヒンジ領域における2つのジスルフィド結合が、コアヒンジ配列CPPC（配列番号55）をSPPS（配列番号56）に突然変異させることによって除去される。

20

【0248】

7.3.1.4. 改変されたグリコシル化を有するFcドメイン

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

【0249】

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

30

【0250】

ある実施形態において、減少した量のフコシル残基を有する低フコシル化された（hypofucosylated）抗体又は増加した二分GlcNAc構造を有する抗体などの、改変されたタイプのグリコシル化を有するMBMが作製され得る。このような改変されたグリコシル化パターンは、抗体のADCC能力を向上させることが実証されている。このような炭水化物修飾は、例えば、改変されたグリコシル化機構を有する宿主細胞内でMBMを発現することによって達成され得る。改変されたグリコシル化機構を有する細胞は、当技術分野において記載されており、MBMを内部で発現して、それによって改変されたグリコシル化を有するMBMを産生する宿主細胞として使用され得る。例えば、Hangらによる欧州特許第1,176,195号明細書には、フコシルトランスフェラーゼをコードする機能的に破壊されたFUT8遺伝子を有する細胞株が記載されており、このような細胞株において発現される抗体は、低フコシル化（hypofucosylation）を示すようになっている。PrestaによるPCT公報国際公開第03/035835号パンフレットには、フコースをAsn（297）連結炭水化物に結合する低下した能力を有し、該当する宿主細胞において発現される抗体の低フコシル化ももたらす、変異型CHO細胞株、Lec13細胞が記載されている（Shields et al., 2002, J. Biol. Chem. 277: 26733-26740も参照）。UmañaらによるPCT公報国際公開第99/54342号パンフレットには、糖タンパク質

40

50

修飾グリコシルトランスフェラーゼ（例えば、 β （1，4）-Nアセチルグルコサミニル
トランスフェラーゼ I I I（G n T I I I））を発現するように操作された細胞株が記載
されており、操作された細胞株において発現される抗体は、抗体の増大した A D C C 活性
をもたらす増加した二分 G l c N a c 構造を示すようになっている（U m a n a e t
a l . , N a t . B i o t e c h . 1 7 : 1 7 6 - 1 8 0 , 1 9 9 9 も参照）。

【0251】

7.3.1.5. Fcヘテロ二量体化

多くの多重特異性分子形式は、天然免疫グロブリンと異なり、非同一抗原結合ドメイン
（又はその部分、例えば F a b の V H 又は V H - C H 1）に作動可能に連結される、2つ
の F c 領域間の二量体化を伴う。F c ドメインを形成するための2つの F c 領域の不十分
なヘテロ二量体化は、常に所望の多重特異性分子の収率を増加させることの障害になって
おり、精製にとって難しい問題である。当技術分野において利用可能な様々な手法は、例
えば、欧州特許出願公開第 1 8 7 0 4 5 9 A 1 号明細書；米国特許第 5 , 5 8 2 , 9 9 6
号明細書；米国特許第 5 , 7 3 1 , 1 6 8 号明細書；米国特許第 5 , 9 1 0 , 5 7 3 号明
細書；米国特許第 5 , 9 3 2 , 4 4 8 号明細書；米国特許第 6 , 8 3 3 , 4 4 1 号明細書
；米国特許第 7 , 1 8 3 , 0 7 6 号明細書；米国特許出願公開第 2 0 0 6 2 0 4 4 9 3 A
1 号明細書；及び P C T 公開番号国際公開第 2 0 0 9 / 0 8 9 0 0 4 A 1 号パンフレット
に開示されるように、本開示の M B M（例えば、B B M）中に存在し得る F c 領域の二量
体化を促進するのに使用され得る。

【0252】

本開示は、Fcヘテロ二量体を含む M B M（例えば、B B M）、すなわち、異種の非同
一 F c 領域を含む F c ドメインを提供する。ヘテロ二量体化手法を用いて、異なる A B M
（又はその部分、例えば F a b の V H 又は V H - C H 1）に作動可能に連結される F c 領
域の二量体化を促進し、同じ A B M 又はその部分に作動可能に連結される F c 領域の二量
体化を低減する。典型的に、Fcヘテロ二量体中の各 F c 領域は、抗体の C H 3 ドメイン
を含む。C H 3 ドメインは、前の節に記載されるように、任意のアイソタイプ、クラス又
はサブクラス、ある場合には I g G（I g G 1、I g G 2、I g G 3 及び I g G 4）クラ
スの抗体の定常領域に由来する。

【0253】

典型的に、M B M は、C H 3 ドメインに加えて、C H 1 ドメイン、C H 2 ドメイン、ヒ
ンジ領域、V H ドメイン、V L ドメイン、C D R 及び／又は本明細書に記載される抗原結
合フラグメントなどの他の抗体フラグメントを含む。ある実施形態において、2つのヘテ
ロポリペプチドは、二重特異性又は多重特異性分子を形成する2つの重鎖である。C H 3
ドメインにおける2つの異なる重鎖のヘテロ二量体化は、所望の抗体又は抗体様分子を生
じさせる一方、同一の重鎖のホモ二量体化は、所望の抗体又は分子の収率を低下させる。
例示的な実施形態において、2つ以上のヘテロポリペプチド鎖は、C H 3 ドメインを含み
、且つ本開示の上述される多重特異性分子形式のいずれかの分子を形成する2つの鎖を含
む。一実施形態において、C H 3 ドメインを含む2つのヘテロポリペプチド鎖は、非修飾
鎖と比べて、ポリペプチドのヘテロ二量体会合に有利に作用する修飾を含む。修飾手法の
様々な例が以下の表 3 及び第 7.3.1.5.1～7.3.1.5.7 節に示されている。

【0254】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 1	ノブ・イントゥ・ホール (Y-T)	T366Y	Y407T	Ridgway <i>et al.</i> , 1996, Protein Eng 9:617-21
Fc 2	ノブ・イントゥ・ホール (CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	Atwell <i>et al.</i> , 1997, J Mol Biol. 270(1):26- 35; Merchant <i>et al.</i> , 1998, Nat Biotechnol 16:677-681
Fc 3	HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore <i>et al.</i> , 2011, MAbs 3(6):546-57
Fc 4	ZW1 (VYAV- VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013, MAbs 5:646-54

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
Fc 5	CH3 電荷対(DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010, J Biol Chem 285:19637-46
Fc 6	IgG1 hingE,CH3 電荷対(EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop <i>et al.</i> , 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 7	IgG2 hingE,CH3 電荷対(EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	Strop <i>et al.</i> , 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi <i>et al.</i> , 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi <i>et al.</i> , 2015, Mol Immunol 65:377-83
Fc 10	Biclonic	366K (+351K)	351D 若しくは E 又は 349、368、349、又は 349 + 355 における D	Geuijen <i>et al.</i> , 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560
Fc 11	DuoBody (L-R)	F405L	K409R	Labrijn <i>et al.</i> , 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50
Fc 12	SEEDbody	IgG/A キメラ	IgG/A キメラ	Davis <i>et al.</i> , 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202
Fc 13	BEAT	TCR α 境界からの残基	TCR β 境界からの残基	Moretti <i>et al.</i> , 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):O9
Fc 14	7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	Leaver-Fey <i>et al.</i> , Structure 24:641-51
Fc 15	20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	Leaver-Fey <i>et al.</i> , Structure 24:641-51
Fc 16	歪曲(Skew)変異体 12757	なし	なし	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 17	歪曲(Skew)変異体 12758	L368D, K370S	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 18	歪曲(Skew)変異体 12759	L368D, K370S	S364K, E357L	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 19	歪曲(Skew)変異体 12760	L368D, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 20	歪曲(Skew)変異体 12761	T411E, K360E, Q362E	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 21	歪曲(Skew)変異体 12496	L368E, K370S	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 22	歪曲(Skew)変異体 12511	K370S	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 23	歪曲(Skew)変異体 12840	L368E, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 24	歪曲(Skew)変異体 12841	K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 25	歪曲(Skew)変異体 12894	L368E, K370S	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 26	歪曲(Skew)変異体 12895	K370S	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 27	歪曲(Skew)変異体 12896	L368E, K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 28	歪曲(Skew)変異体 12901	K370S	S364K, E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 34
Fc 29	pl_ISO(-)	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 30	pl (-) isosteric A	N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 31	pl (-) isosteric B	N208D, Q295E, Q418E, N421D		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 32	pl_ISO(+RR)	Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 33	pl_ISO(+)	Q196K, I199T, N276K		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 34	pl (+) isosteric A	E269Q, E272Q, E283Q, E357Q,		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 35	pl (+) isosteric B	E269Q, E272Q, E283Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 36	pl_(+) isosteric_E269Q, E272Q	E269Q, E272Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 37	pl_(+) isosteric_E26 9Q, E283Q	E269Q, E283Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31

【 0 2 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 38	pl_(+) isosteric_E2720, E283Q	E272Q, E283Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 39	pl_(+)_isosteric_E26 9Q	E269Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 31
Fc 40	ヘテロ二量体化	F405A	T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 41	ヘテロ二量体化	S364D	Y349K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 42	ヘテロ二量体化	S364E	L368K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 43	ヘテロ二量体化	S364E	Y349K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 44	ヘテロ二量体化	S364F	K370G	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 45	ヘテロ二量体化	S364H	Y349K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 46	ヘテロ二量体化	S364H	Y349T	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 47	ヘテロ二量体化	S364Y	K370G	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 48	ヘテロ二量体化	T411K	K370E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 49	ヘテロ二量体化	V397S, F405A	T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 50	ヘテロ二量体化	K370R, T411K	K370E, T411E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 51	ヘテロ二量体化	L351E, S364D	Y349K, L351K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 52	ヘテロ二量体化	L351E, S364E	Y349K, L351K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 53	ヘテロ二量体化	L351E, T366D	L351K, T366K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 54	ヘテロ二量体化	P395T, V397S, F405A	T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 55	ヘテロ二量体化	S364D, K370G	S364Y, K370R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 56	ヘテロ二量体化	S364D, T394F	Y349K, F405A	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 57	ヘテロ二量体化	S364E, F405A	Y349K, T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 58	ヘテロ二量体化	S364E, F405S	Y349K, T394Y	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 59	ヘテロ二量体化	S364E, T411E	Y349K, D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 60	ヘテロ二量体化	S364H, D401K	Y349T, T411E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 61	ヘテロ二量体化	S364H, F405A	Y349T, T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 62	ヘテロ二量体化	S364H, T394F	Y349T, F405A	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 63	ヘテロ二量体化	Y349C, S364E	Y349K, S354C	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 64	ヘテロ二量体化	L351E, S364D, F405A	Y349K, L351K, T394F	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 65	ヘテロ二量体化	L351K, S364H, D401K	Y349T, L351E, T411E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 66	ヘテロ二量体化	S364E, T411E, F405A	Y349K, T394F, D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 67	ヘテロ二量体化	S364H, D401K, F405A	Y349T, T394F, T411E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 68	ヘテロ二量体化	S364H, F405A, T411E	Y349T, T394F, D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30A
Fc 69	ヘテロ二量体化	T411E, K360E, N390D	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 70	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E, N390D	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 71	ヘテロ二量体化	T411E, Q347R	D401K, K360D	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 72	ヘテロ二量体化	T411E, Q347R	D401K, K360E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 73	ヘテロ二量体化	T411E, K360	D401K, Q347K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 74	ヘテロ二量体化	T411E, K360D	D401K, Q347R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 75	ヘテロ二量体化	T411E, K360E	D401K, Q347K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 76	ヘテロ二量体化	T411E, K360E	D401K, Q347R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 77	ヘテロ二量体化	T411E, S364K	D401K, K370S	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 78	ヘテロ二量体化	T411E, K370S	D401K, S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 79	ヘテロ二量体化	Q347E	E357Q	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 80	ヘテロ二量体化	Q347E	E357Q, Q362K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 81	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	Q347R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 82	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 83	ヘテロ二量体化	K360D, Q362E	Q347R, D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 84	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	Q347R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 85	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 86	ヘテロ二量体化	K360E, Q362E	Q347R, D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 87	ヘテロ二量体化	Q362E, N390D	D401K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 88	ヘテロ二量体化	Q347E, K360D	D401N	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 89	ヘテロ二量体化	K360D	Q347R, N390K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 90	ヘテロ二量体化	K360D	N390K, D401N	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 91	ヘテロ二量体化	K360E	Y349H	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 92	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 93	ヘテロ二量体化	K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 94	ヘテロ二量体化	K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 95	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C
Fc 96	ヘテロ二量体化	K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30C

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 97	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 98	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 99	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 100	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 101	ヘテロ二量体化	L368D, K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 102	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 103	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 104	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 105	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 106	ヘテロ二量体化	L368E, K370S, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 107	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 108	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 109	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 110	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 111	ヘテロ二量体化	L368D, K370T, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 112	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 113	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 114	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D

【 0 2 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 115	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E, E357L	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 116	ヘテロ二量体化	L368E, K370T, Q347E, E357Q	S364K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 117	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E	D401K, T411K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 118	ヘテロ二量体化	T411E, N390D	D401K, T411K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 119	ヘテロ二量体化	T411E, Q362E	D401R, T411R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 120	ヘテロ二量体化	T411E, N390D	D401R, T411R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 121	ヘテロ二量体化	Y407T	T366Y	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 122	ヘテロ二量体化	F405A	T394W	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 123	ヘテロ二量体化	T366Y, F405A	T394W, Y407T	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 124	ヘテロ二量体化	T366S, L368A, Y407V	T366W	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 125	ヘテロ二量体化	T366S, L368A, Y407V, Y349C	T366W, S354C	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30D
Fc 126	ヘテロ二量体化	K392D, K409D	E356K, D399K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 127	ヘテロ二量体化	K370D, K392D, K409D	E356K, E357K, D399K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 128	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, P217R, P228R, N276K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 129	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, N276K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 130	ヘテロ二量体化	N384S, K392N, V397M, Q419E	N276K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E

【0262】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 131	ヘテロ二量体化	D221E, P228E, L368E	D221R, P228R, K409R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 132	ヘテロ二量体化	C220E, P228E, L368E	C220R, E224R, P228R, K409R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 133	ヘテロ二量体化	F405L	K409R	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 134	ヘテロ二量体化	T366I, K392M, T394W	F405A, Y407V	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 135	ヘテロ二量体化	T366V, K409F	L351Y, Y407A	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 136	ヘテロ二量体化	T366A, K392E, K409F, T411E	D399R, S400R, Y407A	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 137	ヘテロ二量体化	L351K	L351E	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 138	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 139	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, I199T, N276K	米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 140	ヘテロ二量体化	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E DEL447		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 141	ヘテロ二量体化	N208D, Q295E N384D, Q418E N421D		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 142	ヘテロ二量体化	N208D, Q295E Q418E, N421D		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 143	ヘテロ二量体化	Q196K, I199T P217R, P228R N276K		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 144	ヘテロ二量体化	Q196K, I199T N276K		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 145	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q E283Q, E357Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 146	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q E283Q,		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E

10

20

30

40

【0 2 6 3】

【表 1 2】

表 3 Fc ヘテロ二量体化手法				
番号	手法	CH3ドメイン 1	CH3ドメイン 2	参考文献
Fc 147	ヘテロ二量体化	E269Q, E272Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 148	ヘテロ二量体化	E269Q, E283Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 149	ヘテロ二量体化	E272Q, E283Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E
Fc 150	ヘテロ二量体化	E269Q		米国特許出願公開第 2016/0355600 号の図 30E

10

【0 2 6 4】

7. 3. 1. 5. 1. 立体変異

MBM（例えば、BBM）は、Fcドメインの定常ドメインの1つ以上に対する、例えばCH3ドメインに対する1つ以上、例えば複数の修飾を含み得る。一例において、MBM（例えば、BBM）は、抗体の重鎖定常ドメイン、例えばCH2又はCH3ドメインをそれぞれ含む2つのポリペプチドを含む。一例において、MBM（例えば、BBM）の2つの重鎖定常ドメイン、例えばCH2又はCH3ドメインは、2つの鎖間のヘテロ二量体会合を可能にする1つ以上の修飾を含む。一態様において、1つ以上の修飾は、2つの重鎖のCH2ドメイン上に配置される。一態様において、1つ以上の修飾は、MBMの少なくとも2つのポリペプチドのCH3ドメイン上に配置される。

20

【0 2 6 5】

Fcヘテロ二量体化のための1つの機構は、一般に、当技術分野において「ノブ及びホール」、又は「ノブ・イン・ホール」、又は「ノブ・イントゥ・ホール」と呼ばれる。これらの用語は、例えば、Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9 (7): 617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270: 26; 米国特許第8, 216, 805号明細書に記載されるように、Fcホモ二量体よりFcヘテロ二量体の形成に有利に作用するように立体的影響を生じるアミノ酸突然変異を指す。ノブ・イン・ホール突然変異は、ヘテロ二量体化を改善する他の手法と組み合わせられ得る。

30

【0 2 6 6】

一態様において、重鎖定常ドメインを含むMBMの第1のポリペプチドに対する1つ以上の修飾は、「ノブ」を生成することができ、MBMの第2のポリペプチドに対する1つ以上の修飾は、「ホール」を生成し、重鎖定常ドメインを含むMBMのポリペプチドのヘテロ二量体化が「ノブ」を「ホール」と結び付けさせる（例えば、相互作用させる、例えば第1のポリペプチドのCH2ドメインが第2のポリペプチドのCH2ドメインと相互作用するか、又は第1のポリペプチドのCH3ドメインが第2のポリペプチドのCH3ドメインと相互作用する）ようになっている。ノブは、重鎖定常ドメインを含むMBMの第1のポリペプチドの境界から突出し、したがってヘテロ多量体を安定させ、それにより例えばホモ多量体形成よりヘテロ多量体形成に有利に作用するように、重鎖定常ドメインを含むMBMの第2のポリペプチドとの境界における相補的な「ホール」に位置決め可能である。ノブは、元の境界に存在し得るか、又は（例えば、境界をコードする核酸を改変することによって）合成的に導入され得る。ノブの形成のためのインポート残基は、一般に、天然アミノ酸残基であり、アルギニン（R）、フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）及びトリプトファン（W）から選択され得る。ある場合には、トリプトファン及びチロシンが選択される。実施形態において、突起の形成のための元の残基は、小さい側鎖容量を有し、例えばアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グリシン、セリン、トレオニン

40

50

又はバリンである。

【0267】

「ホール」は、重鎖定常ドメインを含むMBMの第2のポリペプチドの境界から陥凹しており、したがって重鎖定常ドメインを含むMBMの第1のポリペプチドの隣接する相互作用表面上の対応するノブに適合する少なくとも1つのアミノ酸側鎖を含む。ホールは、元の境界に存在し得るか、又は（例えば、境界をコードする核酸を改変することによって）合成的に導入され得る。ホールの形成のためのインポート残基は、通常、天然アミノ酸残基であり、ある実施形態においてアラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）及びバリン（V）から選択される。一実施形態において、アミノ酸残基は、セリン、アラニン又はトレオニンである。別の実施形態において、ホールの形成のための元の残基は、大きい側鎖容量を有し、例えばチロシン、アルギニン、フェニルアラニン又はトリプトファンである。

10

【0268】

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

20

【0269】

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

30

40

【0270】

さらなる立体又は「歪曲」（例えば、ノブ・イン・ホール）修飾は、PCT公開番号国際公開第2014/145806号パンフレット（例えば、国際公開第2014/145806号パンフレットの図3、図4及び図12）、PCT公開番号国際公開第2014/110601号パンフレット及びPCT公開番号国際公開第2016/086186号パンフレット、国際公開第2016/086189号パンフレット、国際公開第2016/086196号パンフレット及び国際公開第2016/182751号パンフレットに記載されている。KIH変異体の例は、S364K及びE357Q修飾を含む第2の定常鎖

50

と対合された、L 3 6 8 D 及び K 3 7 0 S 修飾を含む第 1 の定常鎖を含む。

【0271】

本開示のMBMのいずれかにおいて使用するのに好適なさらなるノブ・イン・ホール修飾対は、例えば、国際公開第1996/027011号パンフレット及びMerchant et al., 1998, Nat. Biotechnol., 16:677-681にさらに記載されている。

【0272】

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

【0273】

ヘテロ二量体の生成に利用されるさらなる機構は、Gunasekaran et al., 2010, J. Biol. Chem. 285(25):19637に記載されるように「静電ステアリング(electrostatic steering)」と呼ばれることがある。これは、本明細書において「電荷対」と呼ばれることがある。この実施形態において、静電学を用いて、ヘテロ二量体化に向けて形成を歪曲させる。当業者には理解されるように、これは、pI、したがって精製に影響を与えることもあり、したがってある場合にはpI変異と見なされ得る。しかしながら、これらがヘテロ二量体化を促すために生成され、精製手段として使用されなかったため、それらは、「立体変異」として分類される。これらとしては、限定はされないが、D221R/P228R/K409Rと対合されたD221E/P228E/L368E及びC220R/E224R/P228R/K409Rと対合されたC220E/P228E/368Eが挙げられる。

【0274】

さらなる変異が、本明細書に概説されるpI変異又は米国特許出願公開第2012/0149876号明細書の図37に示される他の立体変異などの他の変異と、任意の量で任意選択的に及び独立して組み合わせられ得る。

【0275】

ある実施形態において、本明細書に概説される立体変異は、任意選択的に及び独立して、いずれかのpI変異（又はFc変異、FcRn変異などの他の変異）を一方又は両方のFc領域に組み込むことができ、独立して及び任意選択的に、本開示のMBMに含めるか又は除外することができる。

【0276】

好適な歪曲変異のリストが、多くの実施形態において特に有用ないくつかの対を示す表4に見出される。多くの実施形態において特に有用なのは、S364K/E357Q:L

3 6 8 D / K 3 7 0 S ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; L 3 6 8 E / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K ; T 4 1 1 T / E 3 6 0 E / Q 3 6 2 E : D 4 0 1 K ; L 3 6 8 D / K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 L ; 及び K 3 7 0 S : S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q を含むがこれらに限定されないセットの対である。命名法に関して、対「S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 S」は、Fc 領域の一方が、二重変異セット S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q を有し、他方が、二重変異セット L 3 6 8 D / K 3 7 0 S を有することを意味する。

【 0 2 7 7 】

【表 1 3】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T

【 0 2 7 8 】

【表 1 4】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K

【 0 2 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E

【 0 2 8 0】

10

20

30

40

【表 1 6】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447	Q196K/I199T/P217R/P228R/ N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K

10

20

30

40

【 0 2 8 1】

【表 17】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R

【0282】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	

【0283】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 4 例示的な歪曲変異	
Fc 領域 1	Fc 領域 2
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

10

【0284】

ある実施形態において、MBMは、第1のFc領域及び第2のFc領域を含む。ある実施形態において、第1のFc領域は、以下の突然変異：L368D及びK370Sを含み、第2のFc領域は、以下の突然変異：S364K及びE357Qを含む。ある実施形態において、第1のFc領域は、以下の突然変異：S364K及びE357Qを含み、第2のFc領域は、以下の突然変異：L368D及びK370Sを含む。

【0285】

7.3.1.5.2. 代替的なノブ及びホール：IgGヘテロ二量体化

対合したCH3ドメインを含むMBM（例えば、BBM）のポリペプチド鎖のヘテロ二量体化は、IgG1抗体クラスに由来するCH3ドメイン中に1つ以上の修飾を導入することによって増加され得る。一実施形態において、修飾は、第2のCH3ドメイン中のF405L修飾と対合された1つのCH3ドメインに対するK409R修飾を含む。さらなる修飾は、さらに又は代わりに、366、368、370、399、405、407及び409位にあり得る。ある場合には、このような修飾を含むポリペプチドのヘテロ二量体化は、還元条件下、例えば25～37℃、例えば25℃又は37℃で1～10時間、例えば1.5～5時間、例えば5時間にわたって10～100mMの2-MEA（例えば、25、50又は100mMの2-MEA）で行われる。

20

【0286】

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

30

【0287】

IgGヘテロ二量体化手法は、例えば、国際公開第2008/119353号パンフレット、国際公開第2011/131746号パンフレット及び国際公開第2013/060867号パンフレットにさらに記載されている。

【0288】

この節に記載される実施形態のいずれかにおいて、CH3ドメインは、第7.3.1.3節に記載されるように、システイン残基の対を導入するようにさらに修飾され得る。

【0289】

7.3.1.5.3. pI（等電点）変異

一般に、当業者によって理解されるように、pI変異の2つの一般的なカテゴリーがある：タンパク質のpIを増加させるもの（塩基性変化）及びタンパク質のpIを減少させるもの（酸性変化）。本明細書に記載されるように、これらの変異の全ての組合せが行われ得る：一方のFc領域が、野生型又は野生型と顕著に異なるpIを示さない変異型であり得、他方が、より塩基性又はより酸性のいずれかであり得る。代わりに、各Fc領域が、1つがより塩基性に、1つがより酸性に変化され得る。

40

【0290】

pI変異の例示的な組合せが、表5に示される。本明細書に概説され、表5に示されるように、これらの変化が、IgG1と比べて示されるが、全てのアイソタイプが、このよ

50

うに改変され得、アイソタイプハイブリッドも同様である。重鎖定常ドメインが I g G 2-4 に由来する場合、R 1 3 3 E 及び R 1 3 3 Q も使用され得る。

【 0 2 9 1 】

【 表 2 0 】

表 5 例示的な pI 変異の組合せ	
変異型定常領域	置換
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_isosteric_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_isosteric A-Fc のみ	Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_isosteric_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_(-)_isosteric_B-Fc のみ	Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_isosteric_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_isosteric_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_isosteric_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E269Q	E269Q

10

20

30

【 0 2 9 2 】

一実施形態において、p I 変異の組合せは、2 0 8 D / 2 9 5 E / 3 8 4 D / 4 1 8 E / 4 2 1 D 変異を含む 1 つの F c 領域（負の F a b 側）（ヒト I g G 1 と比べたとき、N 2 0 8 D / Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D）及び正に荷電した s c F v リンカー、例えば L 3 6 を含む第 2 の F c 領域（正の s c F v 側）を有する（第 7 . 3 . 3 に記載されるように）。しかしながら、当業者によって理解されるように、第 1 の F c 領域は、2 0 8 位を含む C H 1 ドメインを含む。したがって、C H 1 ドメインを含まない構築物において（例えば、ドメインの 1 つとして C H 1 ドメインを利用しない M B M について、例えば図 1 K に示されるものなどの形式において）、負の p I 変異 F c セットは、2 9 5 E / 3 8 4 D / 4 1 8 E / 4 2 1 D 変異（ヒト I g G 1 と比べたとき、Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D）を含み得る。

40

【 0 2 9 3 】

ある実施形態において、第 1 の F c 領域は、表 B からの置換のセットを有し、第 2 の F

50

c 領域は、荷電リンカーに連結される（例えば、第 7.3.3 節に記載されるものから選択される）。

【0294】

ある実施形態において、MBM は、第 1 の Fc 領域及び第 2 の Fc 領域を含む。ある実施形態において、第 1 の Fc 領域は、以下の突然変異：N208D、Q295E、N384D、Q418E 及び N421D を含む。ある実施形態において、第 2 の Fc 領域は、以下の突然変異：N208D、Q295E、N384D、Q418E 及び N421D を含む。

【0295】

7.3.1.5.4. アイソタイプ変異

さらに、本開示の多くの実施形態は、1 つの IgG アイソタイプから別のものへの特定の位置における pI アミノ酸の「取り込み」に依存し、したがって、望ましくない免疫原性に変異体に導入される可能性を低減するか又はなくす。これらのいくつかは、米国特許出願公開第 2014/0370013 号明細書の図 21 に示される。すなわち、IgG1 は、高いエフェクター機能を含む様々な理由から治療用抗体の一般的なアイソタイプである。しかしながら、IgG1 の重鎖定常領域は、IgG2 のものより高い pI を有する（8.10 対 7.31）。特定の位置で IgG2 残基を IgG1 骨格に導入することにより、得られる Fc 領域の pI は低下（又は増加）され、さらに、より長い血清半減期を示す。例えば、IgG1 は、137 位にグリシン（pI 5.97）を有し、IgG2 は、グルタミン酸（pI 3.22）を有し；グルタミン酸を取り込むと、得られるタンパク質の pI に影響を与える。以下に記載されるように、変異型抗体の pI に顕著な影響を与えるために、いくつかのアミノ酸置換が、一般に必要とされる。しかしながら、後述されるように、IgG2 分子の変化でさえ、血清半減期の増加を可能にすることが留意されるべきである。

【0296】

他の実施形態において、得られるタンパク質の全体的な荷電状態を低下させるため（例えば、より高い pI アミノ酸からより低い pI アミノ酸に変化させることによって）又はさらに後述されるように、安定性のために構造の調整を可能にするために、非アイソタイプのアミノ酸変化が行われる。

【0297】

さらに、2 つの半抗体を含む MBM の重鎖及び軽鎖定常ドメインの両方を pI 操作することにより、各半抗体の有意な変化がみられる。2 つの半抗体 pI が少なくとも 0.5 だけ異なることは、イオン交換クロマトグラフィー若しくは等電点電気泳動又は等電点に感受性の他の方法による分離を可能にし得る。

【0298】

7.3.1.5.5. pI の計算

Fc 領域及び ABM 又は ABM 鎖を含む半抗体の pI は、変異型重鎖定常ドメインの pI 並びに変異型重鎖定常ドメイン及び ABM 又は ABM 鎖を含む半抗体全体の pI に依存し得る。したがって、ある実施形態において、pI の変化は、米国特許出願公開第 2014/0370013 号明細書の図 19 のチャートを用いて、変異型重鎖定常ドメインに基づいて計算される。本明細書に記載されるように、どの半抗体を操作するかは、一般に、半抗体の固有の pI によって決定される。代わりに、各半抗体の pI が比較され得る。

【0299】

7.3.1.5.6. インビボ結合に良好な FcRn も付与する pI 変異

pI 変異が Fc 領域の pI を減少させる場合、それは、インビボでの血清保持を改善するという追加の利点を有し得る。

【0300】

エンドソームにおける pH 6 での FcRn への結合により、Fc が隔離されるため、pI 変異 Fc 領域は、インビボでの抗原結合分子により長い半減期を与えられ（Ghetie and Ward, 1997, Immunol Today, 18 (12

10

20

30

40

50

）：592－598）。次に、エンドソーム区画は、Fcを細胞表面にリサイクルする。区画が細胞外空間に開くと、約7.4のより高いpHが、血液中へのFcの放出を誘導する。マウスにおいて、Dall'Aquilaらは、pH6及びpH7.4での増加したFcRn結合を有するFc突然変異体が、実際に低下した血清濃度及び野生型Fcと同じ半減期を有することを示した（Dall'Aquila et al., 2002, J. Immunol. 169:5171－5180）。pH7.4でのFcRnに対するFcの親和性の増加は、血液中へのFcの放出を妨げると考えられる。したがって、インビボでのFcの半減期を増加させるFc突然変異は、理想的には、より高いpHでのFcの放出をなお可能にしながら、より低いpHでのFcRn結合を増加させる。アミノ酸ヒスチジンは、6.0～7.4のpH範囲でその荷電状態を変化させる。したがって、Fc/FcRn複合体中の重要な位置にHis残基を見出すことは驚くべきことではない。

10

【0301】

より低い等電点を有する可変領域を有する抗体が、より長い血清半減期も有し得ることが示唆されている（Igawa et al., 2010, P E D S . 23（5）：385－392）。しかしながら、この機構の理解は、依然として不十分である。さらに、可変領域は、抗体毎に異なる。低下されたpI及び延長された半減期を有する定常領域変異体は、本明細書に記載されるように、MBMの薬物速度論的特性を改善するよりモジュール型の手法を提供するであろう。

【0302】

7.3.1.5.7. 極性架橋

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

20

30

【0303】

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

【0304】

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

【0305】

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

40

【0306】

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

【0307】

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

50

元の残基がグルタミンで置換される。

【0308】

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

【0309】

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

10

【0310】

本明細書に記載されるアミノ酸置換は、周知の技術を用いてCH3ドメイン中に導入され得る（例えば、McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman et al., 1983, DNA, 2:183を参照されたい）。極性架橋手法は、例えば、国際公開第2006/106905号パンフレット、国際公開第2009/089004号パンフレット及びK. Gunasekaran, et al. (2010) JBC, 285:19637-19646に記載されている。

【0311】

さらなる極性架橋修飾は、例えば、PCT公開番号国際公開第2014/145806号パンフレット（例えば、国際公開第2014/145806号パンフレットの図6）、PCT公開番号国際公開第2014/110601号パンフレット及びPCT公開番号国際公開第2016/086186号パンフレット、国際公開第2016/086189号パンフレット、国際公開第2016/086196号パンフレット及び国際公開第2016/182751号パンフレットに記載されている。極性架橋変異体の例は、N208D、Q295E、N384D、Q418E及びN421D修飾を含む定常鎖を含む。

20

【0312】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、CH3ドメインは、第7.3.1.3節に記載されるように、システイン残基の対を導入するようにさらに修飾され得る。

30

【0313】

ヘテロ二量体化を促進するためのさらなる手法は、例えば、国際公開第2016/105450号パンフレット、国際公開第2016/086186号パンフレット、国際公開第2016/086189号パンフレット、国際公開第2016/086196号パンフレット、国際公開第2016/141378号パンフレット、及び国際公開第2014/145806号パンフレット、及び国際公開第2014/110601号パンフレットに記載されている。これらの手法のいずれかは、本明細書に記載されるMBMに用いられ得る。

【0314】

7.3.1.6. ヘテロ二量体化変異及び他のFc変異の組合せ

40

当業者によって理解されるように、列挙されたヘテロ二量体化変異（歪曲及び／又はpI変異を含む）は全て、FcドメインのFc領域が二量体化するそれらの能力を保持する限り、任意選択的に及び独立して、任意の方法で組み合わせられ得る。さらに、これらの変異は全て、ヘテロ二量体化形式のいずれかに組み合わせられ得る。

【0315】

pI変異の場合、特に使用される実施形態が表5に示されるが、精製を容易にするためにFcヘテロ二量体中の2つのFc領域間のpIの差異を変化させるという基本的な規則に従って、他の組合せが生成され得る。

【0316】

さらに、ヘテロ二量体化変異、歪曲及びpIのいずれも、本明細書に一般に概説される

50

ように、独立して及び任意選択的に、F c 除去変異、F c 変異、F c R n 変異と組み合わせられる。

【0317】

ある実施形態において、本開示において利用される歪曲及びp I 変異の特定の組合せは、T 3 6 6 S / L 3 6 8 A / Y 4 0 7 V : T 3 6 6 W (任意選択的に、架橋ジスルフィドを含む、T 3 6 6 S / L 3 6 8 A / Y 4 0 7 V / Y 3 4 9 C : T 3 6 6 W / S 3 5 4 C) であり、一方のF c 領域は、Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 8 1 Dを含み、他方は、正に荷電したs c F v リンカーを含む(形式がs c F v ドメインを含む場合)。当業者によって理解されるように、「ノブ・イン・ホール」変異は、p I を変化させず、したがって、F c ヘテロ二量体中のF c 領域のいずれか一方に使用され得る。

10

【0318】

ある実施形態において、本開示において利用される第1及び第2のF c 領域は、アミノ酸置換S 3 6 4 K / E 3 5 7 Q : L 3 6 8 D / K 3 7 0 Sを含み、ここで、第1及び／又は第2のF c 領域は、除去変異体置換2 3 3 P / L 2 3 4 V / L 2 3 5 A / G 2 3 6 d e l / S 2 6 7 Kを含み、第1及び／又は第2のF c 領域は、p I 変異体置換N 2 0 8 D / Q 2 9 5 E / N 3 8 4 D / Q 4 1 8 E / N 4 2 1 D (p l _ (-) _ i s o s t e r i c _ A)を含む。

【0319】

7.3.2. ヒンジ領域

M B M (例えば、B B M)は、例えば、抗原結合モジュールをF c 領域に連結するヒンジ領域も含み得る。ヒンジ領域は、天然又は修飾ヒンジ領域であり得る。ヒンジ領域は、典型的に、F c 領域のN末端において見られる。

20

【0320】

天然ヒンジ領域は、天然抗体中のF a b 及びF c ドメイン間に通常見られ得るヒンジ領域である。修飾ヒンジ領域は、天然ヒンジ領域と長さ及び／又は組成が異なる任意のヒンジである。このようなヒンジは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、サメ、ブタ、ハムスター、ラクダ、ラマ又はヤギヒンジ領域など、他の種に由来するヒンジ領域を含み得る。他の修飾ヒンジ領域は、重鎖F c 領域のものと異なるクラス又はサブクラスの抗体に由来する完全なヒンジ領域を含み得る。代わりに、修飾ヒンジ領域は、天然ヒンジの部分又は繰返し中の各単位が天然ヒンジ領域に由来する繰返し単位を含み得る。さらなる代替例において、天然ヒンジ領域は、1つ以上のシステイン又は他の残基をセリン又はアラニンなどの中性残基に転化することにより、又は好適に配置された残基をシステイン残基に転化することにより改変され得る。このような手段により、ヒンジ領域中のシステイン残基の数が増加又は減少され得る。この手法は、B o d m e r らによる米国特許第5, 6 7 7, 4 2 5号明細書にさらに記載されている。ヒンジ領域中のシステイン残基の数を改変することにより、例えば軽鎖及び重鎖の集合を促進するか、又はM B Mの安定性を増加若しくは低下させることができる。他の修飾ヒンジ領域は、全体的に合成であり得、長さ、システイン組成物及び柔軟性など、所望の特性を有するように設計され得る。

30

【0321】

いくつかの修飾ヒンジ領域は、例えば、米国特許第5, 6 7 7, 4 2 5号明細書、国際公開第9 9 1 5 5 4 9号パンフレット、国際公開第2 0 0 5 0 0 3 1 7 0号パンフレット、国際公開第2 0 0 5 0 0 3 1 6 9号パンフレット、国際公開第2 0 0 5 0 0 3 1 7 0号パンフレット、国際公開第9 8 2 5 9 7 1及び国際公開第2 0 0 5 0 0 3 1 7 1号パンフレットに記載されている。

40

【0322】

好適なヒンジ配列の例が表6に示される。

【0323】

50

【表 2 1】

表 6 ヒンジ配列			
ヒンジ 名	ヒンジ説明	ヒンジ配列	配列 番号
H1	ヒト IgA1	VPSTPPTPSPSTPPTSPSPS	57
H2	ヒト IgA2	VPPPPP	58
H3	ヒト IgD	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRN TGRGGEEKKKKEKEKEEQEERETKTP	59
H4	ヒト IgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	60
H5	ヒト IgG2	ERKCCVECPCPCP	61
H6	ヒト IgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	62
H7	ヒト IgG4	ESKYGPCCPSCP	63

【 0 3 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 6 ヒンジ配列			
ヒンジ 名	ヒンジ説明	ヒンジ配列	配列 番号
H8	ヒト IgG4(P)	ESKYGPPCPPCP	64
H9	改変 v1	CPPC	55
H10	改変 v2	CPSC	65
H11	改変 v3	CPRC	66
H12	改変 v4	SPPC	67
H13	改変 v5	CPPS	68
H14	改変 v6	SPPS	56
H15	改変 v7	DKTHTCAA	69
H16	改変 v8	DKTHTCPPCPA	70
H17	改変 v9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	71
H18	改変 v10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	72
H19	改変 v11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	73
H20	改変 v12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	74
H21	改変 v13	DKTHTCCVECPCPA	75
H22	改変 v14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	76
H23	改変 v15	DKTHTCPSCPA	77

【0325】

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

【0326】

一実施形態において、重鎖 F c 領域及びヒンジ領域は、IgG4 に由来し、ヒンジ領域は、修飾配列 CPPC（配列番号 55）を含む。ヒト IgG4 のコアヒンジ領域は、配列 CPPC（配列番号 65）を含有する IgG1 と比較して配列 CPSC（配列番号 55）を含有する。IgG4 配列中に存在するセリン残基は、この領域における増加した柔軟性をもたらし、したがって、分子の一部は、鎖間ジスルフィドを形成するための IgG 分子における他の重鎖への架橋ではなく、同じタンパク質鎖内のジスルフィド結合（鎖内ジスルフィド）を形成する。（Angel et al., 1993, Mol Immunol 30 (1): 105-108）。セリン残基をプロリンに変化させて、IgG1 と同じコア配列を得ることは、IgG4 ヒンジ領域における鎖間ジスルフィドの完全な形成を可能にし、したがって精製された産物の異質性を低減する。この改変されたアイソタイプは、IgG4P と呼ばれる。

【0327】

7.3.3. ABD リンカー

特定の態様において、本開示は、少なくとも3つのABMを含むMBM（例えば、BBM）を提供し、ここで、ABMの2つ以上の構成要素（例えば、scFvのVH及びVL）、2つ以上のABM又はABM及び非ABMドメイン（例えば、Fc領域などの二量体化ドメイン）がペプチドリンカーによって互いに連結される。このようなリンカーは、例えば、第7.12.2節に記載されるように、薬物をMBMに結合するのに使用されるADCリンカーと対照的に、本明細書において「ABMリンカー」と呼ばれる。

【0328】

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

10

20

【0329】

荷電及び／又は可撓性リンカーが使用され得る。

【0330】

MBMに使用され得る可撓性ABMリンカーの例としては、Chen et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65 (10) : 1357-1369 及び Klein et al., 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27 (10) : 325-330 によって開示されるものが挙げられる。特に有用な可撓性リンカーは、(GGGGS)_n((G4S)_nとも呼ばれる)（配列番号1318）である。ある実施形態において、nは、1～10の任意の数、すなわち1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10又は上記の数のいずれか2つによって境界付けられる任意の範囲、例えば1～5、2～5、3～6、2～4、1～4など及びその他である。

30

【0331】

本開示のMBMに使用するのに好適なABMリンカーの他の例が以下の表7に示される。

【0332】

【表23】

40

表7 ABM リンカー配列		
リンカー名	リンカー配列	配列番号
L1	ADAAP	79

【0333】

50

【表 2 4】

表 7 ABM リンカー配列		
リンカー名	リンカー配列	配列番号
L2	ADAAPTVSIFP	80
L3	ADAAPTVSIFPP	81
L4	AKTTAP	82
L5	AKTTAPSVYPLAP	83
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	84
L7	AKTTPKLGG	85
L8	AKTTPP	86
L9	AKTTPPSVTPLAP	87
L10	ASTKGP	88
L11	ASTKGPSVFPLAP	89
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	90
L13	EGKSSGSGSESKST	91
L14	GEGESGEGESGEGES	92
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	93
L16	GEGSGEGSGEGSGEGGS	94
L17	GENKVEYAPALMALS	95
L18	GGEGSGGEGSGGEGGS	96
L19	GGGESGGEGSGEGGS	97
L20	GGGESGGGESGGGES	98
L21	(GGGGS) _n ((G4S) _n とも呼ばれる)、ここで、n が 1～10 であり得る。	99
L22	GGGSGGGGS	100
L23	GGGSGGGGSGGGGS	53
L24	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS	101
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	102

【0 3 3 4】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 7 ABM リンカー配列		
リンカー名	リンカー配列	配列番号
L26	GGGKSGGKGSKGKGS	103
L27	GGKGS GGKGS GGKGS	104
L28	GGSGG	105
L29	GGSGGGGSG	106
L30	GGSGGGGSGGGGS	107
L31	GHEAAVMQVQYPAS	108
L32	GKGSGKGKGSKGKGS	109
L33	GKGKSGKGKSGKGKS	110
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	111
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	112
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	113
L37	GPAKELTPLKEAKVS	114
L38	GSAGSAAGSGEF	115
L39	IRPRAIGGSKPRVA	116
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	117
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	118
L42	QPKAAP	119
L43	QPKAAPSVTLFPP	120
L44	RADAAAA(G4S) ₄	121
L45	RADAAAAGGPGS	122
L46	RADAAP	123
L47	RADAAPTVS	124
L48	SAKTPP	125
L49	SAKTPPKLEEGEFSEARV	126

10

20

30

40

【 0 3 3 5】

50

【表 2 6】

表 7 ABM リンカー配列		
リンカー名	リンカー配列	配列番号
L50	SAKTTPKLGG	127
L51	STAGDTHLGGEDFD	128
L52	TVAAP	129
L53	TVAAPSVFIFPP	130
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	131
L55	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	132
L56	PRGASKSGSASQTGSAPGS	133
L57	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	134
L58	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	135

10

20

【0 3 3 6】

様々な態様において、本開示は、1つ以上のABMリンカーを含むMBM（例えば、BBM）を提供する。ABMリンカーのそれぞれは、任意選択的に上の表7から選択される2個のアミノ酸～60個のアミノ酸長、例えば4～30個のアミノ酸、5～25個のアミノ酸、10～25個のアミノ酸又は12～20個のアミノ酸長の範囲であり得る。特定の実施形態において、MBMは、2つ、3つ、4つ、5つ又は6つのABMリンカーを含む。ABMリンカーは、MBMの1つ、2つ、3つ、4つ又はさらにそれを超えるポリペプチド鎖上にあり得る。

【0 3 3 7】

30

7. 4. 二重特異性結合分子形態

第1及び第2のMBMは、BBMであり得る。BBMである第1及び第2のMBMはそれぞれ、本明細書において「第1のBBM」及び「第2のBBM」と呼ばれる。例示的なBBM形態が図1に示される。図1Aは、図1B～1AHに示されるBBM形態の構成要素を示す。scFv、Fab、scFab、非免疫グロブリンベースのABM及びFcドメインは、それぞれ第7.2及び7.3節においてこれらの構成要素について記載される特性を有し得る。図1に示されるBBM形態の構成要素は、第7.3節に記載される手段のいずれかによって（例えば、直接結合、ABMリンカー、ジスルフィド結合、ノブ・イン・ホール相互作用で修飾されたFcドメインなどによって）互いに会合され得る。図1に示される様々な構成要素の配向及び会合は、例示的なものであるに過ぎず；当業者によって理解されるように、他の配向及び会合が好適であり得る。

40

【0 3 3 8】

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

【0 3 3 9】

50

7. 4. 1. 例示的な 2 価 B B M

第 1 及び第 2 の B B M は、2 価であり得る。例えば、第 1 の B B M は、単一の A B M 1 及び単一の A B M 2 又は A B M 3 を有し得、第 2 の B B M は、単一の A B M 4 及び単一の A B M 5 又は A B M 6 を有し得る。

【0340】

例示的な 2 価 B B M 形態は、図 1 B ~ 1 F に示される。

【0341】

図 1 B ~ 1 D に示されるように、B B M は、2 つの半抗体を含み得、一方が 1 つの A B M を含み、他方が 1 つの A B M を含み、2 つの半抗体は、F c ドメインを介して対合されている。

10

【0342】

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

【0343】

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

【0344】

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

20

【0345】

図 1 E ~ 1 F に示されるように、2 価 B B M は、F c ドメインの 1 つの F c 領域に結合された 2 つの A B M を含み得る。

【0346】

図 1 E の実施形態において、B B M は、F a b、s c F v 及び F c ドメインを含み、ここで、s c F v は、F a b 及び F c ドメインの間に位置する。

【0347】

図 1 F の実施形態において、（「1 アーム s c F v - m A b」形態）B B M は、F a b、s c F v 及び F c ドメインを含み、ここで、F a b は、s c F v 及び F c ドメインの間に位置する。

30

【0348】

図 1 B ~ 1 F に示される形態において、B B M が第 1 の B B M である場合、X 及び Y のそれぞれは、(i) A B M 1 又は (i i) A B M 2 若しくは A B M 3 のいずれかを表し、ただし、B B M は、1 つの A B M 1 及び 1 つの A B M 2 又は A B M 3 を含む。B B M が第 2 の B B M である場合、X 及び Y のそれぞれは、(i) A B M 4 又は (i i) A B M 5 若しくは A B M 6 のいずれかを表し、ただし、B B M は、1 つの A B M 4 及び 1 つの A B M 5 又は A B M 6 を含む。したがって、本開示は、図 1 B ~ 1 F のいずれか 1 つに示されるような 2 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 1 であり、Y が A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 B ~ 1 F のいずれか 1 つに示されるような 2 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 4 であり、Y が A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「B 1」として示される）。本開示はまた、図 1 B ~ 1 F のいずれか 1 つに示されるような 2 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 2 又は A B M 3 であり、Y が A B M 1 であり、図 1 B ~ 1 F のいずれか 1 つに示されるような 2 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 5 又は A B M 6 であり、Y が A B M 4 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「B 2」として示される）。

40

【0349】

7. 4. 2. 例示的な 3 価 B B M

B B M は、3 価であり得、すなわち、それらは、3 つの抗原結合ドメインを有し、その

50

うちの1つ又は2つが第1の標的抗原に結合し、そのうちの1つ又は2つが第2の標的抗原に結合する。例えば、3価である第1のBBMは、単一のABM1及び2つのABM2又はABM3、又は2つのABM2又はABM3及び単一のABM1を有し得る。同様に、3価である第2のBBMは、単一のABM4及び2つのABM5又はABM6、又は2つのABM4及び単一のABM5又はABM6を有し得る。

【0350】

例示的な3価BBM形態は、図1G～1Zに示される。

【0351】

図1G～1N、1Q～1W、1Y～1Zに示されるように、BBMは、2つの半抗体を含み得、一方が2つのABMを含み、他方が1つのABMを含み、2つの半抗体は、Fcドメインを介して対合されている。

10

【0352】

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

【0353】

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

【0354】

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

20

【0355】

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

【0356】

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

30

【0357】

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

【0358】

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

【0359】

図1Nの実施形態において、第1の（又は左側）半抗体は、二重特異性抗体型結合ドメイン及びFc領域を含み、第2の（又は右側）半抗体は、Fab及びFc領域を含む。第1及び第2の半抗体は、Fc領域を介して会合されてFcドメインを形成する。

40

【0360】

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

【0361】

図1Rの実施形態において、第1の（又は左側）半抗体は、scFv及びFc領域を含み、第2の（又は右側）半抗体は、Fab、Fc領域、及びscFvを含む。第1及び第

50

2の半抗体は、Fc領域を介して会合されてFcドメインを形成する。

【0362】

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

【0363】

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

【0364】

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

【0365】

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

【0366】

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

【0367】

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

【0368】

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

【0369】

代わりに、図1O及び1Pに示されるように、3価BBMは、2つの半抗体を含み得、それぞれが1つの完全なABM（図1O及び1P中のFab）及び別のABMの一部を含む（一方がVHであり、他方がVLである）。2つの半抗体がFcドメインを介して対合されると直ちに、VH及びVLが会合して、完全な抗原結合Fvドメインを形成する。

【0370】

図1Xに示されるように、BBMは、一本鎖であり得る。図1XのBBMは、リンカーを介して連結された3つのscFvドメインを含む。

【0371】

図1G～1Zに示される形態において、X、Y及びAのそれぞれが、第1のBBMの場合、(i) ABM1又は(ii) ABM2若しくはABM3のいずれかを表し、ただし、BBMは、(i) 少なくとも1つのABM1及び(ii) 少なくとも1つのABM2又はABM3を含み、第2のBBMの場合、(i) ABM4又は(ii) ABM5若しくはABM6を表し、ただし、BBMは、少なくとも1つのABM4及び少なくとも1つのABM5又はABM6を含む。したがって、3価BBMは、第1のBBMの場合、1つ又は2つのABM1及び1つ又は2つのABM2又はABM3を含み、第2のBBMの場合、1つ又は2つのABM4及び1つ又は2つのABM5又はABM6を含む。ある実施形態において、3価の第1のBBMは、2つのABM1及び1つのABM2を含む。他の実施形態において、3価の第1のBBMは、1つのABM1及び2つのABM2を含む。ある実

10

20

30

40

50

施形態において、3価の第1のBBMは、2つのABM1及び1つのABM3を含む。他の実施形態において、3価の第1のBBMは、1つのABM1及び2つのABM3を含む。ある実施形態において、3価の第2のBBMは、2つのABM4及び1つのABM5を含む。他の実施形態において、3価の第2のBBMは、1つのABM4及び2つのABM5を含む。ある実施形態において、3価の第2のBBMは、2つのABM4及び1つのABM6を含む。他の実施形態において、3価の第2のBBMは、1つのABM4及び2つのABM6を含む。

【0372】

したがって、本開示において、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM1であり、YがABM1であり、AがABM2又はABM3であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM4であり、YがABM4であり、AがABM5又はABM6である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T1」として示される）。

10

【0373】

本開示は、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMをさらに提供し、ここで、XがABM1であり、YがABM2又はABM3であり、AがABM1であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM4であり、YがABM5又はABM6であり、AがABM4である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T2」として示される）。

20

【0374】

本開示は、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMをさらに提供し、ここで、XがABM2又はABM3であり、YがABM1であり、AがABM1であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM5又はABM6であり、YがABM4であり、AがABM4である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T3」として示される）。

【0375】

本開示は、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMをさらに提供し、ここで、XがABM1であり、YがABM2又はABM3であり、AがABM2又はABM3であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM4であり、YがABM5又はABM6であり、AがABM5又はABM6である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T4」として示される）。

30

【0376】

本開示は、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMをさらに提供し、ここで、XがABM2又はABM3であり、YがABM1であり、AがABM2又はABM3であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM5又はABM6であり、YがABM4であり、AがABM5又はABM6である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T5」として示される）。

【0377】

本開示は、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMをさらに提供し、ここで、XがABM2又はABM3であり、YがABM2又はABM3であり、AがABM1であり、図1G～1Zのいずれか1つに示されるような3価BBMを提供し、ここで、XがABM5又はABM6であり、YがABM5又はABM6であり、AがABM4である（ABMのこのような形態は、便宜上、「T6」として示される）。

40

【0378】

7. 4. 3. 例示的な4価BBM

BBMは、4価であり得、すなわち、それらは、4つの抗原結合ドメインを有し、その1つ、2つ、又は3つは、第1の標的抗原に結合し、その1つ、2つ、又は3つは、第2の標的抗原に結合する。例示的な4価BBM形態は、図1AA～1AHに示される。

【0379】

図1AA～1AHに示されるように、4価BBMは、2つの半抗体を含み得、それぞれ

50

が2つの完全なABMを含み、2つの半抗体は、Fcドメインを介して対合されている。

【0380】

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

【0381】

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

【0382】

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

【0383】

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

【0384】

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

【0385】

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

【0386】

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

【0387】

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

【0388】

図1AA～1AHに示される形態において、第1のBBMの場合、X、Y、A、及びBのそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、(i)ABM1又は(ii)ABM2若しくはABM3を表し、ただし、BBMは、少なくとも1つのABM1及び少なくとも1つのABM2又はABM3を含む。したがって、4価の第1のBBMは、1つ、2つ、又は3つのABM1及び1つ、2つ、又は3つのABM2又はABM3を含む。ある実施形態において、4価BBMは、3つのABM1及び1つのABM2又はABM3を含む。他の実施形態において、4価BBMは、2つのABM1及び2つのABM2又はABM3を含む。さらに他の実施形態において、4価BBMは、1つのABM1及び3つのABM2又はABM3を含む。同様に、第2のBBMの場合、X、Y、A、及びBのそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、(i)ABM4又は(ii)ABM5若しくはABM6を表し、ただし、BBMは、少なくとも1つのABM4及び少なくとも1つのABM5又はABM6を含む。したがって、4価の第2のBBMは、1つ、2つ、又は3つのABM4及び1つ、2つ、又は3つのABM5又はABM6を含む。ある実施形態において、4価BBMは、3つのABM4及び1つのABM5又はABM6を含む。他の

10

20

30

40

50

実施形態において、4 価 B B M は、2 つの A B M 4 及び 2 つの A B M 5 又は A B M 6 を含む。さらに他の実施形態において、4 価 B B M は、1 つの A B M 4 及び 3 つの A B M 5 又は A B M 6 を含む。

【0389】

したがって、本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 1 であり、Y、A、及び B のそれぞれが、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、X が A B M 4 であり、Y、A、及び B のそれぞれが、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 1」として示される）。

【0390】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、Y が A B M 1 であり、X、A、及び B のそれぞれが、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、Y が A B M 4 であり、X、A、及び B のそれぞれが、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 2」として示される）。

【0391】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、A が A B M 1 であり、X、Y、及び B のそれぞれが、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、A が A B M 4 であり、及び X、Y、及び B のそれぞれが、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 3」として示される）。

【0392】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、B が A B M 1 であり、X、Y、及び A のそれぞれが、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、B が A B M 4 であり、X、Y、及び A のそれぞれが、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 4」として示される）。

【0393】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、X 及び Y の両方が A B M 1 であり、A 及び B の両方が、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、X 及び Y の両方が A B M 4 であり、A 及び B の両方が、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 5」として示される）。

【0394】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、X 及び A の両方が A B M 1 であり、Y 及び B の両方が、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、X 及び A の両方が A B M 4 であり、Y 及び B の両方が、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 6」として示される）。

【0395】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、X 及び B の両方が A B M 1 であり、Y 及び A の両方が、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、X 及び B の両方が A B M 4 であり、Y 及び A の両方が、A B M 5 又は A B M 6 である（A B M のこのような形態は、便宜上、「T v 7」として示される）。

【0396】

本開示は、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M をさらに提供し、ここで、Y 及び A の両方が A B M 1 であり、X 及び B の両方が、A B M 2 又は A B M 3 であり、図 1 A A ~ 1 A H のいずれか 1 つに示されるような 4 価 B B M を提供し、ここで、Y 及び A の両方が A B M 4 であり、X 及び B の両方が、A B M 5 又は A B M 6 である

(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 8」として示される)。

【0397】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、Y及びBの両方がA B M 1であり、X及びAの両方が、A B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、Y及びBの両方がA B M 4であり、X及びAの両方が、A B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 9」として示される)。

【0398】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、A及びBの両方がA B M 1であり、X及びYの両方が、A B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、A及びBの両方がA B M 4であり、X及びYの両方が、A B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 10」として示される)。

【0399】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、X、Y、及びAのそれぞれがA B M 1であり、BがA B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、X、Y、及びAのそれぞれがA B M 4であり、BがA B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 11」として示される)。

【0400】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、X、Y、及びBのそれぞれがA B M 1であり、AがA B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、X、Y、及びBのそれぞれがA B M 4であり、AがA B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 12」として示される)。

【0401】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、X、A、及びBのそれぞれが、A B M 1であり、YがA B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、X、A、及びBのそれぞれがA B M 4であり、YがA B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 13」として示される)。

【0402】

本開示は、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mをさらに提供し、ここで、Y、A、及びBのそれぞれがA B M 1であり、XがA B M 2又はA B M 3であり、図1 A A～1 A Hのいずれか1つに示されるような4価B B Mを提供し、ここで、Y、A、及びBのそれぞれがA B M 4であり、XがA B M 5又はA B M 6である(A B Mのこのような形態は、便宜上、「T v 14」として示される)。

【0403】

7. 5. 三重特異性結合分子形態

第1及び第2のM B Mは、T B Mであり得る。T B Mである第1及び第2のM B Mはそれぞれ、本明細書において「第1のT B M」及び「第2のT B M」と呼ばれる。例示的なT B M形態は、図2に示される。図2 Aは、図2 B～2 Vに示されるT B M形態の構成要素を示す。s c F v、F a b、非免疫グロブリンベースのA B M、及びF cは、それぞれ第7. 2及び第7. 3節においてこれらの構成要素について記載される特性を有し得る。図2に示されるT B M形態の構成要素は、第7. 3節に記載される手段のいずれかによって(例えば、直接結合、A B Mリンカー、ジスルフィド結合、ノブ・イン・ホール相互作用で修飾されたF cドメインなどによって)互いに会合され得る。図2に示される様々な構成要素の配向及び会合は、例示的なものであるに過ぎず; 当業者によって理解されるように、他の配向及び会合が好適であり得る(例えば、第7. 2及び第7. 3節に記載されるように)。

10

20

30

40

50

【0404】

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

【0405】

7.5.1. 例示的な3価TBM

10

本開示のTBMは、3価であり得、例えば、それらは、3つの抗原結合モジュールを有し得、そのうちの1つが第1の標的抗原に結合し、そのうちの1つが第2の標的抗原に結合し、且つそのうちの1つが第3の標的抗原に結合する。

【0406】

例示的な3価TBM形態は、図2B～2Pに示される。本開示のTBMにおいて、非免疫グロブリンベースのドメインは、示される形態のいずれかにおいて、Fab及び／又はscFvと置き換えられ得る。

【0407】

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

20

【0408】

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

【0409】

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

【0410】

30

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

【0411】

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

【0412】

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

40

【0413】

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

【0414】

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

【0415】

50

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

【0416】

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

【0417】

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

【0418】

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

【0419】

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

【0420】

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

【0421】

代わりに、図 2 L に示されるように、3 価 T B M は、2 つの半抗体を含み得、それぞれが 1 つの完全な A B M 及び別の A B M の一部を含む（一方が V H である、他方が V L である）。2 つの半抗体が F c ドメインを介して対合されると直ちに、V H 及び V L が会合して、完全な抗原結合 F v ドメインを形成する。

【0422】

図 2 M に示されるように、T B M は、一本鎖であり得る。図 2 M の T B M は、リンカーを介して連結された 3 つの s c F v ドメインを含む。

【0423】

図 2 B ～ 2 P に示される形態のそれぞれにおいて、X、Y、及び Z として示されるドメインのそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、第 1 の T B M の場合、A B M 1、A B M 2、又は A B M 3 を表し得、必ずしもその順序である必要はないが、第 2 の T B M の場合、A B M 4、A B M 5、又は A B M 6 を表し得る。言い換えると、第 1 の T B M の場合、X が、A B M 1、A B M 2、又は A B M 3 であり得、Y が、A B M 1、A B M 2、又は A B M 3 であり得、Z が、A B M 1、A B M 2、又は A B M 3 であり得、ただし、T B M は、1 つの A B M 1、1 つの A B M 2、及び 1 つの A B M 3 を含む。同様に、第 2 の T B M の場合、X が、A B M 4、A B M 5、又は A B M 6 であり得、Y が、A B M 4、A B M 5、又は A B M 6 であり得、Z が、A B M 4、A B M 5、又は A B M 6 であり得、ただし、T B M は、1 つの A B M 1、1 つの A B M 2、及び 1 つの A B M 3 を含む。

【0424】

したがって、本開示において、図 2 B ～ 2 P のいずれか 1 つに示されるような 3 価 T B M を提供し、ここで、X が A B M 1 であり、Y が A B M 3 であり、Z が A B M 2 であり、図 2 B ～ 2 P のいずれか 1 つに示されるような 3 価 T B M を提供し、ここで、X が A B M 4 であり、Y が A B M 6 であり、Z が A B M 5 である（A B M のこの形態は、便宜上、「

10

20

30

40

50

T 1」として示される)。

【0425】

本開示はまた、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM1であり、YがABM2であり、ZがABM3であり、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM4であり、YがABM5であり、ZがABM6である(ABMのこの形態は、便宜上、「T2」として示される)。

【0426】

本開示は、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMをさらに提供し、ここで、XがABM3であり、YがABM1であり、ZがABM2であり、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM6であり、YがABM4であり、ZがABM5である(ABMのこの形態は、便宜上、「T3」として示される)。

10

【0427】

本開示は、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMをさらに提供し、ここで、XがABM3であり、YがABM2であり、ZがABM1であり、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM6であり、YがABM5であり、ZがABM4である(ABMのこの形態は、便宜上、「T4」として示される)。

【0428】

本開示は、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMをさらに提供し、ここで、XがABM2であり、YがABM1であり、ZがABM3であり、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM5であり、YがABM4であり、ZがABM6である(ABMのこの形態は、便宜上、「T5」として示される)。

20

【0429】

本開示は、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMをさらに提供し、ここで、XがABM2であり、YがABM3であり、ZがABM1であり、図2B～2Pのいずれか1つに示されるような3価TBMを提供し、ここで、XがABM5であり、YがABM6であり、ZがABM4である(ABMのこの形態は、便宜上、「T6」として示される)。

30

【0430】

7.5.2. 例示的な4価TBM

本開示のTBMは、4価であり得、例えば、それらは、4つの抗原結合モジュールを有し得、そのうちの1つ又は2つが第1の標的抗原に結合し、そのうちの1つ又は2つが第2の標的抗原に結合し、そのうちの1つ又は2つが第3の標的抗原に結合する。

【0431】

例示的な4価TBM形態は、図2Q～2Sに示される。本開示のTBMにおいて、非免疫グロブリンベースのドメインは、示される形態のいずれかにおいて、Fab及び／又はscFvと置き換えられ得る。

40

【0432】

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

【0433】

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

【0434】

図2Rの実施形態において、第1の(又は左側)半抗体は、Fab、Fc領域及びscFvを含み、第2の(又は右側)半抗体は、Fab、Fc領域及びscFvを含む。第1

50

及び第2の半抗体は、Fc領域を介して会合されてFcドメインを形成する。

【0435】

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

【0436】

図2Q～2Sに示される形態において、ABM1、ABM2、及びABM3を有する第1のTBMの場合、X、Y、Z、及びAのそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、ABM1、ABM2、又はABM3を表し、ただし、TBMは、少なくとも1つのABM1、少なくとも1つのABM2、及び少なくとも1つのABM3を含む。場合によっては、4価の第1のTBMは、2つのABM1、2つのABM2、又は2つのABM3を有する。同様に、ABM4、ABM5、及びABM6を有する第2のTBMの場合、X、Y、Z、及びAのそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、ABM4、ABM5、又はABM6を表し、ただし、TBMは、少なくとも1つのABM4、少なくとも1つのABM5、及び少なくとも1つのABM6を含む。場合によっては、4価TBMは、2つのABM4、2つのABM5、又は2つのABM6を有する。

【0437】

したがって、本開示は、図2Q～2Sのいずれか1つに示されるような4価TBMを提供し、ここで、X、Y、Z、及びAが、表8に示されるように、ABM1、ABM2、及びABM3（第1のTBMの場合）又はABM4、ABM5、及びABM6である（第2のTBMの場合）。

【0438】

10

20

30

40

50

【表 27】

表 8 4 価 TBM における ABM の置換				
4 価形態	X	Y	Z	A
Tv 1	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 2	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 3	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Tv 7	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 8	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 9	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 10	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Tv 11	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Tv 12	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Tv 13	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Tv 14	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 15	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 16	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Tv 17	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Tv 18	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Tv 19	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 20	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Tv 21	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Tv 22	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 23	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Tv 24	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4

10

20

30

【0439】

7. 5. 3. 例示的な 5 価 TBM

本開示の TBM は、5 価であり得、例えば、それらは、5 つの抗原結合ドメインを有し得、そのうちの 1 つ、2 つ、又は 3 つが第 1 の標的抗原に結合し、そのうちの 1 つ、2 つ、又は 3 つが第 2 の標的抗原に結合し、そのうちの 1 つ、2 つ、又は 3 つが第 3 の標的抗原に結合する。

【0440】

例示的な 5 価 TBM 形態は、図 2 T に示される。本開示の TBM において、非免疫グロブリンベースのドメインは、示される形態のいずれかにおいて、Fab 及び／又は scFv と置き換えられ得る。

40

【0441】

図 2 T に示されるように、5 価 TBM は、2 つの半抗体を含み得、その一方が 2 つの完全な ABM を含み、他方が 1 つの完全な ABM を含み、2 つの半抗体は、Fc ドメインを介して対合する。

【0442】

図 2 T の実施形態において、第 1 の（又は左側）半抗体は、Fab、scFv、及び Fc 領域を含み、第 2 の（又は右側）半抗体は、Fab、Fc 領域及び scFv を含む。第

50

1 及び第 2 の半抗体は、Fc 領域を介して会合されて Fc ドメインを形成する。

【0443】

図 2 T に示される形態において、ABM1、ABM2、及び ABM3 を有する第 1 の TBM の場合、X、Y、Z、A、及び B のそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、ABM1、ABM2、又は ABM3 を表し、ただし、TBM は、少なくとも 1 つの ABM1、1 つの ABM2、及び 1 つの ABM3 を含む。同様に、ABM4、ABM5、及び ABM6 を有する第 2 の TBM の場合、X、Y、Z、A、及び B のそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、ABM4、ABM5、又は ABM6 を表し、ただし、TBM は、少なくとも 1 つの ABM4、1 つの ABM5、及び 1 つの ABM6 を含む。

【0444】

したがって、本開示は、図 2 T に示されるような 5 価 TBM を提供し、ここで、X、Y、Z、A、及び B は、表 9 に示されるように、ABM1、ABM2、及び ABM3（第 1 の TBM の場合）又は ABM4、ABM5、及び ABM6 である（第 2 の TBM の場合）。

【0445】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 9 5 価 TBM における ABM の置換					
5 価形態	X	Y	Z	A	B
Pv 1	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 2	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 3	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 7	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 8	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 9	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 10	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 11	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 12	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 13	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 14	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 15	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 16	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 17	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 18	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 19	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 20	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 21	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 22	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 23	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 24	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 25	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 26	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 27	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 28	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 29	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 30	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 31	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 32	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 33	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 34	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 35	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6
Pv 36	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

表 9 5 価 TBM における ABM の置換					
5 価形態	X	Y	Z	A	B
Pv 37	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 38	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 39	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 40	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 41	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 42	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 43	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 44	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 45	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 46	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 47	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 48	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 49	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 50	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
Pv 51	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 52	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 53	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 54	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 55	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 56	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 57	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 58	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 59	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 60	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 61	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 62	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 63	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
Pv 64	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
Pv 65	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
Pv 66	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 67	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 68	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 69	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 70	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 71	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
Pv 72	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 73	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
Pv 74	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
Pv 75	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
Pv 76	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4

【 0 4 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 9 5 価 TBM における ABM の置換					
5 価形態	X	Y	Z	A	B
P _v 77	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4
P _v 78	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
P _v 79	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
P _v 80	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM1/ABM4
P _v 81	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 82	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 83	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
P _v 84	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
P _v 85	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 86	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 87	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
P _v 88	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
P _v 89	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 90	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5
P _v 91	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5
P _v 92	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6
P _v 93	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
P _v 94	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
P _v 95	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4	ABM2/ABM5
P _v 96	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4	ABM3/ABM6
P _v 97	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
P _v 98	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
P _v 99	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM2/ABM5	ABM1/ABM4
P _v 100	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM2/ABM5	ABM3/ABM6	ABM1/ABM4

10

20

30

【0 4 4 8】

7. 5. 4. 例示的な 6 価 T B M

本開示の T B M は、6 価であり得、例えば、それらは、6 つの抗原結合モジュールを有し得、そのうちの 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つが第 1 の標的抗原に結合し、そのうちの 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つが第 2 の標的抗原に結合し、そのうちの 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つが第 3 の標的抗原に結合する。

【0 4 4 9】

例示的な 6 価 T B M 形態は、図 2 U ~ 2 V に示される。本開示の T B M において、非免疫グロブリンベースのドメインは、示される形態のいずれかにおいて、F a b 及び／又は s c F v と置き換えられ得る。

40

【0 4 5 0】

図 2 U ~ 2 V に示されるように、6 価 T B M は、2 つの半抗体を含み得、その一方が 2 つの完全な A B M を含み、他方が 1 つの完全な A B M を含み、2 つの半抗体は、F c ドメインを介して対合されている。

【0 4 5 1】

図 2 U の実施形態において、第 1 の（又は左側）半抗体は、F a b、第 2 の F a b、F c 領域、及び s c F v を含み、第 2 の（又は右側）半抗体は、F a b、第 2 の F a b、F

50

c 領域、及び s c F v を含む。第 1 及び第 2 の半抗体は、F c 領域を介して会合されて F c ドメインを形成する。

【0452】

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

【0453】

図 2 U ～ 2 V に示される形態において、A B M 1、A B M 2、及び A B M 3 を有する第 1 の T B M の場合、X、Y、Z、A、B、及び C のそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、A B M 1、A B M 2、又は A B M 3 を表し、ただし、T B M は、少なくとも 1 つの A B M 1、1 つの A B M 2、及び 1 つの A B M 3 を含む。同様に、A B M 4、A B M 5、及び A B M 6 を有する第 2 の T B M の場合、X、Y、Z、A、B、及び C のそれぞれは、必ずしもその順序である必要はないが、A B M 4、A B M 5、又は A B M 6 を表し、ただし、T B M は、少なくとも 1 つの A B M 4、1 つの A B M 5、及び 1 つの A B M 6 を含む。

【0454】

したがって、本開示において、図 2 U ～ 2 V のいずれか 1 つに示されるような 6 価 T B M を提供し、ここで、X、Y、Z、A、B、及び C は、表 10 に示されるように、A B M 1、A B M 2、及び A B M 3（第 1 の T B M の場合）又は A B M 4、A B M 5、及び A B M 6 である（第 2 の T B M の場合）。

【0455】

【表 3 1】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 1	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 2	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 3	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 7	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 8	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 9	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 10	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4

【0456】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 11	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 12	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 13	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 14	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 15	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 16	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 17	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 18	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 19	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 20	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 21	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 22	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 23	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 24	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 25	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 26	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 27	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 28	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 29	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 30	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 31	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 32	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 33	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 34	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

10

20

30

40

【 0 4 5 7 】

【表 3 3】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 35	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 36	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 37	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 38	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 39	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 40	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 41	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 42	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 43	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 44	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 45	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 46	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 47	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 48	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 49	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 50	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 51	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 52	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 53	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 54	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 55	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 56	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 57	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 58	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4

【 0 4 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 59	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 60	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 61	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 62	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 63	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 64	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 65	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 66	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 67	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 68	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 69	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 70	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 71	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 72	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 73	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 74	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 75	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 76	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 77	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 78	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 79	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 80	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 81	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 82	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4

【 0 4 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 83	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 84	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 85	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 86	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 87	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 88	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 89	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 90	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 91	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 92	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 93	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 94	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 95	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 96	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 97	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 98	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 99	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 100	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 101	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 102	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 103	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 104	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 105	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 106	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

【0 4 6 0】

10

20

30

40

【表 3 6】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 107	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 108	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 109	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 110	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 111	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 112	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 113	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 114	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 115	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 116	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 117	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 118	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 119	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 120	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 121	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 122	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 123	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 124	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 125	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 126	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 127	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 128	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 129	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 130	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

【 0 4 6 1 】

10

20

30

40

【表 3 7】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 131	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 132	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 133	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 134	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 135	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 136	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 137	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 138	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 139	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 140	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 141	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 142	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 143	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 144	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 145	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 146	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 147	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 148	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 149	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 150	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 151	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 152	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 153	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 154	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 155	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 156	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 157	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 158	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 159	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 160	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 161	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 162	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 163	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 164	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 165	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 166	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 167	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 168	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 169	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 170	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 171	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 172	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 173	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 174	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 175	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 176	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 177	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 178	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4

【 0 4 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 179	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 180	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 181	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 182	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 183	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 184	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 185	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 186	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 187	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 188	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 189	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 190	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 191	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 192	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 193	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 194	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 195	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 196	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 197	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 198	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 199	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 200	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 201	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 202	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4

【 0 4 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 203	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 204	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 205	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 206	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 207	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 208	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 209	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 210	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6
Hv 211	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 212	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 213	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 214	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 215	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 216	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 217	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 218	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 219	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 220	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 221	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 222	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 223	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 224	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 225	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 226	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

【 0 4 6 5】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 227	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 228	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 229	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 230	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 231	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 232	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 233	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 234	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 235	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 236	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 237	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 238	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 239	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 240	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 241	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 242	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 243	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 244	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 245	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 246	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 247	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 248	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 249	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 250	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5

【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

【表 4 2】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 251	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 252	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 253	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 254	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 255	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 256	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 257	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 258	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 259	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 260	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 261	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 262	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 263	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 264	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 265	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 266	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 267	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 268	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 269	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 270	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 271	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 272	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 273	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 274	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 275	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 276	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 277	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 278	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 279	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 280	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 281	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 282	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 283	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 284	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 285	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 286	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 287	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 288	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 289	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 290	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 291	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 292	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 293	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 294	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 295	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 296	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4
Hv 297	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 298	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4

【 0 4 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 299	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 300	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM1/ ABM4
Hv 301	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 302	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 303	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 304	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 305	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 306	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 307	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 308	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 309	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 310	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 311	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 312	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 313	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 314	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 315	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 316	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 317	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 318	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5
Hv 319	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5
Hv 320	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6
Hv 321	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 322	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5

【 0 4 6 9 】

10

20

30

40

【表 4 5】

表 10 6 価 TBM における ABM の置換						
6 価形態	X	Y	Z	A	B	C
Hv 323	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 324	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4	ABM2/ ABM5
Hv 325	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4	ABM3/ ABM6
Hv 326	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 327	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 328	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 329	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM2/ ABM5	ABM1/ ABM4
Hv 330	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM2/ ABM5	ABM3/ ABM6	ABM1/ ABM4

10

【0 4 7 0】

20

7 . 6 . C D 2 A B M

7 . 6 . 1 . 免疫グロブリンベースの C D 2 A B M

第 1 の M B M（例えば、B B M）は、抗 C D 2 抗体又はその抗原結合ドメインである C D 2 A B M を含み得る。例示的な抗 C D 2 抗体は公知である（例えば、米国特許第 6 , 8 4 9 , 2 5 8 号明細書、中国特許第 1 0 2 8 2 7 2 8 1 A 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 3 9 5 7 9 A 1 号明細書、及び米国特許第 5 , 7 9 5 , 5 7 2 号明細書を参照）。表 1 1 A 及び表 1 1 B は、本開示の M B M で使用するために、抗 C D 2 抗体又はその抗原結合フラグメントに含めることができる例示的な C D R、V H、及び V L 配列を示す。

【0 4 7 1】

30

40

50

【表 4 6】

表 11A 免疫グロブリンベースの CD2 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD2-1	CDR-H1	EYYMY (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	312
CD2-1	CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	313
CD2-1	CDR-H3	GKFNYRFAY (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 33 からの BTI-322)	314
CD2-1	CDR-L1	RSSQSLHSSGNTYLN (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	315
CD2-1	CDR-L2	LVSLES (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	316
CD2-1	CDR-L3	QFTHYPYT (ラット Lo-CD2a = 米国特許第 6,849,258 号の図 31 からの BTI-322)	317

【 0 4 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

表 11A 免疫グロブリンベースの CD2 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列番号
CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGLASVKLSCKASGYIFTEYYMYWVKQR PKQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKATLTADTSSNTAY MQLSSLTSEDATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLLTVSS (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 100)	318
CD2-1	VL	DVVLTTQTPPTLLATIGQSVSISCRSSQSLLHSSGNTYLNWL LQRTGQSPQPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGV EAEDLGVIYCMQFTHYPYTFGAGTKLELK (米国特許第 6,849,258 号の図 31 に示されるシグナル配列を有さない、配列 番号 92 からのラット Lo-CD2a Vk)	319
hu1CD2-1	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYYMYWVR QAPGQGLELMGRIDPEDGSIDYVEKFKKKATLTADTSSST AYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLLTVS S (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 101)	320
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWL LQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGV EAEDVGVIYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 96)	321
hu2CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGLASVKLSCKASGYIFTEYYMYWVKQR PKQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKATLTADTSSNTAY MQLSSLTSEDATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLLTVSS (MEDI-507 の Vh; 米国特許第 6,849,258 号の配列番号 105)	318
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWL LQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGV EAEDVGVIYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (米国特許第 6,849,258 号の配列番号 96)(hu1CD2-1 と同じ)	321

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 11B CD2 結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列番号
CD2_2	CDR-H1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GYIFTEYYMY	1324
	CDR-H2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RIDPEDGSIDYVEKFKK	1325
	CDR-H3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1 (Kabat)	EYYMY	1327
	CDR-H2 (Kabat)	RIDPEDGSIDYVEKFKK	1325
	CDR-H3 (Kabat)	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1 (Chothia)	GYIFTEY	1328
	CDR-H2 (Chothia)	DPEDGS	1329
	CDR-H3 (Chothia)	GKFNYRFAY	1326
	CDR-H1 (IMGT)	GYIFTEYY	1330
	CDR-H2 (IMGT)	IDPEDGSI	1331
	CDR-H3 (IMGT)	ARGKFNYRFAY	1332
	VH	QVQLVQSGAEVQRPASVKVSCASGYIFTEYYMYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFN YRFAYWGQGTLLVTVSS	1333
	CDR-L1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RSSQSLLHSSGNTYLN	1334
	CDR-L2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	LVSKLES	1335
	CDR-L3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	MQFTHYPYT	1336
	CDR-L1 (Kabat)	RSSQSLLHSSGNTYLN	1334
	CDR-L2 (Kabat)	LVSKLES	1335
	CDR-L3 (Kabat)	MQFTHYPYT	1336
	CDR-L1 (Chothia)	SQSLLHSSGNTY	1337
	CDR-L2 (Chothia)	LVS	1338
	CDR-L3 (Chothia)	FTHYPY	1339
	CDR-L1 (IMGT)	QSLLHSSGNTY	1340
	CDR-L2 (IMGT)	LVS	1338
	CDR-L3 (IMGT)	MQFTHYPYT	1336
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK	321

【0 4 7 4】

ある実施形態において、CD2 ABMは、CD2-1のCDR配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、CD2-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、hu1CD2-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、hu2CD2-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。

【0 4 7 5】

他の実施形態において、CD2 ABMは、2012年5月16日にChinese Culture Collection Committee General Mic

10

20

30

40

50

robiology Centerにアクセッション番号CGMCC 6132で寄託され、中国特許第102827281A号明細書に記載されているハイブリドーマによって産生される抗体9D1のCDR配列を含み得る。他の実施形態において、CD2 ABMは、1999年6月22日にAmerican Type Culture Collectionにアクセッション番号PTA-802で寄託され、米国特許出願公開第2003/0139579 A1号明細書に記載されているハイブリドーマによって産生される抗体LO-CD2bのCDR配列を含み得る。さらに他の実施形態において、CD2 ABMは、1993年4月9日にアクセッション番号69277でATCCに寄託され、米国特許第5,795,572号明細書に記載されている組換え大腸菌(E. coli)にクローニングされた構築物の発現によって産生されるCD2 SFv-IgのCDR配列を含み得る。

10

【0476】

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

【0477】

ある実施形態において、CD2 ABMは、表11Bに記載されるCD2__2のKabab CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、表11Bに記載されるCD2__2のChothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、表11Bに記載されるCD2__2のIMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、表11Bに記載されるCD2__2の組み合わせられたKabab+Chothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD2 ABMは、表11Bに記載されるCD2__2のVH及び／又はVL配列を含む。

20

【0478】

7.6.2. CD58ベースのCD2 ABM

第1のMBM(例えば、BBM)は、リガンドであるCD2 ABMを含み得る。CD2 ABMは、LFA-3としても知られる、その天然リガンドがCD58であるヒトCD2に特異的に結合する。CD58/LFA-3タンパク質は、様々な細胞型の表面で発現される糖タンパク質であり(Dustin et al., 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:27)、T細胞とAPCとの相互作用を、抗原依存的及び抗原非依存的の方法の両方で仲介する役割を果たす(Wallner et al., 1987, J. Exp. Med. 166:923)。したがって、特定の態様において、CD2 ABMは、CD58部分である。本明細書において使用される際、CD58部分は、CD58のCD2結合部分と少なくとも70%の配列同一性、例えば、CD58のCD2結合部分と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。ヒトCD58の配列は、Uniprot識別子P19256(www.uniprot.org/uniprot/P19256)を有する。完全長CD58のアミノ酸残基30~123を含むCD58フラグメント(すなわち、以下の表12でCD58-6として示される配列)がCD2への結合に十分であることが確立されている。Wang et al., 1999, Cell 97:791-803。したがって、特定の態様において、CD58部分は、CD58のアミノ酸30~123と少なくとも70%の配列同一性、例えば、CD58-6と示され

30

40

50

るアミノ酸配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0479】

CD58とCD2との間の相互作用は、X線結晶構造解析及び分子モデリングによってマッピングされている。残基E25、K29、K30、K32、D33、K34、E37、D84及びK87（成熟ポリペプチドを指す番号付けによる）の置換により、CD2への結合が減少する。Ikemizu et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 4289-94。したがって、ある実施形態において、CD58部分は、E25、K29、K30、K32、D33、K34、E37、D84及びK87に野生型残基を保持している。

10

【0480】

対照的に、以下の置換（完全長ポリペプチドを指す番号付けによる）は、CD2への結合に影響を与えなかった：F29S；V37K；V49Q；V86K；T113S；及びL121G。したがって、CD58部分は、前述の置換の1、2、3、4、5又は6つ全てを含み得る。

【0481】

ある実施形態において、CD58部分は、組換え発現時にジスルフィド架橋を形成するシステイン置換の対を含むように操作されている。発現時にジスルフィド架橋を形成するためにシステインで置換することができる例示的なアミノ酸対（完全長ポリペプチドを指す番号付けによる）は、（a）V45C置換及びM105C置換；（b）V54C置換及びG88C置換；（c）V45C置換及びM114C置換；及び（d）W56C置換及びL90C置換である。

20

【0482】

例示的なCD58部分は、以下の表12に示される：

【0483】

30

40

50

【表 4 9】

表 12 CD58 配列			
名称	説明	配列	配列番号
CD58-1	シグナル配列及び完全細胞内ドメインを含む完全長 CD58(P19256)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTALTNESIEVQCMIPHEYNHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTICIPSSGHSRHRALYALIPPLAVITTCIVLY MNGILKCDRKPDRNTSN	322
CD58-2	シグナル配列を含むが、細胞内ドメインを含まない完全長 CD58(P19256-2)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTALTNESIEVQCMIPHEYNHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTICIPSSGHSRHRALYALIPPLAVITTCIVLY MNVL	323
CD58-3	シグナル配列及び変異細胞内ドメインを含む完全長 CD58(P19256-3)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSSQQIYGVVY GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM KFFLYVLESLPSPTLTALTNESIEVQCMIPHEYNHRG LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN PLFNTTSSIILTTICIPSSGHSRHRALYALIPPLAVITTCIVLY MNGILKCDRKPDRTK	324
CD58-4	CD58 のアミノ酸 29～215(WT)に対応する CD58 の細胞外ドメイン	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTALTNESIEVQCM IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDL PQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTICIPSSGHSRHR	325

【 0 4 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 12 CD58 配列			
名称	説明	配列	配列番号
CD58-5	CD58 のアミノ酸 29～215(許容される 置換を有する)に 対応する CD58 の 細胞外ドメイン	BSQQIYGVIYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDXMKFFLYVZESLPSPTLTALTNGSIEVQCM IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDL PQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTICIPSSGHSRHR B = F 又は S J = V 又は K O = V 又は Q U = V 又は K X = T 又は S Z = L 又は G	326
CD58-6	アミノ酸 30～123 (WT) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVIYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES	327
CD58-7	アミノ酸 30～123 (許容される置換を 有する) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVIYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES J = V 又は K O = V 又は Q	328
CD58-8	アミノ酸 30～123 (V45C_M105C) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVIYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEC ESPNITDTMKFFLYVLES	329
CD58-9	アミノ酸 30～123 (V54C_G88C) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVIYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES	330

【 0 4 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 12 CD58 配列			
名称	説明	配列	配列番号
CD58-10	アミノ酸 30～123 (V45C_M114C) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTCKFFLYVLES	331
CD58-11	アミノ酸 30～123 (W56C_L90C) Ig-V 様ドメイン	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLCKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSCTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES	332

10

【0486】

7. 6. 3. CD48 ベースの CD2 ABM

第1のMBMは、CD48部分であるCD2 ABMを含み得る。本明細書において使用される際、CD48部分は、CD48のCD2結合部分と少なくとも70%の配列同一性、例えば、CD48のCD2結合部分と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。ヒトCD48の配列は、Uniprot 識別子P09326 (www.uniprot.org/uniprot/P09326) を有し、シグナルペプチド（アミノ酸1～26）とGPIアンカー（アミノ酸221～243）を含む。特定の態様において、CD48部分は、Uniprot 識別子P09326のアミノ酸27～220からなるアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性）を有するアミノ酸配列を含む。ヒトCD48は、Ig様C2型ドメイン（Uniprot 識別子P09326のアミノ酸29～127）及びIg様C2型2ドメイン（Uniprot 識別子P09326のアミノ酸132～212）を有する。したがって、ある実施形態において、CD48部分は、Uniprot 識別子P09326のアミノ酸29～212からなるアミノ酸配列と、C2型ドメイン（Uniprot 識別子P09326のアミノ酸29～127）と、及び／又はIg様C2型2ドメイン（Uniprot 識別子P09326のアミノ酸132～212）と少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性）を有するアミノ酸配列を含む。CD48部分は、ある実施形態において、Uniprot 識別子P09326の配列に関連する1つ以上の天然変異体を含み得る。例えば、CD48部分は、E102Q置換を含み得る。別の例として、CD48部分は、CD-48アイソフォーム又はそのCD2結合部分に対応するアミノ酸配列、例えば、Uniprot 識別子P09326-2又はそのCD2結合部分を有するアイソフォームを含み得る。

20

30

40

【0487】

7. 7. 腫瘍関連抗原 ABM

本開示の第1のMBMのABM2及び第2のMBMのABM5は、存在する場合、腫瘍関連抗原（TAA）（それぞれ「TAA 1」及び「TAA 2」）に特異的に結合する

50

。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、第1及び第2のMBMの1つのみが、TAAに結合するABMを有する。他の組合せにおいて、第1及び第2のMBMの両方が、TAAに結合するABMを有する。これらの組合せのいくつかにおいて、TAA 1及びTAA 2は同じである。MBMの両方が、TAAに結合するABMを有する第1及び第2のMBMの他の組合せにおいて、TAA 1及びTAA 2は異なる。TAA 1及びTAA 2が同じである場合、第1のMBM及び第2のMBMが同時にTAAに特異的に結合することができるように、ABM2及びABM5は、好ましくは、TAA上の異なるエピトープ（例えば、非重複エピトープ）に結合する。ある実施形態において、ELISAアッセイ、Biacoreアッセイ、FACSアッセイ、又は当該技術分野における別の競合アッセイなどの競合アッセイにおいて、TAAへの第1のMBMの結合が、TAAへの第2のMBMの結合を、50%以下、ある実施形態において、50%未満（例えば、40%未満、30%未満、20%未満又は20%未満）減少させるように、ABM2及びABM5は選択される。

10

【0488】

好ましくは、TAA 1及び／又はTAA 2は、ヒトTAAである。TAA 1及び／又はTAA 2は、正常細胞に存在する場合もあるし、存在しない場合もある。特定の実施形態において、TAA 1及び／又はTAA 2は、正常細胞と比較して、腫瘍細胞上で優先的に発現されるか又は上方制御される。他の実施形態において、TAA 1及び／又はTAA 2は、細胞系マーカーである。

20

【0489】

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

30

【0490】

本開示のMBMによって標的化され得る例示的なTAAとしては、ABCF1；ACVR1；ACVR1B；ACVR2；ACVR2B；ACVRL1；ADORA2A；ADRB3；アグリカン；AGR2；AICDA；AIF1；AIG1；AKAP1；AKAP2；ALK；AMH；AMHR2；ANGPT1；ANGPT2；ANGPTL3；ANGPTL4；ANPEP；APC；APOC1；AR；AZGP1（亜鉛－a－糖タンパク質）；B7.1；B7.2；BAD；BAFF；BAG1；BAI1；BCL2；BCL6；BDNF；BLNK；BLR1（MDR15）；BlyS；BMP1；BMP2；BMP3B（GDF10）；BMP4；BMP6；BMP8；BMPR1A；BMPR1B；BMPR2；BPAG1（プレクチン）；BRCA1；C19orf10（IL27w）；C3；C4A；C5；C5R1；カドヘリン17；CANT1；CASP1；CASP4；CAV1；CCBP2（D6／JAB61）；CCL1（1-309）；CCL11（エオタキシン）；CCL13（MCP-4）；CCL15（MIP-1d）；CCL16（HCC-4）；CCL17（TARC）；CCL18（PARC）；CCL19（MIP-3b）；CCL2（MCP-1）；MCAF；CCL20（MIP-3a）；CCL21（MIP-2）；SLC；エキソダス-2；CCL22（MDC／STC-1）；CCL23（MPIF-1）；CCL24（MPIF-2／エオタキシン-2）；CCL25（TECK）；CCL26（エオタキシン-3）；CCL27（CTACK／ILC）；CCL28；CCL3（MIP-1a）；CCL4（MIP-1b）；CCL5（RANTES）；CCL7（MCP-3）；CCL8（mcp-2）；CCNA1；

40

50

CCNA2; CCND1; CCNE1; CCNE2; CCR1 (CKR1/HM145)
 ; CCR2 (mcp-1RB/RA); CCR3 (CKR3/CMKBR3); CCR4
 ; CCR5 (CMKBR5/ChemR13); CCR6 (CMKBR6/CKR-L3
 /STRL22/DRY6); CCR7 (CKR7/EBI1); CCR8 (CMKBR
 8/TER1/CKR-L1); CCR9 (GPR-9-6); CCRL1 (VSHK1
); CCRL2 (L-CCR); CD164; CD19; CD1C; CD20; CD20
 0; CD-22; CD24; CD28; CD3; CD37; CD38; CD3E; CD3
 G; CD3Z; CD4; CD32b; CD40; CD40L; CD44; CD45RB;
 CD52; CD69; CD72; CD74; CD79A; CD79B; CD8; CD80
 ; CD81; CD83; CD86; CD97; CD179a; CDH1 (E-カドヘリン
); CDH10; CDH12; CDH13; CDH18; CDH19; CDH20; CD
 H5; CDH7; CDH8; CDH9; CDK2; CDK3; CDK4; CDK5; CD
 K6; CDK7; CDK9; CDKN1A (p21Wap1/Cip1); CDKN1B
 (p27Kip1); CDKN1C; CDKN2A (p16INK4a); CDKN2B
 ; CDKN2C; CDKN3; CEBPB; CER1; CHGA; CHGB; キチナーゼ
 ; CHST10; CKLFSF2; CKLFSF3; CKLFSF4; CKLFSF5;
 CKLFSF6; CKLFSF7; CKLFSF8; CLDN3; CLDN6 (クローデ
 イン-6); CLDN7 (クローディン-7); CLN3; CLU (クラステリン); C
 MKLR1; CMKOR1 (RDC1); CNR1; COL18A1; COL1A1; C
 OL4A3; COL6A1; CR2; CRP; CSF1 (M-CSF); CSF2 (GM
 -CSF); CSF3 (GCSF); CTLA4; CTNNB1 (b-カテニン); CT
 SB (カテプシンB); CX3CL1 (SCYD1); CX3CR1 (V28); CXCL
 1 (GRO1); CXCL10 (IP-10); CXCL11 (1-TAC/IP-9
); CXCL12 (SDF1); CXCL13; CXCL14; CXCL16; CXCL
 2 (GRO2); CXCL3 (GRO3); CXCL5 (ENA-78/LIX); CX
 CL6 (GCP-2); CXCL9 (MIG); CXCR3 (GPR9/CKR-L2)
 ; CXCR4; CXCR6 (TYMSTR/STRL33/Bonzo); CYB5; C
 YC1; CYSLTR1; CGRP; C1q; C1r; C1; C4a; C4b; C2a;
 C2b; C3a; C3b; DAB2IP; DES; DKFZp451J0118; DNC
 L1; DPP4; E-セレクチン; E2F1; ECGF1; EDG1; EFNA1; EF
 NA3; EFNB2; EGF; EGFR; EGFRvIII; ELAC2; ENG; EN
 O1; ENO2; ENO3; EPHB4; EPO; ERBB2 (Her-2); EREG
 ; ERK8; ESR1; ESR2; F3 (TF); 第VII因子; 第IX因子; 第V因子
 ; 第VIIa因子; 第X因子; 第XII因子; 第XIII因子; FADD; FasL; F
 ASN; FCER1A; FCER2; Fcγ受容体; FCGR3A; FCRL5; FGF
 ; FGF1 (aFGF); FGF10; FGF11; FGF12; FGF12B; FGF
 13; FGF14; FGF16; FGF17; FGF18; FGF19; FGF2 (bF
 GF); FGF20; FGF21; FGF22; FGF23; FGF3 (int-2);
 FGF4 (HST); FGF5; FGF6 (HST-2); FGF7 (KGF); FGF
 8; FGF9; FGFR3; FIGF (VEGFD); FIL1 (EPSILON); F
 IL1 (ZETA); FLJ12584; FLJ25530; FLRT1 (フィブロネク
 チン); FLT1; 葉酸受容体α; 葉酸受容体β; FOS; FOSL1 (FRA-1);
 フコシルGM1; FY (DARC); GABRP (GABAa); GAGEB1; GAG
 EC1; GALNAC4S-6ST; GATA3; GDF5; GFI1; GGT1; GM
 -CSF; GlobOH; GNAS1; GNRH1; GPNMB; GPR2 (CCR10
); GPR20; GPR31; GPR44; GPR64; GPR81 (FKSG80);
 GPRC5D; GRCC10 (C10); GRP; GSN (ゲルゾリン); GSTP1;
 糖タンパク質 (gP) IIb/IIa; HAVCR1; HAVCR2; HDAC4; H
 DAC5; HDAC7A; HDAC9; Her2; HER3; HGF; HIF1A; HI
 P1; ヒスタミン及びヒスタミン受容体; HLA-A; HLA-DRA; HM74; HM

10

20

30

40

50

GB1; HMOX1; HMWMAA; HUMCYT2A; ICEBERG; ICOSL;
 ID2; IFN-a; IFNA1; IFNA2; IFNA4; IFNA5; IFNA6;
 IFNA7; IFNB1; IFN-γ; IFNW1; IGBP1; IGF1; IGF1R
 ; IGF2; IGFBP2; IGFBP3; IGFBP6; IL-1; IL-α; IL-
 1-β; IL10; IL10RA; IL10RB; IL11; IL11RA; IL-12
 ; IL12A; IL12B; IL12RB1; IL12RB2; IL13; IL13RA
 1; IL13RA2; IL14; IL15; IL15RA; IL16; IL17; IL1
 7B; IL17C; IL17R; IL18; IL18BP; IL18R1; IL18RA
 P; IL19; IL1A; IL1B; IL1F10; IL1F5; IL1F6; IL1F
 7; IL1F8; IL1F9; IL1HY1; IL1R1; IL1R2; IL1RAP; 10
 IL1RAPL1; IL1RAPL2; IL1RL1; IL1RL2; IL1RN; IL
 2; IL20; IL20RA; IL21R; IL22; IL22R; IL22RA2; I
 L23; IL24; IL25; IL26; IL27; IL28A; IL28B; IL29
 ; IL2RA; IL2RB; IL2RG; IL3; IL30; IL3RA; IL4; IL
 4R; IL5; IL5RA; IL6; IL6R; IL6ST (糖タンパク質130); I
 L7; IL7R; IL8; IL8RA; IL8RB; IL8RB; IL9; IL9R; I
 LK; INHA; INHBA; INSL3; INSL4; IRAK1; IRAK2; IT
 GA1; ITGA2; ITGA3; ITGA6 (a6インテグリン); ITGAV; IT
 GB3; ITGB4 (b4インテグリン); JAG1; JAK1; JAK3; JUN; K
 6HF; KAI1; KDR; KITLG; KLF5 (GC Box BP); KLF6; 20
 KLK10; KLK12; KLK13; KLK14; KLK15; KLK3; KLK4;
 KLK5; KLK6; KLK9; KRT1; KRT19 (ケラチン19); KRT2A;
 KRTHB6 (毛髪特異的II型ケラチン); L-セレクチン; LAMAS; LEP (レ
 プチン); Lingo-p75; Lingo-Troy; LRP6; LPS; LTA (T
 NF-b); LTB; LTB4R (GPR16); LTB4R2; LTBR; LY6K;
 LYPD8; MACMARCKS; MAG又はOmgp; MAP2K7 (c-Jun);
 MDK; メソテリン; MIB1; ミッドカイン; MIF; MIP-2; MKI67 (Ki
 -67); MMP2; MMP9; MS4A1; MSMB; MT3 (メタロチオネクチン-
 III); MTSS1; MUC1 (ムチン); MYC; MYD88; NCK2; ニューロ
 カン; NKG2D; NFKB1; NFKB2; NGF; NGFB (NGF); NGFR; 30
 NgR-Lingo; NgR-Noogo66 (Noogo); NgR-p75; NgR-T
 roy; NME1 (NM23A); NOX5; NPPB; NR0B1; NR0B2; NR
 1D1; NR1D2; NR1H2; NR1H3; NR1H4; NRII2; NRII3;
 NR2C1; NR2C2; NR2E1; NR2E3; NR2F1; NR2F2; NR2F
 6; NR3C1; NR3C2; NR4A1; NR4A2; NR4A3; NR5A1; NR
 5A2; NR6A1; NRP1; NRP2; NT5E; NTN4; NY-BR-1; o-
 アセチル-GD2; ODZ1; OPRD1; OR51E2; P2RX7; PANX3; P
 AP; PART1; PATE; PAWR; PCA3; PCNA; PDGFA; PDGFB
 ; PECAM1; PF4 (CXCL4); PGE2; PGF; PGR; ホスファカン; P
 IAS2; PIK3CG; PLAC1; プラスミノゲン活性化因子; PLAUp (uPA 40
); PLG; PLXDC1; ポリシアル酸; PPBP (CXCL7); PPID; PR1
 ; PRKCQ; PRKD1; PRL; PROC; プロテインC; PROK2; PSAP;
 PSCA; PTAFR; PTEN; PTGS2 (COX-2); PTN; RAC2 (p2
 1Rac2); RAGE; RARB; RGS1; RGS13; RGS3; RNF110 (ZNF144); ROBO2; SIO0A2; SCGB1D2 (リポフィリンB); SC
 GB2A1 (マンマグロビン2); SCGB2A2 (マンマグロビン1); SCYE1 (内皮単球活性化サイトカイン); SDF2; SERPINA1; SERPINA3; SE
 RPINB5 (マスピン); SERPINE1 (PAI-1); SERPINF1; SH
 BG; SLA2; SLC2A2; SLC33A1; SLC34A2; SLC39A6; S
 LC43A1; SLIT2; SLITRK6; SPP1; SPRR1B (Spr1); S 50

T6GAL1; STAB1; STAT6; STEAP; STEAP2; サブスタンスP;
TACSTD2; TB4R2; TBX21; TCP10; TDGF1; TEK; TEM1
/CD248; TEM7R; TGFA; TGFB1; TGFB111; TGFB2; TG
FB3; TGFB1; TGFB1R1; TGFB1R2; TGFB1R3; TH1L; THBS
1 (トロンボスポンジン-1); THBS2; THBS4; THPO; TIE (Tie-
1); TIMP3; 組織因子; TLR10; TLR2; TLR3; TLR4; TLR5;
TLR6; TLR7; TLR8; TLR9; TNF; TNF-a; TNFAIP2 (B9
4); TNFAIP3; TNFRSF11A; TNFRSF1A; TNFRSF1B; T
NFRSF21; TNFRSF5; TNFRSF6 (Fas); TNFRSF7; TNF
R

10

SF8; TNFRSF9; TNFSF10 (TRAIL); TNFSF11 (TRANC
E); TNFSF12 (APO3L); TNFSF13 (APRIL); TNFSF13
B; TNFSF14 (HVEM-L); TNFSF15 (VEGI); TNFSF18;
TNFSF4 (OX40リガンド); TNFSF5 (CD40リガンド); TNFSF6
(FasL); TNFSF7 (CD27リガンド); TNFSF8 (CD30リガンド)
; TNFSF9 (4-1BBリガンド); TOLLIP; Toll様受容体; TOP2A
(トポイソメラーゼha); TP53; TPM1; TPM2; TRADD; TRAF1;
TRAF2; TRAF3; TRAF4; TRAF5; TRAF6; TREM1; TREM
2; TRPC6; TSHR; TSLP; TWEAK; トロンボモジュリン; トロンビン;
UPK2; VEGF; VEGFB; VEGFC; バーシカン; VHL C5; VLA-4
; XCL1 (リンホタクチン); XCL2 (SCM-1b); XCR1 (GPRS / CC
XCR1); YY1; 及びZFPM2が挙げられる。

20

【0491】

ある実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTAA (例えば、TAA
1及び/又はTAA 2) は、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-
1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL
-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、LewisY
、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX
、LMP2、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、
o-アセチル-GD2、GD2、葉酸受容体α、葉酸受容体β、TEM1 / CD248、
TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、A
LK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVC
R1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、W
T1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT
-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断
点、ML-IAP、ERG (TMPRSS2 ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3
、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORI
S、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD7
9a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、
CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、
CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD
2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、Ig f-
I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、
GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC3
9A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1
、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD
-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、又はCD40Lであ
る。

30

40

【0492】

50

第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TAA 1及びTAA 2は同じであり、TAAは、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、TnAg、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、Lewisy、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、o-アセチル-GD2、GD2、葉酸受容体α、葉酸受容体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG (TMPRSS2 ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、Ig f-I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、又はCD40Lである。

10

20

30

40

50

【0493】

ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がメソテリンである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がTSHRである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD171である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCS-1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がGD3である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がTnAgである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD44v6である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がB7H3である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がKITである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がIL-13Ra2である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がIL-11Raである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がPSCAである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がPRSS21である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がVEGFR2である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がLewisyである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がPDGFR-βである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がSSEA-4である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がMUC1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がEGFRである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がNCAMである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCAIXである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がLMP2である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がEphA2である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がフコシルGM1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がsLeである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がGM3である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がTGS5である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がHMWMAAである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の

両方が α -アセチル-GD2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が GD2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が葉酸受容体 α である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が葉酸受容体 β である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が TEM1 / CD248 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が TEM7R である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CLDN6 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が GPRC5D である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CXORF61 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CD97 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CD179a である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が ALK である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方がポリシアル酸である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が PLAC1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が GloH である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が NY-BR-1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が UPK2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が HAVCR1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が ADRB3 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が PANX3 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が GPR20 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が LY6K である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が OR51E2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が TAARP である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が WT1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が ETV6-AML である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が精子タンパク質 17 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が XAGE1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が Tie 2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が MAD-C-T-1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が MAD-C-T-2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が Fos 関連抗原 1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が p53 変異体である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が hTERT である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が肉腫転座切断点である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が ML-IPAP である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が ERG (TMPRSS2-ETS 融合遺伝子) である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が NA17 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が PAX3 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方がアンドロゲン受容体である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方がサイクリン B1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が MYCN である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が Rhoc である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CYP1B1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が BORIS である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が SART3 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が PAX5 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が OY-TES1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が LCK である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が AKAP-4 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が SSX2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が LAIR1 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が FCAR である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が LILRA2 である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CD300LF である。ある実施形態において、TAA 1 及び TAA 2 の両方が CLEC12A である。ある実施形態におい

10

20

30

40

50

20

30

40

50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

A A 2はCD79aである（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はC
 D24であり、T A A 2はCD79bである（又は逆も同様）。ある実施形態において
 、T A A 1はCD40Lであり、T A A 2はCD72である（又は逆も同様）。ある
 実施形態において、T A A 1はCD40Lであり、T A A 2はCD79aである（又
 は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD40Lであり、T A A 2はC
 D79bである（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD72であり
 、T A A 2はCD79aである（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1
 はCD72であり、T A A 2はCD79bである（又は逆も同様）。ある実施形態にお
 いて、T A A 1はCD79aであり、T A A 2はCD79bである（又は逆も同様）
 。ある実施形態において、T A A 1及びT A A 2は同じT A Aであり、これは、CD
 19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138
 、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFR
 SF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、
 CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a、及びCD79bから選択され
 る。ある実施形態において、T A A 1はCD19であり、T A A 2はENPP1であ
 る（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD19であり、T A A 2
 はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD19であ
 り、T A A 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1
 はCD19であり、T A A 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態にお
 いて、T A A 1はCD20であり、T A A 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある
 実施形態において、T A A 1はCD20であり、T A A 2はCD74である（又は
 逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD20であり、T A A 2はCD9
 3である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD20であり、T A
 A 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD2
 2であり、T A A 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T
 A A 1はCD22であり、T A A 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形
 態において、T A A 1はCD22であり、T A A 2はCD93である（又は逆も同様
 ）。ある実施形態において、T A A 1はCD22であり、T A A 2はCD99である
 （又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD123であり、T A A 2
 はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD123
 であり、T A A 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A
 1はCD123であり、T A A 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態に
 おいて、T A A 1はCD123であり、T A A 2はCD99である（又は逆も同様）
 。ある実施形態において、T A A 1はBCMAであり、T A A 2はENPP1である
 （又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はBCMAであり、T A A 2は
 CD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はBCMAであり
 、T A A 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1は
 BCMAであり、T A A 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態にお
 いて、T A A 1はCD33であり、T A A 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある
 実施形態において、T A A 1はCD33であり、T A A 2はCD74である（又は逆
 も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD33であり、T A A 2はCD93
 である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD33であり、T A A
 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCLL-1
 であり、T A A 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A
 A 1はCLL-1であり、T A A 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形
 態において、T A A 1はCLL-1であり、T A A 2はCD93である（又は逆も同
 様）。ある実施形態において、T A A 1はCLL-1であり、T A A 2はCD99で
 ある（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD138であり、T A A
 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A A 1はCD13
 8であり、T A A 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、T A

10

20

30

40

50

50

2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD200であり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD200であり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD200であり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD200であり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はFCGR2Bであり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はFCGR2Bであり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はFCGR2Bであり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はFCGR2Bであり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD21であり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD21であり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD21であり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD21であり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD23であり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD23であり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD23であり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD23であり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD24であり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD24であり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD24であり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD24であり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD40Lであり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD40Lであり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD40Lであり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD40Lであり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD72であり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD72であり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD72であり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD72であり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79aであり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79aであり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79aであり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79aであり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79bであり、TAA 2はENPP1である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79bであり、TAA 2はCD74である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79bであり、TAA 2はCD93である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TAA 1はCD79bであり、TAA 2はCD99である（又は逆も同様）。

【0496】

MBMのある組合せにおいて、TAA 1及びTAA 2は同じTAAであり、これは、CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD

21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD79a、及びCD79bから選択される。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD19である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD20である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD22である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD123である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がBCMAである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD33である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCLL1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD138である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCS1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD38である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD133である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がFLT3である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD52である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がTNFRSF13Cである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がTNFRSF13Bである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCXCR4である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がPD-L1である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がLY9である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD200である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がFCGR2Bである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD21である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD23である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD24である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD40Lである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD72である。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD79aである。ある実施形態において、TAA 1及びTAA 2の両方がCD79bである。

10

20

30

40

50

【0497】

TAA ABMは、例えば、リガンドベース又は抗体ベースの部分を含有する。例えば、TAAとしてのBCMAの場合、ABMは、APRIL、BCMAリガンド、若しくはBCMAに結合するその部分、又は抗BCMA抗体又は若しくはその抗原結合フラグメントであり得る。TAAに結合するリガンド及び抗体は、当該技術分野において周知である。抗体ベースの部分の場合、抗TAA抗体又は抗原結合フラグメントは、例えば、表13又はセクション7.7（そのサブパートを含む）における他の箇所に記載される抗体のCDR配列を含有する。ある実施形態において、抗TAA抗体又はその抗原結合ドメインは、表13又はセクション7.7（そのサブパートを含む）における他の箇所に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を有する。

【0498】

【表 5 2】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
ALK	例えば、Mino-Kenudson <i>et al.</i> , 2010, Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 に記載される抗体
B7H3	MGA271 (Macrogenics)
BCMA	国際公開第 2012163805 号、国際公開第 200112812 号、又は国際公開第 2003062401 号に記載される任意の BCMA 抗体。
CAIX	抗体クローン 303123 (R&D Systems)
CD123	米国特許 8,852,551 号; 欧州特許第 2426148 号; 国際公開第 2014138819 号; 国際公開第 2016028896 号; 国際公開第 2014130635 号
CD171	Hong <i>et al.</i> , 2014, J Immunother 37(2):93-104.
CD19	国際公開第 2014031687 号; 国際公開第 2012079000 号; 国際公開第 2014153270 号; 米国特許第 7,741,465 号; イエスカルタ又はブリナツモマブの CD19 結合剤
CD20	リツキシマブ、オフアツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、GA101; 国際公開第 2014047231 号、国際公開第 2016081490 号、国際公開第 2017112762 号、国際公開第 2017112775 号、国際公開第 2018093821 号、米国特許第 9,657,102 号に記載される任意の CD20 抗体
CD21	ab75985 (Abcam); ab9492 (Abcam); 2G9 (ThermoFisher); HB5 (ThermoFisher); MAB4909 (R&D Systems)
CD22	Haso <i>et al.</i> , 2013, Blood, 121(7): 1165-1174; Wayne <i>et al.</i> , 2010, Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903; Kato <i>et al.</i> , 2013, Leuk Res 37(1):83-88; Creative BioMart (creativebiomart.net); MOM-18047-S(P).
CD23	米国特許第 7,008,623 号又は米国特許第 6,011,138 号に記載される任意の CD23 抗体; ルミリキシマブ(Biogen); ab16702 (Abcam); SP23 (ThermoFisher)

【 0 4 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
CD24	米国特許第 8,614,301 号に記載される任意の CD24 抗体; SN3 (ThermoFisher); SN3b (ThermoFisher); 2Q1282 (Santa Cruz Biotechnology); 3H1143 (Santa Cruz Biotechnology); ALB9 (Santa Cruz Biotechnology); MAB5248 (R&D Systems)
CD30	米国特許第 7090843 B1 号、又は欧州特許第 0805871 号に記載される任意の CD30 抗体
CD33	Bross <i>et al.</i> , 2001, Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (ゲムツズマブオゾガマイシン、hP67.6)、Caron <i>et al.</i> , 1992, Cancer Res 52(24):6761-6767 (リンツズマブ、HuM195)、Lapusan <i>et al.</i> , 2012, Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (AVE9633)、Aigner <i>et al.</i> , 2013, Leukemia 27(5): 1107-1115 (AMG330、CD33 BiTE)、Dutour <i>et al.</i> , 2012, Adv Hematol 2012:683065、又は Pizzitola <i>et al.</i> , 2014, Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62。
CD38	ダラツムマブ(例えば、Groen <i>et al.</i> , 2010, Blood 116(21):1261-1262 を参照; MOR202 (例えば、米国特許第 8,263,746 号を参照);又は米国特許第 8,362,211 号に記載される任意の CD38 抗体。
CD40L	米国特許第 9,228,018 号、米国特許出願公開第 2003/0099642 号、国際公開第 2013/056068 号、米国特許出願公開第 2003/0099642 号、国際公開第 2016/040571 号に記載される任意の CD40L 抗体; 24-31 (Biolegend); ab52750 (Abcam); ab47204 (Abcam); CDP7657 (UCB Pharma); ルブリズマブ(Biogen)
CD44v6	Casucci <i>et al.</i> , 2013, Blood 122(20):3461-3472.
CD52	アレムツズマブ(Genzyme); ANT1034 (Holgate <i>et al.</i> , 2015, PLOS ONE 10(9): e0138123 を参照; 国際公開第 2010/132659 号に記載される任意の CD52 抗体; 米国特許第 9708407 号に記載される任意の CD52 抗体; 国際公開第 2010/132659 号に記載される任意の CD52 抗体
ENPP1	YE1/19.1 (Biolegend); DCABH-11412 (Creative Diagnostics)
CD72	3F3 (Biolegend); Bu40 (ThermoFisher); H-7 (Santa Cruz Biotechnology); H-96 (Santa Cruz Biotechnology); G-5 (Santa Cruz Biotechnology); ab92509 (Abcam)
CD74	国際公開第 2012/104344 号に記載される任意の CD74 抗体; LN2 (Abcam); MAB35901 (R&D Systems)
CD79a	ab62650 (Abcam); ab79414 (Abcam); MAB69201 (R&D Systems); HM57 (Bio-Rad)
CD79b	国際公開第 2014/011521 号に記載される任意の CD79b 抗体; ab130422 (Abcam); ab134147 (Abcam); ポラツズマブ(Genentech)
CD93	273107 (Invitrogen); R139 (Invitrogen); MBS6008585 (MyBioSource); MBS838462 (MyBioSource); X-2 (Bio-Rad)
CD97	例えば、米国特許第 6,846,911 号に記載される抗体;de Groot <i>et al.</i> , 2009, J Immunol 183(6):4127-4134; R&D 製の抗体:MAB373

10

20

30

40

【 0 5 0 0 】

【表 5 4】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
CD99	国際公開第 2015/161267 号に記載される任意の CD99 抗体; O13 (Invitrogen); HO36-1.1 (Invitrogen); 12E7 (Novus Biologicals)
CD133	米国特許第 9,624,303 号、国際公開第 2016/154623 号、又は国際公開第 2011/089211 号に記載される任意の CD133 抗体; 5E3 (ThermoFisher); MAB11331 (R&D Systems); MAB4310 (Millipore Sigma)
CD138	国際公開第 2009/080829 号、国際公開第 2017/014679 号、又は米国特許第 9,289,509 号に記載される任意の CD138 抗体; nBT062 (Biotest AG); MI15、B-A38、SP152、DL-101 (ThermoFisher)
CD200	米国特許第 7,887,798 号に記載される任意の CD200 抗体; ab23552 (Abcam); Ox104 (ThermoFisher)
CEA	Chmielewski <i>et al.</i> , 2012, Gastroenterology 143(4):1095-1107.
CLDN6	国際公開第 2015069794 号; IMAB027、mAb、Ganymed Pharmaceuticals
CLL-1	PE-CLL1-hu Cat# 353604 (BioLegend); 及び PE-CLL1 (CLEC12A) Cat# 562566 (BD); 国際公開第 2014/051433 A1 号; 米国特許出願公開第 2016/0368994 A1 号; 米国特許出願公開第 2013/0295118 A1 号; 米国特許第 8,536,310 B2 号; Lu <i>et al.</i> , 2014, Angewandte Chemie International Edition 53(37):9841-9845; Leong <i>et al.</i> , 2017, Blood 129(5):609-618; 国際公開第 2016/014535 号; 国際公開第 2017/125897 号
CS1	エロツズマブ(BMS)、例えば、Tai <i>et al.</i> , 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai <i>et al.</i> , 2007, Blood. 110(5):1656-63 を参照。
CXCR4	米国特許第 7,138,496 号、同第 8,329,178 号、同第 8,450,464 号、同第 9,249,223 号、又は同第 9,260,527 号に記載される任意の CXCR4 抗体
EGFR	セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、又はマツズマブ
EGFRvIII	国際公開第 2012138475 号; 国際公開第 2014130657 号
EPCAM	MT110、EpCAM-CD3 二重特異性 Ab (例えば、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596 を参照); エドレコロマブ; 3622W94; ING-1; 又はアデカツムマブ(MT201)。
EphA2	Yu <i>et al.</i> , 2014, Mol Ther 22(1):102-111.
Ephrin B2	Abengozar <i>et al.</i> , 2012, Blood 119(19):4565-4576.
ERBB2 (Her2/neu)	トラスツズマブ又はペルツズマブ。
FAP	Ostermann <i>et al.</i> , 2008, Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (FAP5)、米国特許出願公開第 2009/0304718 号; シプロツズマブ(例えば、Hofheinz <i>et al.</i> , 2003, Oncology Research and Treatment 26(1):44-48 を参照); 及び Tran <i>et al.</i> , 2013, J Exp Med 210(6):1125-1135。
FCGR2B	米国特許第 8,802,089 号又は国際公開第 2017/103895 号に記載される任意の FCGR2B 抗体; ab45143 (Abcam); AT130-2 (ThermoFisher); 2E10 (Millipore Sigma)

【 0 5 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
FLT3	国際公開第 2011076922 号、米国特許第 5777084 号、欧州特許第 0754230 号、又は米国特許出願公開第 20090297529 号に記載される任意の FLT3 抗体。
葉酸受容体 α	IMGN853、又は米国特許出願公開第 20120009181 号；米国特許第 4851332 号、LK26；米国特許第 5952484 号に記載される任意の葉酸受容体 α 抗体。
葉酸受容体 β	例えば、米国特許出願公開第 20100297138 号；国際公開第 2007/067992 号に記載される抗体
GD2	Mujoo <i>et al.</i> , Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung <i>et al.</i> , Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985); Cheung <i>et al.</i> , J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987); Cheung <i>et al.</i> , J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998); Handgretinger <i>et al.</i> , Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992); mAb 14.18、14G2a、ch14.18、hu14.18、3F8、hu3F8、3G6、8B6、60C3、10B8、ME36.1、又は 8H9 (例えば、国際公開第 2012033885 号、国際公開第 2013040371 号、国際公開第 2013192294 号、国際公開第 2013061273 号、国際公開第 2013123061 号、国際公開第 2013074916 号、及び国際公開第 201385552 号を参照)。 米国特許出願公開第 20100150910 号又は PCT 公開番号国際公開第 2011160119 号に記載される任意の GD2 抗体。
GD3	米国特許第 7253263 号；米国特許第 8,207,308 号；米国特許出願公開第 20120276046 号；欧州特許第 1013761 号；国際公開第 2005035577 号；又は米国特許第 6437098 号に記載される任意の GD3 抗体。
GloboH	VK9; Kudryashov <i>et al.</i> , 1998, Glycoconj J.15(3):243-9; Lou <i>et al.</i> , 2014, Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487; MBr1; Bremer <i>et al.</i> , 1984, J Biol Chem 259:14773-14777.
gp100	HMB45、NK1betaB、又は国際公開第 2013165940 号、又は米国特許出願公開第 20130295007 号に記載される任意の抗 gp100 抗体
GPRC5D	R&Dsystems: FAB6300A; Lifespan Biosciences: LS-A4180
HMWMAA	例えば、Kmieciak <i>et al.</i> , 2014, Oncoimmunology 3(1):e27185 (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); 米国特許第 6528481 号；国際公開第 2010033866 号；米国特許出願公開第 20140004124 号に記載される抗体
IGF-I 受容体	米国特許第 8344112 B2 号；欧州特許第 2322550 A1 号；国際公開第 2006/138315 号、又は PCT/US2006/022995 号に記載される任意の IGF-I 受容体抗体。
IL-11Ra	Abcam (cat# ab55262)又は Novus Biologicals (cat# EPR5446)
IL-13Ra2	国際公開第 2008/146911 号、国際公開第 2004087758 号、又は国際公開第 2004087758 号に記載される任意の IL-13Ra2 抗体
KIT	米国特許第 7915391 号、米国特許出願公開第 20120288506 号に記載される任意の KIT 抗体
KLRG2	ab121563 (Abcam); B-12 又は sc-514346 (Santa Cruz); HPA018199 (Sigma Aldrich)

【0502】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
LewisY	Kelly <i>et al.</i> , Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal <i>et al.</i> , Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv)
LMP2	米国特許第 7,410,640 号又は米国特許出願公開第 2005/0129701 号に記載される任意の LMP2 抗体
LRP6	国際公開第 2009064944 号、国際公開第 2009056634 号、国際公開第 2011119661 号、国際公開第 2011138392 号、国際公開第 2011138391 号、国際公開第 2013067355 号、国際公開第 2014029752 号、国際公開第 2017093478 号に記載される任意の LRP6 抗体
メソテリン	米国特許出願公開第 20110262448 号、米国特許出願公開第 2012/0107933 号又は米国特許第 9,719,996 号に記載される任意のメソテリン抗体
MUC1	SAR566658
NCAM	2-2B: MAB5324 (EMD Millipore)
NY-BR-1	例えば, Jager <i>et al.</i> , 2007, Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 に記載される抗体
α-アセチル-GD2	8B6
PDGFR-β	Abcam ab32570
PD-L1	米国特許出願公開第 2015/0203580 号、米国特許出願公開第 2017/0058033 号、米国特許出願公開第 2017/0204184 号、米国特許第 8,741,295 号、米国特許第 9,789,183 号、又は米国特許第 9,637,546 号に記載される任意の PD-L1 抗体
LY9	HLy9.25 (例えば, Lifespan Biosciences, Inc. cat. no. LS-C112605); MAB1898 (R&D Systems)
PLAC1	例えば, Ghods <i>et al.</i> , 2013, Biotechnol Appl Biochem doi:10.1002/bab.1177 に記載される抗体
ポリシアル酸	例えば, Nagae <i>et al.</i> , 2013, J Biol Chem 288(47):33784-33796 に記載される抗体
PRSS21	米国特許第 8,080,650 号に記載される任意の PRSS21 抗体。
PSCA	Morgenroth <i>et al.</i> , Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi <i>et al.</i> , J of Oncology 2013(2013), article ID 839831 (scFv C5-II); 又は米国特許出願公開第 20090311181 号に記載される任意の PSCA 抗体。
PSMA	Parker <i>et al.</i> , Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013)、米国特許出願公開第 20110268656 (J591 ScFv); Frigerio <i>et al.</i> , European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); 国際公開第 2006125481 号(mAbs 3/A12、3/E7 及び 3/F11)又は一本鎖抗体フラグメント(scFv A5 及び D7)。
ROR1	Hudecek <i>et al.</i> , Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); 又は国際公開第 2011159847 号若しくは米国特許出願公開第 20130101607 号に記載される任意の ROR1 抗体。

【0503】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 13 例示的な抗腫瘍関連抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
SSEA-4	MC813 (Cell Signaling)
TAG72	Hombach <i>et al.</i> , Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997) 又は Abcam ab691.
TEM1/ CD248	例えば, Marty <i>et al.</i> , 2006, Cancer Lett 235(2):298-308; Zhao <i>et al.</i> , 2011, J Immunol Methods 363(2):221-232 に記載される抗体
Tn	Brooks <i>et al.</i> , PNAS 107(22):10056-10061 (2010); Stone <i>et al.</i> , OncoImmunology 1(6):863-873(2012); 米国特許第 8,440,798 号に記載される任意の Tn 抗体
TNFRSF13 C	国際公開第 2010/007082 号、米国特許第 9,382,326 号に記載される任意の TNFRSF13C 抗体
TNFRSF13 B	国際公開第 2004/011611 号に記載される任意の TNFRSF13B 抗体; LS-C89973 (Lifespan Biosciences, Inc.) M02952-1 (Boster Biological Technology); MAB1041、MAB1741、及び MAB174 (R&D Systems)
TSHR	例えば, Marty <i>et al.</i> , 2006, Cancer Lett 235(2):298-308; Zhao <i>et al.</i> , 2011, J Immunol Methods 363(2):221-232 に記載される抗体
チロシ ナーゼ	米国特許第 5843674 号又は米国特許出願公開第 19950504048 号に記載される任意のチロシナーゼ抗体。
VEGFR2	Chinnasamy <i>et al.</i> , J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010).

10

20

【0504】

7. 7. 1. B C M A

特定の態様において、本開示は、A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する、M B M 及び M B M の組合せを提供する。B C M A は、B 細胞系統の細胞で発現する腫瘍壊死ファミリー受容体 (T N F R) のメンバーである。B C M A 発現は、形質細胞、形質芽球及び活性化 B 細胞とメモリー B 細胞の亜集団を含む、長寿命形質細胞の運命をたどる最終分化 B 細胞で最も高い。B C M A は、長期体液性免疫を維持するために形質細胞の生存を仲介することに関与する。B C M A の発現は、最近、多くの癌、自己免疫疾患及び感染症に関連付けられている。B C M A の発現が増加している癌としては、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、様々な白血病、膠芽腫などのいくつかの血液癌が挙げられる。

30

【0505】

B C M A に結合する A B M を含む M B M は、例えば、抗 B C M A 抗体又はその抗原結合ドメインを含み得る。抗 B C M A 抗体又はその抗原結合ドメインは、例えば、表 1 4 A ~ 1 4 G (まとめて、「表 1 4」) に記載される C D R、V H、V L、又は s c F V 配列を含み得る。

40

【0506】

50

【表 5 8】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGTHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	333
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIK	334
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGTHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGSGGRASGGGSDIQLT QSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQ GTKVEIK	335
BCMA-2	VH	QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGL GWVSGISRSAGENTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDT AVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTITVTVSS	336
	VL	DIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLI YGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPS WTFGQGTKLEIK	337
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGL GWVSGISRSAGENTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDT AVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTITVTVSSASGGGSGGRASGGG GSDIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYH SPSWTFGQGTKLEIK	338
BCMA-3	VH	QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDT ALYYCSVHSFLAYWGQGTITVTVSS	339
	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QALQTPYTFGQGTKVEIK	340
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDT ALYYCSVHSFLAYWGQGTITVTVSSASGGGSGGRASGGGSDIVM TQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQ TPYTFGQGTKVEIK	341
BCMA-4	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGTHMSWVRRAPGKGL WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	342
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQ PPQLLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QNIQFPSPFGGGTKLEIK	343

【0507】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGTHMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRPEDTAIY YCSAHGGESDVWGQGTITVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQ TPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIY EVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAAYYCMQNIQFPS FGGGTKLEIK	344
BCMA-5	VH	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLE WMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSED AVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMTVSS	345
	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQ SPQLLIYLGSKRASGVDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCM QALQTPYTFGQGTKEIK	346
	scFv	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLE WMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSED AVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQK GQSPQLLIYLGSKRASGVDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYY CMQALQTPYTFGQGTKEIK	347
BCMA-6	VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLE WVSVISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTMTVSS	348
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLI YGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRA SFGQGTKEIK	349
	scFv	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLE WVSVISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTMTVSSASGGGGSGGRASGG GGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPK LLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYK RASFGQGTKEIK	350
BCMA-7	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSNYGITWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARGPYYYMDVWGKGTMTVSS	351
	VL	EIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCM QGRQFPYSFGQGTKEIK	352
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSNYGITWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARGPYYYMDVWGKGTMTVSSASGGGGSGGRASGGG SEIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYC MQGRQFPYSFGQGTKEIK	353

【0508】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-8	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	354
	VL	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYGGSSLT FGGGTKVEIK	355
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLT QSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYGGSSLTFGGG TKVEIK	356
BCMA-9	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	357
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLI MYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLLEPEDFAVYYCQYGSSS WTFGQGTKVEIK	358
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMT QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLIMYGA SIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLLEPEDFAVYYCQYGSSSWTFGQ GTKVEIK	359
BCMA-10	VH	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	360
	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLI LIYDASNRAIGIPDRFSGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSS PPWTFGQGTKVEIK	361
	scFv	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLT QSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPDRFSGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSSPPWTF GQGTKVEIK	362
BCMA-11	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSGSTIYYADSVKGRFTISRDNRAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARESGDGMVDWGQGTITVTVSS	363
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTLAF GQGTKVDIK	364

【0 5 0 9】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDIYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARESGDGMVDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYTLAFGQ GTKVDIK	365
BCMA-12	VH	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDIYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARSTMVREDYWGQGLTVTVSS	366
	VL	DIVLTQSPSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPQGS PRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHWPGTFGQGTKLEIK	367
	scFv	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDIYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARSTMVREDYWGQGLTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVL TQSPSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPQGS PRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHWPGTFGQGTKLEIK	368
BCMA-13	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	369
	VL	DIRLTQSPSPLSASVGDRTITCQASEDINKFLNWHQTPGKAPKLLI YDASTLTQGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYCQYESLPL TFGGGTKVEIK	370
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLT QSPSPLSASVGDRTITCQASEDINKFLNWHQTPGKAPKLLIYDAS TLQTVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYCQYESLPLTFGG GTKVEIK	371
BCMA-14	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSS	357
	VL	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCQQYNDWL PVTFGQGTKVEIK	372
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNGHMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTITVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLT QSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFG QGTKVEIK	373

【0510】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS ¹ NHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN ² SRNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGT ³ TVTVSS	333
	VL	EIVLTQSPGTL ¹ SLSPGERATL ² SCRASQSIGSSSLAWYQ ³ QKPGQAPRLL MYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ ⁴ QYAGSP PFTFGQGTKVEIK	374
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS ¹ NHGMSWVRRAPGKGL EWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDN ² SRNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGT ³ TVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLT QSPGTL ⁴ SLSPGERATL ⁵ SCRASQSIGSSSLAWYQ ⁶ QKPGQAPRLLMYGA SSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ ⁷ QYAGSPPTFG QGTKVEIK	375
BCMA-16	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS ¹ SYWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAA ² DTAVY YCARHWQEWPD ³ AFDIWGQGTMTVTVSS	376
	VL	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMN ¹ WYQ ² QKPGEAPLFII QSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYFCLQHDN ³ FPLT FGQGTKLEIK	377
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS ¹ SYWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAA ² DTAVY YCARHWQEWPD ³ AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSETT LTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMN ⁴ WYQ ⁵ QKPGEAPLFIIQS ATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYFCLQHDN ⁶ FPLTFG QGTKLEIK	378
BCMA-17	VH	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKAL EWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVL ¹ RMTNMDPADTA TYYCARSGAGGTSATAFDIWGP ² GTMTVTVSS	379
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSL MYAANKSQSGVPSRFRSGSASGTDFTLTIS ¹ SLQPEDFATYYCQHYYRF PYSFGQGTKLEIK	380
	scFv	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALE W ¹ LARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVL ² RMTNMDPADTAT YYCARSGAGGTSATAFDIWGP ³ GTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMY AANKSQSGVPSRFRSGSASGTDFTLTIS ⁴ SLQPEDFATYYCQHYYRFPYS FGQGTKLEIK	381
BCMA-18	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN ¹ AKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKTIAAVYAFDIWGQGT ² TVTVSS	382
	VL	EIVLTQSP ¹ LSLPVTPEEPASISCRSSQSL ² LHNSGYN ³ LDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGV ⁴ PD ⁵ RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALQTPYTFGQGTKLEIK	383

【0 5 1 1】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKTIAAVYAFDIWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGNSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PYTFGQGTKLEIK	384
BCMA-19	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLRGAFDIWGQGTMTVTVSS	385
	VL	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVI RDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDS SEHVVFSGGKLTTL	386
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLRGAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQ SPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVR PSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSSEHVVF GGGKLTTL	387
BCMA-20	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGTYVTSHYIHVRRAPGQGL EWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSED TAMYYCAREGSGSGWYFDWGRGTLTVTVSS	388
	VL	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVLI SRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDT TVVFGGKLTTL	389
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGTYVTSHYIHVRRAPGQGL EWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSED TAMYYCAREGSGSGWYFDWGRGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVLI SRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDT TVVFGGKLTTL	390
BCMA-21	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL EWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMTVTVSS	391
	VL	DIVMTQSPSSVSASVGDRIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLL IYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAP FTFGPGTKVDIK	392
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL EWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQSPSSVSASVGDRIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLI YAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAP FTFGPGTKVDIK	393

【 0 5 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

表 14A BCMA 結合剤 - 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-22	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMTVTVSS	394
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLV LYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYC SSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	395
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMTVTVSSGGG SGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQK PGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAE DEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	396
BCMA-23	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWRQSPSRGL EWLGRITYYRSKWYSFYAISLKSRIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTA VYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTMTVTVSS	397
	VL	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVI YGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSG HLLFGTGTKVTVL	398
	ScFv	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWRQSPSRGL EWLGRITYYRSKWYSFYAISLKSRIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTA VYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTMTVTVSSGGDGGGGGGGGG SSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVI YGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSG HLLFGTGTKVTVL	399
BCMA-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVEGSGSLDYWGQGTMTVTVSS	400
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRL LISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSF NGSSLFTFGQGTREIK	401
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVEGSGSLDYWGQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVM TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRL LISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYG SSFNGLSFTFGQGTREIK	402
	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMWVRQAPGKGLE WVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRDEDTAV YYCVTRAGSEASDIWGQGTMTVTVSS	403

【0513】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-25	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNLAWYQQKPGQAPRLLI YDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGL TFGGGTKLEIK	404
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMWVRQAPGKGLE WVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNKNTLFLQMSSLRDEDTAV YYCVTRAGSEASDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGG TKLEIK	405
BCMA-26	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAI YYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMTVTVSS	406
	VL	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTREIK	407
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAI YYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQY HSSPSWTFGQGTREIK	408
BCMA-27	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNTLKAEDTA VYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMTVTVSS	409
	VL	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTFLAWYQQKPGQAPRL IYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRLEPEDFAVYYCQQYHSSPS WTFGQGTKVEIK	410
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNTLKAEDTA VYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGG GGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTFLAWYQQKPGQAP RLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRLEPEDFAVYYCQQYH SSPSWTFGQGTKVEIK	411
BCMA-28	VH	EVQLVETGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGISYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCARVGKAVPDVWGQGTMTVTVSS	412
	VL	DIVMTQTPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPY SFGQGTREIK	413

【 0 5 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIV MTQTPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQKPKGAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPYSPG QGTRLEIK	414
BCMA-29	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPKGKGL EWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNNAKNTVFLQMNSLRTE TAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLTVTVSS	415
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRL IYGASQRATGIPDRFSGRSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSP WTFGQGTKVEIK	416
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPKGKGL EWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNNAKNTVFLQMNSLRTE TAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAP RLLIYGASQRATGIPDRFSGRSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYE SSPSWTFGQGTKVEIK	417
BCMA-30	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVVRDGMVWGQGTITVTVSS	418
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSP PRFTFGPGTKVDIK	419
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVVRDGMVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLIYG ASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSPPRFT FGPGTKVDIK	420
BCMA-31	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKIPQTGTFDYWGQGLTVTVSS	421
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSP WTFGQGTREIK	422
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKIPQTGTFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVL TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTF GQGTREIK	423

【0 5 1 5】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
BCMA-32	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTG VYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGMVTVSS	424
	VL	EIVMTQSPGTLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSL LISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAIIRLEPEDSAVYYCQHYDSS PSWTFGQGTKVEIK	425
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTG VYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPGTLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPG QAPSLGISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAIIRLEPEDSAVYYCQ HYDSSPSWTFGQGTKVEIK	426
BCMA-33	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKALVGATGAFDIWGQGLTVTVSS	427
	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLL IYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTS PMYTFGQGTKVEIK	428
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKALVGATGAFDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEI VLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLI YGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTS MYTFGQGTKVEIK	429
BCMA-34	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLWFGEGFDPWGQGLTVTVSS	430
	VL	DIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALQTPLTFGGGKVDIK	431
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVLWFGEGFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLT QSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT PLTFGGGKVDIK	432
BCMA-35	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVGYSGGYRDYYGMDVWGQGTITVTVSS	433
	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSP PKFTFGPGTKLEIK	434

【 0 5 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKVG YDSSGYRDYYGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSSSYLA WYQQKPG QAPRL LIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQH YGNSPPKFTFGPGTKLEIK	435
BCMA-36	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGT TVTVSS	436
	VL	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRL LIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGS PRLTFGGG TKVDIK	437
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGS SEIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRL LIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGS PRLTFGGG TKVDIK	438
BCMA-37	VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGF KWMWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDT ATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGT LTVSA	439
	VL	DVVMVTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPK LLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHY STPWTFGGG TKLDIK	440
	scFv	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGF KWMWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDT ATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGT LTVSAGGGSGGGGS GSDVVMVTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQS PKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQ HYSTPWTFGGG TKLDIK	441
BCMA-38	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTA TYFCALDYSYAMDYWGQGT SVTVSS	442
	VL	DIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSVGAHLIHWYQQKPGQPP KLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDAIYSCLQSRI FPRTFGGG TKLEIK	443

【 0 5 1 7 】

10

20

30

40

【表 6 9】

表 14A BCMA 結合剤 – 可変ドメイン及び scFv 配列			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTA TYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGIQLV QSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCAL DYSYAMDYWGQGTSTVTVSS	444
BCMA-39	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTAS YFCSNDYLYSLDFWGQGTALTIVSS	445
	VL	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK	446
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTAS YFCSNDYLYSLDFWGQGTALTIVSSGGGGSGGGSGGGSGDIVLTQS PPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFG GGTKLEIK	447
BCMA-40	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTAT FFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	448
	VL	DIVLTQSPPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPP TLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK	446
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLK WMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTAT FFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGDIVLTQS PPSLAMS LGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLA SNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFG GGTKLEIK	449

【0 5 1 8】

【表 7 0】

表 14B BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511

【0 5 1 9】

【表 7 1】

表 14B						
BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512
BCMA-3	RSSQSLHLSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514
BCMA-5	RSSQSLHLSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPPT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLHLSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSSEHVV	527

【 0 5 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

表 14B						
BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLSQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHLL	531
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLSQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539
BCMA-34	RSSQSLHSHNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNSPPKFT	541

【 0 5 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 14B BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

10

【 0 5 2 2 】

20

30

40

50

【表 7 4】

表 14C						
BCMA 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-1	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-2	SQSISSSF	547	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-3	SQSLHNSGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-4	SQSLLRNDGKTP	549	EVS	580	NIQFP	593
BCMA-5	SQSLHNSGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-6	SQSISSY	546	GAS	578	SYKRA	594
BCMA-7	SQSLLYSNGYNY	550	LGS	579	GRQFPY	595
BCMA-8	SQSVSSN	551	GAS	578	YGSSL	596
BCMA-9	SQSVSSK	552	GAS	578	YGSSSW	597
BCMA-10	SQSVGSTN	553	DAS	281	YGSSPPW	598
BCMA-11	SQSISSY	546	AAS	577	SYTL	599
BCMA-12	SESLVHNSGKTY	554	EVS	580	GTHWPG	600
BCMA-13	SEDINKF	555	DAS	281	YESLPL	601
BCMA-14	SQSVGSN	556	GAS	578	YNDWLPV	602
BCMA-15	SQSIGSSS	557	GAS	578	YAGSPPF	603
BCMA-16	SQDIDDA	558	SAT	581	HDNFPL	604
BCMA-17	SQDIYNN	559	AAN	582	YYRFPY	605
BCMA-18	SQSLHNSGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-19	NNIGTKS	560	DDS	583	WDSSEHV	606
BCMA-20	DGLSKKY	561	RDK	584	WDDTTV	607

10

20

30

【0 5 2 3】

40

50

【表 7 5】

表 14C						
BCMA 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-21	SQGIRNW	562	AAS	577	YNSAPF	608
BCMA-22	NNIGSKS	563	GKN	585	RDSSGDHLR	609
BCMA-23	DSLGNYY	564	GTN	277	RDSSGHHL	610
BCMA-24	SQSVSSAY	565	GAS	578	YGSSFNGSSLF	611
BCMA-25	SQSVSNS	566	DAS	281	FGTSSGL	612
BCMA-26	SQSVSSSF	567	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-27	SQSVSTTF	568	GSS	586	YHSSPSW	591
BCMA-28	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-29	TQSIGSSF	569	GAS	578	YESSPSW	613
BCMA-30	SQSVSSSY	570	GAS	578	YGSPPRF	614
BCMA-31	SQSVSSSY	570	GAS	578	YGSSPSW	615
BCMA-32	SQRVASNY	571	GAS	578	YDSSPSW	616
BCMA-33	SQSLSSNF	572	GAS	578	YGTSPMY	617
BCMA-34	SQSLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPL	618
BCMA-35	SQSVSSSY	570	GTS	587	YGNSPPKF	619
BCMA-36	SQSVASSF	573	GAS	578	YGGSPRL	620
BCMA-37	SQDVNTA	574	SAS	588	HYSTPW	621
BCMA-38	SESVSVIGAHL	575	LAS	589	SRIFPR	622
BCMA-39	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623
BCMA-40	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623

10

20

30

【0 5 2 4】

40

50

【表 7 6】

表 14D						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512
BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515
BCMA-7	RSSQSLLYNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523

【0 5 2 5】

10

20

30

40

50

【表 7 7】

表 14D						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPFFT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLHSHNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSDEHVV	527
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLSQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHLL	531
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNGSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVSNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539

【0 5 2 6】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表 14D						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
BCMA-34	RSSQSLHLSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNPPKFT	541
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

10

20

【0 5 2 7】

【表 7 9】

表 14E						
BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
抗体	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-1	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	NYAMS	1073	GISRSGENTYYADS VKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADS VKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	NFGIN	1074	WINPKNNNTNYAQ KFQG	751	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	SDAMT	1075	VISGSGGTTYADS VKG	752	LDSSGYYYARGPRY	725

30

40

【0 5 2 8】

50

【表 8 0】

表 14E BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
抗体	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-7	NYGIT	1076	WISAYNGNTNYAQ KFQG	753	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-10	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSV KG	643	ESGDGMDV	727
BCMA-12	DYYMS	628	YISSSGNTIYYADSV KG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-14	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASV KG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	SSYYYW G	625	SIYYSGSAYYNPSL KS	640	HWQEWPAFDI	657
BCMA-17	TSGMCV S	626	RIDWDEDKFYSTSL KT	641	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	SYSMN	627	SISSSSYIYYADSV KG	642	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSV KG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	SHYIH	629	MINPSGGVTAYSQT LQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	SGGYY WS	630	YIYYSGSTYYNPSL KS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	SYAIS	631	GIPIFGTANYAQKF QG	646	RGGYQLLRWDVGLLR SAFDI	663

【0 5 2 9】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

表 14E BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
抗体	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-23	SNSAAWN	632	RTYYRSKWYSFYAI SLKS	647	SSPEGLFLYWFD	664
BCMA-24	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	RYPMS	634	GISDSGVSTYYADS AKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADS VKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	DYAMH	635	SINWKGNLAYGDS VKG	651	HQGVAYYNYAMD	669
BCMA-30	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	VVRDGM	670
BCMA-31	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	ALVGATGA	673
BCMA-34	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	VGYDSSGYRDYYGM DV	675
BCMA-36	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADS VKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	NFGMN	636	WINTYTGESYFADD FKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	DYSIN	637	WINTETREPAYAYD FRG	653	DYSYAMDY	678

【0530】

10

20

30

40

50

【表 8 2】

表 14E BCMA 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
抗体	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-39	HYSMN	638	RINTESGVPIYADDF KG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	HYSMN	638	RINTETGEPLYADD FKG	655	DYLYSCDY	680

10

【0 5 3 1】

【表 8 3】

表 14F BCMA 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-1	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNY	682	SRSGEN	702	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNF	684	NPKNNN	704	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	GFTFSSD	685	SGSGGT	705	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	GYTFSNY	686	SAYNGN	706	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-11	GFTFSDY	687	SSSGST	707	ESGDGMDV	727
BCMA-12	GFTFSDY	687	SSSGNT	708	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-14	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSSY	688	YYSGS	709	HWQEWPAFDI	657

20

30

40

【0 5 3 2】

50

【表 8 4】

表 14F						
BCMA 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-17	GFSLRTSG M	689	DWDED	710	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSY	690	SSSSSY	711	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	GFTFSDY	687	SSSGST	707	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSH	691	NPSGGV	712	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGGY	692	YYSGS	709	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSY	693	IPIFGT	713	RGGYQLLRWDVGLLR SAFDI	663
BCMA-23	GDSVSSNS A	694	YYRSKWY	714	SSPEGLFLYWFDV	664
BCMA-24	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRY	695	SDSGVS	716	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDY	683	NWKGNS	717	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VVRDGMDV	670
BCMA-31	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	GFSFSSY	696	SGSGGS	715	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VGYDSSGYRDYYGMD V	675
BCMA-36	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNF	697	NTYTGE	718	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDY	698	NTETRE	719	DYSYAMDY	678

【 0 5 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

表 14F						
BCMA 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-39	GYTFRHY	699	NTESGV	720	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHY	700	NTETGE	721	DYLYSCDY	680

10

【 0 5 3 4】

【表 8 6】

表 14G						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-1	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNYA MS	730	GISRSGENTYYA DSVKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDYA MH	731	GISWNSGSIGYA DSVKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNFGI N	732	WINPKNNNTNY AQKFQG	751	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	GFTFSSDA MT	733	VISGSGGTTYA DSVKG	752	LDSSGYYYARGPR Y	725
BCMA-7	GYTFSNYG IT	734	WISAYNGNTNY AQKFQG	753	GPYYYMDV	726
BCMA-8	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	GFTFSDYY MS	735	YISSSGSTIYYAD SVKG	643	ESGDGMDV	727

20

30

40

【 0 5 3 5】

50

【表 8 7】

表 14G						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-12	GFTFSDYY MS	735	YISSSGNTIYYA DSVKG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-14	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNHG MS	729	GIVYSGSTYYAA SVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSYY YWG	736	SIYYSGSAYNP SLKS	640	HWQEWPAFDI	657
BCMA-17	GFSLRTSG MCVS	737	RIDWDEDKFYST SLKT	641	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSYS MN	738	SISSSSYIYYAD SVKG	642	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	GFTFSDYY MS	735	YISSSGSTIYYAD SVKG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSHY IH	739	MINPSGGVTAYS QTLQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGG YYWS	740	YIYYSGSTYYNP SLKS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSYAI S	741	GIPIFGTANYAQ KFQG	646	RGGYQLLRWDVG LLRSAFDI	663
BCMA-23	GDSVSSNS AAWN	742	RTYYRSKWYSF YAISLKS	647	SSPEGLFLYWFDI	664
BCMA-24	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRYP MS	744	GISDSGVSTYYA DSAKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	ATYKRELRYYYG MDV	667
BCMA-27	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	ATYKRELRYYYG MDV	667

【 0 5 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

表 14G						
BCMA 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
BCMA-28	GFTFDDYA MH	731	GISWNSGSIGYA DSVKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDYA MH	731	SINWKGNLAY GDSVKG	651	HQGVAYYNYAMD V	669
BCMA-30	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	VVRDGM DV	670
BCMA-31	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	ANYKRELRYYYG MDV	672
BCMA-33	GFSFSSYA MS	745	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	VGYDSSGYRDYY GMDV	675
BCMA-36	GFTFSSYA MS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNFG MN	746	WINTYTGESYFA DDFKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDYSI N	747	WINTETREPAYA YDFRG	653	DYSYAMDY	678
BCMA-39	GYTFRHYS MN	748	RINTESGVPIYA DDFKG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHYS MN	749	RINTETGEPLYA DDFKG	655	DYLYSCDY	680

【0537】

ある実施形態において、BCMA ABM（例えば、ABM2又はABM5）は、BCMA-1のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-2のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-3のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-4のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-5のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-6のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-7のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-8のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-9のCDR配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、BCMA-10のCDR配列を含む。ある実施形態において、B

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

10

20

30

【0538】

ある実施形態において、CDRは、表14B及び14Eに記載されるKabab番号付けによって規定される。他の実施形態において、CDRは、表14C及び14Fに記載されるChothia番号付けによって規定される。さらに他の実施形態において、CDRは、表14D及び14Gに記載されるKabab及びChothia番号付けの組合せによって規定される。

【0539】

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

【0540】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-2の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-3の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-4の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-5の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-6の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-7の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14Aに記載されるBCMA-8の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表14

40

50

Aに記載されるBCMA-9の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-10の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-11の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-12の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-13の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-14の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-15の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-16の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-17の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-18の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-19の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-20の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-21の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA-ABMは、表14Aに記載されるBCMA-22の重鎖及び軽鎖可変配列を含む。

10

【0541】

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

20

30

40

【0542】

表15A-1~15P(まとめて「表15」)は、BCMA-ABM(例えば、ABM2又はABM5)に含まれ得るさらなる例示的なBCMA結合配列の配列を列挙する。

【0543】

50

【表 8 9】

表 15A-1 AB1/AB2 ファミリー軽鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
C1 (AB1/AB2 コンセンサス -Kabat)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT (X = S 又は T)	1078
C2 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX ₁ X ₂ PX ₃ T (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1079
C3 (AB1/AB2 コンセンサス - Chothia)	SQSISSY	546	AAS	577	SYSXPL (X = S 又は T)	1080
C4 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Chothia)	SQSISSY	546	AAS	577	SYX ₁ X ₂ PX ₃ (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1081
C5 (AB1/AB2 コンセンサス - IMGT)	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSXPLT (X = S 又は T)	1078
C6 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- IMGT)	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYX ₁ X ₂ PX ₃ T (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1079
C7 (AB1/AB2 コンセンサス - Kabat + Chothia)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT (X = S 又は T)	1078
C8 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat + Chothia)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX ₁ X ₂ PX ₃ T (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1079
C9 (AB1/AB2 コンセンサス - Kabat + IMGT)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSXPLT (X = S 又は T)	1078

【 0 5 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 9 0】

表 15A-1 AB1/AB2 ファミリー軽鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
C10 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat + IMGT)	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYX ₁ X ₂ PX ₃ T (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1079
C11 (AB1/AB2 コンセンサス - Chothia + IMGT)	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSXPLT (X = S 又は T)	1078
C12 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Chothia + IMGT)	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYX ₁ X ₂ PX ₃ T (X ₁ = S、G、D、Y、又は A; X ₂ = S、T、又は A; X ₃ = P 又は L)	1079

10

20

【 0 5 4 5】

【表 9 1】

表 15A-2 AB1/AB2 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C1 (AB1/AB2 コンセンサス - Kabat)	SYAMS	633	AISX ₁ SGGX ₂ X ₃ X ₄ YADSVKG (X ₁ = G 又は E; X ₂ = S 又は R; X ₃ = T 又は A; X ₄ = Y 又は A)	1083	REWWYDDWYLDY	1092
C2 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat)	SYAMS	633	AISX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ YADSVK G (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、E、 H、R、又は A; X ₄ = S、R、V、 T、Y; X ₅ = T、A、E、H、又は R; X ₆ = Y、 A、又は S)	1084	REWWYDDWYLDY	1092
C3 (AB1/AB2 コンセンサス - Chothia)	GFTFSSY	690	SX ₁ SGGX ₂ (X ₁ = G 又は E; X ₂ = S 又は R)	1085	REWWYDDWYLDY	1092

30

40

【 0 5 4 6】

50

【表 9 2】

表 15A-2 AB1/AB2 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C4 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Chothia)	GFTFSSY	690	SX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、E、 H、R、又は A; X ₄ = S、R、V、 T、Y)	1086	REWWYDDWYLDY	1092
C5 (AB1/AB2 コンセンサス - IMGT)	GFTFSSYA	1082	ISX ₁ SGGX ₂ X ₃ (X ₁ = G 又は E; X ₂ = S 又は R; X ₃ = T 又は A)	1087	ARREWYDDWYLDY	1093
C6 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- IMGT)	GFTFSSYA	1082	ISX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ X ₅ (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、E、 H、R、又は A; X ₄ = S、R、V、 T、Y; X ₅ = T、A、E、H、又は R)	1088	ARREWYDDWYLDY	1093
C7 (AB1/AB2 コンセンサス - Kabat + Chothia)	GFTFSSYA MS	743	AISX ₁ SGGX ₂ X ₃ X ₄ YADSVKG (X ₁ = G 又は E; X ₂ = S 又は R; X ₃ = T 又は A; X ₄ = Y 又は A)	1083	REWWYDDWYLDY	1092
C8 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat + Chothia)	GFTFSSYA MS	743	AISX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ YADSVK G (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、E、 H、R、又は A; X ₄ = S、R、V、 T、Y; X ₅ = T、A、E、H、又は R; X ₆ = Y、 A、又は S)	1084	REWWYDDWYLDY	1092
C9 (AB1/AB2 コンセンサス - Kabat + IMGT)	GFTFSSYA MS	743	AISX ₁ SGGX ₂ X ₃ X ₄ YADSVKG (X ₁ = G 又は E; X ₂ = S 又は R; X ₃ = T 又は A; X ₄ = Y 又は A)	1083	ARREWYDDWYLDY	1093

【0 5 4 7】

10

20

30

40

50

【表 9 3】

表 15A-2 AB1/AB2 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C10 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Kabat + IMGT)	GFTFSSYA MS	743	AISX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ YADSVK G (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、 E、H、R、又は A; X ₄ = S、R、 V、T、Y; X ₅ = T、A、E、H、又は R; X ₆ = Y、 A、又は S)	1089	ARREWYDDWYL DY	1093
C11 (AB1/AB2 コンセンサス - Chothia + IMGT)	GFTFSSYA	1082	ISX ₁ SGGX ₂ X ₃ (X ₁ = G 又は E、X ₂ = S 又は R; X ₃ = T 又は A)	1090	ARREWYDDWYL DY	1093
C12 (AB1/AB2 ファミリー コンセンサス- Chothia + IMGT)	GFTFSSYA	1082	ISX ₁ X ₂ GX ₃ X ₄ X ₅ (X ₁ = G、E、又は A; X ₂ = S、 A、H、又は E; X ₃ = G、D、 E、H、R、又は A; X ₄ = S、R、 V、T、Y; X ₅ = T、A、E、H、又は R)	1091	ARREWYDDWYL DY	1093

10

20

【0 5 4 8】

【表 9 4】

表 15B-1 AB3 ファミリー軽鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
C13 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX ₁ X ₂ (X ₁ = L 又は P; X ₂ = R 又は S)	1097	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C14 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ (X ₁ = D 又は E; X ₂ = L、P、又は A; X ₃ = R、S、G、又は W)	1098	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C15 (AB3/PI-61 コンセンサス - Chothia)	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSXLY (X = A 又は T)	1106

30

40

【0 5 4 9】

50

【表 9 5】

表 15B-1 AB3 ファミリー軽鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
C16 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia)	TSSDVGGYNY	1095	XVS (X = D 又は E)	1100	YTSSSXLY (X = A 又は T)	1106
C17 (AB3/PI-61 コンセンサス - IMGT 及び伸長 CDR-L2)	SSDVGGYNY	1096	DVSNRX ₁ X ₂ GVS (X ₁ = L 又は P; X ₂ = R 又は S)	1101	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C18 (AB3 ファミリー コンセンサス- IMGT 及び伸 長 CDR-L2)	SSDVGGYNY	1096	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ GVS (X ₁ = D 又は E; X ₂ = L、P、又は A; X ₃ = R、S、G、又は W)	1102	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C19 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat + Chothia)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX ₁ X ₂ (X ₁ = L 又は P; X ₂ = R 又は S)	1097	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C20 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat + Chothia)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ (X ₁ = D 又は E; X ₂ = L、P、又は A; X ₃ = R、S、G、又は W)	1098	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C21 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat + IMGT)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	DVSNRX ₁ X ₂ (X ₁ = L 又は P; X ₂ = R 又は S)	1097	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C22 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat + IMGT)	TGTSSDVGGYNYVS	1094	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ (X ₁ = D 又は E; X ₂ = L、P、又は A; X ₃ = R、S、G、又は W)	1098	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C23 (AB3/PI-61 コンセンサス - Chothia +IMGT 及び 伸長 CDR- L2)	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRX ₂ GVS (X ₁ = L 又は P; X ₂ = R 又は S)	1103	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105

【 0 5 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

表 15B-1 AB3 ファミリー軽鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
C24 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia +IMGT 及び 伸長 CDR- L2)	TSSDVGGYNY	1095	X ₁ VSNRX ₂ X ₃ GVS (X ₁ = D 又は E; X ₂ = L、P、又は A; X ₃ = R、S、G、又は W)	1102	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C25 (AB3/PI-61 コンセンサス - IMGT)	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C26 (AB3 ファミリー コンセンサス- IMGT)	SSDVGGYNY	1096	X ₁ VS (X ₁ = D 又は E)	1104	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C27 (AB3/PI-61 コンセンサス - Chothia + IMGT)	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105
C28 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia + IMGT)	TSSDVGGYNY	1095	X ₁ VS (X ₁ = D 又は E)	1104	SSYTSSSXLYV (X = A 又は T)	1105

【 0 5 5 1】

【表 9 7】

表 15B-2 AB3 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C13 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat)	SYGMH	1107	VISYXGSNKYYA DSVKG (X = T 又は D)	1111	SGYALHDDY YGLDV	1117

【 0 5 5 2】

10

20

30

40

50

【表 9 8】

表 15B-2 AB3 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C14 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat)	SYGMH	1107	VISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ KY YADSVKG (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1112	SGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1118
C15 (AB3/PI-61 コンセンサス - Chothia)	GFTXSSY (X = V 又は F)	1108	SYXGSN (X = T 又は D)	1113	SGYALHDDYYGLDV	1117
C16 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia)	GFTXSSY (X = V 又は F)	1108	SYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ KG (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1114	SGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1118
C17 (AB3/PI-61 コンセンサス - IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYXGSNK (X = T 又は D)	1115	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
C18 (AB3 ファミリー コンセンサス- IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ K (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1116	GGSGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1120
C19 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat + Chothia)	GFTXSSYGM H (X = V 又は F)	1110	VISYXGSNKYYA DSVKG (X = T 又は D)	1111	SGYALHDDYYGLDV	1117

【 0 5 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 9 9】

表 15B-2 AB3 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C20 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat + Chothia)	GFTXSSYGM H (X = V 又は F)	1110	VISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ KY YADSVKG (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1112	SGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1118
C21 (AB3/PI-61 コンセンサス - Kabat + IMGT)	GFTXSSYGM H (X = V 又は F)	1110	VISYXGSNKYYA DSVKG (X = T 又は D)	1111	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
C22 (AB3 ファミリー コンセンサス- Kabat + IMGT)	GFTXSSYGM H (X = V 又は F)	1110	VISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ KY YADSVKG (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1112	GGSGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1120
C23 (AB3/PI-61 コンセンサス - Chothia + IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYXGSNK (X = T 又は D)	1115	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
C24 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia + IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ K (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1116	GGSGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1120
C25 (AB3/PI-61 コンセンサス - IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYXGSNK (X = T 又は D)	1115	GGSGYALHDDYYGL DV	1119

【 0 5 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 100】

表 15B-2 AB3 ファミリー重鎖 CDR コンセンサス配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
C26 (AB3 ファミリー コンセンサス- IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ K (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1116	GGSGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1120
C27 (AB3/PI-61 コンセンサス – Chothia + IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYXGSNK (X = T 又は D)	1115	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
C28 (AB3 ファミリー コンセンサス- Chothia + IMGT)	GFTXSSYG (X = V 又は F)	1109	ISYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ K (X ₁ = H、K、T、 R、D、N、S; X ₂ = G、D、又は E; X ₃ = S、T、F、A、L; X ₄ = H、N 又は K)	1116	GGSGYX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ DV (X ₁ = A、N、E; X ₂ = L、F、V、又は Y; X ₃ = H、Q、R、又は D; X ₄ = D、E、G、又は Q; X ₅ = D、Q、又は F; X ₆ = Y 又は Q; X ₇ = Y、K、又 は D; X ₈ = G 又は P; X ₉ = L、Q、V、又は T)	1120

【0555】

10

20

30

40

50

【表 101】

表 15C-1 AB1/AB2 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYPAPT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

【0556】

10

20

30

40

50

【表 102】

表 15C-2 AB1/AB2 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	SYAMS	633	AISESGGRAAYADSVKG	1129	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF12	SYAMS	633	AISGSGGRAAYADSVKG	1130	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	SYAMS	633	AISESGDVEAYADSVKG	1131	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	SYAMS	633	AISEAGETTSYADSVKG	1132	REWWYDDWYLDY	1092
PALF15	SYAMS	633	AISEHGHYTSYADSVKG	1133	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	SYAMS	633	AISGSGHTAAYADSVKG	1134	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	SYAMS	633	AISGSGRTHAYADSVKG	1135	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	SYAMS	633	AISAEGBVRAYADSVKG	1136	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	SYAMS	633	AISGSGGTTAYADSVKG	1137	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	SYAMS	633	AISGSGATTAYADSVKG	1138	REWWYDDWYLDY	1092

【0557】

10

20

30

40

50

【表 103】

表 15D-1 AB1/AB2 ファミリーBCMA 結合剤- Chothia 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	SQSISSY	546	AAS	577	SYSSPL	1139
AB2	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
R1F2	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF03	SQSISSY	546	AAS	577	SYGSPP	1141
PALF04	SQSISSY	546	AAS	577	SYDSPL	1142
PALF05	SQSISSY	546	AAS	577	SYYSPL	1143
PALF06	SQSISSY	546	AAS	577	SYYAPL	78
PALF07	SQSISSY	546	AAS	577	SYASPL	1144
PALF08	SQSISSY	546	AAS	577	SYGSPL	1145
PALF09	SQSISSY	546	AAS	577	SYDAPL	1146
PALF12	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF13	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF14	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF15	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF16	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF17	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF18	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF19	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140
PALF20	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPL	1140

【0558】

10

20

30

40

50

【表 1 0 4】

表 15D-2 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	GFTFSSY	690	SESGGR	1147	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	REWWYDDWYLDY	1092
PALF12	GFTFSSY	690	SGSGGR	1148	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	GFTFSSY	690	SESGDV	1149	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	GFTFSSY	690	SESGDV	1149	REWWYDDWYLDY	1092
PALF15	GFTFSSY	690	SEHGHY	1150	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	GFTFSSY	690	SGSGHT	1151	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	GFTFSSY	690	SGSGRT	1152	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	GFTFSSY	690	SAEGGV	1153	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	GFTFSSY	690	SGSGGT	705	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	GFTFSSY	690	SGSGAT	1154	REWWYDDWYLDY	1092

【0 5 5 9】

10

20

30

40

50

【表 1 0 5】

表 15E-1 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSSPLT	1121
AB2	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
R1F2	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF03	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYGSPPT	1122
PALF04	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYDSPLT	1123
PALF05	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYYSPLT	1124
PALF06	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYYAPLT	1125
PALF07	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYASPLT	1126
PALF08	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYGSPLT	1127
PALF09	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYDAPLT	1128
PALF12	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF13	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF14	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF15	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF16	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF17	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF18	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF19	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF20	QSISSY	1077	AAS	577	QQSYSTPLT	54

【0 5 6 0】

10

20

30

40

50

【表 106】

表 15E-2 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
AB2	GFTFSSYA	1082	ISESGGRA	1156	ARREWWYDDWYL DY	1093
R1F2	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF03	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF04	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF05	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF06	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF07	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF08	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF09	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF12	GFTFSSYA	1082	ISGSGGRA	1157	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF13	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF14	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF15	GFTFSSYA	1082	ISEHGHYT	1159	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF16	GFTFSSYA	1082	ISGSGHTA	1160	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF17	GFTFSSYA	1082	ISGSGRTH	1161	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF18	GFTFSSYA	1082	ISAEGGVR	1162	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF19	GFTFSSYA	1082	ISGSGGTT	1163	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF20	GFTFSSYA	1082	ISGSGATT	1164	ARREWWYDDWYL DY	1093

【0561】

10

20

30

40

50

【表 107】

表 15F-1 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYAPLT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

【0562】

10

20

30

40

50

【表 108】

表 15F-2 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
AB2	GFTFSSYAMS	743	AISESGGRAAYA DSVKG	1129	REWWYDDWYLDY	1092
R1F2	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF03	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF04	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF05	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF06	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF07	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF08	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF09	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYA DSVKG	648	REWWYDDWYLDY	1092
PALF12	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGRAAYA DSVKG	1130	REWWYDDWYLDY	1092
PALF13	GFTFSSYAMS	743	AISESGDVEAYA DSVKG	1131	REWWYDDWYLDY	1092
PALF14	GFTFSSYAMS	743	AISEAGETTSYA DSVKG	1132	REWWYDDWYLDY	1092
PALF15	GFTFSSYAMS	743	AISEHGHYTSYA DSVKG	1133	REWWYDDWYLDY	1092
PALF16	GFTFSSYAMS	743	AISGSGHTAAYA DSVKG	1134	REWWYDDWYLDY	1092
PALF17	GFTFSSYAMS	743	AISGSGRTHAYA DSVKG	1135	REWWYDDWYLDY	1092
PALF18	GFTFSSYAMS	743	AISAEGGVRAY ADSVKG	1136	REWWYDDWYLDY	1092
PALF19	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGTTAYA DSVKG	1137	REWWYDDWYLDY	1092
PALF20	GFTFSSYAMS	743	AISGSGATTAYA DSVKG	1138	REWWYDDWYLDY	1092

【0563】

10

20

30

40

50

【表 109】

表 15G-1 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSSPLT	1121
AB2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPPT	1122
PALF04	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDSPLT	1123
PALF05	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYSPLT	1124
PALF06	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYYAPLT	1125
PALF07	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYASPLT	1126
PALF08	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYGSPLT	1127
PALF09	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYDAPLT	1128
PALF12	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPLT	54

【0564】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

表 15G-2 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
AB2	GFTFSSYAMS	743	AISESGGRAAYADSVK G	1129	ARREWWYDDWYLD Y	1093
R1F2	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF03	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF04	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF05	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF06	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF07	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF08	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF09	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVK G	648	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF12	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGRAAYADSVK G	1130	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF13	GFTFSSYAMS	743	AISESGDVEAYADSVK G	1131	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF14	GFTFSSYAMS	743	AISEAGETTSYADSVK G	1132	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF15	GFTFSSYAMS	743	AISEHGHYTSYADSVK G	1133	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF16	GFTFSSYAMS	743	AISGSGHTAAYADSVK G	1134	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF17	GFTFSSYAMS	743	AISGSGRTHAYADSVK G	1135	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF18	GFTFSSYAMS	743	AISAEGGVRAYADSV KG	1136	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF19	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGTTAYADSVK G	1137	ARREWWYDDWYLD Y	1093
PALF20	GFTFSSYAMS	743	AISGSGATTAYADSVK G	1138	ARREWWYDDWYLD Y	1093

【0 5 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 1 1】

表 15H-1 AB1/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB1	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSSPLT	1121
AB2	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
R1F2	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF03	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYGSPPT	1122
PALF04	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYDSPLT	1123
PALF05	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYYSPLT	1124
PALF06	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYYAPLT	1125
PALF07	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYASPLT	1126
PALF08	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYGSPLT	1127
PALF09	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYDAPLT	1128
PALF12	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF13	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF14	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF15	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF16	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF17	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF18	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF19	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54
PALF20	SQSISSY	546	AAS	577	QQSYSTPLT	54

【0 5 6 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

表 15H-2 ABI/AB2 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せに よる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB1	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
AB2	GFTFSSYA	1082	ISESGGRA	1156	ARREWWYDDWYL DY	1093
R1F2	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF03	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF04	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF05	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF06	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF07	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF08	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF09	GFTFSSYA	1082	ISGSGGST	1155	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF12	GFTFSSYA	1082	ISGSGGRA	1157	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF13	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF14	GFTFSSYA	1082	ISESGDVE	1158	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF15	GFTFSSYA	1082	ISEHGHYT	1159	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF16	GFTFSSYA	1082	ISGSGHTA	1160	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF17	GFTFSSYA	1082	ISGSGRTH	1161	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF18	GFTFSSYA	1082	ISAEGGVR	1162	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF19	GFTFSSYA	1082	ISGSGGTT	1163	ARREWWYDDWYL DY	1093
PALF20	GFTFSSYA	1082	ISGSGATT	1164	ARREWWYDDWYL DY	1093

【0 5 6 7】

10

20

30

40

50

【表 1 1 3】

表 15I-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB3	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173

10

【0 5 6 8】

20

30

40

50

【表 1 1 4】

表 15I-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 5】

表 15I-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
H3-14	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

10

【0 5 7 0】

20

30

40

50

【表 1 1 6】

表 15I-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB3	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVK G	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
PI-61	SYGMH	1107	VISYDGSNKYYADSVK G	1176	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-22	SYGMH	1107	VISYHGSNKYYADSVK G	1177	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-88	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVK G	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-36	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVK G	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-34	SYGMH	1107	VISYTGTKKYYADSVK G	1179	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-68	SYGMH	1107	VISYRGFNKYYADSVK G	1180	SGYALHDDYYGQDV	1189
H2/L2-18	SYGMH	1107	VISYKGSHKYYADSVK G	1181	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-47	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVK G	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-20	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVK G	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-80	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVK G	1175	SGYALHDDYYGLDV	1117
H2/L2-83	SYGMH	1107	VISYKGSNKYYADSVK G	1178	SGYALHDDYYGLDV	1117
H3-1	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-2	SYGMH	1107	VISYNDLNKYYADSVK G	1183	SGYALHDFQDPTDV	1191
H3-3	SYGMH	1107	VISYSGSNKYYADSVK G	1184	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-4	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190

【0 5 7 1】

10

20

30

40

50

【表 1 1 7】

表 15I-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H3-5	SYGMH	1107	VISYTGANKYYADSVK G	1185	SGYNLHDDYYGLDV	1192
H3-6	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-7	SYGMH	1107	VISYTGSNKYYADSVK G	1175	SGYEFHEDYYGLDV	1193
H3-8	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-9	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-10	SYGMH	1107	VISYNDLNKYYADSVK G	1183	SGYEFQGDYYGLDV	1194
H3-11	SYGMH	1107	VISYNDANKYYADSVK G	1186	SGYELRDDYYGLDV	1195
H3-12	SYGMH	1107	VISYDESNKYYADSVK G	1187	SGYEVDQDYYGLDV	1196
H3-13	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-14	SYGMH	1107	VISYDDAHKYYADSVK G	1182	SGYALHDQYKPVDV	1190
H3-15	SYGMH	1107	VISYDDANKYYADSVK G	1188	SGYAYDGDYYGLDV	1197

【0 5 7 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 8】

表 15J-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列番号	CDR-L2:	配列番号	CDR-L3	配列番号
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSTLY	1199
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	YTSSSALY	1198
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSTLY	1199
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	YTSSSALY	1198

【0 5 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

表 15J-2 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列番号	CDR-H2:	配列番号	CDR-H3	配列番号
AB3	GFTVSSY	1200	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLD V	1117
PI-61	GFTFSSY	690	SYDGSN	1203	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-22	GFTFSSY	690	SYHGSN	1204	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-88	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-36	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-34	GFTFSSY	690	SYTGTK	1206	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-68	GFTFSSY	690	SYRGFN	1207	SGYALHDDYYGQD V	1189

10

20

【0 5 7 4】

30

40

50

【表 1 2 0】

表 15J-2 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Chothia 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列番号	CDR-H2:	配列番号	CDR-H3	配列番号
H2/L2-18	GFTFSSY	690	SYKGSH	1208	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-47	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-20	GFTVSSY	1200	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-80	GFTFSSY	690	SYTGSN	1202	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-83	GFTFSSY	690	SYKGSN	1205	SGYALHDDYYGLD V	1117
H3-1	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-2	GFTFSSY	690	SYNDLN	1210	SGYALHDFQDPTD V	1191
H3-3	GFTVSSY	1200	SYSGSN	1211	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-4	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-5	GFTFSSY	690	SYTGAN	1212	SGYNLHDDYYGLD V	1192
H3-6	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-7	GFTLSSY	1201	SYTGSN	1202	SGYEFHEDYYGLD V	1193
H3-8	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-9	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-10	GFTFSSY	690	SYNDLN	1210	SGYEFQGDYYGLD V	1194
H3-11	GFTFSSY	690	SYNDAN	1213	SGYELRDDYYGLD V	1195
H3-12	GFTFSSY	690	SYDESN	1214	SGYEVDQDYYGLD V	1196
H3-13	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-14	GFTFSSY	690	SYDDAH	1209	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-15	GFTVSSY	1200	SYDDAN	1215	SGYAYDGDYYGLD V	1197

【0 5 7 5】

10

20

30

40

50

【表 1 2 1】

表 15K-1(a) AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる CDR-L1 及び CDR-L3 配列 並びに CDR-L2 伸長配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB3	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPSGVS	1217	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLSGVS	1221	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	SSDVGGYNY	1096	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	SSDVGGYNY	1096	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	SSDVGGYNY	1096	DVSNRAWGV	1222	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	SSDVGGYNY	1096	EVSNRLGGVS	1223	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

表 15K-1(b) AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列番号	CDR-L2:	配列番号	CDR-L3	配列番号
AB3	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	SSDVGGYNY	1096	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	SSDVGGYNY	1096	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 7 7】

10

20

30

40

50

【表 1 2 3】

表 15K-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB3	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
PI-61	GFTFSSYG	1225	ISYDGSNK	1228	GGSGYALHDDYYGL DV	1119

10

【0 5 7 8】

20

30

40

50

【表 1 2 4】

表 15K-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H2/L2-22	GFTFSSYG	1225	ISYHGSNK	1229	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-88	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-34	GFTFSSYG	1225	ISYTGTKK	1231	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYG	1225	ISYRGFNK	1232	GGSGYALHDDYYGQ DV	1241
H2/L2-18	GFTFSSYG	1225	ISYKGSHK	1233	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYG	1225	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYGL DV	1119
H3-1	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-2	GFTFSSYG	1225	ISYNLNLK	1235	GGSGYALHDFQDPT DV	1243
H3-3	GFTVSSYG	1224	ISYSGSNK	1236	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-4	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-5	GFTFSSYG	1225	ISYTGANK	1237	GGSGYNLHDDYYGL DV	1244
H3-6	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-7	GFTLSSYG	1226	ISYTGSNK	1227	GGSGYEFHEDYYGL DV	1245
H3-8	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-9	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-10	GFTFSSYG	1225	ISYNLNLK	1235	GGSGYEFQGDYYGL DV	1246
H3-11	GFTFSSYG	1225	ISYNDANK	1238	GGSGYELRDDYYGL DV	1247

【0 5 7 9】

10

20

30

40

50

【表 1 2 5】

表 15K-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- IMGT 番号付けスキームによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H3-12	GFTFSSYG	1225	ISYDESNK	1239	GGSGYEVDQDY YGL DV	1248
H3-13	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-14	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKPV DV	1242
H3-15	GFTVSSYG	1224	ISYDDANK	1240	GGSGYAYDGDY YGL DV	1249

10

【0 5 8 0】

20

30

40

50

【表 1 2 6】

表 15L-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB3	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TGTSSDVGGYN YVS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174

【0 5 8 1】

10

20

30

40

50

【表 1 2 7】

表 15L-1 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
H3-2	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS N RLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS NRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS N RLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYN YVS	1094	EVS N RLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 8 2】

10

20

30

40

50

【表 1 2 8】

表 15L-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列番 号	CDR-H3	配列 番号
AB3	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	SGYALHDDYYGLD V	1117
PI-61	GFTFSSYGMH	1251	VISYDGSNKYY ADSVKG	1176	SGYALHDDYYGLD V	1117

10

【0 5 8 3】

20

30

40

50

【表 1 2 9】

表 15L-2 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列番 号	CDR-H3	配列 番号
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	1251	VISYHGSNKYY ADSVKG	1177	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYY ADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYY ADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGTKKYYA DSVKG	1179	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	1251	VISYRGFNKYYA DSVKG	1180	SGYALHDDYYGQD V	1189
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSHKYY ADSVKG	1181	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-47	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYY ADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-20	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-80	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	SGYALHDDYYGLD V	1117
H2/L2-83	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYY ADSVKG	1178	SGYALHDDYYGLD V	1117
H3-1	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-2	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYY ADSVKG	1183	SGYALHDFQDPTD V	1191
H3-3	GFTVSSYGMH	1250	VISYSGSNKYYA DSVKG	1184	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-4	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-5	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGANKYY ADSVKG	1185	SGYNLHDDYYGLD V	1192
H3-6	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-7	GFTLSSYGMH	1252	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	SGYEFHEDYYGLD V	1193
H3-8	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-9	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-10	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYY ADSVKG	1183	SGYEFQGDYYGLD V	1194
H3-11	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDANKYY ADSVKG	1186	SGYELRDDYYGLD V	1195

【0 5 8 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3 0】

表 15L-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列番 号	CDR-H3	配列 番号
H3-12	GFTFSSYGMH	1251	VISYDESNKYA DSVKG	1187	SGYEVDQDYGLD V	1196
H3-13	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-14	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYY ADSVKG	1182	SGYALHDQYKPVD V	1190
H3-15	GFTVSSYGMH	1250	VISYDDANKYY ADSVKG	1188	SGYAYDGDYYGLD V	1197

10

【0 5 8 5】

20

30

40

50

【表 1 3 1】

表 15M-1 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB3	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPS	1166	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLS	1170	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRPW	1169	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRLR	1165	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNY VS	1094	DVSNRAW	1171	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174

【0 5 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

表 15M-1 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
H3-2	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLR	1168	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLS	1167	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TGTSSDVGGYNY VS	1094	EVSNRLG	1172	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 8 7】

10

20

30

40

50

【表 1 3 3】

表 15M-2 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB3	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
PI-61	GFTFSSYGMH	1251	VISYDGSNKYYA DSVKG	1176	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	1251	VISYHGSNKYYA DSVKG	1177	GGSGYALHDDYY GLDV	1119

10

【0 5 8 8】

20

30

40

50

【表 1 3 4】

表 15M-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYA DSVKG	1178	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYA DSVKG	1178	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGTKKYYA DSVKG	1179	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	1251	VISYRGFNKYYA DSVKG	1180	GGSGYALHDDYY GQDV	1241
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYA DSVKG	1181	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYA DSVKG	1178	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYGMH	1250	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYGMH	1251	VISYKGSNKYYA DSVKG	1178	GGSGYALHDDYY GLDV	1119
H3-1	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-2	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYA DSVKG	1183	GGSGYALHDFQDP TDV	1243
H3-3	GFTVSSYGMH	1250	VISYSGSNKYYAD SVKG	1184	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-4	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-5	GFTFSSYGMH	1251	VISYTGANKYYA DSVKG	1185	GGSGYNLHDDYY GLDV	1244
H3-6	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-7	GFTLSSYGMH	1252	VISYTGSNKYYA DSVKG	1175	GGSGYEFHEDYYG LDV	1245
H3-8	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-9	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-10	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDLNKYYA DSVKG	1183	GGSGYEFQGDYY GLDV	1246
H3-11	GFTFSSYGMH	1251	VISYNDANKYYA DSVKG	1186	GGSGYELRDDYY GLDV	1247
H3-12	GFTFSSYGMH	1251	VISYDESNKYYA DSVKG	1187	GGSGYEVQDYY GLDV	1248

【0 5 8 9】

10

20

30

40

50

【表 1 3 5】

表 15M-2 AB3 ファミリーBCMA 結合剤- Kabat 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H3-13	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-14	GFTFSSYGMH	1251	VISYDDAHKYA DSVKG	1182	GGSGYALHDQYK PVDV	1242
H3-15	GFTVSSYGMH	1250	VISYDDANKYYA DSVKG	1188	GGSGYAYDGDYY GLDV	1249

10

【0 5 9 0】

20

30

40

50

【表 1 3 6】

表 15N-1(a) AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる CDR-L1 及び CDR-L3 配列並びに CDR-L2 伸長配列						
結合剤	CDR-L1	配列番号	CDR-L2:	配列番号	CDR-L3	配列番号
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPSGVS	1217	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLSGVS	1221	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRPWGV	1220	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRLRGVS	1216	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVSNRAWGV	1222	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLRGVS	1219	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLSGVS	1218	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVSNRLGGVS	1223	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 9 1】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

表 15N-1(b) AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる軽鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-L1	配列 番号	CDR-L2:	配列 番号	CDR-L3	配列 番号
AB3	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
PI-61	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSTLYV	1174
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	1095	DVS	1099	SSYTSSSALYV	1173
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-1	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-2	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-3	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-4	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-5	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-6	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-7	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-8	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-9	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-10	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-11	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-12	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-13	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSTLYV	1174
H3-14	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173
H3-15	TSSDVGGYNY	1095	EVS	580	SSYTSSSALYV	1173

【0 5 9 2】

10

20

30

40

50

【表 1 3 8】

表 15N-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
AB3	GFTVSSYG	1224	ISYTGSNK	1227	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
PI-61	GFTFSSYG	1225	ISYDGSNK	1228	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-22	GFTFSSYG	1225	ISYHGSKN	1229	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-88	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-36	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-34	GFTFSSYG	1225	ISYTGTKK	1231	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-68	GFTFSSYG	1225	ISYRGFNK	1232	GGSGYALHDDYYG QDV	1241
H2/L2-18	GFTFSSYG	1225	ISYKGSHK	1233	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-47	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-20	GFTVSSYG	1224	ISYTGSKN	1227	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-80	GFTFSSYG	1225	ISYTGSKN	1227	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H2/L2-83	GFTFSSYG	1225	ISYKGSNK	1230	GGSGYALHDDYYG LDV	1119
H3-1	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-2	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYALHDFQDPT DV	1243
H3-3	GFTVSSYG	1224	ISYSGSKN	1236	GGSGYALHDQYKP VDV	1242

【0 5 9 3】

10

20

30

40

50

【表 1 3 9】

表 15N-2 AB3 ファミリー-BCMA 結合剤- Chothia 及び IMGT 番号付けスキームの組合せによる重鎖 CDR 配列						
結合剤	CDR-H1	配列 番号	CDR-H2:	配列 番号	CDR-H3	配列 番号
H3-4	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-5	GFTFSSYG	1225	ISYTGANK	1237	GGSGYNLHDDYYG LDV	1244
H3-6	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-7	GFTLSSYG	1226	ISYTGSNK	1227	GGSGYEFHEDYYG LDV	1245
H3-8	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-9	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-10	GFTFSSYG	1225	ISYNDLNK	1235	GGSGYEFQGDYYG LDV	1246
H3-11	GFTFSSYG	1225	ISYNDANK	1238	GGSGYELRDDYYG LDV	1247
H3-12	GFTFSSYG	1225	ISYDESNK	1239	GGSGYEVQDQYYG LDV	1248
H3-13	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-14	GFTFSSYG	1225	ISYDDAHK	1234	GGSGYALHDQYKP VDV	1242
H3-15	GFTVSSYG	1224	ISYDDANK	1240	GGSGYAYDGDYYG LDV	1249

【0 5 9 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 0】

表 150-1 BCMA 結合剤 - 軽鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
AB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTKVEIK	1253
AB2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
R1F2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGSPPTFGQGTKVEIK	1255
PALF04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDSPLTFGQGTKVEIK	1256

10

【0 5 9 5】

20

30

40

50

【表 1 4 1】

表 150-1 BCMA 結合剤 – 軽鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
PALF05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYYSPLTFGQGTKVEIK	1257
PALF06	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYAPLTFGQGTKVEIK	1258
PALF07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYASPLTFGQGTKVEIK	1259
PALF08	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYGSPLTFGQGTKVEIK	1260
PALF09	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYDAPLTFGQGTKVEIK	1261
PALF12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
PALF20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK	1254
AB3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDYD VSNRLRGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	1262
PI-61	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KTVTVL	1263
H2/L2-22	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1264
H2/L2-88	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KTVTVL	1265
H2/L2-36	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KTVTVL	1266

【0 5 9 6】

10

20

30

40

50

【表 1 4 2】

表 150-1 BCMA 結合剤 – 軽鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
H2/L2-34	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRPWGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	1267
H2/L2-68	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRLSGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1268
H2/L2-18	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRPWGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSG TKVTVL	1269
H2/L2-47	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRPWGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSG TKVTVL	1269
H2/L2-20	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	1270
H2/L2-80	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRAWGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	1271
H2/L2-83	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-1	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-2	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-4	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1265
H3-5	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLSGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTK VTVL	1264
H3-6	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1265
H3-7	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-8	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSGKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266

【0 5 9 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

表 150-1 BCMA 結合剤 – 軽鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
H3-9	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEAYYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1272
H3-10	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-11	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-12	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-13	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLRGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	1266
H3-14	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLSGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1273
H3-15	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEV SNRLGGVSNRFGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGT KVTVL	1274

10

20

【0 5 9 8】

【表 1 4 4】

表 150-2 BCMA 結合剤 – 重鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
AB1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGTLVTVSS	1275
AB2	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISESG GRAAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDWY LDYWGQGTLVTVSS	1276
R1F2	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGTLVTVSS	1275
PALF03	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGTLVTVSS	1275
PALF04	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGTLVTVSS	1275

30

40

【0 5 9 9】

50

【表 1 4 5】

表 150-2 BCMA 結合剤 - 重鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
PALF05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1275
PALF06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1275
PALF07	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1275
PALF08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1275
PALF09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1275
PALF12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGRAAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1277
PALF13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEG DVEAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW LDYWGQGT LVT VSS	1278
PALF14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEA GETTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW LDYWGQGT LVT VSS	1279
PALF15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEH GHYTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1280
PALF16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GHTAAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1281
PALF17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GRTHAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1282
PALF18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAE GGVRAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1283
PALF19	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGTTAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1284
PALF20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GATTAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWYDDW YLDYWGQGT LVT VSS	1285
AB3	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LVT VSS	1286

【0 6 0 0】

10

20

30

40

50

【表 1 4 6】

表 150-2 BCMA 結合剤 - 重鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
PI-61	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LTVSS	1287
H2/L2-22	QAQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYH GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGT LTVSSS	1288
H2/L2-88	QVQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYK GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGT LTVSS	1289
H2/L2-36	QAQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LTVSS	1290
H2/L2-34	QVQLQDSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY GTKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGT LTVSS	1291
H2/L2-68	QAQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYR GFNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGQDVWGQGT LTVSS	1292
H2/L2-18	QAQLQSGGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LTVSS	1293
H2/L2-47	QVQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYK GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGT LTVSS	1289
H2/L2-20	QAQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LTVSS	1294
H2/L2-80	QVQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDY YGLDVWGQGT LTVSS	1295
H2/L2-83	QAQLQSGGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGT LTVSS	1296
H3-1	QVQLQSGGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPV DVWGQGT LTVSS	1297
H3-2	QAQLQESEGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY NDLNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDF QDPTDVWGQGT LTVSS	1298
H3-3	QVQLQSSEGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY SGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPV DVWGQGT LTVSS	1299
H3-4	QVQLQSGGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPV DVWGQGT LTVSS	1297

【0 6 0 1】

10

20

30

40

50

【表 1 4 7】

表 150-2 BCMA 結合剤 - 重鎖可変配列		
結合剤	配列	配列 番号
H3-5	QVQLQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGANKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYNLHDD YYGLDVWGQGTLVTVSS	1300
H3-6	QAQLQRSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPVDVWGQGTLVTVSS	1301
H3-7	QVQLQSSEGGVVPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYT GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEFHEDYY GLDVWGQGTLVTVSS	1302
H3-8	QAQLQSGEGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPVDVWGQGTLVTVSS	1303
H3-9	QVQLQSGGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-10	QVQLQSSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY NDLNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEFQGD YYGLDVWGQGTLVTVSS	1304
H3-11	QVQLQSSEGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYN DANKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYELRDDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1305
H3-12	QAQLQSSEGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD ESNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYEVDQDY YGLDVWGQGTLVTVSS	1306
H3-13	QVQLQESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPVDVWGQGTLVTVSS	1307
H3-14	QVQLQSGGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDAHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDQ YKPVDVWGQGTLVTVSS	1297
H3-15	QVQLQSGGGGVVPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DDANKYYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYAYDGD YYGLDVWGQGTLVTVSS	1308

【0 6 0 2】

10

20

30

40

50

【表 1 4 8】

表 15P BCMA 結合剤 – scFv 配列		
結合剤	配列	配列番号
H2/L2-88	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1309
H2/L2-36	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1310
H2/L2-34	QVQLQDSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGTKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVM	1311
H2/L2-68	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY RGFNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGQDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRLSGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1312
H2/L2-18	QAQLQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1313
H2/L2-47	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1314
H2/L2-20	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRLRGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1315
H2/L2-80	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY TGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRAWGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	1316
H2/L2-83	QAQLQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY KGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDD YYGLDVWGQGLTVTVSSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRLRGVSNRFSGSKF GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	1317

10

20

30

40

【0 6 0 3】

表 1 5 A – 1 ~ 1 5 B – 2 には、実施例 1 に記載の例示的な B C M A 結合分子の C D R 配列に由来する C D R コンセンサ配列が列挙されている。C D R コンセンサ配列は、例示的な B C M A 結合分子の K a b a t C D R 配列、例示的な B C M A 結合分子の C h o t h i a C D R 配列、例示的な B C M A 結合分子の I M G T C D R 配列、例示的な B C M A 結合分子の K a b a t 及び C h o t h i a C D R 配列の組合せ、例示的な B C M A 結合分子の K a b a t 及び I M G T C D R 配列の組合せ、並びに例示的な B C M A 結合分子の C h o t h i a 及び I M G T C D R 配列の組合せに基づく配列を含む。実施例 1 に記載の例示的な B C M A 結合分子の特定の C D R 配列が表 1 5 C 1 ~ 1 5 N – 2 に

50

列挙されている。例示的な V L 及び V H 配列がそれぞれ表 1 5 O - 1 及び 1 5 O - 2 に列挙されている。例示的な s c F v 配列が表 1 5 P に列挙されている。

【0604】

ある実施形態において、B C M A A B M (例えば A B M 2 又は A B M 5) は、表 1 5 A - 1 又は表 1 5 B - 1 に列挙される C D R コンセンサス配列のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R を含む。特定の実施形態において、本開示は、表 1 5 A - 1 又は表 1 5 B - 1 に示されている軽鎖 C D R から選択される 1 つ、2 つ、3 つ又はそれを超える軽鎖 C D R を含む (又は代わりにそれからなる) A B M 1 を含む M B M を提供する。

【0605】

ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 2 又は表 1 5 B - 2 に列挙される重鎖 C D R のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する重鎖 C D R を含む。特定の実施形態において、本開示は、表 1 5 A - 2 又は表 1 5 B - 2 に記載される重鎖 C D R から選択される 1 つ、2 つ、3 つ又はそれを超える重鎖 C D R を含む (又は代わりにそれからなる) A B M 1 を含む M B M を提供する。

【0606】

ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される C 1 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 2 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される C 3 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 4 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 5 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 6 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 7 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 8 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 9 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 10 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 11 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A - 1 及び 1 5 A - 2 に記載される B C M A C 12 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。

【0607】

ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 B - 1 及び 1 5 B - 2 に記載される B C M A C 13 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 B - 1 及び 1 5 B - 2 に記載される B C M A C 14 の C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3、C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形

10

20

30

40

50

態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C21のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C23のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C24のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C25のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C26のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C27のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15B-1及び15B-2に記載されるBCMA C28のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

10

20

30

40

50

【0608】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)又は表15N-1(b)に列挙されるCDRのいずれか1つのアミノ酸配列を有する軽鎖CDRを含む。特定の実施形態において、本開示は、表15C-1、表15D-1、表15E-1、表15F-1、表15G-1、表15H-1、表15I-1、表15J-1、表15K-1(a)、表15K-1(b)、表15L-1、表15M-1、表15N-1(a)及び表15N-1(b)に記載される軽鎖CDRから選択される1つ、2つ、3つ又はそれを超える軽鎖CDRを含む(又は代わりにそれからなる)軽鎖CDRを含む、BCMA ABMを提供する。

【0609】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-2、表15D-2、表15E-2、表15F-2、表15G-2、表15H-2、表15I-2、表15J-2、表15K-2、表15L-2、表15M-2又は表15N-2に列挙される重鎖CDRのいずれか1つのアミノ酸配列を有する重鎖CDRを含む。特定の実施形態において、本開示は

、表 15 C-2、表 15 D-2、表 15 E-2、表 15 F-2、表 15 G-2、表 15 H-2、表 15 I-2、表 15 J-2、表 15 K-2、表 15 L-2、表 15 M-2 及び表 15 N-2 に記載される重鎖 CDR から選択される 1 つ、2 つ、3 つ又はそれを超える重鎖 CDR を含む（又は代わりにそれからなる）重鎖 CDR を含む、BCMA ABM を提供する。

【0610】

ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 O-1 に記載される任意の VL ドメインのアミノ酸配列を有する VL ドメインを含む。他の BCMA ABM は、突然変異しているが、VL ドメインにおいて、表 15 O-1 に記載される配列に示される VL ドメインと少なくとも 80、85、90、95、96、97、98 又は 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸を含み得る。

10

【0611】

ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 O-2 に記載される任意の VH ドメインのアミノ酸配列を有する VH ドメインを含む。他の BCMA ABM は、突然変異しているが、VH ドメインにおいて、表 15 O-2 に記載される配列に示される VH ドメインと少なくとも 80、85、90、95、96、97、98 又は 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸を含み得る。

【0612】

他の BCMA ABM は、突然変異しているが、CDR 領域において、表 15 に記載される CDR 配列と少なくとも 80、85、90、95、96、97、98 又は 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸を含む。ある実施形態において、このような BCMA ABM は、1、2、3、4 又は 5 つ以下のアミノ酸が、表 15 に記載される CDR 配列と比較した際に、CDR 領域において突然変異されている、突然変異アミノ酸配列を含む。

20

【0613】

他の BCMA ABM は、表 15 に記載される VH 及び／又は VL 配列と少なくとも 80、85、90、95、96、97、98 又は 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 及び／又は VL ドメインを含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、1、2、3、4 又は 5 つ以下のアミノ酸が、実質的に同じ治療活性を保持しながら、表 15 に記載される配列に示される VH 及び／又は VL ドメインと比較した際に突然変異されている VH 及び／又は VL ドメインを含む。

30

【0614】

VH 及び VL 配列（アミノ酸配列及びアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列）は、他の BCMA ABM を作製するために、「混合及びマッチ」され得る。このような「混合及びマッチされた」BCMA ABM は、公知の結合アッセイ（例えば、ELISA、実施例に記載のアッセイ）を用いて試験され得る。鎖が、混合及びマッチされる場合、特定の VH/VL 対合からの VH 配列は、構造的に類似した VH 配列で置換されるべきである。特定の VH/VL 対合からの VL 配列は、構造的に類似した VL 配列で置換されるべきである。

【0615】

したがって、一実施形態において、本開示は、表 15-O2 に記載される VH 配列のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；及び表 15-O1 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む BCMA ABM を有する MBM を提供する。

40

【0616】

別の実施形態において、本開示は、表 15 に記載される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2 及び CDR-L3、又はそれらのいずれかの組合せを含む BCMA ABM を提供する。

【0617】

ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 C-1 及び 15 C-2 に記載される AB1 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及

50

10

20

30

40

50

50

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF03のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF03のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF03のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3

【 0 6 2 1 】

【 0 6 2 2 】

【 0 6 2 3 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF06のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF06のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF06のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF06のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1

【 0 6 2 4 】

【 0 6 2 5 】

【 0 6 2 6 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF09のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF09のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF09のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF09のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF09のCDR-L1、CDR-L

【 0 6 2 7 】

10

20

【 0 6 2 8 】

30

【 0 6 2 9 】

40

50

14のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

【0630】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF15のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

10

【0631】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF16のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

20

30

【0632】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF17のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

40

50

【0633】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF18のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

10

【0634】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF19のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

20

30

【0635】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15C-1及び15C-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15D-1及び15D-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15E-1及び15E-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15F-1及び15F-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15G-1及び15G-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15H-1及び15H-2に記載されるPALF20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

40

【0636】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載され

50

ある AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 J-1 及び 15 J-2 に記載される AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 K-1 及び 15 K-2 に記載される AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 L-1 及び 15 L-2 に記載される AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 M-1 及び 15 M-2 に記載される AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABM は、表 15 N-1 及び 15 N-2 に記載される AB3 の CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列を含む。

【 0 6 3 7 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15N-1及び15N-2に記載されるPI-61のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

【 0 6 3 8 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15N-1及び15N-2に記載されるH2/L2-22のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

【 0 6 3 9 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2

、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15N-1及び15N-2に記載されるH2/L2-88のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

10

【0640】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15N-1及び15N-2に記載されるH2/L2-36のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

20

【0641】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15N-1及び15N-2に記載されるH2/L2-34のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。

30

40

【0642】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-68のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-68のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2

50

10

20

30

40

50

50

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH2/L2-20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH2/L2-20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH2/L2-20のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及

【 0 6 4 6 】

【 0 6 4 7 】

【 0 6 4 8 】

び C D R - H 3 配列を含む。ある実施形態において、 B C M A A B M は、表 1 5 M - 1

【 0 6 4 9 】

【 0 6 5 0 】

【 0 6 5 1 】

【 0 6 5 2 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH3-11のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH3-11のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH3-11のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH3-11のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR

【 0 6 5 9 】

【 0 6 6 0 】

【 0 6 6 1 】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15I-1及び15I-2に記載されるH3-14のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15J-1及び15J-2に記載されるH3-14のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15K-1及び15K-2に記載されるH3-14のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15L-1及び15L-2に記載されるH3-14のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15M-1及び15M-2に記載されるH3-14のCDR-L1、CDR-L2、CDR

【 0 6 6 2 】

10

20

【 0 6 6 3 】

30

40

50

列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるPALF19の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるPALF20の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるAB3の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるPI-61の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-1の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-2の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-3の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-4の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-5の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-6の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-7の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-8の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-9の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-10の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-11の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-12の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-13の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-14の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表150-1及び表150-2に記載されるH3-15の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列を含む。

10

20

30

40

50

【0664】

ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-88のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-36のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-34のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-68のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-18のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-47のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-20のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-80のscFv配列を含む。ある実施形態において、BCMA ABMは、表15Pに記載されるH2/L2-83のscFv配列を含む。

【0665】

BCMA ABMがBCMAに結合し、そして抗原結合特異性が、主にCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3領域によって提供されることを考慮すると、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-

L 1、C D R－L 2 及び C D R－L 3 配列は、「混合及びマッチ」され得る。このような「混合及びマッチ」された B C M A 結合 A B M は、公知の結合アッセイ及び実施例に記載のアッセイ（E L I S A など）を用いて試験され得る。V H C D R 配列が、混合及びマッチされる場合、特定の V H 配列からの C D R－H 1、C D R－H 2 及び／又は C D R－H 3 配列は、構造的に類似した C D R 配列で置換されるべきである。同様に、V L C D R 配列が、混合及びマッチされる場合、特定の V L 配列からの C D R－L 1、C D R－L 2 及び／又は C D R－L 3 配列は、構造的に類似した C D R 配列で置換されるべきである。新規な V H 及び V L 配列は、1 つ以上の V H 及び／又は V L C D R 領域配列を、本開示のモノクローナル抗体又は他の B C M A A B M について本明細書に示される C D R 配列からの構造的に類似した配列で置換することによって作製され得ることが当業者に容易に明らかになるであろう。

10

【0666】

ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 O－1 に記載される V L 配列から選択される V L 配列と、表 1 5 O－2 に記載される V H 配列から選択される V H 配列を含む。ある実施形態において、B C M A A B M は、表 1 5 A－2、表 1 5 B－2、表 1 5 C－2、表 1 5 D－2、表 1 5 E－2、表 1 5 F－2、表 1 5 G－2、表 1 5 H－2、表 1 5 I－2、表 1 5 J－2、表 1 5 K－2、表 1 5 L－2、表 1 5 M－2、及び表 1 5 N－2 に記載される C D R－H 1 配列から選択される C D R－H 1 配列；表 1 5 A－2、表 1 5 B－2、表 1 5 C－2、表 1 5 D－2、表 1 5 E－2、表 1 5 F－2、表 1 5 G－2、表 1 5 H－2、表 1 5 I－2、表 1 5 J－2、表 1 5 K－2、表 1 5 L－2、表 1 5 M－2、及び表 1 5 N－2 に記載される C D R－H 2 配列から選択される C D R－H 2 配列；表 1 5 A－2、表 1 5 B－2、表 1 5 C－2、表 1 5 D－2、表 1 5 E－2、表 1 5 F－2、表 1 5 G－2、表 1 5 H－2、表 1 5 I－2、表 1 5 J－2、表 1 5 K－2、表 1 5 L－2、表 1 5 M－2、及び表 1 5 N－2 に記載される C D R－H 3 配列から選択される C D R－H 3 配列；表 1 5 A－1、表 1 5 B－1、表 1 5 C－1、表 1 5 D－1、表 1 5 E－1、表 1 5 F－1、表 1 5 G－1、表 1 5 H－1、表 1 5 I－1、表 1 5 J－1、表 1 5 K－1（a）、表 1 5 K－1（b）、表 1 5 L－1、表 1 5 M－1、表 1 5 N－1（a）、及び表 1 5 N－1（b）に記載される C D R－L 1 配列から選択される C D R－L 1 配列；表 1 5 A－1、表 1 5 B－1、表 1 5 C－1、表 1 5 D－1、表 1 5 E－1、表 1 5 F－1、表 1 5 G－1、表 1 5 H－1、表 1 5 I－1、表 1 5 J－1、表 1 5 K－1（a）、表 1 5 K－1（b）、表 1 5 L－1、表 1 5 M－1、表 1 5 N－1（a）、及び表 1 5 N－1（b）に記載される C D R－L 2 配列から選択される C D R－L 2 配列；並びに表 1 5 A－1、表 1 5 B－1、表 1 5 C－1、表 1 5 D－1、表 1 5 E－1、表 1 5 F－1、表 1 5 G－1、表 1 5 H－1、表 1 5 I－1、表 1 5 J－1、表 1 5 K－1（a）、表 1 5 K－1（b）、表 1 5 L－1、表 1 5 M－1、表 1 5 N－1（a）、及び表 1 5 N－1（b）に記載される C D R－L 3 配列から選択される C D R－L 3 配列を含む。

20

30

【0667】

7. 7. 2. C D 1 9

特定の態様において、本開示は、A B M 2 及び／又は A B M 5 が C D 1 9 に特異的に結合する、M B M 及び M B M の組合せを提供する。C D 1 9 は、成熟 B 細胞には見られるが、形質細胞には見られない。C D 1 9 は、初期のプレ B 細胞の発達中に発現され、形質細胞の分化まで残存する。C D 1 9 は、正常な B 細胞及び悪性 B 細胞の両方で発現され、その異常な増殖は、B 細胞リンパ腫を引き起こし得る。例えば、C D 1 9 は、限定はされないが、非ホジキンリンパ腫（B－N H L）、慢性リンパ球性白血病、及び急性リンパ芽球性白血病を含む B 細胞系統の悪性腫瘍で発現される。

40

【0668】

C D 1 9 に特異的に結合する A B M に組み込まれ得る例示的な C D R 及び可変ドメイン配列が以下の表 1 6 に記載される。

【0669】

50

【表 1 4 9】

表 16 CD19 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD19-H1	CDR-H1	DYGVS	1341
CD19-H2A	CDR-H2	VIWGSETTYYN SALKS	1342

10

【 0 6 7 0】

20

30

40

50

【表 150】

表 16 CD19 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD19-H2B	CDR-H2	VIWGSETTYYSSSLKS	1343
CD19-H2C	CDR-H2	VIWGSETTYYQSSLKS	1344
CD19-H2D	CDR-H2	VIWGSETTYYNSSLKS	1345
CD19-H3	CDR-H3	HYYYGGSYAMDY	1346
CD19-L1	CDR-L1	RASQDISKYLN	1347
CD19-L2	CDR-L2	HTSRLHS	1348
CD19-L3	CDR-L3	QQGNTLPYT	1349
CD19-VHA	VH	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPRGKLEWLGVWGSETTYYN SALKSRLTIKDNSKS QVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSS	1350
CD19-VHB	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTA VYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGT LVT VSS	1351
CD19-VHC	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTA VYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGT LVT VSS	1352
CD19-VHD	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTA VYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGT LVT VSS	1353
CD19-VHE	VH	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPQG LEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADK SSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYW GQGTTVT	1354
CD19-VLA	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL N WYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	1355
CD19-VLB	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYL N WYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	1356

【0671】

10

20

30

40

50

【表 1 5 1】

表 16 CD19 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD19-VLE	VL	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWY QQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVDPDRFTGSGSGTDFTLT TNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS	1357
CD19-scFv1	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTLLTVSS	1358
CD19-scFv2	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTLLTVSS	1359
CD19-scFv3	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIK	1360
CD19-scFv4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIK	1361
CD19-scFv5	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLK SRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGTLLTVSS	1362
CD19-scFv6	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLK SRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGTLLTVSS	1363

【0 6 7 2】

10

20

30

40

50

【表 1 5 2】

表 16 CD19 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD19-scFv7	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGGTKLEIK	1364
CD19-scFv8	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGGTKLEIK	1365
CD19-scFv9	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLK SRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGTLLTVSS	1366
CD19- scFv10	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGGTKLEIK	1367
CD19- scFv11	scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTLLTVSS	1368

【0 6 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 5 3】

表 16 CD19 結合剤			
名称	ドメイン	配列	配列 番号
CD19- scFv12	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGGQGTKLEIK	1369
CD19- scFv13	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGG GSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTSTVTVSS	1370
CD19- scFv14	scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPQGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADK SSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVDFYFDYW GQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFMSTS VGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSA TYRNSGVPRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQ YNRYPYTSFFFTKLEIKRRS	1371
CD19- scFv15	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKP GSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSR LTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGS YAMDYWGQGTSTVTVSSE	1372
CD19- scFv16	scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGKP GSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSR LTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGS YAMDYWGQGTSTVTVSS	1373

【0 6 7 4】

特定の態様において、CD19 ABM（例えば、ABM2又はABM5）は、表16に記載されるCD19-H1、CD19-H2A、及びCD19-H3のアミノ酸配列を有する重鎖CDRと、表16に記載されるCD19-L1、CD19-L2、及びCD19-L3のアミノ酸配列を有する軽鎖CDRとを含む。特定の実施形態において、ABMは、表16に記載されるVHAのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表16に記載されるVLAのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む。

【0 6 7 5】

他の態様において、ABMは、表16に記載されるCD19-H1、CD19-H2B

10

20

30

40

50

、及びCD19-H3のアミノ酸配列を有する重鎖CDRと、表16に記載されるCD19-L1、CD19-L2、及びCD19-L3のアミノ酸配列を有する軽鎖CDRとを含む。特定の実施形態において、ABMは、表16に記載されるVHBのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表16に記載されるVLBのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む。

【0676】

さらなる態様において、ABMは、表16に記載されるCD19-H1、CD19-H2C、及びCD19-H3のアミノ酸配列を有する重鎖CDRと、表16に記載されるCD19-L1、CD19-L2、及びCD19-L3のアミノ酸配列を有する軽鎖CDRとを含む。特定の実施形態において、ABMは、表16に記載されるVHCのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表16に記載されるVLBのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む。

10

【0677】

さらなる態様において、ABMは、表16に記載されるCD19-H1、CD19-H2D、及びCD19-H3のアミノ酸配列を有する重鎖CDRと、表16に記載されるCD19-L1、CD19-L2、及びCD19-L3のアミノ酸配列を有する軽鎖CDRとを含む。特定の実施形態において、ABMは、表16に記載されるVHDのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表16に記載されるVLBのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む。

20

【0678】

さらなる態様において、ABMは、表16に記載されるVHEのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表16に記載されるVLEのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む。

【0679】

なおさらなる態様において、ABMは、scFVの形態である。例示的な抗CD19 scFvは、表16に記載されるCD19-scFv1からCD19-scFv16のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。

【0680】

表17A及び17B（まとめて「表17」）は、CD19 ABMに含まれ得るさらなる例示的なCD19結合配列の配列を列挙する。表17Aに記載される配列は、CD19抗体NEG258をベースとする。

30

【0681】

40

50

【表 1 5 4】

表 17A NEG258 ベースの結合剤配列			
鎖	部分	配列	配列番号
NEG258_VH	CDR-H1 (組み合わせられた)	GYTFTTYWIQ	1
	CDR-H2 (組み合わせられた)	AVYPGDADTRYTQKFQG	2
	CDR-H3 (組み合わせられた)	DAGLEYALDY	3
	CDR-H1 (Kabat)	TYWIQ	4
	CDR-H2 (Kabat)	AVYPGDADTRYTQKFQG	5
	CDR-H3 (Kabat)	DAGLEYALDY	6
	CDR-H1 (Chothia)	GYTFTTY	7
	CDR-H2 (Chothia)	YPGDAD	8
	CDR-H3 (Chothia)	DAGLEYALDY	9
	CDR-H1 (IMGT)	GYTFTTYW	10
	CDR-H2 (IMGT)	VYPGDADT	11
	CDR-H3 (IMGT)	GRDAGLEYALDY	12
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQ WVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRV TLTADRSASTAYMELSSLRSED TAVYYCGRDAGLE YYALDYWGQGLTVTVSS	13
NEG258_VL	CDR-L1 (組み合わせられた)	RASQDVGTAVA	14
	CDR-L2 (組み合わせられた)	WASTRHT	15
	CDR-L3 (組み合わせられた)	QQYANFLYT	16
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTAVA	17
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	18
	CDR-L3 (Kabat)	QQYANFLYT	19

【0 6 8 2】

10

20

30

40

50

【表 155】

表 17A NEG258 ベースの結合剤配列			
鎖	部分	配列	配列番号
	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTGA	20
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	21
	CDR-L3 (Chothia)	YANFPLY	22
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTGA	23
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	24
	CDR-L3 (IMGT)	QQYANFPLYT	25
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAW YQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIK	26

10

【0683】

20

ある実施形態において、CD19 ABMは、表17Aに記載されるNEG258のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、Kabata、Chothia、若しくはIMGT、又は組み合わされたChothia及びKabata CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列によって規定され得る。CD19 ABMは、表17Aに記載される抗CD19抗体NEG258の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列も含み得る。

【0684】

30

表17Bに記載される配列は、CD19抗体NEG218をベースとする。

【0685】

40

50

【表 1 5 6】

表 17B NEG218 ベースの配列			
鎖	部分	配列	配列番号
NEG218_VH	CDR-H1 (組み合わせられた)	GYSFTNYWMN	27
	CDR-H2 (組み合わせられた)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	28
	CDR-H3 (組み合わせられた)	WYYLSSPMDY	29
	CDR-H1 (Kabat)	NYWMN	30
	CDR-H2 (Kabat)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	31
	CDR-H3 (Kabat)	WYYLSSPMDY	32
	CDR-H1 (Chothia)	GYSFTNY	33
	CDR-H2 (Chothia)	HPSDSE	34
	CDR-H3 (Chothia)	WYYLSSPMDY	35
	CDR-H1 (IMGT)	GYSFTNYW	36
	CDR-H2 (IMGT)	IHPSDSEI	37
	CDR-H3 (IMGT)	SRWYYLSSPMDY	38

【0 6 8 6】

【表 1 5 7】

表 17B NEG218 ベースの配列			
鎖	部分	配列	配列番号
	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMN WVRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGGVTL SVDKSIQTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSP MDYWGGQTTVTSS	39
NEG218_VL	CDR-L1 (組み合わせられた)	RASQDVGTA	40
	CDR-L2 (組み合わせられた)	WASTRHT	41
	CDR-L3 (組み合わせられた)	QQYSSYPYT	42
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTA	43
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	44
	CDR-L3 (Kabat)	QQYSSYPYT	45
	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTA	46
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	47
	CDR-L3 (Chothia)	YSSYPY	48
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTA	49
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	50
	CDR-L3 (IMGT)	QQYSSYPYT	51
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGS TEFTLTISSLQSEDAFVYFCQQYSSYPYTFGQGT KLEIK	52

【0 6 8 7】

ある実施形態において、CD19 ABM（例えば、ABM2又はABM5）は、表17Bに記載されるNEG218のCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む。CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、Kabat、Chothia、若しくはIMGT、又は組み合わせられたChothia及びKabat CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列によって規定され得る。CD19 ABMは、表17Bに記載される抗CD19抗体NEG218の軽鎖可変配列及び／又は重鎖可変配列も含み得る。

【0 6 8 8】

他のCD19 ABMは、表17に記載されるCDR配列を有するCDR領域において、突然変異しているが、少なくとも80、85、90、95、96、97、98、又は99パーセントの同一性をまだ有するアミノ酸を含む。ある実施形態において、このようなCD19 ABMは、1、2、3、4又は5つ以下のアミノ酸が、表17に記載されるCDR配列と比較した際に、CDR領域において突然変異されている、突然変異アミノ酸配

列を含む。

【0689】

他のCD19 ABMは、表17に記載されるVH及び／又はVL配列と少なくとも80、85、90、95、96、97、98、又は99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH及び／又はVLDメインを含む。ある実施形態において、CD19結合分子は、1、2、3、4又は5つ以下のアミノ酸が、実質的に同じ治療活性を保持しながら、表17に記載される配列に示されるVH及び／又はVLDメインと比較した際に突然変異されているVH及び／又はVLDメインを含む。

【0690】

7.7.1. CD20

特定の態様において、本開示は、ABM2及び／又はABM5がCD20に特異的に結合する、MBM及びMBMの組合せを提供する。CD20発現は、B細胞リンパ腫、有毛細胞白血病、B細胞慢性リンパ球性白血病、及び黒色腫に関連する。

【0691】

CD20 ABM（例えば、ABM2及び／又はABM5）は、例えば、抗CD20抗体又はその抗原結合ドメインを含み得る。抗CD20抗体又はその抗原結合ドメインは、例えば、表18に記載されるCDR又はVH及び／又はVL配列を含み得る。

【0692】

10

20

30

40

50

【表 158】

表 18 CD20 結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
CD20_1	CDR-H1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GYTFTSYNMH	1374
	CDR-H2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	AIYPGNGDTSYNQKFKG	1375
	CDR-H3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1 (Kabat)	SYNMH	1377
	CDR-H2 (Kabat)	AIYPGNGDTSYNQKFKG	1375
	CDR-H3 (Kabat)	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1 (Chothia)	GYTFTSY	265
	CDR-H2 (Chothia)	YPGNGD	1378
	CDR-H3 (Chothia)	STYYGGDWYFNV	1376
	CDR-H1 (IMGT)	GYTFTSYN	1379
	CDR-H2 (IMGT)	IYPGNGDT	1380
	CDR-H3 (IMGT)	ARSTYYGGDWYFNV	1381
	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTS YNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY YCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA	1382
	CDR-L1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RASSSVSYIH	1383
	CDR-L2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	ATSNLAS	217
	CDR-L3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	QQWTSNPPT	1384
	CDR-L1 (Kabat)	RASSSVSYIH	1383
	CDR-L2 (Kabat)	ATSNLAS	217
	CDR-L3 (Kabat)	QQWTSNPPT	1384
	CDR-L1 (Chothia)	SSSVSY	262
	CDR-L2 (Chothia)	ATS	279
	CDR-L3 (Chothia)	WTSNPP	1385
	CDR-L1 (IMGT)	SSSVSY	1386
	CDR-L2 (IMGT)	ATS	279
	CDR-L3 (IMGT)	QQWTSNPPT	1384
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIH WFQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSG SGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTF GGGTKLEIK	1387

【0693】

ある実施形態において、CD20 ABMは、表18に記載されるCD20__1のKabat CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD20 ABMは、表18に記載されるCD20__1のChothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD20 ABMは、表18に記載されるCD20__1のIMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD20 ABMは、表18に記載されるCD20__1の組み合わさ

れた K a b a t + C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 0 A B M は、表 1 8 に記載される C D 2 0 _ 1 の V H 及び／又は V L 配列を含む。

【 0 6 9 4 】

7 . 7 . 1 . C D 2 2

特定の態様において、本開示は、A B M 2 及び／又は A B M 5 が C D 2 2 に特異的に結合する、M B M 及び M B M の組合せを提供する。C D 2 2 は、成熟 B 細胞に見られ、B 細胞白血病及びリンパ腫で広く発現される。

【 0 6 9 5 】

C D 2 2 A B M (例えば、A B M 2 及び／又は A B M 5) は、例えば、抗 C D 2 2 抗体又はその抗原結合ドメインを含み得る。抗 C D 2 2 抗体又はその抗原結合ドメインは、例えば、表 1 9 に記載される C D R 又は V H 及び／又は V L 配列を含み得る。

10

【 0 6 9 6 】

20

30

40

50

【表 1 5 9】

表 19 CD22 結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
CD22_ HA22	CDR-H1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GFAFSIYDMS	1388
	CDR-H2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	YISSGGGTYYPD TVKG	1389
	CDR-H3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1 (Kabat)	IYDMS	1391
	CDR-H2 (Kabat)	YISSGGGTYYPD TVKG	1389
	CDR-H3 (Kabat)	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1 (Chothia)	GFAFSIY	1392
	CDR-H2 (Chothia)	SSGGG	1393
	CDR-H3 (Chothia)	HSGYGTHWGVLFAY	1390
	CDR-H1 (IMGT)	GFAFSIYD	1394
	CDR-H2 (IMGT)	ISSGGGT	1395
	CDR-H3 (IMGT)	ARHSGYGTHWGVLFAY	1396
	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFAFSIY DMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTYYPD TV KGRFTISRDNKNTLYLQMSSLKSED TAMY CARHSGYGTHWGVLFAYWGQGT LVT VSA	1397
	CDR-L1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RASQDISNYLN	1398
	CDR-L2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	YTSILHS	1399
	CDR-L3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	QQGNTLPWT	253
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDISNYLN	1398
	CDR-L2 (Kabat)	YTSILHS	1399
	CDR-L3 (Kabat)	QQGNTLPWT	253
	CDR-L1 (Chothia)	SQDISNY	1400
	CDR-L2 (Chothia)	YTS	285
	CDR-L3 (Chothia)	GNTLPW	294
	CDR-L1 (IMGT)	QDISNY	1401
	CDR-L2 (IMGT)	YTSILHSGVP	1402
	CDR-L3 (IMGT)	QQGNTLPWT	253
	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYL NWKYQQKPDGT VKLLIYYTSILHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLPWT FGGGTKLEIK	1403

【 0 6 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 160】

表 19 CD22 結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
CD22_ m971	CDR-H1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GDSVSSNSAAWN	742
	CDR-H2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	1404
	CDR-H3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1 (Kabat)	SNSAAWN	632
	CDR-H2 (Kabat)	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	1404
	CDR-H3 (Kabat)	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1 (Chothia)	GDSVSSNSA	694
	CDR-H2 (Chothia)	YYRSKWY	714
	CDR-H3 (Chothia)	EVTGDLEDAFDI	1405
	CDR-H1 (IMGT)	GDSVSSNSAA	1406
	CDR-H2 (IMGT)	TYYSRWYN	1407
	CDR-H3 (IMGT)	AREVTGDLEDAFDI	1408
	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDY AVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAV YYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVSS	1409
	CDR-L1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RASQTIWSYLN	1410
	CDR-L2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	AASSLQS	482
	CDR-L3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	QQSYSIPQT	1411
	CDR-L1 (Kabat)	RASQTIWSYLN	1410
	CDR-L2 (Kabat)	AASSLQS	482
	CDR-L3 (Kabat)	QQSYSIPQT	1411
	CDR-L1 (Chothia)	SQTIWSY	1412
	CDR-L2 (Chothia)	AAS	577
	CDR-L3 (Chothia)	SYSIPQ	1413
	CDR-L1 (IMGT)	QTIWSY	1414
	CDR-L2 (IMGT)	AAS	577
	CDR-L3 (IMGT)	QQSYSIPQT	1411
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQTIWSYL NWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGR GSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTF GQGTKLEIK	1415

【0698】

10

20

30

40

50

【表 161】

表 19 CD22 結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
CD22_6 5	CDR-H1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	GDSMLSNSDTWN	1416
	CDR-H2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	RTYHRSTWYDDYASSVRG	1417
	CDR-H3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1 (Kabat)	CAISGDSMLSNSDTWN	1419
	CDR-H2 (Kabat)	RTYHRSTWYDDYASSVRG	1417
	CDR-H3 (Kabat)	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1 (Chothia)	GDSMLSNSD	1420
	CDR-H2 (Chothia)	YHRSTWY	1421
	CDR-H3 (Chothia)	VRLQDGNSWSDAFDV	1418
	CDR-H1 (IMGT)	GDSMLSNSDT	1422
	CDR-H2 (IMGT)	TYHRSTWYD	1423
	CDR-H3 (IMGT)	ARVRLQDGNSWSDAFDV	1424
	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSN SDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDD YASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDT GVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMTV TVSS	1425
	CDR-L1 (組み合わされた Kabat + Chothia)	TGTSSDVGGYNYVS	1094
	CDR-L2 (組み合わされた Kabat + Chothia)	DVSNRPS	1166
	CDR-L3 (組み合わされた Kabat + Chothia)	SSYTSSSTLYV	1174
	CDR-L1 (Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS	1094
	CDR-L2 (Kabat)	DVSNRPS	1166
	CDR-L3 (Kabat)	SSYTSSSTLYV	1174
	CDR-L1 (Chothia)	TSSDVGGYNY	1095
	CDR-L2 (Chothia)	DVS	1099
	CDR-L3 (Chothia)	YTSSSTLY	1199
	CDR-L1 (IMGT)	SSDVGGYNY	1096
	CDR-L2 (IMGT)	DVS	1099
	CDR-L3 (IMGT)	SSYTSSSTLYV	1174
	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY NYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSS STLYVFGTGTQLTVL	1433

【0699】

ある実施形態において、CD22 ABMは、表19に記載されるCD22__HA22のKabat CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD22 ABMは、表19に記載されるCD22__HA22のChothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD22 ABMは、表19に記載されるCD22__HA22のIMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、CD22 ABMは、表19に記載されるCD2

2 __ H A 2 2 の組み合わせされた K a b a t + C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ H A 2 2 の V H 及び／又は V L 配列を含む。

【0700】

ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ m 9 7 1 の K a b a t C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ m 9 7 1 の C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ m 9 7 1 の I M G T C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ m 9 7 1 の組み合わせされた K a b a t + C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ m 9 7 1 の V H 及び／又は V L 配列を含む。

10

【0701】

ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ 6 5 の K a b a t C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ 6 5 の C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ 6 5 の I M G T C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ 6 5 の組み合わせされた K a b a t + C h o t h i a C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む。ある実施形態において、C D 2 2 A B M は、表 1 9 に記載される C D 2 2 __ 6 5 の V H 及び／又は V L 配列を含む。

20

30

【0702】

7. 7. 2. メソテリン

特定の態様において、本開示は、A B M 2 及び／又は A B M 5 がメソテリン (M S L N) に特異的に結合する、M B M 及び M B M の組合せを提供する。メソテリンは、中皮腫、卵巣癌、膵臓腺癌、肺腺癌、及び胆管癌を含むいくつかの癌で過剰発現される。

【0703】

メソテリン A B M は、例えば、抗メソテリン抗体又はその抗原結合ドメインを含み得る。抗メソテリン抗体又はその抗原結合ドメインは、例えば、表 2 0 に記載される C D R 又は V H 及び／又は V L 配列を含み得る。

【0704】

40

50

【表 1 6 2】

表 20 メソテリン結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
MSLN_ SS1	CDR-H1 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	GYSFTGYTMN	302
	CDR-H2 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	LITPYNGASSYNQKFRG	1434
	CDR-H3 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	GGYDGRGFDY	1435
	CDR-H1 (Kabat)	GYTMN	205
	CDR-H2 (Kabat)	LITPYNGASSYNQKFRG	1434
	CDR-H3 (Kabat)	GGYDGRGFDY	1435
	CDR-H1 (Chothia)	GYSFTGY	272
	CDR-H2 (Chothia)	TPYNGA	1436
	CDR-H3 (Chothia)	GGYDGRGFDY	1435
	CDR-H1 (IMGT)	GYSFTGYT	1437
	CDR-H2 (IMGT)	ITPYNGAS	1438
	CDR-H3 (IMGT)	ARGGYDGRGFDY	1439
	VH	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYT MNWVKQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFR GKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCAR GGYDGRGFDYWGQGTTTVTVSS	1440
	CDR-L1 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	SASSSVSYM	1441
	CDR-L2 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	DTSKLAS	213
	CDR-L3 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	QQWSGYPLT	1442
	CDR-L1 (Kabat)	SASSSVSYM	1441
	CDR-L2 (Kabat)	DTSKLAS	213
	CDR-L3 (Kabat)	QQWSGYPLT	1442
	CDR-L1 (Chothia)	SSSVSY	262
	CDR-L2 (Chothia)	DTS	275
	CDR-L3 (Chothia)	WSGYPL	1443
	CDR-L1 (IMGT)	SSSVSY	1386
	CDR-L2 (IMGT)	DTS	275
	CDR-L3 (IMGT)	QQWSGYPLT	1442
	VL	DIELTQSPAISASPGKVTMTCSASSSVSYM WYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGS GNSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGA GTKLEIK	1444
MSLN_ M5	CDR-H1 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	GYTFTDYMH	1445
	CDR-H2 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	WINPNSGGTNYAQKFQG	1446
	CDR-H3 (組み合わせ された Kabat + Chothia)	GWDFDY	1447
	CDR-H1 (Kabat)	DYYMH	1448
	CDR-H2 (Kabat)	WINPNSGGTNYAQKFQG	1446
	CDR-H3 (Kabat)	GWDFDY	1447
	CDR-H1 (Chothia)	GYTFTDY	698
	CDR-H2 (Chothia)	NPNSGG	1449

【 0 7 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 3】

表 20 メソテリン結合剤			
結合剤	ドメイン	配列	配列 番号
	CDR-H3 (Chothia)	GWDFDY	1447
	CDR-H1 (IMGT)	GYTFTDYY	1450
	CDR-H2 (IMGT)	INPNSGGT	1451
	CDR-H3 (IMGT)	ASGWDFDY	1452
	VH	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDY YMHWVRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQ KFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY CASGWDFDYWGQGLTVTVSS	1453
	CDR-L1 (組み合わ された Kabat + Chothia)	RASQSIRYYLS	1454
	CDR-L2 (組み合わ された Kabat + Chothia)	TASILQN	1455
	CDR-L3 (組み合わ された Kabat + Chothia)	LQTYTTPD	1456
	CDR-L1 (Kabat)	RASQSIRYYLS	1454
	CDR-L2 (Kabat)	TASILQN	1455
	CDR-L3 (Kabat)	LQTYTTPD	1456
	CDR-L1 (Chothia)	SQSIRYY	1457
	CDR-L2 (Chothia)	TAS	1458
	CDR-L3 (Chothia)	TYTTP	1459
	CDR-L1 (IMGT)	QSIRYY	1460
	CDR-L2 (IMGT)	TASILQNGVP	1461
	CDR-L3 (IMGT)	LQTYTTPD	1456
	VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRYYLS WYQQKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQTYTTPDFGPGT KVEIK	1462

10

20

30

【0 7 0 6】

ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__SS1 の Kabat CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__SS1 の Chothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__SS1 の IMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__SS1 の組み合わされた Kabat + Chothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__SS1 の VH 及び／又は VL 配列を含む。

40

【0 7 0 7】

ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__M5 の Kabat CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表 20 に記載される MSLN__M5 の Chothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む。ある実施形態において、

50

MSLN ABMは、表20に記載されるMSLN__M5のIMGT CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表20に記載されるMSLN__M5の組み合わせられたKabatt+Chothia CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む。ある実施形態において、MSLN ABMは、表20に記載されるMSLN__M5のVH及び／又はVL配列を含む。

【0708】

7.8. 腫瘍微小環境抗原ABM

本開示の第1のMBMのABM3及び第2のMBMのABM6は、存在する場合、腫瘍微小環境抗原(TMEA)(それぞれ「TMEA 1」及び「TMEA 2」)に特異的に結合する。ある組合せにおいて、第1及び第2のMBMの1つのみが、TMEAに結合するABMを有する。他の組合せにおいて、第1及び第2のMBMの両方が、TMEAに結合するABMを有する。第1及び第2のMBMのこれらの組合せのいくつかにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じである。MBMの両方が、TMEAに結合するABMを有する、第1及び第2のMBMの他の組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は異なる。TMEA 1及びTMEA 2が同じである場合、第1のMBM及び第2のMBMが同時にTMEAに特異的に結合することができるように、ABM3及びABM6は、好ましくは、TMEA上の異なるエピトープ(例えば、非重複エピトープ)に結合する。ある実施形態において、ELISAアッセイ、Biacoreアッセイ、FACSアッセイ、又は当該技術分野における別の競合アッセイなどの競合アッセイにおいて、TMEAへの第1のMBMの結合が、TMEAへの第2のMBMの結合を、50%以下、ある実施形態において、50%未満(例えば、40%未満、30%未満、20%未満又は20%未満)減少させるように、ABM3及びABM6は選択される。

【0709】

好ましくは、TMEA 1及び／又はTMEA 2は、ヒトTMEAである。TMEA 1及び／又はTMEA 2は、正常細胞に存在する場合もあるし、存在しない場合もある。特定の実施形態において、TMEA 1及び／又はTMEA 2は、正常細胞と比較して、腫瘍細胞上で優先的に発現されるか又は上方制御される。任意のタイプの腫瘍及び任意のタイプのTMEAが、本開示のMBMによって標的化され得ることが予想される。標的化され得る例示的なタイプの癌としては、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、胆管癌、B細胞白血病、B細胞リンパ腫、胆管癌、骨肉腫、脳腫瘍、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮頸癌、パーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、肝臓癌、肺癌、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、気道癌、腎臓癌、肉腫、皮膚癌、精巣癌、尿路上皮癌、及び他の膀胱癌が挙げられる。しかしながら、当業者は、TMEAが、実質的にあらゆるタイプの癌で知られていることを認識するであろう。

【0710】

本開示のMBMによって標的化され得る例示的なTMEAとしては、APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、 $\alpha v \beta 3$ 、及び $\alpha 5 \beta 1$ が挙げられる。

【0711】

ある実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA(例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2)は、APRILである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA(例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2)は、FAPである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA(例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2)は、BAFFである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA(例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2)は、IL-1Rである。他の実施形態において、本開示のMBM

によって標的化されるTMEA（例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2）は、VEGF-Aである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA（例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2）は、VEGFRである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA（例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2）は、CSF1Rである。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA（例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2）は、 $\alpha v \beta 3$ である。他の実施形態において、本開示のMBMによって標的化されるTMEA（例えば、TMEA 1及び／又はTMEA 2）は、 $\alpha 5 \beta 1$ である。

【0712】

第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはAPRILである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはFAPである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはBAFFである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはIL-1Rである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはVEGF-Aである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはVEGFRである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAはCSF1Rである。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAは $\alpha v \beta 3$ である。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は同じであり、TMEAは $\alpha 5 \beta 1$ である。第1及び第2のMBMのある組合せにおいて、TMEA 1及びTMEA 2は異なる。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2はFAPである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2はBAFFである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2はIL-1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2はVEGF-Aである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2はCSF1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はAPRILであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2はBAFFである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2はIL-1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2はVEGF-Aである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2はVEGFRである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2はCSF1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はFAPであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2はIL-1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2はVEGF-Aである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2はVEGFRである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2はCSF1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はBAFFであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はIL-1Rであり、TMEA 2はVEGF-Aである（又は逆も同様）。ある実施形態

において、TMEA 1はIL-1Rであり、TMEA 2はVEGFRである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はIL-1Rであり、TMEA 2はCSF1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はIL-1Rであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はIL-1Rであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はVEGFRであり、TMEA 2はVEGFRである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はVEGFRであり、TMEA 2はCSF1Rである（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はVEGFRであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はVEGFRであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はCSF1Rであり、TMEA 2は $\alpha v \beta 3$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1はCSF1Rであり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。ある実施形態において、TMEA 1は $\alpha v \beta 3$ であり、TMEA 2は $\alpha 5 \beta 1$ である（又は逆も同様）。

10

【0713】

TMEA ABMは、例えば、リガンドベース又は抗体ベースの部分を含み得る。TMEAに結合するリガンド及び抗体は、当該技術分野において周知である。抗体ベースの部分の場合、抗TMEA抗体又は抗原結合フラグメントは、例えば、表21に記載される抗体のCDR配列を含み得る。ある実施形態において、抗TMEA抗体又はその抗原結合ドメインは、表21に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を有する。

20

【0714】

30

40

50

【表 164】

表 21 例示的な抗腫瘍微小環境抗原抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
APRIL	BION-1301; 国際公開第 2017/091683 号、国際公開第 2016/113368 号、国際公開第 2010/100056 号、国際公開第 2007/039489 号に記載される任意の抗 APRIL 抗体
FAP	Ostermann <i>et al.</i> , 2008, Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (FAP5)、米国特許出願公開第 2009/0304718 号; シブロツズマブ(例えば、Hofheinz <i>et al.</i> , 2003, Oncology Research and Treatment 26(1):44-48 を参照); 及び Tran <i>et al.</i> , 2013, J Exp Med 210(6):1125-1135。
BAFF	国際公開第 2016/160476 号、国際公開第 2016/039801 号、国際公開第 2013/158577 号、国際公開第 2006/025345 号に記載される任意の抗 BAFF 抗体
IL-1R	ab106278 (Abcam); D1f3 (Abcam); ch2D8 (Creative Biolabs)
VEGF-A	ベバシズマブ; 国際公開第 2018/037001 号; 国際公開第 2018/037000 号; 国際公開第 2007/140534 号; 国際公開第 2015/166112 号に記載される任意の抗 VEGF-A 抗体
VEGFR	ラムシルマブ; 国際公開第 2019/075270 号、国際公開第 2017/117384 号、国際公開第 2019/009879 号に記載される任意の抗 VEGFR 抗体
CSF1R	エマクツズマブ; カビラリズマブ; SNDX-6352; 国際公開第 2011/140249 号、国際公開第 2014/036357 号; 国際公開第 2013/169264 号; 国際公開第 2011/070024 号; 国際公開第 2015/200089 号に記載される任意の抗 CSF1R 抗体
$\alpha\text{v}\beta 3$	Vitaxin; エタラシズマブ; LM609; 国際公開第 1998/033919 号に記載される任意の抗 $\alpha\text{v}\beta 3$ 抗体
$\alpha 5\beta 1$	ボロキシマブ; 国際公開第 2009/100110 号に記載される任意の抗 $\alpha 5\beta 1$ 抗体

【0715】

7.9.TCR ABM

本開示の第2のMBM（例えば、BBM）は、TCR複合体の構成要素に特異的に結合するABM4を含む。TCRは、通常、非変異CD3鎖分子との複合体の一部として発現される高度に可変のアルファ（ α ）鎖及びベータ（ β ）鎖からなる、ジスルフィド連結された膜に固定されたヘテロ二量体タンパク質である。この受容体を発現するT細胞は、 α ： β （又は $\alpha\beta$ ）T細胞と呼ばれるが、少数のT細胞は、別の受容体を発現し、可変ガンマ（ γ ）鎖及びデルタ（ δ ）鎖によって形成され、 $\gamma\delta$ T細胞と呼ばれる。

【0716】

一実施形態において、第2のMBMは、CD3に特異的に結合するABM4を含む。

【0717】

7.9.1.CD3 ABM

第2のMBM（例えば、BBM）は、CD3に特異的に結合するABM4を含み得る。「CD3」という用語は、T細胞受容体の分化した3つの共受容体のクラスター（又は共受容体複合体又は共受容体複合体のポリペプチド鎖）を指す。ヒトCD3のポリペプチド鎖のアミノ酸配列が、NCBI Accession P04234、P07766及びP09693において示されている。CD3タンパク質は、変異体も含み得る。CD3タ

ンパク質は、フラグメントも含み得る。CD3タンパク質は、CD3アミノ酸配列の翻訳後修飾も含む。翻訳後修飾としては、限定はされないが、N-結合型及びO-結合型グリコシル化が挙げられる。

【0718】

ある実施形態において、第2のMBM（例えば、BBM）は、抗CD3抗体（例えば、米国特許出願公開第2016／0355600号明細書、国際公開第2014／110601号パンフレット及び国際公開第2014／145806号パンフレットに記載されるように）又はその抗原結合ドメインであるABM4を含み得る。MBM（例えば、BBM）で使用され得る例示的な抗CD3 VH、VL及びscFV配列が、表22Aに示される。

10

【0719】

20

30

40

50

【表 165】

表 22A CD3 結合剤 - 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
CD3-1	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQ GLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAISASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKR WIYDTSKLAGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQW SSNPFTFGSGTKLEIN	137
CD3-2	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDQSILYLQMNNLK TEDTAMYVCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSA	138
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-3	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQ GLEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTTLTVSS	140
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWS SNPPTFGGGTKLETK	141
CD3-4	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQ GLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAISASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPFTFGSGTKLEIN	142
CD3-5	VH	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNNSKNTAFLQMDSLRPED TGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	143
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLAGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGTKLQIT	144
CD3-6	VH	QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLTVSS	145
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRL LIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRN WPPLTFGGGKVEIK	146

【0720】

10

20

30

40

50

【表 166】

表 22A CD3 結合剤 - 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
CD3-7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS	147
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDADYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	148
CD3-8	VH	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFDDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLLTVSS	149
	VL	DIQLTQSPAISASPGKEVTMTCRASSSVSYMNWYQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPIRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGAGTKLELK	150
CD3-9	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS	151
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDADYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	148
CD3-10	VH	EVKLLESGLLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLK TEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSA	152
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-11	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNYSYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSS	153
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL	154
CD3-12	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSS	155
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL	156

【0721】

10

20

30

40

50

【表 1 6 7】

表 22A CD3 結合剤 - 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	157
CD3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQ GLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGLVTVSS	158
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLI YDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQWSSN PFTFGQGTKVEIK	159
CD3-14	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMTVTVSS	160
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	161
CD3-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS	162
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYC ALWYSNLWVFGGGTKLTVL	163
CD3-16	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
CD3-17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
CD3-18	VH	QVQLVQSGGGVQVQGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTAFLQMDSLRLPED TGVIYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSS	143

【0 7 2 2】

10

20

30

40

50

【表 168】

表 22A CD3 結合剤 - 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQWSS NPFTFGQGT	168
CD3-19	VH	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTAFLQMDSLRPED TG VYFCARYYDDHYSLDYWGQGPVTVSS	169
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPEDATYYCQWSS NPFTFGQGT	168
CD3-20	VH	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKN LEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSE DSAVYYCARSGYYGDSWDYFDVWGQGTTLTVFS	170
	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVK LLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN TLPWTFAGGKLEIK	171
CD3-21	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS	172
	VL	QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYF CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	173
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALT LSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	174
CD3-22	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	175

【0723】

10

20

30

40

50

【表 1 6 9】

表 22A CD3 結合剤 – 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
CD3-23	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS	176
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFEGGKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGKLTVL	177
CD3-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSS	178
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFEGGKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGK PGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGKLTVL	179
CD3-25	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGLTVTVSS	180
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFEGGKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFEGGKLTVL	181
CD3-26	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSS	182

【0 7 2 4】

10

20

30

40

50

【表 170】

表 22A CD3 結合剤 - 可変ドメイン配列			
結合 ドメイン	鎖	配列	配列 番号
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGLTVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	183
CD3-27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSS	184
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	185
CD3-28	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANW VQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	186
CD3-129	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGIRISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGLTVTVSS	187
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	188

【0725】

10

20

30

40

【表 1 7 1】

表 22A CD3 結合剤 – 可変ドメイン配列			
結合ドメイン	鎖	配列	配列番号
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLTVSSGGGGSG GGSGGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS SNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAAL TLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	189
CD3-130	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS	190
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLGAQPEDEAEYF CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	173
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGG GGSGGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALT LSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	191

10

20

【0 7 2 6】

Kabat 番号付けスキーム (Kabat et al, 1991, Sequence of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)、Chothia 番号付けスキーム (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol. 273: 927-948) 並びに Kabat 及び Chothia 番号付けの組合せによって規定されるいくつかの CD3 結合剤の CDR 配列がそれぞれ表 22B ~ 22D に示される。

30

【0 7 2 7】

【表 1 7 2】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合ドメイン	鎖	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
CD3-1	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK FKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSVS SYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-2	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-3	VH	SYTMH	196	YINPSSGYTKYNQK FKD	216	WQDYDVYFDY	240

40

50

【 0 7 2 8 】

【 表 1 7 3 】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	RASSSVSY MH	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241
CD3-4	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK FKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSY MN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK VKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPPT	237
CD3-6	VH	GYGMH	199	VIWYDGSKKYYVDS VKG	220	QMGYWHFDL	243
	VL	RASQSVSSY LA	200	DASNRAT	221	QQRSNWPLT	244
CD3-7	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA D	222	VRHGNFGNSY VSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-8	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK FKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSY MN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA D	222	VRHGNFGNSY VSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-10	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-11	VH	SYAMN	201	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WWAY	246
	VL	GSSTGAVTS GNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-12	VH	KYAMN	203	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYISY WAY	248

【 0 7 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 7 4】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTS GNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-13	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK FKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-15	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-16	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-17	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-18	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK VKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQK VKD	219	YYDDHYSLDY	251
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYTMN	205	LINPYKGVSTYNQK FKD	225	SGYYGDSDWY FDV	252
	VL	RASQDIRNY LN	206	YTSRLH	226	QQGNTLPWT	253
CD3-21	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238

【0 7 3 0】

10

20

30

40

50

【表 175】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-22	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-23	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYYA DSVKG	227	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-24	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDEYVS WFAY	254
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-25	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDPYVS WFAY	255
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-26	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFDY	256
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-27	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-28	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-29	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

【0731】

10

20

30

40

50

【表 1 7 6】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-30	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-31	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-32	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-33	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-34	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-35	VH	TYAMH	208	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-36	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-37	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-38	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYYATYY ADSVKG	228	HGNFGNSYVS WFAY	238

【0 7 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 7 7】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-39	VH	TYAMN	194	RIRSKANSYATYYA DSVKG	229	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-40	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATAYA DSVKG	230	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-41	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-42	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-43	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-44	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-45	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-46	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

【0 7 3 3】

10

20

30

40

50

【表 1 7 8】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-47	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-48	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-49	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-50	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-51	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGQSYVS WFAY	257
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-52	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-53	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFDY	258
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-54	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-55	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

【0 7 3 4】

10

20

30

40

50

【表 1 7 9】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-56	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-57	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-58	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-59	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-60	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTS SNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-61	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTS GHYAN	210	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-62	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	DTNKRAP	231	ALWYSNLWV	239
CD3-63	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNNRAP	232	ALWYSNLWV	239

【0 7 3 5】

10

20

30

40

50

【表 180】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-64	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAS	233	ALWYSNLWV	239
CD3-65	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTSNKHS	234	ALWYSNLWV	239
CD3-66	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-67	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-68	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-69	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-70	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-71	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-72	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

【0736】

10

20

30

40

50

【表 181】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-73	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	LLWYSNLWV	259
CD3-74	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-75	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-76	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-77	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	KSSTGAVTT SNYAN	211	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-78	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-79	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-80	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

【0737】

10

20

30

40

50

【表 1 8 2】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-81	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-82	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-83	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-84	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-85	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-86	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-87	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-88	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-89	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYYA DSVKG	227	HGNFGDSYVS WFAY	249

【0 7 3 8】

10

20

30

40

50

【表 183】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-90	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFDY	256
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-91	VH	TYAMS	207	RIRSKANNYATYYA DSVKG	227	HGNFGDSYVS WFDY	256
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-92	VH	TYAMN	194	RIRSNGGYSTYYAD SVKG	235	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-93	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-94	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-95	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-96	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-97	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

【0739】

10

20

30

40

50

【表 1 8 4】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-98	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-99	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-100	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-101	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-102	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-103	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-104	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-105	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-106	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

【 0 7 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 185】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-107	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
CD3-108	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
CD3-109	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
CD3-110	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
CD3-111	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
CD3-112	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
CD3-113	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
CD3-114	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
	VH	TYAMN	194	RIRSKYNMYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

【0741】

10

20

30

40

50

【表 1 8 6】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-115	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-116	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-117	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-118	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-119	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-120	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-121	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-122	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-123	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238

【0 7 4 2】

10

20

30

40

50

【表 1 8 7】

表 22B CD3 結合剤 – Kabat 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-124	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-125	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-126	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-127	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-128	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKG	223	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-129	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAH	260
	VL	GSSTGAVTS SNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-130	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYA DSVKD	214	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

【0 7 4 3】

10

20

30

40

50

【表 188】

表 22C CD3 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-1	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-2	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-3	VH	GYTFTSY	265	NPSSGY	278	WQDYDVYFDY	240
	VL	SSSVSY	262	ATS	279	WSSNPP	288
CD3-4	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-5	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-6	VH	GFKFSGY	266	WYDGSK	280	QMGYWHFDL	243
	VL	SQSVSSY	267	DAS	281	RSNWPPL	290
CD3-7	VH	GFTFSTY	268	RSKYNN YAT	282	HGNFGNSYVS WFA	291
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-8	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-9	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YAT	282	HGNFGNSYVS WFA	291
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-10	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-11	VH	GFTFNSY	269	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WWAY	246

【0744】

10

20

30

40

50

【表 1 8 9】

表 22C CD3 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	STGAVTSG NY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-12	VH	GFTFNKY	271	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYISY WAY	248
	VL	STGAVTSG NY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-13	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-14	VH	GFTFSTY	268	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-15	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-16	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-17	VH	GFTFSTY	268	RSKYNN YA	276	HGNFGDSYVS WFAY	249
	VL	STGAVTTSN Y	264	GTN	277	WYSNHW	293
CD3-18	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-19	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYSLDY	251
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-20	VH	GYSFTGY	272	NPYKGV	284	SGYYGDSDWY FDV	252
	VL	SQDIRNY	273	YTS	285	GNTLPW	294

【0 7 4 5】

【表 1 9 0】

表 22C CD3 結合剤 – Chothia 番号付けスキームによる CDR 配列							
結合ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-21	VH	GFTFNTY	263	RSKYNN YA	276	HGNFGNSYVS WFAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRA P	215	ALWYSNLWV	239

【0 7 4 6】

10

20

30

40

50

【表 191】

表 22D CD3 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-1	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLD Y	236
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-2	VH	GFTFNTY AMN	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-3	VH	GYTFTSY TMH	297	YINPSSGYTKYN QKFKD	216	WQDYDVYF DY	240
	VL	RASSSVS YMH	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241
CD3-4	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLD Y	236
	VL	RASSSVS YMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYCLD Y	236
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-6	VH	GFKFSGY GMH	298	VIWYDGSKKYY VDSVKG	220	QMGYWHFD L	243
	VL	RASQSVS SYLA	200	DASNRAT	221	QQRSNWPPL T	244

【0747】

10

20

30

40

50

【表 192】

表 22D CD3 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
CD3-7	VH	GFTFSTY AMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVK	303	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-8	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLD Y	236
	VL	RASSSVS YMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	GFTFNTY AMN	296	RIRSKYNNYATY YADSVK	303	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-10	VH	GFTFNTY AMN	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-11	VH	GFTFNSY AMN	300	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGNSYV SWWAY	246
	VL	GSSTGAV TSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRW V	247
CD3-12	VH	GFTFNKY AMN	301	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYIS YWAY	248
	VL	GSSTGAV TSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRW V	247
CD3-13	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLD Y	236
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	GFTFSTY AMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-15	VH	GFTFNTY AMN	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYV SWFAY	238

【0748】

10

20

30

40

50

【表 193】

表 22D CD3 結合剤 – Kabat 及び Chothia 番号付けスキームの組合せによる CDR 配列							
結合 ドメイン	鎖	CDR1	配列 番号	CDR2	配列 番号	CDR3	配列 番号
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-16	VH	GFTFNTY AMN	296	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGNSYV SWFAY	238
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLW V	239
CD3-17	VH	GFTFSTY AMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGDSYV SWFAY	249
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHW V	250
CD3-18	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYCLD Y	236
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	GYTFTRY TMH	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYSLD Y	251
	VL	SASSSVS YMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYSFTGY TMN	302	LINPYKGVSTYN QKFKD	225	SGYYGDSDW YFDV	252
	VL	RASQDIR NYLN	206	YTSRLHS	304	QQGNTLPWT	253

10

20

30

【0749】

ある実施形態において、MBM（例えば、BBM）は、Kabat 番号付け（例えば、表 22B に記載されるように）によって規定される CD3-1～CD3-130 のいずれかの CDR を含む CD3 ABM を含み得る。他の実施形態において、MBM（例えば、BBM）は、Chothia 番号付け（例えば、表 22C に記載されるように）によって規定される CD3-1～CD3-130 のいずれかの CDR を含む CD3 ABM を含み得る。さらに他の実施形態において、MBM（例えば、BBM）は、Kabat 及び Chothia の番号付けの組合せ（例えば、表 22D に記載されるように）によって規定される CD3-1～CD3-130 のいずれかの CDR を含む CD3 ABM を含み得る。

40

【0750】

ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-1 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-2 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-3 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-4 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-5 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-6 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-7 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-8 の CDR 配列を含む。ある実施形態において、CD3 ABM は、CD3-9 の CDR 配列を含む。ある実施形

50

50

50

10

20

30

40

50

それぞれについての6つのCDRの組)に加えて、本開示は、変異型CDR組を提供する。一実施形態において、6つのCDRの組は、Biacore、表面プラズモン共鳴(SPR)及び/又はBLI(バイオレイヤー干渉法、例えばOctetアッセイ)アッセイの少なくとも1つによって測定される際、CD3 ABMが、標的抗原に結合することが依然として可能である限り、表22B~22Dに記載されるCDRの組から1、2、3、4又は5つのアミノ酸変化を有し得る。

【0753】

CD3へのABDを形成する表22Aに開示される可変重鎖及び可変軽鎖ドメインに加えて、本開示は、変異型VH及びVLドメインを提供する。一実施形態において、変異型VH及びVLドメインは、Biacore、表面プラズモン共鳴(SPR)及び/又はBLI(バイオレイヤー干渉法、例えばOctetアッセイ)アッセイの少なくとも1つによって測定される際、ABMが標的抗原に結合することが依然として可能である限り、表22Aに記載されるVH及びVLドメイン組からの1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸変化をそれぞれ有し得る。別の実施形態において、変異型VH及びVLは、Biacore、表面プラズモン共鳴(SPR)及び/又はBLI(バイオレイヤー干渉法、例えばOctetアッセイ)アッセイの少なくとも1つによって測定される際、ABMが、標的抗原に結合することが依然として可能である限り、表22Aに開示されるそれぞれのVH又はVLと少なくとも90、95、97、98又は99%同一である。

【0754】

ある実施形態において、第2のMBM(例えば、BBM)は、内容全体が参照により本明細書に援用される国際公開第2020/052692号パンフレットに記載されるようなCD3結合分子であるABM4又はその抗原結合ドメインを含み得る。全体が参照により本明細書に援用される国際公開第2020/052692号パンフレットの表1A~1J-2は、本開示のMBMに使用され得るCD3結合分子の例示的な配列を列挙する。

【0755】

ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1Aに記載されるものから選択されるCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1Bに記載されるものから選択されるCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1Cに記載されるものから選択されるCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1D-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1D-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1E-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1E-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1F-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1F-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1G-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1G-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列

を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1H-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1H-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1I-1に記載される結合剤のいずれか1つのCDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列並びに国際公開第2020/052692号パンフレットの表1I-2に記載される対応するCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含むCD3 ABMを含む。ある実施形態において、MBMは、国際公開第2020/052692号パンフレットの表1J-1及び1J-2に記載される結合剤のいずれか1つのVH及び／又はVL配列を含むCD3 ABMを含む。

10

【0756】

ある実施形態において、ヒトCD3に特異的に結合する抗原結合ドメインは、非免疫グロブリンベースであり、代わりに、非抗体足場タンパク質、例えば、セクション7.2.2に記載される非抗体足場タンパク質の1つに由来する。一実施形態において、ヒトCD3に特異的に結合する抗原結合ドメインは、国際公開第2017/013136号パンフレットに記載されるAffilin-144160を含む。Affilin-144160は、以下のアミノ酸配列を有する。

【化1】

MQIFVKLTGTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLFAGKQLEDGRTLSDY
NIQKESTLKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIWAGK
QLEDGRTLSDYNIALESGLHLVLRRLAA (配列番号1319)

20

【0757】

7.9.2. TCR- α/β ABM

MBM (例えば、BBM) は、TCR- α 鎖、TCR- β 鎖又はTCR- $\alpha\beta$ 二量体に特異的に結合するABM4を含み得る。例示的な抗TCR- α/β 抗体は公知である (例えば、米国特許出願公開第2012/0034221号明細書; Borst et al., 1990, Hum Immunol. 29 (3): 175-88 (抗体BMA031を記載している) を参照されたい)。抗体BMA031のVH、VL及びKabat CDR配列が、表23に記載される。

30

【0758】

40

50

【表 194】

表 23 BMA031 配列		
ドメイン	配列	配列番号
BMA031 CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	306
BMA031 CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	307
BMA031 CDR-H3	GSYYDYDGFVY	308
BMA031 CDR-L1	SATSSVSYMH	309
BMA031 CDR-L2	DTSKLAS	213
BMA031 CDR-L3	QQWSSNPLT	242
BMA031 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHW VKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTS DKSSSTAYMELSSLTSEDSAVHYCARGSYDYDGFVY WGQGTLLTVSA	310
BMA031 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS MEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK	311

10

20

30

【0759】

一実施形態において、ABM4は、抗体BMA031のCDR配列を含み得る。他の実施形態において、ABM4は、抗体BMA031のVH及びVL配列を含み得る。

【0760】

7.9.3. TCR- γ/δ ABM

MBM（例えば、BBM）は、TCR- γ 鎖、TCR- δ 鎖又はTCR- $\gamma\delta$ 二量体に特異的に結合するABM4を含み得る。例示的な抗TCR- γ/δ 抗体は公知である（例えば、米国特許第5,980,892号明細書（ATCCにアクセス番号HB9578として寄託されたハイブリドーマによって産生される δ TCS1を記載している）を参照）。

40

【0761】

7.10. 二次T細胞シグナル伝達分子ABM

第2のMBM（例えば、BBM）は、二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合するABM4を含有し得る。例示的な二次T細胞シグナル伝達分子としては、CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70、及び4-1BBが挙げられる。

【0762】

50

A B M 4 は、例えば、表 2 4 中で同定される抗体の C D R 又は V H 及び／又は V L 配列を含み得る。

【 0 7 6 3 】

【 表 1 9 5 】

表 24 例示的な二次 T 細胞シグナル伝達分子抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
CD27	国際公開第 2012/004367 号、国際公開第 2014/140374 号、国際公開第 2011/130434 号に記載される任意の CD27 抗体
CD28	国際公開第 2004/041866 号、米国特許第 6,987,171 号、国際公開第 2002/030459 号、国際公開第 2016/054218 号に記載される任意の CD28 抗体
CD30	国際公開第 2003/059282 号、国際公開第 2006/089232 号、国際公開第 2007/040653 号、国際公開第 2007/084672 号に記載される任意の CD30 抗体; イラツムマブ(BMS); プレンツキシマブ(Seattle Genetics)
CD40L	米国特許第 9,228,018 号、米国特許出願公開第 2003/0099642 号、国際公開第 2013/056068 号、米国特許出願公開第 2003/0099642 号、国際公開第 2016/040571 号に記載される任意の CD40L 抗体; 24-31 (Biolegend); ab52750 (Abcam); ab47204 (Abcam); CDP7657 (UCB Pharma); ルプリズマブ(Biogen)
CD150	ab82228 (Abcam); ab130423 (Abcam); MA5-29571 (Invitrogen); A12 (7D4) (Invitrogen); IPO-3 (Invitrogen)
CD160	国際公開第 2018/077926 号に記載される任意の CD160 抗体; BY55 (BioLegend); RB01 (R&D Systems)
CD226	ab33397 (Abcam); DX11 (Bio-Rad)
CD244	2B4.69 (Invitrogen); AB_1279194 (BioLegend)
BTLA	国際公開第 2011/014438 号、国際公開第 2010/106051 号、国際公開第 2018/213113 号、国際公開第 2008/076560 号、国際公開第 2017/144668 号に記載される任意の BTLA 抗体
BTN3A1	MAB7136 (R&D Systems); BT3.1 (Novus Biologicals); 4E1B9 (Abcam)
B7-1	国際公開第 2001/030377 号、国際公開第 2017/105091 号に記載される任意の B7-1 抗体
CTLA4	国際公開第 2007/113648 号、国際公開第 2016/130986 号、国際公開第 2018/165895 号、国際公開第 2017/198212 号、国際公開第 2001/054732 号、国際公開第 2017/106372 号、国際公開第 2018/202649 号、米国特許第 7,034,121 号に記載される任意の CTLA4 抗体; イビリムマブ(BMS)
DR3	米国特許第 7,708,996 号、国際公開第 2011/106707 号、米国特許第 8,105,589 号に記載される任意の DR3 抗体
GITR	米国特許第 7,812,135 号、国際公開第 2011/028683 号、国際公開第 2017/156058 号、国際公開第 2017/214548 号、国際公開第 2007/133822 号、国際公開第 2018/089628 号、国際公開第 2017/096189 号、国際公開第 2018/158658 号に記載される任意の GITR 抗体; MK-1248 (Merck); MK-4166 (Merck); AMG 228 (Amgen); INCAGN01876 (Incyte); BMS-986156 (BMS); TRX518 (Leap Therapeutics); MEDI1873 (MedImmune); MEDI6469 (MedImmune); GWN323 (Novartis)
HVEM	MAB3561 (R&D Systems); HMHV-1B18 (Absolute Antibody);
ICOS	国際公開第 2019/122884 号、国際公開第 2016/154177 号、国際公開第 2018/029474 号、国際公開第 2016/154177 号、国際公開第 2019/122882 号、国際公開第 2012/131004 号、国際公開第 2018/187613 号、国際公開第 2012/131004 号、国際公開第 2018/025221 号に記載される任意の ICOS 抗体; JTX-2011 (Jounce Therapeutics); GSK3359609 (GSK); MEDI-570 (MedImmune)

10

20

30

40

【 0 7 6 4 】

50

【表 196】

表 24 例示的な二次 T 細胞シグナル伝達分子抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
LAG3	国際公開第 2017/015560 号、国際公開第 2018/185043 号、国際公開第 2018/208868 号、米国特許第 9,902,772 号に記載される任意の LAG3 抗体; LAG525 (Novartis)、Sym022 (Symphogen)、レトトリマブ(BMS)、TSR-033 (Tesaro)
LAIR1	AF2664 (R&D Systems); MAB2664 (R&D Systems)
LIGHT	国際公開第 2008/027338 号、国際公開第 2010/111180 号、国際公開第 2015/107331 号、米国特許第 8,058,402 号、米国特許第 10,259,880 号、米国特許出願公開第 2012/0100074 号、米国特許第 9,771,419 号に記載される任意の LIGHT 抗体; AEVI 002 (Aevi Genomic Medicine)
OX40	国際公開第 2010/096418 号、国際公開第 2013/038191 号、国際公開第 2018/089628 号、国際公開第 2018/202649 号、国際公開第 2013/068563 号、国際公開第 2016/196228 号、国際公開第 2014/148895 号、国際公開第 2013/008171 号、国際公開第 2018/002339 号に記載される任意の OX40 抗体; MEDI6469 (MedImmune)、PF-04518600 (Pfizer)、BMS 986178 (BMS); MOXR0916 (Genentech); MEDI6383 (MedImmune); MEDI0562 (MedImmune); INCAGN01949 (Incyte); GSK3174998 (GSK)
PD1	国際公開第 2018/025221 号、国際公開第 2018/185043 号、国際公開第 2017/125815 号、国際公開第 2011/110604 号、国際公開第 2017/133540 号、国際公開第 2018/068336 号、国際公開第 2017/025016 号、国際公開第 2017/132827 号、国際公開第 2017/024465 号、国際公開第 2017/055404 号、国際公開第 2016/014688 号、国際公開第 2016/106159 号、国際公開第 2018/020476 号、国際公開第 2018/028383 号、国際公開第 2018/053106 号、国際公開第 2015/112800 号、国際公開第 2018/034226 号、国際公開第 2017/166804 号、国際公開第 2017/025051 号、国際公開第 2016/068801 号、国際公開第 2017/058115 号、国際公開第 2018/091661 号、国際公開第 2017/055547 号、国際公開第 2014/179664 号、国際公開第 2010/029435 号、国際公開第 2010/029434 号に記載される任意の PD1 抗体; ペムブロリズマブ(Merck)、ニボルマブ(BMS)、セミプリマブ(Regeneron)、ドスタリマブ(GSK); TSR-042 (Tesaro); シンチリマブ(Eli Lilly); MEDI0680 (MedImmune); スパルタリズマブ(Novartis)
PDL1	国際公開第 2019/122882 号、国際公開第 2019/114235 号、国際公開第 2018/162749 号、国際公開第 2017/020858 号、国際公開第 2016/111645 号、国際公開第 2017/020291 号、国際公開第 2017/220990 号、国際公開第 2015/112805 号、国際公開第 2016/022630 号、国際公開第 2018/034225 号、国際公開第 2017/196867 号、国際公開第 2017/161976 号、国際公開第 2016/197367 号、国際公開第 2018/181064 号、国際公開第 2015/181342 号、国際公開第 2018/080812 号、国際公開第 2015/195163 号、国際公開第 2019/129211 号に記載される任意の PDL1 抗体; アテゾリズマブ(Genentech); アベルマブ(Pfizer); デュルバルマブ(MedImmune); LY3300054 (Eli Lilly)
PDL2	国際公開第 2010/036959 号、国際公開第 2014/022758 号、国際公開第 2017/053250 号に記載される任意の PDL2 抗体
TIGIT	国際公開第 2018/160704 号、国際公開第 2016/028656 号、国際公開第 2017/152088 号、国際公開第 2019/023504 号、国際公開第 2016/106302 号、国際公開第 2018/033798 号、国際公開第 2018/204363 号、国際公開第 2019/129221 号、国際公開第 2019/062832 号、国際公開第 2019/129261 号、国際公開第 2017/037707 号に記載される任意の TIGIT 抗体; エチギリマブ(OncoMed)、チラゴルマブ(Genentech)、AB154 (Arcus Biosciences)
TIM1	国際公開第 2013/078089 号、国際公開第 2004/084823 号、国際公開第 2007/059082 号に記載される任意の TIM1 抗体

【0765】

10

20

30

40

50

【表 1 9 7】

表 24 例示的な二次 T 細胞シグナル伝達分子抗体	
標的	抗体名及び/又は参考文献及び/又はソースの例
TIM2	RMT2-14 (Absolute Antibody); RM0134-5B23 (Novus Biologicals); ab86480 (Abcam)
TIM3	国際公開第 2017/055404 号、国際公開第 2016/144803 号、国際公開第 2019/009727 号、国際公開第 2018/039020 号、国際公開第 2011/155607 号、国際公開第 2016/068802 号、国際公開第 2016/068803 号、国際公開第 2013/006490 号、国際公開第 2018/013818 号、国際公開第 2017/178493 号、国際公開第 2018/036561 号、国際公開第 2018/036561 号、国際公開第 2015/117002 号、国際公開第 2017/079115 号、国際公開第 2019/023410 号、国際公開第 2018/126233 号、国際公開第 2017/205721 号に記載される任意の TIM3 抗体; TSR-022 (Tesarro); LY3321367 (Eli Lilly); MBG453 (Novartis)
VISTA	国際公開第 2017/137830 号、国際公開第 2016/207717 号、国際公開第 2015/097536 号、国際公開第 2019/078699 号、国際公開第 2017/181109 号、国際公開第 2017/181139 号、国際公開第 2018/237287 号、国際公開第 2017/175058 号に記載される任意の VISTA 抗体; HMBD-002 (Hummingbird Bioscience)
CD70	国際公開第 2007/038637 号、国際公開第 2008/074004 号、国際公開第 2012/123586 号、国際公開第 2014/158821 号、国際公開第 2017/138471 号、国際公開第 2018/15218 号、国際公開第 2019/152705 号に記載される任意の CD70 抗体; ARGX-110 (Argenx); SGN-CD70A (Seattle Genetics); MDX-1203 (Medarex)
4-1BB	国際公開第 2019/072274 号、国際公開第 2004/010947 号、国際公開第 2005/035584 号、国際公開第 2019/091436 号、国際公開第 1996/029348 号、国際公開第 2000/029445 号、国際公開第 1996/032495 号、国際公開第 2017/130076 号、国際公開第 2015/179236 号に記載される任意の 4-1BB 抗体; ウトミルマブ(Pfizer); ウレルマブ(BMS)

【0 7 6 6】

ある実施形態において、A B M 4 は、C D 2 7 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 2 8 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 3 0 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 4 0 L に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 1 5 0 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 1 6 0 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 2 2 6 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 2 4 4 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、B T L A に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、B T N 3 A 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、B 7 - 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C T L A 4 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、D R 3 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、G I T R に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、H V E M に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、I C O S に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、L A G 3 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、L A I R 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、L I G H T に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、O X 4 0 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、P D 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、P D L 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、P D L 2 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、T I G I T に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、T I M 1 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、T I M 2 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、T I M 3 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、V I S T A に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、C D 7 0 に特異的に結合する。ある実施形態において、A B M 4 は、4 - 1 B B に特異的に結合する。

【0767】

7.11. 核酸及び宿主細胞

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

【0768】

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

【0769】

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

【0770】

核酸は、DNA又はRNA（例えば、mRNA）であり得る。

【0771】

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

【0772】

7.11.1. ベクター

本開示は、本明細書に記載されるMBM（例えば、BBM）又はMBM構成要素をコードするヌクレオチド配列を含むベクターを提供する。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載される免疫グロブリンベースのABMをコードするヌクレオチドを含む。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載されるFcドメインをコードするヌクレオチドを含む。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載される組み換え非免疫グロブリンベースのABMをコードするヌクレオチドを含む。ベクターは、1つ以上のABM、1つ以上のFcドメイン、1つ以上の非免疫グロブリンベースのABM又はそれらの任意の組合せをコードし得る（例えば、複数の構成要素又は部分構成要素が単一のポリペプチド鎖としてコードされる場合）。一実施形態において、ベクターは、本明細書に記載されるヌクレオチド配列を含む。ベクターとしては、限定はされないが、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージ又は酵母人工染色体（YAC）が挙げられる。

【0773】

多くのベクター系が用いられ得る。例えば、ある種類のベクターは、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ラウス肉腫ウイルス、MMTV又はMOMLV）又はSV40ウイルスなどの動物ウイルスに由来するDNA要素を用いる。別の種類のベクターは、セムリキフォレストウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス及びフラビウイルスなどのRNAウイルスに由来するRNA要素を用いる。

【0774】

さらに、DNAを染色体中に安定的に取り込んだ細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする1つ以上のマーカーを導入することによって選択され得る。マ

10

20

30

40

50

カーは、例えば、栄養要求性宿主に対する原栄養性、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）又は銅などの重金属に対する耐性を提供し得る。選択可能なマーカー遺伝子は、発現されるべきDNA配列に直接連結されるか、又は同時形質転換によって同じ細胞中に導入され得る。さらなる要素は、mRNAの最適な合成にも必要とされ得る。これらの要素は、スプライスシグナル並びに転写プロモーター、エンハンサー及び終結シグナルを含み得る。

【0775】

構築物を含む発現ベクター又はDNA配列が発現のために調製されると、発現ベクターは、適切な宿主細胞中にトランスフェクト又は導入され得る。例えば、原形質融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質に基づくトランスフェクション又は他の従来技術などの様々な技術がこれを行うのに用いられ得る。得られるトランスフェクトされた細胞を培養し、発現されたポリペプチドを回収するための方法及び条件は、当業者に公知であり、本明細書に基づいて、用いられる特定の発現ベクター及び哺乳動物宿主細胞に応じて変化又は最適化され得る。

【0776】

7.11.2. 細胞

本開示は、本開示の核酸を含む宿主細胞も提供する。

【0777】

一実施形態において、宿主細胞は、本明細書に記載される1つ以上の核酸を含むように遺伝子組み換えされる。

【0778】

一実施形態において、宿主細胞は、発現カセットを用いることによって遺伝子組み換えされる。「発現カセット」という語句は、このような配列と適合する宿主における遺伝子の発現に影響を与えることが可能なヌクレオチド配列を指す。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを有する又は有さないオープンリーディングフレーム及び終結シグナルを含み得る。例えば、誘導性プロモーターなど、発現を行うのに必要な又は有用なさらなる因子も使用され得る。

【0779】

本開示は、本明細書に記載されるベクターを含む宿主細胞も提供する。

【0780】

細胞は、限定はされないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞又はヒト細胞であり得る。好適な真核細胞としては、限定はされないが、Vero細胞、HeLa細胞、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞及びMDCKII細胞が挙げられる。好適な昆虫細胞としては、限定はされないが、Sf9細胞が挙げられる。

【0781】

7.12. 抗体-薬物コンジュゲート

MBM（例えば、BBM）は、例えば、リンカーを介して薬物部分にコンジュゲートされ得る。このようなコンジュゲートは、ABMの1つ以上（又は全て）が非免疫グロブリン足場に基づき得ることににもかかわらず、便宜上、本明細書において抗体-薬物コンジュゲート（又は「ADC」）と呼ばれる。

【0782】

特定の態様において、薬物部分は、細胞傷害性又は細胞増殖抑制作用を発揮する。一実施形態において、薬物部分は、マイタンシノイド、キネシン様タンパク質KIF11阻害剤、V-ATPアーゼ（液胞型H⁺-ATPアーゼ）阻害剤、アポトーシス促進剤、Bcl2（B細胞リンパ腫2）阻害剤、MCL1（骨髄細胞白血病1）阻害剤、HSP90（熱ショックタンパク質90）阻害剤、IAP（アポトーシスの阻害剤）阻害剤、mTOR（ラパマイシンの機構的標的）阻害剤、微小管安定剤、微小管不安定化剤、オーリスタチン、ドラスタチン、MetAP（メチオニンアミノペプチダーゼ）、CRM1（染色体維持1）阻害剤、DPPiV（ジペプチジルペプチダーゼIV）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ミトコンドリアにおけるホスホリル移動反応の阻害剤、タンパク質合成阻害剤、

10

20

30

40

50

キナーゼ阻害剤、CDK2（サイクリン依存性キナーゼ2）阻害剤、CDK9（サイクリン依存性キナーゼ9）阻害剤、キネシン阻害剤、HDAC（ヒストンデアセチラーゼ）阻害剤、DNA損傷剤、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、DNA小溝結合剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤又はDHFR（ジヒドロ葉酸レダクターゼ）阻害剤から選択される。

【0783】

一実施形態において、リンカーは、切断性リンカー、非切断性リンカー、親水性リンカー、プロチャージリンカー又はジカルボン酸ベースのリンカーから選択される。

【0784】

ある実施形態において、ADCは、構造式（I）：

$[D-L-XY]_n-Ab$

で表される化合物又はその塩であり、式中、各「D」が、互いに独立して、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤（「薬物」）を表し；各「L」が、互いに独立して、リンカーを表し；「Ab」が、本明細書に記載されるMBMを表し；各「XY」が、リンカー上の官能基 R^x と抗体上の「相補的な」官能基 R^y との間に形成される連結を表し、nが、ADCに連結される薬物の数又はADCの薬物対抗体比（DAR）を表す。

【0785】

ADCを含み得る様々な抗体（Ab）のある実施形態は、上述されるMBMの様々な実施形態を含む。

【0786】

構造式（I）のADC及び／又は塩のある実施形態において、各Dが同じであり、且つ／又は各Lが同じである。

【0787】

本開示のADCを含み得る細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤（D）及びリンカー（L）のある実施形態並びにADCに連結される細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の数が以下により詳細に記載される。

【0788】

7.12.1. 細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤

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

【0789】

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

【0790】

アルキル化剤：アサレイ（asaley）（（L-ロイシン、N-[N-アセチル-4-[ビス（2-クロロエチル）アミノ]-DL-フェニルアラニル]-、エチルエステル；NSC 167780；CAS登録番号3577897））；AZQ（（1，4-シクロヘキサジエン-1，4-ジカルバミン酸、2，5-ビス（1-アジリジニル）-3，6-ジオキソ-、ジエチルエステル；NSC 182986；CAS登録番号57998682））；BCNU（（N，N'-ビス（2-クロロエチル）-N-ニトロソウレア；NSC 409962；CAS登録番号154938））；ブスルファン（1，4-ブタンジオールジメタンスルホネート；NSC 750；CAS登録番号55981）；（カルボキシフタラト）白金（NSC 27164；CAS登録番号65296813）；CBDCA（（シス-（1，1-シクロブタンジカルボキシラト）ジアミン白金（II））

10

20

30

40

50

; NSC 241240 ; CAS 登録番号 41575944) ; CCNU ((N- (2-クロロエチル) -N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア ; NSC 79037 ; CAS 登録番号 13010474) ; CHIP (イプロプラチン ; NSC 256927) ; クロラムブシル (NSC 3088 ; CAS 登録番号 305033) ; クロロゾトシン ((2- [[(2-クロロエチル) ニトロソアミノ] カルボニル] アミノ] -2-デオキシ-D-グルコピラノース ; NSC 178248 ; CAS 登録番号 54749905) ; シス-白金 (シスプラチン ; NSC 119875 ; CAS 登録番号 15663271) ; クロメソン (NSC 338947 ; CAS 登録番号 88343720) ; シアノモルホリノドキシソルビシン (NCS 357704 ; CAS 登録番号 88254073) ; シクロジソン (NSC 348948 ; CAS 登録番号 99591738) ; ジアンヒドロガラクトール (5, 6-ジエポキシズルシトール ; NSC 132313 ; CAS 登録番号 23261203) ; フルオロドーパン (fluorodopan) ((5- [(2-クロロエチル) - (2-フルオロエチル) アミノ] -6-メチル-ウラシル ; NSC 73754 ; CAS 登録番号 834913) ; ヘプスルファム (NSC 329680 ; CAS 登録番号 96892578) ; ヒカントン (NSC 142982 ; CAS 登録番号 23255938) ; メルファラン (NSC 8806 ; CAS 登録番号 3223072) ; メチルCCNU ((1- (2-クロロエチル) -3- (トランス-4-メチルシクロヘキサン) -1-ニトロソウレア ; NSC 95441 ; 13909096) ; マイトマイシンC (NSC 26980 ; CAS 登録番号 50077) ; ミトゾラミド (mitozolamide) (NSC 353451 ; CAS 登録番号 85622953) ; ナイトロジェンマスタード ((ビス (2-クロロエチル) メチルアミン塩酸塩 ; NSC 762 ; CAS 登録番号 55867) ; PCNU ((1- (2-クロロエチル) -3- (2, 6-ジエポキシ-3-ペリジル) -1-ニトロソウレア ; NSC 95466 ; CAS 登録番号 13909029) ; ピペラジンアルキル化剤 ((1- (2-クロロエチル) -4- (3-クロロプロピル) -ピペラジン二塩酸塩 ; NSC 344007) ; ピペラジンジオン (NSC 135758 ; CAS 登録番号 41109802) ; ピボプロマン ((N, N-ビス (3-ブromoプロピオニル) ピペラジン ; NSC 25154 ; CAS 登録番号 54911) ; ポルフィロマイシン (N-メチルマイトマイシンC ; NSC 56410 ; CAS 登録番号 801525) ; スピロヒダントインマスタード (NSC 172112 ; CAS 登録番号 56605164) ; テロキシロン (イソシアヌル酸トリグリシジル ; NSC 296934 ; CAS 登録番号 2451629) ; テトラプラチン (NSC 363812 ; CAS 登録番号 62816982) ; チオーテパ (N, N', N'-トリ-1, 2-エタンジイルチオホスホラミド ; NSC 6396 ; CAS 登録番号 52244) ; トリエチレンメラミン (NSC 9706 ; CAS 登録番号 51183) ; ウラシルナイトロジェンマスタード (デスメチルドーパン (desmethyldopan) ; NSC 34462 ; CAS 登録番号 66751) ; Yoshi-864 ((ビス (3-メシロキシプロピル) アミン塩酸塩 ; NSC 102627 ; CAS 登録番号 3458228) 。

【0791】

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

【0792】

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

10

【0793】

DNA挿入剤：アントラマイシン（CAS登録番号4803274）；チカマイシンA（CAS登録番号89675376）；トメイマイシン（CAS登録番号35050556）；DC-81（CAS登録番号81307246）；シビロマイシン（CAS登録番号12684332）；ピロロベンゾジアゼピン誘導体（CAS登録番号945490095）；SGD-1882（（S）-2-（4-アミノフェニル）-7-メトキシ-8-（3-4（S）-7-メトキシ-2-（4-メトキシフェニル）-5-オキソ-5,11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-8-イル）オキシ）プロボキシ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5（11aH）-オン）；SG2000（SJG-136；（11aS,11a'S）-8,8'-（プロパン-1,3-ジイルビス（オキシ））ビス（7-メトキシ-2-メチレン-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-5（11aH）-オン）；NSC 694501；CAS登録番号232931576）。

20

30

【0794】

RNA/DNA代謝拮抗剤：L-アラノシン（NSC 153353；CAS登録番号59163416）；5-アザシチジン（NSC 102816；CAS登録番号320672）；5-フルオロウラシル（NSC 19893；CAS登録番号51218）；アシビシン（NSC 163501；CAS登録番号42228922）；アミノプテリン誘導体N-[2-クロロ-5-[[（2,4-ジアミノ-5-メチル-6-キナゾリニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]-L-アスパラギン酸（NSC 132483）；アミノプテリン誘導体N-[4-[[（2,4-ジアミノ-5-エチル-6-キナゾリニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]-L-アスパラギン酸（NSC 184692）；アミノプテリン誘導体N-[2-クロロ-4-[[（2,4-ジアミノ-6-プテリジニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]-L-アスパラギン酸一水和物（NSC 134033）；アンチフォ（antifo）（（N^α-（4-アミノ-4-デオキシプテロイル）-N⁷-ヘミフタロイル-L-オルニチン；NSC 623017））；ベイカーの可溶性アンチフォル（Baker's soluble antifo）（NSC 139105；CAS登録番号41191042）；ジクロルアリルローソン（lawsone）（（2-（3,3-ジクロロアリル）-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン；NSC 126771；CAS登録番号36417160）；ブレキナル（NSC 368390；CA

40

50

S登録番号96201886) ; フトラフル ((プロドラッグ ; 5-フルオロ-1- (テトラヒドロ-2-フリル) -ウラシル ; NSC 148958 ; CAS登録番号37076689) ; 5, 6-ジヒドロ-5-アザシチジン (NSC 264880 ; CAS登録番号62402317) ; メトトレキサート (NSC 740 ; CAS登録番号59052) ; メトトレキサート誘導体 (N- [[4- [(2, 4-ジアミノ-6-プテリジニル) メチル] メチルアミノ] -1-ナフタレニル] カルボニル] L-グルタミン酸 ; NSC 174121) ; PALA ((N- (ホスホノアセチル) -L-アスパルテート ; NSC 224131 ; CAS登録番号603425565) ; ピラゾフリン (NSC 143095 ; CAS登録番号30868305) ; トリメトトレキサート (NSC 352122 ; CAS登録番号82952645)) 。

10

【0795】

DNA代謝拮抗剤 : 3-HP (NSC 95678 ; CAS登録番号3814797) ; 2'-デオキシ-5-フルオロウリジン (NSC 27640 ; CAS登録番号50919) ; 5-HP (NSC 107392 ; CAS登録番号19494894) ; α -TGDR (α -2'-デオキシ-6-チオグアノシン ; NSC 71851 CAS登録番号2133815) ; アフィディコリングリシネート (NSC 303812 ; CAS登録番号92802822) ; ara C (シトシンアラビノシド ; NSC 63878 ; CAS登録番号69749) ; 5-アザ-2'-デオキシシチジン (NSC 127716 ; CAS登録番号2353335) ; β -TGDR (β -2'-デオキシ-6-チオグアノシン ; NSC 71261 ; CAS登録番号789617) ; シクロシチジン (NSC 145668 ; CAS登録番号10212256) ; グアナゾール (NSC 1895 ; CAS登録番号1455772) ; ヒドロキシウレア (NSC 32065 ; CAS登録番号127071) ; イノシングリコジアルデヒド (NSC 118994 ; CAS登録番号23590990) ; マクベシンII (NSC 330500 ; CAS登録番号73341738) ; ピラゾロイミダゾール (NSC 51143 ; CAS登録番号6714290) ; チオグアニン (NSC 752 ; CAS登録番号154427) ; チオプリン (NSC 755 ; CAS登録番号50442)) 。

20

【0796】

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

30

40

【0797】

キナーゼ阻害剤 : アファチニブ (CAS登録番号850140726) ; アキシチニブ (CAS登録番号319460850) ; ARRY-438162 (ビニメチニブ) (CAS登録番号606143899) ; ボスチニブ (CAS登録番号380843754) ; カボザンチニブ (CAS登録番号1140909483) ; セリチニブ (CAS登録番号1032900256) ; クリゾチニブ (CAS登録番号877399525) ; ダブラフェニブ (CAS登録番号1195765457) ; ダサチニブ (NSC 732517 ; CAS登録番号302962498) ; エルロチニブ (NSC 718781 ; CAS登録番号183319699) ; エベロリムス (NSC 733504 ; CAS登録番

50

号159351696) ; ホスタマチニブ (NSC 745942 ; CAS登録番号901119355) ; ゲフィチニブ (NSC 715055 ; CAS登録番号184475352) ; イブルチニブ (CAS登録番号936563961) ; イマチニブ (NSC 716051 ; CAS登録番号220127571) ; ラパチニブ (CAS登録番号388082788) ; レンバチニブ (CAS登録番号857890392) ; ムブリチニブ (CAS 366017096) ; ニロチニブ (CAS登録番号923288953) ; ニンテダニブ (CAS登録番号656247175) ; パルボサイクリブ (CAS登録番号571190302) ; パゾパニブ (NSC 737754 ; CAS登録番号635702646) ; ペガブタニブ (CAS登録番号222716861) ; ポナチニブ (CAS登録番号1114544318) ; ラパマイシン (NSC 226080 ; CAS登録番号53123889) ; レゴラフェニブ (CAS登録番号755037037) ; AP23573 (リダフォロリムス) (CAS登録番号572924540) ; INCB018424 (ルキシロチニブ) (CAS登録番号1092939177) ; ARRY-142886 (セルメチニブ) (NSC 741078 ; CAS登録番号606143-52-6) ; シロリムス (NSC 226080 ; CAS登録番号53123889) ; ソラフェニブ (NSC 724772 ; CAS登録番号475207591) ; スニチニブ (NSC 736511 ; CAS登録番号341031547) ; トファシチニブ (CAS登録番号477600752) ; テムシロリムス (NSC 683864 ; CAS登録番号163635043) ; ترامチニブ (CAS登録番号871700173) ; バンデタニブ (CAS登録番号443913733) ; ベムラフェニブ (CAS登録番号918504651) ; SU6656 (CAS登録番号330161870) ; CEP-701 (レスタウルチニブ) (CAS登録番号111358884) ; XL019 (CAS登録番号945755566) ; PD-325901 (CAS登録番号391210109) ; PD-98059 (CAS登録番号167869218) ; PI-103 (CAS登録番号371935749) ; PP242 (CAS登録番号1092351671) ; PP30 (CAS登録番号1092788094) ; トリン1 (CAS登録番号1222998368) ; LY294002 (CAS登録番号154447366) ; XL-147 (CAS登録番号934526893) ; CAL-120 (CAS登録番号870281348) ; ETP-45658 (CAS登録番号1198357797) ; PX 866 (CAS登録番号502632668) ; GDC-0941 (CAS登録番号957054307) ; BGT226 (CAS登録番号1245537681) ; BEZ235 (CAS登録番号915019657) ; XL-765 (CAS登録番号934493762) を含むATP競合TORC1 / TORC2阻害剤。

10

20

30

40

50

【0798】

タンパク質合成阻害剤：アクリフラビン (CAS登録番号65589700) ; アミカシン (NSC 177001 ; CAS登録番号39831555) ; アルベカシン (CAS登録番号51025855) ; アストロマイシン (CAS登録番号55779061) ; アジスロマイシン (NSC 643732 ; CAS登録番号83905015) ; ベカナマイシン (CAS登録番号4696768) ; クロルテトラサイクリン (NSC 13252 ; CAS登録番号64722) ; クラリスロマイシン (NSC 643733 ; CAS登録番号81103119) ; クリンダマイシン (CAS登録番号18323449) ; クロモサイクリン (CAS登録番号1181540) ; シクロヘキシミド (CAS登録番号66819) ; ダクチノマイシン (NSC 3053 ; CAS登録番号50760) ; ダルホブリスチン (CAS登録番号112362502) ; デメクロサイクリン (CAS登録番号127333) ; ジベカシン (CAS登録番号34493986) ; ジヒドロストレプトマイシン (CAS登録番号128461) ; ジリスロマイシン (CAS登録番号62013041) ; ドキシサイクリン (CAS登録番号17086281) ; エメチン (NSC 33669 ; CAS登録番号483181) ; エリスロマイシン (NSC 55929 ; CAS登録番号114078) ; フルリスロマイシン (CAS登録番号83664208) ; フラマイセチン (ネオマイシンB ; CAS登録番号119040) ; ゲ

ンタマイシン（NSC 82261；CAS登録番号1403663）；チゲサイクリン（CAS登録番号220620097）などのグリシルサイクリン；ハイグロマイシンB（CAS登録番号31282049）；イセパマイシン（CAS登録番号67814760）；ジョサマイシン（NSC 122223；CAS登録番号16846245）；カナマイシン（CAS登録番号8063078）；テリスロマイシン（CAS登録番号191114484）、セスロマイシン（CAS登録番号205110481）及びソリスロマイシン（CAS登録番号760981837）などのケトライド；リンコマイシン（CAS登録番号154212）；リメサイクリン（CAS登録番号992212）；メクロサイクリン（NSC 78502；CAS登録番号2013583）；メタサイクリン（ロンドマイシン；NSC 356463；CAS登録番号914001）；ミデカマイシン（CAS登録番号35457808）；ミノサイクリン（NSC 141993；CAS登録番号10118908）；ミオカマイシン（CAS登録番号55881077）；ネオマイシン（CAS登録番号119040）；ネチルマイシン（CAS登録番号56391561）；オレアンドマイシン（CAS登録番号3922905）；エペレゾリド（CAS登録番号165800044）、リネゾリド（CAS登録番号165800033）、ボシゾリド（CAS登録番号252260029）、ラデゾリド（CAS登録番号869884786）、ランベゾリド（CAS登録番号392659380）、ステゾリド（CAS登録番号168828588）、テジゾリド（CAS登録番号856867555）などのオキサゾリジノン；オキシテトラサイクリン（NSC 9169；CAS登録番号2058460）；パロモマイシン（CAS登録番号7542372）；ペニメピサイクリン（CAS登録番号4599604）；ペプチジルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばクロラムフェニコール（NSC 3069；CAS登録番号56757）並びにアジダムフェニコール（CAS登録番号13838089）、フロルフエニコール（CAS登録番号73231342）及びチアムフェニコール（CAS登録番号15318453）などの誘導体並びにレタパムリン（CAS登録番号224452668）、チアムリン（CAS登録番号55297955）、バルネムリン（CAS登録番号101312929）などのプロイロムチリン；ピルリマイシン（CAS登録番号79548735）；ピューロマイシン（NSC 3055；CAS登録番号53792）；キヌプリスチン（CAS登録番号120138503）；リボスタマイシン（CAS登録番号53797356）；ロキタマイシン（CAS登録番号74014510）；ロリテトラサイクリン（CAS登録番号751973）；ロキシスロマイシン（CAS登録番号80214831）；シソマイシン（CAS登録番号32385118）；スペクチノマイシン（CAS登録番号1695778）；スピラマイシン（CAS登録番号8025818）；プリスチナマイシン（CAS登録番号270076603）、キヌプリスチン／ダルホプリスチン（CAS登録番号126602899）及びヴァージニアマイシン（CAS登録番号11006761）などのストレプトグラミン；ストレプトマイシン（CAS登録番号57921）；テトラサイクリン（NSC 108579；CAS登録番号60548）；トブラマイシン（CAS登録番号32986564）；トロレアンドマイシン（CAS登録番号2751099）；タイロシン（CAS登録番号1401690）；ベルダマイシン（CAS登録番号49863481）。

10

20

30

40

50

【0799】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤：アベキシノスタット（CAS登録番号783355602）；ベリノスタット（NSC 726630；CAS登録番号414864009）；チダミド（CAS登録番号743420022）；エンチノスタット（CAS登録番号209783802）；ギビノスタット（CAS登録番号732302997）；モセチノスタット（CAS登録番号726169739）；パノビノスタット（CAS登録番号404950807）；キシノスタット（CAS登録番号875320299）；レスミノスタット（CAS登録番号864814880）；ロミデプシン（CAS登録番号128517077）；スルフォラファン（CAS登録番号4478937）；チオウレイドブチロニトリル（Kevetrin（商標）；CAS登録番号6659890）；バルブ

口酸（NSC 93819；CAS登録番号99661）；ポリノスタット（NSC 701852；CAS登録番号149647789）；ACY-1215（リコリノスタット）；CAS登録番号1316214524）；CUDC-101（CAS登録番号1012054599）；CHR-2845（テフィノスタット（tefinostat））；CAS登録番号914382608）；CHR-3996（CAS登録番号1235859138）；4SC-202（CAS登録番号910462430）；CG200745（CAS登録番号936221339）；SB939（プラシノスタット；CAS登録番号929016966）。

【0800】

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

【0801】

抗有糸分裂剤：アロコルヒチン（NSC 406042）；MMAE（モノメチルオーリスタチンE；CAS登録番号474645-27-7）及びMMAF（モノメチルオーリスタチンFなどのオーリスタチン；CAS登録番号745017-94-1；ハリコンドリンB（NSC 609395）；コルヒチン（NSC 757；CAS登録番号64868）；コルヒチン誘導体（N-ベンゾイル-デアセチルベンズアミド；NSC 33410；CAS登録番号63989753）；ドラスタチン10（NSC 376128；CAS登録番号110417-88-4）；マイタンシン（NSC 153858；CAS登録番号35846-53-8）；リゾキシシン（NSC 332598；CAS登録番号90996546）；タキソール（NSC 125973；CAS登録番号33069624）；タキソール誘導体（（2'-N-[3-（ジメチルアミノ）プロピル]グルタメートタキソール；NSC 608832）；チオコルヒチン（3-デメチルチオコルヒチン；NSC 361792）；トリチルシステイン（NSC 49842；CAS登録番号2799077）；ピンブラスチン硫酸塩（NSC 49842；CAS登録番号143679）；ピンクリスチン硫酸塩（NSC 67574；CAS登録番号2068782）。

【0802】

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

【0803】

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

【0804】

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

【0805】

7.12.2. ADCリンカー

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

【0806】

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

【0807】

ADCリンカーは、細胞外の条件に対して化学的に安定であるが、そうである必要はなく、細胞内で開裂し、犠牲になり、且つ／又は他の方法で特異的に分解するように設計され得る。代わりに、細胞内で特異的に開裂又は分解するように設計されていないADCリンカーが使用され得る。安定な又は不安定なADCリンカーの選択は、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤の毒性に依存し得る。正常細胞に対して毒性の薬剤について、安定なリンカーが使用され得る。細胞外環境に対するADCリンカーの化学安定性は、あまり重要でないため、選択的な又は標的化された及び正常細胞に対してより低い毒性を有する薬剤が用いられ得る。ADCに関連して薬物をMBMに連結するのに有用な多様なADCリンカーが公知である。これらのADCリンカー及び他のADCリンカーのいずれかは、細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を本開示のADCのMBMに連結するのに使用され得る。

【0808】

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

10

20

30

40

50

【0809】

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

10

【0810】

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

20

【0811】

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

【0812】

7.12.2.1. 切断性ADCリンカー

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

30

40

【0813】

ヒドラゾンなどの酸に不安定な基は、血中の中性pH環境(pH7.3~7.5)における体循環中に無傷のままであり、ADCが細胞の弱酸性のエンドソーム(pH5.0~6.5)及びリソソーム(pH4.5~5.0)画分中に取り込まれると、加水分解を起こして薬物を放出する。このpH依存性放出機構は、薬物の非特異的放出に関連していた。ADCリンカーのヒドラゾン基の安定性を高めるために、ADCリンカーは、化学修飾、例えば置換によって変化されて、循環中の損失を最小限にしながら、リソソームにおけるより効率的な放出を達成するための調節を可能にし得る。

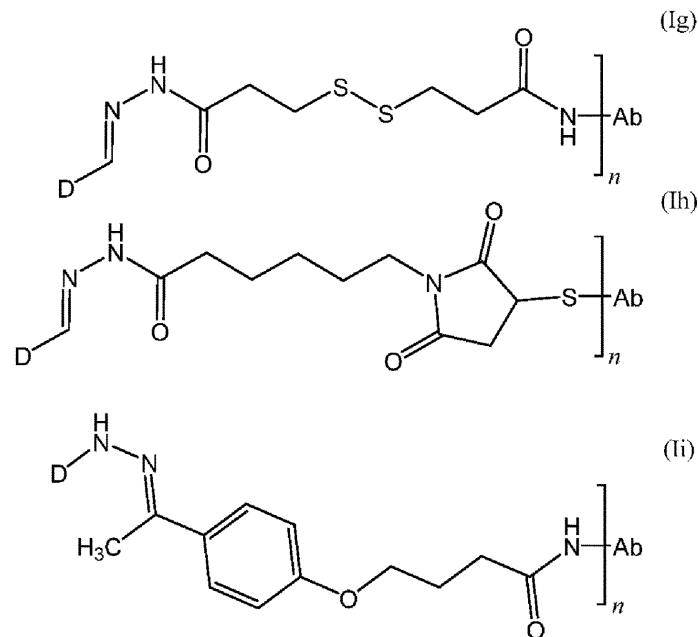
【0814】

ヒドラゾン含有ADCリンカーは、さらなる酸に不安定な切断部位及び／又は酵素的に

50

不安定な切断部位などのさらなる切断部位を含有し得る。例示的なヒドラゾン含有ADCリンカーを含むADCは、以下の構造：

【化2】



10

20

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

【0815】

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

30

【0816】

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

【0817】

切断性ADCリンカーは、ジスルフィド基も含み得る。ジスルフィドは、生理的pHにおいて熱力学的に安定しており、サイトゾルが、細胞外環境と比較して著しく還元性の環境を提供する、細胞内部への取り込み時に薬物を放出するように設計される。ジスルフィド結合の切断は、一般に、ジスルフィド含有ADCリンカーが循環中で適度に安定しており、サイトゾル中で薬物を選択的に放出するように、（還元された）グルタチオン（GSH）などの細胞質チオール補因子の存在を必要とする。細胞内酵素タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ又はジスルフィド結合を切断することが可能な同様の酵素も細胞内部でのジスルフィド結合の優先的な切断に寄与し得る。GSHは、循環中のGSH又は最も豊富な低分子量チオールであるシステインの約5というかなり低い濃度と比較して、0.5～1.0mMの濃度範囲で細胞内に存在すると報告されている。不規則な血流が低酸素状態を引き起こす腫瘍細胞は、還元酵素の活性促進、したがってさらにより高いグルタチオン濃度をもたらす。特定の実施形態において、ジスルフィド含有ADCリンカーのインビボ安

40

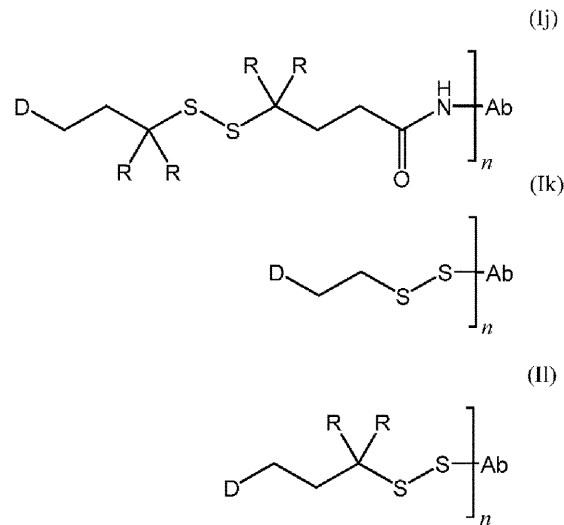
50

定性は、ADCリンカーの化学修飾、例えばジスルフィド結合に隣接する立体障害の使用によって促進され得る。

【0818】

例示的なジスルフィド含有ADCリンカーを含むADCは、以下の構造：

【化3】



10

20

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

【0819】

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

30

【0820】

例示的な実施形態において、切断性ペプチドは、Gly-Phe-Leu-Gly（配列番号1320）、Ala-Leu-Ala-Leu（配列番号1321）などのテトラペプチド又はVal-Cit、Val-Ala、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Val-(D)Asp、Phe-Lys、Ile-Val、Asp-Val、His-Val、NorVal-(D)Asp、Ala-(D)Asp 5、Met-Lys、Asn-Lys、Ile-Pro、Me3Lys-Pro、PhenylGly-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Pro-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AM Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AW Met-(D)Lys及びAsn-(D)Lysなどのジペプチドから選択される。特定の実施形態において、より長いペプチドの疎水性により、より長いポリペプチドにわたって選択され得る。

40

【0821】

50

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

10

20

【0822】

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

【0823】

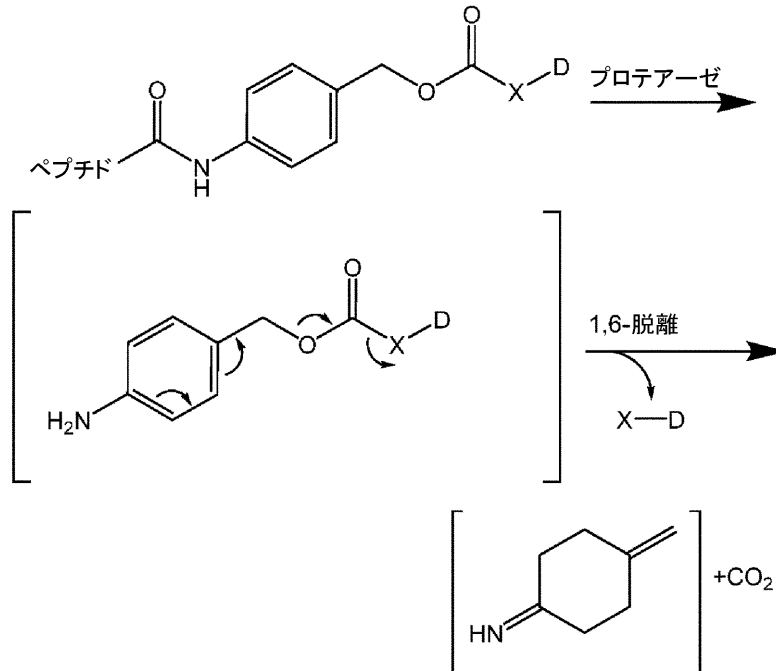
1つの自己犠牲スペーサーは、二官能性パラ-アミノベンジルアルコール基であり、これは、アミノ基を介してペプチドに連結され、アミド結合を形成する一方、アミン含有薬物は、カルバメート官能基を介してADCリンカー (PABC) のベンジル性ヒドロキシル基に結合され得る。得られるプロドラッグは、プロテアーゼ媒介切断後に活性化されて1, 6-脱離反応を引き起こして、非修飾の薬物、二酸化炭素及びADCリンカー基の残りを放出する。以下のスキームは、p-アミノベンジルエーテルの切断及び薬物の放出：

30

40

50

【化 4】



10

20

を示し、式中、X-Dが非修飾の薬物を表す。

【0824】

この自己犠牲基の複素環式形態も記載されている。例えば、米国特許第7,989,434号明細書を参照されたい。

【0825】

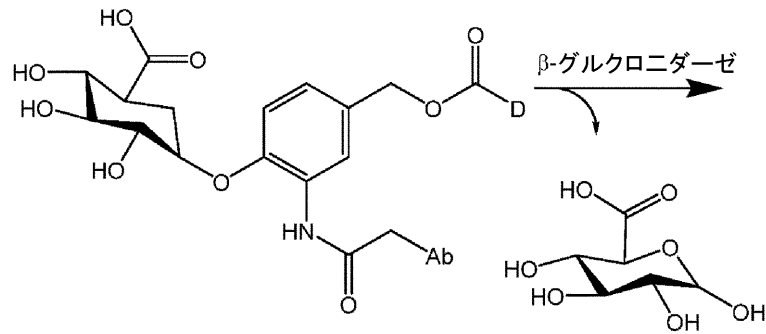
ある実施形態において、酵素的に切断可能なADCリンカーは、β-グルクロン酸ベースのADCリンカーである。薬物の容易な放出は、リソソーム酵素β-グルクロニダーゼによってβ-グルクロニドグリコシド結合の切断によって実現され得る。この酵素は、リソソーム内に豊富に存在し、いくつかの腫瘍型において過剰発現されるが、細胞外での酵素活性が低い。β-グルクロン酸ベースのADCリンカーを用いて、ADCがβ-グルクロニドの親水性による凝集を起こす傾向を回避し得る。ある実施形態において、β-グルクロン酸ベースのADCリンカーが、疎水性薬物に連結されるADCのためのADCリンカーとして使用され得る。以下のスキームは、β-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

30

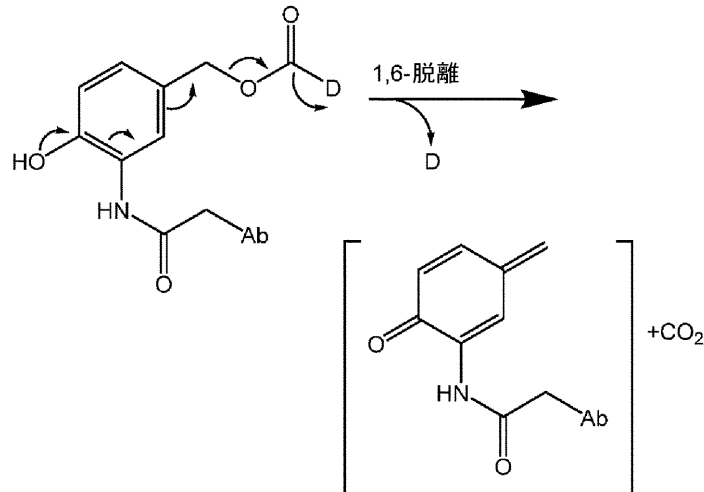
40

50

【化 5】



10



20

【0826】

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

30

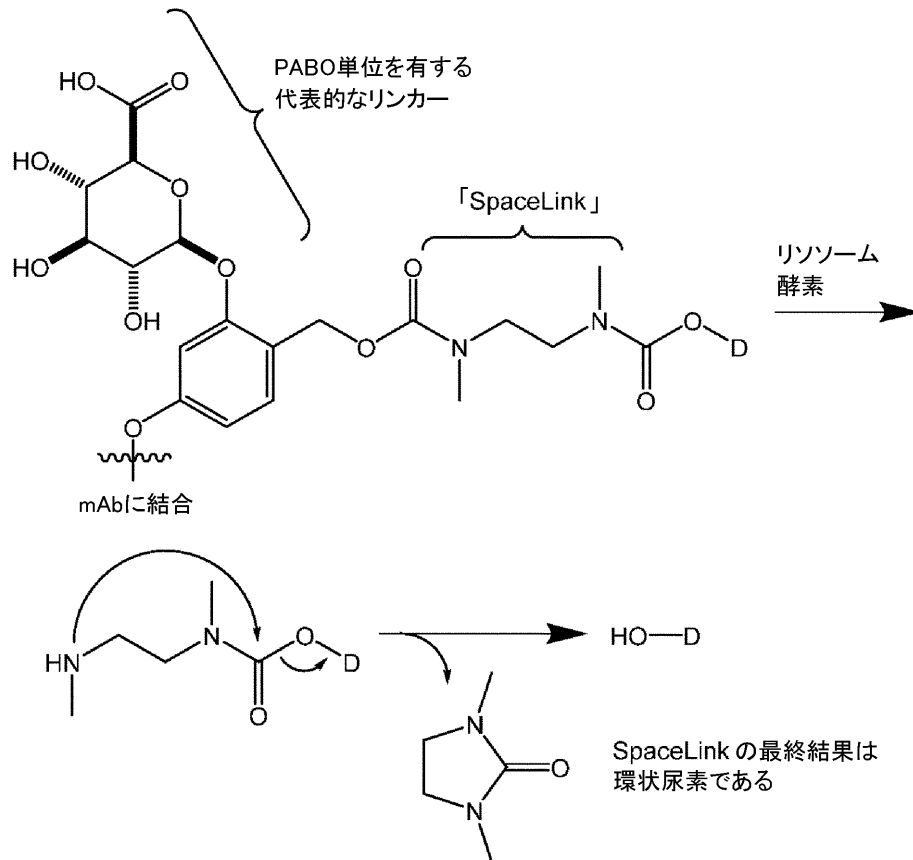
40

【0827】

さらに、フェノール基を含有する細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤は、フェノール性酸素を介してADCリンカーに共有結合され得る。国際公開第2007/089149号パンフレットに記載されている1つのこのようなADCリンカーは、ジアミノエタン「SpaceLink」を従来の「PABO」ベースの自己犠牲基とともに用いてフェノールを送達する方法に依存する。ADCリンカーの切断が以下に概略的に示され、式中、Dが、フェノール性ヒドロキシル基を有する細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤を表す。

50

【化 6】



【0828】

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

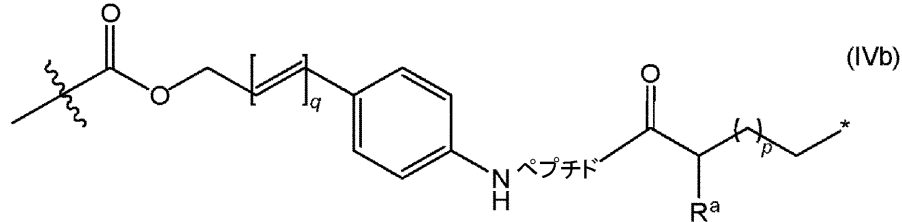
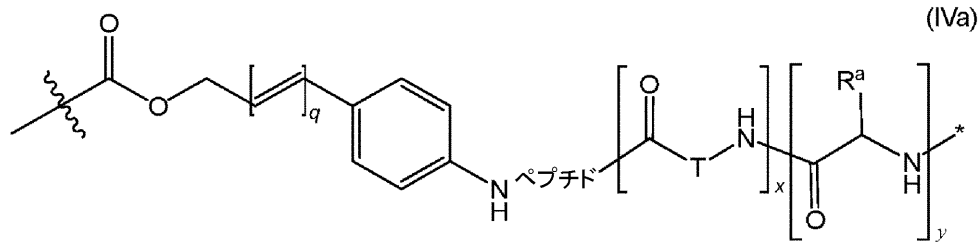
【0829】

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

【0830】

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

【化 7】



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

【化 8】

...

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

【0831】

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

【0832】

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

10

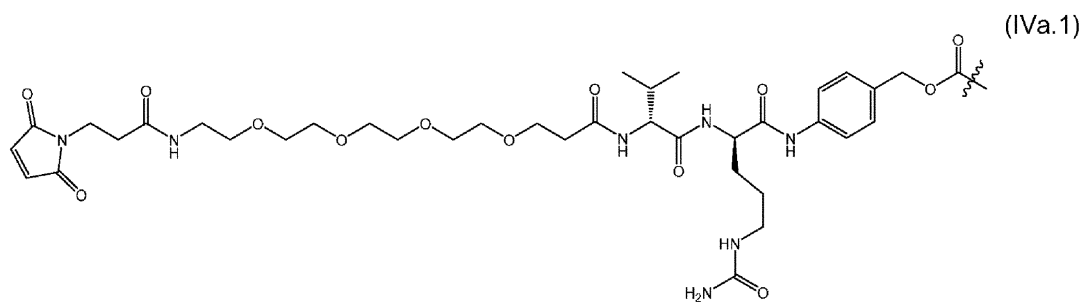
20

30

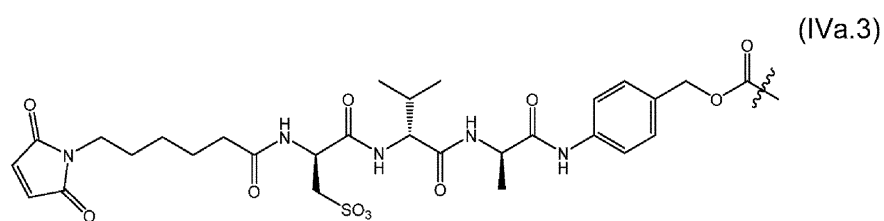
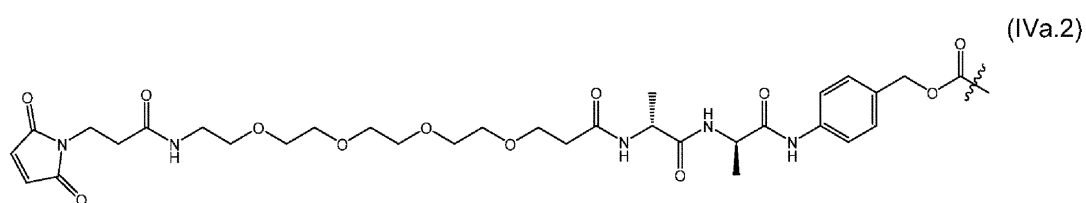
40

50

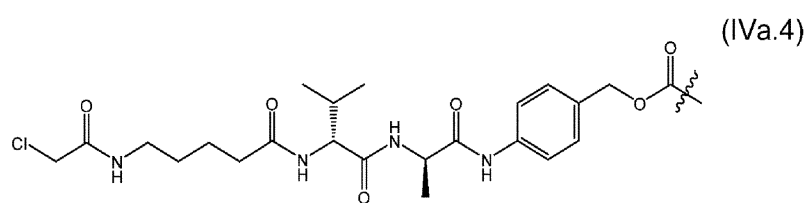
【化 9】



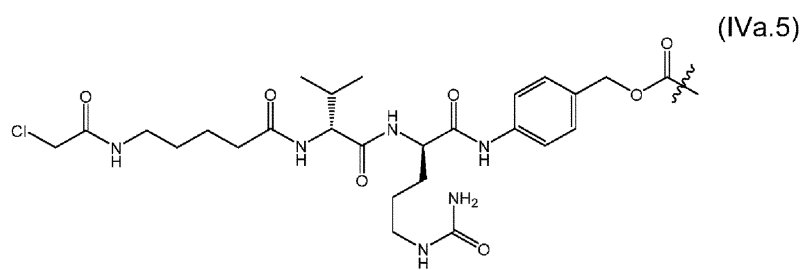
10



20



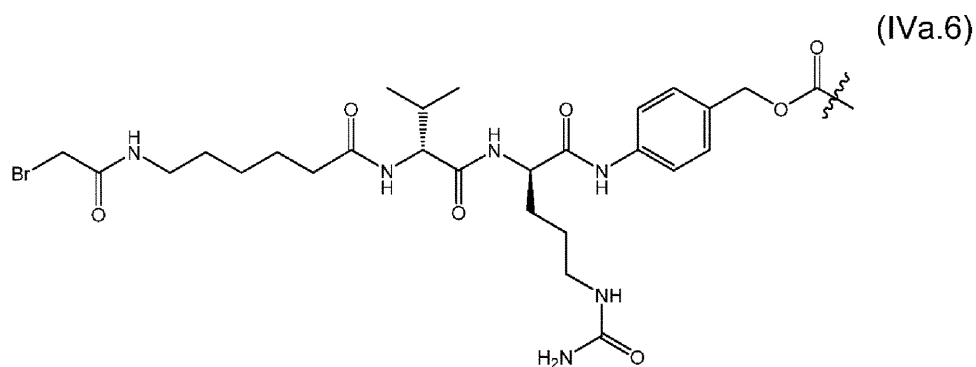
30



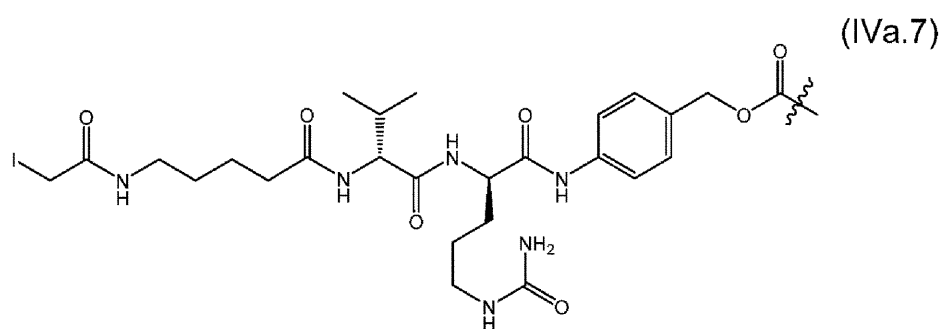
40

50

【化 1 0】



10



20

【 0 8 3 3】

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

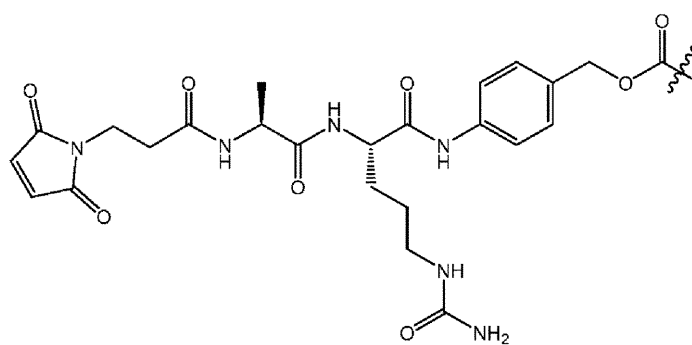
30

40

50

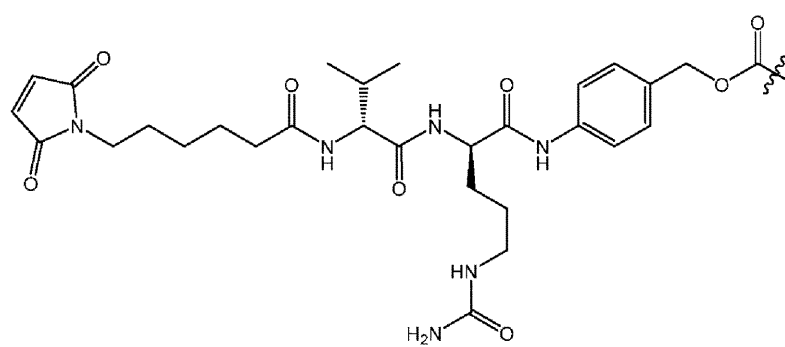
【化 1 1】

(IVb.1)



10

(IVb.2)



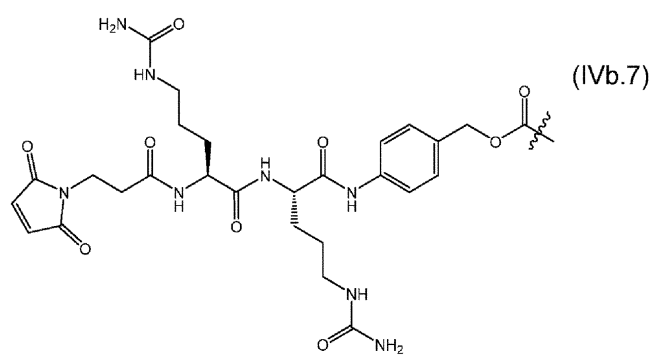
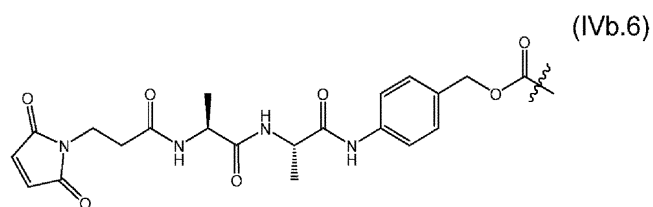
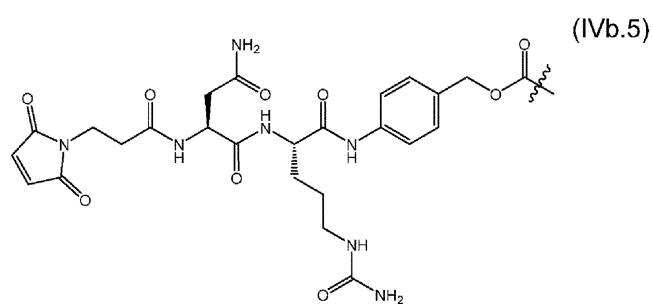
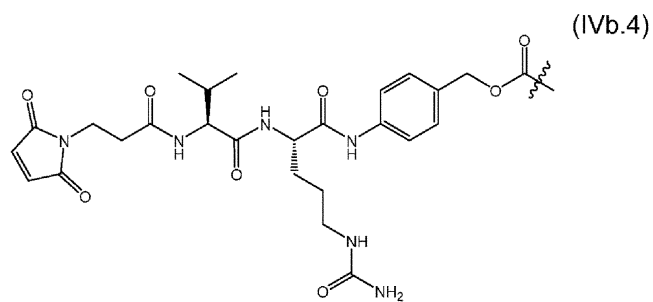
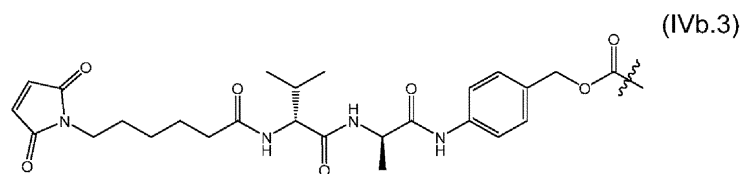
20

30

40

50

【化 1 2】



10

20

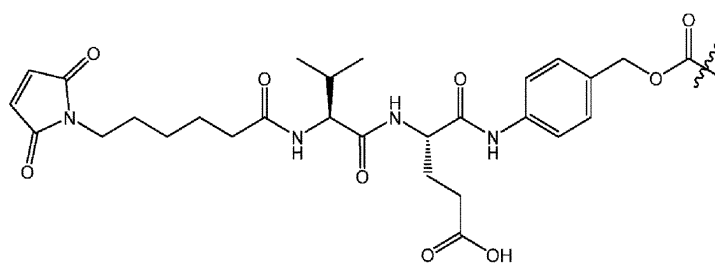
30

40

50

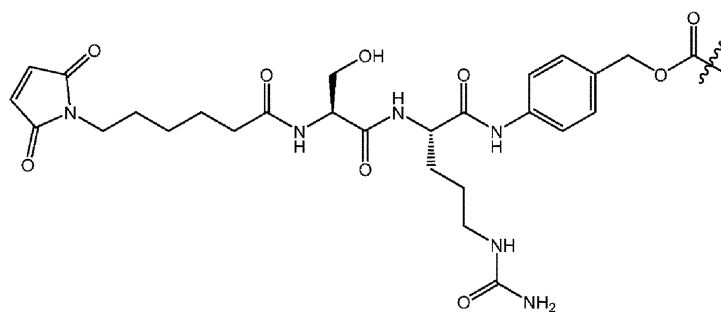
【化 1 3】

(IVb.8)



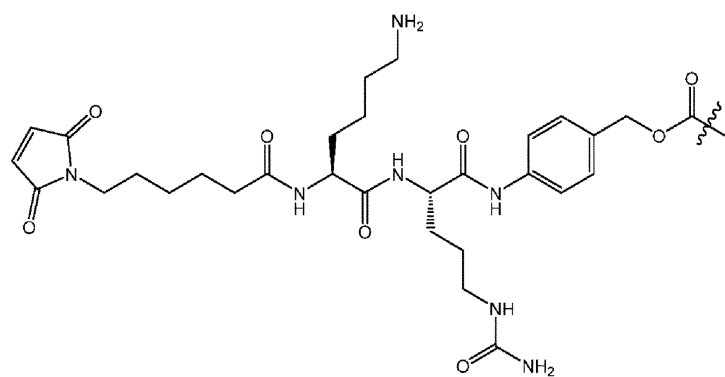
10

(IVb.9)



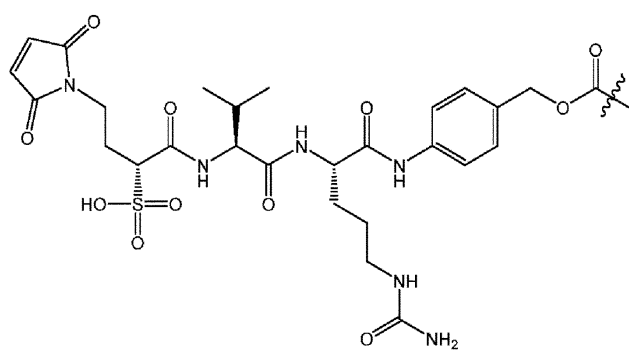
20

(IVb.10)



30

(IVb.11)

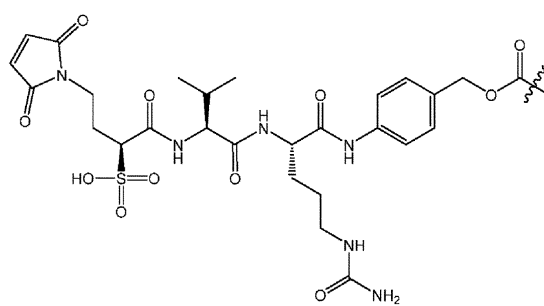


40

50

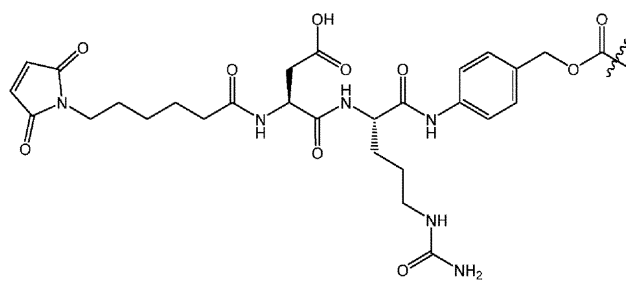
【化 1 4】

(IVb.12)



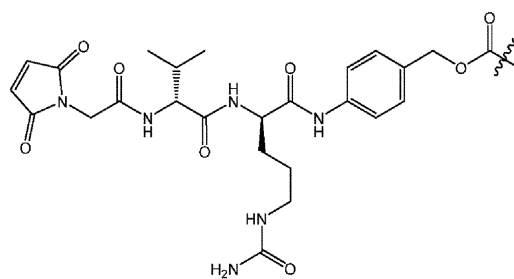
10

(IVb.13)



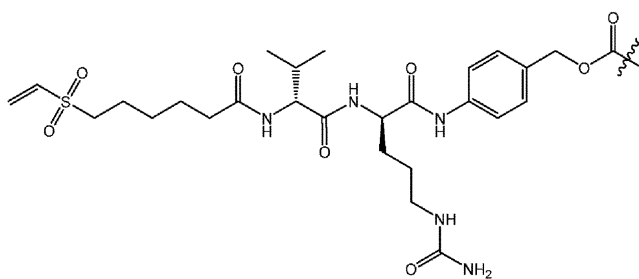
20

(IVb.14)



30

(IVb.15)

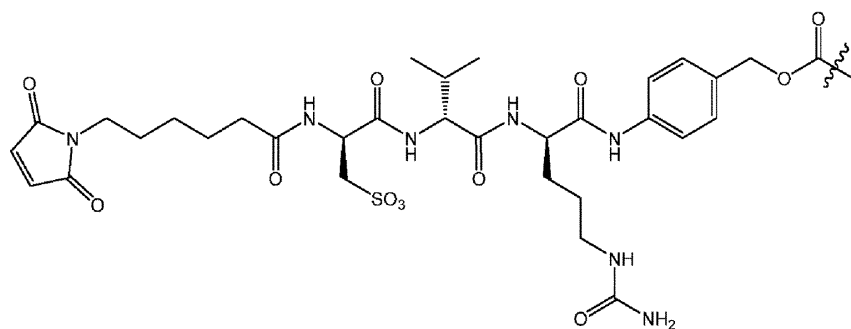


40

50

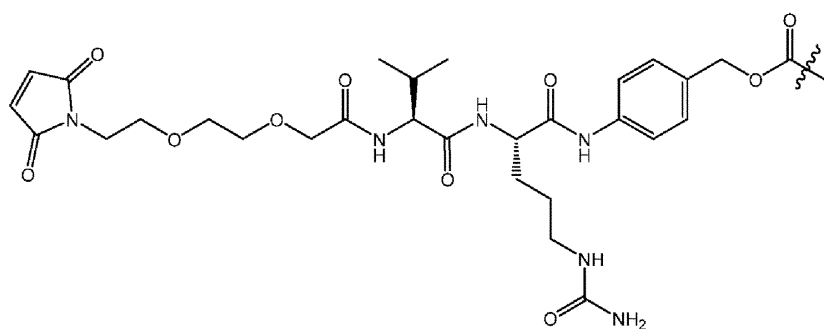
【化 1 5】

(IVb.16)



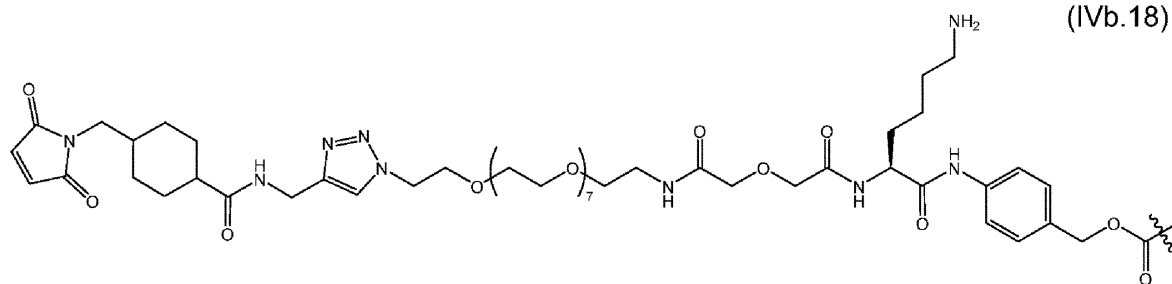
10

(IVb.17)



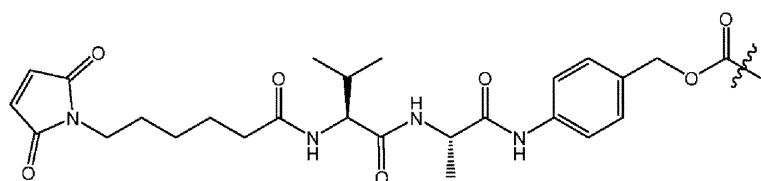
20

(IVb.18)



30

(IVb.19)

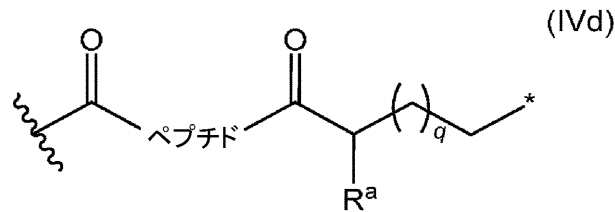
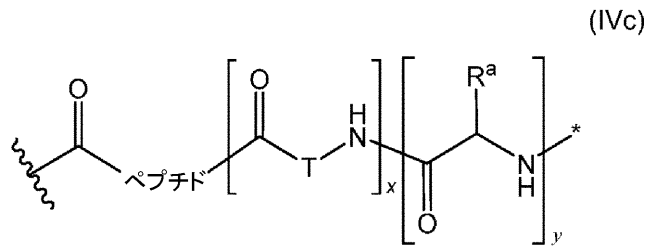


40

【0834】

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

【化 1 6】



10

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

20

【化 1 7】



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

【0835】

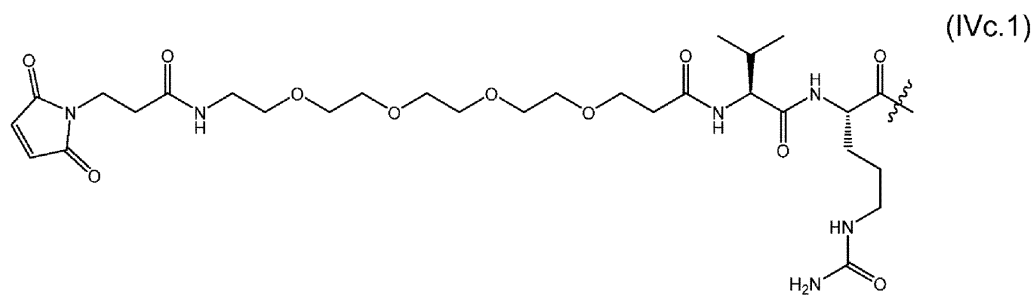
ADCに含まれ得る構造式（IVc）で表されるADCリンカーの特定の例示的な実施形態としては、以下に示されるADCリンカーが挙げられる（示されるように、ADCリンカーは、ADCリンカーをMBMに共有結合するのに好適な基を含む）。

30

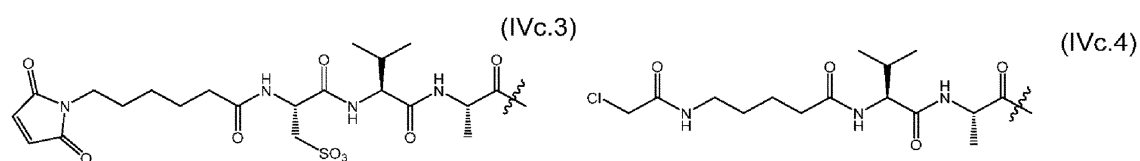
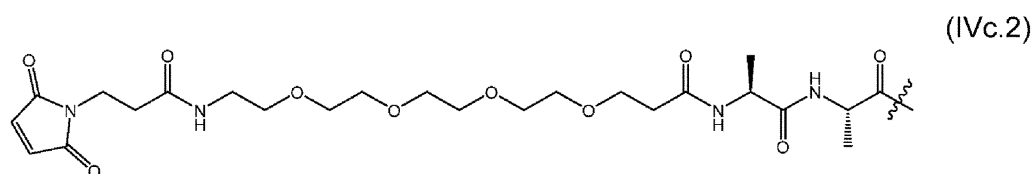
40

50

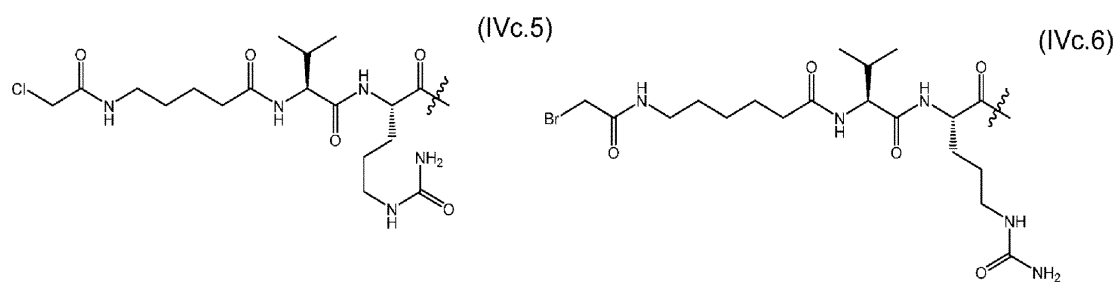
【化 1 8】



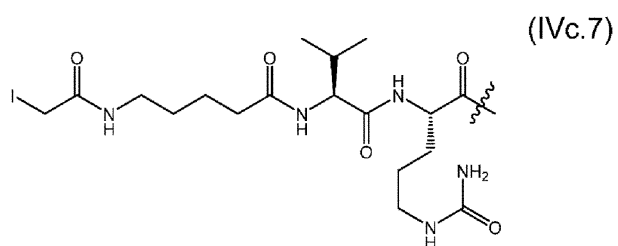
10



20



30

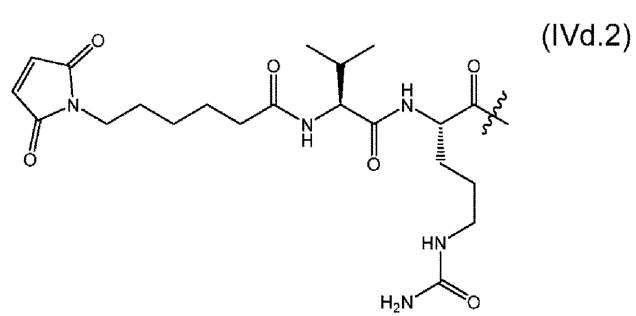
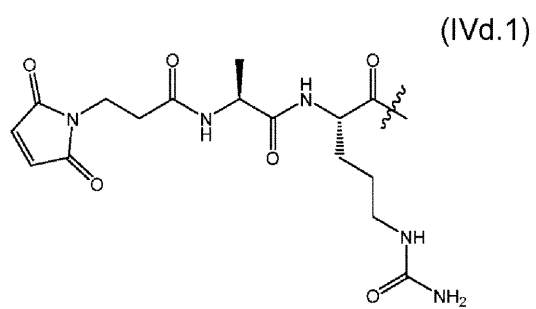


40

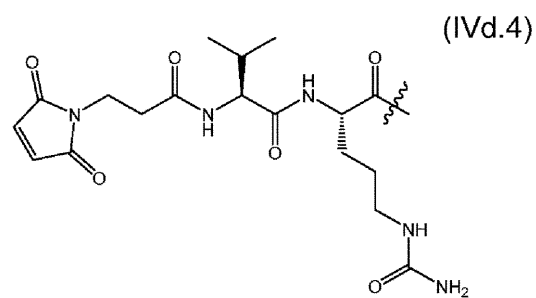
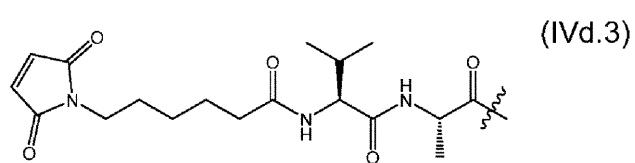
【 0 8 3 6】

A D Cに含まれ得る構造式 (I V d) で表されるA D Cリンカーの特定の例示的实施形態としては、以下に示されるA D Cリンカーが挙げられる (示されるように、A D Cリンカーは、A D CリンカーをM B Mに共有結合するのに好適な基を含む)。

【化 1 9】



10



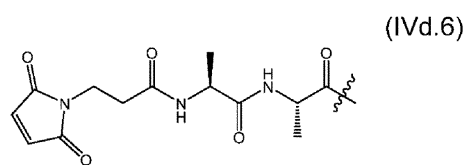
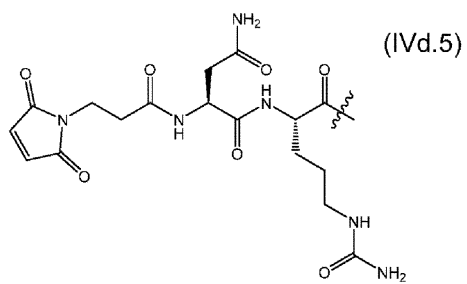
20

30

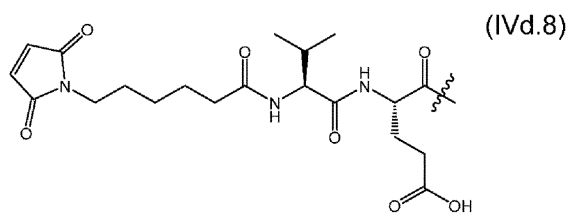
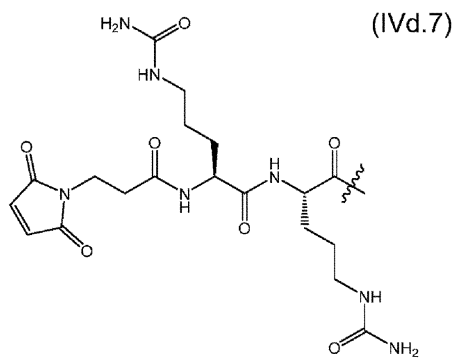
40

50

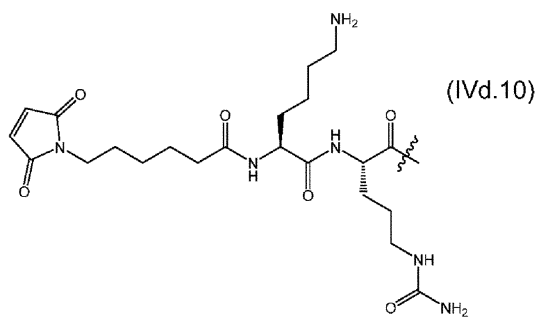
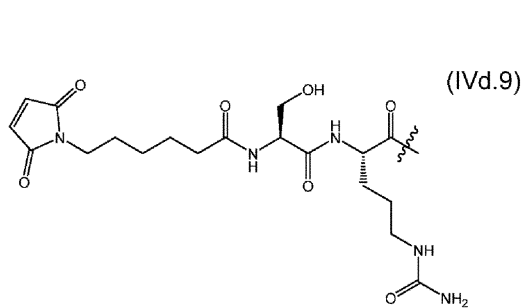
【化 2 0】



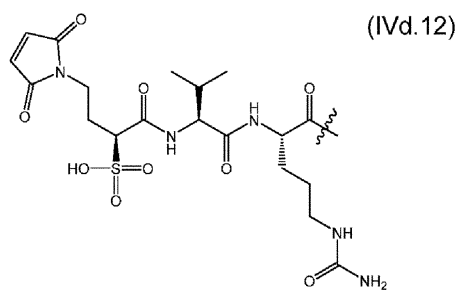
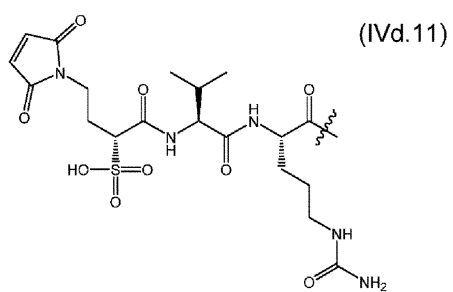
10



20



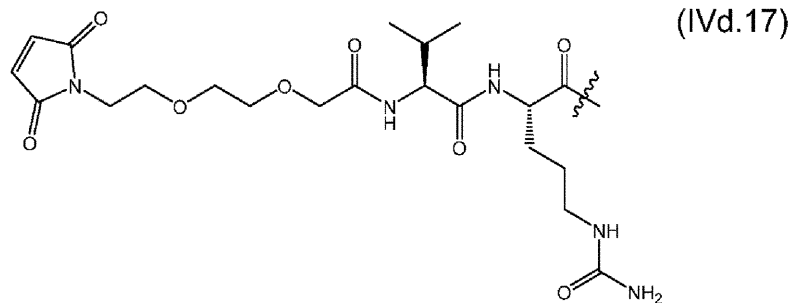
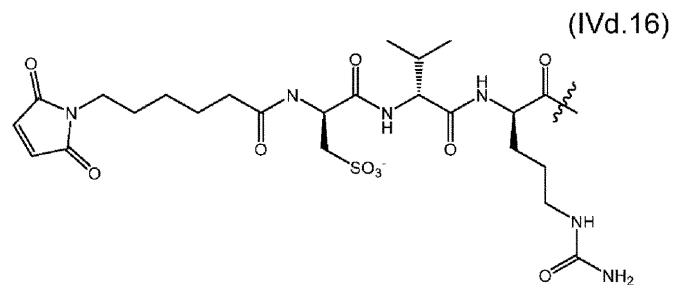
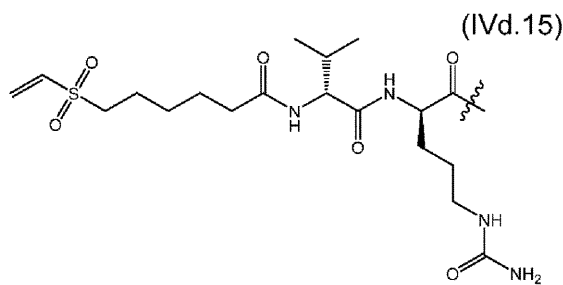
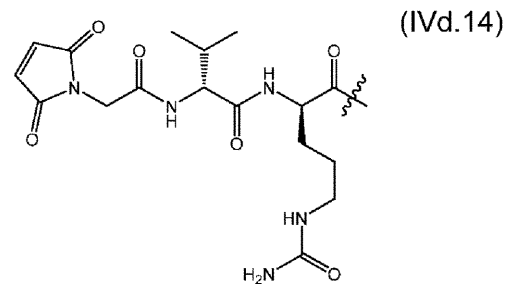
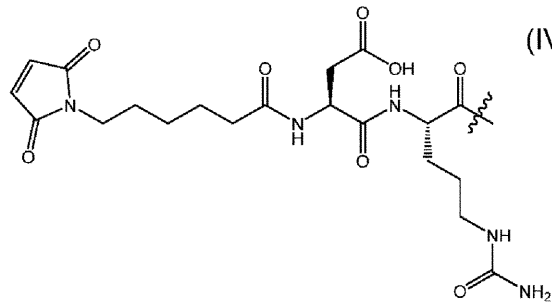
30



40

50

【化 2 1】



【0837】

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

【0838】

7.12.2. 非切断性リンカー

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

ポリアルキレングリコール及び／若しくはアミドポリマーのセグメントを含み得る。

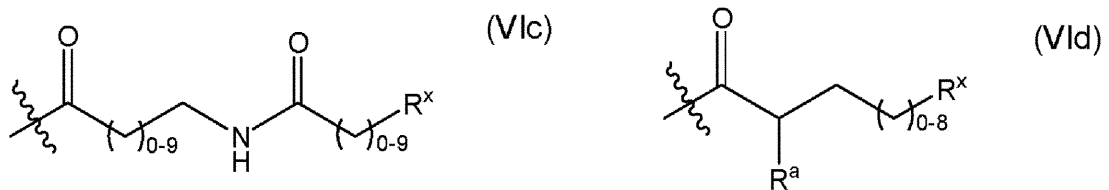
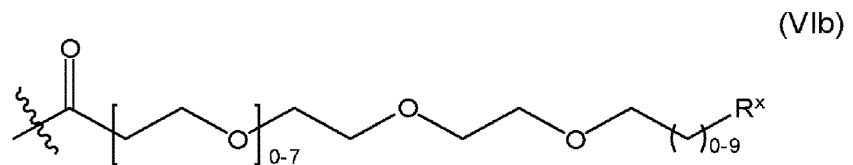
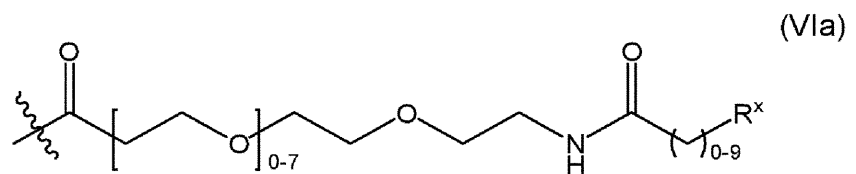
【0839】

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

【0840】

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

【化22】



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

【化23】

~~~~~

が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤へのADCリンカーの結合点を表す。

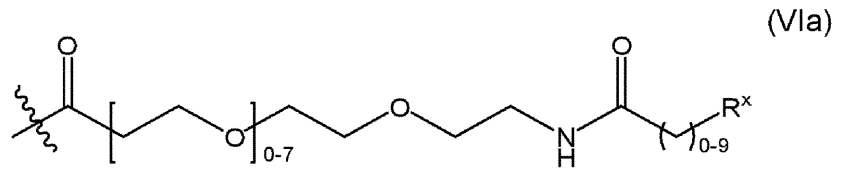
【0841】

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

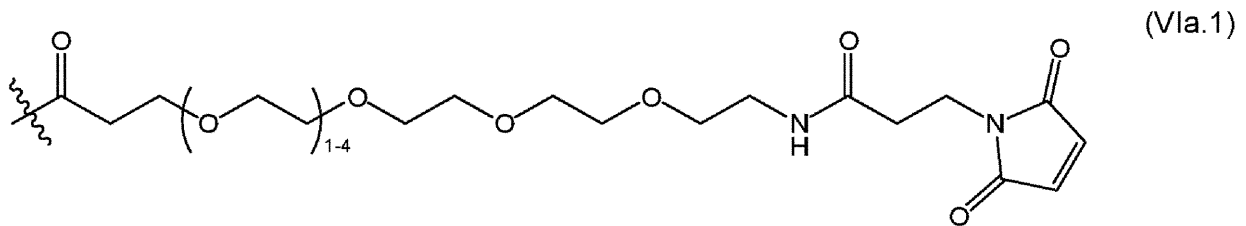
## 【化 2 4】

が細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤への結合点を表す)。

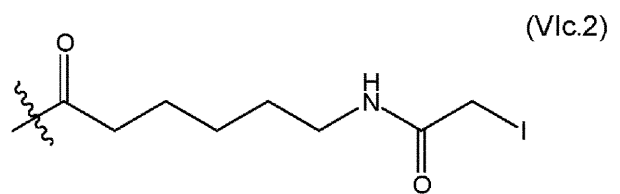
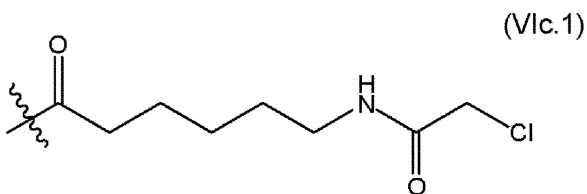
## 【化 2 5】



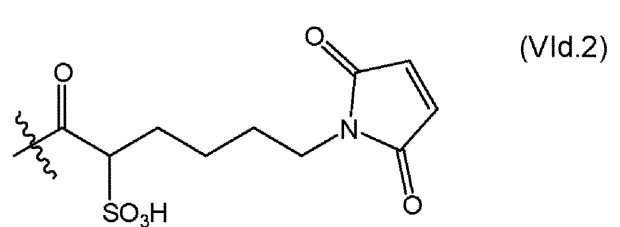
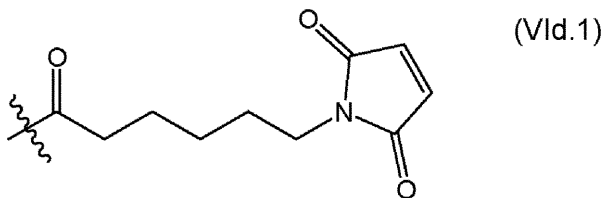
10



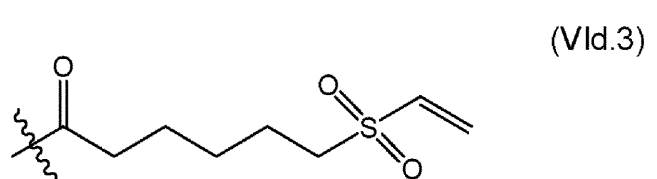
20



30



40



## 【0842】

7. 12. 2. 3. リンカーをMBMに結合するのに使用される基

様々な基を用いて、ADCリンカー-薬物シントンをMBM (例えば、BBM) に結合してADCを得ることができる。結合基は、性質が求電子性であり得、マレイミド基、活性化ジスルフィド、NHSエステル及びHOBtエステルなどの活性エステル、ハロホル

50

メート、酸ハロゲン化物、ハロアセトアミドなどのアルキル及びベンジルハロゲン化物が挙げられる。後述されるように、本開示に従って使用され得る「自己安定化」マレイミド及び「架橋ジスルフィド」に関連する新興の技術もある。使用される具体的な基は、部分的にMBMへの結合部位に依存する。

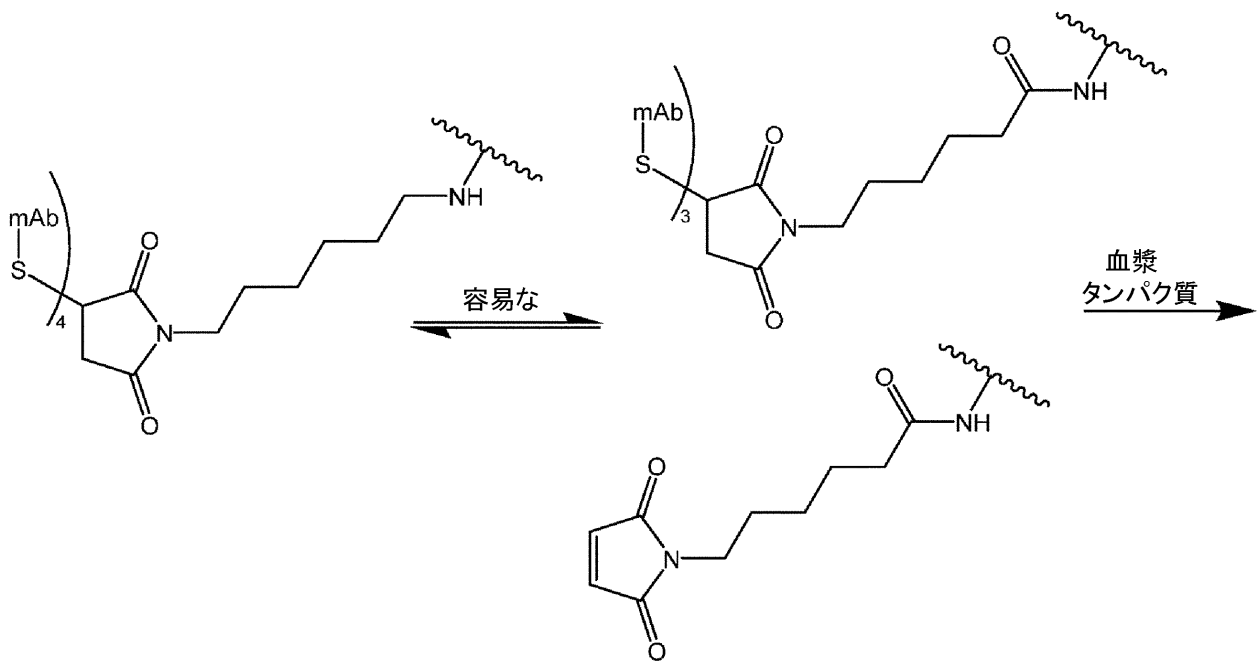
【0843】

MBMコンジュゲーション条件下で自発的に加水分解して、向上した安定性を有するADC種を生じる「自己安定化」マレイミド基の一例が以下の概略図に示される。米国特許出願公開第20130309256 A1号明細書；Lyon et al., Nature Biotech published online, doi:10.1038/nbt.2968も参照されたい。

10

【化26】

通常システム:



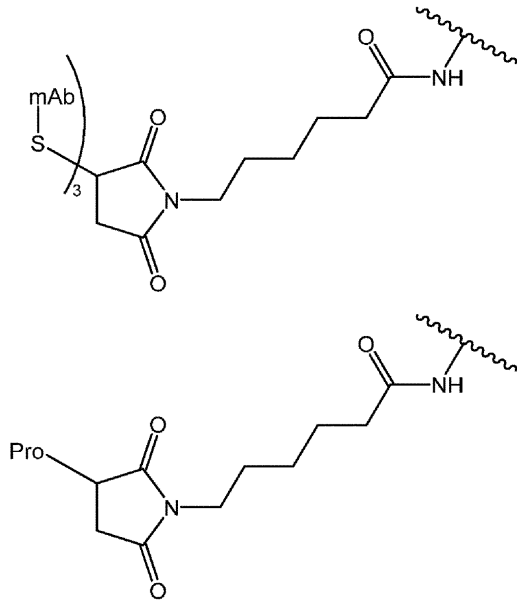
20

30

40

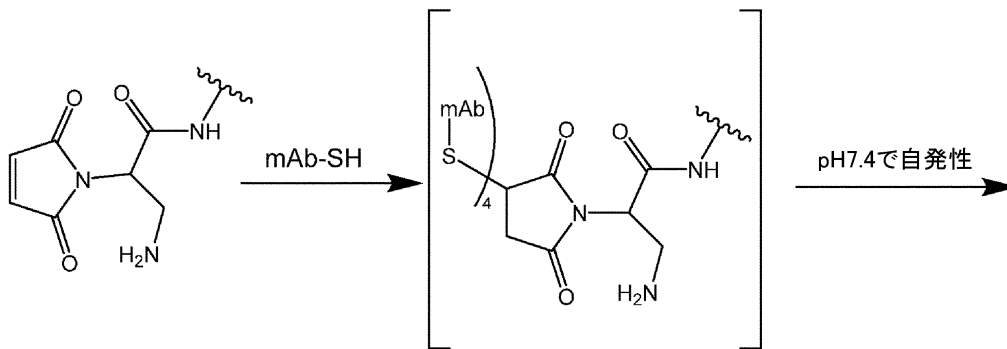
50

## 【化 2 7】

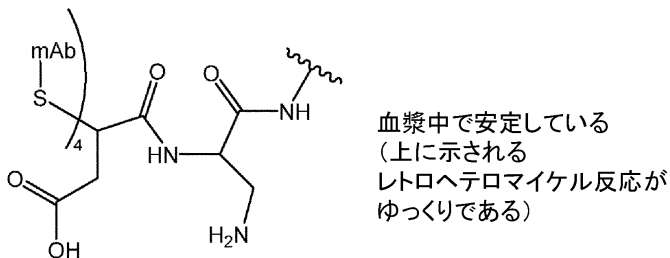


時間とともに「DAR損失」をもたらす

SGN MalDPR (マレイミドジプロピルアミノ)システム:



米国特許出願公開第 20130309256A1号



## 【0844】

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

10

20

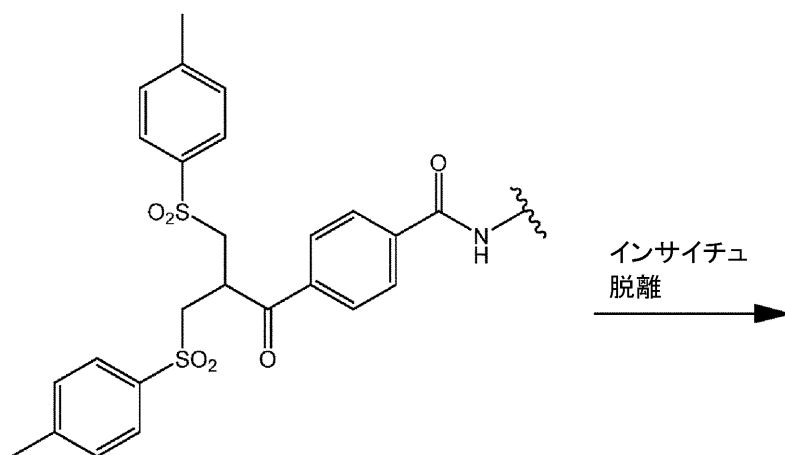
30

40

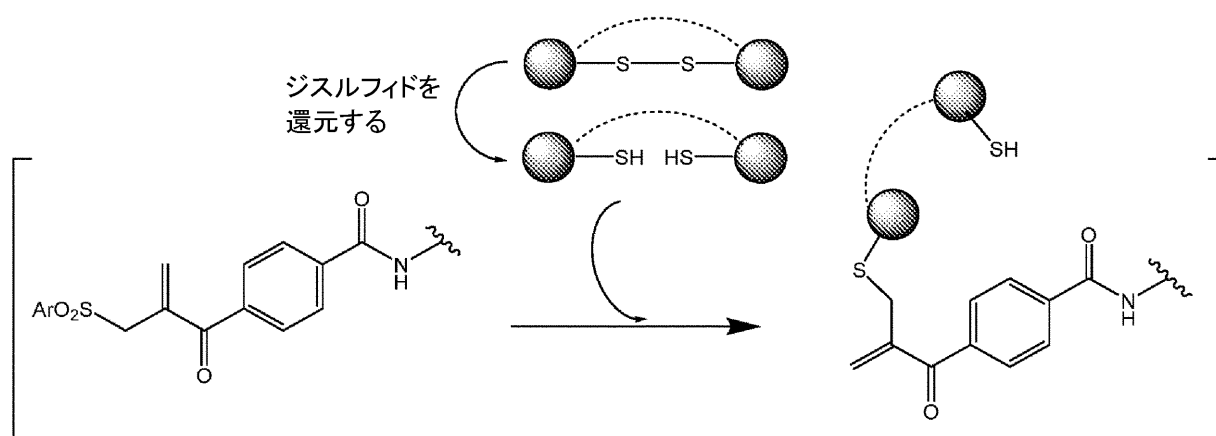
50



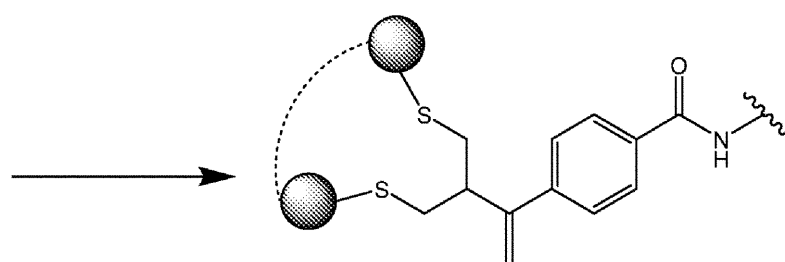
【化 2 8】



10



20



30

「架橋ジスルフィド」

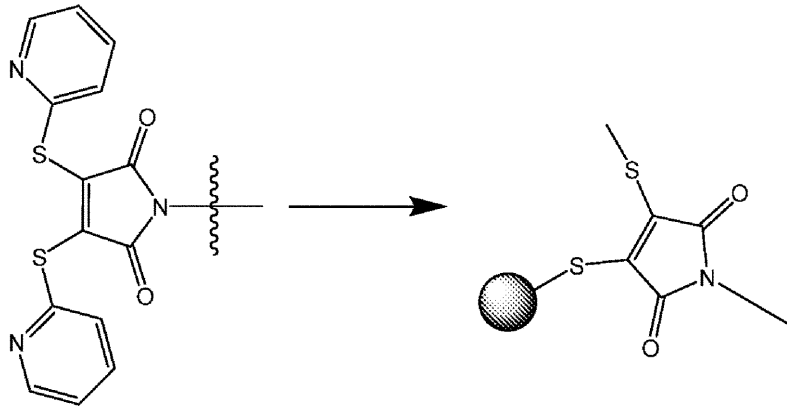
【0845】

40

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

50

【化 2 9】



10

【0846】

## 7.12.2.4. ADCリンカー選択の考察

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

20

【0847】

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

30

【0848】

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

40

50

、ADC凝集を低減する手段として比較的親水性のADCリンカーを選択することが望ましいであろう。したがって、特定の実施形態において、ADCリンカーは、貯蔵及び／又は使用中にADCの凝集を低減する化学部分を組み込む。ADCリンカーは、ADCの凝集を低減するために、荷電基又は生理的pHで荷電される基などの極性又は親水性基を組み込み得る。例えば、ADCリンカーは、塩などの荷電基又は生理的pHで例えばカルボキシレートを脱プロトン化するか若しくは例えばアミンをプロトン化する基を組み込み得る。

【0849】

多くの細胞傷害性及び／又は細胞増殖抑制性薬剤をMBMに連結するのに使用され得る、20もの高いDARを生じることが報告されている例示的な多価ADCリンカーが国際公開第2009/073445号パンフレット；国際公開第2010/068795号パンフレット；国際公開第2010/138719号パンフレット；国際公開第2011/120053号パンフレット；国際公開第2011/171020号パンフレット；国際公開第2013/096901号パンフレット；国際公開第2014/008375号パンフレット；国際公開第2014/093379号パンフレット；国際公開第2014/093394号パンフレット；国際公開第2014/093640号パンフレットに記載されている。

10

【0850】

特定の実施形態において、貯蔵又は使用中のADCの凝集は、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）によって決定した際、約10%未満である。特定の実施形態において、貯蔵又は使用中のADCの凝集は、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）によって決定した際、10%未満、例えば約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.1%未満又はさらに低い。

20

【0851】

#### 7.12.3. ADCを作製する方法

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



30

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

【0852】

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

40

50

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

【0853】

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

【0854】

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

【0855】

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

【0856】

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

【0857】

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

【0858】

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

【0859】

ジスルフィド架橋に関与しないシステイン残基は、1つ以上のコドンの修飾によってMBM中に操作され得る。これらの不對システインを還元することにより、コンジュゲーションに好適なスルフヒドリル基が生じる。ある実施形態において、MBMは、薬物部分へのコンジュゲーションのための部位として1つ以上のシステイン残基を導入するように操作される（Junutula, et al., 2008, Nat Biotechnol, 26: 925-932を参照されたい）。

【0860】

システイン置換のための部位が、定常領域において選択されて、安定した且つ均一なコンジュゲートを提供し得る。MBMは、例えば、2つ以上のシステイン置換を有すること

10

20

30

40

50

ができ、これらの置換は、本明細書に記載される他の修飾及びコンジュゲーション方法と組み合わせて使用され得る。抗体の特定の位置にシステインを挿入するための方法が公知であり、例えば Lyons et al., 1990, Protein Eng., 3: 703-708、国際公開第2011/005481号パンフレット、国際公開第2014/124316号パンフレット、国際公開第2015/138615号パンフレットを参照されたい。特定の実施形態において、MBMは、重鎖の位置117、119、121、124、139、152、153、155、157、164、169、171、174、189、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400及び422から選択される定常領域における、システインによる1つ以上のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされている。ある実施形態において、MBMは、軽鎖の位置107、108、109、114、129、142、143、145、152、154、156、159、161、165、168、169、170、182、183、197、199及び203から選択される定常領域における、システインによる1つ以上のアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされており、軽鎖は、ヒトκ軽鎖である。特定の実施形態において、MBMは、定常領域における、システインによる2つ以上のアミノ酸の置換の組合せを含み、ここで、組合せは、重鎖の位置375、重鎖の位置152、重鎖の位置360又は軽鎖の位置107における置換を含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされている。特定の実施形態において、MBMは、定常領域における、システインによる1つのアミノ酸の置換を含み、ここで、置換は、重鎖の位置375、重鎖の位置152、重鎖の位置360、軽鎖の位置107、軽鎖の位置165又は軽鎖の位置159であり、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされており、軽鎖は、κ鎖である。

10

20

#### 【0861】

特定の実施形態において、MBMは、定常領域における、システインによる2つのアミノ酸の置換の組合せを含み、ここで、MBMは、重鎖の位置152及び375にシステインを含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされている。

#### 【0862】

他の特定の実施形態において、MBMは、重鎖の位置360における、システインによる1つのアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされている。

30

#### 【0863】

他の特定の実施形態において、MBMは、軽鎖の位置107における、システインによる1つのアミノ酸の置換を含み、ここで、位置は、EU方式に従って番号付けされており、軽鎖は、κ鎖である。

#### 【0864】

操作されたシステインを組み込むための他の位置としては、例として、限定はされないが、ヒトIgG<sub>1</sub>重鎖上の位置S112C、S113C、A114C、S115C、A176C、S180C、S252C、V286C、V292C、S357C、A359C、S398C、S428C（Kabata番号付け）及びヒトIgκ軽鎖上の位置V110C、S114C、S121C、S127C、S168C、V205C（Kabata番号付け）が挙げられ得る（例えば、米国特許第7,521,541号明細書、米国特許第7,855,275号明細書及び米国特許第8,455,622号明細書を参照されたい）。

40

#### 【0865】

本明細書に開示されるADCにおいて有用なMBMは、それに加えて又はその代わりに、天然配列の少なくとも1つのアミノ酸の代わりに、Pcl、ピロリシン、ペプチドタグ（S6、A1及びybbRタグなど）及び非天然アミノ酸を含む1つ以上の他の反応性アミノ酸（システイン以外）を導入して、それにより、MBMにおける、薬物部分へのコンジュゲーションのための反応部位を提供するように修飾され得る。例えば、MBMは、薬

50

物へのコンジュゲーションのための部位として P c l 又はピロリシン (W. O u e t a l . , 2011, P N A S , 108 (26) : 10437-10442 ; 国際公開第 2014124258 号パンフレット) 又は非天然アミノ酸 (A x u p , e t a l . , 2012, P N A S , 109 : 16101-16106 ; 概説については、C . C . L i u a n d P . G . S c h u l t z , 2010, A n n u R e v B i o c h e m 79 : 413-444 ; K i m , e t a l . , 2013, C u r r O p i n C h e m B i o l . 17 : 412-419 を参照されたい) を組み込むように修飾され得る。同様に、酵素的コンジュゲーション方法のためのペプチドタグが、MBM 中に導入され得る (S t r o p e t a l . 2013, C h e m B i o l . 20 (2) : 161-7 ; R a b u k a , 2010, C u r r O p i n C h e m B i o l . 14 (6) : 790-6 ; R a b u k a , e t a l . , 2012, N a t P r o t o c . 7 (6) : 1052-67 を参照されたい)。1つの他の例は、補酵素 A 類似体のコンジュゲーションのための 4'-ホスホパンテテイル (p h o s p h o p a n t e t h e i n y l) トランスフェラーゼ (P P T a s e) の使用である (国際公開第 2013184514 号パンフレット)。このような修飾又は操作された MBM は、公知の方法に従って、ペイロード又はリンカー-ペイロードの組合せとコンジュゲートされ得る。

10

20

30

40

50

#### 【0866】

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

#### 【0867】

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

#### 【0868】

純度は、様々な方法によって評価され得る。例として、ADC 製剤が H P L C 又は他のクロマトグラフィーによって分析され得、純度は、得られるピークの曲線下の面積を分析することによって評価され得る。

#### 【0869】

### 7.13. 医薬組成物

本開示の第 1 及び第 2 の MBM (例えば、BBM) (並びにそれらのコンジュゲート ; 本開示における MBM への言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、ADC などの MBM を含むコンジュゲートも指す) は、例えば、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む、MBM (又は第 1 及び第 2 の MBM の組合せ) を含む医薬組成物として製剤化され得る。MBM を含む医薬又は滅菌組成物を調製するために、MBM 製剤は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせられ得る。

#### 【0870】

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

10

#### 【0871】

MBM（又は第1及び第2のMBMの組合せ）のための投与計画の選択は、MBMの血清又は組織代謝回転速度、症状のレベル、MBMの免疫原性及び標的細胞の接近可能性を含むいくつかの要因に依存する。特定の実施形態において、投与計画は、副作用の許容レベルと合致して、対象に送達されるMBMの量を最大にする。したがって、送達されるMBMの量は、部分的に、具体的なMBM及び治療される病態の重症度に依存する。抗体及び小分子の適切な用量を選択する際の指針が利用可能である（例えば、Wawrzyniak, 1996, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.), 1991, Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N. Y. ; Bach (ed.), 1993, Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N. Y. ; Baert et al., 2003, New Engl. J. Med. 348: 601-608; Milgrom et al., 1999, New Engl. J. Med. 341: 1966-1973; Slamon et al., 2001, New Engl. J. Med. 344: 783-792; Beniaminovitz et al., 2000, New Engl. J. Med. 342: 613-619; Ghosh et al., 2003, New Engl. J. Med. 348: 24-32; Lipsky et al., 2000, New Engl. J. Med. 343: 1594-1602を参照されたい）。

20

30

#### 【0872】

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

40

#### 【0873】

本開示の医薬組成物におけるMBMの実際の投与量レベルは、対象に有害でなく、特定の対象、組成物及び投与方法について所望の治療反応を達成するのに有効なMBMの量を得るように変化され得る。選択された投与量レベルは、特定のMBMの活性、投与経路、投与の時期、用いられる特定のMBMの排せつ速度、治療の期間、用いられる特定のMB

50

Mと組み合わせられる他の薬剤（例えば、治療用薬剤若しくは化合物などの活性薬剤及び／又は担体として使用される不活性材料）、治療される対象の年齢、性別、体重、病態、全体的な健康及び過去の病歴及び医療分野において公知の同様の要因を含む様々な薬物動態学的要因に依存する。

【0874】

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

【0875】

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

【0876】

投与経路は、例えば、局所若しくは皮膚適用、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内への注射若しくは注入により、又は持続放出系若しくはインプラントにより行われ得る（例えば、Sidman et al., 1983, Biopolymers 22:547-556; Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105; Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034; 米国特許第6,350,466号明細書及び同第6,316,024号明細書を参照されたい）。必要に応じて、組成物は、可溶化剤及び注射の部位における疼痛を軽減するためのリドカインなどの局所麻酔薬も含み得る。さらに、経肺投与も、例えば、吸入器又は噴霧器及びエアロゾル化剤を含む製剤の使用によって用いられ得る。例えば、米国特許第6,019,968号明細書、同第5,985,320号明細書、同第5,985,309号明細書、同第5,934,272号明細書、同第5,874,064号明細書、同第5,855,913号明細書、同第5,290,540号明細書及び同第4,880,078号明細書；並びにPCT公開番号国際公開第92/19244号パンフレット、国際公開第97/32572号パンフレット、国際公開第97/44013号パンフレット、国際公開第98/31346号パンフレット及び国際公開第99/66903号パンフレットを参照されたい。

【0877】

本開示の組成物は、様々な公知の方法の1つ以上を用いて、1つ以上の投与経路によっても投与され得る。当業者によって理解されるように、投与の経路及び／又は方法は、所望の結果に応じて変化する。MBMの投与の選択された経路としては、例えば、注射又は注入による静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄又は他の一般的な投与経路が挙げられる。一般的な投与は、通常、注射による腸内及び局所投与以外の投与方法を表し得、限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。代わりに、本開示の組成物は、局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、経膈的、直腸内、舌下又は局所などの非一般的経路によって投与され得る。一実施形態において、MBMは、注入によって投与される。別の実施形態において、MBMは、皮下投与される。

【0878】

10

20

30

40

50



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

10

20

30

【0879】

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

40

【0880】

MBMが局所投与される場合、それらは、軟膏剤、クリーム、経皮パッチ、ローション、ジェル、シャンプー、スプレー、エアゾール、液剤、乳剤の形態又は当業者に周知の他の形態で製剤化され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co

50

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

10

#### 【0881】

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

20

#### 【0882】

MBM（例えば、BBM）は、以下の第7.15節に記載されるように、組合せ治療計画において投与され得る。

#### 【0883】

特定の実施形態において、MBMは、インビボでの適切な分配を確実にするように製剤化され得る。例えば、血液脳関門（BBB）は、多くの高度に親水性の化合物を除外する。本開示の治療用化合物がBBBを越えることを確実にするために（必要に応じて）、それらは、例えば、リポソーム中で製剤化され得る。リポソームを製造する方法については、例えば、米国特許第4,522,811号明細書；同第5,374,548号明細書；及び同第5,399,331号明細書を参照されたい。リポソームは、特定の細胞又は器官中に選択的に輸送されて、それにより標的化された薬物送達を促進する1つ以上の部分を含み得る（例えば、Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685を参照されたい）。例示的な標的化部分としては、フォレート又はビオチン（例えば、Lowらに付与された米国特許第5,416,016号明細書を参照されたい）；マンノシド（Umezawa et al., 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038）；抗体（Bloeman et al., 1995, FEBS Lett. 357:140；Owais et al., 1995, Antimicrob. Agents Chemother. 39:180）；界面活性剤プロテインA受容体（Briscoe et al., 1995, Am. J. Physiol. 1233:134）；p120（Schreier et al., 1994, J. Biol. Chem. 269:9090）が挙げられ；Keinanen and Laukkanen, 1994, FEBS Lett. 346:123；Killion and Fidler, 1994, Immunomethods 4:273も参照されたい。

30

40

#### 【0884】

第1及び第2のMBMは、同じ若しくは別個の組成物中で同時に、又は連続して投与され得る。連続投与の場合、第1のMBMがまず投与され得、又は第2のMBMがまず投与され得る。ある実施形態において、投与に関して重複があるように、1つのMBMの送達

50

は、他のMBMの送達を開始したときに依然として行われている。これは、本明細書にお

いて「同時の」又は「同時の送達」と呼ばれることがある。例えば、第1及び第2のMBMは、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、所望の治療効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。

【0885】

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

10

【0886】

第1及び第2のMBMの組合せは、活性な疾患の期間中、又は寛解若しくは活性の低い疾患の期間中に投与され得る。組み合わせて投与される場合、第1及び／又は第2のMBMは、例えば、単剤療法として個別に使用される各薬剤の量又は投与量より多い、少ない又は同じ量又は用量で投与され得る。

【0887】

20

組合せ治療において使用される場合、例えば、以下のセクション7.15に記載されるように、MBM（又は第1のMBM及び第2のMBMの組合せ）及び1つ以上の追加的な薬剤は、同じ医薬組成物中で対象に投与され得る。代わりに、MBM（又は第1のMBM及び第2のMBMの組合せ）及び組合せ治療の追加的な薬剤は、別個の医薬組成物中で対象に同時に投与され得る。

【0888】

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

30

【0889】

7.14. 治療適応症

7.14.1. 癌

本開示の第1及び第2のMBM（例えば、BBM）は、セクション7.7に記載されるTAA又はセクション7.7に記載されるTAAの組合せを発現する任意の増殖性疾患（例えば、癌）（例えば、同じ癌性細胞上で2つのTAAを発現する癌性細胞によって特徴付けられる癌、又は異なる癌性細胞上で第1のTAA及び第2のTAAを発現する癌性細胞によって特徴付けられる癌）の治療において組み合わせて使用され得る。

40

【0890】

ある実施形態において、増殖性疾患は、血液学的増殖性疾患、例えば、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、マクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、又は形質細胞樹状細胞腫瘍である。

【0891】

ある実施形態において、増殖性疾患は、リンパ腫である。ある実施形態において、リン

50

パ腫は、ホジキンリンパ腫、例えば結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球豊富型若しくはリンパ球優位型ホジキンリンパ腫、又はリンパ球減少型ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、ホジキンリンパ腫は、結節硬化型ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、ホジキンリンパ腫は、混合細胞型ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、ホジキンリンパ腫は、リンパ球豊富型又はリンパ球優位型ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、ホジキンリンパ腫は、リンパ球減少型ホジキンリンパ腫である。

#### 【0892】

ある実施形態において、増殖性疾患は、非ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔灰色帯リンパ腫（MGZL）、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫、MALT型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫、腸症型腸管T細胞リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、又は非特異型末梢性T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、濾胞性リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、バーキットリンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、縦隔灰色帯リンパ腫（MGZL）である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、MALT型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、節性辺縁帯B細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、原発性滲出液リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、成人T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、血管中心性リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、皮膚T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、腸症型腸管T細胞リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫である。ある実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、非特異型末梢性T細胞リンパ腫である。

#### 【0893】

ある実施形態において、増殖性疾患は、白血病、例えばB細胞急性リンパ性白血病（BALL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、B細胞慢性リンパ球性白血病（B-CLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、有毛細胞白血病、前駆Bリンパ芽球性白血病（PB-LBL）、大型顆粒リンパ

球白血病、前駆Ｔリンパ芽球性白血病（Ｔ－ＬＢＬ）、又はＴ細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病（Ｔ－ＣＬＬ／ＰＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（ＢＡＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（ＴＡＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。ある実施形態において、白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）である。ある実施形態において、白血病は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、Ｂ細胞前リンパ球性白血病（Ｂ－ＰＬＬ）である。ある実施形態において、白血病は、有毛細胞白血病である。ある実施形態において、白血病は、前駆Ｂリンパ芽球性白血病（ＰＢ－ＬＢＬ）である。ある実施形態において、白血病は、大型顆粒リンパ球白血病である。ある実施形態において、白血病は、前駆Ｔリンパ芽球性白血病（Ｔ－ＬＢＬ）である。ある実施形態において、白血病は、Ｔ細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病（Ｔ－ＣＬＬ／ＰＬＬ）である。

10

【０８９４】

ある実施形態において、増殖性疾患は、多発性骨髄腫である。

【０８９５】

ある実施形態において、増殖性疾患は、慢性骨髄増殖性腫瘍である。

【０８９６】

ある実施形態において、増殖性疾患は、マクログロブリン血症である。

20

【０８９７】

ある実施形態において、増殖性疾患は、骨髄異形成症候群である。

【０８９８】

ある実施形態において、増殖性疾患は、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍である。

【０８９９】

ある実施形態において、増殖性疾患は、形質細胞樹状細胞腫瘍である。

【０９００】

ある実施形態において、増殖性疾患は、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、原発不明癌、子宮頸癌、脊索腫、結腸癌、大腸癌、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、悪性線維性組織球腫、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、心臓癌、ＨＥＲ２である。ある実施形態において、増殖性疾患は、副腎皮質癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、肛門癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、虫垂癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胆管癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、膀胱癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、骨肉腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、脳腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、乳癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、気管支腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、原発不明癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、子宮頸癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、脊索腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、結腸癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、大腸癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胚芽腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、子宮内膜癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、上衣腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、食道癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、鼻腔神経芽細胞腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、ユーイング肉腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、眼癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、悪性線維性組織球腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胚細胞腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胆嚢癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胃癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、消化管カルチノイド腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、消化管間質性腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾

30

40

50

患は、妊娠性絨毛性疾患である。ある実施形態において、増殖性疾患は、神経膠腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、頭頸部癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、心臓癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、HERある実施形態において、増殖性疾患は、下咽頭癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、カポジ肉腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、腎臓癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、ランゲルハンス細胞組織球増加症である。ある実施形態において、増殖性疾患は、喉頭癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、口唇及び口腔（oral cavity）癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、肝臓癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、肺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、中皮腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、NUT遺伝子に関与する正中線癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、口腔（mouth）癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、鼻腔癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、鼻咽腔癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、神経芽細胞腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、口腔咽頭癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、卵巣癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、脾臓癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、副鼻腔癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、傍神経節腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、副甲状腺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、陰茎癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、咽頭癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、下垂体癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胸膜肺芽腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、前立腺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、直腸癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、腎細胞癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、腎盂及び尿管癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、網膜芽細胞腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、ラブドイド腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、唾液腺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、皮膚癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、小腸癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、軟組織肉腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、脊髄腫瘍である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胃癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、奇形腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、精巣癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、咽喉癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胸腺腫である。ある実施形態において、増殖性疾患は、胸腺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、甲状腺癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、尿道癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、子宮癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、膣癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、外陰癌である。ある実施形態において、増殖性疾患は、ウィルムス腫瘍である。

10

20

30

40

50

【0901】

#### 7. 14. 2. 自己免疫疾患

本開示の第1及び第2のMBM（例えば、BBM）は、B細胞寛容の低下及び自己抗体の不適切な産生に起因し得る自己免疫疾患の治療と組み合わせて使用され得る。本開示の第1及び第2のMBMの組合せで治療され得る自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、強皮症、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、皮膚筋炎、1型糖尿病、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、巨細胞性動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症（MS）（例えば、再発寛解型MS（RRMS））、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、水疱性類天疱瘡、潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、抗リン脂質抗体症候群、ナルコレプシー、サルコイドーシス及びウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【0902】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、全身性エリテマトーデス ( S L E ) を治療するのに使用される。

【 0 9 0 3 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、シェーグレン症候群を治療するのに使用される。

【 0 9 0 4 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、強皮症を治療するのに使用される。

【 0 9 0 5 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、関節リウマチ ( R A ) を治療するのに使用される。

【 0 9 0 6 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、若年性特発性関節炎を治療するのに使用される。

【 0 9 0 7 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、移植片対宿主病を治療するのに使用される。

【 0 9 0 8 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、皮膚筋炎を治療するのに使用される。

【 0 9 0 9 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、1 型糖尿病を治療するのに使用される。

【 0 9 1 0 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、橋本甲状腺炎を治療するのに使用される。

【 0 9 1 1 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、グレーブス病を治療するのに使用される。

【 0 9 1 2 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、アジソン病を治療するのに使用される。

【 0 9 1 3 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、セリアック病を治療するのに使用される。

【 0 9 1 4 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、クローン病を治療するのに使用される。

【 0 9 1 5 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、悪性貧血を治療するのに使用される。

【 0 9 1 6 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、尋常性天疱瘡を治療するのに使用される。

【 0 9 1 7 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、白斑を治療するのに使用される。

【 0 9 1 8 】

ある実施形態において、第 1 及び第 2 の M B M の組合せは、自己免疫性溶血性貧血を治療するのに使用される。

10

20

30

40

50

## 【0919】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、特発性血小板減少性紫斑病を治療するのに使用される。

## 【0920】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、巨細胞性動脈炎を治療するのに使用される。

## 【0921】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、重症筋無力症を治療するのに使用される。

## 【0922】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、多発性硬化症（MS）を治療するのに使用される。ある実施形態において、MSは、再発寛解型MS（RRMS）である。

## 【0923】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、糸球体腎炎を治療するのに使用される。

## 【0924】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、グッドパスチャー症候群を治療するのに使用される。

## 【0925】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、水疱性類天疱瘡を治療するのに使用される。

## 【0926】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、潰瘍性大腸炎を治療するのに使用される。

## 【0927】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、ギラン・バレー症候群を治療するのに使用される。

## 【0928】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、慢性炎症性脱髄性多発神経炎を治療するのに使用される。

## 【0929】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、抗リン脂質抗体症候群を治療するのに使用される。

## 【0930】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、ナルコレプシーを治療するのに使用される。

## 【0931】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、サルコイドーシスを治療するのに使用される。

## 【0932】

ある実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、ウェゲナー肉芽腫症を治療するのに使用される。

## 【0933】

## 7.15. 組合せ治療

本開示のMBM（例えば、BBM）は、他の公知の薬剤及び治療法と組み合わせて使用され得る。例えば、第1及び第2のMBMの組合せは、外科手術、化学療法、抗体、放射線、ペプチドワクチン、ステロイド、細胞毒素、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬（例えば、IMiD）、BH3模倣体、サイトカイン療法、幹細胞移植又はそれらの任意の組合せと組み合わせて治療計画において使用され得る。理論によって拘束されるものではない

10

20

30

40

50



いが、本開示のMBMの組合せの利点の1つは、癌に罹患している対象に他の抗体を投与する必要性を回避できることであると考えられる。したがって、特定の実施形態において、1つ以上の追加的な薬剤は、抗体を含まない。

【0934】

便宜上、MBMと組み合わせて使用される薬剤は、本明細書において「追加的な」薬剤と呼ばれる。

【0935】

本明細書において使用される際、「組み合わせて」投与されるとは、2つ（以上）の異なる治療薬が、対象が疾患に罹患する過程において対象に送達されること、例えば2つ以上の治療薬が、対象が疾患と診断された後及び疾患が治癒若しくは取り除かれる前又は治療が他の理由で停止される前に送達されることを意味する。ある実施形態において、投与に関して重複があるように、1つの治療薬の送達は、第2の治療薬の送達が始まったときに依然として行われている。これは、本明細書において「同時の」又は「同時の送達」と呼ばれることがある。例えば、各治療薬は、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、所望の治療効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。

【0936】

第1及び／又は第2のMBM及び1つ以上の追加的な薬剤は、同じ若しくは別個の医薬組成物中で同時に、又は連続して投与され得る。連続投与の場合、第1及び／又は第2のMBMが、まず投与され得、追加的な薬剤が、第1及び／又は第2のMBMの後に投与され得るか、又は追加的な薬剤が、第1及び／又は第2のMBMの前に投与され得るか、又は追加的な薬剤が、第1のMBMと第2のMBMとの間に投与され得る（第1のMBMが、最初又は最後に投与される場合）。

【0937】

第1及び／又は第2のMBM及び追加的な薬剤は、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。ある実施形態において、投与経路は、同じである。他の実施形態において、投与経路は、異なる。

【0938】

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

【0939】

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

【0940】

第1及び第2のMBMの組合せ及び／又は追加的な薬剤は、活性な疾患の期間中又は寛解若しくは活性の低い疾患の期間中に投与され得る。第1及び第2のMBMの組合せは、追加的な薬剤による治療前に、追加的な薬剤による治療と同時に、追加的な薬剤による治療後又は疾患の寛解期に投与され得る。

【0941】

組み合わせて投与される場合、第1及び第2のMBMの組合せ及び／又は追加的な薬剤は、例えば、単剤療法として個別に使用される各薬剤の量又は投与量より多い、少ない又は同じ量又は用量で投与され得る。

【0942】

10

20

30

40

50

本開示の組合せ治療の追加的な薬剤は、対象に同時に投与され得る。各治療薬は、一緒になって又は別個に、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。

【0943】

第1及び第2のMBMの組合せ及び追加的な薬剤は、周期的に投与され得る。周期的治療は、ある期間にわたる第1の治療薬（例えば、第1の予防又は治療剤）の投与、続いてある期間にわたる第2の治療薬（例えば、第2の予防又は治療剤）の投与、任意選択的に続いてある期間にわたる第3の治療薬（例えば、予防又は治療剤）の投与など、及びこの連続投与を繰り返すことを含み、すなわち治療薬の1つに対する耐性の発生を低減し、治療薬の1つの副作用を回避若しくは低減し、且つ／又は治療薬の有効性を向上させるための周期である。

10

【0944】

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

【0945】

一実施形態において、第1及び第2のMBMの組合せは、抗癌剤（例えば、化学療法剤）と組み合わせて投与される。例示的な化学療法剤としては、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（例えば、リポソームドキソルビシン））、ビンカルカロイド（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、ダカルバジン、メルファラン、イホスファミド、テモゾロミド）、免疫細胞抗体（例えば、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、ダラツマブ、エロツズマブ）、代謝抵抗物質（例えば、葉酸拮抗薬、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えば、フルダラビン）を含む）、mTOR阻害剤、TNFRグルココルチコイド誘発性TNFR関連タンパク質（GITR）アゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、アクラシノマイシンA、グリオトキシシン又はボルテゾミブ）、サリドマイド又はサリドマイド誘導体（例えば、レナリドミド）などの免疫調節剤が挙げられる。

20

【0946】

組合せ治療における使用が考慮される一般的な化学療法剤としては、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、ピカルタミド（Casodex（登録商標））、ブレオマイシン硫酸塩（Blenoxane（登録商標））、ブスルファン（Myleran（登録商標））、ブスルファン注射液（Busulfex（登録商標））、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））、カルムスチン（BiCNU（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シスプラチン（Platinol（登録商標））、クラドリビン（Leustatin（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標）又はNeosar（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Cytosar-U（登録商標））、シタラビンリポソーム注射液（DepoCyt（登録商標））、ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシンD、Cosmegen）、ダウノルビシン塩酸塩（Cerubidine（登録商標））、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液（DaunoXome（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（Adriamycin（登録商標））、Rubex（登録商標））、エトポシド（Vepesid（登録商標））、フルダラビンリン酸エステル（Fludara（登録商標））、5-フルオロウラシル（Adrucil（登録商標））、Efudex（登録商標））、フルタミド（Eulexin（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシウレア（Hydrea（登録商標））、イダルビシン（Idamycin（登録商標））、イホスファミド（IFEX（登録商標））、イリノテカン（Campthosar（登録商標））、L-アスパラギナーゼ（ELSPAR（登録商標））、ロイコボリンカ

30

40

50

ルシウム、メルファラン（Alkeran（登録商標））、6-メルカプトプリン（Purinethol（登録商標））、メトトレキサート（Folex（登録商標））、ミトキサントロン（Novantrone（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、フェニックス（イットリウム90/MX-DTPA）、ペントスタチン、ポリフェプロサン20カルムスチンインプラント（Gliadel（登録商標））、タモキシフェンクエン酸塩（Nolvadex（登録商標））、テニポシド（Vumon（登録商標））、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Tirazone（登録商標））、注射用のトポテカン塩酸塩（Hycamtin（登録商標））、ビンブラスチン（Velban（登録商標））、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標））及びビノレルビン（Navelbine（登録商標））が挙げられる。

10

【0947】

本開示のMBMとの組合せのための特に興味深い抗癌剤としては、アントラサイクリン；アルキル化剤；代謝拮抗剤；カルシウム依存性ホスファターゼカルシニューリン若しくはp70S6キナーゼFK506）のいずれかを阻害するか又はp70S6キナーゼを阻害する薬物；mTOR阻害剤；免疫調節剤；ピンカアルカロイド；プロテアソーム阻害剤；GITRアゴニスト（例えば、GWN323）；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；CDK4キナーゼ阻害剤；BTK阻害剤；MKNキナーゼ阻害剤；DGKキナーゼ阻害剤；腫瘍溶解性ウイルス；BH3模倣体；及びサイトカイン療法が挙げられる。

【0948】

第1及び第2のMBMの組合せは、その第1及び第2のMBMの1つ以上のABMによって標的化される抗原の放出を防止又は遅らせる1つ以上の抗癌剤と組み合わせて投与することができ、それによって、可溶性抗原の量を減少させ、且つ／又は細胞表面に結合した抗原の量を増加させる。例えば、MBMは、例えばADAM10／17によって癌細胞から放出される抗原の放出をブロックするために、ADAM10／17阻害剤（例えば、INCB7839）と組み合わせて、又は、例えばホスホリパーゼによって癌細胞から放出される抗原の放出をブロックするために、ホスホリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与され得る。

20

【0949】

例示的なアルキル化剤としては、限定はされないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア及びトリアゼン）：ウラシルマスタード（Aminouracil Mustard（登録商標）、Chlorethaminacil（登録商標）、Demethyldopan（登録商標）、Desmethyldopan（登録商標）、Haemanthamine（登録商標）、Nordopan（登録商標）、Uracil nitrogen mustard（登録商標）、Uracillost（登録商標）、Uracilmostaza（登録商標）、Uramustin（登録商標）、Uramustine（登録商標）、クロルメチン（Mustargen（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標）、Neosar（登録商標）、Clafen（登録商標）、Endoxan（登録商標）、Procyttox（登録商標）、RevimmuneTM）、イホスファミド（Mitoxana（登録商標））、メルファラン（Alkeran（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、ピボプロマン（Amedel（登録商標）、Vercyte（登録商標））、トリエチレンメラミン（Hemel（登録商標）、Hexalen（登録商標）、Hexastat（登録商標））、トリエチレンチオホスホラミン（triethylenethiophosphoramine）、テモゾロミド（Temodar（登録商標））、チオテパ（Thioplex（登録商標））、ブスルファン（Busilvex（登録商標）、Myleran（登録商標））、カルムスチン（BiCNU（登録商標））、ロムスチン（CeeNU（登録商標））、ストレプトゾシン（Zanosar（登録商標））及びダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））が挙げられる。さらなる例示的なアルキル化剤としては、限定はされないが、オキサリプラチン（Eloxatin（登録商標））；テモゾロミド（Temodar（登録商標））及びT

30

40

50

emodal (登録商標) ; ダクチノマイシン (アクチノマイシン-Dとしても知られている、Cosmegen (登録商標) ; メルファラン (L-PAMとしても知られている、L-サルコリシン及びフェニルアラニンマスタード、Alkeran (登録商標) ; アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン (HMM) としても知られている、Hexalen (登録商標) ; カルムスチン (BiCNU (登録商標) ; ベンダムスチン (Treanda (登録商標) ; ブスルファン (Busulfex (登録商標) 及び Myleran (登録商標) ; カルボプラチン (Paraplatin (登録商標) ; ロムスチン (CCNUとしても知られている、CeeNU (登録商標) ; シスプラチン (CDDPとしても知られている、Platinol (登録商標) 及び Platinol (登録商標) -AQ) ; クロラムブシル (Leukeran (登録商標) ; シクロホスファミド (Cytosan (登録商標) 及び Neosar (登録商標) ; ダカルバジン (DTICとしても知られている、DIC及びイミダゾールカルボキサミド、DTIC-Dome (登録商標) ; アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン (HMM) としても知られている、Hexalen (登録商標) ; イホスファミド (Ifex (登録商標) ; プレドニムスチン ; プロカルバジン (Matulane (登録商標) ; メクロレタミン (ナイトロジェンマスタードとしても知られている、ムスチン及びメクロレタミン塩酸塩、Mustargen (登録商標) ; ストレプトゾシン (Zanosar (登録商標) ; チオテパ (チオホスホアミド (thiophosphoamide) としても知られている、TESPA及びTSPA、Thioplex (登録商標) ; シクロホスファミド (Endoxan (登録商標)、Cytosan (登録商標)、Neosar (登録商標) 、Procytos (登録商標)、Revimmune (登録商標) ; 及びベンダムスチンHCl (Treanda (登録商標) ) が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0950】

例示的なmTOR阻害剤としては、例えば、テムシロリムス ; リダフォロリムス (公式にはデフォロリムスとして知られている、(1R, 2R, 4S) -4- [ (2R) -2 [ (1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28Z, 30S, 32S, 35R) -1, 18-ジヒドロキシ-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオキソ-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ [30.3.1.04, 9] ヘキサトリアコンター-16, 24, 26, 28-テトラエン-12-イル] プロピル] -2-メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、AP23573及びMK8669としても知られており、PCT公開番号国際公開第03/064383号パンフレットに記載されている) ; エベロリムス (Afinitor (登録商標) 又はRAD001) ; ラパマイシン (AY22989、Sirolimus (登録商標) ; セマピモド (CAS 164301-51-3) ; テムシロリムス、(5-{2, 4-ビス [ (3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-イル} -2-メトキシフェニル) メタノール (AZD8055) ; 2-アミノ-8- [トランス-4- (2-ヒドロキシエトキシ) シクロヘキシル] -6- (6-メトキシ-3-ピリジニル) -4-メチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (PF04691502、CAS 1013101-36-4) ; 及びN2- [1, 4-ジオキソ-4- [ [4- (4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル) モルホリニウム-4-イル] メトキシ] ブチル] -L-アルギニルグリシル-L-α-アスパルチル-L-セリン- (配列番号)、分子内塩 (SF1126、CAS 936487-67-1) 及びXL765が挙げられる。

#### 【0951】

例示的な免疫調節剤としては、例えば、アフツズマブ (Roche (登録商標) から入手可能) ; ペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標) ; レナリドミド (CC-5013、Revlimid (登録商標) ; IMiD (サリドマイド (Thalomid (登録商標) 、レナリドミド、ポマリドミド及びアプレミラストなど)、アクチミド (CC4047) ; 及びIRX-2 (インターロイキン1、インターロイキン2及び

インターフェロン $\gamma$ 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。

【0952】

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

10

【0953】

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

【0954】

例示的なプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））；カーフィルゾミブ（PX-171-007、（S）-4-メチル-N-（（S）-1-（（（S）-4-メチル-1-（（R）-2-メチルオキシラン-2-イル）-1-オキソペンタン-2-イル）アミノ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）-2-（（S）-2-（2-モルホリノアセトアミド）-4-フェニルブタンアミド）-ペンタンアミド）；マリゾミブ（NPI-0052）；イキサゾミブクエン酸エステル（MLN-9708）；デランゾミブ（CEP-18770）；及びO-メチル-N-〔（2-メチル-5-チアゾリル）カルボニル]-L-セリル-O-メチル-N-〔（1S）-2-〔（2R）-2-メチル-2-オキシラニル〕-2-オキソ-1-（フェニルメチル）エチル]-L-セリンアミド（ONX-0912）が挙げられる。

20

【0955】

例示的なBH3模倣体としては、ベネトクラクス、ABT-737（4-〔4-〔（4'-クロロ-2-ピフェニル）メチル〕-1-ピペラジニル〕-N-〔（4-〔（2R）-4-（ジメチルアミノ）-1-（フェニルスルファニル）-2-ブタニル〕アミノ〕-3-ニトロフェニル）スルホニル〕ベンズアミド及びナビトクラクス（旧ABT-263）が挙げられる。

【0956】

例示的なサイトカイン療法としては、インターロイキン2（IL-2）及びインターフェロン- $\alpha$ （IFN- $\alpha$ ）が挙げられる。

【0957】

特定の態様において、異なる化学療法剤の「混合物」が、追加的な薬剤として投与される。

40

【0958】

CD3に結合するABM4を有する第2のMBMは、CD3に結合するMBMの投与に関連する副作用を軽減又は改善する薬剤と組み合わせて投与され得る。CD3結合剤の投与に関連する副作用は、限定はされないが、サイトカイン放出症候群（「CRS」）及びマクロファージ活性化症候群（MAS）とも呼ばれる血球貪食性リンパ組織症（HLH）を含む。CRSの症状は、高熱、吐き気、一過性低血圧、低酸素症などを含み得る。CRSは、発熱、疲労、食欲不振、筋肉痛、関節痛、吐き気、嘔吐及び頭痛などの臨床的全身兆候及び症状を含み得る。CRSは、発疹などの臨床的皮膚兆候及び症状を含み得る。C

50

R S は、吐き気、嘔吐及び下痢などの臨床的消化管兆候及び症状を含み得る。C R S は、頻呼吸及び低酸素症などの臨床的呼吸器兆候及び症状を含み得る。C R S は、頻拍、脈圧拡大、低血圧、心拍出量増加（早期）及び心拍出量の潜在的な低下（後期）などの臨床的心血管兆候及び症状を含み得る。C R S は、D-ダイマーの上昇、出血を伴う又は伴わない低フィブリノゲン血症などの臨床的凝固兆候及び症状を含み得る。C R S は、高窒素血症などの臨床的腎臓兆候及び症状を含み得る。C R S は、高トランスアミナーゼ血症及び高ビリルビン血症などの臨床的肝臓兆候及び症状を含み得る。C R S は、頭痛、精神状態の変化、混乱、せん妄、喚語困難又は明らかな失語症、幻覚、振戦、ディスメトリア、異常歩行及び発作などの臨床的神経兆候及び症状を含み得る。

【0959】

したがって、本明細書に記載される方法は、C D 3 に結合するA B M 4 を有する第2のM B M を、対象に投与し、M B M による処置に起因する可溶性因子のレベル増加を管理するための1つ以上の薬剤をさらに投与することを含み得る。一実施形態において、対象において増加する可溶性因子は、I F N- $\gamma$ 、T N F  $\alpha$ 、I L-2 及び I L-6 の1つ以上である。一実施形態において、対象において増加する因子は、I L-1、G M-C S F、I L-10、I L-8、I L-5 及びフラクタルカインの1つ以上である。したがって、この副作用を治療するために投与される薬剤は、これらの可溶性因子の1つ以上を中和する薬剤であり得る。一実施形態において、これらの可溶性形態の1つ以上を中和する薬剤は、抗体又はその抗原結合フラグメントである。このような薬剤の例としては、限定はされないが、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、T N F  $\alpha$  の阻害剤、及び I L-1 R の阻害剤、及び I L-6 の阻害剤が挙げられる。T N F  $\alpha$  阻害剤の一例は、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブベゴール及びゴリムマブなどの抗T N F  $\alpha$  抗体分子である。T N F  $\alpha$  阻害剤の別の例は、エンタネルセプトなどの融合タンパク質である。T N F  $\alpha$  の小分子阻害剤としては、限定はされないが、キササンチン誘導体（例えば、ペントキシフィリン）及びブプロピオンが挙げられる。I L-6 阻害剤の一例は、トシリズマブ（t o c）、サリルマブ、エルシリモマブ、C N T O 328、A L D 518/B M S-945429、C N T O 136、C P S I-2364、C D P 6038、V X 30、A R G X-109、F E 301 及び F M 101 などの抗I L-6 抗体分子である。一実施形態において、抗I L-6 抗体分子は、トシリズマブである。I L-1 R 系阻害剤の一例は、アナキンラである。

【0960】

ある実施形態において、対象は、例えば、特にメチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイドを投与される。ある実施形態において、対象は、C R S リスクを軽減するために、C D 3 に結合する第2のM B M の投与の前に、B e n a d r y l 及び T y l e n o l と組み合わせて、コルチコステロイド、例えばメチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン投与される。

【0961】

ある実施形態において、対象は、例えば、ノルエピネフリン、ドーパミン、フェニレフリン、エピネフリン、バソプレシン又はそれらの任意の組合せなどの昇圧剤を投与される。

【0962】

一実施形態において、対象は、解熱剤を投与され得る。一実施形態において、対象は、鎮痛剤を投与され得る。

【実施例】

【0963】

## 8. 実施例

### 8.1. 実施例1：抗B C M A 抗体の産生及び特性評価

ヒト及びカニクイザルB C M A の両方と交差反応性である抗B C M A 抗体を、ファージディスプレイを用いて同定した。表15にR 1 F 2 として示される選択された抗体の親和性成熟を行って、B C M A に対する親和性が増加した抗体を産生させた。親R 1 F 2 抗体

10

20

30

40

50

に由来するいくつかの追加的な抗BCMA抗体を得た。これらの抗体は、表15に「AB1／AB2ファミリー」結合剤として示されている。表15にPI-61として示される、ファージディスプレイを用いて個別に識別された別の抗体も親和性成熟に供して、BCMAに対する親和性が増加したクローンを生成した。親PI-61抗体に由来するいくつかの追加的な抗BCMA抗体を得た。これらの抗体は、表15に「AB3ファミリー」結合剤として示されている。

#### 【0964】

AB1、AB2及びAB3のVH及びVL配列を有する抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体を産生させた。二重特異性抗体は、BCMA＋多発性骨髄腫細胞株を用いたインビトロRTCCアッセイで活性を有することが分かり、NSGマウスのKMS11-Luc多発性骨髄腫同所性腫瘍モデルで抗腫瘍活性を有することが分かった。

10

#### 【0965】

### 8.2. 実施例2：安定性を向上させるためのCD58の操作

#### 8.2.1. 背景

ヒトCD58は、29個のアミノ酸のシグナルペプチド及び2つのIg様ドメインを含む。ドメイン1と呼ばれる最もN末端のIg様ドメインは、抗体の可変領域に類似したV型であり、ドメイン2と呼ばれる第2のドメインは、抗体の定常領域に類似したC型である。CD58ドメイン構造の概略図が図5に示される。

#### 【0966】

CD2と相互作用するCD58のドメイン1は、多重特異性結合分子における抗CD2抗体結合フラグメントの代わりに使用することができる。しかしながら、CD58は、免疫グロブリンよりも低い安定性を示す。

20

#### 【0967】

ヒトCD58ドメイン1の安定性を改善するために、タンパク質を、発現時にジスルフィド架橋を形成して分子を安定化させるシステイン対を含むように操作した。

#### 【0968】

4つの異なるアミノ酸対を、システインによって置換されるように操作した：(1) V45及びM105、(2) V45及びM114、(3) V54及びG88並びに(4) W56及びL90。

#### 【0969】

### 8.2.2. 材料及び方法

#### 8.2.2.1. 組換え発現

結合特性及び生物物理学的特性を評価するために、CD58ジスルフィド変異体を、CD2細胞外ドメインとともにHEK293細胞から一時的に産生させて精製した。全てのプラスミドを、哺乳動物発現用にコドン最適化した。ヒト及びカニクイザルCD2構築物を、C末端Aviタグ及びN末端8×hisタグ（配列番号1322）、続いて精製後のhisタグの切断用のEVNLYFQS配列（配列番号1323）を用いて作製した。CD2構築物を、BirA酵素をコードするプラスミドの共トランスフェクションによって発現中に部位選択的にビオチン化した。CD58を、C末端の8×hisタグ（配列番号1322）を用いて発現させた。HEK293F細胞における一過性の発現及び精製を、標準的な方法で行った。配列を表25に示す。

30

40

#### 【0970】

【表 198】

| 表 25              |                                                                                                                                                                                                                                        |      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| タンパク質名            | AA 配列                                                                                                                                                                                                                                  | 配列番号 |
| ヒト CD2            | SKEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTS<br>DKKKIAQFRKEKETFEKEDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQ<br>DIYKVSIIYDTKGKNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTT<br>LTCEVMNGTDPELNL YQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLSA<br>KFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPEKGGLDGGGGSGGLNDIFEA<br>QKIEWHE | 771  |
| カニクイザル<br>CD2     | SKEIRNALETWGALGQDIDLIPSFQMSDDIDDIRWEKTS<br>DKKKIAQFRKEKETFEEDKDAYKLFKNGTLKIKHLKIHDQD<br>SYKVSIIYDTKGKNVLEKTFDLKIQERVSEPKISWTCINTTL<br>TCEVMNGTDPELNL YQDGKHVKLSQRVITHKWTTSLSAK<br>FKCTAGNKVSKESRMETVSCPEKGGLDGGGGSGGLNDIFEA<br>QKIEWHE | 772  |
| CD58 の完全な<br>ECD  | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE<br>NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP<br>NITDTMKFFLYVLESLSPTLTALTNCSIEVQCMPIEHYN<br>SHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCT<br>LSNPLFNTTSSILTTICIPSSGHSRHRGGGGSHHHHHHHH                  | 773  |
| CD58_IgV          | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE<br>NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP<br>NITDTMKFFLYVLESAGGGGSHHHHHHHH                                                                                                                   | 774  |
| IgV<br>V45C_M105C | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE<br>NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESP<br>NITDTMKFFLYVLESAGGGGSHHHHHHHH                                                                                                                   | 775  |
| IgV V54C_G88C     | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE<br>NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESP<br>NITDTMKFFLYVLESAGGGGSHHHHHHHH                                                                                                                   | 776  |
| IgV<br>V45C_M114C | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE<br>NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESP<br>NITDTCKFFLYVLESAGGGGSHHHHHHHH                                                                                                                   | 777  |

## 【0971】

発現のために、トランスフェクション試薬としてPEIを用いてトランスフェクションを行った。小規模（5 L未満）のトランスフェクションの場合、細胞を、8%のCO<sub>2</sub>の加湿インキュベーター（85%）内のオービタルシェーカー（100 rpm）上の振とうフラスコで増殖させた。トランスフェクションを、1 DNA：3 PEIの比率で行った。プラスミドの1 mg/Lの培養物を、Exp i 293 培地における200万個の細胞/mLでのトランスフェクションに使用した。発現の5日後、培養物を遠心分離してろ過した。精製を、樹脂1 mL/上清100 mLを使用したニッケル-NTAバッチ結合によって行った。タンパク質を、穏やかに混合しながら最低2時間結合させ、混合物を重力ろ過カラムにロードした。樹脂を30 CVのPBSで洗浄した。タンパク質を、イミダゾールで溶出させた。溶出されたタンパク質を濃縮し、分取サイズ排除クロマトグラフィー（Hi Load 16/60 Superdex 75 グレードカラム、GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Sweden）で最終的に精製した。発現したタンパク質の同一性が一次アミノ酸配列の予測質量と一致することを確認するために、タンパク質を質量分析と組み合わせた高速液体クロマトグラフィーによって分析した。

## 【0972】

## 8.2.2.2. 安定性



ジスルフィド安定化変異体を、標準的な技術を使用する示差走査熱量測定法（DSC）及び示差走査蛍光定量法（DSF）の両方を用いて、改善された熱安定性について評価した。DSFの場合、1～3  $\mu\text{g}$  の各構築物を96ウェルPCRプレートの総量25  $\mu\text{L}$  の1×Sypro Orange（Thermo-Fisher）に添加した。C1000サーマルサイクラーを備えたBio-Rad CFX96 RT-PCRシステムを用いて、温度を25℃から95℃に0.5℃/分で上昇させ、蛍光をモニタリングした。製造業者によって提供されたソフトウェアを用いてT<sub>m</sub>を決定した。

【0973】

DSCについては、全てのサンプルをHEPES緩衝生理食塩水（HBS）に透析して、0.5 mg/mLの最終濃度に希釈した。T<sub>m</sub>及びT<sub>onset</sub>を、MicroCal VP-Capillary DSCシステム（Malvern）を用いて、2秒のフィルタリング期間及び中程度の増加設定で1℃/分で温度を25℃から100℃に上昇させることによって決定した。

【0974】

#### 8.2.2.3. 結合親和性

追加の安定化ジスルフィドの変化によって結合親和性が損なわれずに維持されることを確実にするために、等温熱量測定（ITC）を、得られた組換えCD58タンパク質に対して行って、それらの見かけのKD及び組換えヒトCD2への結合化学量論（n）を決定した。

【0975】

簡単に述べると、組換えヒトCD2及び組換えヒトCD58変異体を、HEPES緩衝生理食塩水（HBS）に透析した。CD2を、100  $\mu\text{M}$ の最終濃度に希釈し、CD58変異体を10  $\mu\text{M}$ に希釈した。CD2を、複数回の注入によって10  $\mu\text{M}$ のCD58変異体に滴定し、 $\Delta H$ （kcal/mole）を、MicroCal VP-ITC等温滴定熱量計（Malvern）を用いて決定した。CD2のHBSへの滴定を基準として使用し、KD及びnを得られたデータから決定した。

【0976】

#### 8.2.3. 結果

構築物のDSF及びDSC測定の両方の結果を以下の表26に示す。

【0977】

【表199】

| 表 26           |                       |                   |                     |
|----------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
|                | 示差走査蛍光<br>定量法(DSF)による | 示差走査熱量測定法(DSC)による |                     |
| CD58 変異体       | T <sub>m</sub> (°C)   | 変性開始温度<br>(°C)    | T <sub>m</sub> (°C) |
| CD58 の完全な ECD  | 59.5                  | 48.8              | 65.0                |
| CD58_IgV       | 48.5                  | 46.3              | 60.9                |
| IgV V45C_M105C | 48.5                  | 43.9              | 66.8                |
| IgV V54C_G88C  | 76.5                  | 66.7              | 80.9                |
| IgV V45C_M114C | 63.5                  | 49.6              | 72.5                |

【0978】

親和性研究の結果を、以下の表27に示す。安定化ジスルフィドの追加は、親和性又は結合化学量論に有害な影響を与えなかった。

【0979】

## 【表 200】

| 表 27           |              |              |
|----------------|--------------|--------------|
| CD58 変異体       | KD (uM)      | n            |
| CD58 の完全な ECD  | 0.57 (±0.05) | 0.92 (±0.01) |
| CD58_IgV       | 0.61 (±0.07) | 0.96 (±0.01) |
| IgV V45C_M105C | 0.88 (±0.06) | 0.97 (±0.01) |
| IgV V54C_G88C  | 0.60 (±0.06) | 0.83 (±0.01) |
| IgV V45C_M114C | 0.38 (±0.03) | 0.88 (±0.01) |

10

## 【0980】

## 8.3. 実施例3：液性腫瘍を治療するためのCD3-TAA BBM及びCD2-TAA BBMの組合せ

血液学的悪性腫瘍を標的化するための、腫瘍抗原及びCD2に結合する共刺激性BBMとCD3-TAA BBMを組み合わせることの影響を評価するために、CD22を、モデルシステムとして使用する。CD3-CD22 BBMを生成し、単独で、(a) CD2及びCD22の同じエピトープ、(b) CD2及びCD22の異なるエピトープ並びに(c) CD2及びCD22と同じ細胞上で発現される第2の抗原、CD20を標的とするBBMと組み合わせで試験する。

20

## 【0981】

## 8.3.1. 材料及び方法

## 8.3.1.1. ノブ・イントゥ・ホール形式におけるBBMの生成

全てのBBM構築物のための遺伝子合成を、合成し、哺乳動物細胞内における発現のためにコドン最適化する。全ての構築物について、抗CD22及び抗CD20重鎖を、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのホールのT366S、L368A、及びY407V突然変異を含む定常hIgG1ドメインへの可変ドメインの融合物として合成する。可変軽鎖を定常ヒトκ又はλ配列に融合させて、軽鎖プラスミドを合成する。抗CD3アームについて、これらを、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのノブのT366W突然変異を含む定常hIgG1ドメインに融合された一本鎖可変フラグメントとして生成する。抗CD2アームを、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのノブのT366W突然変異を含む定常hIgG1ドメインに融合された、抗CD2一本鎖可変フラグメント又はCD58のフラグメント(CD58-6)、CD2のための天然リガンドのいずれかとして生成する。

30

## 【0982】

BBMの構成要素のアミノ酸配列は、表28に示される。

## 【0983】

40

50

【表 201】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列          |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |
|-----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名                       | 鎖説明                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 配列<br>番号 |
| CD22_HA22-<br>CD3 二重<br>特異性 | 第 1 の<br>半抗体<br>(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNANTLYLQM<br>SSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLLTVTS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1463     |
|                             | 第 1 の<br>半抗体<br>(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNANTLYLQM<br>SSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLLTVTS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK                                          | 1464     |
|                             | 第 1 の半抗<br>体(軽鎖)                          | DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPD<br>GTVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFA<br>TYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK<br>SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ<br>DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1465     |
|                             | 第 2 の半抗<br>体<br>(Fc 配列は<br>示されない)         | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLL<br>TVTSVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSTLVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                          | 1466     |
|                             | 第 2 の半抗<br>体<br>(Fc 配列を<br>含む)            | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLL<br>TVTSVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSTLVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLGGGGS<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK<br>VSNKALAAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV<br>SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSL<br>PGK | 1467     |
| CD22_65-<br>CD3 二重特<br>異性   | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRTHYRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ<br>YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG<br>TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1468     |

【0984】

10

20

30

40

50

【表 202】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列          |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                             | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ<br>YSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG<br>TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREE<br>MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQ<br>KSLSLSPGK                                | 1469 |
|                             | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH<br>PGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAE<br>DEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGQKAAPSVTLPFP<br>SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET<br>TTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQVTHEGSTV<br>EKTVAPECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1470 |
|                             | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT<br>LTVVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSTLTVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLGGGGG                                                                                                                                                                                                                                                       | 1466 |
|                             | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT<br>LTVVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSTLTVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV<br>SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1467 |
| CD22_M971-<br>CD3 二重特<br>異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1471 |
|                             | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK                                     | 1472 |

【0985】

10

20

30

40

50

【表 203】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                              | 第 1 の<br>半抗体<br>(軽鎖)                  | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQTIWSYLNWYQQRPG<br>KAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSQTDFTLTISSLQAEDFA<br>TYYCQSQSYIPQTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS<br>FNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1473 |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT<br>LTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSLTVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLG                                                                                                                                                                                                                                  | 1466 |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQA<br>SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL<br>YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT<br>LTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSLTVSPG<br>GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNK<br>RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLGAQPEDEAEYFCALWYS<br>NLWVFGGGTKLTVLG<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV<br>SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRYTQKSLSL<br>PGK | 1467 |
| CD22_HA22-<br>CD58 二重特<br>異性 | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNANTLYLQM<br>SSLKSEDTAMYICARHSGYGTHWGVLFAYWGQGT<br>LTVS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVPEKSC                                                                                                                                                                                                                                                              | 1463 |
|                              | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYYPDTVKGRFTISRDNANTLYLQM<br>SSLKSEDTAMYICARHSGYGTHWGVLFAYWGQGT<br>LTVS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK      | 1464 |
|                              | 第 1 の<br>半抗体(軽<br>鎖)                  | DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQKQPD<br>GTVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLEQEDFA<br>TYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK<br>SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ<br>DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1465 |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | SQIQYGVVYGNVTFHVPSTNPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>S<br>EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD<br>TMKFFLYLVLES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1474 |

【0986】

10

20

30

40

50

【表 204】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                        | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                 | 1475 |
| CD22_65-<br>CD58 二重特異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | EVQLQSSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                  | 1468 |
|                        | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | EVQLQSSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1469 |
|                        | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                | 1470 |
|                        | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1474 |
|                        | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                 | 1475 |
|                        | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLQSSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                     | 1471 |

【0987】

10

20

30

40

50

## 【表 205】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列           |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                              | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGGTMVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK | 1472 |
|                              | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQTIWSYLNWYQQRPG<br>KAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFA<br>TYYCQQSYSPQTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS<br>FNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1473 |
|                              | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | SQQIYGVVYGNVTFHVPNSVPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNTD<br>TMKFFLYVLESAGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1474 |
|                              | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPNSVPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNTD<br>TMKFFLYVLESAGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN<br>AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY<br>SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                              | 1475 |
| CD22_HA22<br>CD2_2 二重<br>特異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYPDTVKGRTISRDNKNTLYLQM<br>SSLKSEDAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLLTVS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                             | 1463 |
|                              | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSYDMSWVRQTP<br>EKRLEWVAYISSGGGTYPDTVKGRTISRDNKNTLYLQM<br>SSLKSEDAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGQGTLLTVS<br>AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK     | 1464 |
|                              | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPD<br>GTVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFA<br>TYFCQQGNTLPWTFGGGTGLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK<br>SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ<br>DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1465 |

## 【0988】

10

20

30

40

50

【表 206】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列          |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                      | 1476 |
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD<br>KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477 |
| CD22_65-<br>CD2_2 二重<br>特異性 | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ<br>YSLQLNAVTPEDTGYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG<br>TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1468 |
|                             | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQ<br>YSLQLNAVTPEDTGYYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQG<br>TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREE<br>MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ<br>KSLSLSPGK                        | 1469 |
|                             | 第 1 の<br>半抗体<br>(軽鎖)                  | QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH<br>PGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE<br>DEADYYCSSYSSSTLYVFGTGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPP<br>SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET<br>TTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV<br>EKTVAPECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1470 |
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                      | 1476 |

【0989】

10

20

30

40

50



【表 207】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列            |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                               | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGGGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD<br>KSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477 |
| CD22_M971-<br>CD2_2 二重<br>特異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1471 |
|                               | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQ<br>SPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK                          | 1472 |
|                               | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQQRPG<br>KAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFA<br>TYQCQSYSIPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS<br>FNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1473 |
|                               | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGGGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                   | 1476 |
|                               | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLVTVSSGG<br>GGSGGGGGGGGGGGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD<br>KSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477 |

【0990】

10

20

30

40

50

【表 208】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列         |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| CD20_1-<br>CD58 二重特<br>異性  | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ<br>TPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY<br>MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT<br>SAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                       | 1478 |
|                            | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ<br>TPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY<br>MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT<br>SAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNATKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK | 1479 |
|                            | 第 1 の半抗<br>体(軽鎖)                      | QIVLSQSPAILASAPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQKPGSSP<br>KPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSTSYSLTISRVEAEDAATY<br>YCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG<br>TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS<br>KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1480 |
|                            | 第 2 の半抗<br>体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | SQQIYGVVYGNVTFHVPNSVPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>S<br>EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD<br>TMKFFLYLVLESGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1474 |
|                            | 第 2 の半抗<br>体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPNSVPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>S<br>EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD<br>TMKFFLYLVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN<br>AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY<br>SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                     | 1475 |
| CD20_1-<br>CD2_2 二重<br>特異性 | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ<br>TPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY<br>MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT<br>SAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                       | 1478 |
|                            | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ<br>TPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAY<br>MQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT<br>SAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS<br>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV<br>FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNATKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS<br>FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK | 1479 |
|                            | 第 1 の半抗<br>体(軽鎖)                      | QIVLSQSPAILASAPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQKPGSSP<br>KPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSTSYSLTISRVEAEDAATY<br>YCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG<br>TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS<br>KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1480 |

【0991】

10

20

30

40

50

【表 209】

| 表 28<br>BBM アミノ酸配列 |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                    | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSSGG<br>GGSGGGSGGGSGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                           | 1476 |
|                    | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)    | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSSGG<br>GGSGGGSGGGSGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPASISC<br>RSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQG<br>TKLEIKGGGGS<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALAA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD<br>KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477 |

10

20

## 【0992】

## 8.3.1.2. 発現及び精製

BBMを、HEK293細胞におけるそれぞれの鎖の共トランスフェクションによって一過性に発現させる。簡単に説明すると、トランスフェクションを、トランスフェクション試薬としてPEIを用いて行う。小規模(<5L)のトランスフェクションの場合、細胞を、5%のCO<sub>2</sub>)で加湿インキュベーター(85%)中でオービタルシェーカー(115rpm)において振とうフラスコ中で増殖させる。腫瘍抗原アームのための軽鎖及び重鎖プラスミドを、1DNA:3PEIの最終的な比率で、PEIとともにscFvプラスミドと組み合わせる。1mg/L培養物のプラスミドを、200万個の細胞/mL血清培地でトランスフェクションに使用する。5日間の発現の後、BBMを、遠心分離及びろ過による培地の清澄化によって収集する。精製を、樹脂1mL/上清100mLを使用した抗CH1アフィニティーバッチ結合(Capture Select IgG-CH1 Affinity Matrix, Thermo-Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)又はプロテインA(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, Uppsala, Sweden)バッチ結合によって行う。タンパク質を、穏やかに混合しながら最低2時間結合させ、上清を重力ろ過カラムにロードする。樹脂を、20~50CVのPBSで洗浄する。抗体を、20CVの50mMのクエン酸塩、90mMのNaCl pH3.2、50mMのスクロースで溶出させる。溶出したIgGタンパク質を、1Mのクエン酸ナトリウム、50mMのスクロースでpH5.5に調整する。抗体が凝集体を含有する場合、分取サイズ排除クロマトグラフィーを、最終研磨ステップとして、Hi Load 16/60 Superdex 200グレードカラム(GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Sweden)を用いて行う。発現したタンパク質の同一性が一次アミノ酸配列の予測質量と一致することを確認するために、BBMを、質量分析と組み合わせた高速液体クロマトグラフィーによって分析する。

30

40

## 【0993】

## 8.3.1.3. リダイレクトT細胞細胞傷害性アッセイ(定量的ルシフェラーゼアッセイ)

精製したBBMを、腫瘍標的細胞においてT細胞媒介アポトーシスを誘導するそれらの可能性について、単独で及び組み合わせて分析する。

50

## 【0994】

精製したBBMを、複数のドナーエフェクター細胞間で比較する。簡単に説明すると、二重にCD22-CD20を発現する（例えばRaji又はDaudi）標的細胞を、ホタルシフェラーゼを過剰発現するように操作する。細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地（Invitrogen # 11875-093）に再懸濁する。ウェル当たり5000個の標的細胞を、平底384ウェルプレートに播種する。ヒトpan Tエフェクター細胞を、フィコール密度勾配遠心分離によってロイコパック（Hemacare # PB001F-1）から分離された凍結保存PBMCからネガティブセレクション（Stemcell Technologies # 17951）によって単離する。次に、精製したT細胞をプレートに加えて、様々な最終E:T比を得る。共培養した細胞を、連続希釈で全ての構築物及び対照とともにインキュベートする。正規化では、平均最大発光は、エフェクター細胞と共インキュベートしたが、どの試験構築物とも共インキュベートしていない標的細胞を意味する。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で48、72又は96時間のいずれかのインキュベーション後、OneGloルシフェラーゼ基質（Promega # E6120）をプレートに加える。10分間のインキュベーション後、発光を、Envisionプレートリーダーで測定する。パーセント特異的溶解を、次の式を用いて計算する：

10

特異的溶解 (%) = (1 - (サンプルの発光 / 平均最大発光)) × 100

## 【0995】

## 8.3.2. サイトカイン放出アッセイ

20

精製したBBMを、腫瘍標的細胞の存在下でサイトカインのT細胞媒介性デノボ分泌を誘導するそれらの能力について、単独で及び組み合わせて分析する。

## 【0996】

簡単に説明すると、二重に発現するCD22-CD20（例えばRaji又はDaudi）標的細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地に再懸濁する。ウェル当たり20000個の標的細胞を、平底96ウェルプレートに播種する。ヒトpan Tエフェクター細胞を、凍結保存PBMCからMACSネガティブセレクションによって単離し、次に、プレートに加えて、様々な最終E:T比を得る。共培養した細胞を、連続希釈で全ての構築物及び対照とともにインキュベートする。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で24時間のインキュベーション後、上清を、その後の分析のために5分間にわたって300×gで遠心分離によって回収する。

30

## 【0997】

マルチプレックスELISAを、V-PLEX Proinflammatory Panel 1 Kit (MesoScale Discovery # K15049D) を用いて、製造業者の指示に従って行う。

## 【0998】

## 8.3.3. 結果

CD3~CD22を標的とするBBM及びCD2~CD22を標的とするBBMの組合せは、MBM単独と比較して、リダイレクトT細胞細胞傷害性アッセイにおいてT細胞媒介アポトーシスの相加的な量を示す。CD3-TAAを標的とするBBM及びCD2-TAAを標的とするBBMの組合せは、MBM単独と比較して、サイトカイン放出アッセイにおいてサイトカイン放出の相加的な量を示す。

40

## 【0999】

## 8.4. 実施例4：固形腫瘍を治療するためのCD3-TAA BBM及びCD2-TAA BBMの組合せ

固形腫瘍を標的化するための、腫瘍抗原及びCD2に結合する共刺激性BBMとCD3-TAA BBMを組み合わせることの影響を評価するために、メソテリン（MSLN）を、モデルシステムとして使用する。CD3 BBMを生成し、単独で、CD2を標的とするBBM並びにMSLNの同じエピトープ及びMSLNの異なるエピトープと組み合わせて試験する。

50

## 【1000】

## 8.4.1. 材料及び方法

## 8.4.1.1. ノブ・イントゥ・ホール形式におけるBBMの生成

BBM構築物を合成し、哺乳動物細胞内における発現のためにコドン最適化する。全ての構築物について、抗MSLN重鎖を、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのホールのT366S、L368A、及びY407V突然変異を含む定常hIgG1ドメインへの可変ドメインの融合物として合成する。可変軽鎖を定常ヒトκ配列に融合させて、軽鎖プラスミドを合成する。抗CD3アームについて、これらを、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのノブのT366W突然変異を含む定常hIgG1ドメインに融合された一本鎖可変フラグメントとして生成する。抗CD2アームを、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのノブのT366W突然変異を含む定常hIgG1ドメインに融合された、抗CD2一本鎖可変フラグメント又はCD58のフラグメント（CD58-6）、CD2のための天然リガンドのいずれかとして生成する。

## 【1001】

BBMの構成要素のアミノ酸配列は、表29に示される。

## 【1002】

## 【表210】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列      |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| BBM 名                   | 鎖説明                         | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 配列番号 |
| MSLN_SS1-CD3-16nM 二重特異性 | 第1の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQ<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                           | 1481 |
|                         | 第1の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQ<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1482 |

## 【1003】

10

20

30

40

50

【表 2 1 1】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列                 |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名                              | 鎖説明                           | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 配列<br>番号 |
|                                    | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIELTQSPAIMASASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQ<br>KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISS<br>VEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPS<br>VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD<br>NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH<br>KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1483     |
|                                    | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNW<br>VRQASGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS<br>RDDSSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVS<br>WFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQ<br>AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWV<br>QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAAL<br>TLGAQPEDEAEYFCALWYSLWVFGGGTKLTVLGG<br>GGS                                                                                                                                                                                                                                                           | 1466     |
|                                    | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | VQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWV<br>RQASGKGLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR<br>DDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVS<br>WFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQ<br>AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWV<br>QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAAL<br>TLGAQPEDEAEYFCALWYSLWVFGGGTKLTVLGG<br>GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR<br>EEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRYTQKS<br>LSLSPGK | 1484     |
| MSLN_M5-<br>CD3-<br>16nM 二重特<br>異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISSTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1485     |
|                                    | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISSTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                  | 1426     |
|                                    | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIVMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIRYYLSWYQQ<br>KPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL<br>QPEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIF<br>PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYA<br>CEVTHQGLSSPVTKSFNREGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1427     |

【1 0 0 4】

10

20

30

40

50

【表 2 1 2】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列          |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名                       | 鎖説明                                   | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 配列<br>番号 |
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は示<br>されない)     | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW<br>VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS<br>RDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVS<br>WFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ<br>AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWV<br>QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAAL<br>TLGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGG<br>GGS                                                                                                                                                                                                                                                          | 1466     |
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW<br>VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS<br>RDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVS<br>WFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ<br>AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWV<br>QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAAL<br>TLGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGG<br>GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR<br>EEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKS<br>LSLSPGK | 1467     |
| MSLN_SS1-<br>CD58 二重特<br>異性 | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQ<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1481     |
|                             | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQ<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                             | 1482     |
|                             | 第 1 の<br>半抗体(軽鎖)                      | DIELTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQ<br>KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISS<br>VEAEDDATYYCQWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPS<br>VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD<br>NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH<br>KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1483     |
|                             | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は示<br>されない)     | SQQIYGVVYGNVTFHVPNSVPLKEVLWKKQKDKVAE<br>LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE<br>MESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1474     |

【1 0 0 5】

10

20

30

40

50

【表 2 1 3】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名                        | 鎖説明                                   | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 配列<br>番号 |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE<br>LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE<br>MESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGSDKTHTCPPCPAPEL<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                  | 1475     |
| MSLN_M5-<br>CD58 二重特<br>異性   | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISSTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                          | 1485     |
|                              | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列を<br>含む)    | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISSTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1426     |
|                              | 第 1 の半抗<br>体(軽鎖)                      | DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIYYLSWYQQ<br>KPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFLTISL<br>QPEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIF<br>PPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYA<br>CEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1427     |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない)     | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE<br>LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE<br>MESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1474     |
|                              | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を<br>含む)        | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE<br>LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE<br>MESPNITDTMKFFLYVLESAGGGGSDKTHTCPPCPAPEL<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                  | 1475     |
| MSLN_SS1-<br>CD2_2 二重<br>特異性 | 第 1 の半抗<br>体(重鎖)<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGQ<br>GTTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC                                                                                                                                                                                                                                                       | 1481     |

【1 0 0 6】

10

20

30

40

50



【表 2 1 4】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列         |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名                      | 鎖説明                           | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 配列<br>番号 |
|                            | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYTMNWV<br>KQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKS<br>SSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGG<br>GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS<br>TYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                             | 1482     |
|                            | 第 1 の半抗体(軽鎖)                  | DIETQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMHYQQ<br>KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGFRSGSGSGNSYSLTISS<br>VEAEDDATYYCQWWSGYPLTFGAGTKLEIKRTVAAPS<br>VFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVD<br>NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH<br>KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1483     |
|                            | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列は示されない)     | QVQLVQSGAEVQRPASVKVSCASGYIFTEYYMYW<br>VRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADT<br>SSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNRYFAYWGGG<br>TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDVVMQSPPS<br>LLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSP<br>QPLIYLVSKLESVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDV<br>GVYYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                           | 1476     |
|                            | 第 2 の半抗体<br>(Fc 配列を含む)        | QVQLVQSGAEVQRPASVKVSCASGYIFTEYYMYW<br>VRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADT<br>SSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNRYFAYWGGG<br>TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDVVMQSPPS<br>LLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSP<br>QPLIYLVSKLESVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDV<br>GVYYCMQFTHYPYTFGQGTKEIKGGGSGDKTHTCPP<br>CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477     |
| MSLN_M5-<br>CD2_2<br>二重特異性 | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列は示されない) | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1485     |
|                            | 第 1 の半抗体(重鎖)<br>(Fc 配列を含む)    | QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT<br>RDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKT<br>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS                                                                                                                                                                                                     | 1426     |

【1 0 0 7】

10

20

30

40

【表 2 1 5】

| 表 29<br>BBM アミノ酸配列 |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BBM 名              | 鎖説明                               | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 配列<br>番号 |
|                    |                                   | TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
|                    | 第 1 の<br>半抗体(軽鎖)                  | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQQ<br>KPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIF<br>PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA<br>CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1427     |
|                    | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列は<br>示されない) | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYW<br>VRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADT<br>SSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQG<br>TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTSPPS<br>LLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSP<br>QPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDV<br>GVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGG                                                                                                                                                                                                                                                           | 1476     |
|                    | 第 2 の<br>半抗体<br>(Fc 配列を含<br>む)    | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYW<br>VRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADT<br>SSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQG<br>TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTSPPS<br>LLVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLNWLLQRPQGSP<br>QPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDV<br>GVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIKGGGGGSDKTHTCPP<br>CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1477     |

10

20

30

## 【1 0 0 8】

## 8. 4. 1. 2. 発現及び精製

BBMを、HEK293細胞におけるそれぞれの鎖の共トランスフェクションによって一過性に発現させる。簡単に説明すると、トランスフェクションを、トランスフェクション試薬としてPEIを用いて行う。小規模(<5L)のトランスフェクションの場合、細胞を、5%のCO<sub>2</sub>)で加湿インキュベーター(85%)中でオービタルシェーカー(115rpm)において振とうフラスコ中で増殖させる。腫瘍抗原アームのための軽鎖及び重鎖プラスミドを、1DNA:3PEIの最終的な比率で、PEIとともにscFvプラスミドと組み合わせる。1mg/L培養物のプラスミドを、200万個の細胞/mL血清培地でトランスフェクションに使用する。5日間の発現の後、BBMを、遠心分離及びろ過による培地の清澄化によって収集する。精製を、樹脂1mL/上清100mLを使用した抗CH1アフィニティーバッチ結合(Capture Select IgG-CH1 Affinity Matrix, Thermo-Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)又はプロテインA(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, Uppsala, Sweden)バッチ結合によって行う。タンパク質を、穏やかに混合しながら最低2時間結合させ、上清を重力ろ過カラムにロードする。樹脂を、20~50CVのPBSで洗浄する。抗体を、20CVの50mMのクエン酸塩、90mMのNaCl pH3.2、50mMのスクロースで溶出させる。溶出したIgGタンパク質を、1Mのクエン酸ナトリウム

40

50

、50mMのスクロースでpH5.5に調整する。抗体が凝集体を含有する場合、分取サイズ排除クロマトグラフィーを、最終研磨ステップとして、Hi Load 16/60 Superdex 200グレードカラム (GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Sweden) を用いて行う。発現したタンパク質の同一性が一次アミノ酸配列の予測質量と一致することを確認するために、BBMを、質量分析と組み合わせた高速液体クロマトグラフィーによって分析する。

【1009】

8.4.1.3. リダイレクトT細胞細胞傷害性アッセイ (定量的ルシフェラーゼアッセイ)

精製したBBMを、腫瘍標的細胞においてT細胞媒介アポトーシスを誘導するそれらの可能性について、単独で及び組み合わせて分析する。

【1010】

精製したBBMを、複数のドナーエフェクター細胞間で比較する。簡単に説明すると、huMSLNを発現する (例えばOVCA8) 標的細胞を、ホタルルシフェラーゼを過剰発現するように操作する。細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地 (Invitrogen # 11875-093) に再懸濁する。ウェル当たり5000個の標的細胞を、平底384ウェルプレートに播種する。ヒトpan Tエフェクター細胞を、フィコール密度勾配遠心分離によってロイコパック (Hemacare # PB001F-1) から分離された凍結保存PBMCからネガティブセレクション (Stemcell Technologies # 17951) によって単離する。精製したT細胞をプレートに加えて、様々な最終E:T比を得る。共培養した細胞を、連続希釈で全ての構築物及び対照とともにインキュベートする。正規化では、平均最大発光は、エフェクター細胞と共インキュベートしたが、どの試験構築物とも共インキュベートしていない標的細胞を意味する。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で48、72又は96時間のいずれかのインキュベーション後、OneGloルシフェラーゼ基質 (Promega # E6120) をプレートに加える。10分間のインキュベーション後、発光を、Envisionプレートリーダーで測定する。パーセント特異的溶解を、次の式を用いて計算する：

特異的溶解 (%) = (1 - (サンプルの発光 / 平均最大発光)) × 100

【1011】

8.4.2. サイトカイン放出アッセイ

精製したBBMを、腫瘍標的細胞の存在下でサイトカインのT細胞媒介性デノボ分泌を誘導するそれらの能力について、単独で及び組み合わせて分析する。

【1012】

簡単に説明すると、huMSLNを発現する (例えば、OVCA8) 標的細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地に再懸濁する。ウェル当たり20000個の標的細胞を、平底96ウェルプレートに播種する。ヒトpan Tエフェクター細胞を、凍結保存PBMCからMACSネガティブセレクションによって単離し、次に、プレートに加えて、様々な最終E:T比を得る。共培養した細胞を、連続希釈で全ての構築物及び対照とともにインキュベートする。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で24時間のインキュベーション後、上清を、その後の分析のために5分間にわたって300×gで遠心分離によって回収する。

【1013】

マルチプレックスELISAを、V-PLEX Proinflammatory Panel 1 Kit (MesoScale Discovery # K15049D) を用いて、製造業者の指示に従って行う。

【1014】

8.4.3. 結果

CD3-MSLNを標的とするBBM及びCD2-MSLNを標的とするBBMの組合せは、MBM単独と比較して、リダイレクトT細胞細胞傷害性アッセイにおいてT細胞媒介アポトーシスの相加的な量を示す。CD3-MSLNを標的とするBBM及びCD2-

10

20

30

40

50

M S L Nを標的とするB B Mの組合せは、M B M単独と比較して、サイトカイン放出アッセイにおいてサイトカイン放出の相加的な量を示す。

【1015】

8.5. 実施例5：C D 2 8及びC D 2結合は、抗C D 3抗体誘導性T細胞増殖及びサイトカイン分泌を増加させる

抗C D 3抗体によるC D 3刺激の存在下又は非存在下におけるT細胞増殖及びサイトカイン分泌に対するC D 2 8及びC D 2結合の影響を評価した。

【1016】

8.5.1. 材料及び方法

H i g h - b i n d i n gプレート（C o r n i n g 29444-456）を、まず、2時間にわたって37℃で、P B S中の0  $\mu$  g / m l又は1.1  $\mu$  g / m lの抗C D 3抗体（T h e r m o F i s h e r 16-0037-85）を含有する100  $\mu$  lのP B Sで被覆した。次に、同じプレートを、P B Sで3回洗浄し、10  $\mu$  g / m lから開始して1：3の連続希釈で、抗C D 2 8抗体（T h e r m o F i s h e r 16-0289-85）又はC D 5 8 - F cタンパク質（R & D s y s t e m 10068-CD-050）で被覆した。ヒトp a n T細胞を、フィコール密度勾配遠心分離によってロイコパック（H e m a c a r e # P B 0 0 1 F - 1）から分離された凍結保存P B M C（1つのドナー）からネガティブセクション（M i l t e n y i 130-096-535）によって単離した。次に、200  $\mu$  lの培養培地（10%のF B Sを含むR P M I培地（I n v i t r o g e n # 11875-093））中の70,000個の精製したT細胞を、プレート中の各ウェルに加えた。細胞を、5%のC O 2、37℃で3日間インキュベートした。25  $\mu$  lの上清を、サイトカイン分析のために各ウェルから回収した。マルチプレックスE L I S Aを、ヒトサイトカインc u s t o m 3 - p l e x 3844-spot kit（M e s o S c a l e D i s c o v e r y # N 3 1 I B - 1）を用いて製造業者の指示に従って行った。100  $\mu$  lのC e l l t i t e r G l o基質（P r o m e g a G 7 5 7 3）を各ウェルに加えた。5分間のインキュベーション後、発光を、E n v i s i o nプレートリーダーで測定した。

【1017】

8.5.2. 結果

図3A～3Dに示されるように、プレートに結合された抗C D 2 8抗体によるC D 2 8の結合及びプレートに結合されたC D 5 8 - F cタンパク質によるC D 2の結合は、C D 3刺激（1.1  $\mu$  g / m lの抗C D 3抗体）の存在下で、T細胞増殖（図3A）並びにサイトカイン分泌（I L 2（図3B）、I F N  $\gamma$ （図3C）、及びT N F  $\alpha$ （図3D））を増加させた。プレートに結合された抗C D 2 8抗体又はC D 5 8 - F cタンパク質のそれぞれによるC D 2 8又はC D 2結合は、C D 3刺激（0  $\mu$  g / m lの抗C D 3抗体）の非存在下で、T細胞増殖及びサイトカイン分泌を増加させなかった。

【1018】

8.6. 実施例6：C D 2 x C D 2 0 B B Mは、N F A T J u r k a tレポーターアッセイにおいてC D 3 x C D 1 9 B B M誘導性T細胞活性化を促進する

N F A T J u r k a tレポーターアッセイにおけるC D 3 x C D 1 9 B B M誘導性T細胞活性化に対するC D 2 x C D 2 0 B B Mの影響を評価した。

【1019】

8.6.1. 材料及び方法

C D 2 x C D 2 0 B B M及びC D 3 x C D 1 9 B B M配列がそれぞれ、表30A～30Bに記載される。C D 2 x C D 2 0 B B Mを構築するために、抗C D 2 s c F vを、第1のF c領域に融合させて、第1の半抗体を得て、抗C D 2 0 F a bを、第2のF c領域に融合させて、第2の半抗体を得た。第1及び第2のF c領域は、ヘテロ二量体形成を促進するためのノブ・アンド・ホール突然変異を含み、第2のF c領域はまた、精製を容易にするためのR F突然変異を含んでいた（T u s t i a n e t a l . , 2016, M A b s 8（4）：828-838）。C D 3 x C D 1 9 B B Mは、ノブ・ア

ンド・ホール及びサイレンシング突然変異とともに、N末端からC末端方向に、抗CD19 Fab、抗CD3 scFv、及びFcドメインを有する1アームBBMであった。

【1020】

CD2xCD20 BBM及びCD3xCD19 BBMを、哺乳動物細胞内において発現させ、NFAT Jurkatレポーターアッセイを準備する前に精製した。簡単に説明すると、Jurkat細胞を、NFAT転写因子に応答するホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するように操作した。細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地（Invitrogen # 11875-093）に再懸濁した。5,000個のKarpas422腫瘍細胞及び15,000個のJurkat NFATレポーター細胞を、平底384ウェルプレートの各ウェルに播種した。共培養した細胞を、CD2xCD20 BBM（0.8 nMのCD3xCD19 BBMの非存在下又は存在下）又はCD3xCD19 BBM（20 nMのCD2xCD20 BBMの非存在下又は存在下）の連続希釈でインキュベートした。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で18時間のインキュベーション後、Bright-Gloルシフェラーゼ基質（Promega # E2650）をプレートに加えた。5分間のインキュベーション後、発光を、Envisionプレートリーダーで測定した。

【1021】

【表216】

| 表 30A<br>アミノ酸配列 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |
|-----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 構築物名            | 鎖説明          | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 配列番号 |
| CD2xCD20<br>BBM | 第1の半抗体       | QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYYMYWVRQ<br>APGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKKVTLTADTSSSTAY<br>MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGLTVTVSSG<br>GGSGGGSGGGSGGGSDVVMQTSPPSLLVTLGQPA<br>SISCRSSQSLLHSSGNTYLNWLLQRPQGSPQPLIYLVSKLE<br>SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYP<br>YTFGQGTKLEIKRGGGSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNAKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ<br>VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPGK | 1428 |
|                 | 第2の半抗体<br>重鎖 | QVQLQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQ<br>TPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTA<br>YMQLSSTLSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVT<br>VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRE<br>EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV<br>VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNR<br>FTQKSLSLSPGK                                   | 1429 |
|                 | 第2の半抗体<br>軽鎖 | QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGS<br>SPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGGTSYSLTISRVEAE<br>DAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQLKSGTASVVCCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br>SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS<br>SPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1480 |

【1022】

10

20

30

40

50

【表 2 1 7】

| 表 30B<br>アミノ酸配列 |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
|-----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 構築物名            | 鎖説明            | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 配列番号 |
| CD3xCD19<br>BBM | 第 1 の<br>半抗体重鎖 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ<br>APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYALDYWGQGLV<br>TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGSGGGGSEVQL<br>VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWRQASGK<br>GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYL<br>QMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLV<br>TVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSLTVSPGG<br>TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKR<br>APWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSN<br>LWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNAKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG<br>SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL<br>SLSPGK | 1430 |
|                 | 第 1 の<br>半抗体軽鎖 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP<br>GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE<br>DFAVYFCQQYANFLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>DEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ<br>ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1431 |
|                 | 第 2 の<br>半抗体   | DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC<br>VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST<br>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA<br>KGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMEALHNRYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1432 |

## 【1 0 2 3】

## 8. 6. 2. 結果

図 4 A に示されるように、20 nM の CD 2 x CD 2 0 BBM の添加は、CD 3 x CD 1 9 BBM によって誘導される NFAT レポーター活性を増加させた。NFAT レポーター活性が、CD 3 x CD 1 9 BBM 刺激 (0.8 nM) の存在下で用量依存的に CD 2 x CD 2 0 BBM によって促進された一方、CD 2 x CD 2 0 BBM は、CD 3 x CD 1 9 BBM の非存在下で NFAT レポーター活性に対する影響を与えなかった (図 4 B)。したがって、結果は、CD 2 x CD 2 0 BBM が、CD 3 x CD 1 9 BBM 誘導性 T 細胞活性化を促進することを示す。

## 【1 0 2 4】

8. 7. 実施例 7: CD 3 x CD 1 9 BBM と組み合わせた CD 2 x CD 2 0 BBM は、初代ヒト T 細胞による強力な腫瘍細胞死滅を誘導する

CD 3 x CD 1 9 BBM 誘導性腫瘍細胞死滅アッセイに対する CD 2 x CD 2 0 BBM の影響を評価した。CD 1 9 x CD 3 x CD 2 TBM を、比較のために使用した。

## 【1 0 2 5】

## 8. 7. 1. 材料及び方法

CD 2 x CD 2 0 BBM 及び CD 3 x CD 1 9 BBM のアミノ酸配列は、表 3 0 A ~ 3 0 B (実施例 6) に示され、CD 3 x CD 1 9 x CD 2 TBM 配列は、表 3 1 に示

される。TBMは、N末端からC末端方向に、抗CD19 Fab、抗CD3 scFv、及び第1のFc領域を含む第1の半抗体、並びに第2のFc領域のN末端にCD58のIgVドメインを含む第2の半抗体を含んでいた。TBMのFc領域は、ヘテロ二量体化並びにサイレンシング突然変異を促進するためのノブ・イントゥ・ホール突然変異を含んでいた。CD2xCD20 BBM、CD3xCD19 BBM及びCD3xCD19xCD2 TBMを、哺乳動物細胞内において発現させ、腫瘍細胞死滅アッセイを準備する前に精製した。簡単に説明すると、Karpas 422細胞を、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を構成的に発現するように操作した。細胞を回収し、10%のFBSを含むRPMI培地（Invitrogen # 11875-093）に再懸濁した。5,000個のKarpas 422腫瘍細胞を、平底384ウェルプレートの各ウェルに加えた。ヒトpan T細胞を、フィコール密度勾配遠心分離によってロイコパック（Hemacare # PB001F-1）から分離された凍結保存PBM（2つのドナー）からネガティブセレクション（Miltenyi 130-096-535）によって単離した。次に、精製したT細胞をプレートに加えて、1:1の最終エフェクター細胞：標的細胞（E:T）比を得た。共培養した細胞を、CD2xCD20 BBM（0.032 nMのCD3xCD19 BBMの非存在下又は存在下で）、CD3xCD19 BBM（20 nMのCD2xCD20 BBMの非存在下又は存在下で）又はCD3xCD19xCD2 TBMの連続希釈とともにインキュベートした。5%のCO<sub>2</sub>、37℃で96時間のインキュベーション後、Bright-Gloルシフェラーゼ基質（Promega # E2650）をプレートに加えた。5分間のインキュベーション後、発光を、Envisionプレートリーダーで測定した。パーセント特異的溶解を、次の式を用いて計算した：特異的溶解（%）=（1 - （サンプルの発光／平均最大発光））×100

【1026】

10

20

30

40

50

【表 2 1 8】

| 表 31<br>アミノ酸配列       |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 構築物名                 | 鎖説明            | アミノ酸配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 配列<br>番号 |
| CD3xCD19<br>xCD2 TBM | 第 1 の<br>半抗体重鎖 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ<br>APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST<br>AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYALDYWGQGLVT<br>VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ<br>TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVE<br>SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL<br>EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQM<br>NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTV<br>SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVTQEPSLTVSPGGTV<br>TLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAP<br>WTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL<br>WVFGGGLKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNAKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG<br>SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL<br>SLSPGK | 1430     |
|                      | 第 1 の<br>半抗体軽鎖 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP<br>GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED<br>FAVYFCQQYANFPLYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br>SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL<br>SSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1431     |
|                      | 第 2 の<br>半抗体   | SQQIYGVVYGNVTFHVPSTNPLKEVLWKKQKDKVAELEN<br>SEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNI<br>TDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNAKALAAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCREEMTKNQ<br>VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG<br>SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLS<br>LSPGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1475     |

【1 0 2 7】

## 8. 7. 2. 結果

図 5 A に示されるように、20 nM の CD 2 x CD 20 BBM の添加は、CD 3 x CD 19 BBM 誘導性腫瘍細胞死滅を、CD 3 x CD 19 x CD 2 TBM と同様のレベルに強化した。CD 2 x CD 20 BBM が、準最適な CD 3 x CD 19 BBM 用量 (0.032 nM) の存在下で用量依存的に CD 3 x CD 19 BBM 誘導性腫瘍細胞死滅を増加させた一方、CD 2 x CD 20 BBM は、CD 3 x CD 19 BBM の非存在下で腫瘍細胞生存に対する影響を与えなかった (図 5 B)。

【1 0 2 8】

## 9. 特定の実施形態

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

【1 0 2 9】

1. 増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療する方法であって、

10

20

30

40

50



(a) (i) ヒトCD2に特異的に結合する抗原結合モジュール1 (ABM1) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原 (「TAA」) に特異的に結合する抗原結合モジュール2 (ABM2) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原 (「TMEA」) に特異的に結合する抗原結合モジュール3 (ABM3) を含む第1の多重特異性結合分子 (「第1のMBM」) ; 並びに  
(b) (i) ヒトT細胞受容体 (TCR) 複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する抗原結合モジュール4 (ABM4) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール5 (ABM5) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール6 (ABM6) を含む第2の多重特異性結合分子 (「第2のMBM」)  
を対象に投与することを含む、方法。

10

【1030】

2. 増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための多重特異性結合分子の組合せであって、

(a) (i) ヒトCD2に特異的に結合する抗原結合モジュール1 (ABM1) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール2 (ABM2) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール3 (ABM3) を含む第1の多重特異性結合分子 (「第1のMBM」) ; 並びに

(b) (i) ヒトT細胞受容体 (TCR) 複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する抗原結合モジュール4 (ABM4) 及び (ii) ヒト腫瘍関連抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール5 (ABM5) 及び／又はヒト腫瘍微小環境抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール6 (ABM6) を含む第2の多重特異性結合分子 (「第2のMBM」)  
を含む、組合せ。

20

【1031】

3. ABM1は、非免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【1032】

4. ABM1は、クニツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、DARPin、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、cys-ノット、Fn3足場、オーボディ、Tn3、アフィマー、BD、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ、又はフィノマーである、実施形態3に記載の方法又は組合せ。

30

【1033】

5. ABM1は、CD2リガンドの受容体結合ドメインを含む、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1034】

6. CD2リガンドは、CD58である、実施形態5に記載の方法又は組合せ。

【1035】

7. CD2リガンドは、CD48である、実施形態5に記載の方法又は組合せ。

40

【1036】

8. ABM1は、CD58部分である、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1037】

9. CD58部分は、表12に記載されるCD58-1のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

【1038】

10. CD58部分は、表12に記載されるCD58-2のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

【1039】

50

11. CD58 部分は、表 12 に記載される CD58-3 のアミノ酸配列を含む、実施形態 8 に記載の方法又は組合せ。

【1040】

12. CD58 部分は、表 12 に記載される CD58-4 のアミノ酸配列を含む、実施形態 8 に記載の方法又は組合せ。

【1041】

13. CD58 部分は、表 12 に記載される CD58-5 のアミノ酸配列を含む、実施形態 8 に記載の方法又は組合せ。

【1042】

14. B として示されるアミノ酸は、フェニルアラニンである、実施形態 13 に記載の方法又は組合せ。

【1043】

15. B として示されるアミノ酸は、セリンである、実施形態 13 に記載の方法又は組合せ。

【1044】

16. J として示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態 13～15 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1045】

17. J として示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態 13～15 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1046】

18. O として示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態 13～17 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1047】

19. O として示されるアミノ酸は、グルタミンである、実施形態 13～17 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1048】

20. U として示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態 13～19 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1049】

21. U として示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態 13～19 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1050】

22. X として示されるアミノ酸は、トレオニンである、実施形態 13～21 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1051】

23. X として示されるアミノ酸は、セリンである、実施形態 13～21 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1052】

24. Z として示されるアミノ酸は、ロイシンである、実施形態 13～23 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1053】

25. Z として示されるアミノ酸は、グリシンである、実施形態 13～23 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1054】

26. CD58 部分は、表 12 に記載される CD58-6 のアミノ酸配列を含む、実施形態 8 に記載の方法又は組合せ。

【1055】

27. CD58 部分は、表 12 に記載される CD58-7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 8 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1056】

28. Jとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態27に記載の方法又は組合せ。

## 【1057】

29. Jとして示されるアミノ酸は、リジンである、実施形態27に記載の方法又は組合せ。

## 【1058】

30. Oとして示されるアミノ酸は、バリンである、実施形態27～29のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1059】

31. Oとして示されるアミノ酸は、グルタミンである、実施形態27～29のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1060】

32. CD58部分は、表12に記載されるCD58-8のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

## 【1061】

33. CD58部分は、表12に記載されるCD58-9のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

## 【1062】

34. CD58部分は、表12に記載されるCD58-10のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

## 【1063】

35. CD58部分は、表12に記載されるCD58-11のアミノ酸配列を含む、実施形態8に記載の方法又は組合せ。

## 【1064】

36. ABM1は、CD48部分である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1065】

37. CD48部分は、Uniprot識別子P09326のアミノ酸配列のアミノ酸27～220と少なくとも70%の配列同一性を有する、実施形態36に記載の方法又は組合せ。

## 【1066】

38. CD48部分は、Uniprot識別子P09326のアミノ酸配列のアミノ酸27～220と少なくとも80%の配列同一性を有する、実施形態36に記載の方法又は組合せ。

## 【1067】

39. CD48部分は、Uniprot識別子P09326のアミノ酸配列のアミノ酸27～220と少なくとも90%の配列同一性を有する、実施形態36に記載の方法又は組合せ。

## 【1068】

40. CD48部分は、Uniprot識別子P09326のアミノ酸配列のアミノ酸27～220と少なくとも95%の配列同一性を有する、実施形態36に記載の方法又は組合せ。

## 【1069】

41. CD48部分は、Uniprot識別子P09326のアミノ酸配列のアミノ酸27～220と少なくとも99%の配列同一性を有する、実施形態36に記載の方法又は組合せ。

## 【1070】

42. ABM1は、免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1071】

43. A B M 1 は、抗体、抗体フラグメント、s c F v、d s F v、F v、F a b、s c F a b、(F a b')<sub>2</sub>、単ドメイン抗体 (S D A B)、V H 若しくは V L ドメイン、又はラクダ科 V H H ドメインである、実施形態 4 2 に記載の方法又は組合せ。

## 【1072】

44. A B M 1 は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態 4 3 に記載の方法又は組合せ。

## 【1073】

45. A B M 1 は、s c F v である、実施形態 4 3 に記載の方法又は組合せ。

## 【1074】

46. A B M 1 は、F a b である、実施形態 4 3 に記載の方法又は組合せ。

## 【1075】

47. A B M 1 は、F a b ヘテロ二量体である、実施形態 4 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【1076】

48. A B M 1 は、C D 2 - 1 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1077】

49. A B M 1 は、C D 2 - 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 4 8 に記載の方法又は組合せ。

## 【1078】

50. A B M 1 は、h u 1 C D 2 - 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 4 8 に記載の方法又は組合せ。

## 【1079】

51. A B M 1 は、h u 2 C D 2 - 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 4 8 に記載の方法又は組合せ。

## 【1080】

52. A B M 1 は、K a b a t によって規定され、表 1 1 B に記載される C D 2 \_\_ 2 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1081】

53. A B M 1 は、C h o t h i a によって規定され、表 1 1 B に記載される C D 2 \_\_ 2 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1082】

54. A B M 1 は、I M G T によって規定され、表 1 1 B に記載される C D 2 \_\_ 2 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1083】

55. A B M 1 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 1 1 B に記載される C D 2 \_\_ 2 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1084】

56. A B M 1 は、表 1 1 B に記載される C D 2 \_\_ 2 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1085】

57. A B M 1 は、M e d i 5 0 7 の C D R 配列を含む、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1086】

58. A B M 1 は、M e d i 5 0 7 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 5 2 に記載の方法又は組合せ。

## 【1087】

59. A B M 4 は、T C R 複合体の構成要素に特異的に結合する、実施形態 1 ~ 5 8 の

10

20

30

40

50

いずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1088】

60. A B M 4 は、非免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 59 に記載の方法又は組合せ。

【1089】

61. A B M 4 は、クニツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、D A R P i n、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、c y s－ノット、F n 3 足場、オーボディ、T n 3、アフィマー、B D、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レパボディ、又はフィノマーである、実施形態 60 に記載の方法又は組合せ。

10

【1090】

62. A B M 4 は、免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 59 に記載の方法又は組合せ。

【1091】

63. A B M 4 は、抗体、抗体フラグメント、s c F v、d s F v、F v、F a b、s c F a b、( F a b ’ ) 2、単ドメイン抗体 ( S D A B )、V H 若しくは V L ドメイン、又はラクダ科 V H H ドメインである、実施形態 62 に記載の方法又は組合せ。

【1092】

64. A B M 4 は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態 63 に記載の方法又は組合せ。

20

【1093】

65. A B M 4 は、s c F v である、実施形態 63 に記載の方法又は組合せ。

【1094】

66. A B M 4 は、F a b である、実施形態 63 に記載の方法又は組合せ。

【1095】

67. A B M 4 は、F a b ヘテロ二量体である、実施形態 66 に記載の方法又は組合せ。

【1096】

68. T C R 複合体の構成要素は、C D 3 である、実施形態 59 ～ 67 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

30

【1097】

69. A B M 4 は、C D 3－1 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1098】

70. A B M 4 は、C D 3－2 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1099】

71. A B M 4 は、C D 3－3 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

40

【1100】

72. A B M 4 は、C D 3－4 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1101】

73. A B M 4 は、C D 3－5 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1102】

74. A B M 4 は、C D 3－6 の C D R 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1103】

50

75. A B M 4 は、C D 3 - 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 4】

76. A B M 4 は、C D 3 - 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 5】

77. A B M 4 は、C D 3 - 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 6】

78. A B M 4 は、C D 3 - 1 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 7】

79. A B M 4 は、C D 3 - 1 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 8】

80. A B M 4 は、C D 3 - 1 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 0 9】

81. A B M 4 は、C D 3 - 1 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 0】

82. A B M 4 は、C D 3 - 1 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 1】

83. A B M 4 は、C D 3 - 1 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 2】

84. A B M 4 は、C D 3 - 1 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 3】

85. A B M 4 は、C D 3 - 1 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 4】

86. A B M 4 は、C D 3 - 1 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 5】

87. A B M 4 は、C D 3 - 1 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 6】

88. A B M 4 は、C D 3 - 2 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 7】

89. A B M 4 は、C D 3 - 2 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 8】

90. A B M 4 は、C D 3 - 2 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 1 9】

91. A B M 4 は、C D 3 - 2 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

【 1 1 2 0 】

9 2 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 1 】

9 3 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 2 】

9 4 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 3 】

9 5 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 4 】

9 6 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 5 】

9 7 . A B M 4 は、 C D 3 - 2 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 6 】

9 8 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 7 】

9 9 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 8 】

1 0 0 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 2 9 】

1 0 1 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 0 】

1 0 2 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 1 】

1 0 3 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 2 】

1 0 4 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 3 】

1 0 5 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 4 】

1 0 6 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 5 】

1 0 7 . A B M 4 は、 C D 3 - 3 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 3 6 】

1 0 8 . A B M 4 は、 C D 3 - 4 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又

10

20

30

40

50

は組合せ。

【1137】

109. ABM4は、CD3-41のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1138】

110. ABM4は、CD3-42のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1139】

111. ABM4は、CD3-43のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1140】

112. ABM4は、CD3-44のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1141】

113. ABM4は、CD3-45のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1142】

114. ABM4は、CD3-46のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1143】

115. ABM4は、CD3-47のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1144】

116. ABM4は、CD3-48のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1145】

117. ABM4は、CD3-49のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1146】

118. ABM4は、CD3-50のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1147】

119. ABM4は、CD3-51のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1148】

120. ABM4は、CD3-52のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1149】

121. ABM4は、CD3-53のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1150】

122. ABM4は、CD3-54のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1151】

123. ABM4は、CD3-55のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1152】

124. ABM4は、CD3-56のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1153】

10

20

30

40

50



1 2 5. A B M 4 は、C D 3 - 5 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 4】

1 2 6. A B M 4 は、C D 3 - 5 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 5】

1 2 7. A B M 4 は、C D 3 - 5 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 6】

1 2 8. A B M 4 は、C D 3 - 6 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 7】

1 2 9. A B M 4 は、C D 3 - 6 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 8】

1 3 0. A B M 4 は、C D 3 - 6 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 5 9】

1 3 1. A B M 4 は、C D 3 - 6 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 0】

1 3 2. A B M 4 は、C D 3 - 6 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 1】

1 3 3. A B M 4 は、C D 3 - 6 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 2】

1 3 4. A B M 4 は、C D 3 - 6 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 3】

1 3 5. A B M 4 は、C D 3 - 6 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 4】

1 3 6. A B M 4 は、C D 3 - 6 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 5】

1 3 7. A B M 4 は、C D 3 - 6 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 6】

1 3 8. A B M 4 は、C D 3 - 7 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 7】

1 3 9. A B M 4 は、C D 3 - 7 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 8】

1 4 0. A B M 4 は、C D 3 - 7 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 1 6 9】

1 4 1. A B M 4 は、C D 3 - 7 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

【 1 1 7 0 】

1 4 2 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 1 】

1 4 3 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 2 】

1 4 4 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 3 】

1 4 5 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 4 】

1 4 6 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 5 】

1 4 7 . A B M 4 は、 C D 3 - 7 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 6 】

1 4 8 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 7 】

1 4 9 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 1 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 8 】

1 5 0 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 2 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 7 9 】

1 5 1 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 3 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 0 】

1 5 2 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 4 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 1 】

1 5 3 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 5 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 2 】

1 5 4 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 6 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 3 】

1 5 5 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 7 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 4 】

1 5 6 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 8 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 5 】

1 5 7 . A B M 4 は、 C D 3 - 8 9 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【 1 1 8 6 】

1 5 8 . A B M 4 は、 C D 3 - 9 0 の C D R 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又

10

20

30

40

50

は組合せ。

【1187】

159. ABM4は、CD3-91のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1188】

160. ABM4は、CD3-92のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1189】

161. ABM4は、CD3-93のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1190】

162. ABM4は、CD3-94のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1191】

163. ABM4は、CD3-95のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1192】

164. ABM4は、CD3-96のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1193】

165. ABM4は、CD3-97のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1194】

166. ABM4は、CD3-98のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1195】

167. ABM4は、CD3-99のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1196】

168. ABM4は、CD3-100のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1197】

169. ABM4は、CD3-101のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1198】

170. ABM4は、CD3-102のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1199】

171. ABM4は、CD3-103のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1200】

172. ABM4は、CD3-104のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1201】

173. ABM4は、CD3-105のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1202】

174. ABM4は、CD3-106のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1203】

10

20

30

40

50

175. ABM4は、CD3-107のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1204】

176. ABM4は、CD3-108のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1205】

177. ABM4は、CD3-109のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1206】

178. ABM4は、CD3-110のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1207】

179. ABM4は、CD3-111のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1208】

180. ABM4は、CD3-112のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1209】

181. ABM4は、CD3-113のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1210】

182. ABM4は、CD3-114のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1211】

183. ABM4は、CD3-115のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1212】

184. ABM4は、CD3-116のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1213】

185. ABM4は、CD3-117のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1214】

186. ABM4は、CD3-118のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1215】

187. ABM4は、CD3-119のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1216】

188. ABM4は、CD3-120のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1217】

189. ABM4は、CD3-121のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1218】

190. ABM4は、CD3-122のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1219】

191. ABM4は、CD3-123のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1220】

192. ABM4は、CD3-124のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1221】

193. ABM4は、CD3-125のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1222】

194. ABM4は、CD3-126のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1223】

195. ABM4は、CD3-127のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1224】

196. ABM4は、CD3-128のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1225】

197. ABM4は、CD3-129のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1226】

198. ABM4は、CD3-130のCDR配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1227】

199. CDRは、表22Bに記載されるKabata番号付けによって規定される、実施形態69～198のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1228】

200. CDRは、表22Cに記載されるChothia番号付けによって規定される、実施形態69～198のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1229】

201. CDRは、表22Dに記載されるKabata及びChothia番号付けの組合せによって規定される、実施形態69～198のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1230】

202. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1231】

203. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-2の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1232】

204. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-3の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1233】

205. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-4の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1234】

206. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-5の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1235】

207. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-6の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

## 【1236】

10

20

30

40

50

208. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-7の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1237】

209. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-8の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1238】

210. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-9の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1239】

211. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-10の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

10

【1240】

212. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-11の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1241】

213. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-12の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1242】

214. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-13の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

20

【1243】

215. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-14の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1244】

216. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-15の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1245】

217. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-16の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1246】

30

218. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-17の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1247】

219. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-18の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1248】

220. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-19の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1249】

221. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-20の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

40

【1250】

222. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-21の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1251】

223. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-22の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1252】

224. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-23の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

50

【1253】

225. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-24の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1254】

226. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-25の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1255】

227. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-26の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1256】

228. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-27の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1257】

229. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-28の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1258】

230. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-129の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1259】

231. ABM4は、表22Aに記載されるCD3-130の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1260】

232. ABM4は、表22AにおいてCD3-12として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1261】

233. ABM4は、表22AにおいてCD3-21として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1262】

234. ABM4は、表22AにおいてCD3-22として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1263】

235. ABM4は、表22AにおいてCD3-23として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1264】

236. ABM4は、表22AにおいてCD3-24として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1265】

237. ABM4は、表22AにおいてCD3-25として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1266】

238. ABM4は、表22AにおいてCD3-26として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1267】

239. ABM4は、表22AにおいてCD3-27として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1268】

240. ABM4は、表22AにおいてCD3-28として示されるscFvのアミノ酸配列を含む、実施形態68に記載の方法又は組合せ。

【1269】

241. ABM4は、表22AにおいてCD3-129として示されるscFvのアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1270】

242. ABM4 は、表 22A において CD3-130 として示される scFv のアミノ酸配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1271】

243. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1A に記載される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列から選択される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

10

【1272】

244. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1B に記載される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列から選択される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1273】

245. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1C に記載される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列から選択される CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

20

【1274】

246. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1D-1 に記載される CD3 結合剤の 1 つの CDR-H1、CDR-H2、及び CDR-H3 配列並びに国際公開第 2020/052692 号パンフレットの 1D-2 に記載される対応する CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1275】

247. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1E-1 に記載される CD3 結合剤の 1 つの CDR-H1、CDR-H2、及び CDR-H3 配列並びに国際公開第 2020/052692 号パンフレットの 1E-2 に記載される対応する CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

30

【1276】

248. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1F-1 に記載される CD3 結合剤の 1 つの CDR-H1、CDR-H2、及び CDR-H3 配列並びに国際公開第 2020/052692 号パンフレットの 1F-2 に記載される対応する CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

40

【1277】

249. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1G-1 に記載される CD3 結合剤の 1 つの CDR-H1、CDR-H2、及び CDR-H3 配列並びに国際公開第 2020/052692 号パンフレットの 1G-2 に記載される対応する CDR-L1、CDR-L2、及び CDR-L3 配列を含む、実施形態 68 に記載の方法又は組合せ。

【1278】

250. ABM4 は、国際公開第 2020/052692 号パンフレットの表 1H-1 に記載される CD3 結合剤の 1 つの CDR-H1、CDR-H2、及び CDR-H3 配列並びに国際公開第 2020/052692 号パンフレットの 1H-2 に記載される対応す

50



る C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 7 9】

2 5 1. A B M 4 は、国際公開第 2 0 2 0 / 0 5 2 6 9 2 号パンフレットの表 1 I - 1 に記載される C D 3 結合剤の 1 つの C D R - H 1、C D R - H 2、及び C D R - H 3 配列並びに国際公開第 2 0 2 0 / 0 5 2 6 9 2 号パンフレットの 1 I - 2 に記載される対応する C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 0】

2 5 2. A B M 4 は、国際公開第 2 0 2 0 / 0 5 2 6 9 2 号パンフレットの表 1 J - 1 2 に記載される C D 3 結合剤の 1 つの V H 配列及び国際公開第 2 0 2 0 / 0 5 2 6 9 2 号パンフレットの表 1 J - 1 2 に記載される対応する V L 配列を含む、実施形態 6 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 1】

2 5 3. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\alpha$ 、T C R -  $\beta$ 、又は T C R -  $\alpha / \beta$  二量体である、実施形態 5 9 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 2】

2 5 4. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\alpha$  である、実施形態 2 5 3 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 3】

2 5 5. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\beta$  である、実施形態 2 5 3 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 4】

2 5 6. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\alpha / \beta$  二量体である、実施形態 2 5 3 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 5】

2 5 7. A B M 4 は、B M A 0 3 1 の C D R 配列を含む、実施形態 2 5 3 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 6】

2 5 8. C D R 配列は、K a b a t 番号付けによって規定される、実施形態 2 5 7 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 7】

2 5 9. C D R 配列は、C h o t h i a 番号付けによって規定される、実施形態 2 5 7 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 8】

2 6 0. C D R 配列は、K a b a t 及び C h o t h i a 番号付けの組合せによって規定される、実施形態 2 5 7 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 8 9】

2 6 1. A B M 4 は、B M A 0 3 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 2 5 7 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 9 0】

2 6 2. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\gamma$ 、T C R -  $\delta$ 、又は T C R -  $\gamma / \delta$  二量体である、実施形態 5 9 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 2 9 1】

2 6 3. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\gamma$  である、実施形態 2 6 2 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 9 2】

2 6 4. T C R 複合体の構成要素は、T C R -  $\delta$  である、実施形態 2 6 2 に記載の方法又は組合せ。

【1 2 9 3】

10

20

30

40

50

265. TCR複合体の構成要素は、TCR- $\gamma/\delta$ 二量体である、実施形態262に記載の方法又は組合せ。

【1294】

266. ABM4は、 $\delta$ TCS1のCDR配列を含む、実施形態262に記載の方法又は組合せ。

【1295】

267. CDR配列は、Kabat番号付けによって規定される、実施形態266に記載の方法又は組合せ。

【1296】

268. CDR配列は、Chothia番号付けによって規定される、実施形態266に記載の方法又は組合せ。

10

【1297】

269. CDR配列は、Kabat及びChothia番号付けの組合せによって規定される、実施形態266に記載の方法又は組合せ。

【1298】

270. ABM4は、 $\delta$ TCS1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態266に記載の方法又は組合せ。

【1299】

271. ABM4は、二次T細胞シグナル伝達分子に特異的に結合する、実施形態1～58のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

【1300】

272. ABM4は、非免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態271に記載の方法又は組合せ。

【1301】

273. ABM4は、クニツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、DARPin、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、cys-ノット、Fn3足場、オーボディ、Tn3、アフィマー、BD、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レパボディ、又はフィノマーである、実施形態272に記載の方法又は組合せ。

30

【1302】

274. ABM4は、免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態271に記載の方法又は組合せ。

【1303】

275. ABM4は、抗体、抗体フラグメント、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')<sub>2</sub>、単ドメイン抗体(SDAB)、VH若しくはVLドメイン、又はラクダ科VHHドメインである、実施形態274に記載の方法又は組合せ。

【1304】

276. ABM4は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態275に記載の方法又は組合せ。

40

【1305】

277. ABM4は、scFvである、実施形態275に記載の方法又は組合せ。

【1306】

278. ABM4は、Fabである、実施形態275に記載の方法又は組合せ。

【1307】

279. ABM4は、Fabヘテロ二量体である、実施形態278に記載の方法又は組合せ。

【1308】

280. 二次T細胞シグナル伝達分子は、受容体である、実施形態271～279のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

50

## 【1309】

281. 二次T細胞シグナル伝達分子は、リガンドである、実施形態271～279のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1310】

282. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD27、CD28、CD30、CD40L、CD150、CD160、CD226、CD244、BTLA、BTN3A1、B7-1、CTLA4、DR3、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、LAIR1、LIGHT、OX40、PD1、PDL1、PDL2、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、VISTA、CD70、又は4-1BBである、実施形態271～279のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

## 【1311】

283. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD27である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1312】

284. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD28である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1313】

285. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD30である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1314】

286. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD40Lである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

20

## 【1315】

287. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD150である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1316】

288. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD160である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1317】

289. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD226である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

30

## 【1318】

290. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD244である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1319】

291. 二次T細胞シグナル伝達分子は、BTLAである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1320】

292. 二次T細胞シグナル伝達分子は、BTN3A1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

40

## 【1321】

293. 二次T細胞シグナル伝達分子は、B7-1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1322】

294. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CTLA4である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1323】

295. 二次T細胞シグナル伝達分子は、DR3である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

## 【1324】

50

296. 二次T細胞シグナル伝達分子は、GITRである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1325】

297. 二次T細胞シグナル伝達分子は、HVEMである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1326】

298. 二次T細胞シグナル伝達分子は、ICOSである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1327】

299. 二次T細胞シグナル伝達分子は、LAG3である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1328】

300. 二次T細胞シグナル伝達分子は、LAIR1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1329】

301. 二次T細胞シグナル伝達分子は、LIGHTである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1330】

302. 二次T細胞シグナル伝達分子は、OX40である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1331】

303. 二次T細胞シグナル伝達分子は、PD1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1332】

304. 二次T細胞シグナル伝達分子は、PDL1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1333】

305. 二次T細胞シグナル伝達分子は、PDL2である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1334】

306. 二次T細胞シグナル伝達分子は、TIGITである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1335】

307. 二次T細胞シグナル伝達分子は、TIM1である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1336】

308. 二次T細胞シグナル伝達分子は、TIM2である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1337】

309. 二次T細胞シグナル伝達分子は、TIM3である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1338】

310. 二次T細胞シグナル伝達分子は、VISTAである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1339】

311. 二次T細胞シグナル伝達分子は、CD70である、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

【1340】

312. 二次T細胞シグナル伝達分子は、4-1BBである、実施形態282に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1341】

313. ABM4は、表24に記載される抗体のCDR配列を含む、実施形態282～312のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1342】

314. ABM4は、表24に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む、実施形態313に記載の方法又は組合せ。

## 【1343】

315. 第1のMBMは、ABM2を含み、及び／又は第2のMBMは、ABM5を含む、実施形態1～314のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1344】

316. 第1のMBMは、ABM2を含む、実施形態315に記載の方法又は組合せ。

## 【1345】

317. ABM2は、非免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態316に記載の方法又は組合せ。

## 【1346】

318. ABM2は、クニツツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、DARPin、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、cys-ノット、Fn3足場、オーボディ、Tn3、アフィマー、BD、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レパボディ、又はフィノマーである、実施形態317に記載の方法又は組合せ。

## 【1347】

319. ABM2は、免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態316に記載の方法又は組合せ。

## 【1348】

320. ABM2は、抗体、抗体フラグメント、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')<sub>2</sub>、単ドメイン抗体(SDAB)、VH若しくはVLドメイン、又はラクダ科VHHドメインである、実施形態319に記載の方法又は組合せ。

## 【1349】

321. ABM2は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態320に記載の方法又は組合せ。

## 【1350】

322. ABM2は、scFvである、実施形態321に記載の方法又は組合せ。

## 【1351】

323. ABM2は、Fabである、実施形態321に記載の方法又は組合せ。

## 【1352】

324. ABM2は、Fabヘテロ二量体である、実施形態323に記載の方法又は組合せ。

## 【1353】

325. 第2のMBMは、ABM5を含む、実施形態315～324のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1354】

326. ABM5は、非免疫グロブリン足場ベースのABMである、実施形態325に記載の方法又は組合せ。

## 【1355】

327. ABM5は、クニツツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、DARPin、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、cys-ノット、Fn3足場、オーボディ、Tn3、アフィマー、BD、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質

10

20

30

40

50

、レペボディ、又はフィノマーである、実施形態 3 2 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 5 6】

3 2 8 . A B M 5 は、免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 3 2 5 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 5 7】

3 2 9 . A B M 5 は、抗体、抗体フラグメント、s c F v、d s F v、F v、F a b、s c F a b、( F a b ' ) 2、単ドメイン抗体 ( S D A B )、V H 若しくは V L ドメイン、又はラクダ科 V H H ドメインである、実施形態 3 2 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 5 8】

3 3 0 . A B M 5 は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態 3 2 9 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 5 9】

3 3 1 . A B M 5 は、s c F v である、実施形態 3 3 0 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 0】

3 3 2 . A B M 5 は、F a b である、実施形態 3 3 0 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 1】

3 3 3 . A B M 5 は、F a b ヘテロ二量体である、実施形態 3 3 2 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 2】

3 3 4 . 第 1 の M B M は、A B M 2 を含み、第 2 の M B M は、A B M 5 を含む、実施形態 3 1 5 ~ 3 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 3】

3 3 5 . A B M 2 及び A B M 5 は、同じ T A A に特異的に結合する、実施形態 3 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 4】

3 3 6 . T A A は、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 1 2 3、B C M A、C D 3 3、C L L - 1、C D 1 3 8、C S 1、C D 3 8、C D 1 3 3、F L T 3、C D 5 2、E N P P 1、T N F R S F 1 3 C、T N F R S F 1 3 B、C X C R 4、P D - L 1、L Y 9、C D 2 0 0、F C G R 2 B、C D 2 1、C D 2 3、C D 2 4、C D 4 0 L、C D 7 2、C D 7 4、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 9 3、又は C D 9 9 である、実施形態 3 3 5 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 5】

3 3 7 . T A A は、C D 1 9 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 6】

3 3 8 . T A A は、C D 2 0 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 7】

3 3 9 . T A A は、C D 2 2 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 8】

3 4 0 . T A A は、C D 1 2 3 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 6 9】

3 4 1 . T A A は、B C M A である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 7 0】

3 4 2 . T A A は、C D 3 3 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 7 1】

3 4 3 . T A A は、C L L 1 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 7 2】

3 4 4 . T A A は、C D 1 3 8 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 7 3】

3 4 5 . T A A は、C S 1 である、実施形態 3 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【1 3 7 4】

10

20

30

40

50

346. TAAは、CD38である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1375】
347. TAAは、CD133である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1376】
348. TAAは、FLT3である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1377】
349. TAAは、CD52である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1378】
350. TAAは、ENPP1である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1379】 10
351. TAAは、TNFRSF13Cである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1380】
352. TAAは、TNFRSF13Bである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1381】
353. TAAは、CXCR4である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1382】
354. TAAは、PD-L1である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1383】 20
355. TAAは、LY9である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1384】
356. TAAは、CD200である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1385】
357. TAAは、FCGR2Bである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1386】
358. TAAは、CD21である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1387】
359. TAAは、CD23である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1388】 30
360. TAAは、CD24である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1389】
361. TAAは、CD40Lである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1390】
362. TAAは、CD72である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1391】
363. TAAは、CD74である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1392】
364. TAAは、CD79aである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1393】 40
365. TAAは、CD79bである、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1394】
366. TAAは、CD93である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1395】
367. TAAは、CD99である、実施形態336に記載の方法又は組合せ。  
 【1396】
368. TAAは、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、TnAg、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、LewisY、CD24、PDGFR- $\beta$ 、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP 50

2、EphA2、フコシルGM1、sLe<sup>x</sup>、GM3、TGS5、HMWMAA、オースチル-GD2、GD2、葉酸受容体 $\alpha$ 、葉酸受容体 $\beta$ 、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG (TMPRSS2 ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP11B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、IgF-I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、又はCD40Lである、実施形態335に記載の方法又は組合せ。

10

20

【1397】

369. TAAは、メソテリンである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1398】

370. TAAは、TSHRである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1399】

371. TAAは、CD171である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1400】

372. TAAは、CS-1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1401】

373. TAAは、GD3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

30

【1402】

374. TAAは、Tn Agである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1403】

375. TAAは、CD44v6である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1404】

376. TAAは、B7H3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1405】

377. TAAは、KITである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1406】

378. TAAは、IL-13Ra2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ

40

。

【1407】

379. TAAは、IL-11Raである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1408】

380. TAAは、PSCAである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1409】

381. TAAは、PRSS21である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1410】

382. TAAは、VEGFR2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

【1411】

50



383. TAAは、Lewis Yである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1412】
384. TAAは、PDGFR-βである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1413】
385. TAAは、SSEA-4である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1414】
386. TAAは、MUC1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1415】
387. TAAは、EGFRである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1416】
388. TAAは、NCAMである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1417】
389. TAAは、CAIXである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1418】
390. TAAは、LMP2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1419】
391. TAAは、EphA2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1420】
392. TAAは、フコシルGM1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1421】
393. TAAは、sLeである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1422】
394. TAAは、GM3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1423】
395. TAAは、TGS5である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1424】
396. TAAは、HMWMAAである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1425】
397. TAAは、 $\alpha$ -アセチル-GD2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1426】
398. TAAは、GD2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1427】
399. TAAは、葉酸受容体 $\alpha$ である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1428】
400. TAAは、葉酸受容体 $\beta$ である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1429】
401. TAAは、TEM1 / CD248である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1430】
402. TAAは、TEM7Rである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1431】
403. TAAは、CLDN6である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1432】
404. TAAは、GPCR5Dである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1433】
405. TAAは、CXORF61である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1434】
406. TAAは、CD97である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1435】

407. TAAは、CD179aである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1436】
408. TAAは、ALKである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1437】
409. TAAは、ポリシアル酸である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1438】
410. TAAは、PLAC1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1439】
411. TAAは、GloboHである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1440】 10
412. TAAは、NY-BR-1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1441】
413. TAAは、UPK2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1442】
414. TAAは、HAVCR1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1443】
415. TAAは、ADRB3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1444】
416. TAAは、PANX3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1445】 20
417. TAAは、GPR20である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1446】
418. TAAは、LY6Kである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1447】
419. TAAは、OR51E2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1448】
420. TAAは、TAARPである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1449】
421. TAAは、WT1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1450】 30
422. TAAは、ETV6-AMLである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
。 【1451】
423. TAAは、精子タンパク質17である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1452】
424. TAAは、XAGE1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1453】
425. TAAは、Tie 2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
【1454】 40
426. TAAは、MAD-CT-1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
。 【1455】
427. TAAは、MAD-CT-2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
。 【1456】
428. TAAは、Fos関連抗原1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
。 【1457】
429. TAAは、p53変異体である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。 50

- 【1458】  
430. TAAは、hTERTである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1459】  
431. TAAは、肉腫転座切断点である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1460】  
432. TAAは、ML-IAPである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1461】  
433. TAAは、ERG (TMPRSS2 ETS 融合遺伝子) である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1462】 10  
434. TAAは、NA17である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1463】  
435. TAAは、PAX3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1464】  
436. TAAは、アンドロゲン受容体である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1465】  
437. TAAは、サイクリンB1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1466】 20  
438. TAAは、MYCNである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1467】  
439. TAAは、Rhocである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1468】  
440. TAAは、CYP1B1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1469】  
441. TAAは、BORISである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1470】  
442. TAAは、SART3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1471】 30  
443. TAAは、PAX5である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1472】  
444. TAAは、OY-TES1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1473】  
445. TAAは、LCKである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1474】  
446. TAAは、AKAP-4である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1475】  
447. TAAは、SSX2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1476】 40  
448. TAAは、LAIR1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1477】  
449. TAAは、FCARである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1478】  
450. TAAは、LILRA2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1479】  
451. TAAは、CD300LFである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1480】  
452. TAAは、CLEC12Aである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1481】 50  
453. TAAは、BST2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

- 【1482】  
454. TAAは、EMR2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1483】  
455. TAAは、LY75である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1484】  
456. TAAは、GPC3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1485】  
457. TAAは、FCRL5である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1486】  
458. TAAは、IGLL1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。 10
- 【1487】  
459. TAAは、CD30である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1488】  
460. TAAは、ERBB2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1489】  
461. TAAは、ROR1である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1490】  
462. TAAは、TAAG72である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1491】  
463. TAAは、GD2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。 20
- 【1492】  
464. TAAは、gp100Tnである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1493】  
465. TAAは、FAPである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1494】  
466. TAAは、チロシナーゼである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1495】  
467. TAAは、EPCAMである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1496】  
468. TAAは、CEAである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。 30
- 【1497】  
469. TAAは、Ig f-I受容体である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。  
。
- 【1498】  
470. TAAは、EphB2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1499】  
471. TAAは、カドヘリン17である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1500】  
472. TAAは、CD32bである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1501】  
473. TAAは、EGFRvIIIである、実施形態368に記載の方法又は組合せ 40  
。
- 【1502】  
474. TAAは、GPNMBである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1503】  
475. TAAは、GPR64である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1504】  
476. TAAは、HER3である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。
- 【1505】  
477. TAAは、LRP6である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。 50

## 【1506】

478. TAAは、LYPD8である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

## 【1507】

479. TAAは、NKG2Dである、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

## 【1508】

480. TAAは、SLC34A2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

## 【1509】

481. TAAは、SLC39A6である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

## 【1510】

482. TAAは、SLITRK6である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

10

## 【1511】

483. TAAは、TACSTD2である、実施形態368に記載の方法又は組合せ。

## 【1512】

484. ABM2及びABM5は、同じTAA上の異なるエピトープに特異的に結合する、実施形態335～483のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1513】

485. 異なるエピトープは、重複しない、実施形態484に記載の方法又は組合せ。

## 【1514】

486. 第1のMBM及び第2のMBMは、同時にTAAに特異的に結合することができる、実施形態335～485のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

## 【1515】

487. TAAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTAAへの第2のMBMの結合を50%未満減少させる、実施形態335～486のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1516】

488. TAAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTAAへの第2のMBMの結合を40%未満減少させる、実施形態335～486のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1517】

489. TAAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTAAへの第2のMBMの結合を30%未満減少させる、実施形態335～486のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

## 【1518】

490. TAAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTAAへの第2のMBMの結合を20%未満減少させる、実施形態335～486のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1519】

491. TAAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTAAへの第2のMBMの結合を10%未満減少させる、実施形態335～486のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

## 【1520】

492. 競合アッセイは、ELISAアッセイ、Biacoreアッセイ、FACSアッセイである、実施形態487～491のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1521】

493. ABM2は、第1のMBM中に存在する場合、第1のTAA（「TAA 1」）に特異的に結合し、ABM5は、第2のMBM中に存在する場合、第2のTAA（「TAA 2」）に特異的に結合し、ABM2が、第1のMBM中に存在し、ABM5が、第2のMBM中に存在する場合、TAA 1及びTAA 2は、異なるTAAである、実施形態315～334のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1522】

50

494. TAA 1及びTAA 2は、CD19、CD20、CD22、CD123、BCMA、CD33、CLL-1、CD138、CS1、CD38、CD133、FLT3、CD52、ENPP1、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、CD24、CD40L、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD93、及びCD99から選択される、実施形態493に記載の方法又は組合せ。

【1523】

495. TAA 1は、CD19である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1524】

496. TAA 1は、CD20である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1525】

497. TAA 1は、CD22である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1526】

498. TAA 1は、CD123である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1527】

499. TAA 1は、BCMAである、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1528】

500. TAA 1は、CD33である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1529】

501. TAA 1は、CLL1である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1530】

502. TAA 1は、CD138である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1531】

503. TAA 1は、CS1である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1532】

504. TAA 1は、CD38である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1533】

505. TAA 1は、CD133である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1534】

506. TAA 1は、FLT3である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1535】

507. TAA 1は、CD52である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1536】

508. TAA 1は、ENPP1である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1537】

509. TAA 1は、TNFRSF13Cである、実施形態493又は494に記載

10

20

30

40

50

の方法又は組合せ。

【1538】

510. TAA 1は、CXC R4である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1539】

511. TAA 1は、PD-L1である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1540】

512. TAA 1は、LY9である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1541】

513. TAA 1は、CD200である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1542】

514. TAA 1は、FCGR2Bである、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1543】

515. TAA 1は、CD24である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1544】

516. TAA 1は、CD40Lである、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1545】

517. TAA 1は、CD72である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1546】

518. TAA 1は、CD74である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1547】

519. TAA 1は、CD79aである、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1548】

520. TAA 1は、CD93である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1549】

521. TAA 1は、CD99である、実施形態493又は494に記載の方法又は組合せ。

【1550】

522. TAA 2は、CD19である、TAA 1がCD19である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1551】

523. TAA 2は、CD20である、TAA 1がCD20である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1552】

524. TAA 2は、CD22である、TAA 1がCD22である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1553】

525. TAA 2は、CD123である、TAA 1がCD123である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1554】

10

20

30

40

50

526. TAA 2は、BCMAである、TAA 1がBCMAである実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1555】

527. TAA 2は、CD33である、TAA 1がCD33である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1556】

528. TAA 2は、CLL1である、TAA 1がCLL1である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1557】

529. TAA 2は、CD138である、TAA 1がCD138である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

【1558】

530. TAA 2は、CS1である、TAA 1がCS1である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1559】

531. TAA 2は、CD38である、TAA 1がCD38である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1560】

532. TAA 2は、CD133である、TAA 1がCD133である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

【1561】

533. TAA 2は、FLT3である、TAA 1がFLT3である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1562】

534. TAA 2は、CD52である、TAA 1がCD52である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1563】

535. TAA 2は、ENPP1である、TAA 1がENPP1である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1564】

536. TAA 2は、TNFRSF13Cである、TAA 1がTNFRSF13Cである実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【1565】

537. TAA 2は、CXCR4である、TAA 1がCXCR4である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1566】

538. TAA 2は、PD-L1である、TAA 1がPD-L1である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1567】

539. TAA 2は、LY9である、TAA 1がLY9である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

【1568】

540. TAA 2は、CD200である、TAA 1がCD200である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1569】

541. TAA 2は、FCGR2Bである、TAA 1がFCGR2Bである実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1570】

542. TAA 2は、CD24である、TAA 1がCD24である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

50



## 【1571】

543. TAA 2は、CD40Lである、TAA 1がCD40Lである実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1572】

544. TAA 2は、CD72である、TAA 1がCD72である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1573】

545. TAA 2は、CD74である、TAA 1がCD74である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1574】

546. TAA 2は、CD79aである、TAA 1がCD79aである実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1575】

547. TAA 2は、CD93である、TAA 1がCD93である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1576】

548. TAA 2は、CD99である、TAA 1がCD99である実施形態以外の実施形態493～521のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1577】

549. TAA 1及びTAA 2は、メソテリン、TSHR、CD171、CS-1、CLL-1、GD3、Tn Ag、FLT3、CD38、CD44v6、B7H3、KIT、IL-13Ra2、IL-11Ra、PSCA、PRSS21、VEGFR2、Lewis Y、CD24、PDGFR-β、SSEA-4、MUC1、EGFR、NCAM、CAIX、LMP2、EphA2、フコシルGM1、sLe、GM3、TGS5、HMWMAA、オアセチル-GD2、GD2、葉酸受容体α、葉酸受容体β、TEM1/CD248、TEM7R、CLDN6、GPRC5D、CXORF61、CD97、CD179a、ALK、ポリシアル酸、PLAC1、GloboH、NY-BR-1、UPK2、HAVCR1、ADRB3、PANX3、GPR20、LY6K、OR51E2、TAARP、WT1、ETV6-AML、精子タンパク質17、XAGE1、Tie 2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、Fos関連抗原1、p53変異体、hTERT、肉腫転座切断点、ML-IAP、ERG (TMPRSS2 ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、MYCN、RhoC、CYP1B1、BORIS、SART3、PAX5、OY-TES1、LCK、AKAP-4、SSX2、CD79a、CD79b、CD72、LAIR1、FCAR、LILRA2、CD300LF、CLEC12A、BST2、EMR2、LY75、GPC3、FCRL5、IGLL1、CD19、CD20、CD30、ERBB2、ROR1、TAAG72、CD22、GD2、BCMA、gp100Tn、FAP、チロシナーゼ、EPCAM、CEA、Ig f-I受容体、EphB2、カドヘリン17、CD32b、EGFRvIII、GPNMB、GPR64、HER3、LRP6、LYPD8、NKG2D、SLC34A2、SLC39A6、SLITRK6、TACSTD2、CD123、CD33、CD138、CS1、CD133、CD52、TNFRSF13C、TNFRSF13B、CXCR4、PD-L1、LY9、CD200、FCGR2B、CD21、CD23、及びCD40Lから選択される、実施形態493に記載の方法又は組合せ。

## 【1578】

550. TAA 1及びTAA 2は、同じ細胞上で発現される、実施形態493～549のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1579】

551. TAA 1及びTAA 2は、異なる細胞上で発現される、実施形態493～549のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1580】

10

20

30

40

50

552. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 1 7 A に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 5 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1581】

553. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 1 7 A に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 5 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

【1582】

554. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 1 7 A に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 5 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1583】

555. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 1 7 A に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 5 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

20

【1584】

556. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 7 A に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 5 8 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1585】

557. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 1 7 B に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 1 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

30

【1586】

558. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 1 7 B に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 1 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1587】

559. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 1 7 B に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 1 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

40

【1588】

560. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 1 7 B に記載される抗 C D 1 9 抗体 N E G 2 1 8 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 5 1 の

50

いずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1589】

561. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 17B に記載される抗 CD19 抗体 NEG218 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1590】

562. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される CD19-H1、CD19-H2A、及び CD19-H3 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR、並びに表 16 に記載される CD19-L1、CD19-L2、及び CD19-L3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR を含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

【1591】

563. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される VHA のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び表 16 に記載される VLA のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1592】

564. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される CD19-H1、CD19-H2B、及び CD19-H3 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR と、表 16 に記載される CD19-L1、CD19-L2、及び CD19-L3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

20

【1593】

565. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される VHB のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表 16 に記載される VLB のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1594】

566. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される CD19-H1、CD19-H2C、及び CD19-H3 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR と、表 16 に記載される CD19-L1、CD19-L2、及び CD19-L3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

30

【1595】

567. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される VHC のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表 16 に記載される VLB のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1596】

568. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される CD19-H1、CD19-H2D、及び CD19-H3 のアミノ酸配列を有する重鎖 CDR と、表 16 に記載される CD19-L1、CD19-L2、及び CD19-L3 のアミノ酸配列を有する軽鎖 CDR とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

40

【1597】

569. ABM2 及び／又は ABM5 が、CD19 に特異的に結合する場合、ABM2 又は ABM5 は、表 16 に記載される VHD のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表 16 に記載される VLB のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む、実施形態 315～551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1598】

50

５７０．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＶＨＥのアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と、表１６に記載されるＶＬＥのアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１５９９】

５７１．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６００】

５７２．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ２のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０１】

５７３．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ３のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０２】

５７４．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ４のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０３】

５７５．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ５のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０４】

５７６．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ６のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０５】

５７７．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ７のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０６】

５７８．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ８のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０７】

５７９．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ９のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０８】

５８０．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１０のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６０９】

５８１．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２又はＡＢＭ５は、表１６に記載されるＣＤ１９－ｓｃＦｖ１１のアミノ酸配列を含むｓｃＦｖを含む、実施形態３１５～５５１のいずれか１つに記載の方法又は組合せ。

【１６１０】

５８２．ＡＢＭ２及び／又はＡＢＭ５が、ＣＤ１９に特異的に結合する場合、ＡＢＭ２

10

20

30

40

50

又は A B M 5 は、表 1 6 に記載される C D 1 9 - s c F v 1 2 のアミノ酸配列を含む s c F v を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 1】

5 8 3 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 6 に記載される C D 1 9 - s c F v 1 3 のアミノ酸配列を含む s c F v を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 2】

5 8 4 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 6 に記載される C D 1 9 - s c F v 1 4 のアミノ酸配列を含む s c F v を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 3】

5 8 5 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 6 に記載される C D 1 9 - s c F v 1 5 のアミノ酸配列を含む s c F v を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 4】

5 8 6 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 1 9 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 6 に記載される C D 1 9 - s c F v 1 6 のアミノ酸配列を含む s c F v を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 5】

5 8 7 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 5 A - 1、表 1 5 B - 1、表 1 5 C - 1、表 1 5 D - 1、表 1 5 E - 1、表 1 5 F - 1、表 1 5 G - 1、表 1 5 H - 1、表 1 5 I - 1、表 1 5 J - 1、表 1 5 K - 1 ( a )、表 1 5 K - 1 ( b )、表 1 5 L - 1、表 1 5 M - 1、表 1 5 N - 1 ( a )、又は表 1 5 N - 1 ( b ) に記載される C D R - L 1、C D R - L 2 及び C D R - L 3 配列、並びにそれぞれ表 1 5 A - 2、表 1 5 B - 2、表 1 5 C - 2、表 1 5 D - 2、表 1 5 E - 2、表 1 5 F - 2、表 1 5 G - 2、表 1 5 H - 2、表 1 5 I - 2、表 1 5 J - 2、表 1 5 K - 2、表 1 5 K - 2、表 1 5 L - 2、表 1 5 M - 2、表 1 5 N - 2、又は表 1 5 N - 2 に記載される対応する C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 6】

5 8 8 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 5 A - 1、表 1 5 B - 1、表 1 5 C - 1、表 1 5 D - 1、表 1 5 E - 1、表 1 5 F - 1、表 1 5 G - 1、表 1 5 H - 1、表 1 5 I - 1、表 1 5 J - 1、表 1 5 K - 1 ( a )、表 1 5 L - 1、表 1 5 M - 1、又は表 1 5 N - 1 ( a ) に記載される C D R - L 1、C D R - L 2 及び C D R - L 3 配列、並びにそれぞれ表 1 5 A - 2、表 1 5 B - 2、表 1 5 C - 2、表 1 5 D - 2、表 1 5 E - 2、表 1 5 F - 2、表 1 5 G - 2、表 1 5 H - 2、表 1 5 I - 2、表 1 5 J - 2、表 1 5 K - 2、表 1 5 L - 2、表 1 5 M - 2、又は表 1 5 N - 2 に記載される対応する C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む、実施形態 5 8 7 に記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 7】

5 8 9 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 5 A - 1 に記載される C D R - L 1、C D R - L 2 及び C D R - L 3 配列並びに表 1 5 A - 2 に記載される対応する C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む、実施形態 5 8 7 又は実施形態 5 8 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 8】

5 9 0 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 5 B - 1 に記載される C D R - L 1、C D R - L 2 及び C D R - L 3 配列並びに表 1 5 B - 2 に記載される対応する C D R - H 1、C D R - H 2 及び C D R - H 3 配列を含む、実施形態 5 8 7 又は実施形態 5 8 8 に記載の方法又は組合せ。

【1 6 1 9】

10

20

30

40

50

591. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15C-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15C-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1620】

592. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15D-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15D-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1621】

593. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15E-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15E-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1622】

594. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15F-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15F-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1623】

595. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15G-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15G-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1624】

596. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15H-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15H-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1625】

597. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15I-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15I-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1626】

598. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15J-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15J-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1627】

599. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15K-1(a)に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15K-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1628】

600. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15K-1(b)に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15K-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1629】

10

20

30

40

50

601. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15L-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15L-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1630】

602. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15M-1に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15M-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1631】

603. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15N-1(a)に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15N-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1632】

604. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表15N-1(b)に記載されるCDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3配列並びに表15N-2に記載される対応するCDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1633】

605. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C1のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1634】

606. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C2のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1635】

607. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C3のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1636】

608. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C4のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1637】

609. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C5のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1638】

610. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C6のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1639】

611. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C7のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1640】

612. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C8のものである、実施形態589に記載の方法又は

10

20

30

40

50

組合せ。

【1641】

613. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C9のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1642】

614. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C10のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1643】

615. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C11のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1644】

616. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C12のものである、実施形態589に記載の方法又は組合せ。

【1645】

617. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C13のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1646】

618. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C14のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1647】

619. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C15のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1648】

620. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C16のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1649】

621. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C17のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1650】

622. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C18のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1651】

623. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C19のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1652】

624. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C20のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1653】

10

20

30

40

50



625. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C21のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1654】

626. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C22のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1655】

627. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C23のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1656】

628. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C24のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1657】

629. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C25のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1658】

630. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C26のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1659】

631. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C27のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1660】

632. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、BCMA C28のものである、実施形態590に記載の方法又は組合せ。

【1661】

633. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、AB1のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1662】

634. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、AB2のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1663】

635. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、R1F2のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1664】

636. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF03のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1665】

637. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF04のものである、実施形態591～596のいずれか

10

20

30

40

50

1つに記載の方法又は組合せ。

【1666】

638. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF05のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1667】

639. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF06のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1668】

640. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF07のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1669】

641. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF08のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1670】

642. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF09のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1671】

643. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF12のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1672】

644. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF13のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1673】

645. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF14のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1674】

646. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF15のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1675】

647. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF16のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1676】

648. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF17のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1677】

649. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF18のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1678】

10

20

30

40

50

650. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF19のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1679】

651. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PALF20のものである、実施形態591～596のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1680】

652. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、AB3のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

【1681】

653. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、PI-61のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1682】

654. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-22のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1683】

655. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-88のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

【1684】

656. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-36のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1685】

657. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-34のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【1686】

658. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-68のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1687】

659. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-18のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1688】

660. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-47のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

【1689】

661. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-20のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1690】

662. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H2/L2-80のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

50

れか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1691】

663. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H2 / L2-83 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1692】

664. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-1 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1693】

665. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-2 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1694】

666. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-3 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1695】

667. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-4 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1696】

668. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-5 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1697】

669. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-6 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1698】

670. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-7 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1699】

671. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-8 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1700】

672. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-9 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1701】

673. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-10 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1702】

674. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2 及び CDR-H3 配列は、H3-11 のものである、実施形態 597 ~ 604 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1703】

10

20

30

40

50

675. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H3-12のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1704】

676. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H3-13のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1705】

677. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H3-14のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1706】

678. CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3配列は、H3-15のものである、実施形態597～604のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1707】

679. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表150-1に記載される軽鎖可変配列及び表150-2に記載される対応する重鎖可変配列を含む、実施形態587又は実施形態588に記載の方法又は組合せ。

【1708】

680. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、AB1のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1709】

681. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、AB2のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1710】

682. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、AB3のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1711】

683. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、R1F2のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1712】

684. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF03のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1713】

685. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF04のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1714】

686. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF05のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1715】

687. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF06のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1716】

688. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF07のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1717】

689. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、PALF08のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1718】

690. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 09のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1719】

691. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 12のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1720】

692. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 13のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1721】

693. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 14のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1722】

694. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 15のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1723】

695. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 16のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1724】

696. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 17のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1725】

697. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 18のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1726】

698. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 19のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1727】

699. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P A L F 20のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1728】

700. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、P I - 61のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1729】

701. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 88のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1730】

702. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 36のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1731】

703. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 34のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1732】

704. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 68のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1733】

705. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 18のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

## 【1734】

706. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H 2 / L 2 - 47のものである、

10

20

30

40

50

実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1735】

707. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H2 / L2 - 20 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1736】

708. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H2 / L2 - 80 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1737】

709. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H2 / L2 - 83 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1738】

710. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 1 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1739】

711. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 2 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1740】

712. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 3 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1741】

713. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 4 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1742】

714. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 5 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1743】

715. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 6 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1744】

716. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 7 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1745】

717. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 8 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1746】

718. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 9 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1747】

719. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 10 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1748】

720. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 11 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1749】

721. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 12 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1750】

722. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3 - 13 のものである、実施形態 679 に記載の方法又は組合せ。

【1751】

10

20

30

40

50

723. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3-14のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1752】

724. 軽鎖可変配列及び対応する重鎖可変配列は、H3-15のものである、実施形態679に記載の方法又は組合せ。

【1753】

725. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、BCMA-1～BMCA-40の1つのCDR配列を含む、実施形態1～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1754】

726. CDR配列は、BCMA-1のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1755】

727. CDR配列は、BCMA-2のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1756】

728. CDR配列は、BCMA-3のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1757】

729. CDR配列は、BCMA-4のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1758】

730. CDR配列は、BCMA-5のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1759】

731. CDR配列は、BCMA-6のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1760】

732. CDR配列は、BCMA-7のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1761】

733. CDR配列は、BCMA-8のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1762】

734. CDR配列は、BCMA-9のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1763】

735. CDR配列は、BCMA-10のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1764】

736. CDR配列は、BCMA-11のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1765】

737. CDR配列は、BCMA-12のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1766】

738. CDR配列は、BCMA-13のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1767】

739. CDR配列は、BCMA-14のCDR配列である、実施形態725に記載の

10

20

30

40

50



方法又は組合せ。

【1768】

740. CDR配列は、BCMA-15のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1769】

741. CDR配列は、BCMA-16のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1770】

742. CDR配列は、BCMA-17のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1771】

743. CDR配列は、BCMA-18のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1772】

744. CDR配列は、BCMA-19のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1773】

745. CDR配列は、BCMA-20のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1774】

746. CDR配列は、BCMA-21のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1775】

747. CDR配列は、BCMA-22のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1776】

748. CDR配列は、BCMA-23のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1777】

749. CDR配列は、BCMA-24のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1778】

750. CDR配列は、BCMA-25のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1779】

751. CDR配列は、BCMA-26のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1780】

752. CDR配列は、BCMA-27のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1781】

753. CDR配列は、BCMA-28のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1782】

754. CDR配列は、BCMA-29のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1783】

755. CDR配列は、BCMA-30のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1784】

10

20

30

40

50

756. CDR配列は、BCMA-31のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1785】

757. CDR配列は、BCMA-32のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1786】

758. CDR配列は、BCMA-33のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1787】

759. CDR配列は、BCMA-34のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1788】

760. CDR配列は、BCMA-35のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1789】

761. CDR配列は、BCMA-36のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1790】

762. CDR配列は、BCMA-37のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1791】

763. CDR配列は、BCMA-38のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1792】

764. CDR配列は、BCMA-39のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1793】

765. CDR配列は、BCMA-40のCDR配列である、実施形態725に記載の方法又は組合せ。

【1794】

766. CDRは、表14B及び表14Eに記載されるKabata番号付けによって規定される、実施形態725～765のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1795】

767. CDRは、表14C及び表14Fに記載されるChothia番号付けによって規定される、実施形態725～765のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1796】

768. CDRは、表14D及び表14Gに記載されるKabata及びChothia番号付けの組合せによって規定される、実施形態725～765のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1797】

769. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-1の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1798】

770. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-2の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1799】

771. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-3の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実

10

20

30

40

50

施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 0】

7 7 2 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 4 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 1】

7 7 3 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 5 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 2】

7 7 4 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 6 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 3】

7 7 5 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 7 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 4】

7 7 6 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 8 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 5】

7 7 7 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 9 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 6】

7 7 8 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 0 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 7】

7 7 9 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 8】

7 8 0 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 2 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 0 9】

7 8 1 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 3 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 1 0】

7 8 2 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 4 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 1 1】

7 8 3 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 1 5 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 1 2】

10

20

30

40

50

784. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-16の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1813】

785. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-17の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1814】

786. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-18の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

【1815】

787. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-19の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1816】

788. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-20の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1817】

789. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-21の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

【1818】

790. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-22の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1819】

791. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-23の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【1820】

792. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-24の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1821】

793. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-25の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1822】

794. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-26の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

【1823】

795. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-27の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態315～586のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1824】

796. ABM2及び／又はABM5が、BCMAに特異的に結合する場合、ABM2又はABM5は、表14Aに記載されるBCMA-28の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、

50

実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 2 5】

7 9 7. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 2 9 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 2 6】

7 9 8. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 0 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 2 7】

7 9 9. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 1 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 2 8】

8 0 0. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 2 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 2 9】

8 0 1. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 3 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 0】

8 0 2. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 4 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 1】

8 0 3. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 5 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 2】

8 0 4. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 6 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 3】

8 0 5. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 7 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 4】

8 0 6. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 8 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 5】

8 0 7. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 3 9 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 6】

8 0 8. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、B C M A に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 4 A に記載される B C M A - 4 0 の重鎖及び軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ～ 5 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 3 7】

10

20

30

40

50

809. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 0 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 1 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1838】

810. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 0 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 1 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1839】

811. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 0 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 1 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1840】

812. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 0 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 1 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1841】

813. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 0 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1842】

814. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 1 9 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1843】

815. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 1 9 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1844】

816. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 1 9 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1845】

817. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 1 9 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1846】

818. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 1 9 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1847】

819. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ m 9 7 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1848】

820. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ m 9 7 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

## 【1849】

821. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ m 9 7 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1850】

822. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ m 9 7 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

20

## 【1851】

823. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 19 に記載される C D 2 2 \_ m 9 7 1 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1852】

824. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ 6 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

30

## 【1853】

825. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ 6 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1854】

826. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ 6 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

40

## 【1855】

827. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 19 に記載される C D 2 2 \_ 6 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【1856】

828. A B M 2 及び／又は A B M 5 が、C D 2 2 に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 19 に記載される C D 2 2 \_ 6 5 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含

50

む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 5 7】

8 2 9 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ S S 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 5 8】

8 3 0 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ S S 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

【1 8 5 9】

8 3 1 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ S S 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 6 0】

8 3 2 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ S S 1 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

20

【1 8 6 1】

8 3 3 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、表 2 0 に記載される M S L N \_ S S 1 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 6 2】

8 3 4 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ M 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

30

【1 8 6 3】

8 3 5 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、C h o t h i a によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ M 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 6 4】

8 3 6 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、I M G T によって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ M 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

40

【1 8 6 5】

8 3 7 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2 又は A B M 5 は、K a b a t 及び C h o t h i a の組合せによって規定され、表 2 0 に記載される M S L N \_ M 5 の C D R - H 1、C D R - H 2、C D R - H 3、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む、実施形態 3 1 5 ~ 5 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1 8 6 6】

8 3 8 . A B M 2 及び／又は A B M 5 が、M S L N に特異的に結合する場合、A B M 2

50



又は A B M 5 は、表 20 に記載される M S L N \_\_ M 5 の重鎖及び／又は軽鎖可変配列を含む、実施形態 315 ～ 551 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1867】

839. 第 1 の M B M は、A B M 3 を含み、及び／又は第 2 の M B M は、A B M 6 を含む、実施形態 1 ～ 838 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1868】

840. 第 1 の M B M は、A B M 3 を含む、実施形態 839 に記載の方法又は組合せ。

【1869】

841. A B M 3 は、非免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 840 に記載の方法又は組合せ。

【1870】

842. A B M 3 は、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、D A R P i n、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、c y s－ノット、F n 3 足場、オーボディ、T n 3、アフィマー、B D、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ又はフィノマーである、実施形態 841 に記載の方法又は組合せ。

【1871】

843. A B M 3 は、免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 840 に記載の方法又は組合せ。

【1872】

844. A B M 3 は、抗体、抗体フラグメント、s c F v、d s F v、F v、F a b、s c F a b、( F a b ' ) 2、単ドメイン抗体 ( S D A B )、V H 若しくは V L ドメイン、又はラクダ科 V H H ドメインである、実施形態 843 に記載の方法又は組合せ。

【1873】

845. A B M 3 は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態 844 に記載の方法又は組合せ。

【1874】

846. A B M 3 は、s c F v である、実施形態 844 に記載の方法又は組合せ。

【1875】

847. A B M 3 は、F a b である、実施形態 844 に記載の方法又は組合せ。

【1876】

848. A B M 3 は、F a b ヘテロ二量体である、実施形態 847 に記載の方法又は組合せ。

【1877】

849. 第 2 の M B M は、A B M 6 を含む、実施形態 839 ～ 848 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1878】

850. A B M 6 は、非免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 849 に記載の方法又は組合せ。

【1879】

851. A B M 6 は、クニッツドメイン、アドネキシン、アフィボディ、D A R P i n、アビマー、アンチカリン、リポカリン、センチリン、バーサボディ、ノッチン、アドネクチン、プロネクチン、アフィチン／ナノフィチン、アフィリン、アトリマー／テトラネクチン、二環式ペプチド、c y s－ノット、F n 3 足場、オーボディ、T n 3、アフィマー、B D、アドヒロン、デュオカリン、アルファボディ、アルマジロリピートタンパク質、レペボディ、又はフィノマーである、実施形態 850 に記載の方法又は組合せ。

【1880】

852. A B M 6 は、免疫グロブリン足場ベースの A B M である、実施形態 849 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1881】

853. ABM6は、抗体、抗体フラグメント、scFv、dsFv、Fv、Fab、scFab、(Fab')<sub>2</sub>、単ドメイン抗体(SDAB)、VH若しくはVLドメイン、又はラクダ科VHHドメインである、実施形態852に記載の方法又は組合せ。

## 【1882】

854. ABM6は、抗体又はその抗原結合ドメインである、実施形態853に記載の方法又は組合せ。

## 【1883】

855. ABM6は、scFvである、実施形態854に記載の方法又は組合せ。

## 【1884】

856. ABM6は、Fabである、実施形態854に記載の方法又は組合せ。

## 【1885】

857. ABM6は、Fabヘテロ二量体である、実施形態856に記載の方法又は組合せ。

## 【1886】

858. 第1のMBMは、ABM3を含み、第2のMBMは、ABM6を含む、実施形態839～857のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1887】

859. ABM3及びABM6は、同じTMEAに特異的に結合する、実施形態858に記載の方法又は組合せ。

## 【1888】

860. TMEAは、APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、 $\alpha v \beta 3$ 、又は $\alpha 5 \beta 1$ である、実施形態859に記載の方法又は組合せ。

## 【1889】

861. TMEAは、APRILである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1890】

862. TMEAは、FAPである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1891】

863. TMEAは、BAFFである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1892】

864. TMEAは、IL-1Rである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1893】

865. TMEAは、VEGF-Aである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1894】

866. TMEAは、VEGFRである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1895】

867. TMEAは、CSF1Rである、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1896】

868. TMEAは、 $\alpha v \beta 3$ である、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1897】

869. TMEAは、 $\alpha 5 \beta 1$ である、実施形態860に記載の方法又は組合せ。

## 【1898】

870. ABM3及びABM6は、同じTMEA上の異なるエピトープに特異的に結合する、実施形態859～869のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1899】

871. 異なるエピトープは、重複しない、実施形態870に記載の方法又は組合せ。

## 【1900】

872. 第1のMBM及び第2のMBMは、同時にTMEAに特異的に結合することができる、実施形態859～871のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1901】

873. TMEAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTMEAへの第2のMBMの結合を50%未満減少させる、実施形態859～872のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1902】

874. TMEAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTMEAへの第2のMBMの結合を40%未満減少させる、実施形態859～872のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1903】

875. TMEAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTMEAへの第2のMBMの結合を30%未満減少させる、実施形態859～872のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

## 【1904】

876. TMEAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTMEAへの第2のMBMの結合を20%未満減少させる、実施形態859～872のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1905】

877. TMEAへの第1のMBMの結合は、競合アッセイにおいてTMEAへの第2のMBMの結合を10%未満減少させる、実施形態859～872のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

## 【1906】

878. 競合アッセイは、ELISAアッセイ、Biacoreアッセイ、FACSアッセイである、実施形態873～877のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1907】

879. ABM3は、第1のMBM中に存在する場合、第1のTMEA（「TMEA 1」）に特異的に結合し、ABM6は、第2のMBM中に存在する場合、第2のTMEA（「TMEA 2」）に特異的に結合し、ABM3が、第1のMBM中に存在し、ABM6が、第2のMBM中に存在する場合、TMEA 1及びTMEA 2は、異なるTMEAである、実施形態839～858のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【1908】

880. TMEA 1及びTMEA 2は、APRIL、FAP、BAFF、IL-1R、VEGF-A、VEGFR、CSF1R、 $\alpha v \beta 3$ 、及び $\alpha 5 \beta 1$ から選択される、実施形態879に記載の方法又は組合せ。

30

## 【1909】

881. TMEA 1は、APRILである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

## 【1910】

882. TMEA 1は、FAPである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

## 【1911】

883. TMEA 1は、BAFFである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

40

## 【1912】

884. TMEA 1は、IL-1Rである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

## 【1913】

885. TMEA 1は、VEGF-Aである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

## 【1914】

886. TMEA 1は、VEGFRである、実施形態879又は880に記載の方法

50

又は組合せ。

【1915】

887. TMEA 1は、CSF1Rである、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

【1916】

888. TMEA 1は、 $\alpha v \beta 3$ である、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

【1917】

889. TMEA 1は、 $\alpha 5 \beta 1$ である、実施形態879又は880に記載の方法又は組合せ。

【1918】

890. TMEA 2は、APRILである、TMEA 1がAPRILである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1919】

891. TMEA 2は、FAPである、TMEA 1がFAPである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1920】

892. TMEA 2は、BAFFである、TMEA 1がBAFFである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1921】

893. TMEA 2は、IL-1Rである、TMEA 1がIL-1Rである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1922】

894. TMEA 2は、VEGF-Aである、TMEA 1がVEGF-Aである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1923】

895. TMEA 2は、VEGFRである、TMEA 1がVEGFRである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1924】

896. TMEA 2は、CSF1Rである、TMEA 1がCSF1Rである実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1925】

897. TMEA 2は、 $\alpha v \beta 3$ である、TMEA 1が $\alpha v \beta 3$ である実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1926】

898. TMEA 2は、 $\alpha 5 \beta 1$ である、TMEA 1が $\alpha 5 \beta 1$ である実施形態以外の実施形態879～889のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1927】

899. TMEA 1及びTMEA 2は、同じ細胞上で発現される、実施形態879～898のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1928】

900. TMEA 1及びTMEA 2は、異なる細胞上で発現される、実施形態879～898のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1929】

901. ABM5及び／又はAMB6は、存在する場合、互いに独立して、表21に記載される抗体のCDR配列を含む、実施形態839～900のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1930】

902. ABM5及び／又はABM6は、存在する場合、互いに独立して、表21に記載される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む、実施形態901に記載の方法又は組合

10

20

30

40

50

せ。

【1931】

903. 組み合わせた第1のMBM及び第2のMBMは、第1のMBM単独及び第2のMBM単独と比較して、インビトロリダイレクトT細胞細胞傷害性アッセイにおいてT細胞媒介アポトーシスの相加的な量を示す、実施形態1～902のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1932】

904. 組み合わせた第1のMBM及び第2のMBMは、第1のMBM単独及び第2のMBM単独と比較して、インビトロサイトカイン放出アッセイにおいてサイトカイン放出の相加的な量を示す、実施形態1～903のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

【1933】

905. 組み合わせた第1のMBM及び第2のMBMは、第1のMBM単独及び第2のMBM単独と比較して、インビトロT細胞増殖アッセイにおいてT細胞増殖の相加的な量を示す、実施形態1～904のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1934】

906. 組み合わせた第1のMBM及び第2のMBMは、第1のMBM単独及び第2のMBM単独と比較して、インビトロT細胞活性化アッセイにおいてT細胞活性化の増加した量を示す、実施形態1～905のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1935】

907. ABM2が存在する場合、ABM2が特異的に結合するTAAは、増殖性疾患又は自己免疫疾患において上方制御される、実施形態1～906のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

【1936】

908. ABM5が存在する場合、ABM5が特異的に結合するTAAは、増殖性疾患又は自己免疫疾患において上方制御される、実施形態1～907のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1937】

909. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、一緒にFcヘテロ二量体を形成する第1の変異体Fc領域及び第2の変異体Fc領域を含む、実施形態1～908のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【1938】

910. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換S364K／E357Q：L368D／K370Sを含む、実施形態909に記載の方法又は組合せ。

【1939】

911. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換L368D／K370S：S364Kを含む、実施形態909に記載の方法又は組合せ。

【1940】

912. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換L368E／K370S：S364Kを含む、実施形態909に記載の方法又は組合せ。

【1941】

913. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換T411T／E360E／Q362E：D401Kを含む、実施形態909に記載の方法又は組合せ。

40

【1942】

914. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換L368D 370S：S364／E357Lを含む、実施形態909に記載のBCMA結合分子。

【1943】

915. 第1及び第2の変異体Fc領域は、アミノ酸置換370S：S364K／E357Qを含む、実施形態909に記載の方法又は組合せ。

【1944】

916. 第1及び第2の変異体Fc領域は、国際公開第2014／110601号パン

50

フレットの図 4（表 3 中で再現される）に列挙される立体変異体のいずれか 1 つのアミノ酸置換を含む、実施形態 909 に記載の方法又は組合せ。

【1945】

917. 第 1 及び第 2 の変異体 F c 領域は、国際公開第 2014 / 110601 号パンフレットの図 5（表 3 中で再現される）に列挙される変異体のいずれかのアミノ酸置換を含む、実施形態 909 に記載の方法又は組合せ。

【1946】

918. 第 1 及び第 2 の変異体 F c 領域は、国際公開第 2014 / 110601 号パンフレットの図 6（表 3 中で再現される）に列挙される変異体のいずれかのアミノ酸置換を含む、実施形態 909 に記載の方法又は組合せ。

【1947】

919. F c 領域の少なくとも 1 つは、除去変異修飾を含む、実施形態 909 ~ 918 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【1948】

920. 除去変異修飾は、表 2 から選択される、実施形態 919 に記載の方法又は組合せ。

【1949】

921. 除去変異修飾は、G236Rを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1950】

922. 除去変異修飾は、S239Gを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1951】

923. 除去変異修飾は、S239Kを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1952】

924. 除去変異修飾は、S239Qを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1953】

925. 除去変異修飾は、S239Rを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1954】

926. 除去変異修飾は、V266Dを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1955】

927. 除去変異修飾は、S267Kを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1956】

928. 除去変異修飾は、S267Rを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1957】

929. 除去変異修飾は、H268Kを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1958】

930. 除去変異修飾は、E269Rを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1959】

931. 除去変異修飾は、299Rを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

【1960】

932. 除去変異修飾は、299Kを含む、実施形態 920 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【1961】

933. 除去変異修飾は、K322Aを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1962】

934. 除去変異修飾は、A327Gを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1963】

935. 除去変異修飾は、A327Lを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1964】

936. 除去変異修飾は、A327Nを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1965】

937. 除去変異修飾は、A327Qを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1966】

938. 除去変異修飾は、L328Eを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1967】

939. 除去変異修飾は、L328Rを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1968】

940. 除去変異修飾は、P329Aを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1969】

941. 除去変異修飾は、P329Hを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1970】

942. 除去変異修飾は、P329Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1971】

943. 除去変異修飾は、A330Lを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1972】

944. 除去変異修飾は、A330S／P331Sを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1973】

945. 除去変異修飾は、I332Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1974】

946. 除去変異修飾は、I332Rを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1975】

947. 除去変異修飾は、V266D／A327Qを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1976】

948. 除去変異修飾は、V266D／P329Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

## 【1977】

949. 除去変異修飾は、G236R／L328Rを含む、実施形態920に記載の方

10

20

30

40

50

法又は組合せ。

【1978】

950. 除去変異修飾は、E233P／L234V／L235A／G236del／S239Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

【1979】

951. 除去変異修飾は、E233P／L234V／L235A／G236del／S267Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

【1980】

952. 除去変異修飾は、E233P／L234V／L235A／G236del／S239K／A327Gを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

10

【1981】

953. 除去変異修飾は、E233P／L234V／L235A／G236del／S267K／A327Gを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

【1982】

954. 除去変異修飾は、E233P／L234V／L235A／G236delを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

【1983】

955. 除去変異修飾は、S239K／S267Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

【1984】

956. 除去変異修飾は、267K／P329Kを含む、実施形態920に記載の方法又は組合せ。

20

【1985】

957. 除去変異修飾を含むFc領域は、ABM1に作動可能に連結される、実施形態919～956のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1986】

958. 除去変異修飾を含むFc領域は、ABM2に作動可能に連結される、実施形態919～956のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1987】

959. 除去変異修飾を含むFc領域は、ABM4に作動可能に連結される、実施形態919～956のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【1988】

960. 除去変異修飾を含むFc領域は、ABM5に作動可能に連結される、実施形態919～956のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1989】

961. 両方の変異Fc領域は、除去変異修飾を含む、実施形態919～956のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【1990】

962. Fc領域の少なくとも1つは、pI変異体置換をさらに含む、実施形態909～961のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

【1991】

963. pI変異体置換は、表3から選択される、実施形態962に記載の方法又は組合せ。

【1992】

964. pI変異体置換は、pI\_\_ISO(－)中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1993】

965. pI変異体置換は、pI\_\_(－)\_\_isosteric\_\_A中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1994】

50



966. pI変異体置換は、pI\_\_(-)\_\_isosteric\_\_B中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1995】

967. pI変異体置換は、pI\_\_ISO(+RR)中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1996】

968. pI変異体置換は、pI\_\_ISO(+)中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1997】

969. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_A中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1998】

970. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_B中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【1999】

971. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_E269Q/E272Q中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【2000】

972. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_E269Q/E283Q中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【2001】

973. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_E2720/E283Q中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【2002】

974. pI変異体置換は、pI\_\_(+)\_\_isosteric\_\_E269Q中に存在する置換を含む、実施形態963に記載の方法又は組合せ。

【2003】

975. 第1及び／又は第2のFc領域は、434A、434S、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、436I又はV/434S、436V/428L、252Y、252Y/254T/256E、259I/308F/428L、236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、236R、328R、236R/328R、236N/267E、243L、298A及び299Tから選択される1つ以上のアミノ酸置換をさらに含む、実施形態909～974のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2004】

976. 第1及び／又は第2のFc領域は、アミノ酸置換434A、434S又は434Vをさらに含む、実施形態909～974のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2005】

977. 第1及び／又は第2のFc領域は、アミノ酸置換428Lをさらに含む、実施形態976に記載の方法又は組合せ。

【2006】

978. 第1及び／又は第2のFc領域は、アミノ酸置換308Fをさらに含む、実施形態976～977のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2007】

979. 第1及び／又は第2のFc領域は、アミノ酸置換259Iをさらに含む、実施形態976～978のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2008】

980. 第1及び／又は第2のFc領域は、アミノ酸置換436Iをさらに含む、実施

10

20

30

40

50

形態 976～979 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2009】

981. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 252 Y をさらに含む、実施形態 976～980 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2010】

982. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 254 T をさらに含む、実施形態 976～981 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2011】

983. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 256 E をさらに含む、実施形態 976～982 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2012】

984. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 239 D 又は 239 E をさらに含む、実施形態 976～983 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2013】

985. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 332 E 又は 332 D をさらに含む、実施形態 976～984 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2014】

986. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 267 D 又は 267 E をさらに含む、実施形態 976～985 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2015】

987. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 330 L をさらに含む、実施形態 976～986 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2016】

988. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 236 R 又は 236 N をさらに含む、実施形態 976～987 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2017】

989. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 328 R をさらに含む、実施形態 976～988 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2018】

990. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 243 L をさらに含む、実施形態 976～989 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2019】

991. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 298 A をさらに含む、実施形態 976～990 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2020】

992. 第 1 及び／又は第 2 の F c 領域は、アミノ酸置換 299 T をさらに含む、実施形態 976～991 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2021】

993. (a) 第 1 及び第 2 の変異体 F c 領域は、アミノ酸置換 S364 K／E357 Q：L368 D／K370 S を含む；

(b) 第 1 及び／又は第 2 の変異体 F c 領域は、除去変異修飾 E233 P／L234 V／L235 A／G236 del／S267 K を含む、

(c) 第 1 及び／又は第 2 の変異体 F c 領域は、pI 変異体置換 N208 D／Q295 E／N384 D／Q418 E／N421 D (pI \_\_ (－) \_\_ isosteric \_\_ A) を含む、実施形態 909 に記載の方法又は組合せ。

【2022】

994. 第 1 の変異体 F c 領域は、除去変異修飾 E233 P／L234 V／L235 A／G236 del／S267 K を含む、実施形態 993 に記載の方法又は組合せ。

【2023】

995. 第 2 の変異体 F c 領域は、除去変異修飾 E233 P／L234 V／L235 A

10

20

30

40

50

／G 2 3 6 d e l／S 2 6 7 Kを含む、実施形態 9 9 3～9 9 4のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

【2 0 2 4】

9 9 6．第 1の変異体 F c 領域は、p I 変異体置換 N 2 0 8 D／Q 2 9 5 E／N 3 8 4 D／Q 4 1 8 E／N 4 2 1 D (p l \_ ( - ) \_ i s o s t e r i c \_ A)を含む、実施形態 9 9 3～9 9 5のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

【2 0 2 5】

9 9 7．第 2の変異体 F c 領域は、p I 変異体置換 N 2 0 8 D／Q 2 9 5 E／N 3 8 4 D／Q 4 1 8 E／N 4 2 1 D (p l \_ ( - ) \_ i s o s t e r i c \_ A)を含む、実施形態 9 9 3～9 9 6のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

10

【2 0 2 6】

9 9 8．第 1の M B M 及び／又は第 2の M B M は、F c ドメインを含む、実施形態 1～9 0 8のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

【2 0 2 7】

9 9 9．F c ドメインは、F c ヘテロ二量体である、実施形態 9 9 8に記載の方法又は組合せ。

【2 0 2 8】

1 0 0 0．F c ヘテロ二量体は、表 3 に記載される F c 修飾のいずれかを含む、実施形態 9 9 9に記載の方法又は組合せ。

【2 0 2 9】

1 0 0 1．F c ヘテロ二量体は、ノブ・イン・ホール (「K I H」) 修飾を含む、実施形態 9 9 9に記載の方法又は組合せ。

20

【2 0 3 0】

1 0 0 2．K I H 修飾は、第 7．3 節又は表 3 に記載される K I H 修飾のいずれかである、実施形態 1 0 0 1に記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 1】

1 0 0 3．K I H 修飾は、第 7．3 節又は表 3 に記載される代替的な K I H 修飾のいずれかである、実施形態 1 0 0 1に記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 2】

1 0 0 4．第 1 及び／又は第 2の M B M は極性架橋修飾を含む、実施形態 9 9 9～1 0 0 3のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

30

【2 0 3 3】

1 0 0 5．極性架橋修飾は、第 7．3 節又は表 3 に記載される極性架橋修飾のいずれかである、実施形態 1 0 0 4に記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 4】

1 0 0 6．第 1 及び／又は第 2の M B M は F c 1～F c 1 5 0として示される F c 修飾の少なくとも 1つを含む、実施形態 9 9 9～1 0 0 5のいずれか 1つに記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 5】

1 0 0 7．第 1 及び／又は第 2の M B M は F c 1～F c 5として示される F c 修飾の少なくとも 1つを含む、実施形態 1 0 0 6に記載の方法又は組合せ。

40

【2 0 3 6】

1 0 0 8．第 1 及び／又は第 2の M B M は F c 6～F c 1 0として示される F c 修飾の少なくとも 1つを含む、実施形態 1 0 0 6に記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 7】

1 0 0 9．第 1 及び／又は第 2の M B M は F c 1 1～F c 1 5として示される F c 修飾の少なくとも 1つを含む、実施形態 1 0 0 6に記載の方法又は組合せ。

【2 0 3 8】

1 0 1 0．第 1 及び／又は第 2の M B M は F c 1 6～F c 2 0として示される F c 修飾の少なくとも 1つを含む、実施形態 1 0 0 6に記載の方法又は組合せ。

50

## 【2039】

1011. 第1及び／又は第2のMBMはFc 21～Fc 25として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2040】

1012. 第1及び／又は第2のMBMはFc 26～Fc 30として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2041】

1013. 第1及び／又は第2のMBMはFc 31～Fc 35として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2042】

1014. 第1及び／又は第2のMBMはFc 36～Fc 40として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2043】

1015. 第1及び／又は第2のMBMはFc 41～Fc 45として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2044】

1016. 第1及び／又は第2のMBMはFc 46～Fc 50として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2045】

1017. 第1及び／又は第2のMBMはFc 51～Fc 55として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2046】

1018. 第1及び／又は第2のMBMはFc 56～Fc 60として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2047】

1019. 第1及び／又は第2のMBMはFc 61～Fc 65として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2048】

1020. 第1及び／又は第2のMBMはFc 66～Fc 70として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2049】

1021. 第1及び／又は第2のMBMはFc 71～Fc 75として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2050】

1022. 第1及び／又は第2のMBMはFc 76～Fc 80として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2051】

1023. 第1及び／又は第2のMBMはFc 81～Fc 85として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2052】

1024. 第1及び／又は第2のMBMはFc 86～Fc 90として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2053】

1025. 第1及び／又は第2のMBMはFc 91～Fc 95として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2054】

1026. 第1及び／又は第2のMBMはFc 96～Fc 100として示されるFc修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

## 【2055】

1027. 第1及び／又は第2のMBMはFc 101～Fc 105として示される

10

20

30

40

50

F c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2056】

1028. 第1及び／又は第2のMBMはF c 106～F c 110として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2057】

1029. 第1及び／又は第2のMBMはF c 111～F c 115として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2058】

1030. 第1及び／又は第2のMBMはF c 116～F c 120として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

10

【2059】

1031. 第1及び／又は第2のMBMはF c 121～F c 125として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2060】

1032. 第1及び／又は第2のMBMはF c 126～F c 130として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2061】

1033. 第1及び／又は第2のMBMはF c 131～F c 135として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2062】

1034. 第1及び／又は第2のMBMはF c 136～F c 140として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

20

【2063】

1035. 第1及び／又は第2のMBMはF c 141～F c 145として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2064】

1036. 第1及び／又は第2のMBMはF c 146～F c 150として示されるF c 修飾の少なくとも1つを含む、実施形態1006に記載の方法又は組合せ。

【2065】

1037. F c ドメインは、改変されたエフェクター機能を有する、実施形態998～1036のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

【2066】

1038. F c ドメインは、1つ以上のF c 受容体への改変された結合を有する、実施形態1037に記載の方法又は組合せ。

【2067】

1039. 1つ以上のF c 受容体は、F c RNを含む、実施形態1038に記載の方法又は組合せ。

【2068】

1040. 1つ以上のF c 受容体は、白血球受容体を含む、実施形態1038又は実施形態1039に記載の方法又は組合せ。

40

【2069】

1041. F c は、修飾ジスルフィド結合構造を有する、実施形態998～1040のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2070】

1042. F c は、改変されたグリコシル化パターンを有する、実施形態998～1041のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2071】

1043. F c は、ヒンジ領域を含む、実施形態998～1042のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2072】

50

1044. ヒンジ領域は、第7.3.2節に記載されるヒンジ領域のいずれか1つを含む、実施形態1043に記載の方法又は組合せ。

【2073】

1045. ヒンジ領域は、H1として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2074】

1046. ヒンジ領域は、H2として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2075】

1047. ヒンジ領域は、H3として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2076】

1048. ヒンジ領域は、H4として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2077】

1049. ヒンジ領域は、H5として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2078】

1050. ヒンジ領域は、H6として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2079】

1051. ヒンジ領域は、H7として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2080】

1052. ヒンジ領域は、H8として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2081】

1053. ヒンジ領域は、H9として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2082】

1054. ヒンジ領域は、H10として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2083】

1055. ヒンジ領域は、H11として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2084】

1056. ヒンジ領域は、H12として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2085】

1057. ヒンジ領域は、H13として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2086】

1058. ヒンジ領域は、H14として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2087】

1059. ヒンジ領域は、H15として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

【2088】

1060. ヒンジ領域は、H16として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【2089】

1061. ヒンジ領域は、H17として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

## 【2090】

1062. ヒンジ領域は、H18として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

## 【2091】

1063. ヒンジ領域は、H19として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

## 【2092】

1064. ヒンジ領域は、H20として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

## 【2093】

1065. ヒンジ領域は、H21として示されるヒンジ領域のアミノ酸配列を含む、実施形態1044に記載の方法又は組合せ。

## 【2094】

1066. 第1及び／又は第2のMBMは少なくとも1つのscFvドメインを含む、実施形態1～1065のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2095】

1067. 少なくとも1つのscFvは、VH及びVLドメインを連結するリンカーを含む、実施形態1066に記載の方法又は組合せ。

## 【2096】

1068. リンカーは、5～25アミノ酸長である、実施形態1067に記載の方法又は組合せ。

## 【2097】

1069. リンカーは、12～20アミノ酸長である、実施形態1068に記載の方法又は組合せ。

## 【2098】

1070. リンカーは、荷電リンカー及び／又は可撓性リンカーである、実施形態1067～1069のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2099】

1071. リンカーは、リンカーL1～L54のいずれか1つから選択される、実施形態1067～1070のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2100】

1072. リンカー領域は、L1として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

## 【2101】

1073. リンカー領域は、L2として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

## 【2102】

1074. リンカー領域は、L3として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

## 【2103】

1075. リンカー領域は、L4として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

## 【2104】

1076. リンカー領域は、L5として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

## 【2105】

1077. リンカー領域は、L6として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施

10

20

30

40

50

形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 0 6 】

1 0 7 8 . リンカー領域は、L 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 0 7 】

1 0 7 9 . リンカー領域は、L 8 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 0 8 】

1 0 8 0 . リンカー領域は、L 9 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 0 9 】

1 0 8 1 . リンカー領域は、L 1 0 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 0 】

1 0 8 2 . リンカー領域は、L 1 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 1 】

1 0 8 3 . リンカー領域は、L 1 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 2 】

1 0 8 4 . リンカー領域は、L 1 3 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 3 】

1 0 8 5 . リンカー領域は、L 1 4 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 4 】

1 0 8 6 . リンカー領域は、L 1 5 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 5 】

1 0 8 7 . リンカー領域は、L 1 6 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 6 】

1 0 8 8 . リンカー領域は、L 1 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 7 】

1 0 8 9 . リンカー領域は、L 1 8 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 8 】

1 0 9 0 . リンカー領域は、L 1 9 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 1 9 】

1 0 9 1 . リンカー領域は、L 2 0 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 2 0 】

1 0 9 2 . リンカー領域は、L 2 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 2 1 】

1 0 9 3 . リンカー領域は、L 2 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 2 2 】

10

20

30

40

50



1094. リンカー領域は、L23として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2123】

1095. リンカー領域は、L24として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2124】

1096. リンカー領域は、L25として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2125】

1097. リンカー領域は、L26として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2126】

1098. リンカー領域は、L27として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2127】

1099. リンカー領域は、L28として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2128】

1100. リンカー領域は、L29として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2129】

1101. リンカー領域は、L30として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2130】

1102. リンカー領域は、L31として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2131】

1103. リンカー領域は、L32として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2132】

1104. リンカー領域は、L33として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2133】

1105. リンカー領域は、L34として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2134】

1106. リンカー領域は、L35として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2135】

1107. リンカー領域は、L36として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2136】

1108. リンカー領域は、L37として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2137】

1109. リンカー領域は、L38として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2138】

1110. リンカー領域は、L39として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【 2 1 3 9 】

1 1 1 1 . リンカー領域は、L 4 0として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 0 】

1 1 1 2 . リンカー領域は、L 4 1として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 1 】

1 1 1 3 . リンカー領域は、L 4 2として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 2 】

1 1 1 4 . リンカー領域は、L 4 3として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 3 】

1 1 1 5 . リンカー領域は、L 4 4として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 4 】

1 1 1 6 . リンカー領域は、L 4 5として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 5 】

1 1 1 7 . リンカー領域は、L 4 6として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 6 】

1 1 1 8 . リンカー領域は、L 4 7として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 7 】

1 1 1 9 . リンカー領域は、L 4 8として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 8 】

1 1 2 0 . リンカー領域は、L 4 9として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 4 9 】

1 1 2 1 . リンカー領域は、L 5 0として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 0 】

1 1 2 2 . リンカー領域は、L 5 1として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 1 】

1 1 2 3 . リンカー領域は、L 5 2として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 2 】

1 1 2 4 . リンカー領域は、L 5 3として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 3 】

1 1 2 5 . リンカー領域は、L 5 4として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 7 1 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 4 】

1 1 2 6 . 少なくとも 1 つの F a b ドメインを含む、実施形態 1 ～ 1 1 2 5 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 5 5 】

1 1 2 7 . 少なくとも 1 つの F a b ドメインは、表 2 に記載される F a b ヘテロ二量体

10

20

30

40

50

化修飾のいずれかを含む、実施形態 1 1 2 6 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 5 6】

1 1 2 8．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 1 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 5 7】

1 1 2 9．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 2 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 5 8】

1 1 3 0．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 3 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 5 9】

1 1 3 1．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 4 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 0】

1 1 3 2．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 5 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 1】

1 1 3 3．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 6 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 2】

1 1 3 4．少なくとも 1 つの F a b ドメインは、F 7 として示される F a b ヘテロ二量体化修飾を含む、実施形態 1 1 2 7 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 3】

1 1 3 5．第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、リンカーを介して互いに連結される、少なくとも 2 つの A B M、A B M 及び A B M 鎖又は 2 つの A B M 鎖を含む、実施形態 1 ～ 1 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 4】

1 1 3 6．リンカーは、5 ～ 2 5 アミノ酸長である、実施形態 1 1 3 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 5】

1 1 3 7．リンカーは、1 2 ～ 2 0 アミノ酸長である、実施形態 1 1 3 6 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 6】

1 1 3 8．リンカーは、荷電リンカー及び／又は可撓性リンカーである、実施形態 1 1 3 5 ～ 1 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 7】

1 1 3 9．リンカーは、リンカー L 1 ～ L 5 4 のいずれか 1 つから選択される、実施形態 1 1 3 5 ～ 1 1 3 8 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 8】

1 1 4 0．リンカー領域は、L 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 6 9】

1 1 4 1．リンカー領域は、L 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 7 0】

1 1 4 2．リンカー領域は、L 3 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 1 7 1】

1 1 4 3．リンカー領域は、L 4 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【 2 1 7 2 】

1 1 4 4 . リンカー領域は、L 5 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 3 】

1 1 4 5 . リンカー領域は、L 6 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 4 】

1 1 4 6 . リンカー領域は、L 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 5 】

1 1 4 7 . リンカー領域は、L 8 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 6 】

1 1 4 8 . リンカー領域は、L 9 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 7 】

1 1 4 9 . リンカー領域は、L 1 0 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 8 】

1 1 5 0 . リンカー領域は、L 1 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 7 9 】

1 1 5 1 . リンカー領域は、L 1 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 0 】

1 1 5 2 . リンカー領域は、L 1 3 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 1 】

1 1 5 3 . リンカー領域は、L 1 4 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 2 】

1 1 5 4 . リンカー領域は、L 1 5 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 3 】

1 1 5 5 . リンカー領域は、L 1 6 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 4 】

1 1 5 6 . リンカー領域は、L 1 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 5 】

1 1 5 7 . リンカー領域は、L 1 8 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 6 】

1 1 5 8 . リンカー領域は、L 1 9 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 7 】

1 1 5 9 . リンカー領域は、L 2 0 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 1 8 8 】

1 1 6 0 . リンカー領域は、L 2 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実

10

20

30

40

50

施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 8 9 】

1 1 6 1 . リンカー領域は、L 2 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 0 】

1 1 6 2 . リンカー領域は、L 2 3 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 1 】

1 1 6 3 . リンカー領域は、L 2 4 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 2 】

1 1 6 4 . リンカー領域は、L 2 5 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 3 】

1 1 6 5 . リンカー領域は、L 2 6 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 4 】

1 1 6 6 . リンカー領域は、L 2 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 5 】

1 1 6 7 . リンカー領域は、L 2 8 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 6 】

1 1 6 8 . リンカー領域は、L 2 9 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 7 】

1 1 6 9 . リンカー領域は、L 3 0 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 8 】

1 1 7 0 . リンカー領域は、L 3 1 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 1 9 9 】

1 1 7 1 . リンカー領域は、L 3 2 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 0 】

1 1 7 2 . リンカー領域は、L 3 3 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 1 】

1 1 7 3 . リンカー領域は、L 3 4 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 2 】

1 1 7 4 . リンカー領域は、L 3 5 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 3 】

1 1 7 5 . リンカー領域は、L 3 6 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 4 】

1 1 7 6 . リンカー領域は、L 3 7 として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態 1 1 3 9 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 0 5 】

10

20

30

40

50

1177. リンカー領域は、L38として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2206】

1178. リンカー領域は、L39として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2207】

1179. リンカー領域は、L40として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2208】

1180. リンカー領域は、L41として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2209】

1181. リンカー領域は、L42として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2210】

1182. リンカー領域は、L43として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2211】

1183. リンカー領域は、L44として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2212】

1184. リンカー領域は、L45として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2213】

1185. リンカー領域は、L46として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2214】

1186. リンカー領域は、L47として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2215】

1187. リンカー領域は、L48として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2216】

1188. リンカー領域は、L49として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

【2217】

1189. リンカー領域は、L50として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2218】

1190. リンカー領域は、L51として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2219】

1191. リンカー領域は、L52として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2220】

1192. リンカー領域は、L53として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1071に記載の方法又は組合せ。

【2221】

1193. リンカー領域は、L54として示されるリンカーのアミノ酸配列を含む、実施形態1139に記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50

## 【2222】

1194. 第1のMBMが、ABM2を含まないか、又はABM3を含まない場合、第1のMBMは、二重特異性結合分子（「BBM」）である、実施形態1～1193のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2223】

1195. 第2のMBMが、ABM5を含まないか、又はABM6を含まない場合、第2のMBMは、BBMである、実施形態1～1194のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2224】

1196. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、2価である、実施形態1194又は実施形態1195に記載の方法又は組合せ。 10

## 【2225】

1197. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、互いに独立して、図1B～1Fに示される形態のいずれか1つを有する、実施形態1196に記載の方法又は組合せ。

## 【2226】

1198. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Bに示される形態を有する、実施形態1197に記載の方法又は組合せ。

## 【2227】

1199. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Cに示される形態を有する、実施形態1197に記載の方法又は組合せ。 20

## 【2228】

1200. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Dに示される形態を有する、実施形態1197に記載の方法又は組合せ。

## 【2229】

1201. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Eに示される形態を有する、実施形態1197に記載の方法又は組合せ。

## 【2230】

1202. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Fに示される形態を有する、実施形態1197に記載の方法又は組合せ。

## 【2231】

1203. 第1のMBM及び／又は第2のMBMのABMは、B1として示される形態を有する、実施形態1197～1202のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。 30

## 【2232】

1204. 第1のMBM及び／又は第2のMBMのABMは、B2として示される形態を有する、実施形態1197～1202のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2233】

1205. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、3価である、実施形態1194又は実施形態1195に記載の方法又は組合せ。

## 【2234】

1206. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、互いに独立して、図1G～1Zに示される形態のいずれか1つを有する、実施形態1205に記載の方法又は組合せ。 40

## 【2235】

1207. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Gに示される形態を有する、実施形態1206に記載の方法又は組合せ。

## 【2236】

1208. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Hに示される形態を有する、実施形態1206に記載の方法又は組合せ。

## 【2237】

1209. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図1Iに示される形態を有する、実施形態1206に記載の方法又は組合せ。 50

## 【 2 2 3 8 】

1 2 1 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 J に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 3 9 】

1 2 1 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 K に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 0 】

1 2 1 2 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 L に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 1 】

1 2 1 3 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 M に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 2 】

1 2 1 4 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 N に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 3 】

1 2 1 5 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 O に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 4 】

1 2 1 6 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 P に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 5 】

1 2 1 7 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 Q に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 6 】

1 2 1 8 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 R に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 7 】

1 2 1 9 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 S に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 8 】

1 2 2 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 T に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 4 9 】

1 2 2 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 U に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 5 0 】

1 2 2 2 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 V に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 5 1 】

1 2 2 3 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 W に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 5 2 】

1 2 2 4 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 X に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 5 3 】

1 2 2 5 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 Y に示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

## 【 2 2 5 4 】

1 2 2 6 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 Z に示される形態を有する、

10

20

30

40

50



実施形態 1 2 0 6 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 5 5 】

1 2 2 7 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 1 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 5 6 】

1 2 2 8 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 2 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 5 7 】

1 2 2 9 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 3 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

【 2 2 5 8 】

1 2 3 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 4 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 5 9 】

1 2 3 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 5 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 0 】

1 2 3 2 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T 6 として示される形態を有する、実施形態 1 2 0 6 ～ 1 2 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 1 】

1 2 3 3 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、4 価である、実施形態 1 1 9 4 又は実施形態 1 1 9 5 に記載の方法又は組合せ。

20

【 2 2 6 2 】

1 2 3 4 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、互いに独立して、図 1 A A ～ 1 A H に示される形態のいずれか 1 つを有する、実施形態 1 2 3 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 3 】

1 2 3 5 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A A に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 4 】

1 2 3 6 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A B に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

30

【 2 2 6 5 】

1 2 3 7 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A C に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 6 】

1 2 3 8 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A D に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 7 】

1 2 3 9 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A E に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

40

【 2 2 6 8 】

1 2 4 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A F に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 6 9 】

1 2 4 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A G に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 0 】

1 2 4 2 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 1 A H に示される形態を有する、実施形態 1 2 3 4 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 1 】

50

1 2 4 3. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 ～ T v 2 4 と  
して示される形態のいずれか 1 つを有する、実施形態 1 2 3 4 ～ 1 2 4 2 のいずれか 1 つ  
に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 2 】

1 2 4 4. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 3 】

1 2 4 5. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 2 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 4 】

1 2 4 6. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 3 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 5 】

1 2 4 7. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 4 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 6 】

1 2 4 8. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 5 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 7 】

1 2 4 9. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 6 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 8 】

1 2 5 0. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 7 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 7 9 】

1 2 5 1. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 8 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 0 】

1 2 5 2. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 9 として示される  
形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 1 】

1 2 5 3. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 0 として示され  
る形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 2 】

1 2 5 4. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 1 として示され  
る形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 3 】

1 2 5 5. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 2 として示され  
る形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 4 】

1 2 5 6. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 3 として示され  
る形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 5 】

1 2 5 7. 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M の A B M は、T v 1 4 として示され  
る形態を有する、実施形態 1 2 4 3 に記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 6 】

1 2 5 8. 第 1 の M B M が、A B M 1、A B M 2、及び A B M 3 を含む場合、第 1 の M  
B M は、三重特異性結合分子（「T B M」）である、実施形態 1 ～ 1 1 9 3 のいずれか 1  
つに記載の方法又は組合せ。

【 2 2 8 7 】

10

20

30

40

50

1259. 第2のMBMが、ABM4、ABM5、及びABM6を含む場合、第2のMBMは、TBMである、実施形態1～1193及び1258のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2288】

1260. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、3価である、実施形態1258又は実施形態1259に記載の方法又は組合せ。

【2289】

1261. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、互いに独立して、図2B～2Pに示される形態のいずれか1つを有する、実施形態1260に記載の方法又は組合せ。

【2290】

1262. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Bに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2291】

1263. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Cに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2292】

1264. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Dに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2293】

1265. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Eに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2294】

1266. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Fに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2295】

1267. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Gに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2296】

1268. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Hに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2297】

1269. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Iに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2298】

1270. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Jに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2299】

1271. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Kに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2300】

1272. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Lに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2301】

1273. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Mに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2302】

1274. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Nに示される形態を有する、実施形態1261に記載の方法又は組合せ。

【2303】

1275. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Oに示される形態を有する、

10

20

30

40

50

実施形態 1 2 6 1 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 0 4】

1 2 7 6 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 2 P に示される形態を有する、実施形態 1 2 6 1 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 0 5】

1 2 7 7 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 1 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 3 0 6】

1 2 7 8 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 2 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

10

【2 3 0 7】

1 2 7 9 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 3 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 3 0 8】

1 2 8 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 4 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 3 0 9】

1 2 8 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 5 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 0】

1 2 8 2 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、T 6 と呼ばれる形態を有する、実施形態 1 2 6 0 ～ 1 2 7 6 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

20

【2 3 1 1】

1 2 8 3 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、4 価である、実施形態 1 2 5 8 又は実施形態 1 2 5 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 2】

1 2 8 4 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、互いに独立して、図 2 Q ～ 2 S に示される形態のいずれか 1 つを有する、実施形態 1 2 8 3 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 3】

1 2 8 5 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 2 Q に示される形態を有する、実施形態 1 2 8 4 に記載の方法又は組合せ。

30

【2 3 1 4】

1 2 8 6 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 2 R に示される形態を有する、実施形態 1 2 8 4 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 5】

1 2 8 7 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 2 S に示される形態を有する、実施形態 1 2 8 4 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 6】

1 2 8 8 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、互いに独立して、T v 1 ～ T v 2 4 と呼ばれる形態のいずれか 1 つを有する、実施形態 1 2 8 3 ～ 1 2 8 7 のいずれか 1 つに記載の方法又は組合せ。

40

【2 3 1 7】

1 2 8 9 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、5 価である、実施形態 1 2 5 8 又は実施形態 1 2 5 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 8】

1 2 9 0 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、図 2 T に示される形態を有する、実施形態 1 2 8 9 に記載の方法又は組合せ。

【2 3 1 9】

1 2 9 1 . 第 1 の M B M 及び／又は第 2 の M B M は、互いに独立して、P v 1 ～ P v 1 0 0 と呼ばれる形態のいずれか 1 つを有する、実施形態 1 2 8 9 又は実施形態 1 2 9 0 に

50

記載の方法又は組合せ。

【2320】

1292. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、6価である、実施形態1258又は実施形態1259に記載の方法又は組合せ。

【2321】

1293. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、互いに独立して、図2U～2Vに示される形態のいずれか1つを有する、実施形態1292に記載の方法又は組合せ。

【2322】

1294. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Uに示される形態を有する、実施形態1293に記載の方法又は組合せ。

【2323】

1295. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、図2Vに示される形態を有する、実施形態1293に記載の方法又は組合せ。

【2324】

1296. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、互いに独立して、Hv1～Hv330と呼ばれる形態のいずれかを有する、実施形態1292～1295のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2325】

1297. 第1のMBMの各抗原結合モジュールは、第1のMBMの他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されると同時に、そのそれぞれの標的に結合することができる、実施形態1～1296のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2326】

1298. 第2のMBMの各抗原結合モジュールは、第2のMBMの他の抗原結合モジュールのそれぞれがそのそれぞれの標的に結合されると同時に、そのそれぞれの標的に結合することができる、実施形態1～1297のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2327】

1299. ABM1、存在する場合ABM2、存在する場合ABM3、ABM4、存在する場合ABM5、及び存在する場合ABM6のいずれか1つ、いずれか2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つは、異種間交差性を有する、実施形態1～1298のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2328】

1300. ABM1は、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてCD2に特異的にさらに結合する、実施形態1299に記載の方法又は組合せ。

【2329】

1301. ABM2は、存在する場合、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてTAAに特異的にさらに結合する、実施形態1299又は実施形態1300に記載の方法又は組合せ。

【2330】

1302. ABM3は、存在する場合、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてTMEAに特異的にさらに結合する、実施形態1297～1301のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2331】

1303. ABM4は、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてTCR複合体の構成要素又は二次T細胞シグナル伝達分子に特異的にさらに結合する、実施形態1297～1302のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2332】

1304. ABM5は、存在する場合、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてTAAに特異的にさらに結合する、実施形態1297～1303のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2333】

10

20

30

40

50

1305. ABM6は、存在する場合、1つ以上の非ヒト哺乳動物種においてTMEAに特異的にさらに結合する、実施形態1297～1304のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2334】

1306. 1つ以上の非ヒト哺乳動物種は、1つ以上の非ヒト霊長類種を含む、実施形態1299～1305のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2335】

1307. 1つ以上の非ヒト霊長類種は、カニクイザルを(Macaca fascicularis)含む、実施形態1306に記載の方法又は組合せ。

【2336】

1308. 1つ以上の非ヒト霊長類種は、アカゲザル(Macaca mulatta)を含む、実施形態1306に記載の方法又は組合せ。

【2337】

1309. 1つ以上の非ヒト霊長類種は、ブタオザル(Macaca nemestrina)を含む、実施形態1306に記載の方法又は組合せ。

【2338】

1310. 1つ以上の非ヒト哺乳動物種は、ハツカネズミ(Mus musculus)を含む、実施形態1299～1309のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2339】

1311. ABM1、ABM2、ABM3、ABM4、ABM5及びABM6のいずれか1つ、いずれか2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つ全ては、異種間交差性を有さない、実施形態1～1298のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2340】

1312. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_HA22-CD58二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2341】

1313. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_65-CD58二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2342】

1314. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_M971-CD58二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2343】

1315. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_HA22-CD2二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2344】

1316. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_65-CD2二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2345】

1317. 第1のMBMは、表28に記載されるCD22\_\_M971-CD2二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

【2346】

1318. 第1のMBMは、表28に記載されるCD20\_\_1-CD58二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法又は実施形態2に記載の組合せ。

10

20

30

40

50

## 【 2 3 4 7 】

1 3 1 9 . 第 1 の M B M は、表 2 8 に記載される C D 2 0 \_ 1 - C D 2 \_ 2 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

## 【 2 3 4 8 】

1 3 2 0 . 第 1 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ S S 1 - C D 5 8 - 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

## 【 2 3 4 9 】

1 3 2 1 . 第 1 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ M 5 - C D 5 8 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

10

## 【 2 3 5 0 】

1 3 2 2 . 第 1 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ S S 1 - C D 2 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

## 【 2 3 5 1 】

1 3 2 3 . 第 1 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ M 5 - C D 2 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

20

## 【 2 3 5 2 】

1 3 2 4 . 第 1 の M B M は、表 3 0 A に記載される C D 2 x C D 2 0 B B M のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法又は実施形態 2 に記載の組合せ。

## 【 2 3 5 3 】

1 3 2 5 . 第 2 の M B M は、表 2 8 に記載される C D 2 2 \_ H A 2 2 - C D 3 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法若しくは実施形態 2 に記載の組合せ又は実施形態 1 3 1 2 ~ 1 3 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法若しくは組合せ。

## 【 2 3 5 4 】

1 3 2 6 . 第 2 の M B M は、表 2 8 に記載される C D 2 2 \_ M 9 7 1 - C D 3 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法若しくは実施形態 2 に記載の組合せ又は実施形態 1 3 1 2 ~ 1 3 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法若しくは組合せ。

30

## 【 2 3 5 5 】

1 3 2 7 . 第 2 の M B M は、表 2 8 に記載される C D 2 2 \_ M 9 7 1 - C D 3 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法若しくは実施形態 2 に記載の組合せ又は実施形態 1 3 1 2 ~ 1 3 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法若しくは組合せ。

## 【 2 3 5 6 】

1 3 2 8 . 第 2 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ S S 1 - C D 3 - 1 6 n M 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法若しくは実施形態 2 に記載の組合せ又は実施形態 1 3 1 2 ~ 1 3 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法若しくは組合せ。

40

## 【 2 3 5 7 】

1 3 2 9 . 第 2 の M B M は、表 2 9 に記載される M S L N \_ M 5 - C D 3 - 1 6 n M 二重特異性のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態 1 に記載の方法若しくは実施形態 2 に記載の組合せ又は実施形態 1 3 1 2 ~ 1 3 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法若しくは組合せ。

## 【 2 3 5 8 】

50

1330. 第2のMBMは、表30Bに記載されるCD3×CD19 BBMのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法若しくは実施形態2に記載の組合せ又は実施形態1312～1324のいずれか1つに記載の方法若しくは組合せ。

【2359】

1331. 第1のMBM及び／又は第2のMBMは、薬剤、任意選択的に、治療剤、診断薬、マスキング部分、切断可能な部分、又はそれらの任意の組合せにコンジュゲートされる、実施形態1～1330のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2360】

1332. 薬剤は、細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤である、実施形態1331に記載の方法又は組合せ。

【2361】

1333. 薬剤は、第7.12節に記載される薬剤のいずれか1つである、実施形態1332に記載の方法又は組合せ。

【2362】

1334. 第1及び／又は第2のMBMは、放射性核種にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2363】

1335. 第1及び／又は第2のMBMは、アルキル化剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2364】

1336. 第1及び／又は第2のMBMは、任意選択的に、トポイソメラーゼI阻害剤又はトポイソメラーゼII阻害剤であるトポイソメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2365】

1337. 第1及び／又は第2のMBMは、DNA損傷剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2366】

1338. 第1及び／又は第2のMBMは、DNA挿入剤、任意選択的に、小溝結合剤などの溝結合剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2367】

1339. 第1及び／又は第2のMBMは、RNA／DNA代謝抵抗物質にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2368】

1340. 第1及び／又は第2のMBMは、キナーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2369】

1341. 第1及び／又は第2のMBMは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2370】

1342. 第1及び／又は第2のMBMは、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2371】

1343. 第1及び／又は第2のMBMは、任意選択的に、ミトコンドリアにおけるホスホリル移動反応の阻害剤であるミトコンドリア阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2372】

1344. 第1及び／又は第2のMBMは、抗有糸分裂剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

20

30

40

50



## 【2373】

1345. 第1及び／又は第2のMBMは、マイタンシノイドにコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2374】

1346. 第1及び／又は第2のMBMは、キネシン阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2375】

1347. 第1及び／又は第2のMBMは、キネシン様タンパク質KIF11阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

10

## 【2376】

1348. 第1及び／又は第2のMBMは、V-ATPアーゼ（液胞型H<sup>+</sup>-ATPアーゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2377】

1349. 第1及び／又は第2のMBMは、アポトーシス促進剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2378】

1350. 第1及び／又は第2のMBMは、Bcl2（B細胞リンパ腫2）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

20

## 【2379】

1351. 第1及び／又は第2のMBMは、MCL1（骨髄細胞白血病1）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2380】

1352. 第1及び／又は第2のMBMは、HSP90（熱ショックタンパク質90）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2381】

1353. 第1及び／又は第2のMBMは、IAP（アポトーシスの阻害剤）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

30

## 【2382】

1354. 第1及び／又は第2のMBMは、mTOR（ラパマイシンの機構的標的）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2383】

1355. 第1及び／又は第2のMBMは、微小管安定剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

40

## 【2384】

1356. 第1及び／又は第2のMBMは、微小管不安定化剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2385】

1357. 第1及び／又は第2のMBMは、オーリスタチンにコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2386】

1358. 第1及び／又は第2のMBMは、ドラスタチンにコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

## 【2387】

50

1359. 第1及び／又は第2のMBMは、MetAP（メチオニンアミノペプチダーゼ）にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2388】

1360. 第1及び／又は第2のMBMは、CRM1（染色体維持1）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2389】

1361. 第1及び／又は第2のMBMは、DPPIV（ジペプチジルペプチダーゼIV）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2390】

1362. 第1及び／又は第2のMBMは、プロテアソーム阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2391】

1363. 第1及び／又は第2のMBMは、タンパク質合成阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2392】

1364. 第1及び／又は第2のMBMは、CDK2（サイクリン依存性キナーゼ2）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2393】

1365. 第1及び／又は第2のMBMは、CDK9（サイクリン依存性キナーゼ9）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2394】

1366. 第1及び／又は第2のMBMは、RNAポリメラーゼ阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2395】

1367. 第1及び／又は第2のMBMは、DHFR（ジヒドロ葉酸レダクターゼ）阻害剤にコンジュゲートされる、実施形態1331～1333のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2396】

1368. 薬剤は、任意選択的に、切断性リンカー又は非切断性リンカー、例えば、第7.12.2節に記載されるリンカーであるリンカーで第1及び／又は第2のMBMに結合される、実施形態1331～1367のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2397】

1369. 細胞傷害性薬剤又は細胞増殖抑制性薬剤は、第7.12.2節に記載されるリンカーを介して第1及び／又は第2のMBMにコンジュゲートされる、実施形態1331～1368のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2398】

1370. 対照は、増殖性疾患に罹患している、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2399】

1371. 増殖性疾患は、癌又は前癌症状である、実施形態1370に記載の方法又は組合せ。

【2400】

1372. 増殖性疾患は、血液学的増殖性疾患である、実施形態1370又は1371に記載の方法又は組合せ。

【2401】

1373. 増殖性疾患は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、マ

10

20

30

40

50

クログロブリン血症、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性腫瘍、又は形質細胞樹状細胞腫瘍である、1372に記載の方法又は組合せ。

【2402】

1374．増殖性疾患は、リンパ腫である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2403】

1375．リンパ腫は、ホジキンリンパ腫である、実施形態1374に記載の方法又は組合せ。

【2404】

1376．ホジキンリンパ腫は、結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球豊富型若しくはリンパ球優位型ホジキンリンパ腫、又はリンパ球減少型ホジキンリンパ腫である、実施形態1375に記載の方法又は組合せ。

【2405】

1377．ホジキンリンパ腫は、結節硬化型ホジキンリンパ腫である、実施形態1376に記載の方法又は組合せ。

【2406】

1378．ホジキンリンパ腫は、混合細胞型ホジキンリンパ腫である、実施形態1376に記載の方法又は組合せ。

【2407】

1379．ホジキンリンパ腫は、リンパ球豊富型又はリンパ球優位型ホジキンリンパ腫である、実施形態1376に記載の方法又は組合せ。

【2408】

1380．ホジキンリンパ腫は、リンパ球減少型ホジキンリンパ腫である、実施形態1376に記載の方法又は組合せ。

【2409】

1381．リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫である、実施形態1374に記載の方法又は組合せ。

【2410】

1382．非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫である、実施形態1381に記載の方法又は組合せ。

【2411】

1383．非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫である、実施形態1382に記載の方法又は組合せ。

【2412】

1384．非ホジキンリンパ腫は、T細胞リンパ腫である、実施形態1382に記載の方法又は組合せ。

【2413】

1385．非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔灰色帯リンパ腫（MGZL）、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫、MALT型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫、腸症型腸管T細胞リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、又は非特異型末梢性T細胞リンパ腫である、実施形態1381に記載の方法又は組合せ。

【2414】

1386．非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）で

10

20

30

40

50

ある、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 1 5】

1 3 8 7 . 非ホジキンリンパ腫は、濾胞性リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 1 6】

1 3 8 8 . 非ホジキンリンパ腫は、慢性リンパ性白血病 (C L L) / 小リンパ球性リンパ腫 (S L L) である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 1 7】

1 3 8 9 . 非ホジキンリンパ腫は、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、辺縁帯リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 1 8】

1 3 9 0 . 非ホジキンリンパ腫は、バーキットリンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 1 9】

1 3 9 1 . 非ホジキンリンパ腫は、リンパ形質細胞性リンパ腫 (ワルデンシュトレームマクログロブリン血症) である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 0】

1 3 9 2 . 非ホジキンリンパ腫は、原発性中枢神経系 (C N S) リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 1】

1 3 9 3 . 非ホジキンリンパ腫は、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 2】

1 3 9 4 . 非ホジキンリンパ腫は、縦隔灰色帯リンパ腫 (M G Z L) である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 3】

1 3 9 5 . 非ホジキンリンパ腫は、脾性辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 4】

1 3 9 6 . 非ホジキンリンパ腫は、M A L T 型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 5】

1 3 9 7 . 非ホジキンリンパ腫は、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 6】

1 3 9 8 . 非ホジキンリンパ腫は、原発性滲出液リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 (A L C L) である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 7】

1 3 9 9 . 非ホジキンリンパ腫は、成人 T 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 8】

1 4 0 0 . 非ホジキンリンパ腫は、血管中心性リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 2 9】

1 4 0 1 . 非ホジキンリンパ腫は、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 3 0】

1 4 0 2 . 非ホジキンリンパ腫は、皮膚 T 細胞リンパ腫である、実施形態 1 3 8 5 に記載の方法又は組合せ。

【2 4 3 1】

10

20

30

40

50

1403. 非ホジキンリンパ腫は、節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫である、実施形態1385に記載の方法又は組合せ。

【2432】

1404. 非ホジキンリンパ腫は、腸症型腸管T細胞リンパ腫である、実施形態1385に記載の方法又は組合せ。

【2433】

1405. 非ホジキンリンパ腫は、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫である、実施形態1385に記載の方法又は組合せ。

【2434】

1406. 非ホジキンリンパ腫は、非特異型末梢性T細胞リンパ腫である、実施形態1385に記載の方法又は組合せ。 10

【2435】

1407. 増殖性疾患は、白血病である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2436】

1408. 白血病は、B細胞急性リンパ性白血病（BALL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、B細胞慢性リンパ球性白血病（B-CLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、有毛細胞白血病、前駆Bリンパ芽球性白血病（PB-LBL）、大型顆粒リンパ球白血病、前駆Tリンパ芽球性白血病（T-LBL）、又はT細胞慢性リンパ球性白血病／前リンパ球性白血病（T-CLL／PLL）である、実施形態1407に記載の方法又は組合せ。 20

【2437】

1409. 白血病は、B細胞急性リンパ性白血病（「BALL」）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2438】

1410. 白血病は、T細胞急性リンパ性白血病（「TALL」）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2439】

1411. 白血病は、急性リンパ性白血病（ALL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。 30

【2440】

1412. 白血病は、急性骨髄性白血病（AML）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2441】

1413. 白血病は、慢性骨髄性白血病（CML）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2442】

1414. 白血病は、慢性リンパ性白血病（CLL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2443】

1415. 白血病は、B細胞慢性リンパ性白血病（B-CLL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。 40

【2444】

1416. 白血病は、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2445】

1417. 白血病は、有毛細胞白血病である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2446】

1418. 白血病は、前駆Bリンパ芽球性白血病（PB-LBL）である、実施形態1 50

408に記載の方法又は組合せ。

【2447】

1419. 白血病は、大型顆粒リンパ球白血病である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2448】

1420. 白血病は、前駆Tリンパ芽球性白血病（T-LBL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

【2449】

1421. 白血病は、T細胞慢性リンパ性白血病／前リンパ球性白血病（T-CLL／PLL）である、実施形態1408に記載の方法又は組合せ。

10

【2450】

1422. 増殖性疾患は、多発性骨髄腫である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2451】

1423. 増殖性疾患は、慢性骨髄増殖性腫瘍である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2452】

1424. 増殖性疾患は、マクログロブリン血症である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2453】

1425. 増殖性疾患は、骨髄異形成症候群である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

20

【2454】

1426. 増殖性疾患は、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2455】

1427. 増殖性疾患は、形質細胞樹状細胞腫瘍である、実施形態1373に記載の方法又は組合せ。

【2456】

1428. 増殖性疾患は、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、原発不明癌、子宮頸癌、脊索腫、結腸癌、大腸癌、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼癌、悪性線維性組織球腫、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、心臓癌、HER2+癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、口唇及び口腔癌、肝臓癌、肺癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、NUT遺伝子に関与する正中線癌、口腔癌、鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、口腔咽頭癌、卵巣癌、脾臓癌、副鼻腔癌、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、下垂体癌、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂及び尿管癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌、奇形腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、外陰癌、又はウィルムス腫瘍である、実施形態1370又は1371に記載の方法又は組合せ。

30

【2457】

1429. 増殖性疾患は、副腎皮質癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2458】

1430. 増殖性疾患は、肛門癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2459】

1431. 増殖性疾患は、虫垂癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2460】

40

50

- 1 4 3 2 . 増殖性疾患は、胆管癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 1 】
- 1 4 3 3 . 増殖性疾患は、膀胱癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 2 】
- 1 4 3 4 . 増殖性疾患は、骨肉腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 3 】
- 1 4 3 5 . 増殖性疾患は、脳腫瘍である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 4 】
- 1 4 3 6 . 増殖性疾患は、乳癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 5 】 10
- 1 4 3 7 . 増殖性疾患は、気管支腫瘍である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 6 】
- 1 4 3 8 . 増殖性疾患は、原発不明癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 7 】
- 1 4 3 9 . 増殖性疾患は、子宮頸癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 8 】
- 1 4 4 0 . 増殖性疾患は、脊索腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 6 9 】 20
- 1 4 4 1 . 増殖性疾患は、結腸癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 0 】
- 1 4 4 2 . 増殖性疾患は、大腸癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 1 】
- 1 4 4 3 . 増殖性疾患は、胚芽腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 2 】
- 1 4 4 4 . 増殖性疾患は、子宮内膜癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 3 】 30
- 1 4 4 5 . 増殖性疾患は、上衣腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 4 】
- 1 4 4 6 . 増殖性疾患は、食道癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 5 】
- 1 4 4 7 . 増殖性疾患は、鼻腔神経芽細胞腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 6 】
- 1 4 4 8 . 増殖性疾患は、ユーイング肉腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 7 】 40
- 1 4 4 9 . 増殖性疾患は、眼癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 8 】
- 1 4 5 0 . 増殖性疾患は、悪性線維性組織球腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 7 9 】
- 1 4 5 1 . 増殖性疾患は、胚細胞腫瘍である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 0 】
- 1 4 5 2 . 増殖性疾患は、胆嚢癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 1 】 50

- 1 4 5 3 . 増殖性疾患は、胃癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 2 】
- 1 4 5 4 . 増殖性疾患は、消化管カルチノイド腫瘍である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 3 】
- 1 4 5 5 . 増殖性疾患は、消化管間質性腫瘍である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 4 】
- 1 4 5 6 . 増殖性疾患は、妊娠性絨毛性疾患である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。 10  
【 2 4 8 5 】
- 1 4 5 7 . 増殖性疾患は、神経膠腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 6 】
- 1 4 5 8 . 増殖性疾患は、頭頸部癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 7 】
- 1 4 5 9 . 増殖性疾患は、心臓癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 8 8 】
- 1 4 6 0 . 増殖性疾患は、H E R 2 + 癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。 20  
【 2 4 8 9 】
- 1 4 6 1 . 増殖性疾患は、下咽頭癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 0 】
- 1 4 6 2 . 増殖性疾患は、カポジ肉腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 1 】
- 1 4 6 3 . 増殖性疾患は、腎臓癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 2 】 30
- 1 4 6 4 . 増殖性疾患は、ランゲルハンス細胞組織球増加症である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 3 】
- 1 4 6 5 . 増殖性疾患は、喉頭癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 4 】
- 1 4 6 6 . 増殖性疾患は、口唇及び口腔癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 5 】
- 1 4 6 7 . 増殖性疾患は、肝臓癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 6 】 40
- 1 4 6 8 . 増殖性疾患は、肺癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 7 】
- 1 4 6 9 . 増殖性疾患は、中皮腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 8 】
- 1 4 7 0 . 増殖性疾患は、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 4 9 9 】
- 1 4 7 1 . 増殖性疾患は、N U T 遺伝子に関与する正中線癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 0 】 50



- 1 4 7 2 . 増殖性疾患は、口腔癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 1 】
- 1 4 7 3 . 増殖性疾患は、鼻腔癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 2 】
- 1 4 7 4 . 増殖性疾患は、鼻咽腔癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 3 】
- 1 4 7 5 . 増殖性疾患は、神経芽細胞腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 4 】 10
- 1 4 7 6 . 増殖性疾患は、口腔咽頭癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 5 】
- 1 4 7 7 . 増殖性疾患は、卵巣癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 6 】
- 1 4 7 8 . 増殖性疾患は、膵臓癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 7 】
- 1 4 7 9 . 増殖性疾患は、副鼻腔癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 8 】 20
- 1 4 8 0 . 増殖性疾患は、傍神経節腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 0 9 】
- 1 4 8 1 . 増殖性疾患は、副甲状腺癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 0 】
- 1 4 8 2 . 増殖性疾患は、陰茎癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 1 】
- 1 4 8 3 . 増殖性疾患は、咽頭癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 2 】 30
- 1 4 8 4 . 増殖性疾患は、下垂体癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 3 】
- 1 4 8 5 . 増殖性疾患は、胸膜肺芽腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 4 】
- 1 4 8 6 . 増殖性疾患は、前立腺癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 5 】
- 1 4 8 7 . 増殖性疾患は、直腸癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 6 】 40
- 1 4 8 8 . 増殖性疾患は、腎細胞癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 7 】
- 1 4 8 9 . 増殖性疾患は、腎盂及び尿管癌である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 8 】
- 1 4 9 0 . 増殖性疾患は、網膜芽細胞腫である、実施形態 1 4 2 8 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 1 9 】 50

1491. 増殖性疾患は、ラブドイド腫瘍である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2520】

1492. 増殖性疾患は、唾液腺癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2521】

1493. 増殖性疾患は、皮膚癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2522】

1494. 増殖性疾患は、小腸癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2523】

1495. 増殖性疾患は、軟組織肉腫である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2524】

1496. 増殖性疾患は、脊髄腫瘍である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2525】

1497. 増殖性疾患は、胃癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2526】

1498. 増殖性疾患は、奇形腫である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2527】

1499. 増殖性疾患は、精巣癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2528】

1500. 増殖性疾患は、咽喉癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2529】

1501. 増殖性疾患は、胸腺腫である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2530】

1502. 増殖性疾患は、胸腺癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2531】

1503. 増殖性疾患は、甲状腺癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2532】

1504. 増殖性疾患は、尿道癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2533】

1505. 増殖性疾患は、子宮癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2534】

1506. 増殖性疾患は、膣癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2535】

1507. 増殖性疾患は、外陰癌である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2536】

1508. 増殖性疾患は、ウィルムス腫瘍である、実施形態1428に記載の方法又は組合せ。

【2537】

1509. 対照は、自己免疫疾患に罹患している、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の方法又は組合せ。

【2538】

1510. 自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、強皮症、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、皮膚筋炎、1型糖尿病、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、セリアック病、クローン病、悪性貧血、尋常性天疱瘡、白斑、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、巨細胞性動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症（MS）（例えば、再発寛解型MS（RRMS）

10

20

30

40

50

）、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、水疱性類天疱瘡、潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、抗リン脂質抗体症候群、ナルコレプシー、サルコイドーシス又はウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態 1509 に記載の方法又は組合せ。

【2539】

1511. 自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2540】

1512. 自己免疫疾患は、シェーグレン症候群である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2541】

1513. 自己免疫疾患は、強皮症である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2542】

1514. 自己免疫疾患は、関節リウマチ（RA）である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2543】

1515. 自己免疫疾患は、若年性特発性関節炎である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2544】

1516. 自己免疫疾患は、移植片対宿主病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2545】

1517. 自己免疫疾患は、皮膚筋炎である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2546】

1518. 自己免疫疾患は、1 型糖尿病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2547】

1519. 自己免疫疾患は、橋本甲状腺炎である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2548】

1520. 自己免疫疾患は、グレーブス病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2549】

1521. 自己免疫疾患は、アジソン病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2550】

1522. 自己免疫疾患は、セリアック病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2551】

1523. 自己免疫疾患は、クローン病である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2552】

1524. 自己免疫疾患は、悪性貧血である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2553】

1525. 自己免疫疾患は、尋常性天疱瘡である、実施形態 1510 に記載の方法又は組合せ。

【2554】

10

20

30

40

50

- 1 5 2 6 . 自己免疫疾患は、白斑である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 5 5 】
- 1 5 2 7 . 自己免疫疾患は、自己免疫性溶血性貧血である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 5 6 】
- 1 5 2 8 . 自己免疫疾患は、特発性血小板減少性紫斑病である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 5 7 】
- 1 5 2 9 . 自己免疫疾患は、巨細胞性動脈炎である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。 10  
【 2 5 5 8 】
- 1 5 3 0 . 自己免疫疾患は、重症筋無力症である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 5 9 】
- 1 5 3 1 . 自己免疫疾患は、多発性硬化症（MS）である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 0 】
- 1 5 3 2 . 自己免疫疾患は、再発寛解型 MS（RRMS）である、実施形態 1 5 3 1 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 1 】 20
- 1 5 3 3 . 自己免疫疾患は、糸球体腎炎である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 2 】
- 1 5 3 4 . 自己免疫疾患は、グッドパスチャー症候群である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 3 】
- 1 5 3 5 . 自己免疫疾患は、水疱性類天疱瘡である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 4 】
- 1 5 3 6 . 自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。 30  
【 2 5 6 5 】
- 1 5 3 7 . 自己免疫疾患は、ギラン・バレー症候群である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 6 】
- 1 5 3 8 . 自己免疫疾患は、慢性炎症性脱髄性多発神経炎である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 7 】
- 1 5 3 9 . 自己免疫疾患は、抗リン脂質抗体症候群である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。 40  
【 2 5 6 8 】
- 1 5 4 0 . 自己免疫疾患は、ナルコレプシーである、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 6 9 】
- 1 5 4 1 . 自己免疫疾患は、サルコイドーシスである、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 7 0 】
- 1 5 4 2 . 自己免疫疾患は、ウェゲナー肉芽腫症である、実施形態 1 5 1 0 に記載の方法又は組合せ。  
【 2 5 7 1 】 50

1543. 1つ以上の追加的な薬剤及び／又は治療法を対象に投与することをさらに含み、任意選択的に、1つ以上の追加的な薬剤及び／又は治療法は、外科手術、化学療法、抗体、放射線、ペプチドワクチン、ステロイド、細胞毒素、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬（例えば、IMiD）、BH3模倣体、サイトカイン療法、幹細胞移植又はそれらの任意の組合せを含む、実施形態1～1542のいずれか1つに記載の方法。

【2572】

1544. 実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第1のMBM及び実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第2のMBMを含むキット。

【2573】

1545. 実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第1のMBM。

10

【2574】

1546. 実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第2のMBM。

【2575】

1547. 増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための、第2のMBMと組み合わせた使用のための第1のMBMであって、第1のMBMは、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第1のMBMであり、第2のMBMは、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第2のMBMである、使用のための第1のMBM。

【2576】

1548. 増殖性疾患又は自己免疫疾患に罹患した対象を治療するための、第1のMBMと組み合わせた使用のための第2のMBMであって、第1のMBMは、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第1のMBMであり、第2のMBMは、実施形態1～1369のいずれか1つに記載の第2のMBMである、使用のための第2のMBM。

20

【2577】

1549. 増殖性疾患又は自己免疫疾患は、実施形態1370～1542のいずれか1つに記載の増殖性疾患又は自己免疫疾患である、実施形態1547に記載の使用のための第1のMBM又は実施形態1548に記載の使用のための第2のMBM。

【2578】

1550. 実施形態1545に記載の第1のMBM及び／又は実施形態1546に記載の第2のMBM、及び賦形剤を含む医薬組成物。

【2579】

1551. 実施形態1545に記載の第1のMBM又は実施形態1546に記載の第2のMBMをコードする核酸又は複数の核酸。

30

【2580】

1552. DNAである、実施形態1551に記載の核酸又は複数の核酸。

【2581】

1553. mRNAである、実施形態1551に記載の核酸又は複数の核酸。

【2582】

1554. 実施形態1545に記載の第1のMBM又は実施形態1546に記載の第2のMBMを発現するように操作された細胞。

【2583】

1555. 1つ以上のプロモーターの制御下において、実施形態1545に記載の第1のMBM又は実施形態1546に記載の第2のMBMをコードする1つ以上の核酸配列を含む1つ以上の発現ベクターでトランスフェクトされた細胞。

40

【2584】

1556. MBMの発現は、誘導性プロモーターの制御下にある、実施形態1554又は実施形態1555に記載の細胞。

【2585】

1557. MBMは、分泌型で産生される、実施形態1554～1556のいずれか1つに記載の細胞。

【2586】

50

1558. MBMを産生する方法であって、

(a) MBMが発現される条件において、実施形態1554～1557のいずれか1つに記載の細胞を培養することと；

(b) 細胞培養物からMBMを回収することとを含む方法。

【2587】

1559. 増殖性疾患又は自己免疫疾患を治療するための薬剤の製造における実施形態1545に記載の第1のMBMの使用であって、薬剤は、実施形態1546に記載の第2のMBMと組み合わせて投与するためのものである、使用。

【2588】

1560. 増殖性疾患又は自己免疫疾患を治療するための薬剤の製造における実施形態1546に記載の第2のMBMの使用であって、薬剤は、実施形態1545に記載の第1のMBMと組み合わせて投与するためのものである、使用。

【2589】

1561. 増殖性疾患又は自己免疫疾患は、実施形態1370～1542のいずれか1つに記載の増殖性疾患又は自己免疫疾患である、実施形態1559又は1560に記載の使用。

【2590】

10. 参照による援用

本出願において引用される全ての刊行物、特許、特許出願及び他の文献は、それぞれの個々の刊行物、特許、特許出願又は他の文献があらゆる目的のために参照により援用されることが個別に示されているのと同程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。本明細書に援用される参照文献の1つ以上と本開示の教示との間に矛盾がある場合、本明細書の教示が意図される。

【図面】

【図1-1】

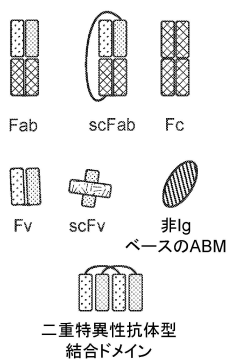


図1A

【図1-2】

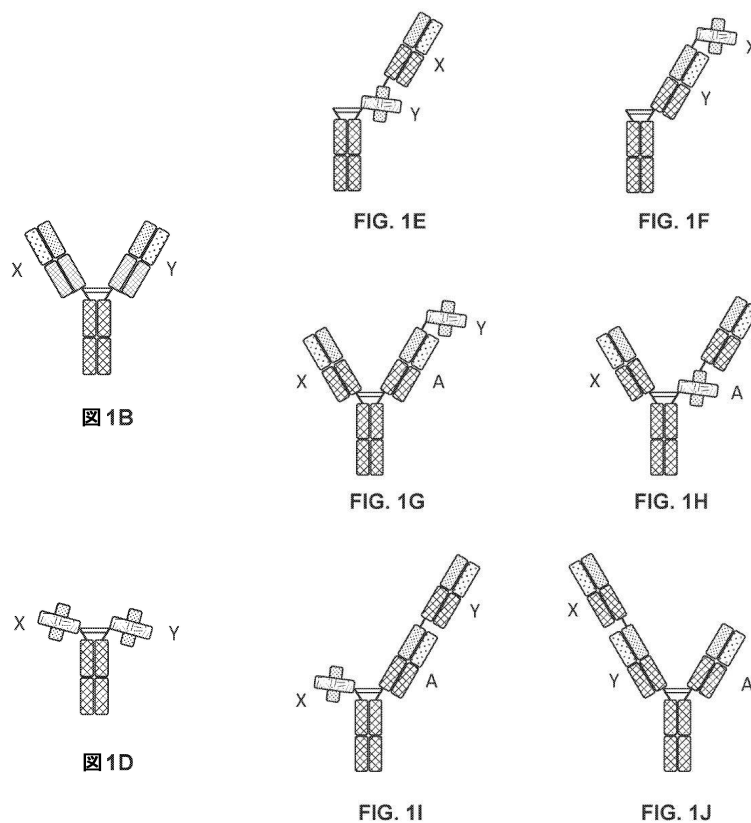


図1B

FIG. 1E

FIG. 1F

FIG. 1G

FIG. 1H

FIG. 1I

FIG. 1J

図1C

図1D

10

20

30

40

50

## 【図 1 - 3】

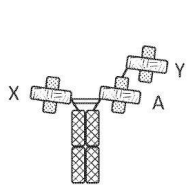


FIG. 1K

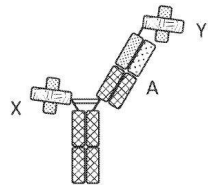


FIG. 1L

## 【図 1 - 4】

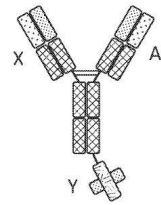


FIG. 1Q

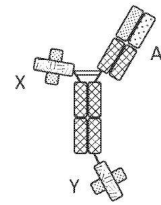


FIG. 1R

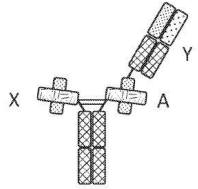


FIG. 1M

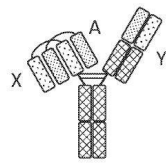


FIG. 1N

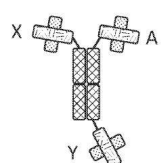


FIG. 1S

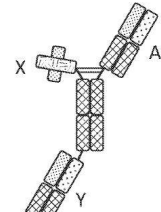


FIG. 1T

10

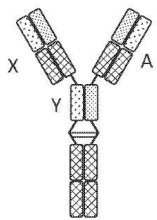


FIG. 1O

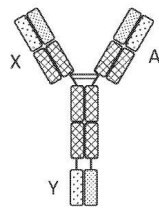


FIG. 1P

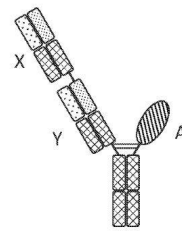


FIG. 1U

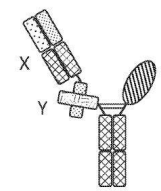


FIG. 1V

20

## 【図 1 - 5】

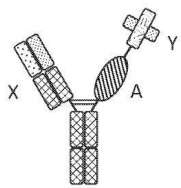


FIG. 1W

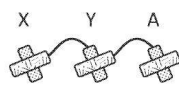


FIG. 1X

## 【図 1 - 6】

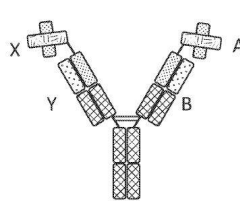


FIG. 1AC

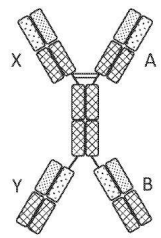


FIG. 1AD

30

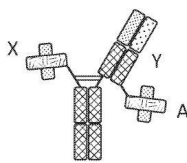


FIG. 1Y

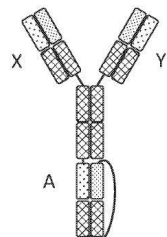


FIG. 1Z

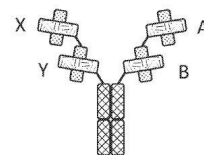


FIG. 1AE

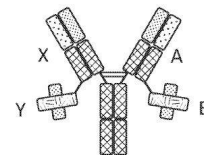


FIG. 1AF

40

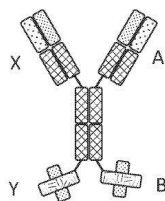


FIG. 1AA

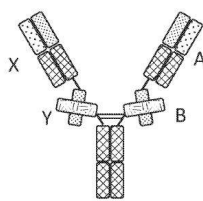


FIG. 1AB

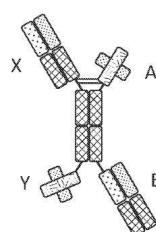


FIG. 1AG

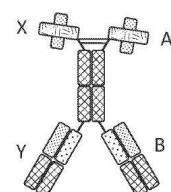


FIG. 1AH

50

## 【図 2 - 1】

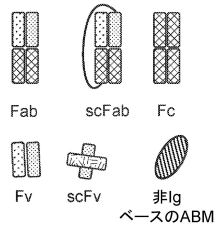


図 2A

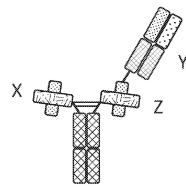


図 2B

## 【図 2 - 2】

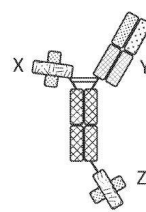


FIG. 2G

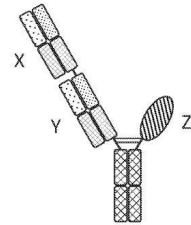


FIG. 2H

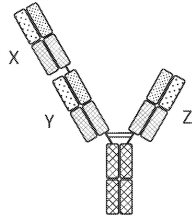


図 2C

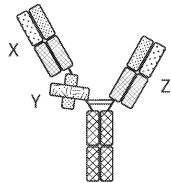


図 2D

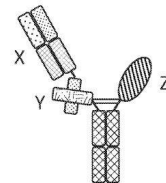


FIG. 2I

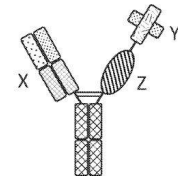


FIG. 2J

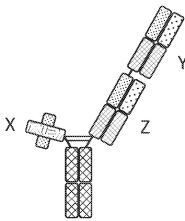


図 2E

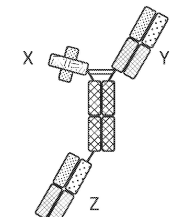


図 2F

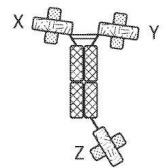


FIG. 2K

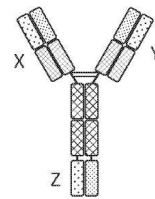


FIG. 2L

## 【図 2 - 3】

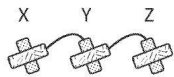


FIG. 2M

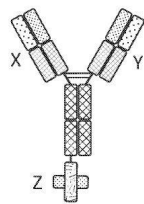


FIG. 2N

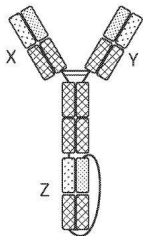


FIG. 2O

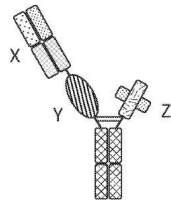


FIG. 2P

## 【図 2 - 4】

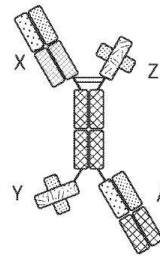


FIG. 2S

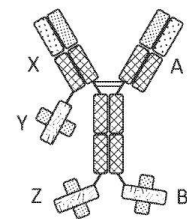


FIG. 2T

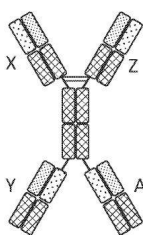


FIG. 2Q

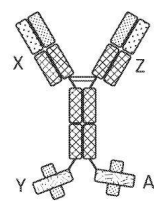


FIG. 2R

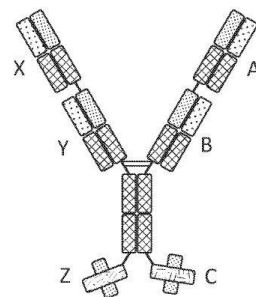


FIG. 2U

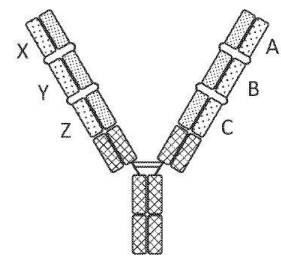


FIG. 2V

10

20

30

40

50



【図 3 - 1】

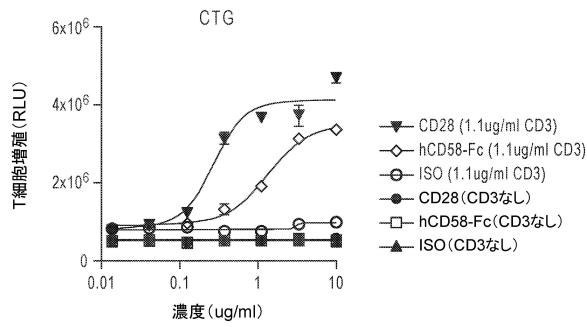


図 3A

【図 3 - 2】

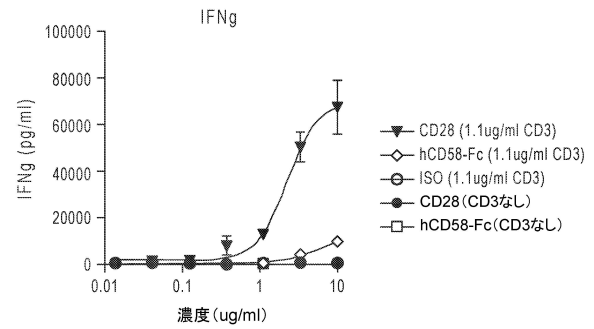


図 3C

10

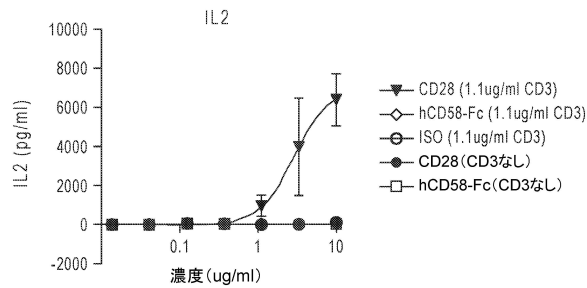


図 3B

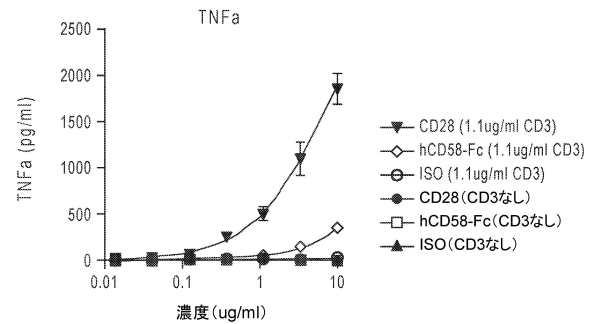


図 3D

20

【図 4】

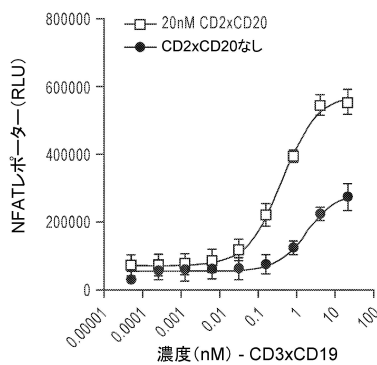


図 4A

【図 5】

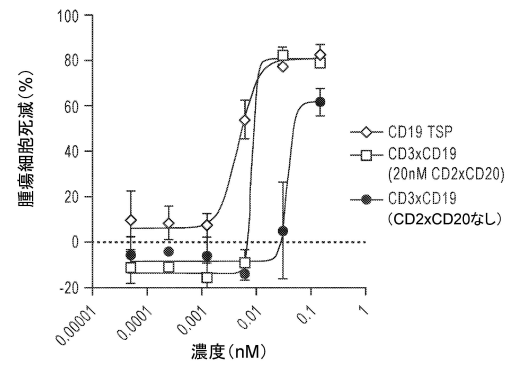


図 5A

30

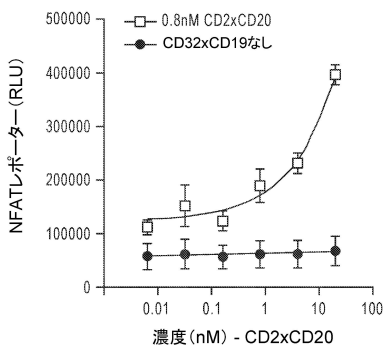


図 4B

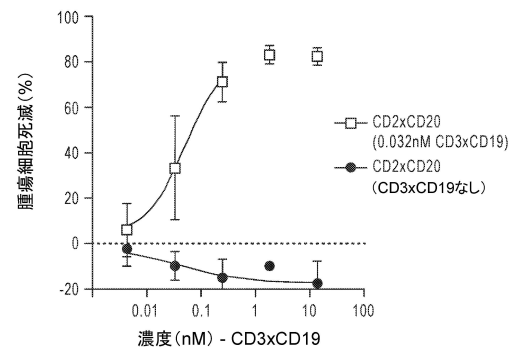


図 5B

40

50

【配列表】

2023520773000001.app

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/024383

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 C07K14/705 C07K16/28<br>C07K16/30 A61K39/395<br>ADD.<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61P A61K C07K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No.                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | KODAMA H ET AL: "Specific and effective targeting cancer immunotherapy with a combination of three bispecific antibodies", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, vol. 81, no. 2, 22 April 2002 (2002-04-22), pages 99-106, XP002356964, ISSN: 0165-2478, DOI: 10.1016/S0165-2478(01)00343-1 | 1,2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | figures 2,4,6                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3,4                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2019/104075 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GRANDA BRIAN [US] ET AL.)<br>31 May 2019 (2019-05-31)                                                                                                                                                                                                 | 59                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | paragraphs [0357] - [0360]; claims 7,8                                                                                                                                                                                                                                                     | 3,4                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report |
| 25 June 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30/08/2021                                         |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Authorized officer<br><br>Lonnoy, Olivier          |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/024383

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2021/024383

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
3, 4(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

30

40

**Remark on Protest:**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2021/ 024383

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 4(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

Combination comprising: (a) a first multispecific binding molecule ("a first MBM") comprising (i) an antigen-binding module 1 (ABM1) that binds specifically to human CD2 and (ii) an antigen-binding module 2 (ABM2) that binds specifically to a human tumor-associated antigen and/or an antigen-binding module 3 (ABM3) that binds specifically to a human tumor microenvironment antigen; and (b) a second multispecific binding molecule ("a second MBM") comprising (i) an antigen-binding module 4 (ABM4) that binds specifically to a component of a human T-cell receptor (TCR) complex or a secondary T-cell signaling molecule and (ii) an antigen-binding module 5 (ABM5) that binds specifically to a human tumor-associated antigen and/or an antigen-binding module 6 (ABM6) that binds specifically to a human tumor microenvironment antigen, wherein ABM 1 is a CD58 moiety.

---

2. claims: 14-16(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

As for subject 1, but wherein ABM2 and ABM5 bind specifically to different epitopes on the same TAA or are capable of specifically binding the TAA simultaneously.

---

3. claims: 23-27(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

As for subject 1, but wherein the first MBM comprises an ABM2 and the second MBM comprises an ABM5 that bind specifically to different TAAs.

---

4. claims: 28-31(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

As for subject 1, but wherein the first MBM comprises an ABM3 and the second MBM comprises an ABM6 that bind specifically to the same TMEA or to different TMEAs.

---

5. claims: 37, 39(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55, 58-63(partially)

As for subject 1, but wherein the first and/or second MBM is a trispecific binding molecule (TBM).

---

6. claims: 56, 57(completely); 1, 2, 5-13, 17-22, 32-36, 38, 40-55,

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/ US2021/ 024383

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

58-63(partially)

As for subject 1, but wherein the subject has an autoimmune disorder.

---

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/024383

| Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                              | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 2014/153002 A1 (CALIFORNIA INST<br>BIOMEDICAL RES [US]; SCRIPPS RESEARCH INST<br>[US]) 25 September 2014 (2014-09-25)<br>claims 3-9<br>----- | 60                    |



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/024383

| Patent document<br>cited in search report |            | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2019104075 A1                          | 31-05-2019 | AU                  | 2018370853 A1              | 21-05-2020          |
|                                           |            | CA                  | 3082283 A1                 | 31-05-2019          |
|                                           |            | CN                  | 111601824 A                | 28-08-2020          |
|                                           |            | EP                  | 3713962 A1                 | 30-09-2020          |
|                                           |            | JP                  | 2021503892 A               | 15-02-2021          |
|                                           |            | KR                  | 20200088440 A              | 22-07-2020          |
|                                           |            | US                  | 2020362054 A1              | 19-11-2020          |
|                                           |            | WO                  | 2019104075 A1              | 31-05-2019          |
| -----                                     |            |                     |                            |                     |
| WO 2014153002 A1                          | 25-09-2014 | CN                  | 105283201 A                | 27-01-2016          |
|                                           |            | CN                  | 110420333 A                | 08-11-2019          |
|                                           |            | DK                  | 2968552 T3                 | 14-04-2020          |
|                                           |            | EP                  | 2968552 A1                 | 20-01-2016          |
|                                           |            | EP                  | 2970505 A1                 | 20-01-2016          |
|                                           |            | EP                  | 3721902 A1                 | 14-10-2020          |
|                                           |            | ES                  | 2790420 T3                 | 27-10-2020          |
|                                           |            | HK                  | 1219887 A1                 | 21-04-2017          |
|                                           |            | JP                  | 6501270 B2                 | 17-04-2019          |
|                                           |            | JP                  | 2016516061 A               | 02-06-2016          |
|                                           |            | PT                  | 2968552 T                  | 18-05-2020          |
|                                           |            | US                  | 2016017058 A1              | 21-01-2016          |
|                                           |            | US                  | 2016115232 A1              | 28-04-2016          |
|                                           |            | US                  | 2017002076 A1              | 05-01-2017          |
|                                           |            | US                  | 2019315863 A1              | 17-10-2019          |
|                                           |            | WO                  | 2014153002 A1              | 25-09-2014          |
|                                           |            | WO                  | 2014153164 A1              | 25-09-2014          |
| -----                                     |            |                     |                            |                     |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |       |           |         |        |       |
|---------|-------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00  |       |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02  |       |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 3/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10   |       |
| A 6 1 P | 7/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/06   |       |
| A 6 1 P | 7/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 7/04   |       |
| A 6 1 P | 9/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  |       |
| A 6 1 P | 1/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12  |       |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00  |       |
| C 0 7 K | 16/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| C 0 7 K | 16/46 | (2006.01) | A 6 1 K | 39/395 | T     |
| C 1 2 N | 15/13 | (2006.01) | C 0 7 K | 16/28  | Z N A |
| C 1 2 N | 15/62 | (2006.01) | C 0 7 K | 16/46  |       |
|         |       |           | C 1 2 N | 15/13  |       |
|         |       |           | C 1 2 N | 15/62  | Z     |

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

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 9 0 , ウィンチェスター アリシア レーン 1 1

## (72)発明者 グランダ, ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ  
イテッド

F ターム (参考) 4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 DD61 EE01 EE03 GG01  
4H045 BA10 BA41 CA40 DA76 FA74