

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-82698

(P2018-82698A)

(43) 公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	Z N A A 4 B O 6 4
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46	4 B O 6 5
C O 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28	4 C O 8 4
C O 7 K 16/30 (2006.01)	C O 7 K 16/30	4 C O 8 5
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 H O 4 5

審査請求 有 請求項の数 45 O L 外国語出願 (全 453 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-221759 (P2017-221759)	(71) 出願人	509012625
(22) 出願日	平成29年11月17日 (2017.11.17)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2016-539276 (P2016-539276) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
原出願日	平成26年12月17日 (2014.12.17)	(74) 代理人	110002077
(31) 優先権主張番号	61/917, 346		園田・小林特許業務法人
(32) 優先日	平成25年12月17日 (2013.12.17)	(72) 発明者	チェン, シャオチョン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サン フラン シスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(31) 優先権主張番号	62/026, 594	(72) 発明者	デニス, マーク エス.
(32) 優先日	平成26年7月18日 (2014.7.18)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サン フラン シスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/091, 441		
(32) 優先日	平成26年12月12日 (2014.12.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 抗CD3抗体および使用方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌治療での使用に効果的な二特異性抗体の提供。

【解決手段】 二特異性抗体であって、第1結合ドメインを含む抗分化抗原群列3(抗CD3)アーム)、並びに第2結合ドメインを含む抗HER2アームを含む、二特異性抗体。前記第1結合ドメインがヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザル(cyno)CD3ポリペプチドに結合してよい。前記ヒトCD3ポリペプチドは、ヒトCD3ポリペプチドまたはヒトCD3ポリペプチドであってよく;あるいは(b)前記カニクイザルCD3ポリペプチドはカニクイザルCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドであってよい。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗分化抗原群列 3 (CD3) 抗体であって、次の 6 つの超可変領域 (HVR)、すなわち、

- (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、
- (b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、
- (c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、
- (d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、
- (e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および
- (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3

を備える結合ドメインを含む、抗 CD3 抗体。

10

【請求項 2】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 184 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、(b) 配列番号 185 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 3】

前記 VH ドメインが配列番号 184 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の抗 CD3 抗体。

20

【請求項 4】

前記 VL ドメインが配列番号 185 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 5】

抗 CD3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 CD3 抗体。

【請求項 6】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 186 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 187 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗 CD3 抗体。

30

【請求項 7】

前記 VH ドメインが配列番号 186 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 8】

前記 VL ドメインが配列番号 187 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 9】

抗 CD3 抗体であって、(a) 配列番号 186 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 187 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 CD3 抗体。

40

【請求項 10】

抗 CD3 抗体であって、次の 6 つの HVR、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、
- (c) X_1 が D、T、および S からなる群より選択され、 X_2 が G、A、および S からなる群より選択され、 X_3 が R または N であり、 X_4 が Y または A であり、且つ、 X_5 が Y または A である $X_1 X_2 Y S X_3 X_4 X_5 F D Y$ (配列番号 181) のアミノ酸配列を

50

含むHVR - H3、

(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および

(f) X_1 がKまたはTであり、 X_2 がQまたはAであり、 X_3 がFまたはAであり、
且つ、 X_4 がIまたはAである $X_1 X_2 S X_3 X_4 L R T$ (配列番号182)のアミノ酸
配列を含むHVR - L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項11】

前記結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

(a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、

(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、

(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR - H3、

(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および

(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3

を備える、請求項10に記載の抗CD3抗体。

【請求項12】

前記結合ドメインが(a)配列番号188のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の
配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号189のアミノ酸
配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、
または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請
求項11に記載の抗CD3抗体。

【請求項13】

前記VHドメインが配列番号188のアミノ酸配列を含む、請求項12に記載の抗CD
3抗体。

【請求項14】

前記VLドメインが配列番号189のアミノ酸配列を含む、請求項12に記載の抗CD
3抗体。

【請求項15】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号188のアミノ酸配列を含むVHドメインと(
b)配列番号189のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗
CD3抗体。

【請求項16】

前記結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

(a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、

(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、

(c) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR - H3、

(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および

(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3

を備える、請求項10に記載の抗CD3抗体。

【請求項17】

前記結合ドメインが(a)配列番号190のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の
配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号191のアミノ酸
配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、
または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請
求項16に記載の抗CD3抗体。

【請求項18】

前記VHドメインが配列番号190のアミノ酸配列を含む、請求項17に記載の抗CD
3抗体。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記 V L ドメインが配列番号 191 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 20】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 190 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 191 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 21】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

10

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 22】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 192 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 193 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 21 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 23】

前記 V H ドメインが配列番号 192 のアミノ酸配列を含む、請求項 22 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 24】

前記 V L ドメインが配列番号 193 のアミノ酸配列を含む、請求項 22 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 25】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 192 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 193 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 26】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

40

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 27】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 194 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 195 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 26 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 28】

前記 V H ドメインが配列番号 194 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の抗 C D 3 抗体。

50

【請求項 29】

前記 V L ドメインが配列番号 195 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 30】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 194 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 195 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 31】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 32】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 196 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 197 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 31 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 33】

前記 V H ドメインが配列番号 196 のアミノ酸配列を含む、請求項 32 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 34】

前記 V L ドメインが配列番号 197 のアミノ酸配列を含む、請求項 32 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 35】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 196 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 197 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 36】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 37】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 198 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 199 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 36 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 38】

前記 V H ドメインが配列番号 198 のアミノ酸配列を含む、請求項 37 に記載の抗 C D 3 抗体。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記 V L ドメインが配列番号 199 のアミノ酸配列を含む、請求項 37 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 40】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 198 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 199 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 41】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

10

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 42】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 200 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 201 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 41 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 43】

前記 V H ドメインが配列番号 200 のアミノ酸配列を含む、請求項 42 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 44】

前記 V L ドメインが配列番号 201 のアミノ酸配列を含む、請求項 42 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 45】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 200 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 201 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 46】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

40

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 47】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 202 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 203 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 46 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 48】

前記 V H ドメインが配列番号 202 のアミノ酸配列を含む、請求項 47 に記載の抗 C D 3 抗体。

50

【請求項 49】

前記 V L ドメインが配列番号 203 のアミノ酸配列を含む、請求項 47 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 50】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 202 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 203 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 51】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

10

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 52】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 204 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 205 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 51 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 53】

前記 V H ドメインが配列番号 204 のアミノ酸配列を含む、請求項 52 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 54】

前記 V L ドメインが配列番号 205 のアミノ酸配列を含む、請求項 52 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 55】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 204 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 205 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 56】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

40

を備える、請求項 10 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 57】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 206 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 207 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 56 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 58】

前記 V H ドメインが配列番号 206 のアミノ酸配列を含む、請求項 57 に記載の抗 C D 3 抗体。

50

【請求項 59】

前記 V L ドメインが配列番号 207 のアミノ酸配列を含む、請求項 57 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 60】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 206 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 207 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 61】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
 - (b) X₁ が S または T であり、X₂ が N または A であり、X₃ が Q または D であり、X₄ が K または S であり、X₅ が F または V であり、且つ、X₆ が D または G である L I N P Y K G V X₁ T Y X₂ X₃ X₄ X₅ K X₆ (配列番号 183) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
 - (c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
 - (d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
 - (e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
 - (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3
- を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

10

【請求項 62】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える、請求項 61 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 63】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 208 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 209 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 62 に記載の抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 64】

前記 V H ドメインが配列番号 208 のアミノ酸配列を含む、請求項 63 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 65】

前記 V L ドメインが配列番号 209 のアミノ酸配列を含む、請求項 63 に記載の抗 C D 3 抗体。

40

【請求項 66】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 208 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 209 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 67】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

50

(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および

(f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える、請求項 61 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 68】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 210 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 211 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 67 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 69】

前記 V H ドメインが配列番号 210 のアミノ酸配列を含む、請求項 68 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 70】

前記 V L ドメインが配列番号 211 のアミノ酸配列を含む、請求項 68 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 71】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 210 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 211 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 72】

前記結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

(a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および

(f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える、請求項 61 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 73】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 212 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 213 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 72 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 74】

前記 V H ドメインが配列番号 212 のアミノ酸配列を含む、請求項 73 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 75】

前記 V L ドメインが配列番号 213 のアミノ酸配列を含む、請求項 73 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 76】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 212 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 213 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 77】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、

(a) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

10

20

30

40

50

(e) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および

(f) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 78】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 214 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 215 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 77 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 79】

前記 V H ドメインが配列番号 214 のアミノ酸配列を含む、請求項 78 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 80】

前記 V L ドメインが配列番号 215 のアミノ酸配列を含む、請求項 78 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 81】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 214 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 215 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 82】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 216 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 217 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 77 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 83】

前記 V H ドメインが配列番号 216 のアミノ酸配列を含む、請求項 82 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 84】

前記 V L ドメインが配列番号 217 のアミノ酸配列を含む、請求項 82 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 85】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 216 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 217 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 86】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、

(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、

(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および

(f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 87】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 218 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 219 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 86 に記載の抗 C D 3 抗体。

10

20

30

40

50

【請求項 88】

前記 V H ドメインが配列番号 218 のアミノ酸配列を含む、請求項 87 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 89】

前記 V L ドメインが配列番号 219 のアミノ酸配列を含む、請求項 87 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 90】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 218 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 219 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

10

【請求項 91】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 220 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 221 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 86 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 92】

前記 V H ドメインが配列番号 220 のアミノ酸配列を含む、請求項 91 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 93】

前記 V L ドメインが配列番号 221 のアミノ酸配列を含む、請求項 91 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 94】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 220 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 221 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 95】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、
(a) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
(b) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
(c) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
(d) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
(e) 配列番号 47 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
(f) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3
を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 96】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 222 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 223 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 95 に記載の抗 C D 3 抗体。

40

【請求項 97】

前記 V H ドメインが配列番号 222 のアミノ酸配列を含む、請求項 96 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 98】

前記 V L ドメインが配列番号 223 のアミノ酸配列を含む、請求項 96 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 99】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 222 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 223 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗

50

C D 3 抗体。

【請求項 1 0 0】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 2 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、 (b) 配列番号 2 2 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 9 5 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 1】

前記 V H ドメインが配列番号 2 2 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 0 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 2】

前記 V L ドメインが配列番号 2 2 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 0 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 3】

抗 C D 3 抗体であって、 (a) 配列番号 2 2 4 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 2 5 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 4】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 2 2 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、 (b) 配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 9 5 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 5】

前記 V H ドメインが配列番号 2 2 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 4 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 6】

前記 V L ドメインが配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 4 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 7】

抗 C D 3 抗体であって、 (a) 配列番号 2 2 6 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 8】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、
 (a) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
 (b) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
 (c) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
 (d) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
 (e) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
 (f) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3
 を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 0 9】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 2 2 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、 (b) 配列番号 2 2 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 1 0 8 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 0】

前記 V H ドメインが配列番号 2 2 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 9 に記載の抗 C

10

20

30

40

50

D 3 抗体。

【請求項 1 1 1】

前記 V L ドメインが配列番号 2 2 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 9 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 2】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 2 2 8 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 2 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 3】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 2 3 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 3 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 1 0 8 に記載の抗 C D 3 抗体。

10

【請求項 1 1 4】

前記 V H ドメインが配列番号 2 3 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 5】

前記 V L ドメインが配列番号 2 3 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 3 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 1 1 6】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 2 3 0 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 3 1 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 7】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

30

を備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 8】

前記結合ドメインが (a) 配列番号 2 3 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 3 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 1 1 7 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 1 9】

前記 V H ドメインが配列番号 2 3 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 8 に記載の抗 C D 3 抗体。

40

【請求項 1 2 0】

前記 V L ドメインが配列番号 2 3 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 8 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 2 1】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 2 3 2 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 3 3 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 1 2 2】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項123】

前記結合ドメインが(a)配列番号234のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号235のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項122に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項124】

前記VHドメインが配列番号234のアミノ酸配列を含む、請求項123に記載の抗CD3抗体。

【請求項125】

前記VLドメインが配列番号235のアミノ酸配列を含む、請求項123に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項126】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号234のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号235のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項127】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3

30

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項128】

前記結合ドメインが(a)配列番号236のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号237のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項127に記載の抗CD3抗体。

【請求項129】

前記VHドメインが配列番号236のアミノ酸配列を含む、請求項128に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項130】

前記VLドメインが配列番号237のアミノ酸配列を含む、請求項128に記載の抗CD3抗体。

【請求項131】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号236のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号237のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項132】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項133】

前記結合ドメインが(a)配列番号238のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号239のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項132に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項134】

前記VHドメインが配列番号238のアミノ酸配列を含む、請求項133に記載の抗CD3抗体。

【請求項135】

前記VLドメインが配列番号239のアミノ酸配列を含む、請求項133に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項136】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号238のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号239のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項137】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項138】

前記結合ドメインが(a)配列番号240のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号241のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項137に記載の抗CD3抗体。

【請求項139】

前記VHドメインが配列番号240のアミノ酸配列を含む、請求項138に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項140】

前記VLドメインが配列番号241のアミノ酸配列を含む、請求項138に記載の抗CD3抗体。

【請求項141】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号240のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号241のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項142】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項143】

前記結合ドメインが(a)配列番号242のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号243のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項142に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項144】

前記VHドメインが配列番号242のアミノ酸配列を含む、請求項143に記載の抗CD3抗体。

【請求項145】

前記VLドメインが配列番号243のアミノ酸配列を含む、請求項143に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項146】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号242のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号243のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項147】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項148】

前記結合ドメインが(a)配列番号244のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号245のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項147に記載の抗CD3抗体。

【請求項149】

前記VHドメインが配列番号244のアミノ酸配列を含む、請求項148に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項150】

前記VLドメインが配列番号245のアミノ酸配列を含む、請求項148に記載の抗CD3抗体。

【請求項151】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号244のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号245のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項152】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項153】

前記結合ドメインが(a)配列番号246のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号247のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項152に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項154】

前記VHドメインが配列番号246のアミノ酸配列を含む、請求項153に記載の抗CD3抗体。

【請求項155】

前記VLドメインが配列番号247のアミノ酸配列を含む、請求項153に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項156】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号246のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号247のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項157】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、
 (a) 配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
 (b) 配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
 (c) 配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
 (d) 配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
 (e) 配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
 (f) 配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項158】

前記結合ドメインが(a)配列番号248のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号249のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項157に記載の抗CD3抗体。

【請求項159】

前記VHドメインが配列番号248のアミノ酸配列を含む、請求項158に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項160】

前記VLドメインが配列番号249のアミノ酸配列を含む、請求項158に記載の抗CD3抗体。

【請求項161】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号248のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号249のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項162】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項163】

前記結合ドメインが(a)配列番号250のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号251のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項162に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項164】

前記VHドメインが配列番号250のアミノ酸配列を含む、請求項163に記載の抗CD3抗体。

【請求項165】

前記VLドメインが配列番号251のアミノ酸配列を含む、請求項163に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項166】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号250のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号251のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項167】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号115のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号116のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号117のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号118のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号119のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号120のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項168】

前記結合ドメインが(a)配列番号252のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号253のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項167に記載の抗CD3抗体。

【請求項169】

前記VHドメインが配列番号252のアミノ酸配列を含む、請求項168に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項170】

前記VLドメインが配列番号253のアミノ酸配列を含む、請求項168に記載の抗CD3抗体。

【請求項171】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号252のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号253のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項172】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号123のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号126のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項173】

前記結合ドメインが(a)配列番号254のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号255のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項172に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項174】

前記VHドメインが配列番号254のアミノ酸配列を含む、請求項173に記載の抗CD3抗体。

【請求項175】

前記VLドメインが配列番号255のアミノ酸配列を含む、請求項173に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項176】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号254のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号255のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項177】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項178】

前記結合ドメインが(a)配列番号256のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号257のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項177に記載の抗CD3抗体。

【請求項179】

前記VHドメインが配列番号256のアミノ酸配列を含む、請求項178に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項180】

前記VLドメインが配列番号257のアミノ酸配列を含む、請求項178に記載の抗CD3抗体。

【請求項181】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号256のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号257のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項182】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項183】

前記結合ドメインが(a)配列番号258のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号259のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項182に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項184】

前記VHドメインが配列番号258のアミノ酸配列を含む、請求項183に記載の抗CD3抗体。

【請求項185】

前記VLドメインが配列番号259のアミノ酸配列を含む、請求項183に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項186】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号258のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号259のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項187】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項188】

前記結合ドメインが(a)配列番号260のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号261のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項187に記載の抗CD3抗体。

【請求項189】

前記VHドメインが配列番号260のアミノ酸配列を含む、請求項188に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項190】

前記VLドメインが配列番号261のアミノ酸配列を含む、請求項188に記載の抗CD3抗体。

【請求項191】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号260のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号261のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項192】

50

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項193】

前記結合ドメインが(a)配列番号262のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号263のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項192に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項194】

前記VHドメインが配列番号262のアミノ酸配列を含む、請求項193に記載の抗CD3抗体。

【請求項195】

前記VLドメインが配列番号263のアミノ酸配列を含む、請求項193に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項196】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号262のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号263のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項197】

抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項198】

前記結合ドメインが(a)配列番号264のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号265のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項197に記載の抗CD3抗体。

【請求項199】

前記VHドメインが配列番号264のアミノ酸配列を含む、請求項198に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項200】

前記VLドメインが配列番号265のアミノ酸配列を含む、請求項198に記載の抗CD3抗体。

【請求項201】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号264のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号265のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項202】

50

抗CD3抗体であって、CD3のアミノ酸残基Glu6を含むCD3上のエピトープに結合する、抗CD3抗体。

【請求項203】

前記エピトープがCD3のGln1、Asp2、およびMet7からなる群より選択される1つ以上の追加のアミノ酸残基をさらに含む、請求項202に記載の抗CD3抗体。

【請求項204】

前記エピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、およびGlu6を含む、請求項202または請求項203に記載の抗CD3抗体。

【請求項205】

前記エピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、Glu6、およびMet7を含む、請求項202から請求項204のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。 10

【請求項206】

前記エピトープがCD3のアミノ酸残基Glu5を含まない、請求項202から請求項205のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。

【請求項207】

前記エピトープがCD3のアミノ酸残基Gly3およびGlu5を含まない、請求項202から請求項206のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。

【請求項208】

前記エピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、Glu6、およびMet7からなる、請求項202から請求項207のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。 20

【請求項209】

前記結合ドメインがヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザル(cyno)CD3ポリペプチドに結合する、請求項1から請求項208のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。

【請求項210】

前記ヒトCD3ポリペプチドまたは前記カニクイザルCD3ポリペプチドがそれぞれヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドである、請求項209に記載の抗CD3抗体。

【請求項211】

前記ヒトCD3ポリペプチドまたは前記カニクイザルCD3ポリペプチドがそれぞれヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドである、請求項210に記載の抗CD3抗体。 30

【請求項212】

前記抗CD3抗体が250nM以下のKdで前記ヒトCD3ポリペプチドに結合する、請求項1から請求項211のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。

【請求項213】

前記抗CD3抗体が100nM以下のKdで前記ヒトCD3ポリペプチドに結合する、請求項212に記載の抗CD3抗体。

【請求項214】

前記抗CD3抗体が15nM以下のKdで前記ヒトCD3ポリペプチドに結合する、請求項213に記載の抗CD3抗体。 40

【請求項215】

前記抗CD3抗体が10nM以下のKdで前記ヒトCD3ポリペプチドに結合する、請求項214に記載の抗CD3抗体。

【請求項216】

前記抗CD3抗体が5nM以下のKdで前記ヒトCD3ポリペプチドに結合する、請求項215に記載の抗CD3抗体。

【請求項217】

前記抗CD3抗体が非グリコシル化点突然変異を含む、請求項1から請求項216のいずれか一項に記載の抗CD3抗体。 50

- 【請求項 2 1 8】
前記非グリコシル化点突然変異が置換突然変異である、請求項 2 1 7 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 1 9】
前記非グリコシル化点突然変異によって前記抗 C D 3 抗体のエフェクター機能が低下する、請求項 2 1 7 または請求項 2 1 8 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 0】
前記抗 C D 3 抗体がエフェクター機能を低下させる F c 領域中の置換突然変異を含む、請求項 1 から請求項 2 1 8 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 1】 10
前記置換突然変異がアミノ酸残基 N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、および / または D 2 6 5 (E U 付番) にある、請求項 2 1 8 または請求項 2 2 0 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 2】
前記置換突然変異が N 2 9 7 G、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および D 2 6 5 A からなる群より選択される、請求項 2 2 1 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 3】
前記置換突然変異が N 2 9 7 G 突然変異である、請求項 2 2 2 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 4】 20
前記抗 C D 3 抗体がモノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、請求項 1 から請求項 2 2 3 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 5】
前記抗 C D 3 抗体が C D 3 に結合する抗体断片である、請求項 1 から請求項 2 2 4 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 6】
前記抗体断片が F a b 断片、F a b ' - S H 断片、F v 断片、s c F v 断片、および (F a b ')₂ 断片からなる群より選択される、請求項 2 2 5 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 7】
前記抗 C D 3 抗体が完全長抗体である。請求項 1 から請求項 2 2 4 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 8】 30
前記抗 C D 3 抗体が I g G 抗体である、請求項 1 から請求項 2 2 7 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 2 9】
前記抗 C D 3 抗体が単特異性抗体である、請求項 1 から請求項 2 2 8 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 0】
前記抗 C D 3 抗体が多重特異性抗体である、請求項 1 から請求項 2 2 8 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 1】 40
前記多重特異性抗体が二特異性抗体である、請求項 2 3 0 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 2】
前記二特異性抗体が第 2 の生体分子に結合する第 2 結合ドメインを含み、前記第 2 生体分子が細胞表面抗原である、請求項 2 3 1 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 3】
前記細胞表面抗原が腫瘍抗原である、請求項 2 3 2 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 4】
前記腫瘍抗原が C D 2 0、H E R 2、F c R H 5 (F c 受容体様分子 5)、および L Y P D 1 からなる群より選択される、請求項 2 3 3 に記載の抗 C D 3 抗体。
- 【請求項 2 3 5】 50
前記腫瘍抗原が C D 2 0 および H E R 2 からなる群より選択される、請求項 2 3 4 に記

載の抗CD3抗体。

【請求項236】

前記腫瘍抗原がCD20であり、且つ、前記第2結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を含む、請求項234に記載の抗CD3抗体。

10

【請求項237】

前記第2結合ドメインが(a)配列番号266のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項235に記載の抗CD3抗体。

【請求項238】

前記VHドメインが配列番号266のアミノ酸配列を含む、請求項237に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項239】

前記VLドメインが配列番号267のアミノ酸配列を含む、請求項237に記載の抗CD3抗体。

【請求項240】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号266のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号267のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える第2結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項241】

前記腫瘍抗原がFcRH5であり、且つ、前記第2結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

- (a) 配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を含む、請求項234に記載の抗CD3抗体。

30

【請求項242】

前記第2結合ドメインが(a)配列番号268のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項241に記載の抗CD3抗体。

40

【請求項243】

前記VHドメインが配列番号268のアミノ酸配列を含む、請求項242に記載の抗CD3抗体。

【請求項244】

前記VLドメインが配列番号269のアミノ酸配列を含む、請求項242に記載の抗CD3抗体。

【請求項245】

50

抗CD3抗体であって、(a)配列番号268のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号269のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える第2結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

【請求項246】

前記腫瘍抗原がHER2であり、且つ、前記第2結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

- (a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3

10

を含む、請求項234に記載の抗CD3抗体。

【請求項247】

前記第2結合ドメインが(a)配列番号270のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項246に記載の抗CD3抗体。

20

【請求項248】

前記VHドメインが配列番号270のアミノ酸配列を含む、請求項247に記載の抗CD3抗体。

【請求項249】

前記VLドメインが配列番号271のアミノ酸配列を含む、請求項247に記載の抗CD3抗体。

【請求項250】

抗CD3抗体であって、(a)配列番号270のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号271のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える第2結合ドメインを含む、抗CD3抗体。

30

【請求項251】

前記腫瘍抗原がHER2であり、且つ、前記第2結合ドメインが次の6つのHVR、すなわち、

- (a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を含む、請求項234に記載の抗CD3抗体。

【請求項252】

40

前記第2結合ドメインが(a)配列番号593のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む、請求項251に記載の抗CD3抗体。

【請求項253】

前記VHドメインが配列番号593のアミノ酸配列を含む、請求項252に記載の抗CD3抗体。

【請求項254】

前記VLドメインが配列番号594のアミノ酸配列を含む、請求項252に記載の抗CD

50

D 3 抗体。

【請求項 2 5 5】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 5 9 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 5 9 4 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える第 2 結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 5 6】

前記腫瘍抗原が H E R 2 であり、且つ、前記第 2 結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 5 8 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 5 8 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 5 9 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 5 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 5 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

10

を含む、請求項 2 3 4 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 5 7】

前記第 2 結合ドメインが (a) 配列番号 5 9 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 2 5 6 に記載の抗 C D 3 抗体。

20

【請求項 2 5 8】

前記 V H ドメインが配列番号 5 9 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 5 7 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 5 9】

前記 V L ドメインが配列番号 5 9 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 5 7 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 6 0】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 5 9 5 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 5 9 6 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える第 2 結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

30

【請求項 2 6 1】

前記腫瘍抗原が L Y P D 1 であり、且つ、前記第 2 結合ドメインが次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

40

を含む、請求項 2 3 4 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 6 2】

前記第 2 結合ドメインが (a) 配列番号 2 7 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 2 6 1 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 2 6 3】

前記 V H ドメインが配列番号 2 7 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 6 2 に記載の抗 C D 3 抗体。

50

【請求項 264】

前記 V L ドメインが配列番号 273 のアミノ酸配列を含む、請求項 262 に記載の抗 C D 3 抗体。

【請求項 265】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 272 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 273 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える第 2 結合ドメインを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 266】

抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 1 結合ドメインを備える抗 C D 3 アーム、ならびに次の 6 つの H V R、すなわち、

- (a) 配列番号 157 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) 配列番号 158 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) 配列番号 159 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) 配列番号 160 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および
- (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3

を含む第 2 結合ドメインを備える抗 C D 20 アームを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 267】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 C D 3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 C D 20 アームを含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 268】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 C D 3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 C D 20 アームを含む、抗 C D 3 抗体であり、N 297 G 置換突然変異を含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 269】

抗 C D 3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 C D 3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 C D 20 アームを含む、抗 C D 3 抗体であり、(a) 前記抗 C D 3 アームが T 366 S 置換突然変異、L 368 A 置換突然変異、Y 407 V 置換突然変異、および N 297 G 置換突然変異を含み、且つ、(b) 前記抗 C D 20 アームが T 366 W 置換突然変異および N 297 G 置換突然変異を含む、抗 C D 3 抗体。

【請求項 270】

前記抗 C D 3 抗体が 1 つ以上の重鎖定常ドメインを含み、前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインが第 1 の C H 1 (C H 1₁) ドメイン、第 1 の C H 2 (C H 2₁) ドメイン、第 1 の

10

20

30

40

50

CH₃ (CH₃₁) ドメイン、第 2 の CH₁ (CH₁₂) ドメイン、第 2 の CH₂ (CH₂₂) ドメイン、および第 2 の CH₃ (CH₃₂) ドメインから選択される、請求項 1 から請求項 269 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 271】

前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインのうち少なくとも 1 つが別の重鎖定常ドメインと対になる、請求項 270 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 272】

前記 CH₃₁ ドメインと前記 CH₃₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、前記 CH₃₁ ドメイン中の出っ張りまたは窪みがそれぞれ前記 CH₃₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる、請求項 271 に記載の抗 CD3 抗体。

10

【請求項 273】

前記 CH₃₁ ドメインと前記 CH₃₂ ドメインが前記出っ張りとは前記窪みの間の接触面において接触する、請求項 272 に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 274】

前記 CH₂₁ ドメインと前記 CH₂₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、前記 CH₂₁ ドメイン中に出っ張りまたは窪みがそれぞれ前記 CH₂₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる、請求項 270 から請求項 273 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 275】

前記 CH₂₁ ドメインと前記 CH₂₂ ドメインが前記出っ張りとは前記窪みの間の接触面において接触する、請求項 274 に記載の抗 CD3 抗体。

20

【請求項 276】

前記抗 CD3 抗体の半減期が約 7 日である、請求項 1 から請求項 275 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 277】

請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体をコードする単離核酸。

【請求項 278】

請求項 277 に記載の単離核酸を含むベクター。

【請求項 279】

請求項 278 に記載のベクターを含む宿主細胞。

30

【請求項 280】

哺乳類細胞である、請求項 279 に記載の宿主細胞。

【請求項 281】

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞である、請求項 280 に記載の宿主細胞。

【請求項 282】

原核細胞である、請求項 281 に記載の宿主細胞。

【請求項 283】

大腸菌である、請求項 282 に記載の宿主細胞。

【請求項 284】

請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体の作製方法であって、培地中で請求項 279 に記載の宿主細胞を培養することを含む前記方法。

40

【請求項 285】

前記方法が前記宿主細胞または前記培地から前記抗 CD3 抗体を回収することをさらに含む、請求項 284 に記載の方法。

【請求項 286】

請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体および細胞傷害剤を含む免疫複合体。

【請求項 287】

請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体を含む組成物。

50

【請求項 288】

薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含む請求項 287 に記載の組成物。

【請求項 289】

医薬組成物である、請求項 288 に記載の組成物。

【請求項 290】

前記組成物が PD-1 軸結合性アンタゴニストまたは追加の治療薬をさらに含む、請求項 287 から請求項 289 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 291】

薬品として使用される請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体

10

【請求項 292】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患の治療、またはその進行の遅延化に、それを必要とする対象において使用される請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 293】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象における免疫機能の強化に使用される請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗 CD3 抗体。

【請求項 294】

前記細胞増殖性疾患が癌である、請求項 292 または請求項 293 に記載の抗 CD3 抗体。

20

【請求項 295】

前記癌が乳癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、B 細胞リンパ腫、B 細胞性白血病、多発性骨髄腫、腎臓癌、前立腺癌、肝臓癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、膠芽腫、胚中心 B 細胞様 (GCB) DLBCL、活性化 B 細胞様 (ABC) DLBCL、濾胞性リンパ腫 (FL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、中枢神経系リンパ腫 (CNSL)、パーキットリンパ腫 (BL)、B 細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫 / 脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫)、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T 細胞 / 組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、中枢神経原発性 DLBCL、皮膚原発性 DLBCL 下肢型、高齢者 EBV 陽性 DLBCL、慢性炎症付随型 DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔 (胸腺) 原発性大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8 関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型 B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫 / B 細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有する B 細胞リンパ腫分類不能型からなる群より選択される、請求項 294 に記載の抗 CD3 抗体。

30

40

【請求項 296】

前記癌が胚中心 B 細胞様 (GCB) DLBCL、活性化 B 細胞様 (ABC) DLBCL、濾胞性リンパ腫 (FL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、中枢神経系リンパ腫 (CNSL)、またはパーキットリンパ腫 (BL) である、請求項 295 に記載の抗 CD3 抗体。

50

【請求項 297】

前記自己免疫疾患がリウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、ウェゲナー病、炎症性腸疾患、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパシー、重症筋無力症、脈管炎、糖尿病、レイノー症候群、シェーングレン症候群、糸球体腎炎、視神経脊髄炎（NMO）およびIgGニューロパシーからなる群より選択される、請求項 292 または請求項 293 に記載の抗CD3抗体。

【請求項 298】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患の治療用、またはその進行の遅延化用の薬品の製造における請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗CD3抗体の使用。

10

【請求項 299】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化するための薬品の製造における請求項 1 から請求項 276 のいずれか一項に記載の抗CD3抗体の使用。

【請求項 300】

前記細胞増殖性疾患が癌である、請求項 298 または請求項 299 に記載の使用。

【請求項 301】

前記癌が乳癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、B細胞性白血病、多発性骨髄腫、腎臓癌、前立腺癌、肝臓癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、膠芽腫、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、パーキットリンパ腫（BL）、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔（胸腺）原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型からなる群より選択される、請求項 300 に記載の使用。

20

30

【請求項 302】

前記癌が胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、またはパーキットリンパ腫（BL）である、請求項 301 に記載の使用。

40

【請求項 303】

前記自己免疫疾患がリウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、ウェゲナー病、炎症性腸疾患、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、

50

I g A腎症、I g M多発ニューロパシー、重症筋無力症、脈管炎、糖尿病、レイノー症候群、シェーングレン症候群、糸球体腎炎、視神経脊髄炎（NMO）およびI g Gニューロパシーからなる群より選択される、請求項298または請求項299に記載の使用。

【請求項304】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療する、またはその進行を遅延化することを、それを必要とする対象において行う方法であって、請求項1から請求項276のいずれか一項に記載の抗CD3抗体を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項305】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化する方法であって、請求項1から請求項276のいずれか一項に記載の抗CD3抗体の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項306】

前記細胞増殖性疾患が癌である、請求項304または請求項305に記載の方法。

【請求項307】

前記癌が乳癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、B細胞性白血病、多発性骨髄腫、腎臓癌、前立腺癌、肝臓癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、膠芽腫、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、パーキットリンパ腫（BL）、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔（胸腺）原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型からなる群より選択される、請求項306に記載の方法。

20

30

【請求項308】

前記癌が胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、またはパーキットリンパ腫（BL）である、請求項307に記載の方法。

40

【請求項309】

前記自己免疫疾患がリウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、ウェゲナー病、炎症性腸疾患、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、I g A腎症、I g M多発ニューロパシー、重症筋無力症、脈管炎、糖尿病、レイノー症候群、シェーングレン症候群、糸球体腎炎、視神経脊髄炎（NMO）およびI g Gニューロパシーからなる群より選択される、請求項304または請求項305に記載の方法。

【請求項310】

50

前記抗CD3抗体が(a)免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および(b)前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する第2の生体分子に結合する、請求項304から請求項309のいずれか一項に記載の方法。

【請求項311】

前記抗CD3抗体が(a)および(b)に結合した後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項310に記載の方法。

【請求項312】

前記活性化免疫エフェクター細胞が前記標的細胞に対して細胞傷害作用および/またはアポトーシス作用を働かせることができる、請求項311に記載の方法。

【請求項313】

前記抗CD3抗体が約0.01mg/kgから約10mg/kgの投与量で前記対象に投与される、請求項304から請求項312のいずれか一項に記載の方法。

【請求項314】

前記抗CD3抗体が約0.1mg/kgから約10mg/kgの投与量で前記対象に投与される、請求項313に記載の方法。

【請求項315】

前記抗CD3抗体が約1mg/kgの投与量で前記対象に投与される、請求項314に記載の方法。

【請求項316】

PD-1軸結合性アンタゴニストおよび/または追加の治療薬を前記対象に投与することをさらに含む請求項304から請求項315のいずれか一項に記載の方法。

【請求項317】

前記PD-1軸結合性アンタゴニストまたは前記追加治療薬が前記抗CD3抗体の投与前または投与後に投与される、請求項316に記載の方法。

【請求項318】

前記PD-1軸結合性アンタゴニスト追加治療薬が前記抗CD3抗体と同時に投与される、請求項317に記載の方法。

【請求項319】

前記PD-1軸結合性アンタゴニストがPD-1結合性アンタゴニスト、PD-L1結合性アンタゴニスト、およびPD-L2結合性アンタゴニストからなる群より選択される、請求項316から請求項318のいずれか一項に記載の方法。

【請求項320】

前記PD-1軸結合性アンタゴニストがPD-1結合性アンタゴニストである、請求項319に記載の方法。

【請求項321】

前記PD-1結合性アンタゴニストがMDX-1106(ニボルマブ)、MK-3475(ランプロリズマブ)、CT-011(ピディリズマブ)、およびAMP-224からなる群より選択される、請求項320に記載の方法。

【請求項322】

前記PD-1軸結合性アンタゴニストがPD-L1結合性アンタゴニストである、請求項319に記載の方法。

【請求項323】

前記PD-L1結合性アンタゴニストがYW243.55.S70、MPDL3280A、MDX-1105、およびMEDI4736からなる群より選択される、請求項322に記載の方法。

【請求項324】

前記PD-1軸結合性アンタゴニストがPD-L2結合性アンタゴニストである、請求項319に記載の方法。

【請求項325】

前記PD-L2結合性アンタゴニストが抗体またはイムノアドヘンシンである、請求項

10

20

30

40

50

3 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 2 6】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療する、またはその進行を遅延化することを、それを必要とする対象において行う方法であって、抗 C D 3 抗体および P D - 1 軸結合性アンタゴニストを前記対象に投与することを含み、前記抗 C D 3 抗体が抗 C D 3 アームと抗 C D 2 0 アームを含む、方法。

【請求項 3 2 7】

細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化する方法であって、抗 C D 3 抗体および P D - 1 軸結合性アンタゴニストを前記対象に投与することを含み、前記抗 C D 3 抗体が抗 C D 3 アームと抗 C D 2 0 アームを含む、方法。

10

【請求項 3 2 8】

(a) 前記抗 C D 3 アームが

(i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン、および

(i i) 配列番号 1 8 5 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン

を含む第 1 結合ドメインを備え、且つ、

(b) 前記抗 C D 2 0 アームが

(i) 配列番号 2 6 6 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン、および

(i i) 配列番号 2 6 7 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン

を含む第 2 結合ドメインを備え、且つ、

(c) 前記 P D - 1 軸結合性アンタゴニストが抗 P D - L 1 抗体である、

20

請求項 3 2 6 または請求項 3 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 2 9】

グルココルチコイドを前記対象に投与することをさらに含む請求項 3 0 4 から請求項 3 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 0】

前記グルココルチコイドがデキサメタゾンである、請求項 3 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3 1】

リツキシマブを前記対象に投与することをさらに含む請求項 3 0 4 から請求項 3 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 2】

30

オビヌツズマブを前記対象に投与することをさらに含む請求項 3 0 4 から請求項 3 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 3】

抗体薬品複合体 (A D C) を前記対象に投与することをさらに含む請求項 3 0 4 から請求項 3 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 4】

前記抗 C D 3 抗体が皮下に、静脈内に、筋肉内に、局所に、経口で、経皮で、腹腔内に、眼窩内に、移植によって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される、請求項 3 0 4 から請求項 3 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 5】

40

前記抗 C D 3 抗体が皮下投与される、請求項 3 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 3 6】

前記抗 C D 3 抗体が静脈内投与される、請求項 3 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 3 7】

前記対象がヒトである、請求項 3 0 4 から請求項 3 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3 8】

(a) 請求項 2 8 7 から請求項 2 9 0 のいずれか一項に記載の組成物、および

(b) 細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療するため、またはその進行を遅延化するために前記組成物を対象に投与するための指示を含む添付文書を備えるキット。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は抗分化抗原群列3(CD3)抗体および同抗体の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

癌などの細胞増殖性疾患は細胞亜集団の制御されていない増殖を特徴とする。それらの疾患は先進国では第一位の死因、開発途上国では第二位の死因であり、毎年1200万件を超える新規の癌の診断例があり、700万件の癌による死亡例がある。50万人を超えるアメリカ人が2013年に癌で死に、国内のほぼ4件の死亡例のうちの1件を占めると米国国立癌研究所によって推定されている。70歳以降では癌を発症する確率が2倍よりも高くなるので高齢者人口が増えるにつれ癌の発生率も同時に上昇している。したがって、癌の診療は重大で、且つ、増え続けている社会的負担を意味している。

10

【0003】

癌治療に対する長年のアプローチには化学療法、放射線療法、および固形腫瘍を除去するための外科手術が含まれる。最近、二特異性抗体による免疫療法が開発された。そのような二特異性抗体は、結合している細胞傷害性細胞が結合している腫瘍細胞を破壊することを意図して細胞傷害性細胞と腫瘍細胞の上にある細胞表面抗原へ同時に結合することができる。癌治療の治験を現時点で受けている既存の二特異性抗体はそれらの短い半減期および/または変わりやすい効力のために限られている。したがって、癌治療での使用に効果的な二特異性抗体の開発について当分野には満たされていない要求が存在する。

20

【発明の概要】

【0004】

本発明は抗分化抗原群列3(CD3)抗体および同抗体の使用方法に関する。

【0005】

1つの態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つの超可変領域(HVR)、すなわち、(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号184のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b)配列番号185のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号184のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号185のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号186のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b)配列番号187のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号186のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号187のアミノ酸配列を含む。

30

40

【0006】

1つの態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)X₁がD、T、およびSからなる群より選択され、X₂がG、A、およびSからなる群より選択され、X₃がRまたはNであり、X₄がYまたはAであり、且つ、X₅がYまたはAであるX₁X₂YSX₃X₄X₅FDY(配列番号181)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-

50

L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) X_1 が K または T であり、 X_2 が Q または A であり、 X_3 が F または A であり、且つ、 X_4 が I または A である $X_1 X_2 S X_3 X_4 L R T$ (配列番号 1 8 2) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える結合ドメインを含む抗 C D 3 抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 8 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 1 8 8 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 1 8 9 のアミノ酸配列を含む。

10

【 0 0 0 7 】

他の実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 1 9 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 9 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 1 9 0 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 1 9 1 のアミノ酸配列を含む。

20

【 0 0 0 8 】

他の実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 9 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 1 9 2 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 1 9 3 のアミノ酸配列を含む。

30

【 0 0 0 9 】

他の実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 1 9 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 1 9 4 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態で

40

50

はVLDドメインは配列番号195のアミノ酸配列を含む。

【0010】

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号196のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号197のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号196のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号197のアミノ酸配列を含む。

10

【0011】

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号198のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号199のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号198のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号199のアミノ酸配列を含む。

20

【0012】

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号200のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号201のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号200のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号201のアミノ酸配列を含む。

30

【0013】

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号202のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号203のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号202のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号203のアミノ酸配列を含む。

40

【0014】

50

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号204のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号205のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号204のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号205のアミノ酸配列を含む。

10

【0015】

他の実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号206のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号207のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号206のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号207のアミノ酸配列を含む。

20

【0016】

幾つかの態様において本発明は(a)配列番号188のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号189のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号190のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号191のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号192のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号193のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号194のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号195のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号196のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号197のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号198のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号199のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号200のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号201のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号202のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号203のアミノ酸配列を含むVLドメイン、(a)配列番号204のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号205のアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(a)配列番号206のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号207のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

30

【0017】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) X_1 がSまたはTであり、 X_2 がNまたはAであり、 X_3 がQまたはDであり、 X_4 がKまたはSであり、 X_5 がFまたはVであり、且つ、 X_6 がDまたはGであるLINPYKGV X_1 TY X_2 X_3 X_4 X_5 K X_6 (配列番号183)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含む

40

50

H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 2 0 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 2 0 8 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 1 8 】

他の実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 2 1 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 1 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 2 1 0 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 2 1 1 のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 1 9 】

他の実施形態では結合ドメインは次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 2 1 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 1 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む。幾つかの実施形態では V H ドメインは配列番号 2 1 2 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では V L ドメインは配列番号 2 1 3 のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 0 】

幾つかの態様において本発明は (a) 配列番号 2 0 8 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、(a) 配列番号 2 1 0 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 1 1 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (a) 配列番号 2 1 2 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 2 1 3 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを備える結合ドメインを含む抗 C D 3 抗体を特色とする。

【 0 0 2 1 】

幾つかの態様において本発明は抗 C D 3 抗体であって、次の 6 つの H V R、すなわち、(a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を備える結合ドメインを含む抗 C D 3 抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは (a) 配列番号 2 1 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 1 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a)

10

20

30

40

50

のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号214のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号215のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号216のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号217のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号216のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号217のアミノ酸配列を含む。

【0022】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号214のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号215のアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(a)配列番号216のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号217のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0023】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号218のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号219のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号218のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号219のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号220のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号221のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号220のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号221のアミノ酸配列を含む。

【0024】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号218のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号219のアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(a)配列番号220のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号221のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0025】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号222のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号223のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)

10

20

30

40

50

のとおりV Hドメインと(b)のとおりV Lドメインを含む。幾つかの実施形態ではV Hドメインは配列番号222のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではV Lドメインは配列番号223のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号224のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号225のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のとおりV Hドメインと(b)のとおりV Lドメインを含む。幾つかの実施形態ではV Hドメインは配列番号224のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではV Lドメインは配列番号225のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号226のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号227のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のとおりV Hドメインと(b)のとおりV Lドメインを含む。幾つかの実施形態ではV Hドメインは配列番号226のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではV Lドメインは配列番号227のアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0026】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号222のアミノ酸配列を含むV Hドメインと(b)配列番号223のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、(a)配列番号224のアミノ酸配列を含むV Hドメインと(b)配列番号225のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、(a)配列番号226のアミノ酸配列を含むV Hドメインと(b)配列番号227のアミノ酸配列を含むV Lドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0027】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号228のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号229のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のとおりV Hドメインと(b)のとおりV Lドメインを含む。幾つかの実施形態ではV Hドメインは配列番号228のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではV Lドメインは配列番号229のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号230のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号231のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のとおりV Hドメインと(b)のとおりV Lドメインを含む。幾つかの実施形態ではV Hドメインは配列番号230のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではV Lドメインは配列番号231のアミノ酸配列を含む。

【0028】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号228のアミノ酸配列を含むV Hドメインと(b)配列番号229のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または(a)配列番号230のアミノ酸配列を含むV Hドメインと(b)配列番号231のアミノ酸配列を含むV Lドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0029】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列

を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号232のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号233のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号232のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号233のアミノ酸配列を含む。

10

【0030】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号232のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号233のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0031】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号234のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号235のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号234のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号235のアミノ酸配列を含む。

20

【0032】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号234のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号235のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

30

【0033】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号236のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号237のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号236のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号237のアミノ酸配列を含む。

40

【0034】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号236のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号237のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0035】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)

50

）配列番号 73 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、（b）配列番号 74 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、（c）配列番号 75 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、（d）配列番号 76 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、（e）配列番号 77 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および（f）配列番号 78 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは（a）配列番号 238 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、（b）配列番号 239 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または（c）（a）のとおり の VH ドメインと（b）のとおり の VL ドメインを含む。幾つかの実施形態では VH ドメインは配列番号 238 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では VL ドメインは配列番号 239 のアミノ酸配列を含む。

10

【0036】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、（a）配列番号 238 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと（b）配列番号 239 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

【0037】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、次の 6 つの HVR、すなわち、（a）配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、（b）配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、（c）配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、（d）配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、（e）配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および（f）配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは（a）配列番号 240 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、（b）配列番号 241 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または（c）（a）のとおり の VH ドメインと（b）のとおり の VL ドメインを含む。幾つかの実施形態では VH ドメインは配列番号 240 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では VL ドメインは配列番号 241 のアミノ酸配列を含む。

20

【0038】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、（a）配列番号 240 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと（b）配列番号 241 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

30

【0039】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、次の 6 つの HVR、すなわち、（a）配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、（b）配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、（c）配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、（d）配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、（e）配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および（f）配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは（a）配列番号 242 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン、（b）配列番号 243 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または（c）（a）のとおり の VH ドメインと（b）のとおり の VL ドメインを含む。幾つかの実施形態では VH ドメインは配列番号 242 のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態では VL ドメインは配列番号 243 のアミノ酸配列を含む。

40

【0040】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、（a）配列番号 242 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと（b）配列番号 243 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

【0041】

50

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号244のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号245のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号244のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号245のアミノ酸配列を含む。

10

【0042】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号244のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号245のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0043】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号246のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号247のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号246のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号247のアミノ酸配列を含む。

20

【0044】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号246のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号247のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

30

【0045】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号248のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号249のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号248のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号249のアミノ酸配列を含む。

40

【0046】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号248のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号249のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

50

【 0 0 4 7 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号250のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号251のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号250のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号251のアミノ酸配列を含む。

10

【 0 0 4 8 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号250のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号251のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【 0 0 4 9 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号115のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号116のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号117のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号118のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号119のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号120のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号252のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号253のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号252のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号253のアミノ酸配列を含む。

20

30

【 0 0 5 0 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号252のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号253のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【 0 0 5 1 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号254のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号255のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c) (a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号254のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号255のアミノ酸配列を含む。

40

【 0 0 5 2 】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号254のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号255のアミノ酸配列を含むVLドメインを備え

50

る結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0053】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号256のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号257のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号256のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号257のアミノ酸配列を含む。

10

【0054】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号256のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号257のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0055】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号258のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号259のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号258のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号259のアミノ酸配列を含む。

20

30

【0056】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号258のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号259のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0057】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号260のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号261のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号260のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号261のアミノ酸配列を含む。

40

【0058】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号260のアミノ酸配

50

列を含むVHドメインと(b)配列番号261のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0059】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号262のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号263のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号262のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号263のアミノ酸配列を含む。

10

【0060】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号262のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号263のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0061】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3を備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では結合ドメインは(a)配列番号264のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号265のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号264のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号265のアミノ酸配列を含む。

20

30

【0062】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号264のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号265のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える結合ドメインを含む抗CD3抗体を特色とする。

【0063】

別の態様において本発明は抗CD3抗体であって、CD3のアミノ酸残基Glu6を含むCD3上のエピトープに結合する抗CD3抗体を特色とする。ある特定の態様において本発明はエピトープがCD3のGln1、Asp2、およびMet7からなる群より選択される1つ以上の追加のアミノ酸残基をさらに含む抗CD3抗体を特色とする。追加の態様において本発明はエピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、およびGlu6を含む抗CD3抗体を特色とする。ある特定の態様において本発明はエピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、Glu6、およびMet7を含む抗CD3抗体を特色とする。別の態様において本発明はエピトープがCD3のアミノ酸残基Glu5を含まない抗CD3抗体を特色とする。追加の態様において本発明はエピトープがCD3のアミノ酸残基Gly3およびGlu5を含まない抗CD3抗体を特色とする。ある特定の態様において本発明はエピトープがCD3のアミノ酸残基Gln1、Asp2、Glu6、およびMet7からなる抗CD3抗体を特色とする。

40

【0064】

50

関連の態様において本発明は、そのようなエピトープに結合し、且つ、多重特異性抗体である抗CD3抗体を特色とする。幾つかの実施形態では多重特異性抗体は二特異性抗体である。幾つかの実施形態では二特異性抗体は第2の生体分子に結合する第2結合ドメインを含み、第2生体分子は細胞表面抗原である。幾つかの実施形態では細胞表面抗原は腫瘍抗原である。幾つかの実施形態では腫瘍抗原はCD20、FcRH5 (Fc受容体様分子5)、HER2、LYPD1、Ly6G6D (リンパ球抗原6複合体、G61遺伝子座)、Ly6-D、MEGT1)、PMEL17 (シルバーホモログ、SILV、D12S53E、PMEL17、(SI)、(SIL)、ME20、gp100)、Ly6E (リンパ球抗原6複合体、E遺伝子座、Ly67、RIG-E、SCA-2、TSA-1)、CD19、CD33、CD22 (B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム)、CD79a (CD79A、CD79a、免疫グロブリン結合タンパク質、BMPR1B (骨形成タンパク質受容体タイプIB)、CD79b (CD79B、CD79、1Gb (免疫グロブリン結合タンパク質)、B29)、EDAR (エクトジスプラシンA受容体)、GFRA1 (GDNF-Ra1)、MRP4 (多剤耐性タンパク質4)、RET、STEP1 (前立腺6回膜貫通型上皮抗原)、TENB2 (推定膜貫通型プロテオグリカン)、E16 (LAT1、SLC7A5)、0772P (CA125、MUC16)、MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)、Napi2b (NAPI-2B、NPTIIB、SLC34A2、溶質輸送体ファミリー34 (リン酸ナトリウム)、メンバー2、II型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター3b)、Sema5b、PSCA hlg (2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子)、ETBR (エンドセリンB型受容体)、MSG783 (RNF124、推定タンパク質FLJ20315)、STEP2、TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4)、CRIPTO (CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌腫由来増殖因子)、CD21 (CR2 (補体受容体2)またはC3DR (C3d/エプスタイン・バー・ウイルス受容体)またはHs.73792)、FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1A (SH2ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質1a)、SPAP1B、SPAP1C)、NCA、MDP、IL20R、プレピカン、EphB2R、ASLG659、PSCA、GEDA、BAFF-R (B細胞活性化因子受容体、BLyS受容体3、BR3)、CXCR5 (パーキットリンパ腫受容体1、HLA-DOB (MHCクラスII分子サブユニット)、P2X5 (プリン受容体P2Xリガンド開口型イオンチャネル5)、CD72 (B細胞分化抗原CD72、Lyb-2)、LY64 (リンパ球抗原64 (RP105)、ロイシンリッチリピート (LRR)ファミリーI型膜タンパク質)、FcRH1 (Fc受容体様タンパク質1)、IRTA2 (免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2)、TMEFF1、TMEM46 (shisaホモログ2 (アフリカツメガエル)、SHISA2)、LGR5 (ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役受容体5、GPR49、GPR67)、LY6K (リンパ球抗原6複合体、K遺伝子座、LY6K、HSJ001348、FLJ35226)、GPR19 (Gタンパク質共役受容体19、Mm 4787)、GPR54 (KISS1受容体、KISS1R、GPR54、HOT7T175、AXOR12)、ASPHD1 (アスパラギン酸ヒドロキシラーゼドメイン含有タンパク質1、LOC253982)、チロシナーゼ (TYR、OCAIA、OCA1A、チロシナーゼ、SHEP3)、TMEM118 (膜貫通型リングフィンガータンパク質2、RNFT2、FLJ14627)、GPR172A (Gタンパク質共役受容体172A、GPCR41、FLJ11856、D15Ert747e)、GPC3 (グリピカン3)、CLL1 (C型レクチン様分子1)、B7-H4 (B7x、B7S1)、RNF43 (リングフィンガータンパク質43)、CD70、CXORF61 (X染色体オープン・リーディング・フレーム61)、HAVCR1、エピレグリン、アンフィレグリン、EGFR、EGFR-L858R、EGFR-L861Q、EGFR-G719A、EGFR-G719S、EGFR-

G719C、EGFR-T790M、EGFR-S768I、アディポフィリン、AIM-2、ALDH1A1、
 - アクチニン4、
 - フェトプロテイン、ARTC1、BRAF、BAGE-1、BCLX(L)、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、
 - カテニン、BING-4、CALCA、CASP-5、CASP-8、CD45、Cdc27、CDK4、CDKN2A、CEA、CLPP、COA-1、CPSF、Cw6、
 サイクリンD1、サイクリンA1、dek-can融合タンパク質、DKK1、DR1、
 DR13、EFTUD2、伸長因子2、ENAH(hMena)、EpCAM、EphA3、ETV6-AML1融合タンパク質、EZH2、FLT3-ITD、FN1、G250、MN、CAIX、GAGE-1, 2, 8、GAGE-3, 4, 5, 6, 7、グリピカン-3、GnTVf、gp100/Pmel17、GPNMB、HERV-K-MEL、
 hsp70-2、IDO1、IGF2B3、IL13R 2、腸カルボキシルエステラーゼ、K-ras、カリクレイン4、KIF20A、KK-LC-1、KM-HN-1、LAGE-1、LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質、レンゲシン、
 M-CSF、MAGE-A1、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A9、MAGE-C1、MAGE-C2、マンマグロピンA、MART2、MCSP、mdm-2、ME1、Melan-A/MART-1、Meloe、MMP-2、MMP-7、MUC1、MUC5AC、ムチン、MUM-1f、MUM-2、MUM-3、クラスIミオシン、N-ras、
 NA88-A、neo-PAP、NFYC、NY-BR-1、NY-ESO-1/LAGE-2、OA1、OGT、OS-9、p53、PAP、PAX5、PBF、pml-RAR融合タンパク質、PRAME、PRDX5、PSMA、PTPRK、RAB38/NY-MEL-1、RAGE-1、RBAF600、RGS5、RhoC、RNF43、
 RU2AS、SAGE、セセルニン(secernin)1、SIRT2、SNRPD1、SOX10、Sp17、SSX-2、SSX-4、STEAP1、サーベニン、SYT-SSX1または-SSX2融合タンパク質、TAG-1、TAG-2、テロメラーゼ、
 TGF-RII、TRAG-3、トリオースリン酸イソメラーゼ、TRP-1/gp75、TRP-2、TRP2-INT2、チロシナーゼ、VEGF、WT1、XAGE-1b/GAGED2a、およびSLC53SLC35D3からなる群より選択される。幾つかの実施形態では腫瘍抗原はCD20、FcRH5、HER2、LYPD1、LY6G6D、PMEL17、LY6E、CD19、CD33、CD22、CD79A、CD79B、
 EDAR、GFRA1、MRP4、RET、Steap1、およびTenB2からなる群より選択される。好ましい実施形態では腫瘍抗原はCD20、HER2、FcRH5、およびLYPD1からなる群より選択される。

【0065】

幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれの結合ドメインはヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザル(cyno)CD3ポリペプチドに結合する。幾つかの実施形態ではヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドはそれぞれヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドである。幾つかの実施形態ではヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドはそれぞれヒトCD3ポリペプチドまたはカニクイザルCD3ポリペプチドである。

【0066】

幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれも250nM以下のKdでヒトCD3ポリペプチドに結合する。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は100nM以下のKdでヒトCD3ポリペプチドに結合する。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は15nM以下のKdでヒトCD3ポリペプチドに結合する。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は10nM以下のKdでヒトCD3ポリペプチドに結合する。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は5nM以下のKdでヒトCD3ポリペプチドに結合する。

【0067】

幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれも非グリコシル化点突然変異を含み得る。幾つかの実施形態では非グリコシル化点突然変異は置換突然変異である。幾

10

20

30

40

50

つかの実施形態では置換突然変異はアミノ酸残基 N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、および / または D 2 6 5 (E U ナンピング) にある。幾つかの実施形態では置換突然変異は N 2 9 7 G、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および D 2 6 5 A からなる群より選択される。幾つかの実施形態では置換突然変異は N 2 9 7 G 突然変異である。幾つかの実施形態では非グリコシル化点突然変異によって抗 C D 3 抗体のエフェクター機能が低下する。幾つかの実施形態では非グリコシル化点突然変異によって抗 C D 3 抗体のエフェクター機能が低下する。幾つかの実施形態では抗 C D 3 抗体はエフェクター機能を低下させる F c 領域中の置換突然変異を含む。

【 0 0 6 8 】

幾つかの実施形態では前述の抗 C D 3 抗体のうちのいずれもモノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体であり得る。幾つかの実施形態では前述の抗 C D 3 抗体のうちのいずれも C D 3 に結合する抗体断片であり得る。幾つかの実施形態では抗体断片は F a b 断片、F a b ' - S H 断片、F v 断片、s c F v 断片、および (F a b ')₂ 断片からなる群より選択される。他の実施形態では抗 C D 3 抗体は完全長抗体である。幾つかの実施形態では抗 C D 3 抗体は I g G 抗体 (例えば、I g G 1 抗体、I g G 2 抗体、または I g G 3 抗体) である。幾つかの実施形態では抗 C D 3 抗体は単特異性抗体である。幾つかの実施形態では抗 C D 3 抗体は二特異性 T 細胞エンゲージャー (B i T E (登録商標)) 抗体) である。

【 0 0 6 9 】

幾つかの実施形態では抗 C D 3 抗体は多重特異性抗体である。幾つかの実施形態では多重特異性抗体は二特異性抗体である。幾つかの実施形態では二特異性抗体は第 2 の生体分子に結合する第 2 結合ドメインを含み、第 2 生体分子は細胞表面抗原である。幾つかの実施形態では細胞表面抗原は腫瘍抗原である。幾つかの実施形態では腫瘍抗原は C D 2 0、F c R H 5 (F c 受容体様分子 5)、H E R 2、L Y P D 1、L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合体、G 6 1 遺伝子座)、L y 6 - D、M E G T 1)、P M E L 1 7 (シルバーホモログ、S I L V、D 1 2 S 5 3 E、P M E L 1 7、(S I)、(S I L)、M E 2 0、g p 1 0 0)、L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体、E 遺伝子座、L y 6 7、R I G - E、S C A - 2、T S A - 1)、C D 1 9、C D 3 3、C D 2 2 (B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム)、C D 7 9 a (C D 7 9 A、C D 7 9 a、免疫グロブリン結合タンパク質、B M P R 1 B (骨形成タンパク質受容体タイプ I B)、C D 7 9 b (C D 7 9 B、C D 7 9、1 G b (免疫グロブリン結合タンパク質)、B 2 9)、E D A R (エクトジスプラシン A 受容体)、G F R A 1 (G D N F - R a 1)、M R P 4 (多剤耐性タンパク質 4)、R E T、S T E A P 1 (前立腺 6 回膜貫通型上皮抗原)、T E N B 2 (推定膜貫通型プロテオグリカン)、E 1 6 (L A T 1、S L C 7 A 5)、0 7 7 2 P (C A 1 2 5、M U C 1 6)、M P F (M P F、M S L N、S M R、巨核球増強因子、メソテリン)、N a p i 2 b (N A P I - 2 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質輸送体ファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、I I 型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター 3 b)、S e m a 5 b、P S C A h l g (2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k、C 5 3 0 0 0 8 0 1 6 R i k、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2、R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子)、E T B R (エンドセリン B 型受容体)、M S G 7 8 3 (R N F 1 2 4、推定タンパク質 F L J 2 0 3 1 5)、S T E A P 2、T r p M 4 (B R 2 2 4 5 0、F L J 2 0 0 4 1、T R P M 4、T R P M 4 B、一過性受容器電位カチオンチャンネル、サブファミリー M、メンバー 4)、C R I P T O (C R、C R 1、C R G F、C R I P T O、T D G F 1、奇形癌腫由来増殖因子)、C D 2 1 (C R 2 (補体受容体 2) または C 3 D R (C 3 d / エプスタイン・バー・ウイルス受容体) または H s . 7 3 7 9 2)、F c R H 2 (I F G P 4、I R T A 4、S P A P 1 A (S H 2 ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質 1 a)、S P A P 1 B、S P A P 1 C)、N C A、M D P、I L 2 0 R、プレビカン、E p h B 2 R、A S L G 6 5 9、P S C A、G E D A、B A F F - R (B 細胞活性化因子受容体、B L y S 受容体 3、B R 3)、C X C R 5 (パーキットリンパ腫受容体 1、H L A - D O B (M H C クラス I I 分子 サブユニッ

10

20

30

40

50

ト)、P2X5(プリン受容体P2Xリガンド開口型イオンチャネル5、CD72(B細胞分化抗原CD72、Lyb-2)、LY64(リンパ球抗原64(RP105)、ロイシンリッチリピート(LRR)ファミリーI型膜タンパク質)、FcRH1(Fc受容体様タンパク質1)、IRTA2(免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2)、TMEFF1、TMEM46(shisaホモログ2(アフリカツメガエル)、SHISA2)、LGR5(ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役受容体5、GPR49、GPR67)、LY6K(リンパ球抗原6複合体、K遺伝子座、LY6K、HSJ001348、FLJ35226)、GPR19(Gタンパク質共役受容体19、Mm4787)、GPR54(KISS1受容体、KISS1R、GPR54、HOT7T175、AXOR12)、ASPHD1(アスパラギン酸ヒドロキシラーゼドメイン含有タンパク質1、LOC253982)、チロシナーゼ(TYR、OCAIA、OCA1A、チロシナーゼ、SHEP3)、TMEM118(膜貫通型リングフィンガータンパク質2、RNFT2、FLJ14627)、GPR172A(Gタンパク質共役受容体172A、GPCR41、FLJ11856、D15Ert d747e)、GPC3(グリピカン3)、CLL1(C型レクチン様分子1)、B7-H4(B7x、B7S1)、RNF43(リングフィンガータンパク質43)、CD70、CXORF61(X染色体オープン・リーディング・フレーム61)、HAVCR1、エプレグリン、アンフィレグリン、EGFR、EGFR-L858R、EGFR-L861Q、EGFR-G719A、EGFR-G719S、EGFR-G719C、EGFR-T790M、EGFR-S768I、アディポフィリン、AIM-2、ALDH1A1、-アクチニン4、-フェトプロテイン、ARTC1、B-RAF、BAGE-1、BCLX(L)、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、-カテニン、BING-4、CALCA、CASP-5、CASP-8、CD45、Cdc27、CDK4、CDKN2A、CEA、CLPP、COA-1、CPSF、Cw6、サイクリンD1、サイクリンA1、dek-can融合タンパク質、DKK1、DR1、DR13、EFTUD2、伸長因子2、ENAH(hMen a)、EpCAM、EphA3、ETV6-AML1融合タンパク質、EZH2、FLT3-ITD、FN1、G250、MN、CAIX、GAGE-1,2,8、GAGE-3,4,5,6,7、グリピカン-3、GnTVf、gp100/Pmel17、GPNMB、HERV-K-MEL、hsp70-2、IDO1、IGF2B3、IL13R2、腸カルボキシルエステラーゼ、K-ras、カリクレイン4、KIF20A、KK-LC-1、KM-HN-1、LAGE-1、LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質、レングシン、M-CSF、MAGE-A1、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A9、MAGE-C1、MAGE-C2、マンマグロビンA、MART2、MCSP、mdm-2、ME1、Melan-A/MART-1、Meloe、MMP-2、MMP-7、MUC1、MUC5AC、ムチン、MUM-1f、MUM-2、MUM-3、クラスIミオシン、N-ras、NA88-A、neo-PAP、NFYC、NY-BR-1、NY-ESO-1/LAGE-2、OA1、OGT、OS-9、p53、PAP、PAX5、PBF、pml-RAR融合タンパク質、PRAME、PRDX5、PSMA、PTPRK、RAB38/NY-MEL-1、RAGE-1、RBAF600、RGS5、RhoC、RNF43、RU2AS、SAGE、セセルニン(secernin)1、SIRT2、SNRPD1、SOX10、Sp17、SSX-2、SSX-4、STEP1、サーベニン、SYT-SSX1または-SSX2融合タンパク質、TAG-1、TAG-2、テロメラゼ、TGF-RII、TRAG-3、トリオースリン酸イソメラーゼ、TRP-1/gp75、TRP-2、TRP2-INT2、チロシナーゼ、VEGF、WT1、XAGE-1b/GAGED2a、およびSLC35D3からなる群より選択される。幾つかの実施形態では腫瘍抗原はCD20、FcRH5、HER2、LYPD1、LY6G6D、PMEL17、LY6E、CD19、CD33、CD22、CD79A、CD79B、EDAR、GFRA1、MRP4、RET、Steap1、およびTenB2からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はCD20であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)配列番号266のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり10のVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号266のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号267のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 7 1 】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はFcRH5であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)20配列番号268のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号268のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号269のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 7 2 】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はHER2であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)30配列番号270のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号270のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLドメインは配列番号271のアミノ酸配列を含む。

【 0 0 7 3 】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はHER2であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)40配列番号593のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメ40

10

20

30

40

50

インは配列番号593のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号594のアミノ酸配列を含む。

【0074】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はHER2であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)配列番号595のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり

10

のVHドメインと(b)のとおり

のVLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号595のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号596のアミノ酸配列を含む。

【0075】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はRETであり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)配列番号619のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号620のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり

20

のVHドメインと(b)のとおり

のVLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号619のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号620のアミノ酸配列を含む。

【0076】

幾つかの実施形態では腫瘍抗原はLYPD1であり、且つ、第2結合ドメインは次の6つのHVR、すなわち、(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。幾つかの実施形態では第2結合ドメインは(a)配列番号272のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり

30

のVHドメインと(b)のとおり

のVLDドメインを含む。幾つかの実施形態ではVHドメインは配列番号272のアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態ではVLDドメインは配列番号273のアミノ酸配列を含む。

40

【0077】

幾つかの態様において本発明は抗CD3抗体であって、(a)配列番号266のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号267のアミノ酸配列を含むVLDドメイン、(a)配列番号268のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号269のアミノ酸配列を含むVLDドメイン、(a)配列番号270のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号271のアミノ酸配列を含むVLDドメイン、(a)配列番号272のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号273のアミノ酸配列を含むVLDドメイン、(a)配列番号593のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号594のアミノ酸配列を含むVLDドメイン、(a)配列番号595のアミノ酸配列を含むVHドメ

50

インと (b) 配列番号 596 のアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または (a) 配列番号 619 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 620 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える第 2 結合ドメインを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

【0078】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、次の 6 つの HVR、すなわち、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD3 アーム、ならびに次の 6 つの HVR、すなわち、(a) 配列番号 157 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 158 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 159 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 160 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD20 アームを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

10

【0079】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD20 アームを含む抗 CD3 抗体を特色とする。

20

【0080】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD20 アームを含む抗 CD3 抗体であり、N297G 置換突然変異を含む抗 CD3 抗体を特色とする。

【0081】

別の態様において本発明は抗 CD3 抗体であって、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD20 アームを含む抗 CD3 抗体であり、(a) 抗 CD3 アームは T366S 置換突然変異、L368A 置換突然変異、Y407V 置換突然変異、および N297G 置換突然変異を含み、且つ、(b) 抗 CD20 アームは T366W 置換突然変異および N297G 置換突然変異を含む抗 CD3 抗体を特色とする。

30

【0082】

幾つかの実施形態では前記述の抗 CD3 抗体のうちのいずれも 1 つ以上の重鎖定常ドメインを含むことができ、1 つ以上の重鎖定常ドメインは第 1 CH1 (CH1₁) ドメイン、第 1 CH2 (CH2₁) ドメイン、第 1 CH3 (CH3₁) ドメイン、第 2 CH1 (CH1₂) ドメイン、第 2 CH2 (CH2₂) ドメイン、および第 2 CH3 (CH3₂) ドメインから選択される。幾つかの実施形態では 1 つ以上の重鎖定常ドメインのうちの少なくとも 1 つが別の重鎖定常ドメインと対になる。幾つかの実施形態では CH3₁ ドメインと CH3₂ ドメインはそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、CH3₁ ドメイン中の出っ張りまたは窪みはそれぞれ CH3₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる。幾つかの実施形態では CH3₁ ドメインと CH3₂ ドメインは出っ張りとの窪みの間の接触面において接触する。幾つかの実施形態では CH2₁ ドメインと CH2₂ ドメインはそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、CH2₁ ドメイン中の出っ張りまたは窪みはそれぞれ CH2₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる。幾つかの実施形態

40

50

ではCH₂₁ドメインとCH₂₂ドメインは出っ張りと窪みの間の接触面において接触する。

【0083】

幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれもの半減期が約7日であり得る。

【0084】

幾つかの実施形態では本発明は細胞傷害剤に結合した抗CD3抗体のうちのいずれか1つを含む免疫複合体を特色とする。前述の抗CD3抗体のうちのいずれか1つを含む組成物も提供される。幾つかの実施形態では組成物は薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含む。幾つかの実施形態では組成物は医薬組成物である。幾つかの実施形態では組成物はPD-1軸結合性アンタゴニストまたは追加の治療薬をさらに含む。別の態様において本発明は本明細書において開示された抗CD3抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸であって、抗体を発現するためにベクター（例えば、発現ベクター）を含む単離核酸を特色とする。

10

【0085】

別の態様において本発明は核酸および/またはベクターを含む宿主細胞を特色とする。幾つかの実施形態では宿主細胞は哺乳類細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞）である。他の実施形態では宿主細胞は原核細胞（例えば、大腸菌細胞）である。抗CD3抗体のうちのいずれか1つの作製方法であって、抗CD3抗体を産生する宿主細胞を培養すること、および宿主細胞または培地から抗CD3抗体を回収することを含む方法も提供される。

20

【0086】

幾つかの態様において前述の抗CD3抗体のうちのいずれも薬品として使用され得る。幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれも必要とする対象において細胞増殖性疾患または自己免疫疾患の治療、またはその進行の遅延化に使用され得る。幾つかの実施形態では前述の抗CD3抗体のうちのいずれも細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象における免疫機能の強化に使用され得る。

【0087】

幾つかの態様において本発明は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患の治療用、またはその進行の遅延化用の薬品の製造における前述の抗CD3抗体のうちのいずれか1つの使用を特色とする。幾つかの態様において本発明は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化するための薬品の製造における前述の抗CD3抗体のうちのいずれか1つの使用を特色とする。

30

【0088】

本発明の追加の態様は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療する、またはその進行を遅延化することを、それを必要とする対象において行う方法であって、前述の抗CD3抗体のうちのいずれか1つの有効量を対象に投与することを含む方法である。別の態様において本発明は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化する方法であって、前述の抗CD3抗体のうちのいずれか1つを対象に投与することを含む方法を特色とする。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は（a）免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および（b）免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置する第2の生体分子に結合する。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は（a）および（b）に結合した後に免疫エフェクター細胞を活性化する。幾つかの実施形態では活性化免疫エフェクター細胞は標的細胞に対して細胞傷害作用および/またはアポトーシス作用を働かせることができる。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は約0.01mg/kgから約10mg/kgの投与量で対象に投与される。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は約0.1mg/kgから約10mg/kgの投与量で対象に投与される。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は約1mg/kgの投与量で対象に投与される。幾つかの実施形態では抗CD3抗体は皮下に、静脈内に、筋肉内に、局所に、経口で、経皮で、腹腔内に、眼窩内に、移植によって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。幾つか

40

50

の実施形態では抗CD3抗体が皮下投与される。幾つかの実施形態では抗CD3抗体が静脈内投与される。

【0089】

幾つかの実施形態では方法はPD-1軸結合性アンタゴニストまたは追加の治療薬を対象に投与することをさらに含む。幾つかの実施形態では追加治療薬は抗CD3抗体の投与前または投与後に投与される。幾つかの実施形態では追加治療薬は抗CD3抗体と同時に投与される。幾つかの実施形態ではPD-1軸結合性アンタゴニストはPD-1結合性アンタゴニスト、PD-L1結合性アンタゴニスト、およびPD-L2結合性アンタゴニストからなる群より選択される。幾つかの実施形態ではPD-1軸結合性アンタゴニストはPD-1結合性アンタゴニストである。幾つかの実施形態ではPD-1結合性アンタゴニストはMDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ランプロリズマブ）、CT-011（ピディリズマブ）、およびAMP-224からなる群より選択される。他の実施形態ではPD-1軸結合性アンタゴニストはPD-L1結合性アンタゴニストである。幾つかの実施形態ではPD-L1結合性アンタゴニストはYW243、55、S70、MPDL3280A、MDX-1105、およびMEDI4736からなる群より選択される。他の実施形態ではPD-1軸結合性アンタゴニストはPD-L2結合性アンタゴニストである。幾つかの実施形態ではPD-L2結合性アンタゴニストは抗体またはイムノアドヘンシンである。

10

【0090】

幾つかの態様において本発明は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療する、またはその進行を遅延化することと、それを必要とする対象において行う方法であって、抗CD3抗体およびPD-1軸結合性アンタゴニストを対象に投与することを含む方法であり、抗CD3抗体が抗CD3アームと抗CD20アームを含む方法を特色とする。幾つかの態様において本発明は細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する対象において免疫機能を強化する方法であって、抗CD3抗体およびPD-1軸結合性アンタゴニストを対象に投与することを含む方法であり、抗CD3抗体が抗CD3アームと抗CD20アームを含む（すなわち、CD20 TDB）方法を特色とする。幾つかの実施形態では（a）抗CD3アームが（i）配列番号184のアミノ酸配列を含むVHドメインと（ii）配列番号185のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第1結合ドメインを備え、（b）抗CD20アームが（i）配列番号266のアミノ酸配列を含むVHドメインと（ii）配列番号267のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む第2結合ドメインを備え、および/または（c）PD-1軸結合性アンタゴニストが抗PD-L1抗体である。

20

30

【0091】

幾つかの実施形態では抗CD3抗体はN297G置換突然変異を含む抗CD20アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はT366S置換突然変異、L368A置換突然変異、Y407V置換突然変異、および/またはN297G置換突然変異を含む抗CD3アームとT366W置換突然変異および/またはN297G置換突然変異を含む抗CD20アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はN297G置換突然変異を含む抗CD3アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はT366S置換突然変異、L368A置換突然変異、Y407V置換突然変異、および/またはN297G置換突然変異を含む抗CD20アームとT366W置換突然変異および/またはN297G置換突然変異を含む抗CD3アームを含む。

40

【0092】

幾つかの実施形態では抗CD3抗体はN297G置換突然変異を含む抗HER2アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はT366S置換突然変異、L368A置換突然変異、Y407V置換突然変異、および/またはN297G置換突然変異を含む抗CD3アームとN297G置換突然変異、N297A置換突然変異、L234A置換突然変異、L235A置換突然変異、および/またはD265A置換突然変異を含む抗HER2アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はN297G置換突然変異を含む抗CD3アームを含む。幾つかの実施形態では抗CD3抗体はT366S置換突然変異、L3

50

68A置換突然変異、Y407V置換突然変異、および/またはN297G置換突然変異を含む抗HER2アームとN297G置換突然変異、N297A置換突然変異、L234A置換突然変異、L235A置換突然変異、および/またはD265A置換突然変異を含む抗CD3アームを含む。

【0093】

幾つかの実施形態では方法はグルココルチコイドを対象に投与することをさらに含む。幾つかの実施形態ではグルココルチコイドはデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プレドニソロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、パラメタゾン、ベタメタゾン、フルドロコルチゾン、およびそれらの薬学的に許容可能なエステル、塩、および複合体からなる群より選択される。幾つかの実施形態ではグルココルチコイドはデキサメタゾンである。幾つかの実施形態ではグルココルチコイドはデキサメタゾンの薬学的に許容可能なエステル、塩、または複合体である。

10

【0094】

幾つかの実施形態では方法はリツキシマブを対象に投与することをさらに含む。

【0095】

幾つかの実施形態では方法はオビヌツズマブを対象に投与することをさらに含む。

【0096】

幾つかの実施形態では方法は抗体薬品複合体(ADC)を対象に投与することをさらに含む。

【0097】

前述の使用または方法のいずれにおいても細胞増殖性疾患は癌であり得る。幾つかの実施形態では癌は乳癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ腫(NHL)、B細胞リンパ腫、B細胞性白血病、多発性骨髄腫、腎臓癌、前立腺癌、肝臓癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、膠芽腫、胚中心B細胞様(GCB)DLBCL、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンストレーママクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、パーキットリンパ腫(BL)、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレーママクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫)、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔(胸腺)原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型からなる群より選択される。幾つかの実施形態では胚中心B細胞様(GCB)DLBCL、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンストレーママクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、またはパーキットリンパ腫(BL)が好ましい癌である。

20

30

40

【0098】

前述の使用または方法のいずれにおいても自己免疫疾患はリウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ウェゲナー病、炎症性腸疾患、特

50

発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパシー、重症筋無力症、脈管炎、糖尿病、レイノー症候群、シェーングレン症候群、糸球体腎炎、視神経脊髄炎（NMO）およびIgGニューロパシーからなる群より選択され得る。

【0099】

別の態様において本発明は（a）抗CD3抗体のうちのいずれか1つを含む組成物と（b）細胞増殖性疾患を治療するため、またはその進行を遅延化するために組成物を対象に投与するための指示を含む添付文書を備えるキットを特色とする。

【0100】

使用または方法のいずれにおいても対象はヒトであり得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0101】

【図1】CD3エピトープマッピング実験に使用された26マーリンカー配列を含む単鎖ヒトCD3のアミノ酸配列（配列番号282）を示す図である。

【図2A】選択されたハイブリドーマクローンの特性分析を要約している表である。その表はヒトおよびカニクイザルのCD3¹⁻²⁷-Fcを使用するELISA、CD3結合実験、ヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、およびカニクイザルPBMCを使用するFACS結合実験、FACS分析を用いるT細胞活性化実験、およびアイソタイプ決定実験の結果を要約している。

【図2B】選択されたハイブリドーマクローンの市販のヒトCD3抗原に対する結合親和性（Kd値）を要約している表である。

20

【図3A】選択されたハイブリドーマの特性分析を要約している表である。その表はヒトおよびカニクイザルのCD3¹⁻²⁷-Fcを使用するELISA、CD3結合実験、ヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、およびカニクイザルPBMCを使用するFACS結合実験、FACS分析を用いるT細胞活性化実験、およびアイソタイプ決定実験の結果を要約している。

【図3B】選択されたハイブリドーマクローンの結合親和性（Kd値）を要約している表である。

【図3C】同上

【図4A】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。それらの抗体の各々についてHVR配列の範囲が表示されているボックスによって定められている。

30

【図4B】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図4C】抗CD3抗体の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図5A】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図5B】抗CD3抗体の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図6A】抗CD3抗体21A9およびRab17の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図6B】抗CD3抗体21A9およびRab17の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図7】関連のクローン抗体に由来する抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）であって、コンセンサス配列である40G5cを示している配列アラインメントを示す図である。

40

【図8A】抗CD3抗体13A3とそのヒト化変異体（hu13A3）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8B】抗CD3抗体30A1とそのヒト化変異体（hu30A1）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8C】抗CD3抗体41D9aとそのヒト化変異体（hu41D9a）の軽鎖可変ド

50

メインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8D】抗CD3抗体SP34とそのヒト化変異体（huSP34）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8E】抗CD3抗体38E4とそのヒト化変異体（hu38E4）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8F】抗CD3抗体40G5とそのヒト化変異体（hu40G5）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図9A】抗CD3抗体13A3の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9B】抗CD3抗体30A1の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9C】抗CD3抗体41D9aの選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9D】抗CD3抗体SP34の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9E】抗CD3抗体38E4の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9F】抗CD3抗体40G5cの選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図10】様々なCD3抗原に対するヒト化抗CD3抗体の結合親和性を要約している表である。

【図11】チップ上のヒトCD3とフロースルー中の抗CD3抗体を使用してBiacoreにより測定されたヒト化抗CD3抗体38E4v1から38E4v9および40G5cの結合親和性を要約している表である。

【図12A】HVR-L3またはHVR-H3のどちらかに単一突然変異を有するヒト化抗CD3抗体38E4v1の単一アラニン突然変異体、単一セリン突然変異体、単一トレオニン突然変異体、または単一グルタミン酸突然変異体の相対的結合親和性であって、単一サイクルまたは従来多重サイクルのキネティックBiacore分析を用いて38E4v1と比較したときの相対的結合親和性を要約している表である。

【図12B】ヒト化抗CD3抗体38E4v1のHVR-L3アミノ酸配列（上）およびHVR-H3アミノ酸配列（下）を示す図である。

【図13A】CD3¹⁻²⁷-Fcのアラニン変異体に対する表示されている抗CD3抗体の相対的結合を示す一連のグラフである。

【図13B】野生型CD3ファージへの結合と比較した抗CD3抗体38E4.v1、40G5c、およびSP34.v52に結合したCD3アラニンスキニングファージミド突然変異体の相対分率を示しているグラフである。

【図13C】選択されたCD3アラニンスキニングファージミド突然変異体への抗CD3抗体38E4.v1、40G5c、およびSP34.v52の相対的結合をファージ濃度の関数として示す一連のグラフである。

【図13D】選択されたCD3アラニンスキニング突然変異体への抗CD3抗体S

10

20

30

40

50

P34.v52および38E4.v1の相対的結合親和性であって、Biacoreにより評価された相対的結合親和性を示す一組の表である。NB = 検出可能な結合が無い。

【図14A】38E4.v1 Fabとの共結晶化の試みにおいて使用された16マーのCD3ペプチドの配列を示す図である。

【図14B-F】様々な視野のhu38E4.v1 Fab/CD3ペプチド複合体を示す結晶構造の一連のレンダリングである。

【図14G】抗CD3抗体hu40G5cおよびhu38E4.v1の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント(上)と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント(下)を示す図であって、アラインメント中においてCD3との結合に重要な各抗体の残基(接触残基)が丸で囲まれている図である。丸で囲まれている残基は、結晶解析的分析によって判定すると、CD3ペプチドの5以内にあることがわかった。はバーニヤポジションを表し(参考のため、例えば、Foot and Winter, JMB, 224: 487, 1992を参照されたい)、*はFW-HVR間の相互作用を表し(参考のため、例えば、Padlan et al. Mol. Immunol. 31: 169, 1994を参照されたい)、はVH-VL間の相互作用を表す(参考のため、例えば、Padlan et al. Mol. Immunol. 31: 169, 1994を参照されたい)。

【図14H】hu38E4.v1 Fabが結合したCD3ペプチドの結晶構造のレンダリングである。全ての抗原接触残基が黄色で示されている。G96(オレンジ色で示されている)がhu40G5ではS96であることを除いて全ての接触残基はhu38E4.v1とhu40G5の間で同一である。

【図14I】RMS = 2.24でVL領域を重ね合わせた図14JのSP34.v52 Fabと同じ方向のhu38E4.v1 Fabの結晶構造のリボンダイアグラムレンダリングである。

【図14J】RMS = 2.24でVL領域を重ね合わせた図14Iのhu38E4.v1 Fabと同じ方向のSP34.v52 Fabの結晶構造のリボンダイアグラムレンダリングである。

【図14K】重鎖(青緑色)と軽鎖(紫色)の間の裂け目に結合したCD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1 Fabの空間充填モデルレンダリングである。

【図14L】図14Kに示されているCD3/hu38E4.v1 Fab複合体と同じ方向でC3N末端ペプチドがスーパーインポーズされているSP34.v52 Fabの空間充填モデルレンダリングである。SP34.v52 FabのHVR-H2の残基R50およびR52(オレンジ色)はCD3との結合に重要である。CD3ペプチドのSP34.v52 Fabとの明らかな不調和が矢印で示されている。

【図14M】CD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1の結晶構造レンダリングであり、CD3中の第1ピログルタミン残基と第6残基(E6)に関わる重要な分子間相互作用を示す図である。潜在的な水素結合が破線で示されている。

【図14N】重鎖(青緑色)と軽鎖(紫色)の間の裂け目に結合したCD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1 Fabの空間充填モデルレンダリングである。第5残基(E5)は、図示されているとおり、CD3N末端ペプチドの第6残基(E6)とFab複合体を含む相互作用部位から離れている。

【図15】TDB抗体形成の模式的な一般化を示す図である。図示されている特定のTDBはノブ・イン・ホール(KIH)形式の完全長型TDBとして示されており、それは真核細胞(例えば、CHO細胞)によって産生される場合に非グリコシル化突然変異を有することができる。代替的な形式では、抗CD3アーム上にノブが存在してよく、抗腫瘍抗原アーム上にホールが存在してよい。この形式も真核細胞(例えば、CHO細胞)によって産生される場合に非グリコシル化突然変異を有することができる。

【図16】UCHT1シリーズ抗CD3アームと2H7シリーズ抗CD20アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのFACSインビトロ結合アッセイの

10

20

30

40

50

結果を示しているグラフである。B j a b B腫瘍細胞株結合 (C D 2 0 結合)、左。J u r k a t細胞結合 (C D 3 結合)、右。

【図17】U C H T 1シリーズ抗C D 3アームと2 H 7シリーズ抗C D 2 0アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのK d値としての一価結合親和性 (上) および (二価) 結合親和性を要約している一組の表である。

【図18】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロJ u r k a t細胞結合 (C D 3 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図19】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロJ u r k a t細胞結合 (C D 3 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図20】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロB j a b細胞結合 (C D 2 0 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図21A】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロJ u r k a t細胞結合 (C D 3 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図21B】同上

【図21C】図21Aおよび21Bにおいて試験された各C D 3 / C D 2 0 T D BのE C 5 0 ($\mu\text{g} / \text{m l}$) を要約している表である。

【図22A】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロB j a b細胞結合 (C D 2 0 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図22B】同上

【図23】2 H 7 v 1 6の抗C D 2 0アームと抗C D 3アームの様々な組合せを有する様々なC D 3 / C D 2 0 T D BのインビトロJ u r k a t細胞結合 (C D 3 結合) F A C Sアッセイの結果を示しているグラフである。

【図24】チップ上のヒトC D 3 とフロースルー中のC D 3 / C D 2 0 T D BまたはF a bを使用してB i a c o r e分析により測定された様々なC D 3 / C D 2 0 T D BおよびF a bの結合親和性を要約している表である。

【図25A】明示されているC D 3 / C D 2 0 T D B (2 H 7シリーズ) を 2 0 , 0 0 0 個のB j a b細胞および5倍の精製されたh u C D 8 + T細胞と共に24時間インキュベーションした後のC D 6 9およびC D 2 5の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。

【図25B】明示されているC D 3 / C D 2 0 T D B (2 H 7シリーズ) を 2 0 , 0 0 0 個のB j a b細胞および5倍の精製されたh u C D 8 + T細胞と共に24時間インキュベーションした後の非T D B処理対照と比較したB j a b殺傷のパーセンテージであって、F A C S分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図26A】明示されているC D 3 / C D 2 0 T D B (2 H 7シリーズ) をウェル当たり200,000個のヒトP B M Cと共に24時間インキュベーションした後のC D 6 9 およびC D 2 5の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。

【図26B】明示されているC D 3 / C D 2 0 T D B (2 H 7シリーズ) をウェル当たり200,000個のヒトP B M Cと共に24時間インキュベーションした後の非T D B処理対照と比較した内在性 (e n d o) B細胞殺傷のパーセンテージであって、F A C S分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図27A】明示されているC D 3 / C D 2 0 T D B (U C H T 1シリーズ) を 2 0 , 0 0 0 個のB j a b細胞および5倍の精製されたh u C D 8 + T細胞と共に24時間インキュベーションした後のC D 6 9およびC D 2 5の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。

10

20

30

40

50

【図27B】明示されているCD3/CD20 TDB (UCHT1シリーズ)を20,000個のBj a b細胞および5倍の精製されたhuCD8+T細胞と共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較したBj a b殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図28A】明示されているCD3/CD20 TDB (UCHT1シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。

【図28B】明示されているCD3/CD20 TDB (UCHT1シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図29A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図29B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図30A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図30B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図31A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図31B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図32A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図32B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69

10

20

30

40

50

およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図33A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個のカニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較したBj a b細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図33B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個のカニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図34A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図34B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図35A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図35B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図36A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図36B】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図37A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図37B】同上

【図37C】図37Aおよび37Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50 (ng/ml)を要約している表である。

10

20

30

40

50

【図38A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図38B】同上

【図38C】図38Aおよび38Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50(ng/ml)を要約している表である。

【図39A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に48時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

10

【図39B】同上

【図39C】図39Aおよび39Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50(ng/ml)を要約している表である。

【図40A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に48時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

20

【図40B】同上

【図40C】図40Aおよび40Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50(ng/ml)を要約している表である。

【図41A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

30

【図41B】同上

【図41C】図41Aおよび41Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50(ng/ml)を要約している表である。

【図42A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図42B】同上

【図42C】図42Aおよび42Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50(ng/ml)を要約している表である。

40

【図43A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に48時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図43B】同上

【図43C】図43Aおよび43Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50(ng/ml)を要約している表である。

【図44A】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から

50

単離された)ヒトPBM Cと共に48時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図44B】同上

【図44C】図44Aおよび44Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50 (ng/ml)を要約している表である。

【図45A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと72H6の抗CD3アームを有するものがBj a b殺傷アッセイによって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。

【図45B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと72H6の抗CD3アームを有するものが内在性B細胞殺傷によって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。

【図45C】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと72H6の抗CD3アームを有するものがT細胞活性化アッセイによって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。

【図46A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと13A3の抗CD3アームを有するものがBj a b殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図46B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと30A1の抗CD3アームを有するものがBj a b殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図46C】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものがBj a b殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。試験された各CD3/CD20 TDBのBj a b細胞殺傷のEC50 (ng/ml)値が示されている。

【図46D】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものが内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50 (ng/ml)値が示されている。

【図46E】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものがT細胞活性化アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図47A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBM Cを使用する内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図47B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBM Cを使用するT細胞活性化アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図48A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBM Cを使用する内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図48B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDB

10

20

30

40

50

がウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCを使用するT細胞活性化アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図49】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロ効力を要約している表である。

【図50】抗CD20抗体2H7.v16の軽鎖可変ドメイン(上)と重鎖可変ドメイン(下)のアミノ酸配列を示す図である。

【図51】抗CD3抗体hu40G5cの軽鎖可変ドメイン(上)と重鎖可変ドメイン(下)のアミノ酸配列を示す図である。

【図52A】CD3/CD20 TDB(40G5c/2H7v16)がサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)によって測定されると検出可能な凝集形成を有しないことを示す図である。

【図52B】CD3/CD20 TDB(40G5c/2H7v16)が質量分析法によって評価されると検出可能なホモ二量体形成(すなわち、CD3/CD3抗体形成またはCD20/CD20抗体形成)を有しないことを示す図である。

【図53A】包括的免疫グロブリン薬物動態(GRIP)アッセイまたは特異的アッセイによって評価されたときのスプラッグ・ドリー(SD)ラットにおける様々な用量のCD3/CD20 TDBの血清中濃度の薬物動態学を経時的(日数)に示すグラフである。

【図53B】図53Aにおいて試験された各投与量の試験CD3/CD20 TDB抗体の定量されたクリアランス値(ml/日/kg)を要約している表である。

【図54A】CD20 TDBのF(ab')₂部分がB細胞殺傷(Bjab殺傷)に関して完全長IgG CD20 TDBと同じ効力をインビトロで保持したことを示しているグラフである。健康なドナーから単離された20,000個のBjab細胞および200,000個のPBMCを様々な濃度の完全長CD20 TDBまたはF(ab')₂ CD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。

【図54B】CD3+T細胞を除いたPBMCを用いるとB細胞殺傷が検出されなかったため、CD20 TDBのB細胞殺傷活性はT細胞依存性であることを示しているグラフである。健康なドナーから単離された20,000個のBjab細胞および200,000個のPBMCまたはCD3+T細胞を除いた200,000個のPBMCを様々な濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。

【図54C】エフェクターとしてCD4+T細胞またはCD8+T細胞のどちらかを使用して同等のB細胞殺傷が達成され得ることを示しているグラフである。20,000個のBjab細胞および100,000個の精製されたCD8+T細胞またはCD4+T細胞を様々な濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。細胞殺傷およびCD69+CD25+と特色づけられたT細胞活性化が下に記載されるように測定および計算された。

【図54D】CD20 TDBはCD4+T細胞とCD8+T細胞の両方を活性化することができることを示しているグラフである。20,000個のBjab細胞および100,000個の精製されたCD8+T細胞またはCD4+T細胞を様々な濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。細胞殺傷およびCD69+CD25+と特色づけられたT細胞活性化が下に記載されるように測定および計算された。

【図54E】CD20 TDBが添加されるとグランザイムの発現上昇がCD8+T細胞内でより広く認められることを示しているグラフである。20,000個のBjab細胞および100,000個の精製されたCD8+T細胞またはCD4+T細胞を様々な濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。FACSによってもグランザイムBの誘導が検出された。

【図54F】CD20 TDBが添加されるとより高いレベルのパーフォリン放出がCD8+T細胞に付随することを示しているグラフである。20,000個のBjab細胞および100,000個の精製されたCD8+T細胞またはCD4+T細胞を様々な濃度の

10

20

30

40

50

CD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。培地中のパーフォリン濃度をELISAにより測定した。

【図55】活性化T細胞がCD20 TDBおよびBj a b細胞の存在下で増殖可能であることを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。

【図56A】FACSによって測定された8種類のB白血病/リンパ腫腫瘍細胞株の用量応答性B細胞殺傷曲線(左)とそれら所与のB細胞株のCD20発現レベルと灰色のアイソタイプ対照のCD20発現レベルを示す一連のグラフである。10%FBSを添加したRPMI1640培地中でB細胞を培養した。殺傷アッセイのため、様々な濃度のCD20 TDBと健康なドナーから単離された200,000個のPBMCと共に20,000個のB細胞を24時間にわたってインキュベートした。

【図56B】図56Aにおいて試験された8種類のB細胞株上での広い範囲の平均CD20発現を示しているグラフである。健康なドナーの全血から精製され、CFSE標識されたCD4+T細胞またはCD8+T細胞を最初に単独で、Bj a bのみと、CD20 TDBのみと、またはBj a bおよびCD20 TDBと24時間にわたってインキュベートし、次に細胞を洗浄し、さらに48時間にわたって新しい培地の中に配置した。T細胞のCFSE強度をFACSにより検出し、Bj a bとCD20 TDBが存在するときのみT細胞の増殖が示された。

【図56C】CD20 TDBが8種類全ての株の用量依存的殺傷に効力を有することを、標的B細胞上でのCD20発現の関数として表されるB細胞殺傷のEC50値(ng/ml)(上)およびB細胞殺傷のパーセンテージ(下)によって示す一組のグラフである。

【図56D】5種類の異なるB細胞抗原を標的とするTDBがBj a b細胞のT細胞性殺傷の媒介に関して同等であることを示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI1640培地中でB細胞を培養した。殺傷アッセイのため、20,000個のBj a b細胞を1000ng/mlの濃度のCD20 TDB(TDB A:2H7v16/UCHT1v9)または異なるB細胞抗原を標的とするTDB(B~E)と健康なドナーに由来する100,000個の精製されたCD8+T細胞と共に24時間にわたってインキュベートした。

【図56E】10種類のB白血病/リンパ腫腫瘍細胞株についてのB細胞殺傷の程度を示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI1640培地中でB細胞を培養した。殺傷アッセイのため、20,000個のB細胞を健康なドナーに由来する100,000個の精製されたCD8+T細胞および1000ng/mlのCD20 TDB(2H7v16/UCHT1v9)と共に24時間にわたってインキュベートした。

【図56F】8体の無作為ドナーの用量応答性殺傷曲線を示しているグラフである。

【図56G】30体のドナーについての24時間アッセイにおいて1000ng/mlの抗体を使用したときのEC50(左)とB細胞殺傷の程度(右)の略式プロットグラフである。

【図56H】CD20 TDBによる24時間以内のB細胞殺傷の程度がCD19 scFvによるB細胞殺傷と極めて同等であるか、またはそれより上であることを示す一組のグラフである。自家B細胞の殺傷のため、健康なドナーから単離された200,000個のPBMCを表示されている濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。報告された細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

【図56I】CD20 TDBによる24時間以内のB細胞殺傷の程度がCD19-TDBもしくはCD22-TDB(上のパネル)またはCD79aもしくはCD79b(下のパネル)によるB細胞殺傷と同等であるか、またはそれより上であることを示す一組のグラフである。自家B細胞の殺傷のため、健康なドナーから単離された200,000個のPBMCを表示されている濃度のCD20 TDB、CD19 TDB、CD22 TDB、CD79a TDB、またはCD79b TDBと40,000個のBJAB細胞と共に24時間にわたってインキュベートした。報告された細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

10

20

30

40

50

【図57A】FACSによって測定されたときにマウス(mu)PBM Cまたはヒト(hu)PBM Cの中に検出されたCD4+T細胞(左のパネル)およびCD8+T細胞(中央のパネル)において検出されたヒトCD3、およびCD19+B細胞(右のパネル)において検出されたヒトCD20の相対的発現値を示す一連のグラフである。マウスPBM CはhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスの血液に由来し、ヒトPBM Cは健康なドナーの血液に由来した。

【図57B】CD20 TDBはヒトCD20遺伝子導入マウスにおいてヒトCD3を発現させずにマウスT細胞にB細胞を除去させることができないことを示しているグラフである。表示されている抗体を用いて静脈内投与によりhuCD20遺伝子導入マウスまたはhuCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した(リツキシマブについては10mg/kg、CD20 TDBおよびHER2 TDBについては0.5mg/kg)。マウス脾臓を7日目(抗体処理から7日後)に採取した。抗ヒトCD20抗体であるリツキシマブを陽性対照として使用する。CD3/HER2 TDBを陰性アイソタイプ対照として使用した。

【図57C】CD20 TDBはヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスにおいてhuCD3を発現するマウスT細胞にhuCD20を発現するマウスB細胞を強力に除去させることができることを示しているグラフである。表示されている抗体を用いて静脈内投与によりhuCD20遺伝子導入マウスまたはhuCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した(リツキシマブについては10mg/kg、CD20 TDBおよびHER2 TDBについては0.5mg/kg)。マウス脾臓を7日目(抗体処理から7日後)に採取した。CD3/HER2 TDBを陰性アイソタイプ対照として使用した。

【図58A】CD20 TDBを使用する処置によって最大で15日目(投与から15日後)までの持続的B細胞除去が生じたことを示すタイムコース試験の一連のグラフである。様々な用量のCD20 TDBを用いて静脈内投与によりhuCD20/huCD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した。マウス血液(1日目、8日目、および15日目)を採取した。

【図58B】マウス脾臓におけるほぼ完全なB細胞の除去が0.5mg/kgの単回投与後7日目のみで達成されたが、それより少ない0.05mg/kgの用量では脾臓B細胞の除去が部分的に起こるだけであったことを示しているグラフである。様々な用量のCD20 TDBを用いて静脈内投与によりhuCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した。脾臓(7日目)を採取した。

【図58C】7日目の堅固なB細胞除去がCD20 TDBで処置したhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスの循環中で観察されることを示しているグラフである。0.5mg/kgのCD20 TDBを用いる静脈内投与によりhuCD20/huCD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した。血液を0日目の5分目(処理から5分後)、0日目の2時間目、0日目の8時間目、1日目、2日目、3日目、および7日目に採取した。huCD20を発現するB細胞をFACSにより測定した。

【図58D】CD20 TDBで処置したhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスにおけるT細胞活性化を示す一連のグラフである。処置されたhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスはCD20 TDB処理から2時間後にヒトCD3発現性CD8+T細胞数の最大で80%の増加を示し、その細胞数が2日目および7日目までに基線レベルまで戻った(上のパネル)。同様に、ヒトCD3発現性CD4+T細胞がCD20 TDBによる処置から2時間後に80%増加し、その後2日目までに基線レベルまで戻った。0.5mg/kgのCD20 TDBを用いる静脈内投与によりhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスを一度処置した。血液を0日目の5分目(処理から5分後)、0日目の2時間目、0日目の8時間目、1日目、2日目、3日目、および7日目に採取した。CD3を発現するCD4+T細胞およびCD8+T細胞をFACSにより測定した。

【図59A】huCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスへのTDBの投与後にCD20 TDBによって濾胞性B細胞(FOB)と同程度に効率的に辺縁帯B細胞(MZB

10

20

30

40

50

）が除去されることを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。2種類の二重遺伝子導入動物（それぞれ左と右のパネル）をベヒクル（上のパネル）または0.5 mg/kgのTDBの単回静脈内投与（下のパネル）で処置した。マウス脾臓を7日目に採取し、FACSにより分析した。

【図59B-E】0.5 mg/kgのTDBの単回静脈内投与後に表示されている時点でCD20 TDBによって濾胞性B細胞（FOB）（C）と同程度に効率的に辺縁帯B細胞（MZB）（B）が除去されることを脾臓内のCD8+T細胞の活性化（D）およびCD8+T細胞の増殖（E）と共に示す一連のグラフである。マウス脾臓を1日目、2日目、3日目、5日目、7日目、および14日目に採取した。

【図60A】0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回（反復投与設定）処置されたヒト化NSGマウスが7日目に血液中B細胞レベルの激減を示し、21日目にはB細胞がほぼ検出されなかったことを示しているグラフである。ヒト化NSGマウスを静脈内投与により0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。血液を5日前（処理の5日前）、7日目、14日目、および21日目に採取した。血液中のマウスB細胞数をFACSにより測定した。

【図60B】21日目の堅固なB細胞除去がCD20 TDBで処置したヒト化NSGマウスの脾臓において観察されることを示しているグラフである。ヒト化NSGマウスを静脈内投与により0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。脾臓を21日目に採取した。脾臓中のマウスB細胞数をFACSにより測定した。

【図60C】CD20 TDBによるヒト化NSGマウスの処置から7日後（7日目）にhuCD8+T細胞が増殖しており、huCD19+B細胞が除去されていることを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。ヒト化NSGマウスをベヒクルまたは0.5 mg/kgのCD20 TDB（2H7v16/UCHT1v9）で処置した。対照およびCD20 TDB処置ヒト化NSGマウスの脾臓を7日目に採取した。huCD19を発現するB細胞およびhuCD8を発現するT細胞をFACSにより測定した。

【図60D】0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回（反復投与設定）処置されたヒト化NSGマウスが7日目に最大で10倍のCD8+T細胞数の増加を示し、その細胞数が14日目および21日目までに基線レベル以下まで戻ったことを示しているグラフである。ヒト化NSGマウスを静脈内投与により0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。血液を5日前（処理の5日前）、7日目、14日目、および21日目に採取した。血液中のマウスCD8+T細胞数およびT細胞活性化をFACSによって測定した。

【図60E】2匹のヒト化NSGマウスのhuCD20+B細胞（中央のパネル）ならびにhuCD8+およびhuCD4+T細胞（右のパネル）のFACSによって測定された基線レベルを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。

【図60F】CD19+B細胞（左）、CD8+T細胞（中央）、およびCD4+T細胞（右）上のhuCD3 発現およびCD20発現のFACSによって検出された細胞表面発現レベルを示す一連のグラフである。

【図61A】CD20 TDBが自家T細胞によるCLL B細胞の殺傷に効力を有することを示しているグラフである。10% FBSを添加したRPMI培地中で200,000個のPBMCを様々な濃度のCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。

【図61B】CD20 TDBがCLL B細胞の存在下での自家T細胞活性化の誘導に効力を有することを示しているグラフである。10% FBSを添加したRPMI培地中で200,000個のPBMCを様々な濃度のCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。

【図61C】T細胞数がエクスピボでCLL B細胞の殺傷と非常によく相関することを示す一組のグラフである。200,000個のPBMCを単独で、または健康なドナーから精製されたCD8+T細胞を添加して1000 ng/mlのCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。CLL PBMC中のCD19+CD5+B細胞

10

20

30

40

50

およびCD8 + T細胞のパーセンテージは試料A1645については90 / 0.55、A1957については76 / 3.5、A1978については87 / 0.63、A1980については69 / 1.3である。細胞殺傷、グランザイムB誘導、およびT細胞活性化は下に記載されるようにFACSによって測定された。

【図62A】移植されたCLL白血病細胞を有するNSGマウスへの0.1mg/kgまたは0.5mg/kgのCD20 TDBの投与後のT細胞活性化(左)が移植されたCLL B細胞の強力な除去(右)と相関したことを示す一組のグラフである。

【図62B】CD20 TDB処理後に検出可能なB細胞がほとんどないことを示している移植されたCLL白血病細胞を有するNSGマウスの脾臓切片の一組の免疫組織化学画像である。B細胞およびT細胞は下に記載されるようにNSGマウスに移植された。0.5mg/kgでHER2 TDBおよびリツキシマブを用い、0.1mg/kgおよび0.5mg/kgでCD20 TDBを用いて静脈内投与によりマウスを一度処置し、処置から14日後にFACS分析のために脾臓を採取した。

【図63】第1群(ベヒクル:20mMヒスチジン/酢酸pH5.5、240mMショ糖、0.02%ツイーン20)、第2群(CD20 TDB:2H7v114/UCHT1.v9、0.5mg/kg)、第3群(ベヒクル:20mMヒスチジン/酢酸pH5.5、240mMショ糖、0.02%ツイーン20、PBMC)、および第4群(CD20 TDB:CD20 2H7v114/CD3 UCHT1.v9、0.5mg/kg、PBMC)のSCIDマウスのBjab移植腫瘍の経時的近似腫瘍体積を示しているグラフである。エフェクター細胞は健康なヒトドナーに由来するPBMCであった。2週間にわたってマウスを週に一回処置した。

【図64A】Bjab細胞、NALM-6細胞、SC-1細胞、およびOCI-LY19細胞上でのCD20発現の相対的レベルを示しているグラフである。B細胞およびT細胞は下に記載されるようにNSGマウスに移植された。0.5mg/kgでHER2 TDBおよびリツキシマブを用い、0.1mg/kgおよび0.5mg/kgでCD20 TDBを用いて静脈内投与によりマウスを一度処置し、処置から14日後にIHC分析のために脾臓を採取した。

【図64B】リツキシマブおよびCD20 TDBは細胞表面上に高レベルのCD20を発現するBjab細胞のインビトロでの殺傷に対する効力について同等であることを示しているグラフである。健康なドナーから単離されたPBMCからB細胞が除去され、それらのPBMCがインビトロ細胞殺傷アッセイにおけるエフェクター細胞として使用された。20,000個のB細胞および200,000個のエフェクター細胞を様々な濃度のCD20 TDBまたはリツキシマブと共に24時間にわたってインキュベートした。CD20 TDB発現をFACSにより検出した。

【図64C】リツキシマブではなくCD20 TDBによって細胞表面上に比較的低いレベルのCD20を有するNALM-6細胞、SC-1細胞、およびOCI-LY19細胞が殺滅され得ることを示しているグラフである。健康なドナーから単離されたPBMCからB細胞が除去され、それらのPBMCがインビトロ細胞殺傷アッセイにおけるエフェクター細胞として使用された。20,000個のB細胞および200,000個のエフェクター細胞を様々な濃度のCD20 TDBまたはリツキシマブと共に24時間にわたってインキュベートした。CD20 TDB発現をFACSにより検出した。

【図64D】非ブロック化CD20抗原のFACSによって測定されたB細胞表面発現レベルをリツキシマブ-DANAの濃度の関数として示すグラフである。CD20/CD3二重遺伝子導入マウスをベヒクルまたはリツキシマブ-DANA(10mg/kg)の単回投与で処理した。処理から5日後に脾臓を採取した。

【図65A】CD20 TDBが高レベルのリツキシマブの存在下(A)またはデキサメタゾンの存在下(B)でインビトロでのB細胞殺傷に活性を有することを示しているグラフである。健康なドナーから単離された200,000個のPBMCを最初に表示されている濃度のリツキシマブ-DANAと共に1時間にわたってインキュベートし、次にCD20 TDBを添加し、24時間にわたってインキュベートした。デキサメタゾンアッセ

10

20

30

40

50

イのため、CD20 TDBを添加する前に細胞を1 μ Mのデキサメタゾンで一晩前処理した。細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

【図65B】同上

【図66】CD20 TDBがリツキシマブ-DANAにより前処置されたマウスの血液（左）および脾臓（右）におけるB細胞の除去に活性を有することを示す一組のグラフである。単剤処置では、表示されている用量で静脈内投与によりhuCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した。併用処置では、最初にリツキシマブ-DANAを用いてマウスを静脈内投与により処置し、30分後にCD20 TDBを静脈内注射した。血液を7日前、0日目の2時間目（TDB処理から2時間後）、および7日目に採取し、脾臓を7日目に採取した。B細胞数は下に記載されるようにFACSによって測定された。

10

【図67A】1mg/kgのCD20 TDBの単回静脈内投与による処置前および処置から7日後の3匹のカニクイザルの血液試料におけるB細胞数（左）、CD4+T細胞数（中央）、およびCD8+T細胞数（右）を示す一組のグラフである。1mg/kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により3匹のカニクイザルを一度処置した。血液を7日前（投与の7日前）、0日目の4時間目（投与のちょうど4時間後）、および7日目に採取した。

【図67B】1mg/kgのCD20 TDBの単回静脈内投与による処置から7日後の3匹のカニクイザルの脾臓（左）、下顎リンパ節（中央）、および腸間膜リンパ節（右）におけるB細胞レベル、CD4+T細胞レベル、およびCD8+T細胞レベルを示す一組のグラフである。1mg/kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により3匹のカニクイザルを一度処置した。血液を7日前（投与の7日前）、0日目の4時間目（投与のちょうど4時間後）、および7日目に採取した。

20

【図67C】1mg/kgのCD20 TDBの単回静脈内投与による処置前の3匹のカニクイザルの脾臓（左）、下顎リンパ節（中央）、および腸間膜リンパ節（右）におけるB細胞レベル、CD4+T細胞レベル、およびCD8+T細胞レベルを示す一組のグラフである。1mg/kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により3匹のカニクイザルを一度処置した。血液を7日前（投与の7日前）、0日目の4時間目（投与のちょうど4時間後）、および7日目に採取した。

【図67D】ベヒクル対照処理動物の脾臓（左）および下顎リンパ節（右）において検出された総リンパ球のパーセンテージとしてのB細胞およびCD4+T細胞およびCD8+T細胞の基線レベルを示す一組のグラフである。

30

【図68A】1mg/kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により週に4回処置された4匹のカニクイザルから採取された血液試料および血清試料のCD20 TDB血清中濃度を示す一組のグラフである。

【図68B】図65および66Aにおいて記載された動物から採取された血清試料のCD20 TDB濃度を示す一組のグラフである。平均値 \pm 標準偏差がプロットされた。

【図69A】A20-huCD20同質遺伝子Balb/Cマウス由来のA20-huCD20細胞上でのPD-L1発現のフローサイトメトリーによって評価された発現を示すヒストグラムである。

【図69B】第1群（ベヒクル）、第2群（0.5mg/kgのCD20 TDB）、第3群（10mg/kgの抗PD-L1抗体）、および第4群（0.5mg/kgのCD20 TDB+抗PD-L1抗体）の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

40

【図70】CD8+CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された3種類の試験FcRH5 TDBの各々の結合曲線を示しているグラフである。

【図71A】ドナー番号1由来のヒトPBMCから精製されたCD8+T細胞を用いるMOLP-2標的細胞殺傷のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。

【図71B】ドナー番号2由来のヒトPBMCから精製されたCD8+T細胞を用いるMOLP-2標的細胞殺傷のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。

50

【図72A】FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP-2であり、CD8 + T細胞はドナー番号1から精製された。

【図72B】FACS分析によって評価されたCD8 + CD107a + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP-2であり、CD8 + T細胞はドナー番号1から精製された。

【図72C】FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP-2であり、CD8 + T細胞はドナー番号2から精製された。

【図72D】FACS分析によって評価されたCD8 + CD107a + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP-2であり、CD8 + T細胞はドナー番号2から精製された。

【図73】Her2発現SKBR3細胞(上)およびCD8 + CD3発現T細胞(下)へのインビトロ結合について試験された3種類のHER2 TDBの各々の結合曲線を示す一組のグラフである。

【図74A】Her2発現SKBR3細胞へのインビトロ結合についてのトラスツズマブ(二価)、トラスツズマブ(Fab)、およびHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)(二特異性)の結合曲線を示しているグラフである。

【図74B】CELLTITERGLO(登録商標)生物発光細胞生存度アッセイによって評価された生存SKBR3細胞のパーセンテージをトラスツズマブ(二価)、トラスツズマブ(Fab)、およびHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)(二特異性)の濃度の関数として示すグラフである。

【図74C】溶解細胞からの乳酸脱水素酵素(LDH)放出によって評価されたトラスツズマブ(T-mab)、大腸菌内で産生されたトラスツズマブ(T-mab大腸菌)、およびHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)の存在下での抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)介在性SKBR標的細胞殺傷のパーセンテージを示しているグラフである。

【図75】SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB(hu4D5-TDB、hu4D5.91A-TDB、およびhu4D5.Y100A-TDB)濃度の関数として示すグラフである。

【図76A】一連のパネルである。上のパネルはhu4D5 Fab(トラスツズマブ)、2C4 Fab(ペルツズマブ)、および7C2が結合したHER2細胞外ドメイン(ECD)の結晶構造のレンダリングである。下のパネルは2C11、38E4v1、および40G5cが結合したCD3のリボン構造である。

【図76B】3種類の異なるHER2アーム、すなわち、hu4D5、2C4、および7C2に対するHER2-TDBの解離定数 K_D (nM)によって表される結合親和性を示している表である。右下のパネルは3種類の異なるCD3アーム、すなわち、38E4v1、40G5c、および2C11に対するHER2-TDBの解離定数 K_D (nM)によって表される結合親和性を示している表である。

【図76C】HER2発現MCF7標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(hu4D5-TDB、2C4-TDB、および7C2-TDB)濃度の関数として示すグラフである。細胞傷害性を乳酸脱水素酵素(LDH)の放出によって測定した。

【図77】次のHER2-TDB変異体、すなわち、hu4D5-38E4v1、hu4D5-40G5c、2C4-38E4v1、2C4-40G5c、7C2-38E4v1、および7C2-40G5cを用いる処理によって達成されるSKBR3標的細胞殺傷の最大パーセンテージによって示されるように、HER2 hu4D5アームおよび2C4アームは細胞殺傷の強力なメディエーターであることを示しているグラフである。

【図78】HER2発現SKBR3細胞株(左)およびHER2発現MCF7細胞株(右)の用量依存的殺傷におけるHER2-TDB変異体の効力を標的細胞殺傷のEC50値(pM)と共に示す一連のグラフである。

10

20

30

40

50

【図79】高親和性CD3アーム(38E4v1)または低親和性CD3アーム(40G5c)と対になったHER2アーム(hu4D5、2C4、および7C2)を有する様々なTDBのHER2発現SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをTDB濃度(ng/mL)の関数として示す一連のグラフである。

【図80】一連のパネルである。左側のパネルはHER2発現SKBR3細胞株およびHER2発現MCF7細胞株の用量依存的殺傷におけるHER2-TDB変異体(hu4D5-38E4v1、2C4-38E4v1、7C2-38E4v1、hu4D5-40G5c、2C4-40G5c、7C2-40G5c)の効力を標的細胞殺傷のEC50値(pM)と共に示している。右側のパネルは3回の実験の所与のHER2-TDB変異体のSKBR3標的細胞でのEC50に対するMCF7標的細胞でのEC50の比率を含む表である。

10

【図81】一連のパネルである。上のパネルはHER2-TDB(40G5c CD3アーム)用のhu4D5 HER2アーム変異体(hu4D5v7、hu4D5v5、hu4D5v10、hu4D5v31、hu4D5.Y100A)および対応するSKBR3標的細胞殺傷のEC50(ng/mL)、HER2結合親和性(K_D、nM)をhu4D5と比較したそれらhu4D5変異体のHER2結合親和性K_DとSKBR3標的細胞殺傷のEC50の比率に加えて記載する表を示している。下のパネルはhu4D5 HER2-TDB変異体(hu4D5、hu4D5v7、hu4D5v5、hu4D5v10、およびhu4D5v31)のSKBR3 EC50比率とhu4D5 HER2-TDB変異体の相対的K_D比率との間の相関を示しているグラフである。

20

【図82】SKBR3標的細胞およびMCF7標的細胞殺傷のパーセンテージを次のHER2-TDB変異体、すなわち、hu4D5-40G5c(上、左)、hu4D5v7-40G5c(上、中央)、hu4D5v5-40G5c(上、右)、hu4D5v10-40G5c(下、左)、hu4D5v31-40G5c(下、中央)、hu4D5.Y100A-40G5c(下、右)の濃度の関数として示す一連のグラフである。

【図83】一連のグラフである。左側のグラフは標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDBの明示されているHER2アームに特異的なHER2ブロッキング二価単特異性抗体の濃度(μg/mL)の関数として示している。(HER2ブロッキング抗体: hu4D5、2C4、および7C2に対する二価単特異性抗体。HER2-TDB: 10ng/mLの固定濃度のhu4D5-40G5c、2C4-40G5c、および7C2-38E4v1。)右側のグラフは生存細胞のパーセンテージをHER2-TDB hu4D5-40G5cが存在するときと存在しないときのHER2抗体(hu4D5)トラスツズマブの濃度の関数として示している。

30

【図84】一連のパネルである。上のパネルは様々な結合アッセイによって測定されたHER2アーム変異体のHER2との反応性をHER2クローンのhu4D5抗体トラスツズマブとの反応性に加えて提供する表である。下のパネルは標的細胞殺傷のパーセンテージを所与のクローン(hu4D5、3H4、および2H11)に対するHER2二特異性Fabの濃度(pM)の関数として示すグラフである。EC50値が各クローンについてpM単位で提供されている。

【図85】HER2-TDB CD3アーム変異体(38E4v1、38E4、SP34、40G5c、および2C11)の親和性と反応性の情報を提供する表である。

40

【図86】HER2発現CT26標的細胞の殺傷をHER2-TDB変異体(hu4D5-2C11、hu4D5-SP34、7C2-2C11、および2C4-2C11)の濃度(ng/mL)の関数として示すグラフである。エフェクター細胞: CD3-TG由来T細胞

【図87A】ベヒクルまたはHER2-TDB(0.5mg/kg)で処置された動物において経時的に測定された(0~5日)腫瘍体積(mm³)を示しているグラフである。

【図87B】一連のグラフである。左上のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(0.5mg/kg)処置後6日目に検出された5細胞当たりの末梢CD45+細胞のパーセンテージを示している。右上のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(0.5mg/kg)

50

kg) 処置後6日目に検出されたCD8+細胞である末梢CD45+細胞のパーセンテージを示している。左下のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(0.5mg/kg) 処置後6日目に検出されたCD4+である末梢CD45+細胞のパーセンテージを示している。右下のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(0.5mg/kg) 処置後6日目に検出されたIFN+である末梢CD8+細胞のパーセンテージを示している。

【図88A】一連のグラフである。上のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB変異体(hu4D5-SP34またはhu4D5-2C11、0.5mg/kg、静脈内投与、毎週、5週間)で処置された動物における腫瘍体積の変化率(%)のウォーターフォール・プロットである。下のグラフはHER2-TDB変異体(2C4-38E4、0.5mg/kg、静脈内投与、毎週、5週間)で処置された動物における腫瘍体積の変化率(%)のウォーターフォール・プロットである。

【図88B】一連のグラフである。上のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(hu4D5-SP34)で処置された動物の基線体積のパーセントとしての腫瘍体積を時間(日数)の関数として示している。下のグラフはベヒクルまたはHER2-TDB(hu4D5-2C11)で処置された動物の基線体積のパーセントとしての腫瘍体積を時間(日数)の関数として示している。(HER2-TDB:0.5mg/kg、静脈内投与、毎週、5週間)。

【図89】FACS分析によって評価されたCD8+CD107a+T細胞のパーセンテージをHER2-TDB(hu4D5-TDB、hu4D5.91A-TDB、およびhu4D5.Y100A-TDB)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞:標的細胞の比率は3:1であった。

【図90A】SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(UCHT1v9/hu4D5およびSP34/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図90B】SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図90C】SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図91A】CD8+CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された3種類のHER2-TDB(SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)の各々のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。

【図91B】CD8+CD69+T細胞のパーセンテージをHER2-TDB(SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図92A】CD8+CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された2種類のHER2-TDB(38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。

【図92B】Her2発現SKBR3細胞へのインビトロ結合について試験された2種類のHER2-TDB(38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。

【図92C】FACS分析によって評価されたSKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒトCD8+T細胞であり、エフェクター細胞:標的細胞の比率は3:1であった。

【図92D】CD8+CD69+T細胞のパーセンテージをHER2-TDB(38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図93A】FACS分析によって評価されたCD8+CD69+グランザイムB+T細胞

10

20

30

40

50

胞のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

【図93B】パーフォリンとグランザイムAおよびBについてELISAによって検出されたHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)T細胞介在性標的細胞脱顆粒およびLDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージを示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は30：1であった。

【図93C】CASPASE-GLO(登録商標)3/7アッセイにおけるカスパーゼ-3とカスパーゼ-7の活性、細胞死検出ELISA^{pl us}アッセイにおけるアポトーシス、およびLDH放出によって測定されたHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)T細胞介在性標的細胞アポトーシスを示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は10：1であった。

【図93D】3T3形質移入細胞におけるHer2の発現を示しているウエスタンブロットの画像(上)、およびLDH放出によって測定された活性化T細胞による標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示しているグラフ(下)である。標的細胞は3T3-ベクターおよび3T3-HER2であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は10：1であった。

【図93E】LDH放出によって評価されたトラスツズマブFab(T-Fab)または可溶性HER2細胞外ドメイン(ECD)が存在するときのBT474標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は5：1であった。

【図93F】PBM Cエフェクター細胞集団からのCD3+細胞の除去後のSKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞：標的細胞の比率は20：1であった。

【図94A】FACS分析によって評価されたCD8+CD69+T細胞(左)およびCD8+CD107a+T細胞(中央)のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示し、SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージ(右)をHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

【図94B】FACS分析によって評価されたBT474標的細胞殺傷のパーセンテージ(左)をHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示し、CD8+CD69+グランザイムB+T細胞のパーセンテージ(右)をHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示す一連のグラフである。標的細胞はBT474細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は表示されている通りであった。

【図95A】SKBR3標的細胞および/またはHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)が存在するときのCD8+T細胞におけるCFSEの発現を示す一連のヒストグラムである。

【図95B】FACS分析によって評価されたCD8+細胞数の倍率変化をSKBR3標的細胞およびHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)とのインキュベーション後の時間の関数として示すグラフである。

【図95C】FACS分析によって評価されたCD8+細胞数の倍率変化をSKBR3標的細胞、HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)、および20ng/ml IL-2とのインキュベーション後の時間の関数として示す一連のグラフである。

【図96A】一群のヒト腫瘍細胞株におけるHer2の発現レベルを示すウエスタンブロット

10

20

30

40

50

ットの画像である。

【図96B】LDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はBJAB、MDA435、MDA231、MCF7、MDA453、SKBR3、およびBT474であり、エフェクター細胞はPBMCであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は25：1であった。

【図96C】FACS分析によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMCF7およびSKBR3であり、エフェクター細胞はPBMCであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は20：1であった。

10

【図96D】FACS分析によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はBJABおよびSKBR3であり、エフェクター細胞はPBMCであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は20：1であった。

【図96E】一群の標的細胞とそれぞれのHER2コピー数、HER2 TDBのEC50およびその濃度でのHER2占有率のパーセンテージを示す表である。標的細胞はMDA435、MDA231、MCF7、MDA453、BT474、およびSKBR3である。

【図97A】LDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はSKBR3、HCC1569、KPL4、HCC202、JIMT1、およびCALU3であり、エフェクター細胞はPBMCであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は10：1であった。

20

【図97B】CELLTITERGLO(登録商標)生物発光細胞生存度アッセイによって評価された生存標的細胞のパーセンテージをトラスツズマブエムタンシン(T-DM1)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞は親BT474-M1およびT-DM1耐性BT474-M1であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

【図97C】FACS分析によって評価された生存標的細胞のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞は親BT474-M1およびT-DM1耐性BT474-M1であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

30

【図98】ELISAによって評価されスプラッグ・ドローラットにおけるHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)の薬物動態学(PK)を示すグラフおよび表である。

【図99A】第1群(0.5mg/kgのベヒクル)、第2群(PBMC(1)+0.5mg/kgのベヒクル)、第3群(PBMC(1)+0.5mg/kgのHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5))、第4群(PBMC(2)+0.5mg/kgのベヒクル)、および第5群(PBMC(2)+0.5mg/kgのHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5))の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

40

【図99B】第1群(0.5mg/kgのベヒクル)、および第2群(0.5mg/kgのHER2 TDB (hu4D5/2C11))の経時的腫瘍体積変化率(%)を示しているグラフである。

【図99C】第1群(0.5mg/kgのベヒクル)、および第2群(0.5mg/kgのHER2 TDB (hu4D5/2C11))の経時的腫瘍体積相対的变化率(%)を示すヒストグラムである。

【図99D】第1群(0.5mg/kgのベヒクル)、および第2群(0.5mg/kgのHER2 TDB (hu4D5/2C11))の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。応答者は処理の開始時に1000mm³を超える腫瘍を内包していた。

【図99E】第1群(0.5mg/kgのCD3アーム対照HER2 TDB (hu4D

50

5 / S P 3 4))、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1)) の経時的腫瘍体積変化率 (%) を示しているグラフである。

【図 9 9 F】第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / S P 3 4)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 9 9 G】第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1))、第 3 群 (0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1))、および第 4 群 (1 5 m g / k g の T - D M 1) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 0 A】第 1 群 (非処理)、第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 0 B】第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 2 群 (P B M C (3) + 0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 3 群 (P B M C (3) + 0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 1 A】ヒト C D 3 へのインビトロ結合について試験された C D 3 - U C H T 1 抗体の F A C S 分析によって評価されたヒト T 細胞、C D 3 T G T 細胞、および B A L B / c T 細胞に対する結合親和性を示しているグラフである。

【図 1 0 1 B】マウス C D 3 へのインビトロ結合について試験された C D 3 - 2 C 1 1 抗体の F A C S 分析によって評価された C D 3 T G T 細胞および B A L B / c T 細胞に対する結合親和性を示しているグラフである。

【図 1 0 2 A】F A C S 分析によって評価された C T 2 6 - H E R 2 標的細胞殺傷のパーセンテージを H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5) 濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒト末梢血液単離 T 細胞、h u C D 3 遺伝子導入脾臓 T 細胞、および B A L B / c 脾臓 T 細胞であった。

【図 1 0 2 B】F A C S 分析によって評価された C T 2 6 - H E R 2 標的細胞殺傷のパーセンテージを H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1) 濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒト末梢血液単離 T 細胞、h u C D 3 遺伝子導入脾臓 T 細胞、および B A L B / c 脾臓 T 細胞であった。

【図 1 0 3】第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / S P 3 4)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 4】C D 8 + C D 3 発現 T 細胞へのインビトロ結合について試験された 3 種類の L Y P D 1 T D B の各々の結合曲線を示しているグラフである。

【図 1 0 5】O V C A R 3 . L u c 標的細胞殺傷のパーセンテージを L Y P D 1 T D B 濃度の関数として示すグラフである。

【図 1 0 6】F A C S 分析によって評価された C D 8 + C D 6 9 + T 細胞 (左) および C D 8 + C D 2 5 + T 細胞 (右) のパーセンテージを L Y P D 1 T D B 濃度の関数として示す一組のグラフである。標的細胞は O V C A R 3 . L u c 細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は 3 : 1 であった。

【図 1 0 7】抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 の軽鎖可変ドメイン (上) と重鎖可変ドメイン (下) のアミノ酸配列を示す図である。

【図 1 0 8 A】第 1 群 (ベヒクル、週一回を 3 週間、静脈内投与、n = 9)、第 2 群 (C D 2 0 T D B (2 H 7 - m u 2 C 1 1)、0 . 5 m g / k g、週一回を 3 週間、静脈内投与、n = 9)、第 3 群 (抗 P D 1 (m u 8 F 1 1 D A N A)、1 0 m g / k g、週三回を 3 週間、腹腔内投与、n = 9)、および第 4 群 (抗 P D 1 (m u 8 F 1 1 D A N A)、1 0 m g / k g、週三回を 3 週間、腹腔内投与 + C D 2 0 T D B (2 H 7 - m u 2 C 1 1)、0 . 5 m g / k g、週一回を 3 週間、静脈内投与、n = 9) の腫瘍体積 (m m ³) を時間 (日数) の関数として示すグラフである。

【図 1 0 8 B】第 1 群 (ベヒクル、週一回を 3 週間、静脈内投与、n = 9)、第 2 群 (C D 2 0 T D B (2 H 7 - m u 2 C 1 1)、0 . 5 m g / k g、週一回を 3 週間、静脈内

10

20

30

40

50

投与、 $n = 9$ ）、第3群（抗PD1（mu8F11 DANA）、 10 mg/kg 、週三回を3週間、腹腔内投与、 $n = 9$ ）、および第4群（抗PD1（mu8F11 DANA）、 10 mg/kg 、週三回を3週間、腹腔内投与+CD20 TDB（2H7-mu2C11）、 0.5 mg/kg 、週一回を3週間、静脈内投与、 $n = 9$ ）の腫瘍体積（ mm^3 ）を時間（日数）の関数として示すグラフである。太い実線は明示されている群の近似腫瘍体積を表す。

【発明を実施するための形態】

【0102】

I. 定義

「約」という用語は本明細書において使用される場合に本技術分野の当業者に容易に理解される各値の通常の変差範囲を指す。本明細書における「約」がついた値またはパラメーターへの参照は、その値またはパラメーター自体に向けられている実施形態を含む（および、記載する）。

10

【0103】

本明細書における目的にかなう「ヒトアクセプターフレームワーク」は、下で定義されるヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する軽鎖可変ドメイン（VL）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（VH）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに「由来する」ヒトアクセプターフレームワークはフレームワークと同じアミノ酸配列を含んでよく、またはアミノ酸配列の変化を含んでよい。幾つかの実施形態ではアミノ酸変化の数は10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、または2以下である。幾つかの実施形態ではVLヒトアクセプターフレームワークはVLヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはVLヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列が同一である。

20

【0104】

「親和性」は分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合性相互作用の強度の総計を指す。別段の指示が無い限り、本明細書において使用される場合、「結合親和性」は結合ペア（例えば、抗体と抗原）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は一般に解離定数（ K_d ）によって表され得る。本明細書に記載される方法を含む当技術分野において知られている一般的方法によって親和性を測定することができる。結合親和性を測定するための具体的な例示的および模範的実施形態が下に記載される。

30

【0105】

「親和性成熟」抗体は1つ以上の超可変領域（HVR）に1つ以上の変化を有している抗体であって、そのような変化を有していない親抗体と比較するとそのような変化の結果として抗原に対する親和性が改善されている抗体を指す。

【0106】

「抗CD3抗体」および「CD3結合抗体」という用語はその抗体がCD3のターゲティングに関して診断薬および/または治療薬として有用であるほど十分な親和性でCD3に結合することが可能である抗体を指す。1つの実施形態では関連のない非CD3タンパク質への抗CD3抗体の結合の程度は例えば放射免疫アッセイ（RIA）によって測定されるとCD3へのその抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態ではCD3結合抗体は $1 \mu\text{M}$ 以下、 100 nM 以下、 10 nM 以下、 1 nM 以下、 0.1 nM 以下、 0.01 nM 以下、または 0.001 nM 以下（例えば 10^{-8} M 以下、例えば 10^{-8} M から 10^{-13} M まで、例えば、 10^{-9} M から 10^{-13} M まで）の解離定数（ K_d ）を有する。ある特定の実施形態では抗CD3抗体は様々な種のCD3の間で保存されているCD3エピトープに結合する。

40

【0107】

本明細書における「抗体」という用語は最も広い意味で使用され、所望の抗原結合活性

50

を示す限りモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二特異性抗体）、および抗体断片を含むがこれらに限定されない様々な抗体構造を包含する。

【0108】

「抗体断片」は完全な抗体の一部を含む、完全な抗体以外の分子であって、その完全な抗体が結合する抗原に結合する分子を指す。抗体断片の例にはFv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、ディアボディ、直鎖状抗体、単鎖抗体分子（例えばscFv）、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれるがこれらに限定されない。

【0109】

「結合ドメイン」は、標的エピトープ、抗原、リガンド、または受容体に特異的に結合する化合物または分子の部分の意味する。結合ドメインには抗体（例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト化抗体、およびキメラ抗体）、抗体断片またはそれらの部分（例えば、Fab断片、Fab'、scFv抗体、SMIP、ドメイン抗体、ディアボディ、ミニボディ、scFv-Fc、アフィボディ、ナノボディ、ならびに抗体のVHドメインおよび/またはVLドメイン）、受容体、リガンド、アダプター、および結合パートナーが特定されている他の分子が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0110】

「化学療法剤」は癌の治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の例にはチオテパおよびシクロスホスファミド(cyclophosphamide)（シトキサン（登録商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、イムプロスルファンおよびピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドパ(meturedopa)、およびウレドパ(uredopa)などのアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロメラミンをはじめとするエチレンイミン類およびメチラメラミン類(methylamelamines)；アセトゲニン類（特にプラタシンおよびプラタシノン）、9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））、ラパコン、ラパコール、コルヒチン類、ベツリン酸、カンプトテシン（合成類似体トポテカン（ハイカムチン（登録商標））、CPT-11（イリノテカン、カンプトサル（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレクチン(scopolactin)、および9-アミノカンプトテシンを含む）、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1065（そのアドゼレシン合成類似体、カルゼレシン合成類似体およびビゼレシン合成類似体を含む）、ポドフィロトキシン、ポドフィリン酸、テニボシド、クリプトフィシン類（具体的にはクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）、ドラスタチン、デュオカルマイシン（合成類似体KW-2189およびCB1-TM1を含む）、エリュテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド(chlorophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエムピキン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチン(ranimustine)などのニトロソウレア類；エンジン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシン IIおよびカリケアマイシン I（例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)を参照されたい）などの抗生物質；CDP323、経口-4インテグリン阻害剤；ダイネミシンAをはじめとするダイネミシン；エスペラマイシン、ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連のクロモプロテイン系エンジン抗生クロモフォア）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、オートラマイシン(autramycin)、アザセリン、プレオマイシン類、カクチノマイシン、カラピシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン類、ダク

20

30

40

50

チノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイ
 シン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン（登録商標）、モルホリノ - ドキシソルピシン、
 シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン、注射用ドキシソルピ
 シン H C 1 リポソーム（ドキシル（登録商標））、リポソームドキシソルピシン T L C D
 - 9 9（M Y O C E T（登録商標））、ペグ化リポソームドキシソルピシン（C A E L Y X
 （登録商標））、およびデオキシドキシソルピシンを含む）、エピルピシン、エソルピシン
 、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン類、ミコフ
 ェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン
 、ピューロマイシン、ケラマイシン（*quelamycin*）、ロドルピシン（*rodorubicin*）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメッ
 クス、ジノスタチン、ゾルピシン；メトトレキサート、ゲムシタピン（ジェムザール（登
 録商標））、テガフル（U F T O R A L（登録商標））、カペシタピン（ゼローダ（登
 録商標））、エポチロン、および 5 - フルオロウラシル（5 - F U）などの代謝拮抗剤；
 コンプレスタチン；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサ
 ートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグア
 ニンなどのプリン類似体；アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフ
 ール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリ
 ジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオ
 スタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド
 、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸（*frolinic acid*）
 などの葉酸補充剤；アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、
 エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトラキサート（*e*
d atraxate）、デフォファミン（*defofamine*）、デメコルシン、ジア
 ジコン、エルフォルミチン（*elformithine*）、酢酸エリブチニウム、エポチ
 ロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レンチナン、ロニダイニン（*l*
onidainine）；メイタンシンおよびアンサマイトシン類などのメイタンシノイ
 ド類；ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール（*mopidanmol*）、ニ
 トラエリン（*nitraerine*）、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、
 ロソキサントロン、2 - エチルヒドラジド、プロカルバジン、P S K（登録商標）多糖複
 合体（J H S ナチュラル・プロダクツ社、ユージーン、オレゴン州）、ラゾキサ
 ン、シゾフラン（*sizofuran*）、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリ
 アジコン、2、2'、2'' - トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン（特に T - 2 ト
 キシン、ベラキュリン（*verracurin*）A、ロリジン A およびアングイジン）、
 ウレタン、ピンデシン（*ELDISEINE*（登録商標）、フィルデシン（登録商標））、
 ダカルバジン、マンノムスチン、ミトプロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、ガ
 シトシン、アラビノシド（「Ara - C」）、チオテバ；タキソイド、例えば、バクリタ
 キセル（タキソール（登録商標）、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・オンコロジー社
 、プリンストン、ニュージャージー州）、バクリタキセルのアルブミン添加ナノ粒子製剤
 （アブラキサ（商標））、およびドセタキセル（タキソテール（登録商標）、R h o m e
 e - P o u l e n e R o r e r 社、アントニー、フランス）；クロランブシル（*chl*
o ranbucil）、6 - チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート；シス
 プラチン、オキサリプラチン（例えば、エロキサチン（登録商標））、およびカルボプラ
 チンなどのプラチナ剤；チューブリン重合によって微小管が形成されることを妨げるピン
 プラスチン（*VELBAN*（登録商標））、ピンクリスチン（オンコピン（登録商標））
 、ピンデシン（*ELDISEINE*（登録商標）、フィルデシン（登録商標））、およびピ
 ノレルピン（ナベルピン（登録商標））をはじめとするピンカ類；エトボシド（*VP - 1*
6）、イホスファミド、ミトキサントロン、ロイコボリン、ノバントロン、エダトレキサ
 ート、ダウノマイシン、アミノプテリン、イバンドロネート、トポイソメラーゼ阻害剤 R
 F S 2 0 0 0、ジフルオロメチルオルニチン（*DMFO*）；ベキサロテン（タルグレチン
 （登録商標））をはじめとするレチノイン酸などのレチノイド類；クロドロネート（例え

10

20

30

40

50

ば、BONEFOS（登録商標）またはOSTAC（登録商標）、エチドロネート（IDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロン酸/ゾレドロネート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロネート（FOSAMAX（登録商標））、パミドロネート（アレディア（登録商標））、チルドロネート（SKELID（登録商標））、またはリセドロネート（アクトネル（登録商標））などのビスホスホネート；トロキサシタピン（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常細胞増殖に関係が有るとされているシグナル伝達経路の遺伝子、例えば、PKC-、Raf、H-Ras、および上皮成長因子受容体（EGF-R）などの発現を阻害するもの（例えば、エルロチニブ（タルセバ（商標）））；ならびに細胞増殖を減少させるVEGF-A；THERATOPE（登録商標）ワクチンなどのワクチンおよび遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチン、およびVAXID（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ1阻害剤（例えば、ルルトテカン（登録商標））、rmRH（例えば、アバレリクス（登録商標））、BAY439006（ソラフェニブ、バイエル社）、SU-11248（スニチニブ、スーテント（登録商標）、ファイザー社）、ペリホシン、COX-2阻害剤（例えばセレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えばPS341）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、CCI-779、チビファルニブ（R11577）、オラフェニブ（orafenib）、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENA SENSE（登録商標））などのBcl-2阻害剤；ピキサントロン、EGFR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤；ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標））などのセリントレオニンキナーゼ阻害剤；ロナファルニブ（SCH6636、SARASAR（商標））などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、および上記のものの中のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体、ならびにシクロホスファミド、ドキソルピシン、ピンクリスチン、およびブレドニソロンの併用療法略語であるCHOPなどの上記のものの中の2つ以上の配合物、ならびに5-FUおよびロイコボリン、および上記のものの中のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体と併用するオキサリプラチン（エロキサチン（商標））を含む治療法の略語であるFOLFOX、ならびに上記のものの中の2つ以上の配合物が含まれる。

10

20

30

40

50

【0111】

本明細書において定義される化学療法剤には癌の増殖を促進することができるホルモンの作用を制御、低減、妨害、または抑制するように作用する「抗ホルモン剤」または「内分泌治療薬」が含まれる。それらの薬剤はホルモン自体であり得、限定されないが、例えばタモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびFARESTON、cndot、トレミフェンをはじめとする抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、副腎におけるエストロゲン生産を制御する酵素であるアロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）メゲストロールアセテート、アロマシン（登録商標）エキセメスタン、フォルマスタニー（formestanie）、ファドロゾール、RIVISO R（登録商標）ポロゾール、フェマラ（登録商標）レトロゾール、およびアリミデックス（登録商標）アナストロゾールなど、ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロレリン、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤、ならびにトロキサシタピン（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常細胞増殖に関係が有るとされているシグナル伝達経路の遺伝子、例えば、PKC-、Raf、およびH-Rasなどの発現を阻害するもの、VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標）リボザイム）およびHER2発現阻害剤などのリボザイム；遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチン、およびVAXID（登録商標）ワクチン；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2、ルルトテカン（登録商

標)トポイソメラーゼ1阻害剤、アバレリクス(登録商標)rmRH、ピノレルピンおよびエスペラミン類(米国特許第4675187号明細書を参照されたい)、ならびに上記のものの中のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体、ならびに上記のものの中の2つ以上の配合物を含む。

【0112】

「キメラ」抗体という用語は重鎖および/または軽鎖の一部が特定の起源または種に由来し、一方で重鎖および/または軽鎖の残りの部分が異なる起源または種に由来している抗体を指す。

【0113】

「分化抗原群列3」または「CD3」という用語は、本明細書において使用される場合、霊長類動物(例えばヒト)およびげっ歯類動物(例えばマウスおよびラット)などの哺乳類動物をはじめとするあらゆる脊椎動物起源のあらゆる天然CD3を指し、別段の指示が無い限り例えばCD3鎖、CD3鎖、CD3鎖、およびCD3鎖を含む。その用語は「完全長型」でプロセッシングを受けていないCD3(例えば、プロセッシングまたは修飾を受けていないCD3またはCD3)、ならびに細胞内でのプロセッシングにより生じるあらゆる形態のCD3を包含する。その用語はCD3の例えばスプライス変異体またはアレル変異体をはじめとする天然変異体も包含する。CD3は、例えば、207アミノ酸長のヒトCD3タンパク質(NCBI RefSeq番号NP_000724)および182アミノ酸長のヒトCD3タンパク質(NCBI RefSeq番号NP_000064)を含む。

10

20

【0114】

抗体の「クラス」はその重鎖が有する定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。5つの主要な抗体クラス、すなわち、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMが存在し、これらのクラスのうちの幾つかはさらにサブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、およびIgA₂に分類され得る。様々なクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインがそれぞれ、
、
、
、およびμと呼ばれる。

【0115】

本明細書に記載される本発明の態様および実施形態には態様および実施形態を「含むこと(comprising)」、それらから「なること(consisting)」、およびそれらから「基本的になること(consisting essentially of)」が含まれることが理解される。

30

【0116】

「細胞傷害剤」という用語は本明細書において使用される場合に細胞機能を阻害または妨害し、且つ/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害剤には放射性同位体(例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²およびLuの放射性同位体)、化学療法剤または化学療法薬(例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド(ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド)、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他のインターカレート剤)、増殖抑制剤、核酸分解酵素などの酵素およびそれらの断片、抗生物質、細菌起源、真菌起源、植物起源、または動物起源の小分子毒素または酵素活性型毒素などの毒素であってそれらの断片および/または変異体を含む毒素、ならびに下で開示される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0117】

「疾患」は、治療から利益を得るあらゆる状態であって、限定されないが、哺乳類動物を問題の疾患に罹りやすくする病的状態をはじめとする慢性疾患および急性疾患を含む状態である。

【0118】

「細胞増殖性疾患」および「増殖性疾患」という用語はある程度の異常細胞増殖を伴う

50

疾患を指す。1つの実施形態では細胞増殖性疾患は癌である。1つの実施形態では細胞増殖性疾患は腫瘍である。

【0119】

「癌」および「癌性」という用語は制御されていない細胞増殖を特徴とすることを典型的とする哺乳類動物における生理学的状態を指す、またはそのような生理学的状態を説明する。癌の例には癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、および白血病またはリンパ性腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。そのような癌のより具体的な例には鱗状細胞癌（例えば、上皮鱗状細胞癌）、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、肺腺癌および肺扁平上皮癌をはじめとする肺癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌および胃腸間質癌をはじめとする胃癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸部癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、尿路癌、肝癌、乳癌、大腸癌、直腸癌、大腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾腺癌、腎臓癌、前立腺癌、陰門癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、黒色腫、表在拡大型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、末端性黒子型黒色腫、結節型黒色腫、多発性骨髄腫およびB細胞リンパ腫（低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度/濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽球性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小非分割細胞NHL、巨大腫瘍病変NHL、マンテル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症を含む）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、有毛状細胞性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、および移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、ならびに母斑症を伴う異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍に伴うものなど）、メイグス症候群、脳癌ならびに頭頸部癌、および関連の転移が含まれるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では本発明の抗体による治療を受け入れることができる癌には乳癌、大腸癌、直腸癌、非小細胞性肺癌、膠芽腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、腎細胞癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌、軟部肉腫、カボジ肉腫、カルチノイド癌、頭頸部癌、卵巣癌、中皮腫、および多発性骨髄腫が含まれる。幾つかの実施形態では癌は小細胞肺癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、黒色腫、乳癌、胃癌、大腸癌（CRC）、および肝細胞癌から選択される。さらに、幾つかの実施形態では癌は非小細胞性肺癌、大腸癌、膠芽腫および乳癌から選択され、転移型のそれらの癌を含む。他の実施形態では癌は、ホジキンリンパ腫を除外するが胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、パーキットリンパ腫（BL）、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔（胸腺）原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型を包含する一クラスの成熟型B細胞癌から選択される。

【0120】

「腫瘍」は、本明細書において使用される場合、悪性にしても良性にしても全ての腫瘍性の細胞成長および細胞増殖、ならびに全ての前癌性および癌性の細胞と組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性疾患」、「増殖性疾患」および「腫瘍」という用語は、本

10

20

30

40

50

明細書において言及される場合、相互に対立するものではない。

【0121】

「腫瘍抗原」という用語は、本明細書において使用される場合、腫瘍細胞上に提示されている抗原として理解され得る。これらの抗原は、多くの場合にその分子の膜貫通および細胞質部分とつながっている細胞外部分によって細胞表面に提示され得る。これらの抗原は腫瘍細胞によってのみ提示され、正常細胞によって提示されることが決してない場合があり得る。腫瘍抗原は専ら腫瘍細胞上で発現することができ、または正常細胞と比べて腫瘍特異的な突然変異を表出し得る。この場合、それらの抗原は腫瘍特異的抗原と呼ばれる。腫瘍細胞と正常細胞によって提示される腫瘍抗原のほうが一般的であり、それらの抗原は腫瘍関連抗原と呼ばれる。これらの腫瘍関連抗原は正常細胞と比べて過剰発現されることがあり得、または正常組織と比べてあまり密ではない腫瘍組織の構造のために腫瘍細胞においては容易に抗体結合を起こしやすい。1つの態様において腫瘍抗原は下の表1に示されている腫瘍抗原から選択される。

10

【0122】

「エフェクター機能」は抗体のFc領域に起因する生物活性を指し、エフェクター機能は抗体のアイソタイプによって変化する。抗体エフェクター機能の例にはC1q結合および補体依存性細胞傷害(CDC)、Fc受容体結合、抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)、食作用、細胞表面受容体(例えばB細胞受容体)の発現低下、およびB細胞活性化が含まれる。

20

【0123】

化合物、例えば、本発明の抗CD3抗体、またはその組成物(例えば、医薬組成物)の「有効量」は、所望の治療成果または予防成果、例えば、特定の疾患(例えば、細胞増殖性疾患、例えば、癌)のある程度の改善または予防を達成するために必要な少なくとも最少の量である。本明細書における有効量は患者の疾病の状態、年齢、性別、および体重、ならびにその個体において望ましい反応を誘起するその抗体の能力のような要因に応じて変化し得る。有効量はその処置のあらゆる毒性効果または有害効果よりも治療上有益な効果が勝るような量でもある。予防上の使用について、有益または望ましい成果には疾患、疾患の合併症、および疾患の発症時に現れる中間の病理学的表現型の生化学上の症状、組織学上の症状、および/または行動上の症状をはじめとする疾患のリスクの除去または低下、疾患の重症度の低下、または疾患の発症の遅延化などの成果が含まれる。治療上の使用について、有益または望ましい成果には疾患により生じる1つ以上の症状の減少、疾患の患者のクオリティ・オブ・ライフの向上、疾患を治療するために必要な他の医薬品の用量の減少、標的化などによる別の薬物治療の効果の増強、疾患の進行の遅延化、および/または生存期間の延長などの臨床成果が含まれる。癌または腫瘍の事例では薬品の有効量は癌細胞の数の減少、腫瘍サイズの減少、末梢器官への癌細胞の浸潤の抑制(すなわち、ある程度の遅延化、または望ましくは停止)、腫瘍転移の抑制(すなわち、ある程度の遅延化、および望ましくは停止)、腫瘍成長のある程度の抑制、および/または疾患に付随する症状の1つ以上のある程度の軽減に効果を有し得る。有効量は1回以上の投与で投与され得る。本発明の目的のため、薬品、化合物、または医薬組成物の有効量は予防処置または治療処置を直接的または間接的に達成するために十分な量である。臨床的な背景において理解されているように、薬品、化合物、または医薬組成物は別の薬品、化合物、または医薬組成物と併せて有効量になってもならなくてもよい。したがって、1種類以上の治療薬を投与する状況で「有効量」を考えてよく、1種類以上の他の薬剤と併せて望ましい成果が達成され得る場合、または達成される場合に1種類の薬剤を有効量で投与することを考えてよい。

30

40

【0124】

本明細書における「Fc領域」という用語は定常領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。その用語は天然配列Fc領域および変異Fc領域を含む。1つの実施形態ではヒトIgG重鎖Fc領域は重鎖のCys226またはPro230からカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Fc領域のC末

50

端リシン (L y s 4 4 7) は存在しても存在しなくてもよい。本明細書において別途明示されない限り、Fc領域または定常領域中のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、公衆衛生局、米国国立衛生研究所、ベセスダ、メリーランド州、1991年に記載されるEUインデックスとも呼ばれるEU付番系に従う。

【0125】

「フレームワーク」または「FR」は超可変領域 (H V R) 残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは一般的に4つのFRドメイン、すなわち、FR1、FR2、FR3、およびFR4からなる。したがって、HVR配列およびFR配列は一般的にVH (またはVL) において次の順序、すなわち、FR1 - H1 (L1) - FR2 - H2 (L2) - FR3 - H3 (L3) - FR4で現れる。

10

【0126】

「完全長抗体」、「完全抗体」、および「全抗体」という用語は天然抗体構造と実質的に類似する構造を有する抗体、または本明細書において規定されるFc領域を含む重鎖を有する抗体を指すために本明細書において互換的に使用される。

【0127】

「増殖阻害剤」は本明細書において使用されるときにインビトロまたはインビボで細胞の増殖を阻害する化合物または組成物を指す。1つの実施形態では増殖阻害剤は増殖阻害性抗体であって、その抗体が結合する抗原を発現する細胞の増殖を妨げるか、または抑制する増殖阻害性抗体である。別の実施形態ではその増殖阻害剤はS期の細胞のパーセンテージを著しく減少させるものであり得る。増殖抑制剤の例にはG1期停止およびM期停止を誘導する薬剤などの細胞周期の進行を (S期以外の所で) 阻止する薬剤が含まれる。古典的なM期阻害剤にはビンカ類 (ビンクリスチンおよびビンブラスチン)、タキサン類、ならびにドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、エトポシド、およびブレオマイシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤が含まれる。G1期を停止させる薬剤、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、5フルオロウラシル、およびara-CなどのDNAアルキル化剤はS期停止にも波及する。さらなる情報をMendelsohnおよびIsrael編、The Molecular Basis of Cancer、第1章、表題「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」Murakamiら著 (W.B. サウンダース、フィラデルフィア、1995年) の例えば13頁に見出すことができる。タキサン類 (パクリタキセルおよびドセタキセル) は両方ともイチイから得られる抗癌剤である。ヨーロッパイイチイから得られるドセタキセル (テキソテル (登録商標)、ローヌ・プーラン・ローラー社) はパクリタキセル (TAXOL (登録商標)、プリストル・マイヤーズ・スクイブ社) の半合成類似体である。パクリタキセルおよびドセタキセルはチューブリン二量体からの微小管の組み立てを促進し、脱重合を妨害することにより微小管を安定化して細胞における有糸分裂を阻害する。

20

30

【0128】

「HER2陽性」癌という用語は正常レベルよりも多いHER2を有する癌細胞を含む。HER2陽性癌の例にはHER2陽性乳癌およびHER2陽性胃癌が含まれる。任意で、HER2陽性癌は2+または3+の免疫組織化学 (IHC) スコアおよび/または2.0以上のインサイチュハイブリダイゼーション (ISH) 増幅比率を有する。

40

【0129】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、および「宿主細胞培養物」という用語は互換的に使用され、且つ、外来性核酸が導入された細胞を指し、そのような細胞の子孫を含む。宿主細胞には「形質転換体」および「形質転換細胞」が含まれ、それらには初代形質転換細胞および継代数と無関係にその細胞に由来する子孫が含まれる。子孫は核酸内容について親細胞と完全に同一でなくてもよく、突然変異を含んでもよい。最初の形質転換細胞において

50

スクリーニングまたは選択されたのと同じ機能を有する突然変異子孫が本明細書に含まれる。

【0130】

「ヒト抗体」は、ヒトまたはヒト細胞によって産生される抗体のアミノ酸配列、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を活用している非ヒト起源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。ヒト抗体のこの定義は非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を特に除外している。ファージディスプレイライブラリーをはじめとする当技術分野において知られている様々な技術を用いてヒト抗体を作製することができる。Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)、Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985)、Boerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)に記載されている方法もヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5:368-74 (2001)も参照されたい。ヒト抗体は、抗原刺激に応答してそのような抗体を産生するように改変されており、その内在性遺伝子座が機能しないようにされている遺伝子導入動物、例えば、免疫したゼノマウス(例えば、ゼノマウス(商標)テクノロジーについての米国特許第6075181号明細書および第6150584号明細書を参照されたい)に抗原を投与することによって調製され得る。例えばヒトB細胞ハイブリドーマテクノロジーによって作製されるヒト抗体についてのLie et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)も参照されたい。

10

20

【0131】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」はヒト免疫グロブリンVLフレームワーク配列またはVHフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンVL配列またはVH配列の選択はあるサブグループの変域ドメイン配列からの選択である。一般に、配列のそのサブグループはKabata et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版、NIHパブリケーション91-3242、ベセスダ、メリーランド州(1991年)、第1~3巻にあるとおりのサブグループである。VLについての1つの実施形態ではそのサブグループは上掲のKabata et al.にあるサブグループIである。VHについての1つの実施形態ではそのサブグループは上掲のKabata et al.にあるサブグループIIIである。

30

【0132】

「ヒト化」抗体は非ヒトHVR由来のアミノ酸残基とヒトFR由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態ではヒト化抗体は、HVR(例えば、CDR)の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、且つ、FRの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応している少なくとも1つ、および典型的には2つの可変ドメインの全てを実質的に含む。ヒト化抗体は所望によりヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。「ヒト化型」の抗体、例えば、非ヒト抗体はヒト化が行われた抗体を指す。

40

【0133】

「超可変領域」または「HVR」という用語は本明細書において使用される場合に配列中で超可変的であり(「相補性決定領域」または「CDR」)、且つ/または構造的に規定されたループ(「超可変ループ」)を形成し、且つ/または抗原接触残基(「抗原接触部」)を含む抗体可変ドメイン領域の各々を指す。一般に、抗体は6つのHVR、すなわち、VH中の3つ(H1、H2、H3)とVL中の3つ(L1、L2、L3)を含む。本明細書における例となるHVRには

50

(a) アミノ酸残基 26 ~ 32 (L1)、50 ~ 52 (L2)、91 ~ 96 (L3)、26 ~ 32 (H1)、53 ~ 55 (H2)、および 96 ~ 101 (H3) において生じる超可変ループ (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987))、

(b) アミノ酸残基 24 ~ 34 (L1)、50 ~ 56 (L2)、89 ~ 97 (L3)、31 ~ 35b (H1)、50 ~ 65 (H2)、および 95 ~ 102 (H3) において生じる CDR (Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、公衆衛生局、米国国立衛生研究所、ベセスダ、メリーランド州 (1991年))、

(c) アミノ酸残基 27c ~ 36 (L1)、46 ~ 55 (L2)、89 ~ 96 (L3)、30 ~ 35b (H1)、47 ~ 58 (H2)、および 93 ~ 101 (H3) において生じる抗原接触部 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))、および

(d) HVR アミノ酸残基 46 ~ 56 (L2)、47 ~ 56 (L2)、48 ~ 56 (L2)、49 ~ 56 (L2)、26 ~ 35 (H1)、26 ~ 35b (H1)、49 ~ 65 (H2)、93 ~ 102 (H3)、および 94 ~ 102 (H3) を含む (a)、(b)、および/または (c) の組合せ

が含まれる。

【0134】

別段の指示が無い限り HVR 残基および可変ドメイン中の他の残基 (例えば、FR 残基) には本明細書において上掲の Kabata et al. に従って番号が付けられる。

【0135】

「免疫複合体」は細胞傷害剤を含むがこれらに限定されない1つ以上の異種性分子に結合した抗体である。

【0136】

「対象」または「個体」は哺乳類動物である。哺乳類動物には家畜 (例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ)、霊長類動物 (例えば、ヒトおよびサルなどの非ヒト霊長類動物)、ウサギ、およびげっ歯類動物 (例えば、マウスおよびラット) が含まれるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では対象または個体はヒトである。

【0137】

「単離」抗体はその天然環境の成分から分離された抗体である。幾つかの実施形態では抗体は、例えば電気泳動 (例えば、SDS-PAGE, 等電点電気泳動 (IEF), キャピラリー電気泳動) またはクロマトグラフィー (例えば、イオン交換または逆相 HPLC) によって測定されると95%または99%を超える純度にまで精製される。抗体純度の評価方法の総説については、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848: 79-87 (2007) を参照されたい。

【0138】

「単離」核酸はその天然環境の成分から分離された核酸を指す。単離核酸は細胞に含まれる核酸分子であって通常その核酸分子を含む細胞に含まれる核酸分子を包含するが、その核酸分子は染色体外に存在するか、またはその核酸分子の天然の染色体上の位置とは異なる染色体上の位置に存在する。

【0139】

「抗CD3抗体をコードする単離核酸」は抗体重鎖と軽鎖 (またはそれらの断片) をコードする1つ以上の核酸分子を指し、単一のベクターまたは別々のベクター中のそのような核酸分子、および宿主細胞中の1か所以上の場所に存在するそのような核酸分子を含む。

【0140】

「モノクローナル抗体」という用語は本明細書において使用される場合に実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を指す。すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、可能性がある変異抗体、例えば、天然の突然変異を含む変異抗体、またはモノクローナル抗

10

20

30

40

50

体調製物の作製中に生じる変異抗体であって、一般に少量で存在するそのような変異体を除いて同一であり、且つ/または同じエピトープに結合する。様々な決定基(エピトープ)を指向する様々な抗体を含んでいることが典型的であるポリクローナル抗体調製物と対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に向けられる。したがって、「モノクローナル」という修飾語は実質的に均一な抗体の集団から得られたというその抗体の特徴を示しており、何か特定の方法によってその抗体を生産することが必要であると解釈されてはならない。例えば、本発明に準じて使用されるモノクローナル抗体は、限定されないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含む遺伝子導入動物を利用する方法をはじめとする様々な技術によって作製され得る。モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法および多の例となる方法は本明細書に記載されている。

10

【0141】

「裸抗体」は異種性部分(例えば、細胞傷害性部分)または放射性標識に結合していない抗体を指す。その裸抗体は医薬製剤中に存在し得る。

【0142】

「天然抗体」は様々な構造を有する天然の免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然IgG抗体はジスルフィド結合によって結合されている2つの同一の軽鎖と2つの同一の重鎖から構成される約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端に向かって各重鎖は可変重鎖ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域(VH)とそれに続く3つの定常ドメイン(CH1、CH2、およびCH3)を有する。同様にN末端からC末端に向かって各軽鎖は可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域(VL)とそれに続く軽鎖定常(CL)ドメインを有する。抗体の軽鎖はその定常ドメインのアミノ酸配列に基づいてカッパ()およびラムダ()と呼ばれる2つの種類のうちの1つに割り当てられ得る。

20

【0143】

「添付文書」という用語は、市販の治療用製品パッケージに習慣的に含まれており、そのような治療用製品の使用に関する適応症、使用法、服用量、投与、併用療法、禁忌、および/または注意についての情報を含む指示書を指すために使用される。

【0144】

「PD-1軸結合性アンタゴニスト」という用語は、PD-1シグナル伝達軸上でのシグナル伝達により生じるT細胞機能不全を除去するためにPD-1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちのいずれか1つ以上との相互作用を阻害し、その結果としてT細胞機能(例えば、増殖、サイトカイン生産、標的細胞殺傷)を回復または増進する分子を指す。本明細書において使用される場合、PD-1軸結合性アンタゴニストはPD-1結合性アンタゴニスト、PD-L1結合性アンタゴニストおよびPD-L2結合性アンタゴニストを含む。

30

【0145】

「PD-1結合性アンタゴニスト」という用語はPD-1とPD-L1、PD-L2などのその結合パートナーの1つ以上との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する分子を指す。幾つかの実施形態では、PD-1結合性アンタゴニストはPD-1とその結合パートナーの1つ以上との結合を阻害する分子である。特定の態様においてそのPD-1結合性アンタゴニストはPD-1のPD-L1および/またはPD-L2への結合を阻害する。例えば、PD-1結合性アンタゴニストにはPD-1のPD-L1および/またはPD-L2との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する抗PD-1抗体、それらの抗原結合断片、イムノアドヘンシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が含まれる。1つの実施形態ではPD-1結合性アンタゴニストは機能低下T細胞の機能低下を軽減するように(例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増進させるように)PD-1によるシグナル伝達を介してTリンパ球上に発現している細胞表面タンパク質によって媒介される、またはそれらの細胞表面タンパク質を介して媒介さ

40

50

れる負の補助刺激シグナルを減少させる。幾つかの実施形態ではそのPD-1結合性アンタゴニストは抗PD-1抗体である。特定の態様においてPD-1結合性アンタゴニストは本明細書に記載されるMDX-1106（ニボルマブ）である。別の特定の態様においてPD-1結合性アンタゴニストは本明細書に記載されるMK-3475（ランプロリズマブ）である。別の特定の態様においてPD-1結合性アンタゴニストは本明細書に記載されるCT-011（ピディリズマブ）である。別の特定の態様においてPD-1結合性アンタゴニストは本明細書に記載されるAMP-224である。

【0146】

「PD-L1結合性アンタゴニスト」という用語はPD-L1とPD-1、B7-1などのその結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する分子を指す。幾つかの実施形態ではPD-L1結合性アンタゴニストはPD-L1とその結合パートナーとの結合を阻害する分子である。特定の態様においてそのPD-L1結合性アンタゴニストはPD-L1のPD-1および/またはB7-1への結合を阻害する。幾つかの実施形態ではそのPD-L1結合性アンタゴニストにはPD-L1とPD-1、B7-1などのその結合パートナーの1つ以上との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する抗PD-L1抗体、それらの抗原結合断片、イムノアドヘンシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が含まれる。1つの実施形態ではPD-L1結合性アンタゴニストは機能低下T細胞の機能低下を軽減するように（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増進させるように）PD-L1によるシグナル伝達を介してTリンパ球上に発現している細胞表面タンパク質によって媒介される、またはそれらの細胞表面タンパク質を介して媒介される負の補助刺激シグナルを減少させる。幾つかの実施形態ではPD-L1結合性アンタゴニストは抗PD-L1抗体である。特定の態様において抗PD-L1抗体は本明細書に記載されるYW243.55.S70である。別の特定の態様において抗PD-L1抗体は本明細書に記載されるMDX-1105である。さらに別の特定の態様において抗PD-L1抗体は本明細書に記載されるMPDL3280Aである。さらに別の特定の態様において抗PD-L1抗体は本明細書に記載されるMED14736である。

【0147】

「PD-L2結合性アンタゴニスト」という用語はPD-L2とPD-1などのその結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する分子を指す。幾つかの実施形態ではPD-L2結合性アンタゴニストはPD-L2とその結合パートナーの1つ以上との結合を阻害する分子である。特定の態様においてそのPD-L2結合性アンタゴニストはPD-L2のPD-1への結合を阻害する。幾つかの実施形態ではそのPD-L2アンタゴニストにはPD-L2とPD-1などのその結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用により生じるシグナル伝達を減少させる、阻止する、阻害する、抑止する、または妨害する抗PD-L2抗体、それらの抗原結合断片、イムノアドヘンシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が含まれる。1つの実施形態ではPD-L2結合性アンタゴニストは機能低下T細胞の機能低下を軽減するように（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増進させるように）PD-L2によるシグナル伝達を介してTリンパ球上に発現している細胞表面タンパク質によって媒介される、またはそれらの細胞表面タンパク質を介して媒介される負の補助刺激シグナルを減少させる。幾つかの実施形態ではPD-L2結合性アンタゴニストはイムノアドヘンシンである。

【0148】

「タンパク質」という用語は、本明細書において使用される場合、別段の指示が無い限り霊長類動物（例えばヒト）およびげっ歯類動物（例えばマウスおよびラット）などの哺乳類動物をはじめとするあらゆる脊椎動物起源のあらゆる天然タンパク質を指す。その用語は「完全長型」でプロセッシングを受けていないタンパク質、ならびに細胞内でのプロセッシングにより生じるあらゆる形態のそのタンパク質を包含する。本用語はそのタンバ

10

20

30

40

50

ク質の天然変異体、例えば、スプライス変異体または対立遺伝子変異体も包含する。本発明に従うタンパク質は例えば表1に記載されるあらゆるタンパク質を含む。

【0149】

基準ポリペプチド配列に対しての「パーセント(%)アミノ酸配列同一性」は基準ポリペプチド配列と候補配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要であればギャップを導入した後の基準ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一である候補配列内のアミノ酸残基のパーセンテージであって、どのような保守的置換も配列同一性の一部として考慮しないパーセンテージとして定義される。当技術分野の範囲内にある様々な方法で、例えば、BLASTソフトウェア、BLAST-2ソフトウェア、ALIGNソフトウェアまたはMegalign(DNA STAR)ソフトウェアなどの公開コンピューターソフトウェアを使用してパーセントアミノ酸配列同一性を決定することを目的とした整列を行うことができる。当業者は比較されている配列の全長にわたる最大アラインメントを達成するために必要なあらゆるアルゴリズムをはじめとする配列を整列させるための適切なパラメーターを決定することができる。しかしながら本明細書における目的のため、配列比較コンピュータープログラムALIGN-2を使用して%アミノ酸配列同一性の値を作成する。ALIGN-2配列比較コンピュータープログラムはGenentech社によって作成された。そのソースコードはユーザー文書提出によって米国ワシントンDC、20559の米国著作権局に提出されており、米国著作権登録番号第TXU510087号として登録されている。ALIGN-2プログラムはカリフォルニア州サウス・サンフランシスコのGenentech社から公開されており、またはソースコードからそのプログラムをコンパイルすることができる。デジタルUNIX V4.0DをはじめとするUNIXオペレーティングシステム上で使用するにはALIGN-2プログラムをコンパイルする必要がある。全ての配列比較パラメーターはALIGN-2プログラムによって設定され、変化しない。

10

20

【0150】

アミノ酸配列比較のためにALIGN-2が使用される状況では、所与のアミノ酸配列Aの所与のアミノ酸配列Bに対する、その配列との、またはその配列に対しての%アミノ酸配列同一性(所与のアミノ酸配列Bに対する、その配列との、またはその配列に対してある特定の%アミノ酸配列同一性を有する、または備える所与のアミノ酸配列Aと言い換えることができる)を次のように計算する：

30

$100 \times \text{分数 } X / Y$ 。

【0151】

その式では、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2によってそのプログラムのAとBのアラインメントの中の完全な一致としてスコアされたアミノ酸残基数であり、YはBのアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さと同しくない場合にBに対するAの%アミノ酸配列同一性はAに対するBの%アミノ酸配列同一性と等しくないことが理解される。別途具体的に明言されない限り、本明細書において使用される全ての%アミノ酸配列同一性の値はALIGN-2コンピュータープログラムを使用して直前の段落において記載されているように得られる。

40

【0152】

「医薬製剤」という用語は中に含まれる有効成分の生物活性が効果的であることを許すような形態の調製物であって、その製剤が投与される対象にとって許容的ないほど有毒である追加成分を含まない調製物を指す。

【0153】

「薬学的に許容可能な担体」は対象にとって無毒である有効成分以外の医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容可能な担体には緩衝剤、賦形剤、安定化剤、または保存剤が含まれるがこれらに限定されない。

【0154】

本明細書において使用される場合、「治療(treatment)」(および「治療する(treat)」または「治療すること(treating)」)のような文法上のその

50

変形体)は治療を受けている個体の自然な経過を変えようと試みる臨床介入を指し、それは予防のために、または臨床病理の最中に実施され得る。治療の望ましい効果には疾患の発症または再発の予防、症状の軽減、疾患のあらゆる直接的または間接的な病理学的帰結の消失、転移の予防、疾患の進行速度の低下、疾患状態の改善または緩和、および寛解または予後改善が含まれるがこれらに限定されない。幾つかの実施形態では疾患の発症を遅らせるため、または疾患の進行を遅くするために本発明の抗体が使用される。

【0155】

本明細書において使用される場合、疾患または疾病の「進行を遅らせること」は疾病または疾患(例えば、細胞増殖性疾患、例えば、癌)の発症を先延ばしにすること、妨げること、遅くすること、遅らせること、落ち着かせること、および/または延期することを意味する。この遅れはその疾患の履歴および/または治療を受けている個体に依って様々な長さの時間の遅れであり得る。当業者にとって明らかであるように、十分に遅れること、または著しく遅れることは、個体がその疾患を発症しないという点での発症の防止を事実上包含し得る。例えば、転移の発生などの後期の癌を遅らせることができる。

10

【0156】

「低下させる(reduce)」または「抑制する(inhibit)」は例えば、20%以上、50%以上、または75%、85%、90%、95%、またはそれより上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。ある特定の実施形態では「低下させる」または「抑制する」は抗体Fc領域が媒介する抗体のエフェクター機能を受けることができ、そのようなエフェクター機能には具体的に補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、および抗体依存性細胞貪食(ADCP)が含まれる。

20

【0157】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン(それぞれVHおよびVL)は一般的に類似の構造を有し、各ドメインは4つの保存されたフレームワーク領域(FR)と3つの超可変領域(HVR)を備える(例えば、Kindt et al., Kuby Immunology, 第6版、W. H. Freeman and Co., 91頁(2007年)を参照されたい)。抗原結合特異性を付与するには単一のVHドメインまたはVLドメインで充分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、その抗原に結合する抗体のVHドメインまたはVLドメインを使用してそれぞれ相補的なVLドメインまたはVHドメインのライブラリーをスクリーニングして単離され得る。例えば、Portolano et al., J. Immunol. 150: 880-887 (1993)、Clarkson et al., Nature 352: 624-628 (1991)を参照されたい。

30

【0158】

「ベクター」という用語は本明細書において使用される場合にそれが結合している別の核酸を増やすことができる核酸分子を指す。その用語には自己複製核酸構造体としてのベクターならびに導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターが含まれる。ある特定のベクターはそれらのベクターが機能的に結合している核酸を発現させることができる。そのようなベクターは本明細書において「発現ベクター」と呼ばれる。

40

【0159】

本明細書において使用される場合、「投与すること(administering)」は一回用量の化合物(例えば、本発明の抗CD3抗体または本発明の抗CD3抗体をコードする核酸)または組成物(例えば、医薬組成物、例えば、本発明の抗CD3抗体を含む医薬組成物)を対象に提供する方法を意味する。本明細書に記載される方法において利用される組成物は、例えば、筋肉内に、静脈内に、皮内に、経皮的に、動脈内に、腹腔内に、病巣内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管支内に、鼻腔内に、硝子体内に、腔内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、皮下に、結膜下に、小胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、経口的に、局所的に、局在的に、吸入によって、注射によって、点滴によって、連続点滴によって、標的細胞を直接的に洗浄する局所的

50

灌流によって、カテーテルによって、洗浄によって、クリーム中に入れて、または脂質組成物中に入れて投与され得る。投与方法は様々な因子（例えば、投与されている化合物または組成物、および治療されている体調、疾病、または疾患の重症度）に応じて変化し得る。

【0160】

II. 組成物および方法

1つの態様において本発明は部分的に抗CD3抗体を基礎とする。ある特定の実施形態ではそれら抗CD3抗体は多重特異性（例えば、二特異性）であり、CD3またはその断片に加えて第2の生体分子（例えば、細胞表面抗原、例えば、腫瘍抗原）に結合する。本発明の抗体は例えば細胞増殖性疾患（例えば、癌）または自己免疫疾患の治療またはその進行の遅延化、またはそのような疾患を有する対象における免疫機能の強化に有用である。

10

【0161】

A. 例となる抗CD3抗体

1つの態様において本発明はCD3（例えば、CD3 および/またはCD3）に結合する単離抗体を提供する。

【0162】

例えば、1つの態様において本発明は（a）配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号301～304の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号305～308の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号184に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、および/または配列番号185に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを有してよい。他の例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号293～296の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号297～300の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号186に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号187に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は40G5c、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

40

【0163】

別の態様において本発明の抗体は（a）（i）配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR

50

- H 1、(i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、および (i i i) 配列番号 3 より選択されるアミノ酸配列を含む H V R - H 3 から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全ての V H H V R 配列を含む V H ドメイン、および (b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つ全ての V L H V R 配列を含む V L ドメインを備える。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと配列番号 1 8 5 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを有してよい。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 8 6 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと配列番号 1 8 7 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 4 0 G 5 c、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【 0 1 6 4 】

1 つの態様において本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。

【 0 1 6 5 】

ある特定の実施形態では上で規定された抗 C D 3 抗体のいずれか 1 つ以上のアミノ酸が次の H V R 位置、すなわち、

20

H V R - H 3 (配列番号 1 8 1) 中の位置 1、位置 2、位置 5、位置 6、および位置 7、ならびに

H V R - L 3 (配列番号 1 8 2) 中の位置 1、位置 2、位置 4、および位置 5 において置換される。

【 0 1 6 6 】

ある特定の実施形態では置換は本明細書において定義されるように保存的置換である。ある特定の実施形態では次の置換、すなわち、

H V R - H 3 (配列番号 1 8 1) 中の D 1 T または S、S 1 D または T、T 1 D または S、G 2 A または S、A 2 G または S、S 2 A または G、R 5 N、N 5 R、Y 6 A、A 6 Y、A 7 Y、および Y 7 A、ならびに

30

H V R - L 3 (配列番号 1 8 2) 中の K 1 T、T 1 K、Q 2 A、A 2 Q、F 4 A、A 4 F、I 5 A および A 5 I

のうちのいずれか 1 つ以上をあらゆる組合せで行ってよい。

【 0 1 6 7 】

例えば、幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 8 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 1 8 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

40

【 0 1 6 8 】

50

幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 9 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 1 9 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【 0 1 6 9 】

幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 9 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 1 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 3、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

【 0 1 7 0 】

幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 1 9 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 4、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

30

40

【 0 1 7 1 】

幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの

50

H V Rを含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 9 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および/または配列番号 1 9 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 5、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【 0 1 7 2 】

幾つかの例では本発明は（ a ）配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、（ b ）配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、（ c ）配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、（ d ）配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、（ e ）配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および（ f ）配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 1 9 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および/または配列番号 1 9 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 6、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【 0 1 7 3 】

幾つかの例では本発明は（ a ）配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、（ b ）配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、（ c ）配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、（ d ）配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、（ e ）配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および（ f ）配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 2 0 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および/または配列番号 2 0 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は 3 8 E 4 v 7、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【 0 1 7 4 】

幾つかの例では本発明は（ a ）配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、（ b ）配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、（ c ）配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、（ d ）配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、（ e ）配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および（ f ）配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 2 0 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および/または配列番号 2 0 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性（例えば、少なくとも 9 1 %

10

20

30

40

50

、 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は38E4v8、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0175】

幾つかの例では本発明は(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号204に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号205に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は38E4v9、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【0176】

幾つかの例では本発明は(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号206に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号207に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は38E4c、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

【0177】

幾つかの例では38E4v1~38E4v9および38E4c抗CD3抗体のいずれも、それぞれ配列番号309~312の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうち少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号313~316の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうち少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含んでよい。

40

【0178】

1つの態様において本発明は(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号183のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。

【0179】

ある特定の実施形態では上で規定された抗CD3抗体のいずれか1つ以上のアミノ酸が

50

次のHVR位置、すなわち、

HVR-H2(配列番号183)中の位置9、位置12、位置13、位置14、位置15、および位置17

において置換される。

【0180】

ある特定の実施形態では置換は本明細書において定義されるように保存的置換である。

ある特定の実施形態では次の置換、すなわち、

HVR-H2(配列番号183)中のS9T、T9S、N12A、A12N、Q13D、D13Q、K14S、S14K、F15V、V15F、D17G、およびG17D

のうちのいずれか1つ以上をあらゆる組合せで行ってよい。

10

【0181】

例えば、幾つかの例では本発明は(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号317~320の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号321~324の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号208に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号209に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体はUCHT1v9、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

【0182】

幾つかの例では本発明は(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号325~328の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号329~332の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号210に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号211に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体はUCHT1v1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

40

50

【 0 1 8 3 】

幾つかの例では本発明は (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの H V R を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体はそれぞれ配列番号 3 3 3 ~ 3 3 6 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 3 3 7 ~ 3 4 0 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、および F R - L 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 2 1 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 2 1 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有してよい。特定の例では抗 C D 3 抗体は U C H T 1 v M 1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

20

【 0 1 8 4 】

1 つの態様において本発明は (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む結合ドメインを有する抗 C D 3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 C D 3 抗体はそれぞれ配列番号 3 4 1 ~ 3 4 4 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 3 4 5 ~ 3 4 8 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、および F R - L 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 2 1 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、および / または配列番号 2 1 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを有してよい。他の例では抗 C D 3 抗体はそれぞれ配列番号 3 4 9 ~ 3 5 2 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 3 5 3 ~ 3 5 6 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、および F R - L 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では抗 C D 3 抗体は配列番号 2 1 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、および / または配列番号 2 1 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメインを有

30

40

50

してよい。特定の例では抗CD3抗体はSP34v52、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0185】

1つの態様において本発明は(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号357~360の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号361~364の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号218に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号219に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。他の例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号365~368の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号369~372の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号220に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号221に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は41D9a、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0186】

1つの態様において本発明は(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号373~376の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号377~380の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号222に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号223に対して少なくとも9

10

20

30

40

50

0%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを有してよい。他の例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号381～384の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号385～388の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号226に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号227に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は13A3、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

20

30

40

50

【0187】

幾つかの例では本発明は（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのHVRを含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号389～392の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号393～396の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号224に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号225に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は13A3.v2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0188】

1つの態様において本発明は（a）配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号397～400の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号401～404の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号228に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%

、 98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号229に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。他の例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号405~408の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号409~412の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号230に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、および/または配列番号231に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は30A1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0189】

1つの態様において本発明は(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号413~416の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号417~420の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号232に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号233に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は30A1.v2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0190】

1つの態様において本発明は(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号421~424の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号425~428の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)

を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号234に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、および/または配列番号235に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体はh21A9、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0191】

1つの態様において本発明は（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号429～432の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号433～436の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号236に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、および/または配列番号237に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は21B2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0192】

1つの態様において本発明は（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号437～440の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）、および/またはそれぞれ配列番号441～444の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号238に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、および/または配列番号239に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は125A1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0193】

1つの態様において本発明は（a）配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む結合ドメインを有する抗 CD3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 CD3 抗体はそれぞれ配列番号 445 ~ 448 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 FR - H1、FR - H2、FR - H3、および FR - H4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 449 ~ 452 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 FR - L1、FR - L2、FR - L3、および FR - L4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では抗 CD3 抗体は配列番号 240 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、および / または配列番号 241 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメインを有してよい。特定の例では抗 CD3 抗体は 72H6、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【0194】

1 つの態様において本発明は (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む結合ドメインを有する抗 CD3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 CD3 抗体はそれぞれ配列番号 453 ~ 456 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 FR - H1、FR - H2、FR - H3、および FR - H4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 457 ~ 460 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 FR - L1、FR - L2、FR - L3、および FR - L4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では抗 CD3 抗体は配列番号 242 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、および / または配列番号 243 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメインを有してよい。特定の例では抗 CD3 抗体は 19B1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

【0195】

1 つの態様において本発明は (a) 配列番号 91 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 92 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 94 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 95 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む結合ドメインを有する抗 CD3 抗体を提供する。幾つかの例では抗 CD3 抗体はそれぞれ配列番号 461 ~ 464 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 FR - H1、FR - H2、FR - H3、および FR - H4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 465 ~ 468 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 FR - L1、FR - L2、FR - L3、および FR - L4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)

40

50

を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号244に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号245に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は71H7、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0196】

1つの態様において本発明は(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号469~472の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号473~476の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号246に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号247に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は14C7、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0197】

1つの態様において本発明は(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号477~480の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号481~484の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号248に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号249に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は127B3、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0198】

1つの態様において本発明は(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1

、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号485~488の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号489~492の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号250に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号251に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は18F12、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【0199】

1つの態様において本発明は(a)配列番号115のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号116のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号117のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号118のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号119のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号120のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号493~496の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号497~500の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号252に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号253に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は27H5-1、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

【0200】

1つの態様において本発明は(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号501~504の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号505~508の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、

40

50

または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号254に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号255に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は39B7、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0201】

1つの態様において本発明は(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号509~512の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号513~516の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号256に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号257に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は40D2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0202】

1つの態様において本発明は(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号517~520の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号521~524の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号258に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号259に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は79B7、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0203】

1つの態様において本発明は(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1

10

20

30

40

50

、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号525~528の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号529~532の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号260に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号261に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は95A2、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

10

【0204】

1つの態様において本発明は(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号533~536の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号537~540の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号262に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号263に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体は118G9、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

20

30

【0205】

1つの態様において本発明は(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む結合ドメインを有する抗CD3抗体を提供する。幾つかの例では抗CD3抗体はそれぞれ配列番号541~544の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号545~548の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、

40

50

または4つ)を含む。幾つかの例では抗CD3抗体は配列番号264に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および/または配列番号265に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを有してよい。特定の例では抗CD3抗体はRab17、またはその派生物もしくはクローン性関連物であり得る。

【0206】

上記実施形態のいずれにおいても抗CD3抗体はヒト化される。1つの実施形態では抗CD3抗体は上記実施形態のいずれかのおりのHVRを含み、且つ、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークをさらに含む。

【0207】

別の態様において上で提供された実施形態のいずれかのおりのVHと上で提供された実施形態のいずれかのおりのVLを含む抗CD3抗体であって、可変ドメイン配列の一方または両方が翻訳後修飾を含んでいる抗CD3抗体が提供される。

【0208】

追加の態様において本発明は本明細書において提供される抗CD3抗体が結合するのと同じエピトープに結合する抗体を提供する。例えば、ある特定の実施形態では配列番号184のVH配列と配列番号185のVL配列を含む抗CD3抗体が結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態ではヒトCD3のアミノ酸1~26(配列番号283)または1~27(配列番号278)からなるCD3断片(例えば、ヒトCD3)内のエピトープに結合する抗体が提供される。

【0209】

別の態様において本発明は固有のCD3エピトープに結合する抗体を提供する。ある特定の実施形態では本発明の抗CD3抗体は3.5オングストローム、3.25オングストローム、3.00オングストローム、2.75オングストロームまたはそれより短い距離でヒトCD3のアミノ酸とその抗体特有の接触を行う。ある特定の実施形態では3.5オングストローム、3.25オングストローム、3.00オングストローム、2.75オングストローム、またはそれより短い距離でヒトCD3の1アミノ酸、2アミノ酸、3アミノ酸、4アミノ酸、または5アミノ酸からなるエピトープに結合する抗体が提供される。1つの実施形態では本発明の抗CD3抗体は3.5オングストローム以下の距離でヒトCD3のアミノ酸とその抗体特有の接触を行う。ある特定の実施形態では3.5オングストローム以下の距離でヒトCD3の1アミノ酸、2アミノ酸、3アミノ酸、4アミノ酸、または5アミノ酸からなるエピトープに結合する抗体が提供される。例えば、ある特定の実施形態ではGln1、Asp2、Asn4、Glu6、およびMet7から選択されるヒトCD3のアミノ酸からなるエピトープに結合する抗体が提供される。1つの特定の実施形態では抗CD3抗体は特にGlu6を含むエピトープに結合する。ある特定の他の実施形態ではヒトCD3アミノ酸Glu5を含むエピトープに結合しない抗体が提供される。ある特定の他の実施形態ではヒトCD3アミノ酸Gly3およびGlu5を含むエピトープに結合しない抗体が提供される。

【0210】

抗CD3エピトープはそのエピトープのペプチド断片に対する抗CD3抗体の結合によって決定され得る。あるいは、抗CD3エピトープはアラニンスキャニング突然変異形成によって決定され得る。1つの実施形態では変異型CD3への抗CD3抗体の結合が20%減少、30%減少、50%減少、80%減少またはそれ以上減少することで、アラニンスキャニング突然変異形成アッセイにおいて突然変異形成されたCD3のそのアミノ酸残基がその抗CD3抗体のエピトープ残基であることが示される。あるいは、抗CD3エピトープは質量分析法によって決定され得る。幾つかの実施形態ではエピトープは結晶解析

10

20

30

40

50

(例えば、実施例において記載される結晶解析方法)によって決定される。

【0211】

幾つかの実施形態では結晶解析によって決定されるエピトープはCD3のアミノ酸Q1~M7を使用して決定される。幾つかの実施形態では結晶解析によって決定されるエピトープはCD3のアミノ酸Q D G N E E M G G I T Q T P Y K (配列番号284)を使用して決定される。

【0212】

幾つかの実施形態では結晶解析によって決定されるエピトープは、0.15MのNaCl、pH7.5で25mMのトリスに10mg/mlの濃度で溶解した抗CD3抗体Fabを2倍モル過剰量(1mg)のCD3ペプチドと混合し、沈殿剤のスパースマトリックスの初期スクリーニングをシッティングドロップ蒸気拡散方式で行うことで実施され得る。70(体積/体積)%のメチル-ペンタンジオールとpH7.5で0.1MのHEPES緩衝液を含むリザーバー溶液との1:1混合物から最適化結晶を成長させることができる。そのリザーバーを凍結保護物質として使用してよい。それらの結晶を急に液体窒素に浸すことにより極低温まで移行させてよい。

【0213】

MAR300 CCD検出器を使用して先端放射光施設ビームライン22IDにおいて結晶の回折データを収集することができる。HKL2000プログラムを使用して記録された回折について積分とスケーリングを行うことができる。

【0214】

Phaserプログラムを使用する分子置換(MR)法によって構造の位相を決定することができる。例えば、MRサーチモデルはHGFA/Fab複合体(PDBコード:2ROL)結晶構造体に由来するFabサブユニットである。CD3ペプチドをFo-Fcマップに基づいてその構造に組み入れる。その後、最尤標的関数、異方性個別B因子精密化法、およびTLS精密化法を使用するREFMAC5プログラムおよびPHENIXプログラムによりその構造を精密化して一つの構造に集束させることができる。

【0215】

ある特定の他の実施形態では本明細書において提供される抗CD3抗体が結合するのと同じエピトープに結合するパラトープを含む抗体が提供される。例えば、ある特定の実施形態では3.5オングストローム以下の距離での接触を形成するアミノ酸を含む抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態では33Tyr、35His、50Trp、97Tyr、および98Serを含む群から選択される抗CD3抗体のVH領域のアミノ酸からなる抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態では33Tyr、35His、50Trp、97Tyr、および98Serを含む群から選択される抗CD3抗体のVH領域の1アミノ酸、2アミノ酸、3アミノ酸、4アミノ酸、または5アミノ酸からなる抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態では27Arg、27Asn、30Lys、32Tyr、92Phe、94Leu、および96Argを含む群から選択される抗CD3抗体のVL領域のアミノ酸からなる抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態では27Arg、27Asn、30Lys、32Tyr、92Phe、94Leu、および96Argを含む群から選択される抗CD3抗体のVL領域の1アミノ酸、2アミノ酸、3アミノ酸、4アミノ酸、5アミノ酸、6アミノ酸、または7アミノ酸からなる抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合する抗体が提供される。随意選択的実施形態では91Serを含むVL領域のアミノ酸からなる抗CD3抗体パラトープが結合するのと同じエピトープに結合しない抗体が提供される。本発明の追加の態様において上記実施形態のいずれかに従う抗CD3抗体はモノクローナル抗体であり、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体を含む。1つの実施形態では抗CD3抗体は抗体断片、例えば、Fv断片、Fab断片、Fab'断片、scFv断片、ディアボディ、またはF(ab')₂断片である。別の実施形態

10

20

30

40

50

では抗体は完全長抗体、例えば、完全 I g G 抗体（例えば、完全 I g G 1 抗体）または本明細書において規定される他の抗体クラスまたはアイソタイプである。

【0216】

さらなる態様において上記実施形態のいずれかに従う抗 C D 3 抗体は下の第 1 ~ 7 節に記載される特徴のいずれかを単独で、または組み合わせて編入してよい。

【0217】

1. 抗体親和性

ある特定の実施形態では本明細書において提供される抗体は $1 \mu\text{M}$ 以下、 100 nM 以下、 10 nM 以下、 1 nM 以下、 0.1 nM 以下、 0.01 nM 以下、または 0.001 nM 以下（例えば 10^{-8} M 以下、例えば 10^{-8} M から 10^{-13} M まで、例えば、 10^{-9} M から 10^{-13} M まで）の解離定数（ K_d ）を有する。

【0218】

1つの実施形態では K_d は放射性標識抗原結合アッセイ（R I A）によって測定される。1つの実施形態では R I A は F a b 型の目的の抗体とその抗原を用いて実施される。例えば、抗原に対する F a b の溶液結合親和性は、力価測定用の一連の非標識抗原の存在下で最小濃度の（ ^{125}I ）標識抗原と F a b を平衡化し、次に結合した抗原を抗 F a b 抗体被覆プレートによって捕捉することによって測定される（例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999) を参照されたい）。そのアッセイの条件を確立するためにマイクロタイター（登録商標）マルチウェルプレート（サーモ・サイエンティフィック社）を 50 mM の炭酸ナトリウム（ $\text{pH} 9.6$ ）中に $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度の捕捉抗 F a b 抗体（Cappel Labs 社）で一晩にわたって被覆し、その後に P B S 中の 2% （重量/体積）ウシ血清アルブミンにより室温（約 23°C ）で $2 \sim 5$ 時間にわたってブロックする。非吸着性プレート（Nunc 番号 269620）内で 100 pM または 26 pM の [^{125}I] 標識抗原を目的の F a b の段階希釈物と混合する（例えば、Presta et al., Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997) 内の抗 V E G F 抗体である F a b - 12 の評価と一致する）。その目的の F a b を次に一晩インキュベートする。しかしながら、平衡に達することを確実にするためにそのインキュベーションをさらに長い時間（例えば、約 65 時間）にわたって継続することができる。その後、それらの混合物を（例えば、1 時間にわたる）室温でのインキュベーション用の捕捉プレートに移す。その後、その溶液を取り除き、プレートを P B S 中の 0.1% ポリソルベート 20（ツイーン 20（登録商標））で 8 回洗浄する。それらのプレートが乾燥したところでウェル当たり $150 \mu\text{l}$ のシンチラント（M I C R O S C I N T - 20（商標）、Packard 社）を添加し、T O P C O U N T（商標）ガンマカウンター（Packard 社）上でそれらのプレートを 10 分間にわたって計測する。最大結合の 20% 以下の結合を生じる各 F a b 濃度を競合結合アッセイにおいて使用するために選択する。

【0219】

別の実施形態によると、B I A C O R E（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを用いて K_d が測定される。例えば、B I A C O R E（登録商標）- 2000 または B I A C O R E（登録商標）- 3000（B I A c o r e 社、ピスカタウェイ、ニュージャージー州）を使用するアッセイは約 10 応答単位（R U）で固定化抗原 C M 5 チップを用いて 25°C で実施される。1つの実施形態では供給業者の指示に従って N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミドヒドロクロリド（E D C）と N - ヒドロキシスクシンイミド（N H S）を用いてカルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（C M 5、B I A C O R E 社）を活性化する。抗原を $\text{pH} 4.8$ で 10 mM の酢酸ナトリウムで $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ （約 $0.2 \mu\text{M}$ ）まで希釈した後に $5 \mu\text{l}/\text{分}$ の流速で注入して約 10 応答単位（R U）の結合タンパク質を得る。抗原の注入に続いて 1 M のエタノールアミンを注入して未反応基をブロックする。動態測定のため、 0.05% ポリソルベート 20（ツイーン 20（商標））界面活性剤を含む P B S（P B S T）中に F a b の 2 倍段階希釈物（ 0.78 nM から 500 nM ）を 25°C において約 $25 \mu\text{l}/\text{分}$ の流速で注入

10

20

30

40

50

する。単純一対一Langmuir結合モデル(BIACORE(登録商標)評価ソフトウェア、バージョン3.2)を使用して結合センサーグラムと解離センサーグラムを同時にフィッティングすることで結合速度(k_{on})と解離速度(k_{off})を計算する。平衡解離定数(K_d)は比率 k_{on}/k_{off} として計算される。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)を参照されたい。結合速度が上記表面プラズモン共鳴アッセイによって $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を超える場合、結合速度は、流動停止装置装備型分光光度計(Aviv Instruments社)または攪拌キュベットを備える8000-シリーズSLM-AMINCO(商標)分光光度計(Thermo Spectronic社)などの分光計で測定するときに抗原の濃度を上昇させながらpH7.2のPBS中の20nMの抗原性抗体(Fab型)の蛍光強度(励起=295nm、発光=340nm、16nmのバンドパス)の増減を25で測定する蛍光消光技術を用いて決定され得る。

【0220】

2. 抗体断片

ある特定の実施形態では本明細書において提供される抗体は抗体断片である。抗体断片にはFab断片、Fab'断片、Fab'-SH断片、F(ab')₂断片、Fv断片、およびscFv断片、および下に記載される他の断片が含まれるがこれらに限定されない。ある特定の抗体断片の総説についてはHudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003)を参照されたい。scFv断片の総説については、例えば、The Pharmacology of Monoclonal Antibodies、第113巻、Rosenburg および Moore編、(シュプリングー・フェアラク、ニューヨーク)269~315頁(1994年)内のPluckthunの著作を、また、国際公開第93/16185号パンフレット、および米国特許第5571894号明細書および第5587458号明細書を参照されたい。サルベージ受容体結合エピソード残基を含み、且つ、長くなったインビボ半減期を有するFab断片とF(ab')₂断片の考察については米国特許第5869046号明細書を参照されたい。

【0221】

ディアポディは二価または二特異性であり得る2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、欧州特許第404097号明細書、国際公開第1993/01161号パンフレット、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003)、およびHollinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照されたい。トリアポディとテトラポディもHudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003)に記載されている。

【0222】

単ドメイン抗体は抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む抗体断片である。ある特定の実施形態では単ドメイン抗体はヒト単ドメイン抗体(Domantis社、ウォルサム、マサチューセッツ州、例えば、米国特許第6248516(B1)号明細書を参照されたい)である。

【0223】

抗体断片は本明細書に記載されるように完全抗体のタンパク質分解ならびに組換え宿主細胞(例えば大腸菌またはファージ)による生産を含むがこれらに限定されない様々な技術によって作製され得る。

【0224】

3. キメラ抗体およびヒト化抗体

ある特定の実施形態では本明細書において提供される抗体はキメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4816567号明細書、およびMorris et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)に記載されている。一例ではキメラ抗体は非ヒト

10

20

30

40

50

可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルなどの非ヒト霊長類に由来する可変領域）とヒト定常領域を含む。その他の例ではキメラ抗体はクラスまたはサブクラスが親抗体のものから変更されている「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体にはそれらの抗原結合断片が含まれる。

【0225】

ある特定の実施形態ではキメラ抗体はヒト化抗体である。非ヒト抗体は親非ヒト抗体の特異性と親和性を保持しながらヒトに対する免疫原性を低下させるためにヒト化されることが典型的である。一般に、ヒト化抗体はHVR、例えば、CDR（またはそれらの部分）が非ヒト抗体に由来し、FR（またはそれらの部分）がヒト抗体配列に由来する1つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体はヒト定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。幾つかの実施形態ではヒト化抗体中の幾つかのFR残基は、例えば、抗体の特異性または親和性を回復または改善するために非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）の対応する残基で置換される。

10

【0226】

ヒト化抗体およびヒト化抗体の作製方法は、例えばAlmagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)において論評されており、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)、Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、米国特許第5821337号明細書、第7527791号明細書、第6982321号明細書、および第7087409号明細書、Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)（特異性決定領域(SDR)の接続について記載している）、Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)（「再表面化」について記載している）、Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)（「FRシャッフリング」について記載している）、および Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) および Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)（FRシャッフリングに対する「誘導選択(guided selection)」アプローチについて記載している）においてさらに説明されている。

20

30

【0227】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には「ベストフィット」法を用いて選択されたフレームワーク領域（例えば、Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)を参照されたい）、特定のサブグループの軽鎖可変領域または重鎖可変領域を有するヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)、および Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)を参照されたい）、ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域またはヒト生殖系列フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)を参照されたい）、およびFRライブラリーのスクリーニングから得られるフレームワーク領域（例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) および Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)を参照されたい）が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0228】

4. ヒト抗体

ある特定の実施形態では本明細書において提供される抗体はヒト抗体である。当技術分野において知られている様々な技術を用いてヒト抗体を作製することができる。ヒト抗体はvan Dijk and van de Winkel, Curr. Opin.

50

Pharmacol. 5: 368-74 (2001) および Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20: 450-459 (2008) において概ね説明されている。

【0229】

ヒト抗体は、抗原刺激に応答して完全ヒト抗体またはヒト可変領域を有する完全抗体を生産するように改変されている遺伝子導入動物に免疫原を投与することで調製され得る。そのような動物は内在性免疫グロブリン遺伝子座を置き換えるか、または染色体外に存在するか、またはその動物の染色体に無作為に組み込まれているヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含むことが典型的である。そのような遺伝子導入マウスでは内在性免疫グロブリン遺伝子座が概ね不活化されている。遺伝子導入動物からヒト抗体を得るための方法の総説についてはLonberg, Nat. Biotech. 23: 1117-1125 (2005)を参照されたい。例えば、ゼノマウス(商標)テクノロジーについて記載している米国特許第6075181号明細書および第6150584号明細書、H_UM_AB(登録商標)テクノロジーについて記載している米国特許第5770429号明細書、K-Mマウス(登録商標)テクノロジーについて記載している米国特許第7041870号明細書、およびV_EL_OC_Iマウス(登録商標)テクノロジーについて記載している米国特許出願公開第2007/0061900号明細書も参照されたい。そのような動物が作製した完全抗体のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることでさらに改変されてもよい。

10

【0230】

ヒト抗体はハイブリドーマベースの方法によっても作製され得る。ヒトモノクローナル抗体の生産用のヒト骨髓腫細胞株とマウスヒトヘテロ骨髓腫細胞株が説明されている。(例えば、Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984)、Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 51~63頁(マーセル・デッカー社、ニューヨーク、1987年)、および Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)を参照されたい。)ヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって作製されたヒト抗体もLi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 3557-3562 (2006)において説明されている。その他の方法には、例えば、米国特許第7189826号明細書(ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトIgM抗体の生産について記載している)および Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4): 265-268 (2006) (ヒト間ハイブリドーマについて記載している)において記載されている方法が含まれる。ヒトハイブリドーマテクノロジー(トリオマ・テクノロジー)はVollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3): 927-937 (2005) および Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3): 185-91 (2005) においても説明されている。

20

30

40

【0231】

ヒト抗体はヒト由来ファージディスプレイライブラリーから選択されるFvクローン可変ドメイン配列を単離することでも作製され得る。そのような可変ドメイン配列をその後で所望のヒト定常ドメインと組み合わせるとよい。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択するための技法が下に記載されている。

【0232】

5. ライブラリー由来抗体

本発明の抗体は所望の活性または所望の複数の活性を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることで単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリーを作製するための様々な方法、および所望の結合特性を有する抗体につ

50

いてそのようなライブラリーをスクリーニングするための様々な方法が当技術分野において知られている。そのような方法は、例えば、*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brienら編、ヒューマンプレス、トトワ、ニュージャージー州、2001年)内のHoogenboomらの著作において論評されており、例えば、McCafferty et al., *Nature* 348:552-554、Clackson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)、Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)、*Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編、ヒューマンプレス、トトワ、ニュージャージー州、2003年)内のMarks and Bradburyの著作、Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004)、Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004)、Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)、および Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004)においてさらに説明されている。

10

20

30

40

50

【0233】

ある特定のファージディスプレイ方法ではVH遺伝子とVL遺伝子のレパートリーがポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって別々にクローン化され、ファージライブラリー内で無作為に組み換えられ、次にそれらの遺伝子をWinter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994)に記載されているように抗原結合性ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは単鎖Fv(scFv)断片またはFab断片として抗体断片を提示することが典型的である。免疫を受けた起源から作製されたライブラリーはハイブリドーマの構築を必要とすることなくその免疫原に対する高親和性抗体を提供する。あるいは、ナイーブレパートリーを(例えばヒトから)クローン化してGriffiths et al., *EMBO J.*, 12:725-734 (1993)によって記載されたように免疫を全く行うことなく単一起源の抗体を広範囲の非自己抗原に対して、および自己抗原に対しても提供することができる。最後に、Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381-388 (1992)によって記載されたように再構成前のV遺伝子断片を幹細胞からクローン化し、ランダム配列を含むPCRプライマーを使用して超可変CDR3領域をコード化し、且つ、再構成をインビトロで達成することでナイーブライブラリーを合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーについて記載している特許刊行物には、例えば、米国特許第5,750,373号、および米国特許出願公開第2005/0079574号、第2005/0119455号、第2005/0266000号、第2007/0117126号、第2007/0160598号、第2007/0237764号、第2007/0292936号、および第2009/0002360号が含まれる。

【0234】

ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体または抗体断片は本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

【0235】

6. 多重特異性抗体

上記の態様のいずれにおいても、本明細書において提供される抗CD3抗体は多重特異性抗体、例えば、二特異性抗体である。多重特異性抗体は少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の実施形態では二特異性抗体はCD3の2つの異なるエピトープ(例えば、CD3 またはCD3)に結合し得る。ある特定の実施形態ではそれらの結合特異性のうちの一方はCD3 (例えば、CD3 またはCD3)に対するものであり、他方は他のいずれかの抗原(例えば、第2生体

分子、例えば、細胞表面抗原、例えば、腫瘍抗原)に対するものである。したがって、二特異性抗CD3抗体はCD3と表1に記載されており、米国特許出願公開第2010/0111856号明細書に記載されている第2生体分子(例えば、腫瘍抗原)のような第2生体分子に対する結合特異性を有してよい。

表 1. 本発明の二特異性抗CD3抗体の腫瘍抗原標的

CD20	CD79a	ETBR	IL13R α 2	M-CSF	P2X5	SSX-2
0772P	CD79b	ETV6-AML1 融合タン パク質	IL20R α	MCSP	p53	SSX-4
アディ ポフィ リン	Cdc27	EZH2	腸カルボ キシルエ ステラー ゼ	mdm-2	PAP	STEAP1
AIM-2	CDK4	FcRH1	IRTA2	MDP	PAX5	STEAP1
ALDH1A 1	CDKN2 A	FcRH2	カリクレ イン4	ME1	PBF	STEAP2
α -ア クチニ ン4	CEA	FcRH5	KIF20A	Melan-A / MART-1	PMEL1 7	サービニン
α -フ ェトプ ロテイ ン	CLL1	FLT3-ITD	KK-LC-1	Meloe	pml-R AR α 融 合 タ ン パ ク 質	SYT-SSX1 ま たは -SSX2 融 合 タ ン パ ク 質
アンフ イレグ リン	CLPP	FN1	KM-HN-1	MMP-2	PRAME	TAG-1
ARTC1	COA-1	G250 / MN / CAIX	K-ras	MMP-7	PRDX5	TAG-2
ASLG65 9	CPSF	GAGE-1, 2, 8	LAGE-1	MPF	PSCA	テロメラ ーゼ
ASPHD1	CRIP T0	GAGE-3, 4, 5, 6, 7	LDLR-フ コ シルトラ ンスフ ェ ラーゼ AS 融 合 タ ン パ ク 質	MRP4	PSCA hlg	TENB2
B7-H4	Cw6	GDNF-Ra1	レング シン	MSG783	PSMA	TGF- β RII
BAFF-R	CXCR5	GEDA	LGR5	MUC1	PTPRK	TMEFF1
BAGE-1	CXORF 61	GFRA1	LY64	MUC5AC	RAB38 / NY-ME	TMEM118

10

20

30

40

					L-1	
BCLX (L)	サイ クリ ン D1	グリピカ ン-3	Ly6E	ムチン	RAGE- 1	TMEM46
BCR-AB L 融合 タンパ ク 質 (b3a2)	サイ クリ ン A1	GnTVf	Ly6G6D	MUM-1f	RBAF6 00	TRAG-3
β -カ テニン	dek-c an 融 合 タ ン パ ク 質	gp100 / Pmel17	LY6K	MUM-2	RET	トリオース リン酸イソ メラーゼ
BING-4	DKK1	GPC3	LYPD1	MUM-3	RGS5	TRP-1 / gp75
B-RAF	DR1	GPNMB	MAGE-A1	クラ ス I ミ オ シン	RhoC	TRP-2
ブレ ビ カン	DR13	GPR172A	MAGE-A10	NA88-A	RNF43	TRP2-INT2
CALCA	E16	GPR19	MAGE-A12	Napi2b	RNF43	TrpM4
CASP-5	EDAR	GPR54	MAGE-A2	NCA	RU2AS	チロシナー ゼ
CASP-8	EFTUD 2	HAVCR1	MAGE-A3	ネ オ PAP	SAGE	チロシナー ゼ
CD19	伸 長 因子 2	HER2	MAGE-A4	NFYC	セ セ ル ニ ン 1	VEGF
CD21	ENAH (hMen a)	HER-2 / neu	MAGE-A6	N-ras	Sema 5b	WT1
CD22	EpCAM	HERV-K-ME L	MAGE-A9	NY-BR-1	SIRT2	XAGE-1b/GAG ED2a
CD33	EphA3	HLA-DOB	MAGE-C1	NY-ES0- 1/LAGE- 2	SLC35 D3	EGFR-T790M;
CD45	EphB2 R	hsp70-2	MAGE-C2	OA1	SNRPD 1	BMPR1B
CD70	エ ピ	ID01	マン マ グ	OGT	SOX10	

10

20

30

40

	レグリン		ロビン A			
CD72	EGFR	IGF2B3	MART2	OS-9	Sp17	
EGFR-G719A	EGFR-G719C ;	EGFR-G719S ;	EGFR-L858R	EGFR-S768I	EGFR-L861Q	

【0236】

二特異性抗CD3抗体（例えば、上記抗CD3抗体のいずれか1つ）はCD3とMHCによって細胞表面に提示されているヒト白血球抗原（HLA）ペプチド複合体などの第2生体分子に対する結合特異性を有してよい。二特異性抗CD3抗体（例えば、上記抗CD3抗体のいずれも）はCD3と以下の群より選択されるHLAペプチド複合体を含む第2生体分子に対する結合特異性を有してよく、その群は0772P（CA125、MUC16；Genbank受託番号AF36148）、アディポフィリン（ペリリピン2、脂肪細胞分化関連タンパク質、ADRP、ADFP、MGC10598；NCBI基準配列：NP_001113.2）、AIM-2（アブセント・イン・メラノーマ2、PYHIN4、インターフェロン誘導タンパク質AIM2；NCBI基準配列：NP_004824.1）、ALDH1A1（アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファミリーメンバーA1、ALDH1、PUMB1、レチナルデヒドデヒドロゲナーゼ1、ALDC、ALDH-E1、ALHDI1、RALDH1、EC1.2.1.36、ALDH11、HEL-9、HEL-S-53e、HEL12、RALDH1、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ1、可溶性アルデヒドデヒドロゲナーゼ1、肝臓細胞質性アルデヒドデヒドロゲナーゼ、ALDHクラス1、精巣上体内腔タンパク質12、精巣上体内腔タンパク質9、精巣上体分泌性精子結合タンパク質Li53e、レチナルデヒドロゲナーゼ1、RALDH1、アルデヒドデヒドロゲナーゼファミリー1メンバーA1、細胞質性アルデヒドデヒドロゲナーゼ、EC1.2.1；NCBI基準配列：NP_000680.2）、
-アクチニン4（ACTN4、アクチニン4、FSGS1、巣状分節性糸球体硬化症1、非筋-アクチニン4、F-アクチン架橋タンパク質、FSGS、ACTININ-4、アクチニン4アイソフォーム、
-アクチニン4；NCBI基準配列：NP_004915.2）、
-フェトプロテイン（AFP、HPAFP、FETA、
-1-フェトプロテイン、
-フェトグロブリン、
-1-フェトプロテイン、
-フェトグロブリンHP；GenBank：AAB58754.1）、アンフィレグリン（AREG、SDGF、シュワン細胞腫由来増殖因子、結腸直腸細胞由来増殖因子、AR、CRDGF；GenBank：AAA51781.1）、ARTC1（ART1、ADP-リボシルトランスフェラーゼ1、モノ（ADP-リボシル）トランスフェラーゼ1、ADP-リボシルトランスフェラーゼC2およびC3トキシン様1、ART2、CD296、RT6、ADP-リボシルトランスフェラーゼ2、GPI結合NAD(P)(+)-アルギニンADP-リボシルトランスフェラーゼ1、EC2.4.2.31、CD296抗原；NP）、ASLG659、ASPHD1（アスパラギン酸-ヒドロキシラーゼドメイン含有1、アスパラギン酸-ヒドロキシラーゼドメイン含有タンパク質1、EC1.14.11.-、EC1.14.11；GenBank：AAI44153.1）、B7-H4（VTCN1、V-Setドメイン含有T細胞活性化阻害因子1、B7H4、B7スーパーファミリーメンバー1、免疫共刺激タンパク質B7-H4、B7h.5、T-細胞共刺激分子B7x、B7S1、B7X、VCTN1、H4、B7ファミリーメンバー、PRO1291、B7ファミリーメンバー、H4、T細胞共刺激分子B7x、V-Setドメイン-含有T-細胞活性化阻害因子1、タンパク質B7S1；GenBank：AAZ17406.1）、BAFF-R（TNFRSF13C、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13C、BAFFR、B-細胞活性化因子受容体、BAFF受容体、BLyS受容体3、CVID4、BROMIX、CD268、B細胞活性化因子受容体、プロリキシン、腫瘍壊死因子受

10

20

30

40

50

容体スーパーファミリーメンバー13C、BR3、CD268抗原；NCBI基準配列：NP_443177.1)、BAGE-1、BCLX(L)、BCR-ABL融合タンパク質(b3a2)、 β -カテニン(CTNNB1、カテニン(カドヘリン結合タンパク質)1,88kDa、CTNNB、MRD19、カテニン(カドヘリン結合タンパク質)1(88kD)、アルマジロ、カテニン-1；GenBank：CAA61107.1)、BING-4(WDR46、WDリピートドメイン46、C6orf11、BING4、WDリピート-含有タンパク質BING4、6番染色体オープン・リーディング・フレーム11、FP221、UTP7、WDリピート-含有タンパク質46；NP)、BMPR1B(骨形成タンパク質受容体タイプIB；Genbank受託番号NM_00120；NP)、B-RAF、プレビカン(BCAN、BEHAB；Genbank受託番号AF22905)、プレビカン(BCAN、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン7、脳濃縮ヒアルロン酸結合タンパク質、BEHAB、CSPG7、プレビカンプロテオグリカン、プレビカンコアプロテイン、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンBEHAB；GenBank：AAH27971.1)、CALCA(カルシトニン関連ポリペプチド、CALC1、カルシトニン1、カルシトニン、 β -タイプCGRP、カルシトニン遺伝子関連ペプチドI、CGRP-I、CGRP、CGRP1、CT、KC、カルシトニン/カルシトニン関連ポリペプチド、カタカルシン；NP)、CASP-5(CASP5、カスパーゼ5、アポトーシス関連システインペプチダーゼ、カスパーゼ5、アポトーシス関連システインプロテアーゼ、プロテアーゼICH-3、プロテアーゼTY、ICE(re1)-III、ICE(re1)III、ICEREL-III、ICH-3、カスパーゼ-5、TYプロテアーゼ、EC3.4.22.58、ICH3、EC3.4.22；NP)、CASP-8、CD19(CD19-B-リンパ球抗原CD19アイソフォーム2前駆体、B4、CVID3[ホモ・サピエンス]；NCBI基準配列：NP_001761.3)、CD20(CD20-B-リンパ球抗原CD20、膜貫通4-ドメイン・サブファミリーA・メンバー1、B1、Bp35、CD20、CVID5、LEU-16、MS4A2、S7；NCBI基準配列：NP_690605.1)、CD21(CD21、CR(補体受容体)2またはC3DR(C3d/エプスタイン・バー・ウイルス受容体)またはHs.73792；Genbank受託番号M2600)、CD22(B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814；Genbank受託番号AK02646)、CD22、CD33(CD33分子、CD33抗原(Gp67)、シアル酸結合性Ig様レクチン3、シアル酸結合Ig様レクチン3、SIGLEC3、gp67、SIGLEC-3、骨髄細胞表面抗原CD33、p67、Siglec-3、CD33抗原；GenBank：AAH28152.1)、CD45、CD70(CD70腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリーメンバー7、表面抗原CD70、Ki-24抗原、CD27リガンド、CD27-L、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー7；ホモ・サピエンス種のNCBI基準配列：NP_001243.1)、CD72(CD72、B細胞分化抗原CD72、Lyb-；359アミノ酸、pI：8.66、MW：40225、TM：1[P] 遺伝子染色体：9p13.3；Genbank受託番号NP_001773)、CD79a(CD79a、CD79A、CD79a、免疫グロブリン結合タンパク質、Ig(CD79B)と共有結合によって相互作用し、IgM分子と表面上で複合体を形成し、B細胞分化に関わるシグナルを伝達するB細胞特異的タンパク質)、pI：4.84、MW：25028、TM：2[P] 遺伝子染色体：19q13.2；Genbank受託番号NP_001774.1)、CD79b(CD79b、CD79B、CD79b、IGb(免疫グロブリン結合タンパク質)、B29；Genbank受託番号NM_000626または1103867)、Cdc27(細胞分裂サイクル27、DOS1430E、D17S978E、後期促進複合体サブユニット3、後期促進性複合体サブユニット3、ANAPC3、APC3、CDC27Hs、H-NUC、CDC27ホモログ、細胞分裂サイクル27ホモログ(出芽酵母)、HNUC、NUC2、後期促進性複合体タンパク質3、細胞分裂サイクル27ホモログ、細胞分裂サイクルタンパク質27ホモログ、Nuc

10

20

30

40

50

2 ホモログ ; GenBank : AAH11656.1)、CDK4 (サイクリン依存性キナーゼ4、細胞分裂プロテインキナーゼ4、PSK-J3、EC2.7.11.22、CMM3、EC2.7.11;NCBI基準配列:NP_000066.1)、CDKN2A (サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A、MLM、CDKN2、MTS1、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A (黒色腫、P16、CDK4を阻害)、サイクリン依存性キナーゼ4阻害因子A、多発性腫瘍抑制因子1、CDK4I、MTS-1、CMM2、P16、ARF、INK4、INK4A、P14、P14ARF、P16-INK4A、P16INK4、P16INK4A、P19、P19ARF、TP16、CDK4阻害因子P16-INK4、細胞周期ネガティブレギュレーター、p14ARF、p16-INK4、p16-INK4a、p16INK4A、p19ARF;NP)、CEA、CLL1 (CLL-1、CLEC12A、MICL、およびDCAL。C型レクチン/C型レクチン様ドメイン(CTL/CTLD)スーパーファミリーのメンバーをコードする。このファミリーのメンバーは共通のタンパク質フォールドを共有し、細胞接着、細胞間シグナル伝達、糖タンパク質代謝、および炎症と免疫応答における役割のような種々の機能を有する。この遺伝子がコードするタンパク質は顆粒球および単球の機能の負の調節因子である。この遺伝子のアルタナティブスプライシングによる幾つかの転写物変異体が記述されているが、これらの変異体のうちで完全長であることが決定されているものは無い。この遺伝子は染色体12p13上のナチュラルキラー遺伝子複合領域内の他のCTL/CTLDスーパーファミリーメンバーと近接している。Drickamer K Curr. Opin. Struct. Biol. 9 : 585-90、van Rhenen A, et al., Blood 110 : 2659-66、Chen CH, et al. Blood 107 : 1459-67、Marshall AS, et al. Eur. J. Immunol. 36 : 2159-69、Bakker AB, et al. Cancer Res. 64 : 8443-50、Marshall AS, et al. J. Biol. Chem. 279 : 14792-80。CLL-1は(カルシウムまたは糖に結合すると予測されていない)単一のC型レクチン様ドメイン、ストーク領域、膜貫通ドメインおよびITIMモチーフを有する短鎖細胞質内テールを含むタイプII膜貫通受容体であることが示されている。)、CLPP (カゼイン分解性ミトコンドリアマトリックスペプチダーゼタンパク質分解サブユニット、エンドペプチダーゼClp、EC3.4.21.92、PRLTS3、ATP依存性プロテアーゼClpAP (大腸菌)、ClpP (カゼイン分解性プロテアーゼATP依存性タンパク質分解サブユニット、大腸菌)ホモログ、ClpPカゼイン分解性ペプチダーゼATP依存性タンパク質分解サブユニットホモログ (大腸菌)、ClpPカゼイン分解性プロテアーゼATP依存性タンパク質分解サブユニットホモログ (大腸菌)、ヒトATP依存性プロテアーゼClpAPのタンパク質分解サブユニット、タンパク質分解サブユニット、ヒトClpPカゼイン分解性ペプチダーゼATP依存性タンパク質分解サブユニット、ClpPカゼイン分解性ペプチダーゼATP依存性タンパク質分解サブユニットホモログ、ClpPカゼイン分解性プロテアーゼATP依存性タンパク質分解サブユニットホモログ、ミトコンドリア性推定ATP依存性Clpプロテアーゼタンパク質分解サブユニット;NP)、COA-1、CPSF、CRIPTO (CRIPTO、CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌腫由来増殖因子;Genbank受託番号NP_003203またはNM_00321)、Cw6、CXCR5 CXCR5 (パーキットリンパ腫受容体1、CXCL13ケモカインによって活性化され、リンパ球遊走と液性防御において機能し、HIV-2感染、およびおそらくAIDS、リンパ腫、骨髄腫および白血病の発症において役割を果たすGタンパク質共役受容体)、372アミノ酸、pI:8.54、MW:41959、TM:7[P] 遺伝子染色体:11q23.3;Genbank受託番号NP_001707)、CXORF61 CXORF61 (X染色体オープン・リーディング・フレーム61[ホモ・サピエンス];NCBI基準配列:NP_001017978.1)、サイクリンD1 (CCND1、BCL1、PRAD1、D11S287E、B細胞CLL/リンパ腫1、B細胞リンパ腫1タンパク質、B

CL-1 オンコジーン、PRAD1 オンコジーン、サイクリンD1 (PRAD1 : 副甲状腺腫症1)、G1/S 期特異的サイクリンD1、副甲状腺腫症1、U21B31、G1/S 期特異的サイクリンD1、BCL-1 ; NCBI 基準配列 : NP_444284.1)、サイクリンA1 (CCNA1、CT146、サイクリンA1 ; GenBank : AAH36346.1)、dek-can 融合タンパク質、DKK1 (ディックコップ (Dickkopf) WNTシグナル伝達経路阻害因子1、SK、hDkk-1、ディックコップ (アフリカツメガエル) ホモログ1、ディックコップ1 ホモログ (アフリカツメガエル)、DKK-1、ディックコップ1 ホモログ、ディックコップ関連タンパク質-1、ディックコップ-1 様、ディックコップ様タンパク質1、ディックコップ関連タンパク質1、ディックコップ-1、Dkk-1 ; GenBank : AAQ89364.1)、DR1 (転写下方制御因子1、TBP 結合性 (陰性補因子2)、陰性補因子2-、TATA 結合性タンパク質関連ホスホプロテイン、NC2、NC2-BETA、プロテインDr1、NC2-、転写下方制御因子1 ; NCBI 基準配列 : NP_001929.1)、DR13 (主要組織適合性複合体、クラスII、DR 1、HLA-DR1B、DRw10、DW2.2/DR2.2、SS1、DRB1、HLA-DRB、HLAクラスII 組織適合性抗原、DR-1 鎖、ヒト白血球抗原DRB1、リンパ球抗原DRB1、MHCクラスII 抗原、MHCクラスII HLA-DR 1 鎖、MHCクラスII HLA-DR-細胞表面糖タンパク質、MHCクラスII HLA-DRw10-、DR-1、DR-12、DR-13、DR-14、DR-16、DR-4、DR-5、DR-7、DR-8、DR-9、DR1、DR12、DR13、DR14、DR16、DR4、DR5、DR7、DR8、DR9、DRw11、DRw8、HLA-DRB2、クローンP2-3、MHCクラスII 抗原DRB1*1、MHCクラスII 抗原DRB1*10、MHCクラスII 抗原DRB1*11、MHCクラスII 抗原DRB1*12、MHCクラスII 抗原DRB1*13、MHCクラスII 抗原DRB1*14、MHCクラスII 抗原DRB1*15、MHCクラスII 抗原DRB1*16、MHCクラスII 抗原DRB1*3、MHCクラスII 抗原DRB1*4、MHCクラスII 抗原DRB1*7、MHCクラスII 抗原DRB1*8、MHCクラスII 抗原DRB1*9 ; NP)、E16 (E16、LAT1、SLC7A5 ; Genbank 受託番号 NM_00348)、EDAR (EDAR-腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバーEDAR前駆体、EDA-A1受容体、ダウンレスホモログ、エクジスプラシンA受容体、外胚葉異形成症受容体、無汗性エクジスプラシン受容体1、DL、ECTD10A、ECTD10B、ED1R、ED3、ED5、EDA-A1R、EDA1R、EDA3、HRM1 [ホモ・サピエンス] ; NCBI 基準配列 : NP_071731.1)、EFTUD2 (伸長因子Tu GTP結合ドメイン含有2、伸長因子Tu GTP-結合ドメイン含有タンパク質2、hSNU114、SNU114 ホモログ、116kDa U5 SnRNP 期特異的タンパク質、MFDGA、KIAA0031、116kDa U5 SnRNP 特異的タンパク質、116kDa U5 核内低分子リボ核タンパク質成分、MFDm、SNRNP116、Snrp116、Snu114、U5-116kDa、SNRNP116、U5-116kDa ; GenBank : AAH02360.1)、EGFR (上皮成長因子受容体、ERBB、プロトオンコジーンC-ErbB-1、受容体チロシンプロテインキナーゼErbB-1、ERBB1、HER1、EC2.7.10.1、上皮成長因子受容体 (トリ赤芽球性白血症ウイルス (V-Erb-B) オンコジーンホモログ)、赤芽球性白血症ウイルス (V-Erb-B) オンコジーンホモログ (鳥類)、PIG61、鳥類赤芽球性白血症ウイルス (V-Erb-B) オンコジーンホモログ、細胞増殖阻害タンパク質40、細胞増殖誘導タンパク質61、mENA、EC2.7.10 ; GenBank : AAH94761.1)、EGFR-G719A、EGFR-G719C、EGFR-G719S、EGFR-L858R、EGFR-L861Q、EGFR-S768I、EGFR-T790M、伸長因子2 (EEF2、真核生物翻訳伸長因子2、EF2、ポリペプチジル-TRNAトランスロカーゼ、EF-2、SCA26、EEF-2 ; NCBI 基準配列 : NP_001952.1)、ENAH (hMena) (アネイブルド・ホモログ (ドロソフィラ)、M

E N A、哺乳類アネイブルド、E N A、N D P P 1、プロテインアネイブルドホモログ；
 G e n B a n k：A A H 9 5 4 8 1 . 1（「E N A H（h M e n a）」ではなくただの「
 E N A H」の結果である）、E p C A M（上皮細胞接着分子、M 4 S 1、M I C 1 8、
 腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー - 1、T A C S T D 1、T R O P 1、腺癌
 関連抗原、細胞表面糖タンパク質 T r o p - 1、表皮糖タンパク質 3 1 4、主要胃腸腫瘍
 関連タンパク質 G A 7 3 3 - 2、E G P 3 1 4、K S A、D I A R 5、H N P C C 8、モ
 ノクローナル抗体 A U A 1 特定抗原、E G P - 2、E G P 4 0、E S A、K S 1 / 4、M
 K - 1、ヒト表皮糖タンパク質 - 2、膜成分 4 番染色体由来表面マーカー（3 5 k D 糖タ
 ンパク質）、E G P、E p - C A M、G A 7 3 3 - 2、M 1 S 2、C D 3 2 6 抗原、表皮
 細胞表面抗原、h E G P 3 1 4、K S 1 / 4 抗原、A C S T D 1；G e n B a n k：A A
 H 1 4 7 8 5 . 1）、E p h A 3（E P H 受容体 A 3、E T K 1、E T K、T Y R O 4、
 H E K、E p h 様チロシンキナーゼ 1、チロシンプロテインキナーゼ受容体 E T K 1、E
 K 4、E P H 様キナーゼ 4、E C 2 . 7 . 1 0 . 1、E P H A 3、H E K 4、エフリンタ
 イプ - A 受容体 3、ヒト胚キナーゼ 1、T Y R O 4 タンパク質チロシンキナーゼ、h E K
 4、ヒト胚キナーゼ、チロシンプロテインキナーゼ T Y R O 4、E C 2 . 7 . 1 0；G e
 n B a n k：A A H 6 3 2 8 2 . 1）、E p h B 2 R、エピレグリン（E R E G、E R、
 プロエピレグリン；G e n B a n k：A A I 3 6 4 0 5 . 1）、E T B R（E D N R B、
 エンドセリン受容体タイプ B、H S C R 2、H S C R、エンドセリン受容体非選択タイプ
 、E T - B、E T - B R、E T R B、A B C D S、W S 4 A、E T B、エンドセリン B 受
 容体；N P）、E T V 6 - A M L 1 融合タンパク質、E Z H 2（エンハンサー・オブ・ゼ
 ステ・ホモログ 2（ドロソフィラ）、リシン N - メチルトランスフェラーゼ 6、E N X -
 1、K M T 6、E C 2 . 1 . 1 . 4 3、E Z H 1、W V S、エンハンサー・オブ・ゼステ
 （ドロソフィラ）ホモログ 2、E N X 1、E Z H 2 b、K M T 6 A、W V S 2、ヒストン
 リシン N - メチルトランスフェラーゼ E Z H 2、エンハンサー・オブ・ゼステホモログ 2
 、E C 2 . 1 . 1；G e n B a n k：A A H 1 0 8 5 8 . 1）、F c R H 1（F C R L 1
 、F c 受容体様 1、F C R H 1、F c 受容体ホモログ 1、F c R 様タンパク質 1、免疫受
 容体移行関連タンパク質 5、I F G P 1、I R T A 5、h I F G P 1、I F G P ファミリ
 ータンパク質 1、C D 3 0 7 a、F c 受容体様タンパク質 1、免疫グロブリンスーパー
 ファミリー F c 受容体、G p 4 2、F c R L 1、C D 3 0 7 a 抗原；G e n B a n k：A A
 H 3 3 6 9 0 . 1）、F c R H 2（F C R L 2、F c 受容体様 2、S P A P 1、S H 2 ド
 メイン含有ホスファターゼアンカータンパク質 1、F c 受容体ホモログ 2、F c R 様タン
 パク質 2、免疫グロブリン受容体移行関連タンパク質 4、F C R H 2、I F G P 4、I R
 T A 4、I F G P ファミリータンパク質 4、S P A P 1 A、S P A P 1 B、S P A P 1 C
 、C D 3 0 7 b、F c 受容体様タンパク質 2、免疫受容体移行関連タンパク質 4、免疫グ
 ロブリンスーパーファミリー F c 受容体、G p 4 2、S H 2 ドメイン含有ホスファターゼ
 アンカータンパク質 1、F c R L 2、C D 3 0 7 b 抗原；G e n B a n k：A A Q 8 8 4
 9 7 . 1）、F c R H 5（F C R L 5、F c 受容体様 5、I R T A 2、F c 受容体ホモロ
 グ 5、F c R 様タンパク質 5、免疫受容体移行関連タンパク質 2、B X M A S 1、F C R
 H 5、C D 3 0 7、C D 3 0 7 e、P R O 8 2 0、F c 受容体様タンパク質 5、免疫グロ
 ブリンスーパーファミリー受容体移行関連 2（I R T A 2）、F c R L 5、C D 3 0 7 e
 抗原；G e n B a n k：A A I 0 1 0 7 0 . 1）、F L T 3 - I T D、F N 1（フィブロ
 ネクチン 1、寒冷不溶性グロブリン、F N、遊走促進因子、C I G、F N Z、G F N D 2
 、L E T S、E D - B、F I N C、G F N D、M S F、フィブロネクチン；G e n B a n k
 k：A A I 4 3 7 6 4 . 1）、G 2 5 0（M N、C A I X、炭酸脱水酵素 I X、炭酸デヒ
 ドラターゼ、R C C 関連タンパク質 G 2 5 0、炭酸デヒドラターゼ I X、膜抗原 M N、腎
 細胞癌関連抗原 G 2 5 0、C A - I X、P 5 4 / 5 8 N、p M W 1、R C C 関連抗原 G 2
 5 0、炭酸脱水酵素 9；N P（「G 2 5 0 / M N / C A I X」ではなく「G 2 5 0」の別
 名の結果である）、G A G E - 1, 2, 8、G A G E - 3, 4, 5, 6, 7、G D N F
 - R a 1（G D N F ファミリー受容体 1、G F R A 1、G D N F R、G D N F R A、R
 E T L 1、T R N R 1、R E T 1 L、G D N F R - 1、G F R - A L P H A -、U 9 5

10

20

30

40

50

847、BC014962、NM__145793、NM__005264)、GEDA(G
enbank受託番号AY26076)、GFRA1(GDNFファミリー受容体 - 1
、GDNF受容体 - 1、GDNFR - - 1、GFR - - 1、RETリガンド1、T
GF - 関連神経栄養因子受容体1[ホモ・サピエンス]; ProtKB/Swiss -
Prot: P56159.2)、グリピカン - 3(GPC3、グリピカン3、SDYS、
グリピカンプロテオグリカン3、腸タンパク質OCI - 5、GTR2 - 2、MXR7、S
GBS1、DGSX、OCI - 5.SGB、SGBS、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、
分泌グリピカン - 3、OCI5; GenBank: AAH35972.1)、GnTVf
、gp100(PMEL、プレメラノソームタンパク質、SILV、D12S53E、P
MEL17、SIL、メラノサイトプロテインPmel17、メラノサイト系列特異的抗
原GP100、黒色腫関連ME20抗原、シルバローカスプロテインホモログ、ME2
0 - M、ME20M、P1、P100、シルバー(マウスホモログ)様、シルバーホモロ
グ(マウス)、ME20、SI、メラノサイトプロテインMel17、メラノサイトプロ
テインPMEL、メラノソームマトリックスタンパク質17、マウスシルバーのホモログ
; GenBank: AAC60634.1)、GPC、GPNMB(糖タンパク質(膜貫
通)Nmb、糖タンパク質NMB、糖タンパク質Nmb様タンパク質、オステオアクチピ
ン、膜貫通糖タンパク質HGFIN、HGFIN、NMB、膜貫通糖タンパク質、膜貫通
糖タンパク質NMB; GenBank: AAH32783.1)、GPR172A(Gタ
ンパク質共役受容体172A、GPCR41、FLJ11856、D15Ert d747
e、NP__078807.1、NM__024531.3)、GPR19(Gタンパク質共
役受容体19、Mm.478、NP__006134.1、NM__006143.2)、G
PR54(KISS1受容体、KISS1R、GPR54、HOT7T175、AXOR
1、NP__115940.2; NM__032551.4)、HAVCR1(A型肝炎ウイ
ルス細胞受容体1、T - 細胞免疫グロブリンムチンファミリーメンバー1、腎障害分子1
、KIM - 1、KIM1、TIM、TIM - 1、TIM1、TIMD - 1、TIMD1、
T - 細胞免疫グロブリンムチン受容体1、T - 細胞膜タンパク質1、HAVCR、HAV
CR - 1、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメインタンパク質1、HAVc
r - 1、T - 細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン - 含有タンパク質1; GenBa
nk: AAH13325.1)、HER2(ERBB2、V - Erb - B2鳥類赤芽球性
白血症ウイルスオンコジーンホモログ2、NGL、NEU、神経芽腫/膠芽腫由来オンコ
ジーンホモログ、転移リンパ節遺伝子19タンパク質、プロトオンコジーンC - ErbB
- 2、プロトオンコジーンNeu、チロシンキナーゼ - タイプ細胞表面受容体HER2、
MLN19、p185erbB2、EC2.7.10.1、V - Erb - B2鳥類赤芽球
性白血症ウイルスオンコジーンホモログ2(神経芽腫/膠芽腫由来オンコジーンホモログ
)、CD340、HER - 2、HER - 2/neu、TKR1、C - Erb B2/Ne
uタンパク質、ハースタチン、神経芽細胞腫/膠芽腫由来オンコジーンホモログ、受容体
チロシンプロテインキナーゼErbB - 2、V - Erb - B2赤芽球性白血症ウイルスオ
ンコジーンホモログ2、神経芽腫/膠芽腫由来オンコジーンホモログ、MLN19、CD
340抗原、EC2.7.10; NP(HER - 2/neuは上記のものの別名である)
)、HERV - K - MEL、HLA - DOB(ペプチドに結合し、それらをCD4 + Tリ
ンパ球に提示するMHCクラスII分子 サブユニット(Ia抗原)、273アミノ酸、
pI: 6.56、MW: 30820.TM: 1[P] 遺伝子染色体: 6p21.3; G
enbank受託番号NP__002111)、hsp70 - 2(HSPA2、ヒートショ
ック70kDaプロテイン2、ヒートショック70kDプロテイン2、HSP70 - 3、
ヒートショック関連70kDaプロテイン2、ヒートショック70kDaプロテイン2;
GenBank: AAD21815.1)、IDO1(インドールアミン2,3 - ジオキシゲナー
ゼ1、IDO、INDO、インドールアミン - ピロール2,3 - ジオキシゲナー
ゼ、IDO - 1、インドールアミン - ピロール2,3ジオキシゲナーゼ、インドール2,
3ジオキシゲナーゼ、インドール2,3ジオキシゲナーゼ、EC1.13.11.52;
NCBI基準配列: NP__002155.1)、IGF2B3、IL13R 2(IL1

10

20

30

40

50

3 R A 2、インターロイキン 13 受容体 2、癌/精巢抗原 19、インターロイキン - 1
 3 結合タンパク質、I L - 13 R - - 2、I L - 13 R A 2、I L - 13 受容体サブユ
 ニット - 2、I L - 13 R サブユニット - 2、C D 2 13 A 2、C T 19、I L - 1
 3 R、I L 13 B P、インターロイキン 13 結合タンパク質、インターロイキン 13 受容
 体 2 鎖、インターロイキン - 13 受容体サブユニット - 2、I L 13 R、C D 2 13
 a 2 抗原 ; N P)、I L 20 R、腸カルボキシルエステラーゼ、I R T A 2 (F c R H
 5 の別名)、カリクレイン 4 (K L K 4、カリクレイン関連ペプチダーゼ 4、P R S S 1
 7、E M S P 1、エナメルマトリックスセリンプロテイナーゼ 1、カリクレイン様タンパ
 ク質 1、セリンプロテアーゼ 17、K L K - L 1、P S T S、A I 2 A 1、カリクレイン
 4 (前立腺エナメルマトリックスプロスターゼ)、A R M 1、E M S P、アンドロゲン制
 御メッセージ 1、エナメルマトリックスセリンプロテアーゼ 1、カリクレイン、カリクレ
 イン - 4、プロスターゼ、E C 3 . 4 . 2 1 . -、プロスターゼ、E C 3 . 4 . 2 1 ; G
 e n B a n k : A A X 3 0 0 5 1 . 1)、K I F 2 0 A (キネシンファミリーメンバー 2
 0 A、R A B 6 K I F L、R A B 6 相互作用性キネシン様タンパク質 (R a b キネシン 6
)、有糸分裂期 a)、L A G E - 1、L D L R - フコシルトランスフェラーゼ A S 融合タ
 ンパク質、レングシン (L G S N、レングシン、グルタミンシンターゼドメイン含有レ
 ンズタンパク質、G L U L D 1、グルタミン酸アンモニアリガーゼドメイン含有タンパク
 質 1、L G S、グルタミン酸アンモニアリガーゼ (グルタミンシンターゼ) ドメイン含
 有 1、グルタミン酸アンモニアリガーゼ (グルタミンシンターゼ) ドメイン含有 1、レン
 ズグルタミンシンターゼ様 ; G e n B a n k : A A F 6 1 2 5 5 . 1)、L G R 5 (ロイ
 シンリッチリピート含有 G タンパク質共役受容体 5、G P R 4 9、G P R 6、N P _ 0 0
 3 6 5 8 . 1、N M _ 0 0 3 6 6 7 . 2)、L Y 6 4 (リンパ球抗原 6 4 (R P 1 0、ロ
 イシンリッチリピート (L R R) ファミリー I 型膜タンパク質。B 細胞活性化およびアポ
 トーシスを制御する。機能喪失が全身性エリテマトーデスの患者における疾患活動度の
 上昇と関連する。)、6 6 1 アミノ酸、p I : 6 . 2 0、M W : 7 4 1 4 7、T M : 1 [P
] 遺伝子染色体 : 5 q 1 2 ; G e n b a n k 受託番号 N P _ 0 0 5 5 7 3)、L y 6 E (
 リンパ球抗原 6 複合体 E 遺伝子座)、L y 6 7、R I G - E、S C A - 2、T S A -、N
 P _ 0 0 2 3 3 7 . 1、N M _ 0 0 2 3 4 6 . 2)、L y 6 G 6 D (リンパ球抗原 6 複合
 体 G 6 D 遺伝子座、L y 6 - D、M E G T、N P _ 0 6 7 0 7 9 . 2、N M _ 0 2 1 2 4
 6 . 2)、L Y 6 K (リンパ球抗原 6 複合体 K 遺伝子座、L Y 6 K、H S J 0 0 1 3 4 8
 、F L J 3 5 2 2、N P _ 0 5 9 9 9 7 . 3、N M _ 0 1 7 5 2 7 . 3)、L y P D 1 (L Y 6 / P L A U R D
 ドメイン含有 1、P H T S [ホモ・サピエンス]、G e n B a n k : A A H 1 7 3 1 8 . 1)、M A G E - A 1 (黒色腫抗原ファミリー A , 1 (抗原 M Z 2 -
 E の発現を制御、M A G E 1、黒色腫抗原ファミリー A 1、M A G E A 1、黒色腫抗原 M
 A G E - 1、黒色腫関連抗原 1、黒色腫関連抗原 M Z 2 - E、抗原 M Z 2 - E、癌/精巢
 抗原 1 . 1、C T 1 . 1、M A G E - 1 抗原、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 1、癌
 / 精巢抗原ファミリー 1 メンバー 1、M A G E 1 A ; N C B I 基準配列 : N P _ 0 0 4 9
 7 9 . 3)、M A G E - A 1 0 (M A G E A 1 0、黒色腫抗原ファミリー A , 1 0、M A
 G E 1 0、M A G E - 1 0 抗原、黒色腫関連抗原 1 0、癌/精巢抗原 1 . 1 0、C T 1 .
 1 0、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 1 0、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 1 0
 ; N C B I 基準配列 : N P _ 0 0 1 2 3 8 7 5 7 . 1)、M A G E - A 1 2 (M A G E A
 1 2、黒色腫抗原ファミリー A , 1 2、M A G E 1 2、癌/精巢抗原 1 . 1 2、C T 1 .
 1 2、M A G E 1 2 F 抗原、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 1 2、癌/精巢抗原ファ
 ミリー 1 メンバー 1 2、黒色腫関連抗原 1 2、M A G E - 1 2 抗原 ; N C B I 基準配列 :
 N P _ 0 0 1 1 5 9 8 5 9 . 1)、M A G E - A 2 (M A G E A 2、黒色腫抗原ファミリ
 - A , 2、M A G E 2、癌/精巢抗原 1 . 2、C T 1 . 2、M A G E A 2 A、M A G E -
 2 抗原、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 2、癌/精巢抗原ファミリー 1 メンバー 2、
 黒色腫抗原 2、黒色腫関連抗原 2 ; N C B I 基準配列 : N P _ 0 0 1 2 6 9 4 3 4 . 1)
 、M A G E - A 3 (M A G E A 3、黒色腫抗原ファミリー A , 3、M A G E 3、M A G E
 - 3 抗原、抗原 M Z 2 - D、黒色腫関連抗原 3、癌/精巢抗原 1 . 3、C T 1 . 3、癌/

10

20

30

40

50

精巢抗原ファミリー1メンバー3、HIP8、HYPD、MAGEA6、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー3；NCBI基準配列：NP__005353.1)、MAGE-A4 (MAGEA4、黒色腫抗原ファミリーA、4、MAGE4、黒色腫関連抗原4、癌/精巢抗原1.4、CT1.4、MAGE-4抗原、MAGE-41抗原、MAGE-X2抗原、MAGE4A、MAGE4B、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー4、MAGE-41、MAGE-X2、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー4；NCBI基準配列：NP__001011550.1)、MAGE-A6 (MAGEA6、黒色腫抗原ファミリーA、6、MAGE6、MAGE-6抗原、黒色腫関連抗原6、癌/精巢抗原1.6、CT1.6、MAGE3B抗原、癌/精巢抗原ファミリー1、黒色腫抗原ファミリーA6、メンバー6、MAGE-3b、MAGE3B、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー6；NCBI基準配列：NP__787064.1)、MAGE-A9 (MAGEA9、黒色腫抗原ファミリーA、9、MAGE9、MAGE-9抗原、黒色腫関連抗原9、癌/精巢抗原1.9、CT1.9、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー9、癌/精巢抗原ファミリー1メンバー9、MAGEA9A；NCBI基準配列：NP__005356.1)、MAGE-C1 (MAGEC1、黒色腫抗原ファミリーC、1、癌/精巢抗原7.1、CT7.1、MAGE-C1抗原、癌/精巢抗原ファミリー7メンバー1、CT7、癌/精巢抗原ファミリー7メンバー1、黒色腫関連抗原C1；NCBI基準配列：NP__005453.2)、MAGE-C2 (MAGEC2、黒色腫抗原ファミリーC、2、MAGEE1、癌/精巢抗原10、CT10、HCA587、黒色腫抗原、ファミリーE、1、癌/精巢特異的、肝細胞癌関連抗原587、MAGE-C2抗原、MAGE-E1抗原、肝細胞癌抗原587、黒色腫関連抗原C2；NCBI基準配列：NP__057333.1)、マンマグロビンA (SCGB2A2、セクレトグロビンファミリー2Aメンバー2、MGB1、マンマグロビン1、UGB2、マンマグロビンA、マンマグロビン-A、マンマグロビン-1、セクレトグロビンファミリー2Aメンバー2；NP)、MART2 (HHAT、ヘッジホッグアシルトランスフェラーゼ、SKI1、T-細胞認識黒色腫抗原2、スキニーヘッジホッグプロテイン1、Skin、T細胞認識黒色腫抗原2、プロテイン-システインN-パルミトイルトランスフェラーゼHHAT、EC2.3.1.-；GenBank：AAH39071.1)、M-CSF (CSF1、コロニー刺激因子1 (マクロファージ)、M-CSF、CSF-1、ラニモスチム、マクロファージコロニー刺激性因子1、ラニモスチム；GenBank：AAH21117.1)、MCSP (SMCP、精子ミトコンドリア関連システインリッチプロテイン、MCS、ミトコンドリア鞘セレノプロテイン、HSMCSGEN1、精子ミトコンドリア性関連システインリッチプロテイン；NCBI基準配列：NP__109588.2)、XAGE-1b/GAGED2a、WT1 (ウィルムス腫瘍1、WAGR、GUD、WIT-2、WT33、EWSのアミノ末端ドメイン、NPHS4、WT1のDNA結合ドメインの最後の3ジンクフィンガー、AWT1、ウィルムス腫瘍タンパク質、EWS-WT1；GenBank：AAB33443.1)、VEGF、チロシナーゼ (TYR、OCAIA、OCA1A、チロシナーゼ、SHEP、NP__000363.1、NM__000372.4；GenBank：AAB60319.1)、TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4；Genbank受託番号NM__01763)、TRP2-INT2、TRP-2、TRP-1/gp75 (チロシナーゼ関連タンパク質1、5、6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸オキシダーゼ、CAS2、CATB、TYRP、OCA3、カタラーゼB、b-プロテイン、糖タンパク質75、EC1.14.18.、黒色腫抗原Gp75、TYRP1、TRP、TYRRP、TRP1、SHEP11、DHICAオキシダーゼ、EC1.14.18、GP75、EC1.14.18.1)、トリオースリン酸イソメラーゼ (トリオースリン酸イソメラーゼ1、TPID、トリオースホスフェートイソメラーゼ、HEL-S-49、TIM、精巢上体分泌タンパク質Li49、TPI、トリオースリン酸イソメラーゼ、EC5.3.1.1)、TRAG-3 (CSAGファミリーメンバー2、癌/精巢抗原ファミリー24、CSAG3B、メンバー2、CSAGファミリーメンバー3B、癌/精巢抗

10

20

30

40

50

原ファミリー24メンバー2、癌/精巢抗原24.2、軟骨肉腫関連遺伝子2/3タンパク質、タキソール耐性関連遺伝子3タンパク質、軟骨肉腫関連遺伝子2/3タンパク質様、CT24.2、タキソール耐性関連遺伝子3、TRAG-3、CSAG3A、TRAG3)、TMM46 (shisaホモログ2 (アフリカツメガエル)、SHISA、NP__001007539.1、NM__001007538.1)、TMM118 (膜貫通型リングフィンガータンパク質2、RNFT2、FLJ1462、NP__001103373.1、NM__001109903.1)、TMEFF1 (EGF様ドメイン2ホリスタチン様ドメイン含有膜貫通タンパク質1、トモレグリン-、H7365、C9orf2、C9ORF2、U19878、X83961、NM__080655、NM__003692)、TGF-RII (TGFBR2、トランスフォーミング増殖因子受容体II (70/80kDa)、TGF-RII、MFS2、tbetaR-II、TGFR-2、TGF-受容体タイプIIB、TGF-タイプII受容体、TGF-受容体タイプ-2、EC2.7.11.30、トランスフォーミング増殖因子受容体タイプIIC、AAT3、TbetaR-II、トランスフォーミング増殖因子、受容体II (70-80kD)、TGF-受容体タイプII、FAA3、トランスフォーミング増殖因子-受容体タイプII、LDS1B、HNPC6、LDS2B、LDS2、RIIC、EC2.7.11、TAAD2)、TENB2 (TMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR、推定膜貫通型プロテオグリカン、EGF/ヘレグリンファミリー増殖因子およびホリスタチンに関連)、374アミノ酸;NCBI受託:AAD55776、AAF91397、AAG49451;NCBI RefSeq:NP__057276;NCBI Gene:23671;OMIM:605734;SwissProt Q9UIK5;Genbank受託番号AF179274、AY358907、CAF85723、CQ782436)、TAG-2、TAG-1 (コンタクチン2 (アクソニン)、TAG-1、AXT、アクソニン-1細胞接着分子、TAX、コンタクチン2 (一過的発現性)、TAX1、コンタクチン-2、アクソン糖タンパク質TAG-1、一過的発現性アクソン糖タンパク質、一過性アクソン糖タンパク質、アクソニン-1、TAX-1、TAG1、FAME5、PRF:444868)、SYT-SSX1または-SSX2融合タンパク質、サーベニン、STEAP2 (HGNC__8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子1、前立腺癌関連タンパク質1、前立腺六回膜貫通上皮抗原2、六回膜貫通前立腺タンパク質;Genbank受託番号AF45513、STEAP1 (前立腺六回膜貫通型上皮抗原;Genbank受託番号NM__01244)、SSX-4、SSX-2 (SSX2、滑膜肉腫Xブレイクポイント2、Xブレイクポイント2 SSX、滑膜肉腫Xブレイクポイント2B、癌/精巢抗原5.2、滑膜肉腫X染色体関連2、腫瘍抗原HOM-MEL-40、CT5.2、HD21、癌/精巢抗原ファミリー5、HOM-MEL-40、アイソフォームB、癌/精巢抗原ファミリー5メンバー2a、メンバー2a、タンパク質SSX2、肉腫、肉腫、滑膜、X染色体関連2、滑膜、滑膜肉腫、Xブレイクポイント2B、滑膜サルコーマ、SSX2A)、Sp17、SOX10 (SRY (性別決定領域Y) - ボックス10、マウス、PCWH、DOM、WS4、WS2E、WS4C、マウスドミナント・メガコロン、ドミナント・メガコロンのヒトホモログ、SRY関連HMG-ボックス遺伝子10、転写因子SOX-10のヒトホモログ、GenBank: CAG30470.1)、SNRPD1 (核内低分子リボ核タンパク質D1、核内低分子リボ核タンパク質D1、ポリペプチド16kDa、ポリペプチド (16kD)、SNRPD、HsT2456、Sm-D1、SMD1、Sm-D自己抗原、核内低分子リボ核タンパク質D1ポリペプチド16kDa偽遺伝子、SnRNPコアプロテインD1、核内低分子リボ核タンパク質Sm-D1)、SLC35D3 (溶質輸送体ファミリー35、メンバーD3、FRCL1、フリンジ・コネクション様タンパク質1、bA55K22.3、Frc、フリンジ様1、溶質輸送体ファミリー35メンバーD3;NCBI GenBank: NC__000006.11、NC__018917.2、NT__025741.16)、SIRT2 (サーチュイン2、NAD依存性デアセチラーゼサーチュイン-2、SIRL2、サイレント情報調節因子2

、調節性タンパク質SIR2ホモログ2、Sir2関連タンパク質タイプ2、SIR2様
 プロテイン2、サーチュインタイプ2、サーチュイン(サイレントメイティングタイプ情
 報制御2ホモログ)2(出芽酵母)、サーチュイン-2、サーチュイン(サイレントメイ
 ティングタイプ情報制御2、出芽酵母、ホモログ)2、EC3.5.1.、SIR2;
 GenBank:AAK51133.1)、Sema5b(FLJ10372、KIAA
 1445、Mm.42015、SEMA5B、SEMA5G、セマフォリン5bホモログ、
 semaドメイン・セプトロンボスポンジンリピート(タイプ1およびタイプ1様)・
 膜貫通ドメイン(TM)および短鎖細胞質ドメイン(セマフォリン)5B; Genban
 k受託番号AB04087)、セセルニン1(SCRN1、SES1、KIAA0193
 、セセリン-1; GenBank: EAL24458.1)、SAGE(SAGE1、肉 10
 腫抗原1、癌/精巣抗原14、CT14、推定腫瘍抗原; NCBI基準配列: NP__06
 1136.2)、RU2AS(KAAG1、腎関連抗原1、RU2AS、RU2アンチセ
 ンス遺伝子タンパク質、腎臓関連抗原1; GenBank:AAF23613.1)、R
 NF43(E3ユビキチンプロテインリガーゼRNF43前駆体[ホモ・サビエンス]、
 RNF124、URCC; NCBI基準配列: NP__060233.3)、RhoC、R
 GS5(Gタンパク質シグナル伝達調節因子5、MSTP032、Gタンパク質シグナル
 伝達調節因子5、MSTP092、MST092、MSTP106、MST106、MS
 TP129、MST129; GenBank: AAB84001.1)、RET(ret
 プロトオンコジーン、MEN2A、HSCR1、MEN2B、MTC1、PTC、CDH
 F12、Hs.168114、RET51、RET-ELE、NP__066124.1、 20
 NM__020975.4)、RBAF600(UBR4、ユビキチンプロテインリガーゼ
 E3成分N-レコグニン4、ジンクフィンガーUBR1タイプ1、ZUBR1、E3ユビ
 キチンプロテインリガーゼUBR4、RBAF600、600KDa網膜芽細胞腫タンパ
 ク質関連因子、ジンクフィンガーUBR1タイププロテイン1、EC6.3.2.、N
 -レコグニン4、KIAA0462、p600、EC6.3.2、KIAA1307; G
 enBank: AAL83880.1)、RAGE-1(MOK、MOKプロテインキナ
 ーゼ、腎臓腫瘍抗原、RAGE、MAPK/MAK/MRKオーバーラッピングキナーゼ
 、腎臓腫瘍抗原1、腎細胞癌抗原、RAGE-1、EC2.7.11.22、RAGE1
 ; UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UQ07.1)、RAB38/NY
 -MEL-1(RAB38、NY-MEL-1、RAB38 RASオンコジーンファミ
 リーメンバー、黒色腫抗原NY-MEL-1、Rab関連GTP結合タンパク質、Ras
 関連タンパク質Rab-38、rrGTPbp; GenBank: AAH15808.1
)、PTPRK(DJ480J14.2.1(受容体型タンパク質チロシンホスファター
 ゼ、R-PTP-KAPPA、タンパク質チロシンホスファターゼ・カップ、タンパク
 質チロシンホスファターゼ)、受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ・、プロ
 テインチロシンホスファターゼ・カップ、受容体型プロテインチロシンホスファターゼ
 、R-PTP-、受容体型チロシンプロテインホスファターゼ・カップ、EC3.1.
 3.48、PTPK; GenBank: AAI44514.1)、PSMA、PSCA
 h1g(2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cD
 NA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子; G 40
 enbank受託番号AY358628)、PSCA(前立腺幹細胞抗原前駆体; Gen
 bank受託番号AJ29743)、PRDX5(ペルオキシレドキシン5、EC1.1
 1.15、TPxタイプVI、B166、抗酸化酵素B166、HEL-S-55、
 肝組織2D-PAGEスポット71B、PMP20、ペルオキシソーム抗酸化酵素、PR
 DX6、チオレドキシンペルオキシダーゼPMP20、PRXV、AOEB166、精巣
 上体分泌タンパク質Li 55、Aluコリプレッサー1、ミトコンドリア性ペルオキシ
 レドキシン5、ペルオキシレドキシンV、prx-V、チオレドキシンレダクターゼ、P
 rx-V、ACR1、Alu補助抑制因子、PLP; GenBank: CAG33484
 .1)、PRAME(黒色腫優先発現抗原、黒色腫の優先発現抗原、MAPE、OIP-
 4、OIPA、CT130、癌/精巣抗原130、腫瘍優先発現黒色腫抗原、Opa相互 50

作用タンパク質4、Opa相互作用タンパク質OIP4；GenBank：CAG30435.1）、pm1-RAR融合タンパク質、PME17（シルバーホモログ、SILV、D12S53E、PME17、SI、SIL、ME20、gp10 BC001414、BT007202、M32295、M77348、NM_006928）、PBF（ZNF395、ジンクフィンガータンパク質395、PRF-1、ハンチントン病制御性、HD遺伝子調節領域結合性タンパク質、領域結合性プロテイン2、プロテイン2、パピローマウイルス調節因子1、HD制御因子2、パピローマウイルス調節因子、PRF1、HDBP-2、Si-1-8-14、HDBP2、ハンチントン病遺伝子調節領域結合プロテイン2、HDRF-2、パピローマウイルス調節因子PRF-1、PBF；GenBank：AAH01237.1）、PAX5（ペアード・ボックス5、ペアード・ボックスホメオティック遺伝子5、BSAP、ペアード・ボックスタンパク質Pax-5、B細胞系列特異的活性化因子、ペアード・ドメイン遺伝子5、ペアード・ボックス遺伝子5（B細胞系列特異的活性化因子タンパク質）、B細胞特異的転写因子、ペアード・ボックス遺伝子5（B細胞系列特異的活性化因子）、PAP（REG3A、再生膵島由来3、INGAP、PAP-H、肝臓小腸膵臓プロテイン、PBBCGF、ヒト膵島前駆ペプチド、REG-III、膵臓炎関連タンパク質1、Reg3、Reg III-、ヘパトカルシノーマ・インテスティン・パンクレアス、再生膵島由来タンパク質III-、膵臓細胞増殖因子、HIP、PAP相同タンパク質、HIP/PAP、増殖誘導タンパク質34、PAP1、増殖誘導タンパク質42、REG-3-、再生膵島由来タンパク質3-、膵臓炎関連タンパク質；GenBank：AAH36776.1）、p53（TP53、腫瘍タンパク質P53、TPR53、P53、細胞腫瘍抗原P53、抗原NY-CO-13、変異腫瘍タンパク質53、ホスホプロテインP53、P53腫瘍抑制因子、BCC7、トランスフォーメーション関連タンパク質53、LFS1、腫瘍タンパク質53、リ・フラウメニ症候群タンパク質、腫瘍抑制因子P53）、P2X5（プリン受容体P2Xリガンド開口型イオンチャネル5、すなわち、シナプス伝達および神経形成に
関与し、その欠損が特発性排尿筋不安定症の病態生理学に寄与し得る細胞外ATPによって開閉されるイオンチャネル、422アミノ酸、pI：7.63、MW：47206、TM：1[P] 遺伝子染色体：17p13.3；Genbank受託番号NP_002552）、OGT（O結合N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）トランスフェラーゼ、O-GlcNAcトランスフェラーゼP110サブユニット、O結合N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）トランスフェラーゼ、UDP-N-アセチルグルコサミン：ポリペプチド-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、UDP-N-アセチルグルコサミン-ペプチドN-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ110KDaサブユニット、UDP-N-アセチルグルコサミン：ポリペプチド-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、ウリジンジホスホ-N-アセチルグルコサミン：ポリペプチド-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、O-GlcNAcトランスフェラーゼサブユニットP110、EC2.4.1.255、O結合N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ110KDaサブユニット、EC2.4.1、HRNT1、EC2.4.1.186、O-GLCNAC；GenBank：AAH38180.1）、OA1（骨関節炎QTL1、OASD；GenBank：CAA88742.1）、NY-ESO-1/LAGE-2（癌/精巣抗原1B、CTAG1B、NY-ESO-1、LAGE-2、ESO1、CTAG1、CTAG、LAGE2B、癌/精巣抗原1、自己免疫原癌/精巣抗原NY-ESO-1、アンサー（A n c e r）抗原3、癌/精巣抗原6.1、ニューヨーク食道扁平上皮癌1、L抗原ファミリーメンバー2、LAGE2、CT6.1、LAGE2A；GenBank：AAI30365.1）、NY-BR-1（ANKRD30A、アンキリンリピートドメイン30A、乳癌抗原NY-BR-1、血清学的識別乳癌抗原NY-BR-1、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質30A；NCBI基準配列：NP_443723.2）、N-ras（NRAS、神経芽細胞腫RASウイルス（V-Ras）オンコジーンホモログ、NRAS1、トランスフォーミングプロテインN-Ras、GTPase NRas、ALPS4、N-Rasタンパク質パート4、N

10

20

30

40

50

S6、オンコジーンホモログ、HRAS1; GenBank: AAH05219.1)、NFYC (核内転写因子Y、HAP5、HSM、核内転写因子YサブユニットC、トランス活性化因子HSM-1/2、CCAAT結合因子サブユニットC、NF-YC、CCAAT転写結合因子サブユニット、CAATボックスDNA結合タンパク質サブユニットC、ヒストンH1転写因子ラージサブユニット2A、CBFC、核内転写因子Yサブユニット、CBF-C、トランス活性化因子HSM-1、H1TF2A、転写因子NF-Y、Cサブユニット)、ネオPAP (PAPOLG、ポリ(A)ポリメラーゼ、ネオ-ポリ(A)ポリメラーゼ、核内ポリ(A)ポリメラーゼ、ポリヌクレオチドアデニルトランスフェラーゼ、SRP RNA 3'アデニル化酵素/Pap2、PAP-、Neo-PAP、SRP RNA 3'-アデニル化酵素PAP2、EC2.7.7.19、PAPG; NCBI基準配列: NP_075045.2)、NCA (CEACAM6; Genbank受託番号M1872)、Napi3b (NAPI-3B、NPTIIB、SLC34A2、溶質輸送体ファミリー34 (リン酸ナトリウム)、メンバー2、II型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター3b; Genbank受託番号NM_00642)、クラスIミオシン、MUM-3、MUM-2 (TRAPPC1、トラフィッキング・プロテイン・パーティクル・コンプレックス1、BET5、BET5ホモログ、MUM2、メラノーマ・ユビキタス・ミューテイテッド2、多発性骨髄腫プロテイン2、トラフィッキング・プロテイン・パーティクル・コンプレックスサブユニット1)、MUM-1f、ムチン (MUC1、ムチン1、細胞表面結合性、PEMT、PUM、CA15-3、MCKD1、ADMCKD、髄質性嚢胞性腎疾患1 (常染色体優性)、ADMCKD1、膜貫通性ムチン1、CD227、乳癌関連抗原DF3、MAM6、癌抗原15-3、MCD、癌関連ムチン、MCKD、クレブス・フォン・デン・ルンゲン6、MUC-1/SEC、ピーナッツ反応性尿中ムチン、MUC1/ZD、腫瘍関連表皮膜抗原、DF3抗原、腫瘍関連ムチン、エプシアリン、EMA、H23抗原、H23AG、ムチン-1、KL-6、腫瘍関連表皮ムチン、MUC-1、エプシアリン、PEM、CD227抗原; UniProtKB/Swiss-Prot: P15941.3)、MUC5AC (オリゴマー粘液/ゲル形成性ムチン5AC、気管気管支内ムチン、MUC5、TBM、気管気管支内/胃内ムチン5サブタイプAおよびC、LeB、胃内ムチン、オリゴマー粘液/ゲル形成性偽遺伝子性ムチン5AC、ルイスB血液型抗原、LeB、主要気道糖タンパク質、MUC-5AC、気管気管支内ムチン-5サブタイプAC)、MUC1 (ムチン1、細胞表面結合性、PEMT、PUM、CA15-3、MCKD1、ADMCKD、髄質性嚢胞性腎疾患1 (常染色体優性)、ADMCKD1、ムチン1、膜貫通、CD227、乳癌関連抗原DF3、MAM6、癌抗原15-3、MCD、癌関連ムチン、MCKD、クレブス・フォン・デン・ルンゲン6、MUC-1/SEC、ピーナッツ反応性尿中ムチン、MUC-1/X、多型性表皮ムチン、MUC1/ZD、腫瘍関連表皮膜抗原、DF3抗原、腫瘍関連ムチン、エプシアリン、EMA、h23抗原、H23AG、ムチン-1、KL-6、腫瘍関連表皮ムチン、MUC-1、エプシアリン、PEM、CD227抗原)、MSG783 (RNF124、推定タンパク質FLJ20315; Genbank受託番号NM_01776)、MRP4 (多剤耐性関連タンパク質4アイソフォーム3、MOAT-B、MOATB [ホモ・サビエンス]; NCBI基準配列: NP_001288758.1)、MPPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン; Genbank受託番号NM_00582)、MMP-7 (MMP7、マトリリシン、MPSL1、マトリン、マトリックスメタロプロテイナーゼ7 (マトリリシン、ウテリン)、ウテリンマトリリシン、マトリックスメタロプロテイナーゼ-7、EC3.4.24.23、Pump-1プロテアーゼ、マトリン、ウテリンメタロプロテイナーゼ、PUMP1、MMP-7、EC3.4.24、PUMP-1; GenBank: AAC37543.1)、MMP-2 (MMP2、マトリックスメタロペプチダーゼ2 (ゼラチナーゼA、72kDaゼラチナーゼ、72kDaタイプIVコラゲナーゼ)、MONA、CLG4A、マトリックスメタロプロテイナーゼ2 (ゼラチナーゼA、72kDゼラチナーゼ、72kDタイプIVコラゲナーゼ)、CLG4、72kDaゼラチナーゼ、72kDaタイプIVコラゲナーゼ、マ

トリックスメタロプロテイナーゼ - 2、MMP - I I、72 K D aゼラチナーゼ、コラゲナーゼタイプ I V - A、MMP - 2、マトリックスメタロプロテイナーゼ - I I、T B E - 1、好中球ゼラチナーゼ、E C 3 . 4 . 2 4 . 2 4、E C 3 . 4 . 2 4 ; G e n B a n k : A A H 0 2 5 7 6 . 1)、および M e l o e からなる。

【0237】

例えば、幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 40 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は C D 20 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 20 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 20 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 20 に結合するその第 2 結合ドメインはそれぞれ配列番号 5 5 7 ~ 5 6 0 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / またはそれぞれ配列番号 5 6 1 ~ 5 6 4 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、および F R - L 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ) を含む。幾つかの例では C D 20 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 20 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【0238】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 40 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインはそれぞれ配列番号 5 6 5 ~ 5 6 8 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 のうちの少なくとも 1 つ (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ)、および / また

10

20

30

40

50

はそれぞれ配列番号 569 ~ 572 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 FR - L1、FR - L2、FR - L3、および FR - L4 のうちの少なくとも 1 つ（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）を含む。幾つかの例では FcRH5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 268 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 269 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

【0239】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HV R - H1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HV R - H2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HV R - H3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む HV R - L1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む HV R - L2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む HV R - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HV R) を含む第 1 結合ドメインを有する 40G5c などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 hu4D5 が有するような (a) 配列番号 169 のアミノ酸配列を含む HV R - H1、(b) 配列番号 170 のアミノ酸配列を含む HV R - H2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む HV R - H3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む HV R - L1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む HV R - L2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む HV R - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HV R) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインはそれぞれ配列番号 549 ~ 552 の配列を含む重鎖フレームワーク領域 FR - H1、FR - H2、FR - H3、および FR - H4 のうちの少なくとも 1 つ（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）、および / またはそれぞれ配列番号 553 ~ 556 の配列を含む軽鎖フレームワーク領域 FR - L1、FR - L2、FR - L3、および FR - L4 のうちの少なくとも 1 つ（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）を含む。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

【0240】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HV R - H1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HV R - H2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HV R - H3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む HV R - L1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む HV R - L2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む HV R - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HV R) を含む第 1 結合ドメインを有する 40G5c などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 2C4 が有するような (a) 配列番号 581 のアミノ酸配列を含む HV R - H1、(b) 配列番号 582 のアミノ酸配列を含む HV R - H2、(c) 配列番号 583 のアミノ酸配列を含む HV R - H3、(d) 配列番号 584 のアミノ酸配列を含む HV R - L1、(e) 配列番号 585 のアミノ酸配列を含む HV R - L2、および (f) 配列番号 586 のアミノ酸配列を含む HV R - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ

10

20

30

40

50

、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインはそれぞれ配列番号597~600の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号601~604の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0241】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインはそれぞれ配列番号605~608の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号609~612の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0242】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインはそれぞれ配列番号573~576の配列を含む重鎖フレームワーク領域FR-H1、FR-H2、FR-H3、およびFR-H4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)、および/またはそれぞれ配列番号577~580の配列を含む軽鎖フレームワーク領域FR-L1、FR-L2、FR-L3、およびFR-L4のうちの少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)を含む。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

【0243】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0244】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0245】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0246】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はCD19に結合

50

する第2結合ドメインを有してよい。

【0247】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0248】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0249】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0250】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0251】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0252】

幾つかの例では(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40G5cなどの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0253】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 5 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 2 5 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 5 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 G 5 c などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 5 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L

10

20

30

40

50

3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

20

【0258】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

30

40

【0259】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸

50

配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0260】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0261】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に

40

50

対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0262】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

20

【0263】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はLYG6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0264】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はPME L17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0265】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR

50

- L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0266】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0267】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0268】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0269】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0270】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0271】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する 38E4v1 などの抗CD3抗体はEDA

50

Rに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0272】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0273】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0274】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0275】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v1などの抗CD3抗体はStep1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0276】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-

10

20

30

40

50

H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 1 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 7 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 2 7 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H

10

20

30

40

50

ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 2 7 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【 0 2 8 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【 0 2 8 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V

50

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595 10
に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0282】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR 20
- H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選 30
択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0283】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR 40
- H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0284】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR 50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 8 5 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 2 8 6 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 2 8 7 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 8 8 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 2 8 9 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 2 9 0 】

幾つかの例では(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V

50

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0291】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0292】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0293】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0294】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v2などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a) 配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または (c) (a) のとおりのVHドメインと (b) のとおりのVLドメインを含んでよい。

30

40

【0295】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 2 9 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 2 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 2 9 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 2 9 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミ

40

50

ノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0299】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0300】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸

10

20

30

40

50

配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0301】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0302】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0303】

40

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 0 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 3 0 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 3 0 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 0 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 3 0 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 0 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R -

50

H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 1 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 3 1 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 3 1 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 1 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 3 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくと

40

50

も1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0315】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はStep1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0316】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v3などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0317】

別の例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0318】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 163 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 164 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 165 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 166 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 167 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 168 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 268 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 269 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 1 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 169 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 170 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 2 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は H E R

10

20

30

40

50

2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 2C4 が有するような (a) 配列番号 581 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 582 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 583 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 584 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 585 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 586 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 593 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 594 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

【0321】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v4 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 7C2 が有するような (a) 配列番号 587 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 588 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 589 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 590 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 591 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 592 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 595 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 596 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

【0322】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v4 などの抗 CD3 抗体は LYPD1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。LYPD1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 LYPD1 抗体 YWO.49.H6 が有するような (a) 配列番号 175 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 176 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 177 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 178 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 179 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 180 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択

10

20

30

40

50

される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0323】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0324】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はPME L17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0325】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0326】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0327】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号15のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v4などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0328】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 2 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 3 3 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 3 3 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 3 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 3 3 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 3 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R -

50

H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

【 0 3 3 5 】

20

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 3 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 4 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 3 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合す

40

50

るその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0338】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v5などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0339】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v5などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、

10

20

30

40

50

95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

【0340】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v5などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

10

20

【0341】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v5などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

30

40

【0342】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-

50

H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は L Y P D 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 L Y P D 1 抗体 Y W O . 4 9 . H 6 が有するような (a) 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【 0 3 4 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 4 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 4 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 3 4 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は C D 1

50

9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0347】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は CD 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0348】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は CD 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0349】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は CD 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0350】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は CD 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0351】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は ED A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0352】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4v5 などの抗 CD 3 抗体は GFR A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0353】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 5 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 5 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 5 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 5 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 5 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R -

10

20

30

40

50

L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

20

【0358】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

30

40

【0359】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ

50

酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0360】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0361】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595

40

50

に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0362】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0363】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0364】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0365】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0366】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0367】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0368】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0369】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0370】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0371】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v6などの抗CD3抗体はED

50

A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 7 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 6 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 7 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 6 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 7 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 6 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 7 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 6 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 7 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R

10

20

30

40

50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 6 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 7 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 7 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H

10

20

30

40

50

ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 7 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【 0 3 8 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【 0 3 8 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V

50

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595 10
に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0382】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR 20
- H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選 30
択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0383】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR 40
- H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0384】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c)配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR 50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 8 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 3 8 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 3 8 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 8 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 3 8 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 3 9 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V

50

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0391】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0392】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0393】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0394】

幾つかの例では (a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号18のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有する38E4v7などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような (a) 配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR - H1、(b) 配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR - H2、(c) 配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR - H3、(d) 配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR - L1、(e) 配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR - L2、および (f) 配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR - L3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または (c) (a) のとおりのVHドメインと (b) のとおりのVLドメインを含んでよい。

30

40

【0395】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 9 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 7 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 3 9 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 3 9 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0399】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0400】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ

40

50

酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0401】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0402】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0403】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 0 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 4 0 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 4 0 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 0 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 0 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 0 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む H V R

50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 1 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 4 1 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 4 1 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 1 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 8 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なく

40

50

とも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0415】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0416】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号19のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v8などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0417】

別の例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0418】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 4 1 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 4 2 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は H E

10

20

30

40

50

R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

【 0 4 2 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は HER 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER 2 抗体 7 C 2 が有するような (a) 配列番号 5 8 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 9 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 4 2 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は L Y P D 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 L Y P D 1 抗体 Y W O . 4 9 . H 6 が有するような (a) 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選

40

50

扱される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0423】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0424】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0425】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0426】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0427】

幾つかの例では（a）配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号20のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号12のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する38E4v9などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0428】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 2 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 4 3 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 4 3 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 3 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 3 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 3 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R

50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【 0 4 3 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 3 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 v 9 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 3 7 】

別の例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合す

50

るその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0438】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4cなどの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0439】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4cなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、

10

20

30

40

50

95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

【0440】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4cなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

10

20

【0441】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号11のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する38E4cなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

30

40

【0442】

幾つかの例では(a)配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR

50

- H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は L Y P D 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 L Y P D 1 抗体 Y W O . 4 9 . H 6 が有するような (a) 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【 0 4 4 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 4 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 4 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 4 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は C D 1

50

9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0447】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は CD 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0448】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は CD 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0449】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は CD 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0450】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は CD 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0451】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は ED A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0452】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 10 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 38E4c などの抗 CD 3 抗体は GFR A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0453】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 5 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 4 5 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 5 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 8 E 4 c などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 5 7 】

別の例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V

10

20

30

40

50

R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有するUCHT1 v 9などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0458】

20

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有するUCHT1 v 9などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

30

40

【0459】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (HVR) を含む第1結合ドメインを有するUCHT1 v 9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169の

50

アミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0460】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0461】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号

40

50

595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0462】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v9などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0463】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v9などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0464】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v9などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0465】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含む

10

20

30

40

50

H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0466】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0467】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0468】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0469】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0470】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0471】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体

50

は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 7 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 7 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 7 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 4 7 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 7 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H

10

20

30

40

50

V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 9 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 7 7 】

別の例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 4 7 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおり

10

20

30

40

50

のVHドメインと(b)のと通りのVLドメインを含んでよい。

【0479】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のと通りのVHドメインと(b)のと通りのVLドメインを含んでよい。

【0480】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1v1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のと通りのVHドメインと(b)のと通りのVLドメインを含んでよい。

【0481】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含む

10

20

30

40

50

H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第2結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 7 C 2 が有するような (a) 配列番号 5 8 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 9 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 5 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 6 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

【0482】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は L Y P D 1 に結合する第2結合ドメインを有してよい。L Y P D 1 に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗 L Y P D 1 抗体 Y W O . 4 9 . H 6 が有するような (a) 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では L Y P D 1 に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 2 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 3 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【0483】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0484】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H

50

V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 8 5 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 4 8 6 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 4 8 7 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 4 8 8 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 8 9 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域(H V R)を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 4 9 0 】

幾つかの例では(a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および(f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む

50

H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0491】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0492】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0493】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0494】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含む第1結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第2結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも90%の配列同一性 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

40

【0495】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 4 9 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 29 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v 1 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 4 9 7 】

別の例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7, 799, 900 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 157 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 158 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 159 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 160 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7, 799, 900 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 266 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 267 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 4 9 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 163 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 164 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 165 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1

40

50

66のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

10

【0499】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169

のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

20

30

【0500】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有す

40

50

るアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0501】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0502】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0503】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 5 0 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 5 0 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 5 0 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 5 0 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 5 0 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 28 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 5 0 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 30 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む H

50

V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 5 1 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 5 1 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 5 1 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 5 1 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 5 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する U C H T 1 v M 1 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択され

50

る少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0515】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0516】

幾つかの例では(a)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号30のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号28のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するUCHT1vM1などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0517】

別の例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0518】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は F c R H 5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 F c R H 5 抗体 1 G 7 が有するような (a) 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では F c R H 5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 5 1 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 5 2 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体

10

20

30

40

50

はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

【0521】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例で

10

20

30

40

50

は L Y P D 1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 5 2 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 G 6 D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 5 2 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は P M E L 1 7 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 5 2 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 5 2 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 5 2 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する S P 3 4 v 5 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 5 2 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0528】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0529】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0530】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0531】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0532】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0533】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号3

50

5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0534】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0535】

幾つかの例では(a)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号36のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するSP34v52などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0536】

別の例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記

40

50

載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0537】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0538】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配

10

20

30

40

50

列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと通りのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

【0539】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと通りのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

10

20

【0540】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと通りのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

30

40

【0541】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号4

50

1のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0542】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0543】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0544】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0545】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0546】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0547】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0548】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0549】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0550】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0551】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 1 D 9 a などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0552】

幾つかの例では (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0553】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0554】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0555】

幾つかの例では(a)配列番号37のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号38のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号39のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号40のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号41のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号42のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する41D9aなどの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0556】

別の例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変

10

20

30

40

50

領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0557】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような（a）配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0558】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような（a）配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、

10

20

30

40

50

(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

【0559】

幾つかの例では (a) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 47 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 13A3 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 2C4 が有するような (a) 配列番号 581 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 582 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 583 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 584 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 585 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 586 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 593 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 594 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

20

30

【0560】

幾つかの例では (a) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 47 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 13A3 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 7C2 が有するような (a) 配列番号 587 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 588 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 589 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 590 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 591 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 592 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 595 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、

40

50

94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0561】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0562】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0563】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0564】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超

10

20

30

40

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0565】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0566】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0567】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0568】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0569】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0570】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0571】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0572】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0573】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【0574】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0575】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7

50

のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0576】

別の例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0577】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

30

40

50

【0578】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 . v 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【0579】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 3 A 3 . v 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【0580】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような（a）配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0581】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような（a）配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0582】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0583】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号4

10

20

30

40

50

7のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0584】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0585】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0586】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0587】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0588】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0589】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0590】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0591】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0592】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0593】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような（a）配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりのVHドメインと（b）のとおりのVLドメインを含んでよい。

30

40

【0594】

幾つかの例では（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号

50

号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0595】

幾つかの例では(a)配列番号43のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号44のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号45のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号46のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号47のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号48のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する13A3.v2などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0596】

別の例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

【0597】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L

40

50

2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

10

【0598】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりのVHドメインと(b)のとおりのVLドメインを含んでよい。

20

30

【0599】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少

40

50

なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

【0600】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

10

20

【0601】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

30

40

【0602】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号

50

号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0603】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0604】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0605】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0606】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0607】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0608】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5

50

3のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0609】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0610】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0611】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0612】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0613】

幾つかの例では(a)配列番号49のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号50のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号51のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号52のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号53のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号54のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。

40

50

幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 6 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 0 A 1 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 6 1 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 0 A 1 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 6 1 6 】

別の例では (a) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 0 A 1 . v 2 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【 0 6 1 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

【0618】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

【0619】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合

10

20

30

40

50

ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0620】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0621】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(H

40

50

VR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0622】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0623】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0624】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0625】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0626】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0627】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号

50

号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0628】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0629】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0630】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0631】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0632】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0633】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号5

50

9のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0634】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0635】

幾つかの例では(a)配列番号55のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号56のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号57のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号59のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号60のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する30A1.v2などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0636】

別の例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記

40

50

載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0637】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0638】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配

10

20

30

40

50

列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

【0639】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

10

20

【0640】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

30

40

【0641】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号6

50

5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0642】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0643】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0644】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0645】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0646】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0647】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0648】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0649】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0650】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0651】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する h 2 1 A 9 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0652】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0653】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0654】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0655】

幾つかの例では(a)配列番号61のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号62のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号63のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号64のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号65のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号66のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するh21A9などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0656】

別の例では(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変

10

20

30

40

50

領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0657】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような（a）配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

40

【0658】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような（a）配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、

50

(c) 配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0659】

幾つかの例では(a) 配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a) 配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b) 配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0660】

幾つかの例では(a) 配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a) 配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f) 配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、

40

50

94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0661】

幾つかの例では(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0662】

幾つかの例では(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0663】

幾つかの例では(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0664】

幾つかの例では(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超

10

20

30

40

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0665】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0666】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0667】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0668】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0669】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0670】

幾つかの例では（a）配列番号67のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号68のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号69のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号70のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号71のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0671】

幾つかの例では (a) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 71 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 72 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 2 1 B 2 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0672】

幾つかの例では (a) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 71 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 72 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 2 1 B 2 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0673】

幾つかの例では (a) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 71 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 72 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 2 1 B 2 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。

幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【0674】

幾つかの例では (a) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 71 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 72 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 2 1 B 2 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0675】

幾つかの例では (a) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 7

50

1のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号72のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する21B2などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0676】

別の例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0677】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

30

40

50

【0678】

幾つかの例では (a) 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 74 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 76 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 125A1 などの抗 CD3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 169 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 170 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【0679】

幾つかの例では (a) 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 74 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 76 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 125A1 などの抗 CD3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2C4 が有するような (a) 配列番号 581 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 582 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 583 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 584 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 585 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 586 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 593 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 594 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【0680】

幾つかの例では (a) 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 74 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 76 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような（a）配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0681】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような（a）配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0682】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0683】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号7

10

20

30

40

50

7のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はPMEL17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0684】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0685】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0686】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0687】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0688】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0689】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超

50

可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0690】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0691】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0692】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0693】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような（a）配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりのVHドメインと（b）のとおりのVLドメインを含んでよい。

30

40

【0694】

幾つかの例では（a）配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号

50

号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0695】

幾つかの例では(a)配列番号73のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号74のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号75のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号76のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号77のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号78のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する125A1などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0696】

別の例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

【0697】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L

40

50

2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0698】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0699】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少

40

50

なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

【0700】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

【0701】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLDドメインを含んでよい。

【0702】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号

号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は LY6G6D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0703】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は P MEL17 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0704】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は LY6E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0705】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は CD19 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0706】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は CD33 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0707】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 84 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 72H6 などの抗 CD3 抗体は CD22 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0708】

幾つかの例では (a) 配列番号 79 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 81 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 8

50

3のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0709】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0710】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0711】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0712】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0713】

幾つかの例では(a)配列番号79のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号80のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号81のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号82のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号83のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号84のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する72H6などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。

40

50

幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 7 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 2 H 6 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 7 1 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 7 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 2 H 6 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 7 1 6 】

別の例では (a) 配列番号 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 8 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 9 B 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【 0 7 1 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は FcRH5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。FcRH5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 FcRH5 抗体 1G7 が有するような (a) 配列番号 163 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 164 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 165 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 166 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 167 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 168 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では FcRH5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 268 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 269 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

20

【0718】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 hu4D5 が有するような (a) 配列番号 169 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 170 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

30

40

【0719】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメイ

50

ンは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0720】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0721】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)

10

20

30

40

50

を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0722】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0723】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0724】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0725】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0726】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0727】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号

50

号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は CD22 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0728】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は CD79A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0729】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は CD79B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0730】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は EDAR に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0731】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は GFRA1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0732】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 89 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 90 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 19B1 などの抗 CD3 抗体は MRP4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0733】

幾つかの例では (a) 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 87 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 88 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 8

50

9のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0734】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0735】

幾つかの例では(a)配列番号85のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号86のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号87のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号88のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号89のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号90のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する19B1などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0736】

別の例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載

40

50

される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0737】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0738】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列

10

20

30

40

50

またはその配列番号の配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のと通りのV Hドメインと(b)のと通りのV Lドメインを含んでよい。

【0739】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むH V R - L 3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(H V R)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むH V R - L 3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(H V R)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のと通りのV Hドメインと(b)のと通りのV Lドメインを含んでよい。

10

20

【0740】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むH V R - L 3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(H V R)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むH V R - L 2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むH V R - L 3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(H V R)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むV Hドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むV Lドメイン、または(c)(a)のと通りのV Hドメインと(b)のと通りのV Lドメインを含んでよい。

30

40

【0741】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むH V R - H 1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むH V R - H 2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むH V R - H 3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e)配列番号9

50

5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0742】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0743】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0744】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0745】

幾つかの例では(a)配列番号91のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号92のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号93のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号94のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号95のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号96のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する71H7などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

20

30

40

50

【0746】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0747】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0748】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0749】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0750】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0751】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0752】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号

50

号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 7 5 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 7 5 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は S t e e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 7 5 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 7 1 H 7 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 7 5 6 】

別の例では (a) 配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 9 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの

10

20

30

40

50

超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（米国特許第7,799,900号明細書に記載される）抗CD20抗体2H7.v16が有するような（a）配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0757】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような（a）配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

40

【0758】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような（a）配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-

50

H 2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

【0759】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は HER 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER 2 抗体 2C4 が有するような (a) 配列番号 581 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 582 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 583 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 584 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 585 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 586 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 593 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 594 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

20

30

【0760】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は HER 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER 2 抗体 7C2 が有するような (a) 配列番号 587 のアミノ酸配列を含む HVR - H 1、(b) 配列番号 588 のアミノ酸配列を含む HVR - H 2、(c) 配列番号 589 のアミノ酸配列を含む HVR - H 3、(d) 配列番号 590 のアミノ酸配列を含む HVR - L 1、(e) 配列番号 591 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 592 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 595 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、9

40

50

3%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0761】

幾つかの例では(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0762】

幾つかの例では(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0763】

幾つかの例では(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0764】

幾つかの例では(a)配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6

10

20

30

40

50

つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0765】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0766】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0767】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0768】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0769】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0770】

幾つかの例では（a）配列番号97のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号98のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号99のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号100のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0771】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0772】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0773】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 41205.v6 が有するような (a) 配列番号 613 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 614 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 615 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 616 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 617 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 618 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 629 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 630 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【0774】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 101 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 14C7 などの抗 CD3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0775】

幾つかの例では (a) 配列番号 97 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 98 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 99 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 100 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号

50

101のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号102のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する14C7などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0776】

別の例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

【0777】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

30

40

50

【0778】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 0 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 2 7 B 3 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

20

【0779】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 0 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 2 7 B 3 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【0780】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 0 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、ま

50

たは6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

【0781】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

【0782】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0783】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配

10

20

30

40

50

列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0784】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0785】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0786】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0787】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0788】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0789】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、ま

50

たは6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0790】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0791】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0792】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0793】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

30

40

【0794】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列

50

番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0795】

幾つかの例では(a)配列番号103のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号104のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号105のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号106のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号107のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号108のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する127B3などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0796】

別の例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

【0797】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を

40

50

含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0798】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

20

30

【0799】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号5

40

50

94 に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDメイン、または(c)(a)のとおり
のVHメインと(b)のとおりVLDメインを含んでよい。

【0800】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDメイン、または(c)(a)のとおり
のVHメインと(b)のとおりVLDメインを含んでよい。

【0801】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号110のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号111のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号112のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号113のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号114のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する18F12などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDメイン、または(c)(a)のとおり
のVHメインと(b)のとおりVLDメインを含んでよい。

【0802】

幾つかの例では(a)配列番号109のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列

10

20

30

40

50

番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は LY6G6D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0803】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は P MEL 17 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0804】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は LY6E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0805】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は CD19 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0806】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は CD33 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0807】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は CD22 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0808】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配

50

列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は CD79A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0809】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は CD79B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0810】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は EDAR に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0811】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は GFRA1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0812】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は MRP4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0813】

幾つかの例では (a) 配列番号 109 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 110 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 111 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 112 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 113 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 114 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 18F12 などの抗 CD3 抗体は RET に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。RET に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 RET 抗体 41205.v6 が有するような (a) 配列番号 613 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 614 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 615 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 616 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 617 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 618 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR)

40

50

を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 8 1 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 8 F 1 2 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 8 1 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 8 F 1 2 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 8 1 6 】

別の例では (a) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 2 7 H 5 - 1 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 6 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7 , 7 9 9 , 9 0 0 号明細書に記載される) 抗 C D 2 0 抗体 2 H 7 . v 1 6 が有するような (a) 配列番号 2 6 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 6 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【 0 8 1 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列

50

番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は FcRH5 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。FcRH5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 FcRH5 抗体 1G7 が有するような (a) 配列番号 163 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 164 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 165 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 166 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 167 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 168 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では FcRH5 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 268 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 269 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

20

【0818】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 HER2 抗体 hu4D5 が有するような (a) 配列番号 169 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 170 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では HER2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 270 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 271 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

30

40

【0819】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は HER2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。HER2 に結合するそ

50

の第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0820】

幾つかの例では(a)配列番号115のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号116のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号117のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号118のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号119のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号120のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する27H5-1などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0821】

幾つかの例では(a)配列番号115のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号116のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号117のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号118のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号119のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号120のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する27H5-1などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可

10

20

30

40

50

変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では LYPD1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 272 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 273 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

【0822】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は LY6G6D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0823】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は P MEL 17 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0824】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は LY6E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0825】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は CD19 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0826】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は CD33 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0827】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列

50

番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は CD22 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0828】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は CD79A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0829】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は CD79B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0830】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は EDAR に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0831】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は GFRA1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0832】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は MRP4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0833】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配

50

列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は RET に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。RET に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 RET 抗体 41205.v6 が有するような (a) 配列番号 613 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 614 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 615 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 616 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 617 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 618 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では RET に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 629 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 630 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

【0834】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は Steap1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0835】

幾つかの例では (a) 配列番号 115 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 116 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 117 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 118 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 119 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 120 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 27H5 - 1 などの抗 CD3 抗体は TenB2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0836】

別の例では (a) 配列番号 121 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 122 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 123 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 124 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は CD20 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。CD20 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7,799,900 号明細書に記載される) 抗 CD20 抗体 2H7.v16 が有するような (a) 配列番号 157 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 158 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 159 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 160 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では CD20 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7,799,900 号

40

50

明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0837】

幾つかの例では(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する39B7などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0838】

幾つかの例では(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する39B7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有する

10

20

30

40

50

アミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと
おりのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

【0839】

幾つかの例では(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列
番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を
含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配
列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ
酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、ま
たは6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する39B7などの抗CD
3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第
2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581
のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR
-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号58
4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHV
R-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択され
る少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含ん
でよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配
列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92
%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を
有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号59
4に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%
、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミ
ノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと
おりのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

10

20

【0840】

幾つかの例では(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列
番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を
含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配
列番号125のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号126のアミノ
酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、ま
たは6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する39B7などの抗CD
3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第
2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587
のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR
-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号59
0のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHV
R-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択され
る少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含ん
でよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配
列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92
%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を
有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号59
6に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%
、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミ
ノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のと
おりのVHドメインと(b)のと通りのVLDドメインを含んでよい。

30

40

【0841】

幾つかの例では(a)配列番号121のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列
番号122のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号123のアミノ酸配列を
含むHVR-H3、(d)配列番号124のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配

50

列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は LYPD1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。LYPD1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 LYPD1 抗体 YWO.49.H6 が有するような (a) 配列番号 175 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 176 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 177 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 178 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 179 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 180 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含んでよい。幾つかの例では LYPD1 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 272 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VH ドメイン、(b) 配列番号 273 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む VL ドメイン、または (c) (a) のとおりの VH ドメインと (b) のとおりの VL ドメインを含んでよい。

10

【0842】

幾つかの例では (a) 配列番号 121 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 122 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 123 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 124 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は LY6G6D に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0843】

幾つかの例では (a) 配列番号 121 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 122 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 123 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 124 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は P MEL17 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0844】

幾つかの例では (a) 配列番号 121 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 122 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 123 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 124 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は LY6E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0845】

幾つかの例では (a) 配列番号 121 のアミノ酸配列を含む HVR - H1、(b) 配列番号 122 のアミノ酸配列を含む HVR - H2、(c) 配列番号 123 のアミノ酸配列を含む HVR - H3、(d) 配列番号 124 のアミノ酸配列を含む HVR - L1、(e) 配列番号 125 のアミノ酸配列を含む HVR - L2、および (f) 配列番号 126 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (HVR) を含む第 1 結合ドメインを有する 39B7 などの抗 CD3 抗体は CD19 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

50

【0846】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0847】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0848】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0849】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【0850】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【0851】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【0852】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列

50

番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 5 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 8 5 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 5 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 3 9 B 7 などの抗 C D 3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 5 6 】

別の例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または

10

20

30

40

50

6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0857】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0858】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むH

10

20

30

40

50

V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

10

【 0 8 5 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 8 6 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 7 C 2 が有するような (a) 配列番号 5 8 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 9 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 9 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 9 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2

40

50

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0861】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0862】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0863】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0864】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、ま

10

20

30

40

50

たは6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0865】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0866】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0867】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0868】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0869】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0870】

幾つかの例では(a)配列番号127のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号128のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号129のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号130のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【 0 8 7 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 7 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 8 7 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 8 7 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 0 D 2 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 8 7 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配

50

列番号131のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号132のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する40D2などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0876】

別の例では43H8など、(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3からはCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

【0877】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

30

40

【0878】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 h u 4 D 5 が有するような (a) 配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 7 0 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 2 7 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 2 7 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 8 7 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は H E R 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 H E R 2 抗体 2 C 4 が有するような (a) 配列番号 5 8 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 5 8 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 5 8 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 5 8 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 5 8 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 5 8 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では H E R 2 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 5 9 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 5 9 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 8 8 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D

10

20

30

40

50

3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0881】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0882】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0883】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ

50

酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はPME L17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0884】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0885】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0886】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0887】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0888】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

50

【0889】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD

50

3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 9 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 9 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 9 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 8 9 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 3 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 4 3 H 8 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【 0 8 9 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 6 3 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 3 3 のアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0895】

幾つかの例では(a)配列番号631のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号632のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号633のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号634のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号635のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号636のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する43H8などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0896】

別の例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0897】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選

40

50

扱われる少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0898】

幾つかの例では（a）配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような（a）配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または（c）（a）のとおりVHドメインと（b）のとおりVLドメインを含んでよい。

【0899】

幾つかの例では（a）配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような（a）配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域（HVR）を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、（a）配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、（b）配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%

10

20

30

40

50

、 94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

【0900】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

【0901】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLDドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLDドメインを含んでよい。

【0902】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0903】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0904】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0905】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0906】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0907】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0908】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ

50

酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0909】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0910】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0911】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0912】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0913】

幾つかの例では(a)配列番号133のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号134のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号135のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号136のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号137のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号138のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する79B7などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)

50

配列番号 629 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 630 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

【0914】

幾つかの例では (a) 配列番号 133 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 134 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 135 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 136 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 137 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 138 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 79B7 などの抗 CD3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【0915】

幾つかの例では (a) 配列番号 133 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 134 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 135 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 136 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 137 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 138 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 79B7 などの抗 CD3 抗体は T e n B 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【0916】

別の例では (a) 配列番号 139 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 140 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 141 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 142 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 143 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 144 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 95A2 などの抗 CD3 抗体は C D 2 0 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7,799,900 号明細書に記載される) 抗 CD20 抗体 2H7.v16 が有するような (a) 配列番号 157 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 158 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 159 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 160 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では C D 2 0 に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(米国特許第 7,799,900 号明細書に記載される) 抗 CD20 抗体 2H7.v16 が有するような (a) 配列番号 266 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 267 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

30

40

【0917】

幾つかの例では (a) 配列番号 139 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 140 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 141 のアミノ酸配列を

50

含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

【0918】

20

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

30

40

【0919】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581

50

のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0920】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0921】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメイン

40

50

は、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0922】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0923】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0924】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0925】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0926】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はCD33に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0927】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を

50

含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はCD22に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0928】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はCD79Aに結合する第2結合ドメインを有してよい。

10

【0929】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はCD79Bに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0930】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はEDARに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0931】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はGFRA1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0932】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0933】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ

50

酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

10

【0934】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0935】

幾つかの例では(a)配列番号139のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号140のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号141のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号142のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号143のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号144のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する95A2などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0936】

別の例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号2

40

50

66 に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0937】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

【0938】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のと

10

20

30

40

50

おりのVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0939】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0940】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0941】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0942】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

20

【0943】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0944】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はLY6Eに結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0945】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はCD19に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0946】

50

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 4 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 9 4 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

20

【 0 9 4 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

30

【 0 9 5 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 9 5 1 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 4 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する 1 1 8 G 9 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 5 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を

50

含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はMRP4に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0953】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はRETに結合する第2結合ドメインを有してよい。RETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗RET抗体41205.v6が有するような(a)配列番号613のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号614のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号615のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号616のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号617のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号618のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではRETに結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号629に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号630に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

【0954】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はSteap1に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0955】

幾つかの例では(a)配列番号145のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号146のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号147のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号148のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号149のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号150のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有する118G9などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0956】

別の例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3

10

20

30

40

50

抗体はCD20に結合する第2結合ドメインを有してよい。CD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号161のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号162のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではCD20に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(米国特許第7,799,900号明細書に記載される)抗CD20抗体2H7.v16が有するような(a)配列番号266に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号267に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

10

【0957】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はFcRH5に結合する第2結合ドメインを有してよい。FcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗FcRH5抗体1G7が有するような(a)配列番号163のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号164のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号165のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号166のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号167のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号168のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではFcRH5に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号268に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号269に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり VHドメインと(b)のとおり VLドメインを含んでよい。

20

30

【0958】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体hu4D5が有するような(a)配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番

40

50

号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号174のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号270に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号271に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

10

【0959】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体2C4が有するような(a)配列番号581のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号582のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号583のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号584のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号585のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号586のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号593に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号594に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおり

20

30

【0960】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はHER2に結合する第2結合ドメインを有してよい。HER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗HER2抗体7C2が有するような(a)配列番号587のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号588のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号589のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号590のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号591のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号592のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではHER2に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号595に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)

40

50

を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号596に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

【0961】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はLYPD1に結合する第2結合ドメインを有してよい。LYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、抗LYPD1抗体YWO.49.H6が有するような(a)配列番号175のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号176のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号177のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号178のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号179のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号180のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含んでよい。幾つかの例ではLYPD1に結合するその第2結合ドメインは、例えば、(a)配列番号272に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVHドメイン、(b)配列番号273に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含むVLドメイン、または(c)(a)のとおりVHドメインと(b)のとおりVLドメインを含んでよい。

10

20

【0962】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はLY6G6Dに結合する第2結合ドメインを有してよい。

30

【0963】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はPME17に結合する第2結合ドメインを有してよい。

40

【0964】

幾つかの例では(a)配列番号151のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b)配列番号152のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c)配列番号153のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d)配列番号154のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e)配列番号155のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および(f)配列番号156のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗C

50

D 3 抗体は L Y 6 E に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 6 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 1 9 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 6 6 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 3 3 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 6 7 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 2 2 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 6 8 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 A に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 6 9 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は C D 7 9 B に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 7 0 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は E D A R に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 7 1 】

10

20

30

40

50

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は G F R A 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

【 0 9 7 2 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は M R P 4 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

10

【 0 9 7 3 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は R E T に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、抗 R E T 抗体 4 1 2 0 5 . v 6 が有するような (a) 配列番号 6 1 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 6 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 6 1 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 6 1 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 6 1 7 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 6 1 8 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含んでよい。幾つかの例では R E T に結合するその第 2 結合ドメインは、例えば、(a) 配列番号 6 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 6 3 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列またはその配列番号の配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含んでよい。

20

30

【 0 9 7 4 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの超可変領域 (H V R) を含む第 1 結合ドメインを有する R a b 1 7 などの抗 C D 3 抗体は S t e a p 1 に結合する第 2 結合ドメインを有してよい。

40

【 0 9 7 5 】

幾つかの例では (a) 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、(b) 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、(c) 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、(d) 配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、および (f) 配列番号 1 5 6 のアミノ

50

酸配列を含むHVR-L3から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの超可変領域(HVR)を含む第1結合ドメインを有するRab17などの抗CD3抗体はTenB2に結合する第2結合ドメインを有してよい。

【0976】

幾つかの実施形態では表1に記載されている腫瘍抗原(例えば、CD20、FcRH5、HER2、LYPD1、LY6G6D、PMEL17、LY6E、CD19、CD33、CD22、CD79A、CD79B、EDAR、GFRA1、MRP4、RET、Steap1、またはTenB2)などの腫瘍抗原を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化させるために二特異性抗体を使用してもよい。完全長抗体または抗体断片として二特異性抗体を調製することもできる。

10

【0977】

多重特異性抗体の作製技術には異なる特異性を有する2種類の免疫グロブリン重鎖軽鎖対の組換え共発現(Milstein and Cuelllo, Nature 305: 537(1983))、国際公開第93/08829号パンフレット、およびTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655(1991)を参照されたい)、および「ノブ・イン・ホール」エンジニアリング(例えば、米国特許第5,731,168号明細書を参照されたい)が含まれるがこれらに限定されない。多重特異性抗体の「ノブ・イン・ホール」エンジニアリングはノブを含む第1アームと第1アームのノブが結合し得るホールを含む第2アームを作製するために活用され得る。1つの実施形態では本発明の多重特異性抗体のノブは抗CD3アームであり得る。あるいは、1つの実施形態では本発明の多重特異性抗体のノブは抗標的/抗抗原性アームであり得る。1つの実施形態では本発明の多重特異性抗体のホールは抗CD3アームであり得る。あるいは、1つの実施形態では本発明の多重特異性抗体のホールは抗標的/抗抗原性アームであり得る。多重特異性抗体は、(Fabドメイン交換またはCrossMabフォーマットとしても知られる)免疫グロブリンクロスオーバーテクノロジー(例えば、国際公開第2009/080253号パンフレット、Schaefer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108:11187~11192(2011)を参照されたい)を用いても設計され得る。多重特異性抗体は、抗体Fcヘテロ二量体分子を作製するための工学的静電ステアリング作用(engineering electrostatic steering effect)(国際公開第2009/089004(A1)号パンフレット)、2つ以上の抗体または断片の架橋(例えば、米国特許第4,676,980号明細書、およびBrennan et al., Science, 229: 81(1985)を参照されたい)、二特異性抗体を作製するためのロイシンジッパーの使用(例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547~1553(1992)を参照されたい)、二特異性抗体断片を作製するための「ディアボディ」テクノロジーの使用(例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444~6448(1993)を参照されたい)、および単鎖Fv(sFv)ダイマーの使用(例えばGruber et al., J. Immunol., 152:5368(1994)を参照されたい)、および例えばTutt et al. J. Immunol. 147: 60(1991)に記載されているような三特異性抗体の調製によっても作製され得る。

20

30

40

【0978】

「オクトパス抗体」をはじめとする3つ以上の機能性抗原結合部位を有する改変抗体も本明細書に含まれる(例えば、米国特許出願公開第2006/0025576(A1)号明細書を参照されたい)。

【0979】

本抗体またはそれらの抗体断片にはCD3ならびに別の異なる抗原(例えば、第2生体分子)に結合する抗原結合部位を含む「二重作用性Fab」または「DAF」も含まれる(例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号明細書を参照されたい)。

50

【0980】

7. 抗体変異体

ある特定の実施形態では本発明の抗CD3抗体のアミノ酸配列変異体（例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体）が企図されている。例えば、本抗体の結合親和性および/または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合があり得る。抗体のアミノ酸配列変異体はその抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって調製され得る。そのような修飾には、例えば、その抗体のアミノ酸配列からの欠失、および/またはそのアミノ酸配列への挿入、および/またはそのアミノ酸配列内の残基の置換が含まれる。最終的な構築物が所望の特性、例えば抗原結合性を有することを条件として、その最終的な構築物に到達するためには欠失、挿入、および置換のあらゆる組合せを行うことができる。

10

【0981】

a. 置換変異体、挿入変異体、および欠失変異体

ある特定の実施形態では1つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換突然変異形成のための目的部位にはHVRおよびFRが含まれる。表2において「好ましい置換」という見出しの下に保存的置換が示されている。アミノ酸側鎖クラスに関して下にさらに記載されるように表2において「例となる置換」という見出しの下により大きな変化が提供されている。目的の抗体にアミノ酸置換を導入してよく、それらの産物が所望の活性について、例えば、保持/改善された抗原結合性、減少した免疫原性、または改善されたADCCもしくはCDCについてスクリーニングされる。

20

表 2. 例となるアミノ酸置換および好ましいアミノ酸置換

元の残基	例となる置換	好ましい置換
A l a (A)	V a l、L e u、I l e	V a l
A r g (R)	L y s、G l n、A s n	L y s
A s n (N)	G l n、H i s、A s p、L y s、A r g	G l n
A s p (D)	G l u、A s n	G l u
C y s (C)	S e r、A l a	S e r
G l n (Q)	A s n、G l u	A s n
G l u (E)	A s p、G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n、G l n、L y s、A r g	A r g
I l e (I)	L e u、V a l、M e t、A l a、P h e、ノルロイシン	L e u
L e u (L)	ノルロイシン、I l e、V a l、M e t、A l a、P h e	I l e
L y s (K)	A r g、G l n、A s n	A r g
M e t (M)	L e u、P h e、I l e	L e u
P h e (F)	T r p、L e u、V a l、I l e、A l a、T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l、S e r	S e r
T r p (W)	T y r、P h e	T y r
T y r (Y)	T r p、P h e、T h r、S e r	P h e
V a l (V)	I l e、L e u、M e t、P h e、A l a、ノルロイシン	L e u

10

20

30

40

アミノ酸は側鎖の共通する特性に応じてグループ分けされ得る。

- (1) 疎水性：ノルロイシン、M e t、A l a、V a l、L e u、I l e；
- (2) 中性親水性：C y s、S e r、T h r、A s n、G l n；
- (3) 酸性：A s p、G l u；

50

- (4) 塩基性：H i s、L y s、A r g；
- (5) 鎖の方向に影響する残基：G l y、P r o；
- (6) 芳香族：T r p、T y r、P h e。

【0982】

非保存的置換はこれらのクラスのうちの1つのクラスのメンバーを別のクラスのものに
変更することを必要とする。

【0983】

一種類の置換変異体は親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の1つ以上の超可
変領域残基の置換を伴う。それにより生じる変異体であって、さらなる研究用に選択され
た変異体は、その親抗体と比べてある特定の生物学的特性の改変（例えば、改善）（例え
ば、上昇した親和性、減少した免疫原性）を有し、且つ/またはその親抗体の実質的に保
持されたある特定の生物学的特性を有していることが一般的である。例となる置換変異体
は親和性成熟抗体であり、その抗体は、例えば、本明細書に記載される親和性成熟技術な
どのファージディスプレイベースの親和性成熟技術を用いて簡便に作製され得る。簡単に
説明すると、1つ以上のHVR残基に突然変異を形成し、それらの変異体抗体をファージ
上に提示させ、特定の生物活性（例えば結合親和性）についてスクリーニングする。

10

【0984】

例えば、抗体親和性を改善するためにHVRに改変（例えば、置換）を行ってよい。そ
のような改変をHVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟過程の間に高頻度で突
然変異を起こすコドンによってコードされる残基（例えば、C h o w d h u r y , M e
t h o d s M o l . B i o l . 2 0 7 : 1 7 9 ~ 1 9 6 (2 0 0 8) を参照されたい）および/または抗原と接触する残基に行ってよく、それにより生じる変異体VHまた
はVLが結合親和性について検査される。二次ライブラリーを構築し、その二次ライブラ
リーから再選択することによる親和性成熟が、例えば、M e t h o d s i n M o l e
c u l a r B i o l o g y 1 7 8 : 1 ~ 3 7 (O ' B r i e n ら編、ヒューマンプレ
ス、トトワ、ニュージャージー州、(2001年)) 内のH o o g e n b o o m らの著作
中に記載されている。親和性成熟の幾つかの実施形態では成熟させるために選んだ可変遺
伝子に様々な方法のうちいずれか（例えば、エラープローンPCR、チェーン・シャッ
フリング、またはオリゴヌクレオチド部位特異的突然変異形成）によって多様性を導入す
る。次に二次ライブラリーを作製する。その後、そのライブラリーをスクリーニングして
所望の親和性を有するあらゆる抗体変異体を特定する。多様性を導入する別の方法は幾つ
かのHVR残基（例えば、一度に4~6残基）が無作為化されるHVR指向性アプローチ
を伴う。抗原結合に関わるHVR残基が、例えばアラニンスキャニング突然変異形成また
はアラニンスキャニングモデリングを用いて具体的に特定され得る。CDR-H3とCD
R-L3が特に標的とされることが多い。

20

30

【0985】

ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失が、そのような改変が抗体の抗原に
結合する能力を大幅に低下させない限り、1つ以上のHVR内に生じてよい。例えば、結
合親和性を大幅に低下させることがない保存的改変（例えば、本明細書において規定され
る保存的置換）をHVRに行ってよい。そのような改変は、例えば、HVR内の抗原接触
残基の外側であり得る。上で規定された変異体VH配列および変異体VL配列のある特定
の実施形態では各HVRは改変されていないか、または1つを超えない、2つを超えない
、もしくは3つを超えないアミノ酸置換を含んでいるかのどちらかである。

40

【0986】

突然変異形成の標的とされ得る抗体残基または抗体領域の特定に有用な方法は、C u n
n i n g h a m a n d W e l l s (1 9 8 9) S c i e n c e , 2 4 4 : 1 0 8
1 ~ 1 0 8 5 によって記載された「アラニンスキャニング突然変異形成」と呼ばれる。こ
の方法では標的残基の一残基または一群（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、ヒスチ
ジン、リシン、およびグルタミン酸などの荷電性残基）が特定され、中性アミノ酸または
負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）によって置換されてその抗体の

50

抗原との相互作用が影響を受けるか決定される。それらの最初の置換に機能的感受性を示すアミノ酸の位置に追加の置換を導入してよい。あるいは、または加えて、抗体と抗原の間の接触点を特定するための抗原抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基および隣接する残基を置換の候補として標的とするか、または除外してよい。変異体が所望の特性を有しているか決定するために変異体をスクリーニングしてよい。

【0987】

アミノ酸配列挿入体には長さが1残基から100以上の残基を含むポリペプチドまでわたるアミノ末端融合体および/またはカルボキシル末端融合体、ならびに単数または複数のアミノ酸残基の配列内挿入体が含まれる。末端挿入体の例にはN末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。本抗体分子の他の挿入変異体には酵素（例えば、ADEPT用の酵素）またはその抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドへのその抗体のN末端またはC末端への融合体が含まれる。

【0988】

b. グリコシル化変異体

ある特定の実施形態では本発明の抗CD3抗体（例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体）は、その抗体のグリコシル化の程度を上昇または低下させるように改変され得る。本発明の抗CD3抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は1つ以上のグリコシル化部位が作製または除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって簡便に達成され得る。

【0989】

本抗体がFc領域を含む場合、その領域に結合している炭水化物が改変され得る。哺乳類細胞によって産生される天然抗体は概してFc領域のCH2ドメインのAsn297へのN結合によって結合している分岐型二分岐オリゴ糖を含んでいることが典型的である。例えば、Wright et al., TIBTECH 15:26~32 (1997)を参照されたい。そのオリゴ糖には様々な炭水化物、例えばマンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐型オリゴ糖構造の「幹」にあるGlcNAcに結合しているフコースが含まれ得る。幾つかの実施形態では本発明の抗体中のオリゴ糖の修飾は、ある特定の改善された特性を有する抗体変異体を作製するために行われ得る。

【0990】

1つの実施形態ではFc領域に（直接的または間接的に）結合するフコースを欠いている炭水化物構造体を有する抗CD3抗体変異体が提供される。例えば、そのような抗体中のフコースの量は1%から80%まで、1%から65%まで、5%から65%まで、または20%から40%までの量であり得る。フコースの量は、例えば、国際公開第2008/077546号パンフレットに記載されているようにMALDI-TOFマスペクトロメトリーによって測定されるAsn297に結合している全ての糖構造体（例えば、複雑な混成および高マンノース構造体）の総量と比べてAsn297の位置にある糖鎖内のフコースの平均量を計算することで決定される。Asn297はFc領域内の位置約297（Fc領域残基のEU番号付け）に位置するアスパラギン残基を指すが、しかしながらAsn297は抗体のわずかな配列の変化のために位置297の約±3アミノ酸上流または下流、すなわち、位置294と位置300の間に位置してもよい。そのようなフコシル化変異体は改善されたADCC機能を有し得る。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号明細書（Presta, L.）、米国特許出願公開第2004/0093621号明細書（協和発酵工業株式会社）を参照されたい。「脱フコシル化」抗体変異体または「フコース欠損」抗体変異体に関連する刊行物の例には米国特許出願公開第2003/0157108号明細書、国際公開第2000/61739号パンフレット、国際公開第2001/29246号パンフレット、米国特許出願公開第2003/0115614号明細書、米国特許出願公開第2002/0164328号明細書、米国特許出願公開第2004/0093621号明細書、米国特許出願公開第2004/013214

10

20

30

40

50

0号明細書、米国特許出願公開第2004/0110704号明細書、米国特許出願公開第2004/0110282号明細書、米国特許出願公開第2004/0109865号明細書、国際公開第2003/085119号パンフレット、国際公開第2003/084570号パンフレット、国際公開第2005/035586号パンフレット、国際公開第2005/035778号パンフレット、国際公開第2005/053742号パンフレット、国際公開第2002/031140号パンフレット、Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239~1249(2004)、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614(2004)が含まれる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例にはタンパク質フコシル化に欠損を有するLec13 CHO細胞(Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533~545(1986)、Presta, Lの米国特許出願公開第2003/0157108(A1)号明細書、およびAdamsらの国際公開第2004/056312(A1)号パンフレット、特に実施例11)、および-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子であるFUT8のノックアウトCHO細胞などのノックアウト細胞株(例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614(2004)、Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680~688(2006)、および国際公開第2003/085107号パンフレットを参照されたい)が含まれる。

10

20

【0991】

抗CD3抗体変異体はバイセクト型オリゴ糖をさらに備えており、例えば、それらの変異体では抗体のFc領域に結合している二分岐型オリゴ糖がGlcNAcによってバイセクト化される。そのような抗体変異体はフコシル化の減少および/または改善されたADCC機能を有し得る。そのような抗体変異体の例は、例えば、国際公開第2003/011878号パンフレット(Jean-Mairetら)、米国特許第6,602,684号明細書(Umanaら)、および米国特許出願公開第2005/0123546号明細書(Umanaら)に記載されている。Fc領域に結合しているオリゴ糖の中に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体変異体も提供される。そのような抗体変異体は改善されたADCC機能を有し得る。そのような抗体変異体は、例えば、国際公開第1997/30087号パンフレット(Patelら)、国際公開第1998/58964号パンフレット(Raju, S.)、および国際公開第1999/22764号パンフレット(Raju, S.)に記載されている。

30

【0992】

c. Fc領域変異体

ある特定の実施形態では1つ以上のアミノ酸修飾を本発明の抗CD3抗体(例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはその変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)のFc領域に導入することによってFc領域変異体を作製してよい(例えば、米国特許出願公開第2012/0251531号明細書を参照されたい)。そのFc領域変異体は1か所以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾(例えば、置換)を備えるヒトFc領域配列(例えば、ヒトIgG1 Fc領域、IgG2 Fc領域、IgG3 Fc領域、またはIgG4 Fc領域)を含み得る。

40

【0993】

ある特定の実施形態では本発明は全てのエフェクター機能ではなく幾つかのエフェクター機能を有する抗CD3抗体変異体を企図しており、それによってその抗体変異体は、インビボでの抗体半減期が重要であるがそれでもある特定のエフェクター機能(補体およびADCCなど)が不必要または有害である用途にとって望ましい候補になる。インビトロ細胞傷害アッセイおよび/またはインビボ細胞傷害アッセイを実施してADCC活性および/またはADCC活性の低下/除去を確認することができる。例えば、Fc受容体(FcR)結合アッセイを実施して抗体がFcR結合を欠いている(したがって、ADCC活

50

性を欠いている可能性が高い)がFcRn結合能を保持していることを確認することができる。ADCCを媒介する一次細胞であるNK細胞はFcRIIだけを発現し、一方で単球はFcRI、FcRII、およびFcRIIIを発現する。造血細胞でのFcR発現がRavetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457~492(1991)の464頁の表3に要約されている。目的分子のADCC活性を評価するインビトロアッセイの非限定的な例が米国特許第5,500,362号明細書(例えば、Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059~7063(1986)を参照されたい)、およびHellstrom, I. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499~1502(1985)、米国特許第5,821,337号明細書(Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351~1361(1987)を参照されたい)に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ方法(例えば、フローサイトメトリー用ACTI(商標)非放射性細胞傷害アッセイ(Cell Technology社、マウンテン・ビュー、カリフォルニア州)、およびCytotox96(登録商標)非放射性細胞傷害アッセイ(プロメガ社、マジソン、ウィスコンシン州)を参照されたい)を用いることができる。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞には末梢血単核細胞(PBMC)およびナチュラルキラー(NK)細胞が含まれる。あるいは、または加えて、その目的分子のADCC活性は、例えば、Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652~656(1998)において開示されているモデルのような動物モデルにおいてインビボで評価され得る。C1q結合アッセイを実施して抗体がC1qに結合することができず、したがってCDC活性を欠いていることを確認してもよい。例えば、国際公開第2006/029879号パンフレットおよび国際公開第2005/100402号パンフレットの中のC1qおよびC3c結合性ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するためにCDCアッセイを実施してよい(例えば、Gazzano-Santoro et al. *J. Immunol. Methods* 202:163(1996)、Cragg, M.S. et al. *Blood* 101:1045~1052(2003)、およびCragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood* 103:2738~2743(2004)を参照されたい)。FcRn結合とインビボクリアランス/半減期の決定も当技術分野において知られている方法を用いて実施され得る(例えば、Petkova, S.B. et al. *Int'l. Immunol.* 18(12):1759~1769(2006)を参照されたい)。

10

20

30

【0994】

低下したエフェクター機能を有する抗体にはFc領域の残基238、残基265、残基269、残基270、残基297、残基327および残基329のうちの1つ以上の置換を有する抗体が含まれる(米国特許第6,737,056号明細書および第8,219,149号明細書)。そのようなFc突然変異体には残基265および残基297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc突然変異体(米国特許第7,332,581号明細書および第8,219,149号明細書)をはじめとするアミノ酸位置265、位置269、位置270、位置297および位置327のうちの2つ以上に置換を有するFc突然変異体が含まれる。

40

【0995】

ある特定の実施形態では本抗体内の野生型ヒトFc領域の位置329のプロリンがグリシンまたはアルギニンまたはそのFcのプロリン329とFcγRIIIのトリプトファン残基Trp87およびTrp110との間に形成されるFc/Fc受容体接触面内のプロリン・サンドウィッチを破壊するほど十分に大きいアミノ酸残基で置換される(Sondermann et al.: *Nature* 406, 267~273(2000年7月20日))。ある特定の実施形態では本抗体は少なくとも1つの追加のアミノ酸置換を含む。1つの実施形態ではその追加のアミノ酸置換はS228P、E233P、L

50

234A、L235A、L235E、N297A、N297D、またはP331Sであり、さらに別の実施形態ではその少なくとも1つの追加のアミノ酸置換はヒトIgG1Fc領域のL234AおよびL235AまたはヒトIgG4Fc領域のS228PおよびL235Eであり（例えば、米国特許出願公開第2012/0251531号明細書を参照されたい）、さらに別の実施形態ではその少なくとも1つの追加のアミノ酸置換はヒトIgG1Fc領域のL234AおよびL235AおよびP329Gである。

【0996】

FcRへの結合が改善または減少したある特定の抗体変異体が記載されている（例えば、米国特許第6,737,056号明細書、国際公開第2004/056312号パンフレット、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591~6604(2001)を参照されたい）。

10

【0997】

ある特定の実施形態では抗体変異体はADCCを改善する1つ以上のアミノ酸置換、例えばFc領域の位置298、位置333、および/または位置334（残基のEU番号付け）における置換を有するFc領域を含む。

【0998】

幾つかの実施形態では改変された（すなわち、改善されたか、または低下した）C1q結合および/または補体依存性細胞傷害（CDC）を生じることになる、例えば、米国特許第6,194,551号明細書、国際公開第99/51642号パンフレット、およびIdusogie et al., J. Immunol. 164: 4178~4184(2000)に記載されるような改変をFc領域に行う。

20

【0999】

増加した半減期、および母体IgGの胎児への移行の原因となる（Guyer et al., J. Immunol. 117: 587(1976)およびKim et al., J. Immunol. 24: 249(1994)）新生児Fc受容体（FcRn）への改善された結合を有する抗体が米国特許出願公開第2005/0014934(A1)号明細書（Hintonら）に記載されている。それらの抗体はFc領域のFcRnへの結合を改善する1つ以上の置換を有するそのFc領域の中に含む。そのようなFc変異体にはFc領域残基の1つ以上、すなわち、残基238、残基256、残基265、残基272、残基286、残基303、残基305、残基307、残基311、残基312、残基317、残基340、残基356、残基360、残基362、残基376、残基378、残基380、残基382、残基413、残基424または残基434における置換、例えばFc領域残基434の置換（米国特許第7,371,826号明細書）を有する変異体が含まれる。

30

【1000】

Fc領域変異体の他の例に関してはDuncan & Winter, Nature 322: 738~40(1988)、米国特許第5,648,260号明細書、米国特許第5,624,821号明細書、および国際公開第94/29351号パンフレットも参照されたい。

【1001】

幾つかの態様において本抗CD3抗体（例えば、二特異性抗CD3抗体）はN297G突然変異を含むFc領域を備える。幾つかの実施形態ではN297G突然変異を含むその抗CD3抗体は、次の6つのHVR、すなわち、（a）配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および（f）配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む第1結合ドメインを備える抗CD3アーム、ならびに次の6つのHVR、すなわち、（a）配列番号157のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号158のアミノ酸配列を含むHVR-H2、（c）配列番号159のアミノ酸配列を含むHVR-H3、（d）配列番号160のアミノ酸配列を含むHVR-

40

50

L 1、(e) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む HVR - L 2、および (f) 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む HVR - L 3 を含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD 20 アームを含む。

【1002】

幾つかの実施形態では N 297 G 突然変異を含むその抗 CD 3 抗体は、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD 3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD 20 アームを含む。

【1003】

幾つかの実施形態では N 297 G 突然変異を含むその抗 CD 3 抗体は 1 つ以上の重鎖定常ドメインを含み、それら 1 つ以上の重鎖定常ドメインが第 1 の CH 1 (CH 1₁) ドメイン、第 1 の CH 2 (CH 2₁) ドメイン、第 1 の CH 3 (CH 3₁) ドメイン、第 2 の CH 1 (CH 1₂) ドメイン、第 2 の CH 2 (CH 2₂) ドメイン、および第 2 の CH 3 (CH 3₂) ドメインから選択される。幾つかの例ではそれら 1 つ以上の重鎖定常ドメインのうち少なくとも 1 つが別の重鎖定常ドメインと対になる。幾つかの例では CH 3₁ ドメインと CH 3₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、その CH 3₁ ドメイン中の出っ張りまたは窪みがそれぞれその CH 3₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる。幾つかの例では CH 3₁ ドメインと CH 3₂ ドメインが前記出っ張り
と前記窪みの間の接触面において接触する。幾つかの例では CH 2₁ ドメインと CH 2₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、その CH 2₁ ドメイン中
の出っ張りまたは窪みがそれぞれその CH 2₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる。他の例では CH 2₁ ドメインと CH 2₂ ドメインが前記出っ張り
と前記窪みの間の接触面において接触する。幾つかの例ではその抗 CD 3 抗体は Ig G 1 抗体である。

【1004】

他の実施形態では N 297 G 突然変異を含むその抗 CD 3 抗体は、(a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 1 結合ドメインを備える抗 CD 3 アーム、および (a) 配列番号 266 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 267 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを含む第 2 結合ドメインを備える抗 CD 20 アームを含み、(a) その抗 CD 3 アームが T 366 S 置換突然変異、L 368 A 置換突然変異、Y 407 V 置換突然変異、および N 297 G 置換突然変異を含み、且つ、(b) その抗 CD 20 アームが T 366 W 置換突然変異および N 297 G 置換突然変異を含む。

【1005】

d . システイン改変抗体変異体

ある特定の実施形態では抗体の 1 つ以上の残基がシステイン残基で置換されているシステイン改変抗体、例えば「チオ M A b」を作製することが望ましい場合があり得る。特定の実施形態では本抗体のアクセス可能な部位に置換残基が生じる。それらの残基をシステインで置換することで反応性チオール基がそれによって本抗体のアクセス可能な部位に配置され、本明細書においてさらに説明されるように本抗体を薬品部分またはリンカー・薬品部分などの他の部分に結合して免疫複合体を作製するためにそれらの反応性チオール基が使用され得る。ある特定の実施形態では次の残基、すなわち、軽鎖の V 205 (K a b a t 番号付け)、重鎖の A 118 (E U 番号付け)、および重鎖 F c 領域の S 400 (E U 番号付け)のうちいずれか 1 つ以上がシステインで置換され得る。システイン改変抗体は、例えば、米国特許第 7, 521, 541 号明細書に記載されるように作製され得る。

【1006】

e . 抗体誘導体

ある特定の実施形態では本明細書において提供される本発明の抗 CD 3 抗体 (例えば、CD 3 と第 2 生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明の T D B

10

20

30

40

50

抗体またはその変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)は、当技術分野において知られており、且つ、容易に利用可能である追加の非タンパク質性部分を含むようにさらに改変され得る。本抗体の誘導体化に適切な部分には水溶性重合体が含まれるがこれらに限定されない。水溶性重合体の非限定的な例にはポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコール共重合体、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸共重合体、ポリアミノ酸(ホモ重合体かランダム共重合体のどちらか)、およびデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコール・ホモ重合体、プロリプロピレン(*polypropylene*)オキシド/エチレンオキシド共重合体、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、およびそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは水中でのその安定性のために製造上の利点を有し得る。その重合体はどんな分子量でもよく、分岐していても分岐していなくてもよい。本抗体に結合している重合体の数は様々であってよく、1つより多くの重合体が結合している場合にそれらの重合体は同一の分子または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化に使用される重合体の数および/または種類は、限定されないが、改善されるべきの抗体の特定の特性または機能、その抗体誘導体が特定の条件下で治療に使用されるかどうか等をはじめとする考慮事項に基づいて決定され得る。

【1007】

別の実施形態では抗体および放射線への曝露によって選択的に加熱され得る非タンパク質性部分からなる複合体が提供される。1つの実施形態ではその非タンパク質性部分はカーボンナノチューブである(Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600~11605 (2005))。その放射線はあらゆる波長の放射線がよく、その放射線は、限定されないが、普通の細胞を傷つけることはないが、その抗体と非タンパク質性部分の近位にある細胞を殺滅する温度までその非タンパク質性部分を加熱する波長を含む。

【1008】

B. 組換えの方法および組成物

本発明の抗CD3抗体(例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)は、例えば米国特許第4,816,567号明細書に記載される組換えの方法と組成物を用いて作製され得る。1つの実施形態では本明細書に記載される抗CD3抗体をコードする単離核酸が提供される。そのような核酸は本抗体のVLを構成するアミノ酸配列および/または本抗体のVHを構成するアミノ酸配列(例えば、本抗体の軽鎖および/または重鎖)をコードし得る。さらなる実施形態ではそのような核酸を含む1つ以上のベクター(例えば、発現ベクター)が提供される。さらなる実施形態ではそのような核酸を含む宿主細胞が提供される。1つそのような実施形態では宿主細胞は(1)本抗体のVLを構成するアミノ酸配列および本抗体のVHを構成するアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または(2)本抗体のVLを構成するアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1ベクターと本抗体のVHを構成するアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2ベクターを含む(例えば、(1)または(2)のベクターで形質転換されている)。1つの実施形態ではその宿主細胞は真核細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞またはリンパ系細胞(例えば、Y0細胞、NS0細胞、Sp20細胞)である。1つの実施形態では抗CD3抗体の作製方法であって、上で規定された本抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を本抗体の発現に適切な条件下で培養すること、および所望によりその宿主細胞(または宿主細胞培地)から本抗体を回収することを含む方法が提供される。

【1009】

抗CD3抗体の組換え生産のために、抗体をコードする核酸、例えば上で記載された核酸を単離し、追加のクローニングおよび/または宿主細胞中での発現のために1つ以上の

ベクターに挿入する。そのような核酸は容易に単離され、従来の技法を用いて（例えば、抗体の重鎖と軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することにより）配列解析され得る。

【1010】

抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現に適切な宿主細胞には本明細書に記載される原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、特にグリコシル化とFcエフェクター機能が必要ではないときは細菌内で抗体を作製してよい。細菌内での抗体断片およびポリペプチドの発現について、例えば、米国特許第5,648,237号明細書、第5,789,199号明細書、および第5,840,523号明細書を参照されたい。（大腸菌内での抗体断片の発現について記述しているCharlton著、Methods in Molecular Biology、第248巻（B.K.C. Lo編、ヒューマナ・プレス、トトワ、ニュージャージー州、2003年）、245～254頁も参照されたい。）発現後、可溶性画分中の細菌細胞ペーストから本抗体を単離することができ、さらに精製することができる。

10

【1011】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母のような真核微生物が抗体をコードするベクターにとって適切なクローニング宿主または発現宿主であり、それらの真核微生物にはグリコシル化経路が「ヒト化」されており、結果として部分的または完全にヒト型のグリコシル化パターンを有する抗体を産生する真菌株および酵母株が含まれる。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409～1414 (2004)、およびLi et al., Nat. Biotech. 24:210～215 (2006)を参照されたい。

20

【1012】

グリコシル化抗体の発現に適切な宿主細胞は多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例には植物細胞および昆虫細胞が含まれる。昆虫細胞と併用することができる、特にヨトウガ（*Spodoptera frugiperda*）細胞の形質移入用に併用することができる多数のパキユロウイルス株が特定されている。

【1013】

植物細胞培養物も宿主として利用可能である。例えば、米国特許第5,959,177号明細書、第6,040,498号明細書、第6,420,548号明細書、第7,125,978号明細書、および第6,417,429号明細書（遺伝子導入植物内で抗体を生産するためのPLANTIBODIES（商標）テクノロジーについて記載している）を参照されたい。

30

【1014】

脊椎動物細胞も宿主として使用可能である。例えば、懸濁状態で増殖するように改造されている哺乳類細胞株が有用であり得る。有用な哺乳類宿主細胞株の他の例はSV40によって形質転換されたサル腎臓CV1株（COS-7）、ヒト胚性腎臓株（例えば、Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)に記載される293または293細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（BHK）、マウスセルトリ細胞（例えば、Mather, Biol. Reprod. 23:243～251 (1980)に記載されるTM4細胞）、サル腎臓細胞（CV1）、アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）、ヒト子宮頸癌細胞（HELA）、イヌ腎臓細胞（MDC K）、パツファローラット肝臓細胞（BRL3A）、ヒト肺細胞（W138）、ヒト肝臓細胞（HepG2）、マウス乳腺腫瘍（MMT060562）、例えばMather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44～68 (1982)に記載されるTRI細胞、MRC5細胞、およびFS4細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株にはDHFR⁻CHO細胞（Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)）をはじめとするチャニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、ならびにY0、NS0およびSp2/0などの骨髓腫細胞株が含まれる。抗体生産に適切なある特定の哺乳類宿主細胞

40

50

株に関する総説について、例えば、Yazaki and Wu、Methods in Molecular Biology、第248巻(B. K. C. Lo編、ヒューマナ・プレス、トトワ、ニュージャージー州)、255~268頁(2003年)を参照されたい。

【1015】

C. アッセイ

本明細書において提供される本発明の抗CD3抗体(例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)は当技術分野において知られている様々なアッセイによって特定され、それらの物理的特性/化学的特性および/または生物活性についてスクリーニングされ、またはそれらについて特性分析され得る。

10

【1016】

1. 結合アッセイおよび他のアッセイ

1つの態様において本発明の抗CD3抗体は例えばELISA、ウエスタンブロット等のような公知の方法によってその抗原結合活性について検査される。

【1017】

別の態様においてCD3への結合について本発明の抗CD3抗体と競合する抗体を特定するために競合アッセイが用いられ得る。

【1018】

例となる競合アッセイではCD3に結合する第1標識抗体およびCD3への結合についてその第1抗体と競合する能力について検査されている第2非標識抗体を含む溶液中で固定化CD3がインキュベートされる。その第2抗体はハイブリドーマ上清中に存在し得る。対照として、その第1標識抗体を含むがその第2非標識抗体を含まない溶液中で固定化CD3がインキュベートされる。その第1抗体のCD3への結合にとって許容的な条件下でインキュベートした後に過剰な未結合抗体を除去し、固定化CD3と結合した標識の量を測定する。固定化CD3と結合した標識の量が対照試料と比べて検査試料で大幅に減少している場合、そのことはその第2抗体がCD3への結合についてその第1抗体と競合していることを表している。例えば、Harlow and Lane(1988年) Antibodies: A Laboratory Manual. 第14章(コールドスプリングハーバー・ラボラトリー、コールドスプリングハーバー、ニューヨーク州)を参照されたい。

20

30

【1019】

1つの態様において生物活性を有する本発明の抗CD3抗体を特定するためのアッセイが提供される。生物活性には、例えば、インビボ、インビトロ、またはエクスピボのいずれかでのCD3(例えば、T細胞表面上のCD3)またはそのペプチド断片への結合が含まれ得る。本発明の多重特異性(例えば、二特異性)抗CD3抗体(例えば、1つの抗CD3アームと第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原を認識する1つのアームを有するTDB抗体)の場合では、生物活性には、例えば、エフェクター細胞の活性化(例えば、T細胞(例えば、CD8+および/またはCD4+T細胞)の活性化)、エフェクター細胞集団の増殖(すなわち、T細胞数の増加)、標的細胞集団の減少(すなわち、細胞表面に第2生体分子を発現する細胞の集団の減少)、および/または標的細胞の殺傷も含まれ得る。インビボおよび/またはインビトロでそのような生物活性を有する抗体が提供される。ある特定の実施形態では本発明の抗体は、本明細書中の下記の実施例において詳細に説明されるようにそのような生物活性について検査される。

40

【1020】

幾つかの実施形態では前記活性はB細胞殺傷および/または細胞傷害性T細胞の活性化を支援する能力を含む。ある特定の実施形態では本発明の抗B細胞標的化抗CD3抗体(抗CD20 TDBなど)は、本明細書、特に実施例に記載される方法のいずれかによってそのようなB細胞殺傷および/またはT細胞生物活性の細胞傷害作用の活性化について検査される。これらの活性アッセイのうちのいずれかの幾つかの実施形態ではフィコール

50

分離によって健康なドナーの全血からPBM Cが単離され得る。特に、ヒト血液をヘパリン添加注射器に採取してよく、LeucosepとFicol1 Paque Plusを使用してPBM Cが単離される。必要な場合は製造業者の指示に従ってMilteny iキットを使用してCD4 + T細胞とCD8 + T細胞を分離してよい。

【1021】

さらに、10% FBSを含有し、GlutaMax、ペニシリンとストレプトマイシンを添加されたRPMI培地で細胞を洗浄し、約20万個の懸濁細胞を96ウェルU底プレートに添加してよい。加湿標準細胞培養恒温器内で細胞を10% FBS添加RPMI 1640中に37℃で培養してよい。BJAB細胞殺傷アッセイのため、様々な濃度のTDB抗体が存在する中で20,000個のBJAB細胞をヒトPBM Cまたは精製T細胞のどちらかのようなエフェクター細胞と表示されているアッセイ当たりの比率で24時間にわたってインキュベートしてよい。内在性B細胞殺傷アッセイのため、200,000個のヒトPBM Cを様々な濃度のTDB抗体と24時間にわたってインキュベートしてよい。

10

【1022】

培養後、細胞をFACS緩衝液(PBS中の0.5% BSA、0.05% アジ化ナトリウム)で洗浄してよい。その後、細胞をFACS緩衝液中で染色し、FACS緩衝液で洗浄し、1µg/mlのヨウ化プロピジウムを含む100µlのFACS緩衝液中に懸濁してよい。データはFACSCaliburフローサイトメーター上で収集され、FlowJoを使用して分析され得る。生存B細胞をFACSによりPI-CD19 + B細胞またはPI-CD20 + B細胞としてゲートアウトすることができ、内部計数対照として反応混合物に添加したFITCビーズを用いて絶対細胞数を得ることができる。細胞殺傷のパーセント(%)は非TDB処理対照に基づいて計算され得る。活性化T細胞は抗CD69-FITCおよび抗CD25-PEを使用してCD69およびCD25の表面発現によって検出され得る。

20

【1023】

D. 免疫複合体

本発明は、化学療法剤または化学療法薬、増殖抑制剤、毒素(例えば、タンパク質毒素、細菌起源、真菌起源、植物起源、または動物起源の酵素活性型毒素、またはそれらの断片)、または放射性同位体などの1つ以上の細胞傷害剤に結合した本明細書における抗CD3抗体を含む免疫複合体も提供する。

30

【1024】

1つの実施形態では免疫複合体は1つ以上の薬品に抗体が結合している抗体薬物複合体(ADC)であり、それらの薬品にはメイタンシノイド(米国特許第5,208,020号明細書、第5,416,064号明細書および欧州特許第0425235(B1)号明細書を参照されたい)、モノメチルオーリスタチン薬品部分DEおよびDF(MMAEおよびMMAF)などのオーリスタチン(米国特許第5,635,483号明細書および第5,780,588号明細書、および第7,498,298号明細書を参照されたい)、ドラスタチン、カリチアマイシンまたはその誘導体(米国特許第5,712,374号明細書、第5,714,586号明細書、第5,739,116号明細書、第5,767,285号明細書、第5,770,701号明細書、第5,770,710号明細書、第5,773,001号明細書、および第5,877,296号明細書、Hinman et al., Cancer Res. 53:3336~3342(1993)、およびLode et al., Cancer Res. 58:2925~2928(1998)を参照されたい)、ダウノマイシンまたはドキシソルピシンなどのアントラサイクリン(Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477~523(2006)、Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358~362(2006)、Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717~721(2005)、Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829~834(2000)、Dubowchik et al., B

40

50

io org. & Med. Chem. Letters 12:1529~1532 (2002)、King et al., J. Med. Chem. 45:4336~4343 (2002)、および米国特許第6,630,579号明細書を参照されたい)、メトトレキサート、ビンデシン;ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、およびオルタタキセルなどのタキサン;トリコテセン、およびCC1065が含まれるがこれらに限定されない。

【1025】

別の実施形態では免疫複合体は酵素活性型毒素またはその断片に結合した本明細書に記載される抗CD3抗体を含み、その酵素活性型毒素またはその断片にはジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合性活性断片、エクソトキシンA鎖(緑膿菌由来)、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、サルシン、シナアブラギリタンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ(Phytolacca americana)タンパク質(PAPI、PAPII、およびPAP-S)、ツルレイシ阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ(Sapaonarria officinalis)阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン(mitogellin)、レストリクトシン、フェノマイシン(phenomycin)、エノマイシン(enomycin)、およびトリコテセン類が含まれるがこれらに限定されない。

10

【1026】

別の実施形態では免疫複合体は放射性複合体を形成するために放射性原子に結合した本明細書に記載される抗CD3抗体を含む。様々な放射性同位体が放射性複合体の作製に利用可能である。例には At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} およびLuの放射性同位体が含まれる。その放射性複合体が検出に使用されるとき、その放射性複合体はシンチグラフ検査用の放射性原子、例えばTc99mまたはI123、または核磁気共鳴(NMR)画像法(磁気共鳴画像法、MRIとしても知られる)用のスピラベル、例えば再びヨウ素-123、ヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガンまたは鉄を含み得る。

20

【1027】

抗体と細胞傷害剤からなる複合体は、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、イミノチオラン(IT)、イミドエステルの二官能性誘導体(アジプイミド酸ジメチルHClなど)、活性エステル(スベリン酸ジスクシンイミジルなど)、アルデヒド類(グルタルアルデヒドなど)、ビスアジド化合物(ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミンなど)、ビスジアゾニウム誘導体(ビス(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミンなど)、ジイソシアネート類(トルエン2,6-ジイソシアネート)、およびビス活性フッ素化合物(1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼンなど)のような様々な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製され得る。例えば、リシン免疫毒素はVittetta et al., Science 238:1098(1987)に記載されているように調製され得る。炭素-14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は本抗体への放射性ヌクレオチドの複合体化のための例となるキレート剤である。国際公開第94/11026号パンフレットを参照されたい。そのリンカーは細胞内での細胞傷害薬品の解放を促進する「切断可能リンカー」であり得る。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカーまたはジスルフィド含有リンカー(Chari et al., Cancer Res. 52:127~131(1992)、米国特許第5,208,020号明細書)を使用してよい。

30

40

【1028】

本明細書における免疫複合体またはADCは、限定されないが、(例えば、米国イリノイ州ロックフォードのピアース・バイオテクノロジー社から)市販されているBMPS、

50

EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、S I A B、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スルホ-GMBS、スルホ-KMUS、スルホ-MBS、スルホ-S I A B、スルホ-SMCC、およびスルホ-SMPB、およびSVSB（スクシンイミジル-（4-ビニルスルホン）ベンゾエート）をはじめとする架橋試薬を使用して調製されるそのような複合体を明らかに企図しているが、それらに限定されない。

【1029】

E. 診断と検出のための方法および組成物

ある特定の実施形態では本発明の抗CD3抗体（例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体）のいずれも生体試料中のCD3の存在の検出に有用である。「検出すること（detecting）」という用語は本明細書において使用される場合に定量的検出または定性的検出を包含する。ある特定の実施形態では生体試料は細胞または組織を含む。

10

【1030】

1つの実施形態では診断方法または検出方法に使用される抗CD3抗体が提供される。さらなる態様において生体試料中のCD3の存在を検出する方法が提供される。ある特定の実施形態ではその方法は本明細書に記載される抗CD3抗体のCD3への結合にとって許容的な条件下でその生体試料をその抗CD3抗体と接触させること、およびその抗CD3抗体とCD3の間で複合体が形成されているか検出することを含む。そのような方法はインビトロ方法またはインビボ方法であり得る。

20

【1031】

ある特定の実施形態では標識抗CD3抗体が提供される。標識には直接的に検出される標識または部分（蛍光標識、発色標識、高電子密度標識、化学発光標識、および放射性標識など）、ならびに間接的に検出される、例えば、酵素反応または分子相互作用を介して検出される酵素またはリガンドなどの部分が含まれるがこれらに限定されない。例となる標識には放射性同位体³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H、および¹³¹I、レアアースキレート剤またはフルオレセインおよびその誘導体などのフルオロフォア、ローダミンおよびその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルセリフェラーゼ（luciferase）、例えばホタルルシフェラーゼおよび細菌性ルシフェラーゼ（米国特許第4,737,456号明細書）、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフタラジンジオン類、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、グルコサミラーゼ、リゾチーム、サッカリドオキシダーゼ、例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、およびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、HRPなどの色素前駆体を酸化するために過酸化水素を使用する酵素と共役するウリカーゼおよびキサンチンオキシダーゼなどのヘテロ環オキシダーゼ、ラクトペルオキシダーゼ、またはミクロペルオキシダーゼ、ピオチン/アビジン、スピン標識、バクテリオファージ標識、安定性フリーラジカルなどが含まれるがこれらに限定されない。

30

【1032】

F. 医薬製剤

本発明の抗CD3抗体（例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはその変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体）の医薬製剤は所望の程度の純度を有するそのような抗体を1種類以上の選択的な薬学的に許容可能な担体（Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A. 編（1980年））と混合することにより凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製される。薬学的に許容可能な担体は採用される投薬量および濃度では受容者にとって概ね無毒であり、それらにはリン酸、クエン酸および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンをはじめとする抗酸化剤；保存剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノールアルコール、ブチルアルコール、

40

50

またはベンジルアルコール、メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、および m-クレゾールなど)；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性重合体；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、またはデキストリンをはじめとする単糖類、二糖類、および他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成性対イオン；金属複合体(例えばZnタンパク質複合体)、および/またはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン性界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。本明細書における例となる薬学的に許容可能な担体には可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質(sHASEGP)のような間質薬物分散剤、例えばrHuPH20(HYLENEX(登録商標)、バクスター・インターナショナル社)などのヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質がさらに含まれる。rHuPH20をはじめとするある特定の例となるsHASEGPと使用方法が米国特許出願公開第2005/0260186号明細書および第2006/0104968号明細書に記載されている。1つの態様においてsHASEGPはコンドロイチナーゼなどの1種類以上の追加のグリコサミノグリカナーゼと組み合わせられる。

10

【1033】

例となる凍結乾燥抗体製剤が米国特許第6,267,958号明細書に記載されている。水性抗体製剤には米国特許第6,171,586号明細書および国際公開第2006/044908号パンフレットに記載されている製剤が含まれ、後者の製剤は酢酸ヒスチジン緩衝液を含む。

20

【1034】

本明細書における製剤には治療されている特定の適応症に必要なものとして1種類より多くの有効成分が含まれてもよく、好ましくは相互に悪影響を与えない相補的活性を有する1種類よりも多くの有効成分が含まれてもよい。例えば、追加治療薬(例えば化学療法剤、細胞傷害剤、増殖阻害剤、および/または抗ホルモン剤、例えば本明細書中上で列挙された薬剤)をさらに提供することが望ましい場合があり得る。そのような有効成分は意図した目的にとって効果的な量で組み合わせられて適切に存在する。

30

【1035】

有効成分は、例えばそれぞれコアセルベーション技術または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えばヒドロキシメチルセルロースマイクロカプセルまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ(メチルメタクリレート)マイクロカプセル中に、コロイド状薬品送達系(例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノパーティクル、およびナノカプセル)中に、またはマクロエマルジョン中に封入され得る。そのような技術はRemington's Pharmaceutical Sciences第16版、Osol, A.編(1980年)に開示されている。

【1036】

持続放出性調製物を調製してよい。持続放出性調製物の適切な例には本抗体を含有する固形疎水性重合体の半透過性マトリックスが含まれ、それらのマトリックスは成形物品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。

40

【1037】

インビボ投与に使用される製剤は一般に無菌性である。無菌性は、例えば、無菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成され得る。

【1038】

G. 治療の方法および組成物

本発明の抗CD3抗体(例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはそれらの変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)のいずれも治療方法に使用され得る。

50

【1039】

1つの態様において薬品として使用される抗CD3抗体が提供される。さらなる態様において細胞増殖性疾患（例えば、癌）または自己免疫疾患（例えば、関節炎）の治療またはその進行の遅延化に使用される抗CD3抗体が提供される。ある特定の実施形態では治療方法に使用される抗CD3抗体が提供される。ある特定の実施形態では本発明は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体を治療する方法に使用される抗CD3抗体であって、その個体にその抗CD3抗体の有効量を投与することを含む前記方法に使用される抗CD3抗体を提供する。1つのそのような実施形態ではその方法は少なくとも1種類の追加治療薬、例えば下に記載されるような追加治療薬の有効量をその個体に投与することをさらに含む。さらなる実施形態では本発明は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体における免疫機能の強化に使用される抗CD3抗体を提供する。ある特定の実施形態では本発明は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体において免疫機能を強化する方法に使用される抗CD3抗体であって、エフェクター細胞（例えば、T細胞、例えばCD8+T細胞および/またはCD4+T細胞）を活性化し、エフェクター細胞集団を増殖させる（増加させる）、標的細胞（例えば、本発明の二特異性TDB抗体などの本発明の抗CD3抗体によって認識される第2生体分子を発現する細胞）集団を減少させる、および/または標的細胞（例えば、標的腫瘍細胞）を殺滅するためにその個体にその抗CD3抗体の実兵力を投与することを含む方法に使用されるその抗CD3抗体を提供する。上記実施形態のいずれかに従う「個体」はヒトであり得る。

10

【1040】

さらなる態様において本発明は薬品の製造または調製における抗CD3抗体の使用法を提供する。1つの実施形態ではその薬品は細胞増殖性疾患（例えば、癌）または自己免疫疾患（例えば、関節炎）の治療用の薬品である。さらなる実施形態ではその薬品は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療する方法であって、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体にその薬品の有効量を投与することを含む方法において使用される薬品である。1つのそのような実施形態ではその方法は少なくとも1種類の追加治療薬、例えば下に記載されるような追加治療薬の有効量をその個体に投与することをさらに含む。さらなる実施形態ではその薬品はその個体におけるエフェクター細胞（例えば、T細胞、例えばCD8+T細胞および/またはCD4+T細胞）の活性化、エフェクター細胞集団の増殖（増加）、標的細胞（例えば、本発明の二特異性TDB抗体などの本発明の抗CD3抗体によって認識される第2生体分子を発現する細胞）集団の減少、および/または標的細胞（例えば、標的腫瘍細胞）の殺滅のための薬品である。さらなる実施形態ではその薬品は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体において免疫機能を強化する方法であって、エフェクター細胞（例えば、T細胞、例えばCD8+T細胞および/またはCD4+T細胞）を活性化し、エフェクター細胞集団を増殖させる（増加させる）、標的細胞（例えば、本発明の二特異性TDB抗体などの本発明の抗CD3抗体によって認識される第2生体分子を発現する細胞）集団を減少させる、および/または標的細胞（例えば、標的腫瘍細胞）を殺滅するためにその個体にその薬品の有効量を投与することを含む方法に使用される薬品である。上記実施形態のいずれかに従う「個体」はヒトであり得る。

20

30

【1041】

さらなる態様において本発明は細胞増殖性疾患（例えば、癌）または自己免疫疾患（例えば、関節炎）を治療するための方法を提供する。1つの実施形態ではその方法はそのような細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体に抗CD3抗体の有効量を投与することを含む。1つのそのような実施形態ではその方法は少なくとも1種類の追加治療薬、例えば下に記載されるような追加治療薬の有効量をその個体に投与することをさらに含む。上記実施形態のいずれかに従う「個体」はヒトであり得る。

40

【1042】

さらなる態様において本発明は、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体において細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を有する個体において免疫機能を強化するための方法を提供する。1つの実施形態ではその方法はエフェクター細胞（例えば、T細胞、例

50

例えばCD8 + T細胞および/またはCD4 + T細胞)を活性化する、エフェクター細胞集団を増殖させる(増加させる)、標的細胞(例えば、本発明の二特異性TDB抗体などの本発明の抗CD3抗体によって認識される第2生体分子を発現する細胞)集団を減少させる、および/または標的細胞(例えば、標的腫瘍細胞)を殺滅するためにその個体に抗CD3抗体の有効量を投与することを含む。1つの実施形態では「個体」はヒトである。

【1043】

さらなる態様において本発明は本発明の二特異性TDB抗体などの本発明の抗CD3抗体、例えば抗CD3アームと抗CD20アームを有するCD20-TDBなどの抗B細胞標的化TDBの有効量を投与することによってB細胞癌などの血液癌(例えば、成熟B細胞リンパ腫)を治療するための方法を提供する。その実施形態のさらなる態様においてその成熟B細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫(NHL)である。その実施形態のさらなる態様においてそのNHLは胚中心B細胞様(GCB)DLBCL、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、パーキットリンパ腫(BL)、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、重鎖病、 μ 重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫)、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔(胸腺)原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型を含む群から選択される。本発明の好ましい実施形態ではその方法は、胚中心B細胞様(GCB)DLBCL、活性化B細胞様(ABC)DLBCL、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、またはパーキットリンパ腫(BL)を含む癌を治療することを含む。

【1044】

1つの実施形態では、その方法はそのような血液癌(例えば、B細胞癌、例えばB細胞リンパ腫)を有する個体に本発明の抗CD3抗体、例えば抗CD20標的アームと抗CD3標的アームを含むCD20-TDBなどの二特異性TDB抗体の有効量を投与することを含む。他の実施形態ではCD20-TDBは1種類以上の追加治療薬と共投与される。1つの実施形態ではその治療薬はCD20を標的とする抗体である。1つの実施形態ではCD20-TDBは、キメラモノクローナルCD20抗体であるリツキシマブ(リツキサ(登録商標))またはモノクローナルCD20抗体であるオビヌツズマブ(Gazyva(登録商標))から選択される1種類以上のCD20を標的とする抗体と共投与される。1つの実施形態ではCD20-TDBはリツキシマブと共投与される。1つの実施形態ではCD20-TDBはオビヌツズマブと共投与される。1つの実施形態ではCD20-TDBはオビヌツズマブおよびリツキシマブと共投与される。

【1045】

1つのさらなる実施形態では本発明の抗CD3抗体(例えば、前記CD20-TDB)

はCD20モノクローナル抗体と共に、またはCD20モノクローナル抗体を伴わずに、追加の化学療法剤および/または抗体薬物複合体(ADC)と共に投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニソロン(CHOP)から選択される1種類以上の追加の化学療法剤と共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはADCと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはビンクリスチンがADCによって置き換えられているCHOPと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBは抗CD79b抗体薬物複合体(米国特許第8,088,378号明細書および/または米国特許出願公開第2014/0030280号明細書のいずれか一方に記載されている抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAEまたは抗CD79b抗体薬物複合体、またはボラツズマブベドチンなど)、抗CD19抗体薬物複合体、抗CD22抗体薬物複合体、抗CD45抗体薬物複合体、および抗CD32薬物複合体から選択されるADCと共投与される。

【1046】

1つの他の実施形態ではその治療薬は生物学的修飾物質である。1つの実施形態ではCD20 TDBは、BCL-2阻害剤(GDC-0199/ABT-199など)、レナリドミド(レブラミド(登録商標))、PI3K-阻害剤(イデラリシブ(Zydelig(登録商標))など)、PD-1軸結合性アンタゴニスト;活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40を対象とするアゴニスト、CD226を対象とするアゴニスト、CD28を対象とするアゴニスト、OX40を対象とするアゴニスト(例えばAgonOX)、GITRを対象とするアゴニスト、CD137(TNFRSF9、4-1BB、またはILAとしても知られる)を対象とするアゴニスト、CD27を対象とするアゴニスト(例えばCDX-1127)、HVEMを対象とするアゴニスト、またはCD127を対象とするアゴニスト;阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4(CD152としても知られる)を対象とするアンタゴニスト、PD-1を対象とするアンタゴニスト、TIM-3を対象とするアンタゴニスト、BTLAを対象とするアンタゴニスト、VISTAを対象とするアンタゴニスト、LAG-3を対象とするアンタゴニスト、B7-H3を対象とするアンタゴニスト、B7-H4を対象とするアンタゴニスト、IDOを対象とするアンタゴニスト(例えば1-メチル-D-トリプトファン(1-D-MTとしても知られる))、TIGITを対象とするアンタゴニスト、MICA/Bを対象とするアンタゴニスト、GITRを対象とするアンタゴニスト(例えばTRX518)、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト;イピリムマブ(MDX-010、MDX-101、またはヤーボイ(登録商標))としても知られる)、トレメリムマブ(チシリムマブまたはCP-675,206としても知られる)、ウレルマブ(BMS-663513としても知られる)、MGA271;TGF β を対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ(metelimumab)(CAT-192としても知られる)、フレソリムマブ(GC1008としても知られる)、LY2157299k;およびキメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞(例えば、細胞傷害性T細胞またはCTL)の養子移入、例えば、優性阻害性TGF β 受容体、例えば優性阻害性TGF β タイプII受容体を備えるT細胞の養子移入から選択される1つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

【1047】

1つの実施形態ではCD20 TDBはリツキシマブおよび1種類以上の化学療法剤と共投与される。1つのそのような実施形態ではCD20 TDBはリツキシマブおよびCHOPと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはリツキシマブおよびADCと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはリツキシマブ、およびビンクリスチンがADCによって置き換えられているCHOPと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBは抗CD79b抗体薬物複合体(米国特許第8,088,378号明細書および/または米国特許出願公開第2014/0030280号明細書のいずれか一方に記載されている抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAEまたは抗CD79b抗体薬物複合体、またはボラツズマブベドチンなど)、抗CD19抗体薬物複合体、抗C

10

20

30

40

50

D 2 2 抗体薬物複合体、抗CD45抗体薬物複合体、および抗CD32薬物複合体から選択されるADCと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBは、リツキシマブ、ならびにBCL-2阻害剤(GDC-0199/ABT-199など)、レナリドミド(レブラミド(登録商標))、PI3K-阻害剤(イデラリシブ(Zydelig(登録商標))など)、PD-1軸結合性アンタゴニスト;活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40を対象とするアゴニスト、CD226を対象とするアゴニスト、CD28を対象とするアゴニスト、OX40を対象とするアゴニスト(例えばAgonOX)、GITRを対象とするアゴニスト、CD137(TNFRSF9、4-1BB、またはILAとしても知られる)を対象とするアゴニスト、CD27を対象とするアゴニスト(例えばCDX-1127)、HVEMを対象とするアゴニスト、またはCD127を対象とするアゴニスト;阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4(CD152としても知られる)を対象とするアンタゴニスト、PD-1を対象とするアンタゴニスト、TIM-3を対象とするアンタゴニスト、BTLAを対象とするアンタゴニスト、VISTAを対象とするアンタゴニスト、LAG-3を対象とするアンタゴニスト、B7-H3を対象とするアンタゴニスト、B7-H4を対象とするアンタゴニスト、IDOを対象とするアンタゴニスト(例えば1-メチル-D-トリプトファン(1-D-MTとしても知られる))、TIGITを対象とするアンタゴニスト、MICA/Bを対象とするアンタゴニスト、GITRを対象とするアンタゴニスト(例えばTRX518)、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト;イピリムマブ(MDX-010、MDX-101、またはヤーポイ(登録商標))としても知られる)、トレメリムマブ(チシリムマブまたはCP-675,206としても知られる)、ウレルマブ(BMS-663513としても知られる)、MGA271;TGFを対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ(metelimumab)(CAT-192としても知られる)、フレソリムマブ(GC1008としても知られる)、LY2157299k;およびキメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞(例えば、細胞傷害性T細胞またはCTL)の養子移入、例えば、優性阻害性TGF受容体、例えば優性阻害性TGFタイプII受容体を備えるT細胞の養子移入から選択される1つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

10

20

【1048】

1つの実施形態ではCD20 TDBは、リツキシマブ、1種類以上の化学療法剤、ならびにBCL-2阻害剤(GDC-0199/ABT-199など)、レナリドミド(レブラミド(登録商標))、PI3K-阻害剤(イデラリシブ(Zydelig(登録商標))など)、PD-1軸結合性アンタゴニスト;活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40を対象とするアゴニスト、CD226を対象とするアゴニスト、CD28を対象とするアゴニスト、OX40を対象とするアゴニスト(例えばAgonOX)、GITRを対象とするアゴニスト、CD137(TNFRSF9、4-1BB、またはILAとしても知られる)を対象とするアゴニスト、CD27を対象とするアゴニスト(例えばCDX-1127)、HVEMを対象とするアゴニスト、またはCD127を対象とするアゴニスト;阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4(CD152としても知られる)を対象とするアンタゴニスト、PD-1を対象とするアンタゴニスト、TIM-3を対象とするアンタゴニスト、BTLAを対象とするアンタゴニスト、VISTAを対象とするアンタゴニスト、LAG-3を対象とするアンタゴニスト、B7-H3を対象とするアンタゴニスト、B7-H4を対象とするアンタゴニスト、IDOを対象とするアンタゴニスト(例えば1-メチル-D-トリプトファン(1-D-MTとしても知られる))、TIGITを対象とするアンタゴニスト、MICA/Bを対象とするアンタゴニスト、GITRを対象とするアンタゴニスト(例えばTRX518)、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト;イピリムマブ(MDX-010、MDX-101、またはヤーポイ(登録商標))としても知られる)、トレメリムマブ(チシリムマブまたはCP-675,206としても知られる)、ウレルマブ(BMS-663513としても知られる

30

40

50

)、MGA271；TGF を対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ (metelimumab) (CAT-192としても知られる)、フレソリムマブ (GC1008としても知られる)、LY2157299k；およびキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞 (例えば、細胞傷害性T細胞またはCTL) の養子移入、例えば、優性阻害性TGF 受容体、例えば優性阻害性TGF タイプII受容体を備えるT細胞の養子移入から選択される1つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

【1049】

1つの実施形態ではCD20 TDBは、リツキシマブ、ADC、ならびにBCL-2阻害剤 (GDC-0199 / ABT-199など)、レナリドミド (レブラミド (登録商標))、PI3K- 阻害剤 (イデラリシブ (Zydelig (登録商標)) など)、PD-1軸結合性アンタゴニスト；活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40を対象とするアゴニスト、CD226を対象とするアゴニスト、CD28を対象とするアゴニスト、OX40を対象とするアゴニスト (例えばAgonOX)、GITRを対象とするアゴニスト、CD137 (TNFRSF9、4-1BB、またはILAとしても知られる) を対象とするアゴニスト、CD27を対象とするアゴニスト (例えばCDX-1127)、HVEMを対象とするアゴニスト、またはCD127を対象とするアゴニスト；阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4 (CD152としても知られる) を対象とするアンタゴニスト、PD-1を対象とするアンタゴニスト、TIM-3を対象とするアンタゴニスト、BTLAを対象とするアンタゴニスト、VISTAを対象とするアンタゴニスト、LAG-3を対象とするアンタゴニスト、B7-H3を対象とするアンタゴニスト、B7-H4を対象とするアンタゴニスト、IDOを対象とするアンタゴニスト (例えば1-メチル-D-トリプトファン (1-D-MTとしても知られる))、TIGITを対象とするアンタゴニスト、MICA/Bを対象とするアンタゴニスト、GITRを対象とするアンタゴニスト (例えばTRX518)、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト；イピリムマブ (MDX-010、MDX-101、またはヤーボイ (登録商標)) としても知られる)、トレメリムマブ (チシリムマブまたはCP-675, 206としても知られる)、ウレルマブ (BMS-663513としても知られる)、MGA271；TGF を対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ (metelimumab) (CAT-192としても知られる)、フレソリムマブ (GC1008としても知られる)、LY2157299k；およびキメラ抗原受容体 (CAR) を発現するT細胞 (例えば、細胞傷害性T細胞またはCTL) の養子移入、例えば、優性阻害性TGF 受容体、例えば優性阻害性TGF タイプII受容体を備えるT細胞の養子移入から選択される1つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

【1050】

1つの実施形態ではCD20 TDBはオビヌツズマブおよび1種類以上の化学療法剤と共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはオビヌツズマブおよびCHOPと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはオビヌツズマブおよびADCと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBはオビヌツズマブ、およびピンクリスチンがADCによって置き換えられているCHOPと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBは抗CD79b抗体薬物複合体 (米国特許第8, 088, 378号明細書および/または米国特許出願公開第2014/0030280号明細書のいずれか一方に記載されている抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAEまたは抗CD79b抗体薬物複合体、またはポラツズマブベドチンなど)、抗CD19抗体薬物複合体、抗CD22抗体薬物複合体、抗CD45抗体薬物複合体、および抗CD32薬物複合体から選択されるADCと共投与される。1つの実施形態ではCD20 TDBは、オビヌツズマブ、ならびにBCL-2阻害剤 (GDC-0199 / ABT-199など)、レナリドミド (レブラミド (登録商標))、PI3K- 阻害剤 (イデラリシブ (Zydelig (登録商標)) など)、PD-1軸結合性アンタゴニスト；活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40を対象とするアゴニスト、CD2

10

20

30

40

50

26 を対象とするアゴニスト、CD28 を対象とするアゴニスト、OX40 を対象とするアゴニスト（例えば AgonOX）、GITR を対象とするアゴニスト、CD137（TNFRSF9、4-1BB、または ILA としても知られる）を対象とするアゴニスト、CD27 を対象とするアゴニスト（例えば CDX-1127）、HVEM を対象とするアゴニスト、または CD127 を対象とするアゴニスト；阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4（CD152 としても知られる）を対象とするアンタゴニスト、PD-1 を対象とするアンタゴニスト、TIM-3 を対象とするアンタゴニスト、BTLA を対象とするアンタゴニスト、VISTA を対象とするアンタゴニスト、LAG-3 を対象とするアンタゴニスト、B7-H3 を対象とするアンタゴニスト、B7-H4 を対象とするアンタゴニスト、IDO を対象とするアンタゴニスト（例えば 1-メチル-D-トリプトファン（1-D-MT としても知られる））、TIGIT を対象とするアンタゴニスト、MICA/B を対象とするアンタゴニスト、GITR を対象とするアンタゴニスト（例えば TRX518）、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト；イピリムマブ（MDX-010、MDX-101、またはヤーポイ（登録商標）としても知られる）、トレメリムマブ（チシリムマブまたは CP-675,206 としても知られる）、ウレルマブ（BMS-663513 としても知られる）、MGA271；TGF を対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ（metelimumab）（CAT-192 としても知られる）、フレソリムマブ（GC1008 としても知られる）、LY2157299k；およびキメラ抗原受容体（CAR）を発現する T 細胞（例えば、細胞傷害性 T 細胞または CTL）の養子移入、例えば、優性阻害性 TGF 受容体、例えば優性阻害性 TGF タイプ II 受容体を備える T 細胞の養子移入から選択される 1 つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

10

20

【1051】

1 つの実施形態では CD20 TDB は、オビヌツズマブ、ADC、ならびに BCL-2 阻害剤（GDC-0199 / ABT-199 など）、レナリドミド（レブラミド（登録商標））、PI3K-阻害剤（イデラリシブ（Zydelig（登録商標））など）、PD-1 軸結合性アンタゴニスト；活性化補助刺激分子を対象とするアゴニスト、例えばアゴニスト抗体、例えば、CD40 を対象とするアゴニスト、CD226 を対象とするアゴニスト、CD28 を対象とするアゴニスト、OX40 を対象とするアゴニスト（例えば AgonOX）、GITR を対象とするアゴニスト、CD137（TNFRSF9、4-1BB、または ILA としても知られる）を対象とするアゴニスト、CD27 を対象とするアゴニスト（例えば CDX-1127）、HVEM を対象とするアゴニスト、または CD127 を対象とするアゴニスト；阻害性補助刺激分子を対象とするアンタゴニスト、例えばアンタゴニスト抗体、例えば、CTLA-4（CD152 としても知られる）を対象とするアンタゴニスト、PD-1 を対象とするアンタゴニスト、TIM-3 を対象とするアンタゴニスト、BTLA を対象とするアンタゴニスト、VISTA を対象とするアンタゴニスト、LAG-3 を対象とするアンタゴニスト、B7-H3 を対象とするアンタゴニスト、B7-H4 を対象とするアンタゴニスト、IDO を対象とするアンタゴニスト（例えば 1-メチル-D-トリプトファン（1-D-MT としても知られる））、TIGIT を対象とするアンタゴニスト、MICA/B を対象とするアンタゴニスト、GITR を対象とするアンタゴニスト（例えば TRX518）、またはアルギナーゼを対象とするアンタゴニスト；イピリムマブ（MDX-010、MDX-101、またはヤーポイ（登録商標）としても知られる）、トレメリムマブ（チシリムマブまたは CP-675,206 としても知られる）、ウレルマブ（BMS-663513 としても知られる）、MGA271；TGF を対象とするアンタゴニスト、例えばメテリムマブ（metelimumab）（CAT-192 としても知られる）、フレソリムマブ（GC1008 としても知られる）、LY2157299k；およびキメラ抗原受容体（CAR）を発現する T 細胞（例えば、細胞傷害性 T 細胞または CTL）の養子移入、例えば、優性阻害性 TGF 受容体、例えば優性阻害性 TGF タイプ II 受容体を備える T 細胞の養子移入から選択される 1 つ以上の生物学的修飾物質と共投与される。

30

40

50

【1052】

本発明のさらなる態様においてその追加療法は抗CD20抗体を含む。1つの実施形態ではその抗CD20抗体はリツキシマブである。1つの実施形態ではその抗CD20抗体はヒト化B-Ly1抗体である。1つの実施形態ではそのヒト化B-Ly1抗体はオビニツズマブ(obinituzumab)である。1つの実施形態ではその抗CD20抗体はオフアツムマブ、ウブリツキシマブ(ublrituximab)、および/またはイブリツモマブチウキセタンである。

【1053】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はアルキル化剤を含む。1つの実施形態ではそのアルキル化剤は4-[5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-1-メチルベンズイミダゾール-2-イル]ブタン酸およびその塩である。1つの実施形態ではそのアルキル化剤はベンダムスチンである。

10

【1054】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はBCL-2阻害剤を含む。1つの実施形態ではそのBCL-2阻害剤は4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘクス-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル)スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)ベンズアミドおよびその塩である。1つの実施形態ではそのBCL-2阻害剤はベネトクラックス(CAS番号:1257044-40-8)である。

20

【1055】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)阻害剤を含む。1つの実施形態ではそのPI3K阻害剤はアイソフォームPI3K(すなわち、P110)を阻害する。幾つかの実施形態ではそのPI3K阻害剤は5-フルオロ-3-フェニル-2-[(1S)-1-(7H-プリン-6-イルアミノ)プロピル]-4(3H)-キナゾリノンおよびその塩である。幾つかの実施形態ではそのPI3K阻害剤はイデラリシブ(CAS番号:870281-82-6)である。1つの実施形態ではそのPI3K阻害剤はアイソフォームおよびアイソフォームのPI3Kを阻害する。幾つかの実施形態ではそのPI3K阻害剤は2-{3-[2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)]-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパンアミドおよびその塩である。

30

【1056】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤を含む。1つの実施形態ではそのBTK阻害剤は1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペラジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オンおよびその塩である。1つの実施形態ではそのBTK阻害剤はイブルチニブ(CAS番号:936563-96-1)である。

【1057】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はサリドマイドまたはその誘導体を含む。1つの実施形態ではそのサリドマイドまたはその誘導体は(RS)-3-(4-アミノ-1-オキソ1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ペペリジン-2,6-ジオンおよびその塩である。1つの実施形態ではそのサリドマイドまたはその誘導体はレンダリドミド(lendalidomide)(CAS番号:191732-72-6)である。

40

【1058】

本発明のさらなる態様においてその追加療法はシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、またはプレドニソロン(CHOP)のうち1つ以上を含む。1つの実施形態では前記その療法は上で記載されたような抗CD20抗体(例えば、GA-101

50

および/またはリツキサン（登録商標）をさらに含む。例えばB細胞癌または乳癌の治療をはじめとして、あらゆる癌に無制限に上記の方法および治療法のどれを用いてもよい。

【1059】

さらなる態様において本発明はHER2陽性癌を治療するための方法を提供する。1つの実施形態ではその方法はそのような癌を有する個体に本発明の抗HER2抗体、例えば抗HER2標的アームおよび抗CD3標的アームを有する二特異性TDB抗体の有効量を投与することを含む。好ましい実施形態ではそのHER2-TDBは有効用量で患者に投与されたときに許容可能な毒性プロファイルを有する。1つの実施形態では許容可能な毒性プロファイルを有するそのHER2-TDBのCD3アームは低親和性CD3アームである。1つの実施形態では許容可能な毒性プロファイルを有するそのHER2-TDBのCD3アームは40G5cである。

10

【1060】

好ましい実施形態ではそのHER2陽性癌はHER2陽性乳癌またはHER2陽性胃癌である。1つの実施形態ではHER2-TDBはHER経路を標的とする1種類以上の追加治療薬と共投与される。1つの実施形態ではHER経路を標的とするその追加治療薬はEGFR阻害剤、HER2阻害剤、HER3阻害剤、および/またはHER4阻害剤から選択される。1つの実施形態ではHER2-TDBはトラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、T-DM1（カドサイラ（登録商標））およびペルツズマブ（パージェタ（登録商標））から選択される1種類以上の追加治療薬と共投与される。1つの実施形態ではHER2-TDBはトラスツズマブと共投与される。1つの実施形態ではHER2-TDBはT-DM1と共投与される。1つの実施形態ではHER2-TDBはペルツズマブと共投与される。1つの実施形態ではHER2-TDBはトラスツズマブおよびペルツズマブと共投与される。1つの実施形態ではHER2-TDBはT-DM1およびペルツズマブと共投与される。

20

【1061】

さらなる態様において本発明は、例えば、上記の治療方法のいずれかに使用される本明細書において提供される抗CD3抗体のいずれかを含む医薬製剤を提供する。1つの実施形態では医薬製剤は本明細書において提供される抗CD3抗体のいずれか、および薬学的に許容可能な担体を含む。別の実施形態では医薬製剤は本明細書において提供される抗CD3抗体のいずれか、および少なくとも1種類の追加治療薬、例えば本明細書に記載される追加治療薬を含む。

30

【1062】

本発明の抗体は治療法において単独で、または他の薬剤と組み合わせて使用され得る。例えば、本発明の抗体は少なくとも1種類の追加治療薬と共投与され得る。ある特定の実施形態では追加治療薬は化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害剤、放射線療法に使用される薬剤、抗血管形成剤、アポトーシス促進剤、抗チューブリン剤、または他の薬剤、例えば上皮成長因子受容体（EGFR）アンタゴニスト（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）、HER1/EGFR阻害剤（例えばエルロチニブ（タルセバ（商標））、血小板由来増殖因子阻害剤（例えばグリベック（商標）（イマチニブメシル酸塩））、COX-2阻害剤（例えばセレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン、本発明の抗CD3抗体以外の抗体、例えば、次の標的Erbb2、Erbb3、Erbb4、PDGFR、BlyS、APRIL、BCMA、VEGF、またはVEGF受容体、TRAIL/Apo2、PD-1、PD-L1、PD-L2のうちの1つ以上に結合する抗体、または別の生物活性剤または有機化学薬剤である。

40

【1063】

幾つかの実施形態では本発明はその追加治療薬がグルココルチコイドである方法を提供する。1つの実施形態ではそのグルココルチコイドはデキサメタゾンである。

【1064】

上で述べられたそのような併用療法は（2種類以上の治療薬が同じ製剤または別々の製

50

剤に含まれる)併用投与および分離投与を包含し、後者の事例では本発明の抗体の投与はその追加治療薬またはそれらの追加治療薬の投与の前に、その投与と同時に、および/またはその投与の後に起こり得る。1つの実施形態ではその抗CD3抗体の投与と追加治療薬の投与は相互に約1月以内、または約1週間以内、約2週間以内、または約3週間以内、または約1日以内、約2日以内、約3日以内、約4日以内、約5日以内、または約6日以内に起こる。本発明の抗CD3抗体(例えば、CD3と第2生体分子、例えば細胞表面抗原、例えば腫瘍抗原に結合する本発明のTDB抗体またはその変異体などの本発明の二特異性抗CD3抗体)を放射線療法と併用することもできる。

【1065】

本発明の抗体(および/またはあらゆる追加治療薬)は、非経口投与、肺内投与、および鼻腔内投与、および局所的治療に望まれる場合は傷害内投与をはじめとするあらゆる適切な手段によって投与され得る。非経口点滴には筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。幾つかの実施形態では本抗体は皮下投与によって投与される。幾つかの実施形態では皮下注射によって投与された抗CD3抗体は静脈内注射によって投与された同じ抗CD3抗体よりも低い毒性応答を患者において示す。投与は部分的にはその投与にかかる時間の長短に応じてあらゆる適切な経路によって、例えば静脈内注射または皮下注射などの注射によって行われ得る。単回投与または様々な時点での反復投与、ポラス投与、およびパルス点滴を含むがこれらに限定されない様々な投与スケジュールが本明細書において企図されている。

10

【1066】

本発明の抗体は良好な医療行為に合うように製剤され、投薬され、投与される。この状況で考慮する要因には治療されている特定の疾患、治療されている特定の哺乳類動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医師に知られている他の要因が含まれる。本抗体は、問題の疾患を予防または治療するために現在使用されている1種類以上の薬剤と共に製剤される必要は無いが、そうされてもよい。そのような他の薬剤の有効量はその製剤中に存在する抗体の量、疾患または治療の種類、および上で議論した他の要因に左右される。これらは概して本明細書に記載されたのと同じ投薬量および投与経路で使用され、または本明細書に記載される投薬量の約1%から99%までで使用され、または適切であると経験的/臨床的に判断されるあらゆる投薬量およびあらゆる経路で使用される。

20

30

【1067】

疾病の予防または治療のため、(単独で、または1種類以上の他の追加治療薬と組み合わせて使用されるとき)本発明の抗体の適切な投薬量は治療される疾病の種類、抗体の種類、その疾病の重症度および経過、本抗体が予防目的で投与されるのか、または治療目的で投与されるのかということ、これまでの治療法、患者の病歴と本抗体に対する応答、および主治医の判断に左右される。本抗体は患者に一度に、または一連の治療時に適切に投与される。

【1068】

一般命題として、ヒトに投与される本抗CD3抗体の治療有効量は、1回以上の投与によるものにしててもそうでないにしても患者の体重に対して約0.01~約100mg/kgの範囲内にある。幾つかの実施形態では使用された本抗体は、例えば、約0.01~約45mg/kg、約0.01~約40mg/kg、約0.01~約35mg/kg、約0.01~約30mg/kg、約0.01~約25mg/kg、約0.01~約20mg/kg、約0.01~約15mg/kg、約0.01~約10mg/kg、約0.01~約5mg/kg、または約0.01~約1mg/kgの用量で毎日投与される。1つの実施形態では本明細書に記載される抗CD3抗体は21日周期の第1日に約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mgまたは約1400mgの用量でヒトに投与される。その用量は単回用量として投与されても複数回用量(例えば、2用量または3用量)として、例えば点滴として投与

40

50

されてもよい。数日以上にわたる反復投与については、状態に応じて望まれている疾患症状の抑制が生じるまでその治療が持続されることが一般的である。本抗体の1つの例となる投薬量は約0.05 mg/kgから約10 mg/kgまでの範囲内にある。したがって、約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、または10 mg/kg（またはそれらのあらゆる組合せ）の用量が1回以上患者に投与され得る。そのような用量は（例えば、患者が約2用量から約20用量の、例えば、約6用量の本抗CD3抗体を受容するように）断続的に、例えば毎週または3週間毎に投与され得る。最初の高めの負荷用量とそれに続く1回以上の低めの用量が投与され得る。この治療法の進捗は従来技術およびアッセイによって容易にモニターされる。

【1069】

幾つかの実施形態では前記方法は追加療法をさらに含んでよい。その追加療法は放射線療法、外科手術、化学療法、遺伝子治療、DNA治療、ウイルス療法、RNA治療、免疫療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、または前述のものの組合せであり得る。その追加療法はアジュバント療法またはネオアジュバント療法の形態であり得る。幾つかの実施形態ではその追加療法は小分子酵素阻害剤または抗転移剤の投与である。幾つかの実施形態ではその追加療法は副作用制限剤（例えば、治療副作用の発生および/または重症度を軽減することを目的とした制吐薬等のような薬剤）の投与である。幾つかの実施形態ではその追加療法は放射線療法である。幾つかの実施形態ではその追加療法は外科手術である。幾つかの実施形態ではその追加療法は放射線療法と外科手術の組合せである。幾つかの実施形態ではその追加療法はガンマ線照射である。幾つかの実施形態ではその追加療法は上記の治療薬のうち1つ以上の別々の投与であり得る。

【1070】

H. 製品

本発明の別の態様において上記疾患の治療、予防および/または診断に有用な物質を含む製品が提供される。その製品は容器とその容器上の、またはその容器に添えられたラベルまたは添付文書を含む。適切な容器には、例えば、瓶、バイアル瓶、注射器、静脈内投与用溶液バッグ等が含まれる。それらの容器はガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。その容器は病気の治療、予防、および/または診断に単独で有効である、または別の組成物と組み合わせられて有効である組成物を保持し、その容器は無菌アクセスポートを有してよい（例えば、その容器は皮下注射針によって突き刺すことができるストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアル瓶であり得る）。その組成物中の少なくとも1種類の活性薬剤が本発明の抗体である。その組成物は選ばれた病状の治療に使用されることが前記ラベルまたは添付文書によって示される。また、その製品は（a）本発明の抗体を含む組成物の中に含む第1の容器、および（b）追加の細胞傷害薬またはそうでない場合は追加の治療薬を含む組成物の中に含む第2の容器を含んでよい。本発明のこの実施形態の製品はそれらの組成物が特定の病状を治療するために使用され得ることを示している添付文書をさらに含んでよい。あるいは、または加えて、その製品は静菌性注射用水（BWF I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル溶液およびブドウ糖溶液などの薬学的に許容可能な緩衝液を含む第2の（または第3の）容器をさらに含んでよい。その製品は、他の緩衝液、希釈液、フィルター、針、および注射器をはじめとする商業的立場および使用者の立場から望ましい他の物をさらに含んでよい。

【1071】

III. 実施例

以降は本発明の方法および組成物の例である。これまでに提供された概要を考慮すると他の様々な実施形態が実施可能であることが理解される。

【実施例1】

【1072】

抗CD3抗体の作製

CD3 抗原

A. マウス IgG2a - Fc に融合した二特異性ヒトおよびカニクイザル CD3 + C

10

20

30

40

50

D3 (CD3 - muFc)

ヒトまたはカニクイザル(cyno)のCD3 またはCD3 の細胞外部分をコードするcDNAをC末端でマウスIgG2a Fcに融合してCD3 - Fc融合体を作製した。ヒトまたはカニクイザルのCD3 およびCD3 の細胞外部分をコードするcDNAは、抗CD3 / 抗CD28活性化末梢血単核細胞(PBMC)に由来する全RNAを使用して作製された。通常のPBMCを10%FBS添加RPMI中でプレート固定化抗CD3および抗CD28によって72時間にわたって活性化した。Qiagen社のRNeasyミニキットを使用して全mRNAを単離した。Invitrogen社のTOPO-TAクローニングキットと共に提供されるプロトコルに従って、Taqポリメラーゼで増幅されたPCR産物を使用してRT-PCRにより遺伝子特異的プライマーを使用してcDNAをTOPOベクターにクローン化した。その結果生じた断片を、PhusionハイフィデリティーDNAポリメラーゼ(ニューイングランド・バイオラブズ社、カタログ番号M0530L)を使用する制限酵素不使用サブクローニングによって、マウスIgG2a Fcドメインを含む哺乳類発現ベクターに導入した。このようにしてそれらのCD3断片をシグナル配列の直ぐ下流、且つ、マウスFcのN末端側に正しく配置するための鑄型プラスミドに含まれる重複領域と共にこれらの断片を増幅した。

10

【1073】

ヒトとカニクイザルの両方のコンストラクトについて、CD3 - Fc含有プラスミドをCD3 - Fc含有プラスミドと共に哺乳類CHO細胞の中で一時的に共発現させた。CD3 / のヘテロ二量体をプロテインAセファロース(Pharmacia Biotech社)によって精製した。

20

【1074】

B. N末端ペプチド-KLH複合体(CD3 - KLH)

カニクイザルとヒトのCD3 のN末端配列を含むペプチド断片を合成した。十分な免疫応答を生じさせるための広く使用されているキャリアタンパク質であるキーホールリンベットヘモシアニン(KLH)に免疫を目的としたそれらの断片を結合した。カニクイザルとヒトのCD3 の位置28に天然型システインを付加することでそのチオール含有C末端システインへのマレイミド活性化KLHの結合が可能になった。

【1075】

C. 単鎖CD3 - 26マー - CD3 (CD3)

ヒトのCD3 サブユニットおよびCD3 サブユニットの細胞外部分をコードするcDNAをPCRにより作製した。26アミノ酸の可動性ペプチドリンカーを使用してヒトCD3 のアミノ酸1~97とヒトCD3 のアミノ酸1~81を接続してCD3 - 26マー - CD3 コンストラクト(CD3) (図1)を形成した。そのコンストラクトは、アルカリホスファターゼプロモーターとSTIII分泌シグナル配列を使用する大腸菌からの分泌のためにHisタグを有する発現ベクターにクローン化された。CD3 をNiカラム上で精製し、その後でリフォールディングした。その後、OKT3親和性カラムを使用して、正しく折りたたまれたCD3 を精製した。

30

【1076】

加えて、幾つかの結合実験のために市販のCD3 をニューヨーク州シャーリー11967のCreative Biomart社より購入した(カタログ番号CD3E-2194H)。

40

【1077】

免疫

A. マウスの免疫

BALB/cマウスまたはC57BL/6マウスを免疫した(マウス当たり一回の注射につき2µgまたは10µg)。モノホスホリルリピドA/トレハロースジコリノミコラートアジュバント中に懸濁した抗原を総計で12~15回の追加免疫のために3日から4日の間隔で足蹠に注射した。灌流前の最後の追加免疫から3日後、免疫したマウスの脾臓とリンパ節のリンパ球を採取した。サイトパルスCEEF-50装置(Cyto Pul

50

se Sciences社)を使用することにより、単離されたマウスリンパ球をSP2/0-Ag14骨髄腫細胞(米国培養細胞系統保存機関)と融合した。簡単に説明すると、サイトフュージョン・メディウムC(カタログ番号LCM-C)で2回洗浄した後、単離された脾臓細胞とSP2/0-Ag14細胞を1:1の比率で混合し、次に1000万細胞/mlの濃度でサイトフュージョン・メディウムCの中に懸濁し、製造業者の案内に従って電気融合を実施した。7%CO₂培養器内で融合細胞をClonaCell-HYメディウムC(カタログ番号03803)中に37で一晚培養した。翌日、それらの融合細胞を遠心分離し、次に10mlのClonaCell-HYメディウムCに懸濁し、次にHAT成分を含む90mlのメチルセルローススペースのClonaCell-HYメディウムD(カタログ番号03804)と穏やかに混合した。それらの細胞をOmniT 10
rayプレート(サーモ・サイエンティフィック社)に播種し、7%CO₂培養器内において37で増殖させた。6~7日の培養後、個々のハイブリドーマクローンをClonePix FL(Molecular Devices社)によって選別し、ウェル当たり200μLのClonaCell-HYメディウムE(カタログ番号03805)を含む96ウェル細胞培養プレート(353075番、Becton Dickinson社)に移動した。ハイブリドーマ培養培地をELISAスクリーニングの前に交換した。

【1078】

B. ウサギの免疫

ウサギの免疫は、5回の注射について2週間毎に(0日目、14日目、28日目、42日目、56日目)一回の注射につき0.5mgのCFA/IFAを添加したヒトおよびカニクイザルのCD3-KLHを使用して実施された。52日目と66日目に採血を行った。 20

【1079】

PEG融合とスクリーニングは次のように行われた。サイログロブリン(THY)に結合したCD3のN末端部分への結合についてクローンをELISAによってスクリーニングした。全ての陽性クローンがカニクイザルCD3と交差反応することもELISAによってわかり、16種類の固有のクローンをサブクローニングに選択した。全RNAを凍結細胞ペレットから抽出し、製造業者の指示に従ってQiagen RNeasyキットを使用して精製した。RT-PCRワンステップ(Qiagen社)を使用してファーストストランドcDNAを合成した。ウサギ免疫ライブラリーの作製について記載された 30
プロトコル(Kontermann and Dubel. Antibody Engineering. 1: 115~123, 2010)を使用してウサギVHドメインおよびVLドメインをさらにPCR増幅した。一般的なウサギ生殖系列免疫グロブリン遺伝子に対応するために適度の縮重を企図した。

【1080】

抗体のスクリーニング

A. マウスハイブリドーマのスクリーニング

培地交換から3日後に下に記載されるようにハイブリドーマ上清をヒトとカニクイザルの両方のCD3への結合についてELISAによりスクリーニングした。全てのELISA陽性クローンをヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、およびカニクイザルPB 40
MCへの結合についてフローサイトメトリーによりさらにスクリーニングした(図2および3)。ハイブリドーマ上清をプロテインA親和性クロマトグラフィーにより精製し、次に無菌濾過し(0.2μmの孔径、ナルジェヌンク・インターナショナル社、ニューヨーク州、米国)、PBS中に4で保存した。機能アッセイでさらに検査される前に、精製されたmAbをELISAにより確認した。ロッシュ・ダイアグノスティクス社のマウスモノクローナル抗体アイソタイプキットを使用してmAbアイソタイプを決定した。

【1081】

抗CD3抗体13A3、72H6、および19B1の軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインのアミノ酸配列が図4Aに示されている。図4Aはそれら3つの抗体の各々のHV 50
R配列の範囲も定めている。図4B、4C、5A、および5Bは他の抗CD3抗体の軽

鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの追加的なアミノ酸配列を示している。

【1082】

B. ウサギの免疫後のスクリーニング

8種類の固有の重鎖配列と6種類の固有の軽鎖配列を前記ハイブリドーマ細胞株からクローン化した。図7はこれらの抗体のうちの一つであるRab17の重鎖配列および軽鎖配列を示している。高い配列類似性のため、6つの重鎖と軽鎖の対に集中することに決定した。それにより生じたそれらの6種類の抗体を小規模(293Sの100ml培養物)でキメラウサギ/ヒトIgGとして発現させ、ELISAによってCD3への結合についてスクリーニングした。

【1083】

抗体の特性分析 結合親和性アッセイおよびT細胞活性化活性アッセイ

A. CD3 結合ELISAアッセイ

CD3 結合ELISAアッセイは、0.05M炭酸緩衝液(pH9.6)中に2μg/mlの濃度のTHY結合ヒト/カニクイザルCD3 N末端アミノ酸か、またはマウスFc融合ヒト/カニクイザルCD3 / のどちらかで被覆された96ウェルマイクロタイターELISAプレート(グライナー社、ドイツ)中において4で一晚にわたって実施された。洗浄緩衝液(PBS中の0.05%ツイーン20)で3回洗浄した後にBSAを含む200μLのELISAアッセイ希釈液でプレートをブロックした。100μLの培養上清または希釈された精製mAbを添加し、室温で1時間にわたってインキュベートした。それらのプレートを3回洗浄し、HRP複合体化ヤギ抗マウスIgG Fcと1時間にわたってインキュベートした。3回洗浄した後にウェル当たり100μLのTMB基質(BioFXラボラトリーズ社、メリーランド州、米国)を5分間にわたって添加することで結合した酵素を検出した。ウェル当たり100μLの停止試薬(BioFXラボラトリーズ社、メリーランド州、米国)を添加することで反応を停止させ、A_{630nm}で発色を検出した。

【1084】

B. フローサイトメトリー分析

ヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、またはカニクイザルPBMCをFACS染色用緩衝液(1%ウシ胎児血清を含むリン酸緩衝生理食塩水)で2回洗浄し、次に5×10⁶細胞/mlの終濃度までFACS染色用緩衝液中に懸濁した。100μlの細胞をU底96ウェル組織培養プレート(353077番、Becton Dickinson社)に添加し、100μlのハイブリドーマ上清または希釈された精製mAbを添加した。氷上での30分のインキュベーションの後に細胞をFACS染色用緩衝液で2回洗浄し、その後1:300の希釈度のFITC複合体化またはアロフィコシアニン(APC)複合体化ヤギ抗マウスIgG抗体(1012-11番、Southern Biotech社)で30分間にわたって染色した。FACS染色用緩衝液で2回洗浄した後に細胞をFACSCalibur(BDバイオサイエンス社)フローサイトメトリーによって分析した。FlowJoソフトウェア(Tree Star社)を使用してデータを分析した。

【1085】

C. ヒトT細胞活性化アッセイ

ヒト血液をヘパリン添加注射器中に採取し、Leucosep(グライナー・バイオワン社、カタログ番号227290P)およびFicoll Paque Plus(GEヘルスケアバイオサイエンス社、カタログ番号95038-168)を製造業者によって推奨されるように使用してPBMCを単離した。10%FBSを含有し、GlutaMax(Gibco社、カタログ番号35050-061)、ペニシリンとストレプトマイシン(Gibco社、カタログ番号15140-122)を添加されたRPMI培地中で細胞を洗浄し、約20万個の懸濁細胞を96ウェルU底プレートに添加した。抗CD3抗体を10μg/mlと0.01μg/mlの濃度で添加した。約20時間の培養後に細胞をFACS緩衝液(PBS中の0.5%BSA、0.05%アジ化ナトリウム)で洗浄した。その後、細胞をFACS緩衝液中の抗CD69-FITC(BD、カタログ番号5

10

20

30

40

50

55530)、抗CD25-PE(BD、カタログ番号555432)、抗CD4-APC(BD、カタログ番号555349)または抗CD8-APC(BD、カタログ番号555369)で染色し、FACS緩衝液で洗浄し、1 μ g/mlのヨウ化プロピジウムを含む100 μ lのFACS緩衝液中に懸濁した。データをFACSCaliburフローサイトメーター上で収集し、FlowJoを使用して分析した。CD4+T細胞またはCD8+T細胞中のCD69+およびCD25+集団のパーセンテージを比較してT細胞活性化の程度を決定した。

【1086】

D. カニクイザルT細胞活性化アッセイ

カニクイザル血液をヘパリン添加チューブ中に採取した。赤血球をACK赤血球溶解緩衝液(0.874%NH₄Cl、0.1%KHCO₃、0.00368 EDTA二ナトリウム)で2回溶解した。10%FBSを含有し、GlutaMax(Gibco社、カタログ番号35050-061)、ペニシリンとストレプトマイシン(Gibco社、カタログ番号15140-122)を添加されたRPMI培地中で細胞を洗浄し、約20万個の懸濁細胞を96ウェルU底プレートに添加した。抗CD3抗体を10 μ g/mlの濃度で添加した。約20時間の培養後に細胞をFACS緩衝液(PBS中の0.5%BSA、0.05%アジ化ナトリウム)で洗浄した。その後、細胞をFACS緩衝液中の抗CD69-FITC(BD、カタログ番号555530)、抗CD25-PE(BD、カタログ番号555432)、抗CD4-APC(BD、カタログ番号551980)で染色し、FACS緩衝液で洗浄し、1 μ g/mlのヨウ化プロピジウムを含む100 μ gのFACS緩衝液中に懸濁した。データをFACSCaliburフローサイトメーター上で収集し、FlowJoを使用して分析した。CD4+T細胞中のCD69+およびCD25+集団のパーセンテージを比較することによってT細胞活性化の程度を決定した。

【1087】

抗CD3抗体変異体の作製

A. マウスCD3 ヒト/カニクイザル交差反応性ハイブリドーマのクローニングおよびシーケンシング

RNeasyキット(Qiagen社)を使用して全RNAをマウスハイブリドーマ細胞から抽出し、SuperScript III RTキット(Invitrogen社)を使用してファーストストランドcDNAを合成した。5'縮重プライマー混合物と3' C 特異的プライマー、3' C 特異的プライマー、3' C 特異的プライマーを使用するエラー校正TaqポリメラーゼPCRによって抗体遺伝子を増幅した。PCR産物を精製し、そのPCR産物をシーケンシングすることでそれらの抗体重鎖と抗体軽鎖の可変領域を得た。それらの抗体重鎖と抗体軽鎖の可変領域を適切な制限酵素で消化し、それぞれのpRK発現ベクターにクローン化した。それらのマウス抗体を293細胞内で発現させた。

【1088】

B. ヒト化

ヒト/カニクイザルCD3 交差反応性ハイブリドーマの配列を最も相同性が高いヒトコンセンサス軽鎖および重鎖可変ドメインまたは生殖系列軽鎖および重鎖可変ドメインと整列させた(図7)。mu40G5cと呼ばれるコンセンサス配列が関連のハイブリドーマクローンの軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインから得られた(図7)。超可変領域(HVR)を操作して軽鎖ヒトアクセプターフレームワークおよび重鎖ヒトアクセプターフレームワークの中に組み入れてヒト化CDR移植体を作製した(例えば、図8A~8Fを参照されたい)。ヒト化変異体をFab断片の形態で、またはIgGとして評価した。VLドメインの位置24~34(L1)、位置50~56(L2)および位置89~97(L3)およびVHドメインの位置26~35(H1)、位置50~65(H2)および位置95~102(H3)をそれらの移植体について使用した(図8A~8F)。1か所以上のマウスバーニヤポジションの様々な組合せを含む追加の変異体も作製し、結合親和性について検査した(例えば、図9A~9Fを参照されたい)。選択したバーニヤポ

ジションにあるマウス可変ドメイン残基の結合親和性改善能力に基づいてそれらの残基を最終的なヒト化配列に組み入れた。選択されたヒト化抗体の様々なCD3 抗原に対する一価結合親和性が図10に示されている。ヒト化抗CD3抗体38E4の親和性変異体(38E4v1~38E4v9)および40G5cの結合親和性が図11に示されている。

【1089】

C. パラトープマッピング

クンケル突然変異形成を用いてhu38E4のHVR-L3およびHVR-H3の中の各残基を別々にアラニンに変異させた。加えて、HVR-H3中の位置95もセリン、トレオニン、またはグルタミン酸に変異させた。これらの単一点突然変異を有する変異体をHEK293細胞の中でFabとして発現させ、最初にBiacore T100上でシングルサイクルカイネティクス法によりスクリーニングした。選択された変異体のスケールアップと精製も従来のマルチサイクルカイネティクス法のために行った。シングルサイクルカイネティクスのため、BiacoreシリーズSCM5センサーチップに抗ヒトFab抗体を固定化した(ヒトFabキャプチャキット、GEヘルスケア社)。各Fabを培養上清から捕捉し、注入と注入の間に表面を再生させることなく一回の分析で濃度を上昇させながらヒトCD3 (HBS緩衝液中に3nMから250nMまでの範囲)を30μl/分の流速で順次注入した。各サイクルに10分間の解離を得た。従来のマルチサイクルカイネティクスのため、Biacore社のアミンカップリングキットを使用してヒトCD3、カニクイザルCD3、または27マーベプチドをBiacoreシリーズSCM5センサーチップ上に固定化した。各Fab変異体の3倍段階希釈物を30μl/分の流速で注入した。3分間の結合と3分間の解離からなるプロトコルを用いて各試料を分析した。両方の方法において10mMグリシン(pH1.7)を使用してBiacoreチップを再生した。結合応答をブランクの減算により補正し、 k_{on} と k_{off} の同時フィッティングの1:1ラングイル(Langmuir)モデルをカイネティクス分析に使用した。これらの突然変異の効果が図12に要約されており、軽鎖残基R96と重鎖残基Y97、R99およびF100bがCD3への結合において重要な役割を果たすことを示している。

【1090】

D. CD3エピトープマッピング

N末端結合性抗CD3抗体のエピトープ認識を評価するためにアラニン突然変異をCD3¹⁻²⁷-Fcに導入した。PBS中に2μg/mlの濃度で各CD3¹⁻²⁷-Fc変異体を4において一晚にわたってヌンク・マキシソーププレート上に固定化した。0.05%ツイーン20を含むPBS中の2%粉ミルクでそれらのプレートを1時間にわたってブロックした後、100μlの3nM抗CD3を各ウェルに添加し、1時間にわたって25で結合させた。0.05%ツイーン20を含むPBSで6回洗浄した後、抗マウスIgG-HRP二次抗体の添加により図13Aに示されているように抗体結合を検出した。

【1091】

CD3をファージ上に提示する、または非サブレッサー大腸菌株内で発現することができるようにアンバー終止コドンの前にC末端gDタグを含むM13ファージミドにCD3をサブクロニングした。クンケル突然変異形成によってCD3中に単一アラニン突然変異を作製するための鋳型としてこのCD3ファージミドを使用した。ファージ上に提示される各CD3アラニン突然変異体をDNAシーケンシングにより確認し、単一コロニーから単離し、K07ヘルパーファージを含む2YT/カルベニシリン中で一晚にわたって培養し、PEG沈殿により精製した。ファージELISAを用いて抗CD3抗体結合に対するCD3中のアラニン突然変異の効果を評価した。PBS緩衝液中に2μg/mlの濃度で各抗CD3抗体を4において一晚にわたってヌンク・マキシソーププレート上に固定化した。CD3アラニン変異体を提示する精製ファージ上清(1.0OD₄₅₀)をそのプレートに添加し、振盪しながら室温で1時間にわたって結合させた。洗浄後、抗M13-HRP(GEヘルスケア社カタログ番号45-001-4

10

20

30

40

50

19) を使用して結合したファージを検出した。各 CD3 アラニン変異体の結合を野生型 CD3 ファージの結合と比較した (図 13B)。ファージ濃度の関数として結合を評価することにより、抗 CD3 抗体との結合に影響を与えるアラニン変異体をさらに特性分析した (図 13C)。

【1092】

抗体結合に対する CD3 中のアラニン突然変異の影響を定量するため、選択された CD3 アラニン突然変異体を非サブレッサー大腸菌株内で発現させた。抗 CD3 抗体 UCHT1v9 を使用して、分泌されたそれらの CD3 変異体を粗ペリプラズム画分より捕捉した。GEヘルスケア社の抗ヒト IgG (Fc) 抗体キャプチャキット (BR-1008-39) を使用してアミンカップリングにより UCHT1v9 を CM5 シリーズ スチップ上に固定化した。カイネティクス評価ソフトウェアを利用して SPR 測定を Biacore 4000 機器上で実施した。一価結合親和性を測定するため、一方のアームが検査予定の抗 CD3 であり、そのアームが無関係な抗原を認識する抗 CD3 二特異性抗体を使用した。それらの二特異性抗 CD3 抗体を 0.39 ~ 100 nM までの 2 倍希釈物の濃度シリーズで捕捉上清の上に通した。Biacore 4000 BIAevaluation ソフトウェア (製品コード 28-9664-57) を使用して、それにより生じるカイネティクス (図 13D) を測定および計算した。

10

【1093】

E. CD3 結合部位の構造マッピング

1. Hu38E4.v1 Fab

Hu38E4.v1 Fab を 0.15 M の NaCl、pH 7.5 で 25 mM のトリスに 10 mg/ml の濃度で溶解し、2 倍モル過剰量 (1 mg) の CD3 ペプチドである QDGNEMGGITQTPYK (配列番号 284) (図 14A) を混合し、結晶化試行に供した。シッティングドロップ蒸気拡散方式で沈殿剤のスパースマトリックスを用いて初期スクリーニングを行った。最適化結晶が 70 (体積/体積) % のペンタンジオール、および pH 7.5 で 0.1 M の HEPES 緩衝液を含むリザーバー溶液との 1:1 混合物から成長した。そのリザーバーを凍結保護物質として使用した。それらの結晶を急に液体窒素に浸すことにより極低温まで移行させた。

20

【1094】

MAR300 CCD 検出器を使用して先端放射光施設 ビームライン 22ID において hu38E4.v1 Fab と CD3 ペプチドの共結晶の回折データを収集した。次に HKL2000 プログラムを使用して記録された回折について積分とスケーリングを行った。

30

【1095】

Phaser プログラムを使用する分子置換 (MR) 法によって構造の位相を決定した。その MR サーチモデルは HGFA/Fab 複合体 (PDB コード: 2ROL) 結晶構造体に由来する Fab サブユニットであった。CD3 ペプチドを Fo-Fc マップに基づいてその構造に組み入れた。その後、最尤標的関数、異方性個別 B 因子精密化法、および TLS 精密化法を使用する REFMAC5 プログラムおよび PHENIX プログラムによりその構造を精密化して一つの構造に集束させた。そのデータおよび精密化統計情報が表 3A に示されている。

40

表 3 A. h u 3 8 E 4 . v 1 / C D 3 ε 複合体についてのデータ収集と精密化統計情報

空間群	P 3 2 2 1	
ユニットセル	a = 7 3 . 2 Å、 b = 7 3 . 2 Å、 c = 1 8 3 . 7 Å α = 9 0 ° β = 1 2 0 ° γ = 9 0 °	
分解能	5 0 . 0 ~ 1 . 9 5 Å	
反射総数	4 2 6 3 2 (4 1 8 8) ¹	10
完全性 (%)	1 0 0 (1 0 0)	
重複度	1 9 . 7 (8 . 3)	
I / σ	7 . 1 (3 . 0)	
R s y m ²	0 . 1 1 2 (0 . 8 1 2)	
分解能範囲	5 0 ~ 1 . 9 5 Å	
R c r y s t ³ / R f r e e ⁴	0 . 1 5 2 / 0 . 1 8 5	
非水素原子数	3 9 6 0	20
水分子数	4 4 6	
平均 B 因子、全体	2 1 . 9 7	
平均 B 因子、タンパク質	2 0 . 6 3	
平均 B 因子、水	3 2 . 2 7	
結合距離の R M S D 値	0 . 0 0 9 Å	
角度の R M S D 値	1 . 2 5 8 °	

¹ 括弧の中の値は 2 . 0 2 ~ 1 . 9 5 である最外殻分解能での値である。

² $R_{sym} = \frac{\sum |I_{hi} - \bar{I}_h|}{\sum I_{hi}}$ であり、 I_{hi} は反射 h の i 番目の対称性関連観測値のスケール補正済み強度であり、 \bar{I}_h は平均値である。

³ $R_{cryst} = \frac{\sum |F_{o,h} - F_{c,h}|}{\sum F_{o,h}}$ であり、 $F_{o,h}$ と $F_{c,h}$ は反射 h の構造因子振幅の観測値と計算値である。

⁴ R_{free} 値は精密化に含まれていない 5 % の無作為に選択された反射について計算される。

【 1 0 9 6 】

h u 3 8 E 4 . v 1 F a b / C D 3 ペプチド複合体の結晶構造を 1 . 9 の分解能で決定した。その構造から C D 3 ペプチドが小さな弧を描いており、3 8 E 4 . v 1 F a b の重鎖と軽鎖の間の裂け目の中に深く入り込んでいることが明らかになった (図 1 4 B および 1 4 C)。結合によってそのペプチドとその F a b 断片との間で 6 6 6 ² の溶媒露出面積が覆い隠され、その結合に疎水性相互作用、水素結合性相互作用およびイオン性相互作用からなる複雑なネットワークが関わる (図 1 4 D)。N 末端ピログルタミン酸 (p y r o g l u) リングが重鎖 T y r 3 3 にパッキングし、且つ、H V R - H 1 中の重鎖 H i s 3 5 と水素結合を形成している。H V R - H 3 中の残基 F 1 0 0 b の大きな側鎖が H i s 3 5 のピログルタミン酸との相互作用によって適切な方向に H i s 3 5 を押ししており、F 1 0 0 b が小さな側鎖の残基であるアラニンに変異させられたときに観察される結合の喪失を説明している。加えて、アラニンスキャニングの結果と一致して、C D R - L 3 中の R 9 6 が前記ピログルタミン酸のカルボキシル基と重要な水素結合を形成し、一方で C D R - H 3 中の Y 9 7 が C D 3 ペプチドの M e t 7 と水素結合を形成する (図 1 4 E)。興味深いことに、C D R - H 3 中の R 9 9 におけるアラニン置換は抗原結合に

10

20

30

40

50

対して劇的な効果を有するが、この側鎖はCD3 ペプチドから離れており、且つ、そのペプチドとのどのような相互作用にも関与していないことがその構造から明らかである。その代り、R99はCDR-H3中の幾つかの残基と密接しており、それにはD101との水素結合およびパーニヤ残基である軽鎖Y49にさらに影響を与えるY100aに対する疎水性パッキングが含まれる(図14F)。これらの相互作用はCD3 ペプチドとの結合を可能にする重鎖と軽鎖の間の重要な中央の裂け目を編成することによる38E4.v1 Fab中のCDRループの維持とそれらのループの全体的配置にとって重要である可能性がある。

【1097】

図14GはCD3 ペプチドから5 以内に存在すると判断された38E4.v1 Fabの全ての残基を特定している。これらの抗原接触残基はhu38E4.v1の残基G96がhu40G5ではセリン残基(S96)であることを除いてhu38E4.v1とhu40G5cの間で同一である(hu38E4.v1の接触残基G96の位置を示している図14Hを参照されたい)。

10

【1098】

抗CD3(38E4.v1)とCD3 ペプチドの間の接点をアラニンスキャニングに基づいて計算した。下の表3Bにおいて提供されているように、38E4.v1抗CD3によって認識されるエピトープは3.5オングストローム以下の距離を有する接点である。この分析より、CD3エピトープGln1(PC A1、ピログルタミン酸)、Asp2、Glu6、およびMet7は、そのCD3抗体の軽鎖可変領域および重鎖可変領域のパラトープとの重要な接点形成性残基であることがわかった。

20

表 3 B. h u 3 8 E 4. v 1 / C D 3 ε 複合体についての C D 3 の接点

抗体鎖	残基	アトムネーム	原子	CD3ペプチド	残基	アトムネーム	原子	距離
/L/	96 (ARG)	NH2	N	<u>/A/</u>	<u>1 (PCA)</u>	O	O	2.76
/H/	35 (HIS)	NE2	N	/A/	1 (PCA)	OE	O	2.85*
/L/	96 (ARG)	NH1	N	<u>/A/</u>	<u>1 (PCA)</u>	O	O	2.9
/L/	96 (ARG)	CZ	C	/A/	1 (PCA)	O	O	3.24
/H/	33 (TYR)	CG	C	/A/	1 (PCA)	OE	O	3.27
/L/	96 (ARG)	NH2	N	/A/	1 (PCA)	OE	O	3.28
/H/	100 (TYR)	CD1	C	/A/	1 (PCA)	O	O	3.33
/H/	33 (TYR)	CB	C	/A/	1 (PCA)	OE	O	3.34
/L/	96 (ARG)	NH2	N	/A/	1 (PCA)	CD	C	3.35
/H/	33 (TYR)	CD2	C	/A/	1 (PCA)	OE	O	3.44
/H/	50 (TRP)	CH2	C	/A/	1 (PCA)	N	N	3.45
/H/	33 (TYR)	CD2	C	/A/	1 (PCA)	CD	C	3.47
/H/	50 (TRP)	CZ3	C	/A/	1 (PCA)	N	N	3.48
<u>/L/</u>	<u>94 (LEU)</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>/A/</u>	<u>2 (ASP)</u>	OD1	O	2.71
/H/	50 (TRP)	CH2	C	/A/	2 (ASP)	OD1	O	3.23
/L/	92 (PHE)	O	O	/A/	2 (ASP)	CB	C	3.44
/H/	100 (TYR)	CE1	C	/A/	2 (ASP)	O	O	3.48
<u>/L/</u>	<u>91 (SER)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	<u>/A/</u>	<u>3 (GLY)</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	2.88
/L/	27 (ASN) d	ND2	N	<u>/A/</u>	<u>3 (GLY)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	2.96
<u>/L/</u>	<u>92 (PHE)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	<u>/A/</u>	<u>3 (GLY)</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	3.22
/L/	32 (TYR)	OH	O	/A/	3 (GLY)	O	O	3.3
/L/	32 (TYR)	CZ	C	/A/	3 (GLY)	O	O	3.42
/L/	32 (TYR)	CE2	C	/A/	3 (GLY)	O	O	3.42

10

20

30

40

/L/	91 (SER)	O	O	/A/	3 (GLY)	CA	C	3.49
/L/	92 (PHE)	<u>O</u>	<u>O</u>	/A/	<u>4 (ASN)</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	2.81
/L/	27 (ARG) f	NH1	N	/A/	<u>4 (ASN)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	3.06
/L/	92 (PHE)	O	O	/A/	4 (ASN)	CB	C	3.11
/L/	92 (PHE)	CZ	C	/A/	4 (ASN)	OD1	O	3.43
/L/	32 (TYR)	OH	O	/A/	6 (GLU)	OE1	O	2.58*
/L/	30 (LYS)	NZ	N	/A/	6 (GLU)	OE2	O	2.74*
/L/	27 (ARG) f	NH1	N	/A/	<u>6 (GLU)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	2.77
/L/	27 (ASN) d	ND2	N	/A/	<u>6 (GLU)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	3.04
/L/	30 (LYS)	NZ	N	/A/	6 (GLU)	OE1	O	3.2
/L/	30 (LYS)	CD	C	/A/	6 (GLU)	OE1	O	3.35
/L/	30 (LYS)	NZ	N	/A/	6 (GLU)	CD	C	3.36
/H/	100 (TYR)	CE2	C	/A/	6 (GLU)	OE1	O	3.4
/H/	98 (SER)	CA	C	/A/	6 (GLU)	OE2	O	3.42
/H/	100 (TYR)	OH	O	/A/	6 (GLU)	CB	C	3.44
/L/	32 (TYR)	CZ	C	/A/	6 (GLU)	OE1	O	3.47
/H/	97 (TYR)	OH	O	/A/	<u>7 (MET)</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	2.87
/L/	27 (ARG) f	NE	N	/A/	<u>7 (MET)</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	2.95
/H/	97 (TYR)	OH	O	/A/	7 (MET)	CB	C	3.49
/L/	27 (ARG) f	CD	C	/A/	7 (MET)	O	O	3.5

10

20

30

40

* 2つの側鎖間の水素結合を表す。

灰色の影をつけたセルは確かな水素結合性接点を表す。

太字の接点は側鎖と主鎖骨格との間に形成された水素結合である。

[訳者注：PCT / US 2014 / 070951では、下線が引かれた文字は太字である。]

【 1 0 9 9 】

2 . S P 3 4 v 5 2 F a b

S P 3 4 v 5 2 F a b を 0 . 2 5 M の N a C l 、 p H 5 . 5 で 2 5 m M の M E S に 1

50

0 mg/mLの濃度で溶解した。シッティングドロップ蒸気拡散形式でスパーマトリックス (PEG I I、Q i a g e n社)スクリーンを使用して初期結晶化スクリーニングを行った。0.2 MのCaCl₂、pH7.5で0.1 MのHEPES、および30 (重量/体積)%のPEG 4000を含むリザーバー液を使用したドロップの中に結晶化の成功を見出した。最適化結晶が2 μLのタンパク質と20~23 (重量/体積)%のPEG 3350、pH7.2で0.1 MのHEPES、0.1 MのCaCl₂を含む2 μLのリザーバー溶液の混合物から成長した。ハンギングドロップ蒸気拡散法を用い、最終的な結晶化ドロップを18 でインキュベートした。

【1100】

P I L A T U S 検出器を使用してスタンフォード・シンクロトロン放射光源ビームライン12-2においてSP34v52 Fabの回折データを収集した。その後、記録された回折についてXDSプログラムを使用して積分を行い、SCALAプログラムを使用してスケーリングを行った。Phaserプログラムを使用する分子置換(MR)法によって構造の位相を決定した。そのMRサーチモデルはHGFA/Fab複合体(PDBコード:2ROL)結晶構造体由来するFabサブユニットであった。CD3 ペプチドをF_o-F_cマップに基づいてその構造に組み入れた。その後、最尤標的関数、異方性個別B因子精密化法、およびTLS精密化法を使用するREFMAC5プログラムおよびPHENIXプログラムによりその構造を精密化して一つの構造に集束させた。そのデータおよび精密化統計情報が下の表4に示されている。

表4. SP34v52についてのデータ収集と精密化統計情報

空間群	P 6 2 2
ユニットセル	a = b = 1 4 6 . 3 Å、c = 8 0 . 1 Å α = 9 0 ° β = 9 0 ° γ = 1 2 0 °
分解能	5 0 . 0 ~ 2 . 5 0 Å
反射総数	1 8 0 0 4 (1 7 0) ¹
完全性 (%)	1 0 0 (1 0 0)
重複度	1 9 . 3 (1 9 . 7)
I / σ	2 4 . 0 (3 . 6)
R s y m ²	0 . 1 2 7 (0 . 8 9 6)
分解能範囲	5 0 ~ 2 . 5 0 Å
R c r y s t ³ / R f r e e ⁴	0 . 1 5 2 / 0 . 1 8 5
非水素原子数	3 4 5 1
水分子数	1 2 3
平均B因子、全体	2 9 . 5 9
平均B因子、タンパク質	2 9 . 8 1
平均B因子、水	2 2 . 4 7
結合距離のRMSD値	0 . 0 0 7 Å
角度のRMSD値	1 . 1 6 3 °

¹ 括弧の中の値は2.51 ~ 2.50 である最外殻分解能での値である。

² R s y m = | I_{h i} - I_h | / I_{h i} であり、I_{h i} は反射hのi番目の対称性関連観測値のスケーリング済み強度であり、I_h は平均値である。

³ R c r y s t = $\sum_h |F_{o,h} - F_{c,h}| / \sum_h F_{o,h}$ であり、F_{o,h} と F_{c,h} は反射hの構造因子振幅の観測値と計算値である。

⁴ R f r e e 値は精密化に含まれていない5%の無作為に選択された反射について計算される。

10

20

30

40

50

【1101】

図14I~14Lにおいてhu38E4.v1 FabとSP34v52 Fabの結晶構造が同方向で比較された。CD3 ペプチドをhu38E4.v1の場合と同じ方向でSP34v52 Fabにスーパーインポーズすると、そのペプチドのSP34v52との明らかな衝突が観察された(図14L)。hu38E4.v1またはhu40G5cのどちらにも存在しない残基であるSP34v52のHVR-H2残基R50およびR52はSP34v52によるCD3の結合にとって重要であることがわかった(図14L)。これらのデータはhu38E4.v1とhu40G5cがSP34v52のもととは明らかに異なる様式でCD3に結合することを示している。

【1102】

CD3 のN末端ペプチドとの複合体中のhu38E4.v1の結晶構造が図14Mおよび14Nに示されている。図14MはCD3 中の第6残基との接触に關与する重要な分子間相互作用の拡大図を提供している。縮小図で、図14Nは第5残基が相互作用部位から完全に離れている前記Fab/CD3ペプチド複合体の空間充填モデルを示している。示されているように、第6残基はそのFabとの相互作用に關与し、その活性部位の中に入り込んでいる。

【実施例2】

【1103】

T細胞依存的二特異性(TDB)抗体の作製と選択

腫瘍細胞の撲滅にT細胞の高い細胞傷害能を利用する1つのアプローチはT細胞依存的二特異性(TDB)抗体の使用である。CD19/CD3二特異性BiTE抗体であるB細胞標的化ブリナツモマブなどの分子による臨床応答の促進が報告されている。しかしながら、多数の報告されている二特異性抗体治療法の治療上の有望性は、好ましくない薬物動態(PK)、毒性、および/または製造上の問題をはじめとする障害のために制限されている。したがって、我々は最初にノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製される抗CD3アームと抗腫瘍抗原アーム(例えば、抗CD20アーム、抗FcRH5アーム、抗HER2アーム、抗LYPD1アーム、抗LY6Eアーム、抗LY6G6Dアーム、抗PME17アーム、抗CD19アーム、抗CD22アーム、抗CD33アーム、抗CD79Aアーム、抗CD79Bアーム、抗EDARアーム、抗GFRA1アーム、抗MRP4アーム、抗RETアーム、抗Steap1アーム、抗TenB2アーム)の様々な組合せを有する抗CD3 TDB抗体を作製し、それらを特性分析した。予期せぬことに、我々は特定の組合せ(対)の抗CD3アームと抗腫瘍抗原アームが他のTDBよりも好ましい活性を示すTDBになることを見出した。

【1104】

TDB抗体をこれまでに記載された(Atwell et al. J. Mol. Biol. 270: 26~35, 1997)ようにヒトIgG1のようなノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製した。半抗体を大腸菌またはチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞のどちらかの中で発現させ、プロテインA親和性クロマトグラフィーにより精製し、これまでに記載された(Spies et al. Nat. Biotechnol. 2013)ように適切な半抗体対をインビトロでアニールした。CHO細胞内でTDB抗体生産を行った場合、その抗体は例えば残基N297に非グリコシル化突然変異(例えば、N297G)を含むことがあり得、その結果としてそのTDB抗体はエフェクター機能欠損変異体であり、且つ、抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)を開始することができなかつた。図15はCD3/CD20 TDB生産の模式的概観を示している。

【1105】

アニーリングの後にそれらのCD3/CD20 TDBを疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)によって精製し、分析的ゲル濾過、マススペクトロメトリー、およびポリアクリルアミドゲル電気泳動によって特性分析した。それらの精製された抗体はゲル濾過で0.2%未満の凝集体を有する単一のピーク(シグナルの99%超)として挙動した

10

20

30

40

50

。ホモ二量体はマスマスペクトロメトリーによって検出されなかった。CD3 / CD20 TDBの作製において検査された抗CD20アームには2H7v16、2H7v114、2H7v511、およびGA101が含まれた。CD3 / CD20 TDBの作製において検査された抗CD3アームにはUCHT1v1、UCHT1v9、UCHT1vM1、72H6、13A3、30A1、41D9a、SP34v52、40G5c、38E4v1-38E4v9、21B2、125A1、および21A9が含まれた。CD3 / CD20 TDBをCD3への結合、ならびにインビトロB細胞殺傷アッセイとT細胞活性化アッセイによって評価される活性について検査した。

【1106】

A. 結合親和性

それらのCD3 / CD20 TDBの各々の結合親和性を抗CD3抗体について上で記載されたようにBiacore分析またはFACS分析によって検査した。簡単に説明すると、Biacore結合アッセイについてはBiacore社のアミンカップリングキットを使用してヒトCD3 をBiacoreシリーズS CM5センサーチップに固定化し、CD3 / CD20 TDBまたはそれらのFab変異体をフロースルー画分に入れた。FACS結合アッセイのためにBjab細胞(B細胞抗原用)かJurkat細胞(CD3抗原用)のどちらかを様々な濃度のTDB抗体と4 で30分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を洗浄し、二次抗体(抗huIgG-PE、BDバイオサイエンス社)と別の15分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を再び洗浄してFACS分析の用意ができた。図16はCD3 / CD20 TDBのインビトロFACS結合アッセイの結果を示している。それらの結果は特定の組合せの抗CD3抗体アームと抗腫瘍抗原アーム(例えば、抗CD20アーム)がより好ましい結合特性を有するTDB抗体になることを示している。図17はこれらの特定のCD3 / CD20 TDBの一価および二価結合親和性を示している。抗CD3アーム(例えば、UCHT1v9)と2H7v16の特定の対形成により、例えば、異なる抗CD20アームを有する他の検査されたCD3 / CD20 TDBと比較して予期せぬほど強い結合をBjab細胞とJurkat細胞の両方に対して示すCD3 / CD20 TDBが生じた。2H7v16抗CD20アームと様々な抗CD3アームを有する他のCD3 / CD20 TDBの結合親和性も検査した(図18~24を参照されたい)。

【1107】

B. インビトロB細胞殺傷アッセイおよびT細胞活性化アッセイ

作製されたCD3 / CD20 TDBはB細胞殺傷およびT細胞の細胞傷害作用の活性化を支援するそれらの能力についても検査された。これらのアッセイではB腫瘍細胞株(Bjab)をATCCから取得し、PBMCをフィコール分離によって健康なドナーの全血から単離した。必要な場合は製造業者の指示に従ってMiltenyiキットを使用してCD4 + T細胞とCD8 + T細胞を分離した。加湿標準細胞培養恒温器内で細胞を10% FBS(Sigma-Aldrich)添加RPMI1640中に37 で培養した。Bjab細胞殺傷アッセイのため、様々な濃度のTDB抗体が存在する中で20,000個のBjab細胞をヒトhuPBMCまたは精製T細胞のどちらかのようなエフェクター細胞と表示されているアッセイ当たりの比率でアッセイ当たりの表示されている期間にわたってインキュベートした。内在性B細胞殺傷アッセイのため、200,000個のヒトhuPBMCを様々な濃度のTDB抗体と表示されているアッセイ当たりの時間にわたってインキュベートした。各アッセイの最後に生存B細胞をFACSによりPI-CD19 + B細胞またはPI-CD20 + B細胞としてゲートアウトし、内部計数対照として反応混合物に添加したFITCビーズを用いて絶対細胞数を得た。細胞殺傷のパーセント(%)を非TDB処理対照に基づいて計算した。活性化T細胞はCD69およびCD25の表面発現によって検出された。

【1108】

CD3と第2生体分子(この例ではCD20)に対する二特異性を有する作製された前記TDB抗体の様々な効力は、高い効力を有する例となるTDBの作製における両抗体ア

10

20

30

40

50

ームの重要で予想できない貢献を強調している（図25～49を参照されたい）。

【実施例3】

【1109】

例となるCD3/CD20 TDB (CD20 TDB)の特性分析

我々は上記の例となるCD3/CD20 TDB (CD20 TDB)のうちの2つをさらに特性分析し、それらはインビトロB細胞殺傷アッセイおよびT細胞活性化アッセイにおいて高い効力を示した。各TDB抗体のCD20アームは抗CD20クローン2H7.v16であり（図50を参照されたい）、一方でCD3アームはクローンUCHT1v9（例えば、Zhu et al. Int. J. Cancer. 62: 319～324, 1995を参照されたい）または同等の活性を有するカニクイザル交差反応性クローン40G5c（例えば、図51を参照されたい）であった。

10

【1110】

材料と方法

A. 抗体の作製

T細胞依存的二特異性(TDB)抗体をこれまでに記載された(Atwell et al. J. Mol. Biol. 270: 26～35, 1997)ようにヒトIgG1としてノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製した。半抗体を大腸菌内で発現させることで非グリコシル化し、プロテインA親和性クロマトグラフィーにより精製し、これまでに記載された(Spies et al. Nat. Biotechnol. 2013)ように適切な半抗体対をインビトロでアニールした。アニーリングの後にそれらの抗体を疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)によって精製し、分析的ゲル濾過、マスペクトロメトリー、およびポリアクリルアミドゲル電気泳動によって特性分析した。それらの精製された抗体はゲル濾過で検出可能な凝集体が無い単一のピーク(シグナルの99%超)として挙動し(図52A)、ホモ二量体がマスペクトロメトリーによって検出されることはなかった(図52B)。

20

【1111】

B. インビトロB細胞殺傷アッセイおよびT細胞活性化アッセイ

B腫瘍細胞株をATCCから取得し、PBMCをフィコール分離によって健康なドナーの全血から単離した。製造業者の指示に従ってMiltenyiキットを使用してCD4+T細胞とCD8+T細胞を分離した。細胞を10%FBS(Sigma-Aldrich社)添加RPMI1640中に培養した。B細胞殺傷アッセイのため、生存B細胞をFACSによりPI-CD19+B細胞としてゲートアウトし、内部計数対照として反応混合物に添加したFITCビーズを用いて絶対細胞数を得た。活性化T細胞はCD69およびCD25の表面発現によって検出された。細胞内グランザイムB誘導をFACSにより検出した。培地中のパーフォリン濃度はELISA(eBioscience社)によって検出される。全ての抗体をBDバイオサイエンス社から購入した。

30

【1112】

C. マウスモデルにおけるインビボ効力試験

ヒト化NSGマウスおよびヒト化SCIDマウスをジャクソン研究所から購入した。ヒトCD20遺伝子導入マウスおよびヒトCD3遺伝子導入マウスをこれまでに記載された(Gong et al. J. Immunol. 174: 817～826, 2005およびde la Here et al. J. Exp. Med. 173: 7～17, 1991)ように作製し、それら2種類の単一遺伝子導入マウスを交配することによりヒトCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを作製した。ヒトリンパ腫マウスモデルは40匹のメスマウスの右脇腹にHBSS中の 5×10^6 個のBj ab-ルシフェラーゼ細胞を単独で、または 10×10^6 個のヒトドナーPBMCと混合して皮下投与することにより作製された。ベヒクルまたは0.5mg/kgの用量のCD20 TDBを用いる静脈内投与による処理を接種から1時間後、およびその最初の処理から1週間後にマウスに行った。腫瘍を週に1、2回測定し、体重を最後の処理から7日後まで週に2回測定した。体重減少が観察されなかった場合には所与の動物についてそれ以上体重を

40

50

測定しなかった。体重減少が総重量の15%を超えた場合には影響を受けたマウスの体重を毎日測定し、体重減少が20%を超えた場合にはそれらのマウスを安楽死させた（または獣医の診察を受けさせた）。試験期間中に臨床観察を週に2回行ってそれらの動物の健康状態をモニターした。その動物の健康または活動性を妨げ得るサイズまたは状態の腫瘍を有するあらゆる動物を安楽死させた。その他の場合では、最初の処理から6か月後に、または腫瘍が潰瘍化するか、腫瘍の体積が 2500 mm^3 を超えた場合に動物を安楽死させた。

【1113】

患者由来慢性リンパ性白血病（CLL）マウスモデルをこれまでに記載された（Baganara et al. Blood. 117: 5463~5472, 2011）ように作製した。簡単に説明すると、 5×10^5 個の活性化T細胞をCLL PBMCから精製し、NSGマウスへ後眼窩注入した。T細胞移植後、 2×10^7 個のCLL PBMCを後眼窩注入した。14日後、移植したB細胞およびT細胞の循環をFACS分析により確認した。その後、移植に成功した動物を3.5週間後に尾静脈注射により静脈内投与されるTDB抗体で処置した。処置から6日後または14日後に動物を安楽死させた。動物が麻酔下にある間にヘパリン添加ピペットを使用して眼窩静脈叢の穿刺により全血を採取するか、またはCO₂安楽死の後にヘパリン添加注射器を使用して最終的心臓穿刺により全血を採取し、直ちにヘパリン添加チューブにその全血を移した。CO₂安楽死の後に脾臓を採取した。試験毎に臨床観察を週に2回行ってそれらの動物の健康状態をモニターした。動物の体重を少なくとも週に1回測定した。PBMCを赤血球溶解の後に単離し、B細胞（muCD45+CD19+）とT細胞（muCD90.2+CD4+、またはmuCD90.2+CD8+）についてそれらをFACSによって分析した。使用した全ての抗体はBDバイオサイエンス社またはeBiosciences社のどちらかから購入されている。

【1114】

D. カニクイザルにおけるPKPD試験

実験用に繁殖させた無感作の中国起源カニクイザルを使用して全てのカニクイザル試験を実施した。単回投与PKPD試験のために3匹のオスカニクイザルに 1 mg/kg の用量のCD20 TDBからなる単回遅延ボラス静脈内投与が行われ、反復投与試験のために4匹のカニクイザルに合計で4回の投与について 1 mg/kg の用量のCD20 TDBからなる遅延ボラス静脈内投与を週に1回行った。FACSによるB細胞とT細胞の計数のために選択された時点で全血または組織を採取した。血清を採取し、各血清試料中の検査物品の量を決定するためにELISAを用いてアッセイされるまで -70 C で貯蔵した。WinNonLinソフトウェア（Pharsight社、マウンテン・ビュー、カリフォルニア州）を使用して薬物動態（PK）パラメーターを推定するために各動物の血清中濃度時間プロファイルを使用した。

【1115】

従来抗体PK特性を有する完全長ヒト化IgGとして作製された高品質CD20 TDB

抗原同一性、細胞外ドメインのサイズ、および膜からのエピトープの距離をはじめとするB細胞標的化TDB能力に影響し得る標的化特性を調べるため、我々はCD3、CD19、CD20、CD22、CD79a、およびCD79bの上のエピトープを標的とする40種類を超える様々なTDBを作製した。代表的な結果が図56Iに示されている。我々は小細胞外ドメイン（ECD）および標的細胞膜の近傍にあるエピトープを有する癌標的抗原を標的とするTDBが最も強力なTDBであることを見出した。最も良好な標的の中には自家T細胞による正常ドナーB細胞の殺傷について約 10 ng/ml または約 67 pM で効力を有するCD20、CD79a、およびCD79bがあった。

【1116】

抗CD20/CD3 TDB（CD20-TDB）はこれらのB細胞標的化TDBの薬理学的活性を展示する概念実証分子としてここに記載される。ホモ二量体および凝集体を

含まない天然抗体構成を有する完全長型完全ヒト化 I g G として C D 2 0 T D B を細菌から生産した (図 5 2) 。非結合性種であるラットにおける C D 2 0 T D B の薬物動態 (P K) 特性が約 7 日の半減期という点で他のヒト I g G 抗体の薬物動態特性と類似している (図 5 3) 。

【 1 1 1 7 】

C D 2 0 T D B による B 細胞殺傷はグランザイムパーフォリン経路を介して T 細胞依存的である

C D 2 0 + B 細胞悪性腫瘍などの細胞増殖性疾患の潜在的な治療法としての C D 2 0 T D B を評価するため、我々は T 細胞動員性二特異性抗体としての C D 2 0 T D B の作用機序を最初に調べた。古典的なモノクローナル抗体療法の主要な作用機序である A D C C 活性とは異なり、C D 2 0 T D B はその活性に F c 領域を必要としない。C D 2 0 T D B の F (a b ') 2 部分が完全長 I g G C D 2 0 T D B と同じ効力を B 細胞殺傷に関して保持した (図 5 4 A) 。C D 2 0 T D B は条件的アゴニストであり、標的の発現、T 細胞、および抗体を活性に必要とする。C D 3 + T 細胞を除いた P B M C を用いると B 細胞殺傷が検出されなかったため、C D 2 0 T D B の B 細胞殺傷活性は T 細胞依存的である (図 5 4 B) 。C D 2 0 の発現が無いと T 細胞の活性化が起こらないので標的の発現が T 細胞活性化に必要である (図 5 4 C) 。T 細胞上での C D 6 9 と C D 2 5 の両方の誘導によって評価すると、C D 2 0 T D B は C D 4 + T 細胞と C D 8 + T 細胞の両方を活性化することができる (図 5 4 D) 。エフェクターとしてどちらかの T 細胞を使用し同等の B 細胞殺傷を達成することができ、一方で C D 8 + T 細胞によって同数の C D 4 + T 細胞よりも高い程度の細胞殺傷が生じたため C D 8 + T 細胞は B J A B 細胞殺傷においてより有効であるように見える (図 5 4 C) 。しかしながら、グランザイムの発現上昇が C D 8 + T 細胞内でより広く認められ (図 5 4 E) 、同様に C D 8 + T 細胞と関連するより高いレベルのパーフォリン放出とグランザイム A および B の放出 (示されず) が E L I S A によって培地中に検出された (図 5 4 F) 。活性化 T 細胞が増殖可能である (図 5 5) 。しかしながら、全体的な T 細胞数はインビトロではサイトカイン添加が無いと C D 2 0 T D B および B 細胞の存在下で 2 4 時間後でもあまり増加しなかった。これは培養条件に起因する可能性がある。実際に、マウスモデルを使用する効力試験およびカニクイザルにおける効力試験から堅調な T 細胞増殖がインビボで観察された (図 5 8 A および 6 7 C) 。

【 1 1 1 8 】

インビトロでの B 白血病 / リンパ腫細胞の殺傷および自己 B 細胞の殺傷に有効な C D 2 0 T D B

C D 2 0 T D B の B 細胞殺傷効力はまた、インビトロで 1 ダースを超える B 白血病 / リンパ腫細胞株を使用して検査された。その C D 2 0 - T D B の効力を評価するため、広範囲の C D 2 0 発現レベルを有する細胞を代表する 8 株を選択した (図 5 6 B) 。エフェクター細胞として健康なドナーから単離された P B M C を用いた用量応答 B 細胞殺傷曲線がそれらの 8 細胞株について示されている (図 5 6 A) 。有意なことに、C D 2 0 - T D B は C D 2 0 発現が無い S U - D H L 1 細胞に対しては何の活性も有しなかった。その C D 2 0 - T D B の効力はフローサイトメトリーによって検出された表面 C D 2 0 の様々なレベルとやや相関した (5 6 A) 。そうではあるが、C D 2 0 T D B は用量依存的に 8 株全ての殺傷に効力を有し、E C 5 0 は 2 4 時間アッセイについて 0 . 3 8 ~ 1 1 n g / m l までの範囲である。細胞殺傷の程度は 2 4 時間アッセイにおいて最大で 1 0 0 0 n g / m l までの T D B によって 6 0 ~ 9 0 % までやや変化する (図 5 6 C) 。一般に、抗体濃度が上昇すると、またはアッセイ時間が長くなると完全な B 細胞殺傷が達成され得る。S U - D H L - 1 細胞がその殺傷アッセイに C D 2 0 陰性対照として含まれており、その細胞では細胞殺傷が観察されず、C D 2 0 T D B 活性に標的の発現が必要であることを示している。このアッセイにおいて示される N a 1 m - 6 細胞および S C - 1 細胞は全て非常に低い C D 2 0 表面発現を有しているため (図 5 6 B) 、C D 2 0 T D B の活性は非常に低いレベルの標的発現を必要とするようである。C D 2 0 に対する C D 2 0 T D

Bの一価結合親和性は親抗CD20の二価結合親和性よりも弱く、スキッチャードにより決定された54 nMの K_D を有する。まとめると、 K_D 値およびCD20 TDB B細胞殺傷効力、CD20 TDB活性に必要な受容体占有率はわずかに0.1%未満である。様々なB細胞抗原を標的とするように作製されたTDBは図56Dにおいて示されているようにB細胞殺傷の媒介においても効果的である。その図ではCD20 TDB (TDB A: 2H7v16 / UCHT1v9)をはじめ、5種類の異なるB細胞抗原を標的とするTDBがB細胞の75%~90%を殺滅した。CD20 TDBは可変的なCD20表面抗原発現を有するその他のBリンパ腫株の殺傷をさらに媒介することができる(図56E)。

【1119】

CD20 TDBは健康なドナーの末梢血から単離されたヒトPBMCを用いて検査された自己B細胞の殺傷においても高い効力を有する(図56F)。8人のランダムドナーの用量応答性殺傷曲線が図56Fに示されており、同様に30人のドナーについての24時間アッセイにおいて1000 ng/mlの抗体を使用したときのEC50とB細胞殺傷の程度 of 要約プロットが示されている(図56G)。検査されたそれら30試料のうち、B細胞の57~96%が最大で1000 ng/mlまでの抗体によって24時間以内に殺滅され、EC50は0.43~135 ng/mlまでの範囲であり、中央値は3 ng/ml未満であった。CD20 TDBによる24時間以内のB細胞殺傷の程度は抗CD3/抗CD19 s c F vによるB細胞殺傷と非常に類似しているか、またはそれよりも高い(図56H)。

【1120】

CD20 TDBはマウスモデルにおいてインビボでB細胞除去に効力を有する。我々が検査したCD20 TDBはマウスCD20抗原およびマウスCD3抗原を認識しないので、我々はヒトCD20遺伝子導入マウスとヒトCD3遺伝子導入マウス(上記)を利用して後のインビボでの効力試験用にヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスを作製した。図57Aに示されているように、ヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスはヒト由来のT細胞およびB細胞と比較して検出可能なレベルでCD19+B細胞の表面上にhuCD20を発現することに加えてCD4+T細胞およびCD8+T細胞の表面上にhuCD3を発現する。ヒトCD20遺伝子導入マウスについて、CD20 TDBはヒトCD3を発現していないマウスT細胞を用いることができないのでリツキシマブのみがB細胞を除去することができる(図57B)。一方でヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスについて、CD20 TDBはhuCD3を発現するマウスT細胞を用いることができ、huCD20を発現するマウスB細胞の除去に効力を有する(図57C)。リツキシマブを10 mg/kgの用量で単回投与した後と比較して少ないB細胞がCD20 TDBを0.5 mg/kgの用量で単回静脈内投与してから7日後のマウス脾臓において検出されるので、CD20 TDBはB細胞の除去により効力を有するよう見える。同じCD3アームを有するが、一方で他方のアームがHER2に結合するHER2 TDBがこの実験でアイソタイプ対照として使用され、この実験では細胞除去に活性を示さなかった。

【1121】

ヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスについてのB細胞除去におけるCD20 TDBの最低有効用量を調査するため、0.5 mg/kgから始めて0.00005 mg/kgまで下る用量のCD20 TDBの単回投与でマウスを処置した。その後、血中B細胞数を1日目(投与から24時間後)、8日目、および15日目にモニターした。B細胞数の減少が1日目に観察され、B細胞除去がCD20 TDB処理後15日目まで持続した(図58A)。この血中B細胞数の観察結果と一致して、マウス脾臓におけるほぼ完全なB細胞の除去が0.5 mg/kgの用量の単回投与後7日目に達成され、一方でそれより少ない0.05 mg/kgの用量によって脾臓B細胞の除去が部分的に起こり、且つ、その用量がED50投与レベルにほぼ等しかった(図58B)。前記二重遺伝子導入マウスを使用するタイムコース試験によって0.5 mg/kgの用量での単回投与処理が

10

20

30

40

50

ら早くも3日後には脾臓においてB細胞除去がほぼ完全であり、14日目までB細胞回復の顕著な兆候が無いことが明らかになった(図58A)。図58Cに見られるように、CD20 TDBは二重遺伝子導入体huCD20/huCD3の末梢におけるB細胞除去を媒介し、そのB細胞除去は処理から早くも2時間後の血液において検出され、処理後最大で7日間にわたって維持される。さらに、活性化CD8+T細胞および活性化CD4+T細胞がCD20 TDB投与の2時間以内に血液中に検出され、その後、処理後2日までに減少する(図58D)。

【1122】

さらに、CD20 TDBは0.5mg/kgの用量の単回静脈内投与の後にマウス脾臓において辺縁帯B細胞(MZB)(図59Aおよび図59B)を濾胞性B細胞(FOB)(図59Aおよび図59C)と同程度に効率的に除去した。我々は、脾臓B細胞が1日目(投与から24時間後)までに基線から約50%減少し、且つ、急激に減少し続けて3日目に最下点に到達し、それが試験期間を通して維持されることを観察した。このことはリツキシマブについての以前の報告と明らかに異なっており、その報告では微小環境がリツキシマブの効果に関して役割を果たすと考えられており、リツキシマブのものとは異なるCD20 TDBのインビボでの作用機序を示唆している。マウスT細胞活性化は通常は血液においてCD20 TDB処理から早くも30分後に観察され、脾臓においてほとんどが最初の24時間以内に観察される(図59Dおよび59E)。T細胞活性化の後に細胞増殖の結果としてT細胞数の増加が2日目~3日目の辺りで観察された(図59Dおよび59E)。2日目までに、CD69+CD8+細胞のレベルが2週間の試験の残りの期間にわたって10~30%までの範囲であり続けたにもかかわらず、T細胞の大半がもはやCD69陽性ではなかった。しかしながら、おそらくは活性化誘導性細胞死に起因してT細胞数が増殖期の後に減少する傾向がある。T細胞数は最終的にTDB処理後に回復し、マウスT細胞の再生にはCD20 TDB処理の阻害性効果が無いことを示唆している。

【1123】

ヒト化NSGマウスもマウスモデルおよび反復投与設定におけるB細胞除去に関するCD20 TDB効力をさらに検証するために使用された。図60A~60Dに示されている試験に登録された実際のマウスは末梢血液中に35~80%のヒトCD45+細胞を有し、CD4+細胞、CD8+細胞、およびCD20+細胞の範囲はそれぞれ12~25%、2.1~8.7%、および32~60%(生存白血球ゲートからのものとして報告されたパーセンテージ)であった。この基線特性分析の代表例が図60Eに示されている。これらのマウスに由来するCD3標的抗原およびCD20標的抗原のレベルを正常ヒトドナーのそれらの標的抗原のレベルと比較し、それらの標的抗原のレベルが著しく異なることを見出した(図60F)。図59に示されているように、ヒト化NSGマウスを0.5mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。B細胞が7日目に血液中で激減し、21日目にB細胞がほとんど検出されなかった(図60A)。堅固なB細胞除去は21日目のTDB処理マウスの脾臓においても観察された(図60B)。さらに、CD20 TDBによるヒト化NSGマウスの処置は図60Cに示されるようにT細胞増殖を促進し、B細胞除去を導いた。CD8+T細胞について、それらの細胞数は7日目の血液において最大で10倍まで増加し、14日目および21日目に基線以下まで戻った(図60D)。同様の傾向はCD4+T細胞についても観察された。

【1124】

CD20 TDBはインビトロおよびインビボにおいてCLL B細胞の殺傷に効力を有する

我々は、B腫瘍量が通常多い一方でT細胞数が少なく、且つ、T細胞機能が損なわれている可能性があり得る(Riches et al. Semin. Cancer Biol. 20(6): 431~438, 2010) CLL患者の自家T細胞を使用するB白血病細胞の殺傷におけるCD20 TDBの効力も検査した。9人のCLL患者の末梢血液から単離されたPBMCを単回の1000ng/mLという高用量のCD20

10

20

30

40

50

T D B と共に最大で 48 時間にわたってインキュベートした。図 6 1 A に示されているように、C D 2 0 T D B は自家 T 細胞による C L L B 細胞の殺傷に効力を有する。示されている 2 試料について、患者試料番号 1 の P B M C 中で B 白血病腫瘍量が 70 % であり、8.4 % が C D 8 + T 細胞であり、患者試料番号 2 については B 白血病腫瘍量が 80 % であり、4.4 % が C D 8 + T 細胞である。C D 2 0 T D B は非常に低いエフェクター：標的比率（この実験で示されている 2 試料について 1：8 および 1：18）で効率的な B 細胞殺傷を明らかに達成することができる。C D 2 0 T D B による自家 T 細胞を使用する C L L B 細胞の殺傷は C D 8 + T 細胞数とよく相関する（図 6 1 B）。我々は T 細胞含有量が（単核細胞の 0.4 % と 8 % の間で）著しく変化することを見出し、著しくは、我々は事前処理値と比較した B 細胞の細胞溶解の程度が T 細胞含有量とよく相関することを観察した。非常に少ない自家 T 細胞しか利用できない C L L P B M C に精製した C D 8 + T 細胞を添加することにより、B 白血病細胞が T 細胞依存的に C D 2 0 T D B によって効率的に殺滅された（図 6 1 C）。

【1125】

C D 2 0 T D B はマウスに移植された C L L 白血病細胞の除去にも効力を有する（図 6 2 A）。簡単に説明すると、患者由来自己活性化 T 細胞の移植に続いて患者白血病細胞を N S G マウスに移植し、その白血病移植体の定着を確認した後に処置を開始する。マウス脾臓の代表例の I H C 染色により、N S G マウスにおける C L L 患者由来の B 白血病細胞および自家 T 細胞の移植の成功が示された。0.1 mg / kg または 0.5 mg / kg の用量での C D 2 0 - T D B 処理の単回投与の後に検出できた B 細胞はほとんどなかった。B 細胞除去はリツキシマブ処理でも観察されたが、一方でアイソタイプ対照としての H E R 2 - T D B では B 細胞除去が検出されない（図 6 2 B）。

【1126】

腫瘍進行の背景では、C D 2 0 T D B 処置はヒトドナー P B M C の存在下で B 細胞リンパ腫瘍増殖の妨害に有効である。ヒト B j a b 細胞を移植された S C I D（重症複合免疫不全）マウスはベヒクルまたは C D 2 0 T D B のみで処置されると接種後 12 日目までに検出可能な腫瘍を発生した。さらに、P B M C のみの移植によって腫瘍増殖が遅延化されたが、これらのマウスは接種後 25 日目までに検出可能な腫瘍を発生した。したがって、C D 2 0 T D B は P B M C エフェクター細胞の存在下で腫瘍増殖のインビボでの妨害にも有効である（図 6 3）。

【1127】

C D 2 0 T D B の効力は非常に低い C D 2 0 発現レベルを必要とする
従来抗 C D 2 0 と対照的な C D 2 0 T D B 活性への抗体 F c 領域の異なる必要性、および腫瘍微小環境に対するおそらく異なる依存性に加え、C D 2 0 T D B は効率的な B 細胞殺傷のためにより低レベルの抗原発現を必要とするようでもある。高レベルの C D 2 0 発現（図 6 4 A）を有する B j a b 細胞についてリツキシマブと C D 2 0 T D B によって同等の細胞殺傷が達成された（図 6 4 B）。しかしながら、ずっと低いレベルの C D 2 0 発現（図 6 4 A）を有する N a l m - 6 細胞、S C - 1 細胞、および O C I - L y 19 細胞は C D 2 0 T D B だけで殺滅され、リツキシマブによる細胞殺傷は検出されなかった（図 6 4 C）。これらの低 C D 2 0 細胞株の推定 C D 2 0 コピー数は B J A B 細胞との比較でスキャッチャードおよび F A C S 結合データに基づく 500 未満である（データを示さず）。加えて、C D 2 0 への C D 2 0 - T D B の一価結合親和性は約 50 ~ 100 nM であり、リツキシマブの 1 ~ 5 nM という親和性よりも著しく低い（両方ともスキャッチャードによって測定された）。まとめると、C D 2 0 - T D B の効力は、T C R の開始に 10 ~ 100 分子という低い受容体占有率が必要とされるだけであるという考えと合致する（P u r b h o o , M . A . , e t a l . N a t I m m u n o l 5 : 5 2 4 ~ 5 3 0 , 2 0 0 4 , I r v i n e , D . J . , e t a l . N a t u r e 4 1 9 : 8 4 5 ~ 8 4 9 , 2 0 0 2 , S y k u l e v , Y . , e t a l . I m m u n i t y 4 : 5 6 5 ~ 5 7 1 , 1 9 9 6）。

【1128】

CD20 TDBはリツキシマブおよびステロイドの存在下で活性を有する

リツキシマブおよび化学療法とのその組合せが病院でのB細胞悪性腫瘍の治療に広く使用されているので、CD20 TDBとリツキシマブが両方とも同じ抗原を標的とするのでどの位CD20 TDBをこの背景で使用することができるか調査することが重要である。我々は、ヒトCD20/CD3二重遺伝子導入マウスにおいて検査するとB細胞殺傷活性を有せずにCD20に結合するだけである(図64D)エフェクター機能欠損リツキシマブ変異体(残基265および残基297のアラニンへの置換(米国特許第7,332,581号明細書および第8,219,149号明細書に記載されるDANA突然変異)を含むリツキシマブ)であるリツキシマブ-DANAを利用した。CD20-TDB結合と競合するこの不活性リツキシマブ分子を使用する正常ドナーB細胞標的細胞の前処理は、CD20-TDBの活性の鈍化に著しく最低限の効果を有しただけであった。最大で250 μ g/mlまでのリツキシマブ-DANAの濃度(42ng/mlというEC50投与レベルよりも5000倍過剰)において、我々は用量応答曲線のわずかに控えめなシフトをインビトロで観察した(EC50において、42ng/ml対320ng/mlという7倍未満のシフト)。顕著なことに、CD20 TDBはこの状況でもなお活性を有する。CD20-TDBのEC50はリツキシマブ-DANA濃度が高くなると約7倍増加したが、B細胞殺傷の程度はあまり変化していない(図65A)。このことは非常に低い抗原発現レベルまたは非常に低い受容体占有率がCD20 TDBの効力に必要なものであるという我々のこれまでの発見と合致する。それらのインビトロの観察結果は2mg/kgまたは10mg/kgの用量のリツキシマブ-DANAタンパク質で前処置され、その後でCD20-TDBに曝露されたCD3/CD20二重遺伝子導入マウスにおいてインビボで再現された。ここで我々はCD20 TDBがリツキシマブ-DANAにより前処置されたマウスにおけるB細胞除去になお活性を有することをインビボで示す(図66)。これらの結果はB細胞悪性腫瘍に対する将来の併用療法における高い汎用性を示している。

10

20

30

40

50

【1129】

CD20 TDBはT細胞動員性抗体であり、その効力はT細胞の活性化に依存する。T細胞免疫応答に影響する可能性があり得るステロイドによる前処理がCD20 TDB活性に影響するか見ることも調べられた。インビトロCD20 TDBは高濃度のデキサメタゾンが存在する中でB細胞の殺傷になお活性を有した(図65B)。

【1130】

カニクイザルにおけるCD20+B細胞悪性腫瘍の有望な治療法としてのCD20 TDBの臨床前評価

CD20 TDBのパイロットPKPD試験をカニクイザルでも実施した。3匹の動物を静脈内投与により1mg/kgの用量のCD20 TDBで一度処置する単回投与試験において、抗体処置から7日後に完全なB細胞除去が血液中で観察され(図67A)、同様に脾臓およびリンパ節において観察された(図67Bおよび67C)。歴史的ベヒクル対照が4匹のベヒクル処理動物の平均値および標準偏差として示されている(図67D)。リンパ球のうちの割合(%)として計算するとCD8+T細胞とCD4+T細胞の両方が対照と同等またはそれより高いレベルにあったので、明確なT細胞消失は観察されなかった。投与から4時間後にT細胞活性化が血液において検出された。処置から7日後の血液ではT細胞の消失は観察されず、明らかに多くなったCD8+T細胞数が検出された(図67A)。

【1131】

免疫細胞に対するCD20 TDB処置の長期作用も4週間の反復投与試験とそれに続く8週間の回復期を用いて検査した。1mg/kgの用量の週に一度の投与を受けた4匹の処置動物に由来する血液において、B細胞数およびT細胞数ならびにCD20 TDBの血清中濃度を測定し、77日間にわたってそれぞれ個々の動物についてプロットした(図68A)。全ての4匹の動物において処置後すぐにB細胞が血液中に検出されなくなり、CD20 TDBの血清中濃度が100ng/mlより上のままである間は元に戻らなかった(4502番動物対4001番動物、4002番動物、および4503番動物)。

CD 8 + T細胞数ならびにそれより低い程度であるがCD 4 + T細胞数が初回の投与の後に著しく増加し、徐々に基線値の25 ~ 150%の範囲内に戻った。まとめると、CD 20 TDBはT細胞を損なうことなくB細胞の除去に高い活性を有する。

【1132】

両方の試験から測定されたCD 20 TDBの血清中濃度を用いてCD 20 TDBのPK特性は図68Bの中でも要約された。反復投与試験について示されたように、CD 20 TDBは期間を通して良好な曝露を維持し、初回の投与(0日目~7日目)の間にCLは約17ml/日/kgであった。CL値が4回目の投与(21日目~28日目)の間に約6ml/日/kgまで減少したので標的介在性クリアランスは初回の投与(0日目~7日目)の間ではより高いように見える。

10

【1133】

同質遺伝子腫瘍モデルにおけるCD 20 TDBのPD-L1アンタゴニストとの併用
同質遺伝子腫瘍モデルにおけるPD-L1アンタゴニスト(DANA突然変異を有するマウスIgG2aアイソタイプ抗PD-L1抗体25A1)と組み合わせたCD 20 TDBのインビボ効力も検査した。この試験ではヒトCD 20およびマウスPD-L1を細胞表面上に発現するA20-huCD 20マウスBリンパ腫細胞を同質遺伝子腫瘍モデルの作製のために利用した(例えば、図69Aを参照されたい)。使用したCD 20 TDBはノブ・イン・ホール(K&H)形式(例えば、Atwell et al., J Mol Biol., 270:26~35, 1997を参照されたい)で作製された、「ノブ」アームが抗CD 20 2H7v16であり、「ホール」アームが抗CD 3 2C11(Leo et al., Proc Natl Acad Sci USA, 84:1374~8, 1987)であるマウスIgG2aアイソタイプ2H7v16/2C11 TDBであった。使用したPD-L1アンタゴニストはDANA Fc突然変異(残基265および残基297のアラニンへの置換;例えば、米国特許第7,332,581号明細書および第8,219,149号明細書を参照されたい)を有するマウスIgG2aアイソタイプ抗PD-L1抗体であった。

20

【1134】

7日前に65匹のBalb/Cマウスの右の片側の胸部領域に100μlの(200μlを超えない)体積のHBSS中にある250万個のA20pRK-CD 20-GFP細胞を皮下接種した。それらのマウスに腫瘍を増殖させた。その後、腫瘍が約100~200mm³の平均腫瘍体積に到達するまで(接種からおよそ7日後)週に1、2回それらのマウスを計量および測定した。その後、それらの動物を次の4つの処理群、すなわち、250万個のA20/CD 20細胞が接種され、週一回のベヒクルの静脈内投与が3週間実施され、n=9である第1群、250万個のA20/CD 20細胞が接種され、週一回の0.5mg/kgの用量の抗CD 20 x CD 3 K&H TDB(2H7v16-2C11マウスIgG2)の静脈内投与が3週間実施され、n=9である第2群、250万個のA20/CD 20細胞が接種され、週三回の10mg/kgの用量の抗PD L1(25A1、mIgG2a DANA)の腹腔内投与が3週間実施され、n=9である第3群、および250万個のA20/CD 20細胞が接種され、週三回の10mg/kgの用量の抗PD L1(25A1、mIgG2a DANA)の腹腔内投与が3週間実施され、且つ、週一回の0.5mg/kgの用量の抗CD 20 x CD 3 K&H TDB(2H7-2C11マウスIgG2)の静脈内投与が3週間実施され、n=9である第4群に分けた。似ていない腫瘍体積のために上記の処理群のうちの1つに動員されなかったマウスを安楽死させた。処理が0日目に始まり、全ての抗体投与が上で記載されたように100mlの体積で静脈内に行われた。

30

40

【1135】

腫瘍を週に1、2回測定した。体重を最後の処理から7日後まで週に2回測定した。体重減少が観察されなかった場合にはそれ以上体重を測定しなかった。体重減少が15%を超えると観察された場合には影響を受けたマウスの体重を毎日測定し、体重減少が20%以上であった場合にはそれらのマウスを安楽死させた。試験全体の間臨床観察を週に2

50

回行ってそれらの動物の健康状態をモニターし、その動物の健康または活動性を妨げ得るサイズまたは状態である腫瘍を有するあらゆる動物を安楽死させた。

【1136】

図69Bに示されているように、抗PD-L1抗体とのCD20 TDBの併用処理（第4群）はCD20 TDB、抗PD-L1抗体、またはベヒクル単体による処理と比較すると腫瘍増殖の抑制に関して予期せぬ、且つ、相乗的な効果を示した。

【1137】

同質遺伝子腫瘍モデルにおけるCD20 TDBのPD-1アンタゴニストとの併用さらに、PD-1アンタゴニスト（DNA突然変異を有するマウスIgG2アイソタイプ抗PD1抗体8F11）と組み合わせたCD20 TDBのインビボ効力もA20/huCD20同質遺伝子Bリンパ腫マウスモデルにおいて検査した。この試験では使用したCD20 TDBはマウスIgG2aアイソタイプ2H7v16/2C11 TDBであり、使用したPD-1アンタゴニストはDNA Fc突然変異を有するマウスIgG2アイソタイプ抗PD-1抗体であった。

10

【1138】

ヒトCD20およびGFPを発現するようにA20マウスBリンパ腫細胞に形質移入を行い、その後にクローン選択と移植用の増殖のために単一細胞選別を行った。8~10週齢のメスBalb/cマウス（チャールズリバー社、ホリスター、カリフォルニア州）の右の片側の胸部領域に250万個のA20.hCD20-GFP細胞を皮下接種した。腫瘍が100~200mm³の平均腫瘍体積に達したところでマウスを動員し、それらのマウスが4つの処理群、すなわち、第1群（250万個のA20/CD20細胞が接種され、週一回のベヒクルの静脈内投与が3週間実施される）、第2群（250万個のA20/CD20細胞が接種され、週一回の0.5mg/kgの用量の抗CD20xCD3 K&H TDB（2H7v16-2C11マウスIgG2）の静脈内投与が3週間実施される）、第3群（250万個のA20/CD20細胞が接種され、週三回の10mg/kgの用量の抗PD1（8F11、mIgG2a DNA）の腹腔内投与が3週間実施される）、および第4群（250万個のA20/CD20細胞が接種され、週三回の10mg/kgの用量の抗PD1（8F11、mIgG2a DNA）の腹腔内投与が3週間実施され、且つ、週一回の0.5mg/kgの用量の抗CD20xCD3 K&H TDB（2H7v16-2C11マウスIgG2）の静脈内投与が3週間実施される）のうちの1つ（n=9匹のマウス/群）にランダム化され、抗体処理を次の第1日に開始した。

20

30

【1139】

それらのマウスに3週間にわたって毎週静脈内投与でベヒクルまたは0.5mg/kgの用量のCD20 TDBを処置し、且つ/または10mg/kgの用量の抗PD-1抗体を最初の投与については静脈内投与で、続いて3週間にわたって週に3回の腹腔内投与で処置した（N=9マウス/群）。

【1140】

図108Aおよび108Bに示されているように、抗PD-1抗体とのCD20 TDBの併用処理（第4群）はCD20 TDB、抗PD-1抗体、またはベヒクル単体による処理と比較すると腫瘍増殖の抑制に関して予期せぬ、且つ、相乗的な効果を示した。

40

【実施例4】

【1141】

例となるCD3/FcRH5 TDB（FcRH5 TDB）の作製と特性分析

我々は、異なる細胞表面抗原であるFcRH5を認識することによって腫瘍細胞の撲滅にT細胞の細胞傷害活性を動員するTDB抗体の能力も調査した。この目的のために我々は抗CD3アームと抗FcRH5アームを有する二特異性抗CD3抗体（FcRH5 TDB）を作製し、それらを特性分析した。上記のように、それらのFcRH5 TDBをこれまでに記載された（Atwell et al. J. Mol. Biol. 270: 26~35, 1997）ようにヒトIgG1のようなノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製した。半抗体を大腸菌内で発現させ、プロテインA親和性

50

クロマトグラフィーにより精製し、これまでに記載された (Spieess et al. Nat. Biotechnol. 2013) ように適切な半抗体対をインビトロでアニールした。アニーリングの後にそれらの FcRH5 TDB を上で記載されたように疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) によって精製し、分析的ゲル濾過、マズベクトロメトリー、およびポリアクリルアミドゲル電気泳動によって特性分析した。FcRH5 TDB の作製に使用された抗 FcRH5 アームは (a) 配列番号 268 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと (b) 配列番号 269 のアミノ酸配列を含む VL ドメインを備える抗 FcRH5 抗体 1G7 のアームであった。FcRH5 TDB の作製において検査された抗 CD3 アームには UCHT1 v9、40G5c、および 38E4 v1 が含まれた。

10

【1142】

それらの特定の FcRH5 TDB を CD8 + T 細胞への結合 (CD3 結合)、ならびにインビトロ細胞傷害アッセイおよび T 細胞活性化アッセイによって評価される活性について検査した。

【1143】

A. 結合親和性

それらの FcRH5 TDB の各々の結合親和性を CD20 TDB について上で記載されたように FACS 分析で検査した。簡単に説明すると、FACS 結合アッセイのために CD8 + T 細胞を様々な濃度の FcRH5 TDB 抗体と 4 で 30 分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を洗浄し、二次抗体 (抗 hu IgG - PE、BD バイオサイエンス社) とさらに 15 分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を再び洗浄して FACS 分析の用意ができた。図 70 は FcRH5 TDB のインビトロ FACS 結合アッセイの結果を示している。それらの結果は抗 FcRH5 アーム 1G7 と対になった抗 CD3 抗体アーム 38E4 v1 という特定の組合せによってエフェクター細胞に対して高めの結合親和性を有する FcRH5 抗体が生じることを示している。

20

【1144】

B. インビトロ MOLP - 2 標的細胞殺傷アッセイおよび T 細胞活性化アッセイ

作製された FcRH5 TDB は、FcRH5 発現 MOLP - 2 標的細胞の殺傷および T 細胞の細胞傷害作用の活性化を支援するそれらの能力についても検査された。フローサイトメトリーによってインビトロ細胞傷害をモニターした。標的細胞を製造業者のプロトコルに従って CFSE (Invitrogen 社、番号 C34554) で標識した。カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (CFSE) 標識標的細胞およびヒト PBMC から精製された CD8 + T 細胞を 3 : 1 の比率で TDB と共に、または TDB を含まずに 48 時間にわたって混合した。それらの細胞を等量の PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + ヨウ化プロピジウム (PI) の中に再懸濁した。フローサイトメトリー分析を自動操作形式の FACS Calibur 上で行った。CFSE 陽性 / PI 陰性細胞に対してゲーティングを行うことで生存標的細胞数を計数した。細胞傷害率 (%) を次のように計算した: 細胞傷害率 (%) = (TDB を含まないときの生存標的細胞数 - TDB を含むときの生存標的細胞) / (TDB を含まないときの生存標的細胞数) × 100。図 71 A および 71 B に示されているように、抗 CD3 アームに UCHT1 v9 または 38E4 v1 を有する FcRH5 TDB は抗 CD3 アームとして 40G5c を有する FcRH5 TDB と比較して堅固なインビトロ MOLP - 2 標的細胞殺傷を示した。

30

40

【1145】

T 細胞活性化アッセイに検査されると、抗 CD3 アームに UCHT1 v9 または 38E4 v1 を有する FcRH5 TDB は抗 CD3 アームとして 40G5c を有する FcRH5 TDB と比較してインビトロで T 細胞活性を堅固に誘導することができたことが図 72 A ~ 72 D によって示されている。これらのアッセイでは標的細胞および精製された CD8 + T 細胞を TDB が存在する、または存在しない状態で混合し、フローサイトメトリーによって T 細胞活性化を分析した。そのインキュベーションの最後に細胞を CD8 - FITC (BD バイオサイエンス社、555634)、CD69 - PE (BD バイオサイエ

50

ンス社、555531)およびCD107a-Alexa-Fluor647(eBioscience社、51-1079)で染色した。あるいは、CD8-FITCとCD69-PEで表面を染色した後に細胞を固定し、Cytotfix/CytoPerm溶液(BDバイオサイエンス社、554722)で透過処理し、抗グランザイムB-Alexa-Fluor647(BDバイオサイエンス社、560212)で細胞内染色を行った。T細胞活性化をCD8+CD69+細胞、CD8+CD107a+細胞、およびCD8+CD69+グランザイムB+細胞のパーセンテージによって評価した。

【実施例5】

【1146】

例となるCD3/HER2 TDB(HER2 TDB)の作製と特性分析

10

我々は、異なる細胞表面抗原であるHER2を認識することによって腫瘍細胞の撲滅にT細胞の細胞傷害活性を動員するTDB抗体の能力も調査した。この目的のために我々は抗CD3アームと抗HER2アームを有する二特異性抗CD3抗体(HER2 TDB)を作製し、それらを特性分析した。上記のように、それらのHER2 TDBをこれまでに記載された(Atwell et al. J. Mol. Biol. 270: 26~35, 1997)ようにヒトIgG1のようなノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製した。半抗体を大腸菌またはチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞のどちらかの中で発現させ、プロテインA親和性クロマトグラフィーにより精製し、これまでに記載された(Spies et al. Nat. Biotechnol. 2013)ように適切な半抗体対をインビトロでアニールした。CHO細胞内でTDB抗体生産を行った場合、その抗体は例えば残基N297に非グリコシル化突然変異(例えば、N297G)を含み、その結果としてそのTDB抗体はエフェクター機能欠損変異体であり、且つ、抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)を開始することができなかった。アニーリングの後にそれらのHER2 TDBを上で記載されたように疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)によって精製し、分析的ゲル濾過、マスペクトロメトリー、およびポリアクリルアミドゲル電気泳動によって特性分析した。HER2 TDBの作製に使用された1つの抗HER2アームは(a)配列番号270のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号271のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える抗HER2抗体hu4D5のアームであった。HER2の細胞外ドメイン(ECD)の様々な領域を標的とするために追加のHER2 TDBを作製した。抗HER2抗体2C4が(a)配列番号593のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号594のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える抗Her2アームとして使用された。抗HER2アームとして使用された別の抗HER2抗体は(a)配列番号595のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号596のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える抗HER2抗体7C2のアームであった。HER2 TDBの作製に使用された他の抗HER2アームにはhu4D5親和性変異体であるhu4D5.91Aおよびhu4D5.Y100A(US米国特許第7,435,797号明細書に記載される)が含まれた。

20

30

【1147】

それらの特定のHER2 TDBをCD8+T細胞への結合(CD3結合)およびSKBR3細胞への結合(Her2結合)、ならびにインビトロ細胞傷害アッセイおよびT細胞活性化アッセイによって評価される活性について検査した。

40

【1148】

A. 結合親和性

それらのHER2 TDBの各々の結合親和性をCD20 TDBについて上で記載されたようにFACS分析によって検査した。簡単に説明すると、FACS結合アッセイのためにJurkat細胞(CD3抗原用)、ヒトCD8+細胞(CD3抗原用)、またはSKBR3(Her2抗原用)を様々な濃度のHER2 TDB抗体と4で30分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を洗浄し、二次抗体(抗huIgG-PE、BDバイオサイエンス社、または抗huIgG-AlexaFluor647、Southern Biotech社)と別の15分間にわたってインキュベートし、その後に細胞

50

を再び洗浄してFACS分析の用意ができた。フローサイトメトリーによって蛍光の幾何平均を読み取った。図73、76A、78A~78C、79A、および80A~80BはHER2 TDBのインビトロFACS結合アッセイの結果を示している。HER2の様々な領域に結合する複数のHER2アームをCD3の様々な領域に結合する複数のCD3アームと組み合わせて検査して各組合せの結合特性を分析した。図76AはHER2 ECDの結晶構造とCD3の結晶構造を提供し、異なるHER2アームとCD3アームが相互に結合している領域を強調している。hu4D5 HER2抗体はトラスツズマブとして知られており、細胞膜に最も近接するタンパク質領域であるHER2のドメインIVの中のエピトープに結合する。組換えヒト化モノクローナル抗体2C4 (rhumaB2C4)はペルツズマブとしても知られており、hu4D5が結合する場所から50オングストローム離れているHER2のドメインIIの中のエピトープに結合する。ペルツズマブ(パージェタ(登録商標)、Genentech社、サウス・サンフランシスコ)はHER2二量体化阻害剤(HDI)として知られる新しいクラスの薬剤のうちの最初のものを代表し、他のHER2受容体(EGFR/HER1、HER2、HER3およびHER4など)との活性ヘテロ二量体、またはホモ二量体を形成するHER2の能力(Harari and Yarden. *Oncogene* 19:6102~6114, 2000、Yarden and Sliwkowski. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2:127~137, 2001、Sliwkowski. *Nat. Struct. Biol.* 10:158~159, 2003、Choi et al. *Nature* 421:756~60, 2003、およびMalik et al. *Proc. Am. Soc. Cancer Res.* 44:176~177, 2003)を抑制するように機能する。抗HER2マウス抗体7C2はhu4D5が結合するHER2領域から100オングストローム離れているHER2のドメインI(PCT国際公開第98/17797号パンフレット)の中のエピトープに結合する(図76A)。

【1149】

さらに、複数の抗CD3アームを用いてHER2 TDBの結合親和性を検査した。所与の抗HER2アームのうちの1つをSP34および38E4v1などの高親和性ヒトCD3標的アームと組み合わせた。他のHER2 TDBの組合せには低親和性ヒトCD3標的アーム40G5cまたはマウスCD3標的アーム2C11が含まれた。本明細書においてHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)またはHER2 TDBと呼ばれるUCHT1v9抗CD3アームとhu4D5抗HER2アームの組合せを競合的スクッチャードアッセイ(Ramirez-Carrozzi et al. *Nature Immunology*. 12:1159~1166, 2011)において抗HER2抗体、トラスツズマブ、およびトラスツズマブ-Fab断片と比較した。このアッセイではトラスツズマブ、トラスツズマブ-Fab、または二特異性HER2 TDBとの¹²⁵I標識トラスツズマブFabの競合結合によってSKBR-3への結合を決定した。図74AはHER2 TDBのインビトロ競合的スクッチャードアッセイの結果を示している。

【1150】

B. インビトロSKBR3およびMCF7標的細胞殺傷アッセイおよびT細胞活性化アッセイ

HER2発現SKBR3細胞またはMCF7細胞の標的細胞殺傷を媒介する能力について、3種類の抗HER2アーム(hu4D5、2C4、および7C2)のうちの1つと高親和性38E4v1抗CD3アームまたは低親和性40G5c抗CD3アームのどちらかとのHER2 TDBの組合せをインビトロで検査した(図77)。どちらかの抗CD3アームを有するhu4D5 TDBのインビトロ活性は、それらのEC50によって評価すると、最大限のSKBR3細胞殺傷およびMCF7細胞殺傷の媒介に関して2C4 TDBおよび7C2 TDBよりも効果的であることが判明した(図78)。この殺傷活性は利用されたCD3アームにも依存した。抗HER2 hu4D5アーム、2C4アーム

10

20

30

40

50

、または7C2アームのいずれか1つと抗CD3アーム38E4v1の組合せが40G5c HER2 TDBの組合せのものよりも高い効力を有した(図79)。それら6種類のHER2 TDBの組合せをさらに検査することでそれらの標的細胞殺傷活性が標的細胞におけるHER2発現レベルに依存していないことが明らかになった。図80はそれらのHER2 TDBが低HER2発現MCF7標的細胞よりも高HER2発現SKBR3標的細胞に対して選択的であったわけではないことを示している。代わりにHER2 TDBの活性はHER2に対する抗HER2アームの親和性に依存した(図81)。低HER2親和性TDBは低HER2発現MCF7細胞に対する活性を保持し、HER2増幅化SKBR3細胞を選択的に殺滅することができなかった(図82)。

【1151】

HER2 TDBを各々のHER2エピトープに対する抗HER2アームの特異性についてもアッセイした。トラスツズマブ(hu4D5)の濃度を上昇させつつ組み合わせるとhu4D5-40G5c HER2-TDBの殺傷活性が制限された。しかしながら、トラスツズマブの効力はそのhu4D5抗体とそのhu4D5 TDBの組合せによって影響を受けない(図83)。対照的なのは二価単特異性抗体ペルツズマブ(2C4)または7C2の共投与によってそれぞれブロックされたときの2C4-40G5cまたは7C2 38E4v1によって媒介される標的細胞殺傷である(図83)。追加の抗HER2アームを複数の親和性アッセイにおいて検査すると、高程度または中程度のHER2 TDB活性を示す全てのクローンがトラスツズマブまたはペルツズマブと競合した(図84)。インビポでアッセイされる候補TDBの特定のため、マウス由来ヒト化CD3+T細胞を使用して高親和性CD3アーム(38E4v1、38E4、およびSP34)および低親和性CD3アーム(40G5cおよび2C11)をhu4D5、2C4、および7C2の抗HER2アームと組み合わせインビトロで検査した(図85~86)。このアッセイから3種類の候補TDB、すなわち、hu4D5-SP34、hu4D5-2C11、および2C4-38E4をさらにインビポで特性分析するためにそれらの殺傷活性に基づいて選択した。hu4D5-2C11 HER2 TDBによるHER2発現腫瘍担持動物の処置によって処置から早くも4時間後にその腫瘍中でCD45+細胞とCD8+細胞が増加した。さらに分析すると、HER2-TDB処置腫瘍はIFN+細胞およびPD1+CD8+T細胞の増加、ならびにT調節性(Treg)細胞の存在の増加を明らかにした(図87B)。腫瘍における免疫浸潤物の増加の検出はベヒクル対照処理と比較したときのHER2-TDB処理動物の腫瘍体積の減少とも相関した(図87A)。図88Aにおいて、低親和性抗CD3アームである2C11または高親和性抗CD3アームであるSP34と組み合わせられた抗HER2アームhu4D5が両方とも遺伝子導入HER2マウスにおいて腫瘍退縮を引き起こした。しかしながら、この応答は38E4高親和性抗CD3アームと組み合わせられた低親和性2C4抗HER2アームでは観察されなかった(図88A~88B)。

【1152】

SKBR3増殖を直接的に抑制する能力についてもHER2 TDBを二価トラスツズマブおよびトラスツズマブ-Fab断片と比較した。HER2発現SKBR3標的細胞を96ウェルプレートに 5×10^3 細胞/ウェルの密度で播種し、指定された抗体または断片抗体による処理の前に一晚にわたってインキュベートして細胞を接着させた。細胞増殖/生存度を処理の6日後にCELLTITERGLO(登録商標)生物発光細胞生存度アッセイ(プロメガ社、マジソン、ウィスコンシン州)によって分析した。このアッセイの結果が図74Bに示されている。さらに、トラスツズマブ、大腸菌内で産生されたトラスツズマブ、およびHER2 TDBを使用してインビトロ細胞傷害アッセイを実施してNK細胞介在性抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)(Jefferys Trends in Pharmacological sciences, 30: 356~362, 2009、Simmons et al. Journal of Immunological Methods, 263: 133~147, 2002)を誘導するそれらの能力を測定した。大腸菌内で産生された抗体はグリコシル化されず、それ

10

20

30

40

50

によってADCCを媒介するために必要なFcR結合が損なわれる。Juntilaら(Cancer Research, 70: 4481~4489, 2010)中のように細胞傷害性検出キットLDH(ロッシュ社、マンハイム、ドイツ)を使用して細胞傷害アッセイを実施した。簡単に説明すると、明示されている抗体による処理から4時間後に溶解細胞を乳酸脱水素酵素(LDH)放出によって検出した。結果が図74Cに示されている。

【1153】

作製されたHER2 TDBはHER2発現SKBR3標的細胞の殺傷およびT細胞の細胞傷害作用の活性化を支援するそれらの能力についても検査された。フローサイトメトリーによってインビトロ細胞傷害をモニターした。標的細胞を製造業者のプロトコルに従ってカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル(CFSE)(Invitrogen社、番号C34554)で標識した。CFSE標識標的細胞およびヒトPBMCから精製されたCD8+T細胞を(図の凡例に表示されている)ある特定のE:T比率でTDBと共に、またはTDBを含まずに24時間にわたって混合した。そのインキュベーションの最後にそれらの細胞をトリプシンによってそのプレートから浮き上がらせ、収集した。それらの細胞を等体積のPBS+2%FBS+1mMEDTA+ヨウ化プロピジウム(PI)の中に再懸濁した。フローサイトメトリー分析を自動操作形式のFACSCalibur上で行った。CFSE陽性/PI陰性細胞に対してゲーティングを行うことで生存標的細胞数を計数した。細胞傷害率(%)を次のように計算した:細胞傷害率(%) = (TDBを含まないときの生存標的細胞数 - TDBを含むときの生存標的細胞) / (TDBを含まないときの生存標的細胞数) × 100。図75に示されているように、HER2 TDBは抗HER2アームとしてhu4D5親和性変異体91AまたはY100Aのどちらかを有するHER2 TDBと比較して堅固なインビトロSKBR3標的細胞殺傷を示した(hu4D5/UCHT1v9 TDBのEC50 = 0.1 ng/ml、hu4D5.91A/UCHT1v9 TDBのEC50 = 25.5 ng/ml、hu4D5.Y100A/UCHT1v9 TDBのEC50 = 決定することができなかった)。

【1154】

加えて、HER2細胞外ドメイン(ECD)に対する抗HER2 hu4D5変異体の結合親和性(0.4 nM)はHER2アーム2C4(2.0 nM)および7C2(1.7 nM)よりも高く、そのことは図76Bに示されている。さらに、図76Cはhu4D5 HER2-TDBが2C4 HER2-TDBおよび7C2 HER2-TDBよりも強力なMCF7標的細胞殺傷のメディエーターであることを示している。HER2 TDBによって誘導されるその殺傷の動態をさらにアッセイした。図94Aに見られるように、4~12時間では顕著な殺傷活性が検出されなかった。24時間において堅固な殺傷が検出され、時間経過と共に殺傷活性が上昇した。図90A~90Cおよび92Cに示されているように、hu4D5 HER2-TDBの抗CD3アームの追加の比較によりHER2発現SKBR3細胞の殺傷の媒介における様々なクローンの有効性が示された。特に、hu4D5/38E4cとhu4D5/40G5cの2種類のHER2 TDBが驚くべきことに標的細胞殺傷の媒介に関してHER2 TDB hu4D5/SP34と同じ位に、またはそれ以上に効果的であった(図90Bおよび90C)。

【1155】

T細胞活性化アッセイに検査されると、HER2 TDBは抗HER2アームとしてhu4D5親和性変異体91AまたはY100Aのどちらかを有するHER2 TDBと比較してインビトロでT細胞活性を堅固に誘導することができたことが図89によって示されている。アッセイされたhu4D5 HER2-TDBの3種類の抗CD3アーム(SP34、38E4c、および40G5c)は図91Aに見られるようにヒトCD8+T細胞上のCD3抗原に対して異なる結合親和性を示した。それにもかかわらず、3種類のHER2-TDBの全てがCD8+T細胞活性化を媒介することができた(図91B)。hu4D5 HER2-TDBの38E4c抗CD3アームおよび38E4c抗CD3アームのCD8+T細胞活性化を媒介する能力の追加の分析が図92Dに示されている。HER

10

20

30

40

50

2 T D B によって誘導される T 細胞活性化の動態をさらにアッセイした。H E R 2 T D B 処理が開始されてから 4 時間後に T 細胞活性化の初期の兆候 (C D 6 9) が現れた。しかしながら、後期活性化マーカー (細胞外 C D 1 0 7 a) は、その後 2 4 時間の時点で検出された (図 9 4 A)。さらに、C D 8 + 細胞を H E R 2 T D B、またはヒト H E R 2 を発現しない標的細胞 (B J A B 細胞) とインキュベートしたときには T 細胞活性化は 4 8 時間の後には検出されなかった。H E R 2 + S K B R 3 細胞が標的として使用されたときには細胞傷害性顆粒の放出に伴って堅固な T 細胞活性化が見られた (図 9 3 A)。

【 1 1 5 6 】

我々は、B T 4 7 4 標的細胞の殺傷を誘導し、且つ、T 細胞を活性化する H E R 2 T D B の能力も検査し、次の 5 つの標的細胞に対するエフェクター C D 8 + T 細胞の比率、すなわち、1 : 5、1 : 2、1 : 1、3 : 1、および 5 : 1 についてその能力をアッセイした。この実験は L D H 放出によって測定される細胞傷害がエフェクター細胞のタイトレーションによって著しく減少することを明らかにした。しかしながら、1 : 1 以下の E : T 比率であっても弱い L D H シグナルと堅固な T 細胞活性化が検出された (図 9 4 B)。

【 1 1 5 7 】

これらのアッセイでは標的細胞および精製された C D 8 + T 細胞を T D B が存在する、または存在しない状態で混合し、フローサイトメトリーによって T 細胞活性化を分析した。そのインキュベーションの最後に細胞を C D 8 - F I T C (B D バイオサイエンス社、5 5 5 6 3 4)、C D 6 9 - P E (B D バイオサイエンス社、5 5 5 5 3 1) および C D 1 0 7 a - A l e x a - F l u o r 6 4 7 (e B i o s c i e n c e 社、5 1 - 1 0 7 9) で染色した。所望により細胞を C D 8 - F I T C と C D 6 9 - P E で染色し、C D 8 + 細胞中の C D 8 + C D 6 9 + 細胞のパーセンテージによって T 細胞活性化を評価した。あるいは、C D 8 - F I T C と C D 6 9 - P E で表面を染色した後に細胞を固定し、C y t o f i x / C y t o P e r m 溶液 (B D バイオサイエンス社、5 5 4 7 2 2) で透過処理し、抗グランザイム B - A l e x a - F l u o r 6 4 7 (B D バイオサイエンス社、5 6 0 2 1 2) で細胞内染色を行った。T 細胞活性化を C D 8 + C D 1 0 7 a + 細胞のパーセンテージによって評価した。

【 1 1 5 8 】

H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5) の T 細胞介在性細胞傷害を測定した別の手段は脱顆粒アッセイである。図 9 3 B は製造業者のプロトコルに従って E L I S A によって培地から検出された可溶性パーフォリン (C e l l S c i e n c e s 社)、グランザイム A およびグランザイム B (e B i o s c i e n c e 社) の結果を示している。このアッセイでは H E R 2 T D B と同じ C D 3 アームを有するが、関連の無い標的アームを有するものである対照 T D B (1 0 n g / m l)、または H E R 2 T D B (1 0 n g / m l) を利用した。S K B R 3 標的細胞、およびリンパ球分離媒体 (M P バイオメディカル社、ソロン、オハイオ州) を使用して健康なボランティアの血液から分離されたエフェクター末梢血単核細胞 (P B M C) とそれらの抗体を個々に 1 8 時間にわたってインキュベートした。インビトロ細胞傷害を上で記載されたように L D H 放出によって測定した。H E R 2 T D B (1 n g / m l)、エフェクター P B M C、および S K B R 3 標的細胞を使用して一連のアポトーシスアッセイを実施した。処理の 2 4 時間後に脱顆粒がカスパーゼ 3 / 7 活性 (C A S P A S E - G L O (登録商標) 3 / 7 アッセイ、プロメガ社)、アポトーシス (細胞死検出 E L I S A ^{P L U S} アッセイ、ロッシュ社)、および上に記載されている乳酸脱水素酵素 (L D H) 放出によって測定される細胞傷害の顕著な H E R 2 T D B 誘導性上昇と同時に起きた (図 9 3 C)。

【 1 1 5 9 】

H E R 2 形質移入 3 T 3 細胞またはベクター形質移入 3 T 3 細胞の殺傷を誘導する H E R 2 T D B の能力を前述の L D H 細胞傷害アッセイによって測定し、その場合にベクター形質移入 3 T 3 細胞の殺傷は 1 9 時間後に検出されず、対照的に H E R 2 形質移入 3 T 3 細胞は非常に効率的に殺滅された (図 9 3 D)。その殺傷アッセイを改変してトラスツズマブ F a b (1 μ g / m l) または可溶性 H E R 2 細胞外ドメイン (H E R 2 E C D

10

20

30

40

50

) (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を使用して HER2 アーム結合を妨害し、その改変によって 24 時間後の殺傷活性の効率的な障害が生じた (図 9 3 E)。殺傷の T 細胞依存性を確認するために Miltenyi 社の CD3 + ミクロビーズ (番号 130 - 050 - 101) を使用して PBMC から CD3 + 細胞を除去した。図 9 3 F は、HER2 TDB の存在下で FACS 分析によって評価すると、その除去によって 19 時間後に標的細胞殺傷活性が消失することを示している。

【1160】

HER2 TDB は T 細胞増殖を誘導する

HER2 TDB によって T 細胞増殖が誘導されるか調査するため、CD8 + T 細胞、標的細胞 (SKBR3) および 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の HER2 TDB を共培養し、その後で標的細胞と HER2 TDB が無い状態で T 細胞培養を行った。3 日目に細胞分裂による CD8 + / PI - 細胞中の CFSE の希釈として T 細胞の増殖をフローサイトメトリーによって測定した。3 日後に短時間の HER2 TDB と標的細胞による処理を受けた T 細胞のうちの 75% が図 9 5 A に示されるように細胞分裂を起こしていた。精製した CD8 + T 細胞を製造業者のプロトコルに従って CFSE (Invitrogen 社、番号 C34554) で標識することにより、HER2 TDB によって誘導された T 細胞数をアッセイした。CFSE 標識された CD8 + T 細胞を TDB が存在する、または存在しない状態で標的細胞と 19 時間にわたってインキュベートした。T 細胞を収集し、洗浄し、2 ~ 7 日間にわたって培養した (RPMI + 10% FBS)。生存 CD8 + 細胞数 (CD8 + / PI -) と CFSE が薄くなった細胞のパーセンテージを FACS により検出した。図 9 5 B ではその細胞数が増加しなかった。培地に IL-2 (20 ng/ml) をさらに添加することで CD8 + 細胞に生存シグナルが与えられ、堅固な T 細胞増殖がそれらの T 細胞において検出されたが、それはそれらの T 細胞が HER2 TDB と標的細胞の両方に曝露された場合にのみ起こった (図 9 5 C)。重要なことに、同じ培養物中の大半の HER2 + 細胞が殺滅される条件において、非標的発現細胞に対するバイスタンダー効果は検出されなかった。腫瘍浸潤性リンパ球の拡大にとって重要であり得る T 細胞の増殖とポリクローン拡大が HER2 TDB によって誘導された。

10

20

【1161】

HER2 TDB 活性は標的細胞 HER2 発現レベルと相関する

標的コピー数と TDB 活性との間の関係を調査するため、細胞膜上に所定の数の HER2 受容体を有する一群の癌細胞株を選択した (Aguilar et al. Oncogene. 18:6050~62, 1999)。HER2 陰性細胞株 (BJABLUC)、3 種類の低 HER2 細胞株 (MDA435、MDA231、MCF7)、および 3 種類の HER2 増幅/過剰発現細胞株 (MD453、SKBR3、BT474) における HER2 タンパク質発現レベルをウエスタンブロットにより検出した (図 9 6 A)。HER2 陰性細胞株、低 HER2 発現細胞株、および HER2 過剰発現細胞株を HER2 TDB およびエフェクター PBMC と 25:1 の E:T 比率で 26 時間にわたってインキュベートした。この時点で LDH 放出アッセイを用いて細胞傷害を検出した。図 9 6 B は、HER2 増幅/過剰発現細胞が TDB 媒介性殺傷に対して有意に高い感受性を示し (p = 0.015、t 検定)、且つ、フェムトモル濃度から低ピコモル濃度で効率的に溶解された (EC50 = 0.8 ~ 3 pM) ことを示している。低レベルの HER2 を発現する細胞株は HER2 TDB 抗体に対して有意に低い感受性を示した (EC50 = 33 ~ 51 pM)。1000 未満という低いコピー数の標的抗原が T 細胞性殺傷を支援するのに充分であった。

30

40

【1162】

図 9 6 C ~ 9 6 D において実施された試験について、同じ殺傷アッセイにおいて HER2 TDB が存在する中で MCF7 細胞株または BJAB 細胞株が SKBR3 細胞と共に標的となった。このアッセイでは MCF7 細胞または BJAB 細胞を CFSE で標識し、SKBR3 および PBMC (E:T 20:1) と混合し、続いて HER2 TDB を用いる 19 時間の処理を行った。細胞を抗 HER2 APC と PI で染色した。図 9 6 C は

50

FACSによって検出され、蛍光ビーズに対して正規化された生存SKBR3細胞（高HER2、PI-）と生存MCF7細胞（CFSE+、PI-）のパーセンテージを示している。SKBR3殺傷のEC50ではMCF7細胞の殺傷は検出されなかった。FACSによって検出され、蛍光ビーズに対して正規化された生存SKBR3細胞（高HER2、PI-）および生存BJAB細胞（CFSE+、PI-）のパーセンテージが示されている。どのHER2 TDB濃度でもBJAB細胞の顕著な殺傷は検出されなかった（図96D）。

【1163】

非常に低い標的占有率がTDB活性に充分である

次に式 $[D] / [D] + K_D$ （式中、 D = 薬品であり、HER2 TDBの K_D は5.4 nMであった）を使用してHER2 TDBのEC50におけるHER2占有率を計算した。HER2コピー数は以前に報告されている（Aguilar et al. *Oncogene*. 18: 6050~6062, 1999）。図97B中の用量応答データからEC50値を計算した。図96Eは全ての検査された細胞株で1%未満の標的占有率が効率的な殺傷にとって充分であったことを示している。HER2高発現細胞株の場合、必要な占有率はさらに低かった（0.01~0.05%）。そのEC50においてHER2に結合したHER2 TDBの算出された絶対数は、低発現性細胞株ではわずかに10~150であった。これらの結果はHER2 TDBの非常に強い効力を示しており、わずかに1~25コピーのTCRがT細胞応答の誘起に関わる必要があることを示唆しているTCR刺激試験（Irvine et al. *Nature*. 419: 845~849, 2002、Purbhoo et al. *Nature Immunology*. 5: 524~530, 2004、Sykulev et al. *Immunity*. 4: 565~571, 1996）と合致する。HER2 TDBの効力は一貫して低ピコモル濃度からフェムトモル濃度範囲であった。さらに、わずかに10~500コピーのHER2結合TDBが著しいインビトロ細胞傷害の誘導に充分であった。細胞膜上のわずかに約1000コピーのHER2が殺傷の誘導に充分であった。これらの試験は標的の発現レベルとHER2 TDBに対するインビトロ感受性との間の相関も示した。

【1164】

HER2 TDBは抗HER2療法に対して難治性であるHER2+癌細胞の殺傷に優れている

次に、高レベルのHER2を発現することが以前に示されているが、トラスツマブおよびラパチニブの直接的な細胞作用に対してインビトロで非感受性である細胞株を調査した（Junttila et al., *Cancer Cell*, 15: 429~440, 2009、Junttila et al. *Breast Cancer Res Treat*, 2010）。幾つかの細胞株についてはPI3K触媒サブユニット中の獲得活性化突然変異（KPL4、HCC202）に起因する、またはPTENの喪失（HCC1596）によるPI3K経路の活性化が耐性の原因となり得る。一連の6種類の細胞株（5種類が乳房、1種類が肺）を10:1の比率でエフェクターPBMCが存在し、且つ、HER2 TDBが存在する状態で細胞傷害の尺度としてのLDH放出について19時間にわたってアッセイした。HER2 TDB媒介性殺傷のEC50はフェムトモル濃度範囲内または低ピコモル濃度範囲であった（図97A）。親BT474-M1クローンおよびT-DM1耐性BT474-M1クローンをT-DM1で3日間にわたって処理した。この時点でCELLTITERGLO（登録商標）を使用して細胞生存度を測定した（図97B）。それらの細胞株のT-DM1に対する感受性は以前に報告されている（Junttila et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2010、Lewis Phillips et al. *Cancer Research*. 68: 9280~9290, 2008）。これに対して親BT474-M1クローンおよびT-DM1耐性BT474-M1クローンを3:1の比率でエフェクターCD8+T細胞が存在する状態で24時間にわたってHER2 TDBで処理した。

FACSアッセイを用いて細胞傷害性を検出した(図97C)。加えて、HER2 TDBはHER2+肺癌細胞の殺傷に効果的であった。2種類の独立した細胞株モデルKPL4およびBT474を使用したところ(図97B~97C)、獲得されたT-DM1に対する耐性はHER2 TDBに対する感受性に影響しなかった。

【1165】

HER2 TDBを使用するT細胞性殺傷活性の動員はHER2発現に依存するが、それはHER2シグナル伝達経路と無関係であり、そのことはHER2 TDBが現在の抗HER2療法に対して難治性である腫瘍の治療に優れている可能性があることを示唆している。それと一致して、複数のトラスツズマブ/ラパチニブ耐性細胞株の処理における感受性細胞と比較して同等の活性がデータによって示された。これらの細胞における耐性はHER2経路に影響する様々な機構によって形成される。ここで提示されているデータはHER2 TDBを使用することで代替的な作用機序に切り換えることによって抗体薬物複合体(例えばT-DM1)、小分子標的阻害剤(例えばラパチニブ)、および経路シグナル伝達を阻害する治療用モノクローナル抗体(例えばトラスツズマブ)に対する耐性の克服が広く可能になり得ることを示唆している。

10

【1166】

ラットにおけるHER2 TDBの薬物動態

HER2 TDBの薬物動態(PK)プロファイルを評価するためにスプラーグ・ドリーラットを利用した。動物を次の2群に分けた:第1群:HER2 TDB(10mg/kg、単回静脈内投与、n=4)、第2群:トラスツズマブ(10mg/kg、単回静脈内投与、n=4)。投与から35日間にわたる時点で群当たり4匹のラットから試料を採取した。約0.2mlの全血を(CO₂/O₂麻酔下で)頸静脈から採取した。それらの試料を凝血させ、冷蔵下で遠心分離(2000×g、5で10分間)して血清を得た。ELISAによってヒトIgGについて血清試料をアッセイし、そのELISAにおいてマイクロタイプレートに被覆されているロバ抗huFcを循環しているヒト化抗HER2抗体の捕捉に使用し、ヤギ抗huFc-HRP(マウス吸着済み)を検出に使用した。PKパラメーターは、WINNONLIN(登録商標)、バージョン5.2.1(Pharsight社、マウンテン・ビュー、カリフォルニア州)を使用して2-コンパートメント法(モデル7)によって決定された。HER2 TDBはラットCD3またはラットHER2と交差反応せず、それは時間的に短い分布相と長い排出相を有するIgG1に特徴的な二相性置換を示した(図98)。HER2 TDBのクリアランスと半減期の両方がトラスツズマブに類似しており、且つ、ラット中で典型的なIgG1の予期される範囲内であった。

20

30

【1167】

HER2 TDBは免疫不全マウスにおいてインビボで腫瘍増殖を阻害する

内在性機能性T細胞およびB細胞を欠いており、且つ、減少したレベルのNK細胞種、DC細胞種、およびマクロファージ細胞種を有するNOD-SCIDマウスにおいてHER2 TDBのインビボ効力を検査した。この実験では細胞接種の1~3日前にNOD/SCIDマウス(NOD.CB17-Prkdcscid/J、ジャクソン研究所ウェスト)の腫瘍接種と反対側の脇腹に0.36mgの60日間持続放出性エストロゲンペレット(Innovative Research of America社)を皮下移植した。0日目に5×10⁶個のMCF7-neo/HER2細胞を単独で、または2人の健康なドナーのうち的一方に由来するHBSSマトリゲル中の10×10⁶個の未刺激ヒトPBM C(PBM C1、2)と共に右の第2/第3乳腺脂肪体に注入した。接種されたマウスを次の5群に分けた:第1群:ベヒクル(対照TDB、0.5mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、n=5~10)、第2群:PBM C(1)(PBM C(1)+対照TDB、0.5mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、n=5~10)、第3群:PBM C(1)+HER2 TDB(PBM C(1)とHER2 TDB、0.5mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、n=5~10)、第4群:PBM C(2)(PBM C(2)+対照TDB、0.5mg/kg、

40

50

週一回を3週間、静脈内投与、0日目開始、 $n = 5 \sim 10$)、および第5群：PBM C (2) + HER2 TDB (PBM C (2) と HER2 TDB、 0.5 mg/k g 、週一回を3週間、静脈内投与、0日目開始、 $n = 5 \sim 10$)。最初の処置を接種後2時間目に行った。個々のマウスの腫瘍体積と処理群のフィッティング腫瘍体積が図99Aに提示されており、ここではHER2 TDBによってHER2発現腫瘍の増殖が妨げられた。

【1168】

HER2 TDBのヒトPBM Cに対する依存性を類似の免疫不全マウスモデルにおいてさらに検査した。再び説明すると、 5×10^6 個のMCF7-neo/HER2細胞を単独で、または健康なドナーに由来するHBS Sマトリゲル中の 10×10^6 個の未刺激ヒトPBM C (PBM C 3)と共に右の第2/第3乳腺脂肪体に注入し、接種後2時間目に最初の処置を行った。図100Aにおいて、接種済みマウスを次の2群に分けた：第1群：非処置 ($n = 7$)、第2群：HER2 TDB (HER2 TDB、 0.5 mg/k g 、週一回を3週間、静脈内投与、0日目開始、 $n = 7$)。図100Bにおいて、接種されたマウスを次の3群に分けた：第1群：非処置 ($n = 7$)、第2群：PBM C (3) (PBM C (3) + ベヒクル、 0.5 mg/k g 、週一回を3週間、静脈内投与、0日目開始、 $n = 7$)、第3群：PBM C (3) + 対照TDB (PBM C (3) + 対照TDB - 2C11、 0.5 mg/k g 、週一回を3週間、静脈内投与、0日目開始、 $n = 7$)。それらの結果の腫瘍体積測定値は対照TDB処理動物では腫瘍増殖に対する効果が無いことを明らかにしている。

【1169】

HER2 TDBはhuHER2遺伝子導入マウスにおいて大きな乳腺腫瘍の退縮を引き起こす。

免疫適格マウスにおけるHER2 TDBの活性をモデル化するため、ヒトMMTV-huHER2遺伝子導入マウスを使用し(Finkle et al. *Clinical Cancer Research*, 10: 2499~2511; 2004)、且つ、マウスIgG2A CD3反応性抗体クローン2C11(Leo et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 1374~1378, 1987)を備える代替HER2 TDBを作製してそのTDBに対する免疫応答を回避した。muIgG2aとしての発現のために同等のノブ・イントゥー・ホール突然変異(Atwell et al. *J Mol Biol*, 270: 26~35, 1997)をFc領域に導入し、ならびにエフェクター機能を消失させるためにD265AおよびN297G(EU番号付け)をFc領域に導入した。muIgG2a HER2 TDBでは「ノブ」アームはマウス抗HER2 hu4D5であり、「ホール」はキメラ抗マウスCD3 2C11(Leo et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 1374~1378, 1987)(TDB 2C11/hu4D5)か、またはマウス抗huCD3 SP34(Pessano et al. *The EMBO Journal*, 4: 337~344, 1985)(TDB SP34/hu4D5)のどちらかであった。それらのmuIgG2a二特異性抗体をCHO細胞内で発現させ、インビトロ集合によって組み立てた。二特異性抗体を別の文献で記載されている(Speiss et al. *Nat Biotechnology*, 31: 753~758, 2013)ように疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)によって混入汚染物質から精製した。その結果生じた物質をエンドトキシンレベルについてENDOSAFE(登録商標)ポータブル検査システム(チャールズリバー社、米国)を使用して分析し、必要なときには0.1%トリトン(商標)X-114でそのタンパク質を洗浄することでエンドトキシン含有量を減少させた。hu4D5/2C11-TDBのインビトロ活性はヒトCD3反応性HER2 TDBと同様であった(図101)。

【1170】

図99B~99Dにおいて、定着した乳腺腫瘍を有するMMTV-huHER2遺伝子導入動物を次の2群に分けた：第1群：ベヒクル(0.5 mg/k g 、週一回を5週間、

静脈内投与、0日目に開始、 $n = 7$)、および第2群：HER2 TDB (HER2 TDB (2C11/hu4D5)、0.5 mg/kg、週一回を5週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 7$)。図99Bは処置後に57%のマウスで退縮が検出され、且つ、43%のマウスが検出可能な腫瘍を有しなかったことを示している。図99Cは1つの腫瘍を例外としてHER2 TDB (2C11/hu4D5)によって50%を超える腫瘍退縮が生じたことを示している。応答動物には図99Dに見られるように処理開始時に1000 mm³を超える腫瘍が含まれた。同様の実験において、マウス特異的CD3アームがヒト特異的CD3アームに交換されているCD3アーム対照TDB (HER2 TDB (SP34/hu4D5))、およびHER2 TDB (2C11/hu4D5)と同じCD3アームを有するが、無関係の標的アームを有する対照TDB (対照TDB - 2C11)の2種類の対照TDBを利用した。図99Eにおいて、定着した乳腺腫瘍を有するMMTV-huHER2遺伝子導入動物を次の2群に分けた：第1群：CD3アーム対照TDB (HER2 TDB (SP34/hu4D5)、0.5 mg/kg、週一回を5週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 5$)、および第2群：対照TDB (対照TDB - 2C11、0.5 mg/kg、週一回を5週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 5$)。MMTV-huHER2遺伝子導入腫瘍の増殖は対照TDBに影響されなかった。

10

【1171】

HER2 TDBをhuCD3遺伝子導入マウスにおいてインビボ効力についてさらに検査した。ヒトCD3遺伝子導入マウスは以前に記載されている(huCD3遺伝子導入体)、de la Hera et al. J Exp Med. 173: 7~17, 1991)。この試験では10万個のCT26-HER2細胞をhuCD3遺伝子導入マウスに皮下注射した。CT26-HER2腫瘍が定着したところで動物を次の2群に分けた：第1群：ベヒクル(0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 7$)、第2群：HER2 TDB (HER2 TDB (SP34/hu4D5)、0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 7$)。定着腫瘍の増殖がHER2 TDBによって抑制されたが、その効果は一時的であり、完全奏功は見られなかった(図99F)。その試験によってMMTV-huHER2遺伝子導入マウスにおける劇的な応答をはじめとするHER2 TDBの強力なインビボ活性が示された。

20

【1172】

同様の実験においてマウス反応性HER2 TDB (2C11/hu4D5)のインビボ効力をBalb/cマウスにおいて検査した。再び説明すると、 1×10^5 個のCT26-HER2細胞を皮下注射することによって同質遺伝子腫瘍をBalb/cマウスに定着させた。腫瘍担持動物を次の4群のうちの一つに分けた：第1群：ベヒクル(0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 10$)、第2群：HER2 TDB (HER2 TDB (2C11/hu4D5)、0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 10$)、第3群：対照TDB (CTRL TDB (2C11/hu4D5)、0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 10$)、および第4群：TDM-1 (TDM-1、1.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、0日目に開始、 $n = 10$)。図99Gは不完全な奏功にもかかわらずHER2 TDBによって腫瘍進行までの時間が有意に延長した(0.0001未満のログランクp値)ことを示している。対照的に、無関係の腫瘍アームを有する対照TDBは腫瘍増殖に対して効果を有しなかった。加えて、それらの腫瘍はTDM-1に対して無反応であった。

30

40

【1173】

HER2 TDBは免疫適格マウスにおいて定着腫瘍の増殖を抑制するヒトCD3遺伝子導入マウス(de la Hera et al. J Exp Med. 173: 7~17, 1991)を使用して免疫適格マウスにおけるHER2 TDBの活性をモデル化した。この実験ではhuCD3遺伝子導入BALB/cマウスの脾臓から、または健康なヒトドナーの末梢血液からhuCD3遺伝子導入T細胞を抽

50

出した。細胞をマウスまたはヒトのCD8について染色し、且つ、図101AにおいてはヒトCD3（クローンUCHT1）または図101BにおいてはマウスCD3（クローン2C11）について染色した。フローサイトメトリーによってCD8+細胞を検出した。図101AはhuCD3遺伝子導入T細胞がヒトT細胞のレベルの約50%でヒトCD3を発現することを示しており、図101BはhuCD3遺伝子導入T細胞がBALB/cマウスのレベルの約50%でマウスCD3を発現することを示している。

【1174】

次に、ヒトHER2発現CT26標的細胞をインビトロで殺滅する能力についてhuCD3遺伝子導入T細胞をアッセイした。この試験ではT細胞をhuCD3遺伝子導入マウスの脾臓、BALB/cマウスの脾臓、または健康なヒトドナーの末梢血液から抽出した。図102AにおいてはヒトCD3特異的HER2 TDB（UCHT1v9/hu4D5）を使用して、または図102BにおいてはマウスCD3特異的HER2 TDB（2C11/hu4D5）を使用してCT26-HER2細胞のインビトロ殺傷活性を検査した。指定されたHER2 TDBが存在する中でエフェクターT細胞を20:1の比率で標的細胞に40時間にわたって添加した。フローサイトメトリーによってインビトロ細胞傷害をモニターした。マウス脾臓T細胞の殺傷活性（EC50 = 2.4 ng/ml）はヒト末梢T細胞（EC50 = 0.4 ng/ml）と比較して一貫して低かったが、図102Aに見られるようにヒトHER2発現標的細胞はインビトロでhuCD3遺伝子導入T細胞によって殺滅された。マウス特異的HER2 TDB（2C11/hu4D5）は図102Bに見られるようにhuCD3遺伝子導入マウス（EC50 = 11 ng/ml）とBALB/cマウス（EC50 = 10 ng/ml）の両方に由来するT細胞による標的細胞の殺傷を誘導した。

10

20

【1175】

HER2 TDBの抗腫瘍活性のT細胞依存性を同質遺伝子腫瘍モデルにおいてさらにアッセイした。上記のように、 1×10^5 個のCT26-HER2細胞をBALB/cマウスに皮下注射した。定着した腫瘍を有するマウスを次の2群のうちの一つに分けた：第1群：ベヒクル（n = 10）、第2群：HER2 TDB（SP34/hu4D5）（HER2 TDB（SP34/hu4D5）、0.5 mg/kg、週一回を3週間、静脈内投与、n = 10）。図103は、非huCD3遺伝子導入マウスにおいてHER2 TDBが効果を有しなかったため、HER2 TDBの活性がT細胞に依存したことを示している。この試験によってhuCD3標的化分子用の新規効力モデルとしてhuCD3遺伝子導入マウスが使用され得ることが示された。

30

【実施例6】

【1176】

例となるCD3/LYPD1 TDB（LYPD1 TDB）の作製と特性分析

我々は、異なる細胞表面抗原であるLYPD1を認識することによって腫瘍細胞の撲滅にT細胞の細胞傷害活性を動員するTDB抗体の能力も調査した。この目的のために我々は抗CD3アームと抗LYPD1アームを有する二特異性抗CD3抗体（LYPD1 TDB）を作製し、それらを特性分析した。上記のように、それらのLYPD1 TDBをこれまでに記載された（Atwell et al. J. Mol. Biol. 270: 26~35, 1997）ようにヒトIgG1のようなノブ・イントゥー・ホール形式の完全長抗体として作製した。半抗体を大腸菌またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞のどちらかの中で発現させ、プロテインA親和性クロマトグラフィーにより精製し、これまでに記載されている（Spiess et al. Nat. Biotechnol. 2013）ように適切な半抗体対をインビトロでアニールした。CHO細胞内でTDB抗体生産を行った場合、その抗体は例えば残基N297に非グリコシル化突然変異（例えば、N297G）を含み、その結果としてそのTDB抗体はエフェクター機能欠損変異体であり、且つ、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）を開始することができなかった。アニーリングの後にそれらのLYPD1 TDBを上で記載されたように疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）によって精製し、分析的ゲル濾過、

40

50

マススペクトロメトリー、およびポリアクリルアミドゲル電気泳動によって特性分析した。LYPD1 TDBの作製に使用された抗LYPD1アームは(a)配列番号272のアミノ酸配列を含むVHドメインと(b)配列番号273のアミノ酸配列を含むVLドメインを備える抗LYPD1抗体YWO.49.H6のアームであった。LYPD1 TDBの作製において検査された抗CD3アームにはUCHT1v9、40G5、SP34、および38E4v1が含まれた。

【1177】

それらの特定のHER2 TDBをCD8+T細胞への結合(CD3結合)、ならびにインビトロ細胞傷害アッセイおよびT細胞活性化アッセイによって評価される活性について検査した。

10

【1178】

A. 結合親和性

それらのLYPD1 TDBの各々の結合親和性をCD20 TDBについて上で記載されたようにFACS分析で検査した。簡単に説明すると、FACS結合アッセイのためにCD8+T細胞を様々な濃度のLYPD1 TDB抗体と4で30分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を洗浄し、二次抗体(抗huIgG-PE、BDバイオサイエンス社)とさらなる15分間にわたってインキュベートし、その後に細胞を再び洗浄してFACS分析の用意ができた。図104はLYPD1 TDBのインビトロFACS結合アッセイの結果を示している。それらの結合試験は抗CD3アームとしてUCHT1v9または38E4v1のどちらかを有するLYPD1 TDBが結果としてのエフェクター細胞に対してより高い結合親和性を示したことを示している。

20

【1179】

B. インビトロOVCA R3.Luc標的細胞殺傷アッセイおよびT細胞活性化アッセイ

作製されたLYPD1 TDBはLYPD1発現OVCA R3.Luc標的細胞の殺傷およびT細胞の細胞傷害作用の活性化を支援するそれらの能力についても検査された。フローサイトメトリーによってインビトロ細胞傷害をモニターした。標的細胞を製造業者のプロトコルに従ってCFSE(Invitrogen社、番号C34554)で標識した。カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル(CFSE)標識標的細胞およびヒトPBMCから精製されたCD8+T細胞を3:1の比率でTDBと共に、またはTDBを含まずに48時間にわたって混合した。それらの細胞を等量のPBS+2%FBS+1mMEDTA+ヨウ化プロピジウム(PI)の中に再懸濁した。フローサイトメトリー分析を自動操作形式のFACS Calibur上で行った。CFSE陽性/PI陰性細胞に対してゲーティングを行うことで生存標的細胞数を計数した。細胞傷害率(%)を次のように計算した:細胞傷害率(%)=(TDBを含まないときの生存標的細胞数-TDBを含むときの生存標的細胞)/(TDBを含まないときの生存標的細胞数)×100。図105に示されているように、抗CD3アームにUCHT1v9、38E4v1、またはSP34を有するLYPD1 TDBは抗CD3アームとして40G5を有するLYPD1 TDBと比較して堅固なインビトロOVCA R3.Luc標的細胞殺傷を示した。

30

【1180】

T細胞活性化アッセイに検査されると、抗CD3アームに38E4v1を有するLYPD1 TDB、ならびにそれより低い程度であるがUCHT1v9およびSP34を有するLYPD1 TDBは抗CD3アームとして40G5cを有するLYPD1 TDBと比較してインビトロでT細胞活性を堅固に誘導することができたことが図106によって示されている。これらのアッセイでは標的細胞および精製されたCD8+T細胞をTDBが存在する、または存在しない状態で混合し、フローサイトメトリーによってT細胞活性化を分析した。そのインキュベーションの最後に細胞をCD8-FITC(BDバイオサイエンス社、555634)、CD69-PE(BDバイオサイエンス社、555531)およびCD107a-Alexa-Fluor647(eBioscience社、51-1079)で染色した。あるいは、CD8-FITCとCD69-PEで表面を染色

40

50

した後に細胞を固定し、C y t o f i x / C y t o P e r m 溶液 (B D バイオサイエンス社、5 5 4 7 2 2) で透過処理し、抗グランザイム B - A l e x a - F l u o r 6 4 7 (B D バイオサイエンス社、5 6 0 2 1 2) で細胞内染色を行った。T 細胞活性化を C D 8 + C D 6 9 + 細胞および C D 8 + C D 2 5 + 細胞のパーセンテージによって評価した。

【 1 1 8 1 】

他の実施形態

理解を明確にするために図版および実施例によって前述の発明を幾らか詳細に説明してきたが、それらの説明および実施例は本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書において引用された全ての特許文献および科学文献の開示の全体が参照によって明示的に援用される。

【 図 1 】

ODGNEEMGGITQTPKYYSISGTTMLTPOYPGSSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEHLSLKEFSEFQSGYYVCYPRG
 SKPEDANFYLYLPAFYDDGSADDAKDAKDDAKDDAKKDGSGSISKGNHILVKYDYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKD
 GKMGFLTEDKKWNLGNSNADPRGMYCKGSGNSKPLQVYTRM (配列番号: 282)

【 図 2 A 】

クローン	ELISA		FACS		T細胞活性化		アイソタイプ
	ヒト CD3ε/γ muFc	カニガ イザル CD3ε/γ muFc	Jurkat PBMCs	カニガ イザル PBMCs	工細胞 活性化	工細胞 活性化	
13A3	+	+	+	+	弱	弱	IgG2b/k
19B1	+	+	+	+	弱	弱	IgG2b/k
72H6	+	+	+	+	弱	弱	IgG2a/k
30A1	+	+	+	+	弱	弱	IgG1/k
41D9	+	+	+	+	弱	弱	IgG1/λ
71H7	+	+	+	+	弱	弱	IgG1/λ

【 図 2 B 】

mu IgG	市販の hCD3 e g に 対するKD
30A1	0.4 nM
41D9	1.4 nM
13A3	0.6 nM
19B1	0.7 nM
72H6	2.5 nM

【 図 3 A 】

クローン	ELISA		FACS		工細胞活性化		アイソタイプ
	ヒトCD3e 1-27 ペプチド	カニカイサル CD3e 1-27 ペプチド	Jurkat PBMCs	ヒト PBMCs	カニカイサル PBMCs	工細胞活性化	
39B7	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
27H5	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
38E4	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
127B3	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
79B7	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
95A2	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40D2	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
118G9	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
18F2	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
43H8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
32B8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40G5	+	+	+	+	+	弱	IgG2a/k
21B2	+	+	+	+	+	弱	IgG3/k
24H11	+	+	+	+	+	弱	IgG2b/k
125A1	+	+	+	+	+	弱	IgG3/k
21A9	+	+	+	+	+	+	マウシ IgG1
Rab17	+	+	+	+	+	+	

【 図 3 B 】

IgG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
127B3	1.30E+05	9.67E-05	7.44E-10
14C7	1.66E+05	3.79E-05	2.28E-10
40D2	1.97E+05	1.11E-04	5.63E-10
79B7	1.52E+05	3.41E-05	2.24E-10
40G5	1.56E+05	2.48E-05	1.59E-10
18F12	1.34E+05	1.59E-05	1.19E-10
38E4	4.41E+05	3.45E-05	7.83E-11
95A2	2.90E+05	1.87E-05	6.44E-11
43H8	2.66E+05	1.23E-04	4.61E-10
118G9	1.79E+05	3.74E-05	2.09E-10
27H5-1	2.34E+05	1.15E-04	4.92E-10
39B7	2.20E+05	7.31E-05	3.31E-10
muSP34	1.61E+05	4.00E-05	2.49E-10

【 図 3 C 】

IgG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
mu38E4	5.60E+04	5.32E-05	0.95
mu40G5	3.11E+04	2.69E-05	0.86
Rab17	2.86E+04	2.42E-04	8.46

【 4 A 】

カタパ経路：72H6 に整列させたマウス抗体 (KCD3)

K a b a t 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35
 72h6 (KCD3) E L V L S Q S P S L A V S A G E K V T M S C K S S Q S L L N S R T R K N Y L A W Y
 13A3 (KCD3) E L V L S Q S P S L A V S A G E K V T M S C K S S Q S L L N S R T R K N Y L A W Y
 19B1 (KCD3) E L V L S Q S P S L A V S A G E K V T M S C K S S Q S L L N S R T R K N Y L A W Y

 K a b a t 番号 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
 72h6 (KCD3) Q Q K P G Q S P K L L I W A S T R . . . E S G V P D R F T G S G S G T D F
 13A3 (KCD3) Q Q K P G Q S P K L L I W A S T R . . . E S G V P D R F T G S G S G T D F
 19B1 (KCD3) Q Q K P G Q S P K L L I W A S T R . . . E S G V P D R F T G S G S G T D F

 K a b a t 番号 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
 72h6 (KCD3) L T I S S V Q A E D L A V Y C K Q S Y L . . . R I F G G G T K L E I K 配列番号: 247
 13A3 (KCD3) L T I S S V Q A E D L A V Y C K Q S Y L . . . R I F G G G T K L E I K 配列番号: 227
 19B1 (KCD3) L T I S S V Q A E D L A V Y C K Q S Y L . . . R I F G G G T K L E I K 配列番号: 243

経路：72H6 に整列させたマウス抗体 (KCD3)

K a b a t 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35
 72h6 (KCD3) E V L Q Q S G P E L V K P G A S V K I S C K A S G Y S T S Y I H . . . W V K Q R P G Q G
 13A3 (KCD3) E V L Q Q S G P E L V K P G A S V K I S C K A S G Y S T S Y I H . . . W V K Q R P G Q G
 19B1 (KCD3) E V L Q Q S G P E L V K P G A S V K I S C K A S G Y S T S Y I H . . . W V K Q R P G Q G

 K a b a t 番号 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84
 72h6 (KCD3) L E W I G W I F P . . . G S D N T K Y N E K F K G K A L T A D S S S T A M Q L S S L T S
 13A3 (KCD3) L E W I G W I F P . . . G S D N T K Y N E K F K G K A L T A D S S S T A M Q L S S L T S
 19B1 (KCD3) L E W I G W I F P . . . G S D N T K Y N E K F K G K A L T A D S S S T A M Q L S S L T S

 K a b a t 番号 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112
 72h6 (KCD3) E D S A V Y F C A R N G N Y A . . . M D Y W G G T S T Y S S 配列番号: 240
 13A3 (KCD3) E D S A V Y F C A R N G N Y A . . . M D Y W G G T S T Y S S 配列番号: 228
 19B1 (KCD3) E D S A V Y F C A R N G N Y A . . . M D Y W G G T S T Y S S 配列番号: 242

【 4 B 】

DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS
 TRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK
 (配列番号: 227)

 GIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS
 STRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK
 (配列番号: 243)

 EIVLSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS
 TRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK
 (配列番号: 241)

 NIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS
 STRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGAGTKLEIK
 (配列番号: 231)

 QAVVTQESALITSPGGTIVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG
 VPVRFSGSLIGDKAALITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGTVY
 (配列番号: 221)

 QAVVTQESALITSPGGTIVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG
 VPVRFSGSLIGDKAALITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGTVY
 (配列番号: 245)

【 4 C 】

13A3 EVLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYFTFTSYTHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGNVT
 KYNEFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYFYDWYGGGTTLVSS
 (配列番号: 226)

 19B1 EVLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYFTFTSYTHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGNVT
 KYNEFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYFYDWYGGGTTLVSS
 (配列番号: 242)

 72H6 EVLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYFTFTSYTHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGSDNT
 KYNEFKGKATLTADNSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARNGNVAMDYWGQGTSVTVS
 S (配列番号: 240)

 30A1 QVQLKESGPELVAPGQSLSITCTVSGFSLTNYAIIHWVRQPPGKGLDWLGIWVWAGGNTK
 YNSALMSRLSFSKNSKQVLEINSLQTDTDAMYYCAREDSGVALDYWGQGTSVT
 VSS (配列番号: 230)

 41D9a QIQLVQSGPELVKPGETVKISCKASGYFTFTSYTHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGGTLVT
 PTYAEEDKGRFAFLETSASTYQLINLNKEDATYFCARRGDRYAWFLYWGQGTLVT
 VSA (配列番号: 220)

 71H7 QIQLVQSGPELVKPGETVKISCKASGYFTFTSYTHWMKQRPQGQGLEWIGWIYPGGTLVT
 PTYAEEDKGRFAFLETSASTYQLINLNKEDATYFCARRGDRYAWFLYWGQGTLVT
 VSA (配列番号: 244)

【 5 A 】

14C7 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIFMASTRYSGVDPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 247)

 127B3 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 249)

 18F12 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 251)

 27H5-1 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 253)

 38E4 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWITSTRKSYSGVDPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAI
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 286)

 39B7 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 255)

 40D2 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIFMASTRYSGVDPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 257)

 40G5 DWLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 292)

 79B7 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 259)

 95A2 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 261)

 118G9 DWMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKYNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQEDLAV
 YYCQSFILRTFGGGTKLEIK (配列番号: 263)

【 5 B 】

- EVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGFTFTNYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDSTINYYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 246)
- QVQLQDSGSELRVRFASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDAYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 248)
- QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGFTFTNYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSLYFFDFMGQGTLLTVSS (配列番号: 250)
- QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKTSYGFYINYYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
VSEDSAVYYCARDSYGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 252)
- QVQLQDSGPELVKPGASVYITISASGFTFTSYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 285)
- QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKTSYGFYINYYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
VSEDSAVYYCARDGYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 284)
- QVQLQDSGPELVKPGASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDSYGNVYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 256)
- QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGYFTFTNYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 291)
- QVQLQDSGSELRVRFASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDAYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 258)
- QVQLQDSGPELVKPGASVYITISASGFTFTSYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYFCARDGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 260)
- QVQLQDSGSELRVRFASVTLCTASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSDDSAVYYCTRDITGNYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 262)

【 6 B 】

- 14C7 EVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGFTFTNYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDSTINYYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 246)
- 127B3 QVQLQDSGSELRVRFASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDAYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 248)
- 18F12 QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGFTFTNYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSLYFFDFMGQGTLLTVSS (配列番号: 250)
- 27H5-1 QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKTSYGFYINYYTHMKQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
VSEDSAVYYCARDSYGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 252)
- 38E4 QVQLQDSGPELVKPGASVYITISASGFTFTSYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 285)
- 39B7 QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKTSYGFYINYYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
VSEDSAVYYCARDGYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 284)
- 40D2 QVQLQDSGPELVKPGASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDSYGNVYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 256)
- 40G5 QVQLQDSGPELVKPGTSVKIKSKASGYFTFTNYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCARDGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 291)
- 79B7 QVQLQDSGSELRVRFASLKLCKASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYYCTRDAYSRYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 258)
- 95A2 QVQLQDSGPELVKPGASVYITISASGFTFTSYTHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSEDSAVYFCARDGYSYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 260)
- 118G9 QVQLQDSGSELRVRFASVTLCTASGYFTSYMMHMKRQRPGQGLEWIGMTPGSDNTKFNDRKFKGKATLTADTSSITAYMQLSSL
TSDDSAVYYCTRDITGNYFDYMGQGTLLTVSS (配列番号: 262)

【 6 A 】

- 21A9 DIQMTQSPSSSLAVSGLERATINCKSSQSVLYSSNNKMLVWYQQKLGQPPKLLYRASTR
ESGVPRFRFGSGSGTDFLTISLQAEADVAVYCCQYVSPWTFGGTKVEIK
(配列番号: 235)
- Rab17 DMTQTSPSSKVPVGDVTINCAQSETVYNNYLAWFQQKPGQPKPKRLLYGVSTLDSGVP
PRFSGSGSGTQFTLISDWWCDDAATYCYAGYKTSYSAIAFAGGTELEIL
(配列番号: 265)

【 7 】

21A9 EVQLVGGGWPQGGSLKLSCAASGFTFGSAAHWVQRQASEKGLWVGRIRSRANSYA
TAYAAVKDRFTISRDNKNTAYLQMINSLKTEDTAVYICRDTMVRGIDYWGQGLTVSS
(配列番号: 234)

Rab 17 QSVKEGGFLKPTDITLTLCTVSGCSLSCAISVWRQAPGKLEWIGFMVTSGSAYAN
WAKSRSTTRTNTNVTYKMLRLLAADTAIFCARVIGSGNLWVGQGLTVSS
(配列番号: 264)

500. 21A9 配列番号付

500. Rab 17 配列番号付

500. 21A9 配列番号付

500. Rab 17 配列番号付

【 図 8 E 】

カッパ軽鎖: K4H1に整列させたヒト化抗体

Kappa 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

Kappa 番号 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

Kappa 番号 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

重鎖: K4H1に整列させたヒト化抗体

Kappa 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44

Kappa 番号 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84

Kappa 番号 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

【 図 8 F 】

カッパ軽鎖: K4H1に整列させたマウス抗体

Kappa 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44

Kappa 番号 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

Kappa 番号 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

重鎖: K4H1に整列させたマウス抗体

Kappa 番号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44

Kappa 番号 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84

Kappa 番号 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

【 図 9 A 】

マウス 13A3 = 0.7 nM

ヒト化 13A3 変異体:

Table with 2 columns: 変種 (Variant) and K4 移種体 (K4 Replacement). Rows include VH1 移種体, VH1 移種体 + R71A, and VH1 移種体 + V37M + V67A + R71A + T73N.

【 図 9 B 】

マウス 30A1 = 0.4 nM

ヒト化 30A1 変異体:

Table with 2 columns: 変種 (Variant) and K4 移種体 (K4 Replacement). Rows include VH3 移種体, VH3 移種体 + A24V, and VH4 移種体.

【 図 9 C 】

マウス 41D9 = 1.1 nM
 ヒト化 **41D9** 変異体：
重鎖
 VH7 移植体 + V2I + A78T + Y91F

λ.7 移植体 + F36V + Q38E + A43L + P44F
 + T46G + Y49G + G69D + Y87F
 決定されず

【 図 9 E 】

マウス 38E4 = 0.75 nM
 ヒト化 **38E4** 変異体：
重鎖
 VH1 移植体 + R71A

K4 移植体 + P43S
 0.5 nM

【 図 9 D 】

マウス SP34 = 7 nM
 ヒト化 **SP34** 変異体：
重鎖

	VH3 移植体	VH3 移植体	VH3 移植体	VH3 移植体
	±T93V	+G49A ±T93V	+N73D± T93V	G49A± N73D± T93V
λ.7 移植体	+ Y49G		弱い結合	
λ.7 移植体 + F36V	+ T46G + Y49G		3.5 nM	14.5 nM
λ.7 移植体 + F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + T58V + Y87F		21 nM	3.1 nM	8 nM
λ.2 移植体	+ Y49G	結合無し		
λ.2 移植体 + A43L + P44F + L45G + M47L + Y49G		弱い結合	13 nM	47 nM

【 図 9 F 】

マウス 40G5c CDR はコンセンサス配列から得られた
 ヒト化 **40G5c** 変異体：
重鎖

	K4 移植体
VH1 移植体 + V67A	+ R71A
VH1 移植体	+ I69L + R71A
VH1 移植体 + V67A	+ I69L + R71A

【 図 1 0 】

変異体	hCD3ε ¹⁻²⁷ -Fc (nM)	huCD3ε ¹⁻⁷ (nM)	cyCD3ε ¹⁻⁷ (nM)	肝臓の hCD3ε ¹⁻⁷ の 決定されず
hu13A3.v2				1
hu30A1.v2				2
hu41D9a				
huSP34.v52	11	19	12	
hu38E4.v1	1.0	0.5	0.7	
hu40G5c	13	12	14	

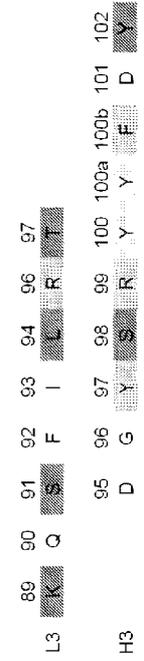
【 図 1 1 】

変異体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
38E4	6.06E+06	0.0051	0.8
38E4	2.29E+06	0.0036	1.6
38E4	4.11E+06	0.0140	3.4
38E4	3.25E+05	0.0034	10
40G5	1.20E+06	0.01764	15
38E4	2.05E+06	0.0225	11
38E4	5.11E+04	0.0017	34
38E4	2.83E+05	0.0246	87
38E4	1.12E+06	0.2018	180
38E4	7.26E+04	0.0166	229

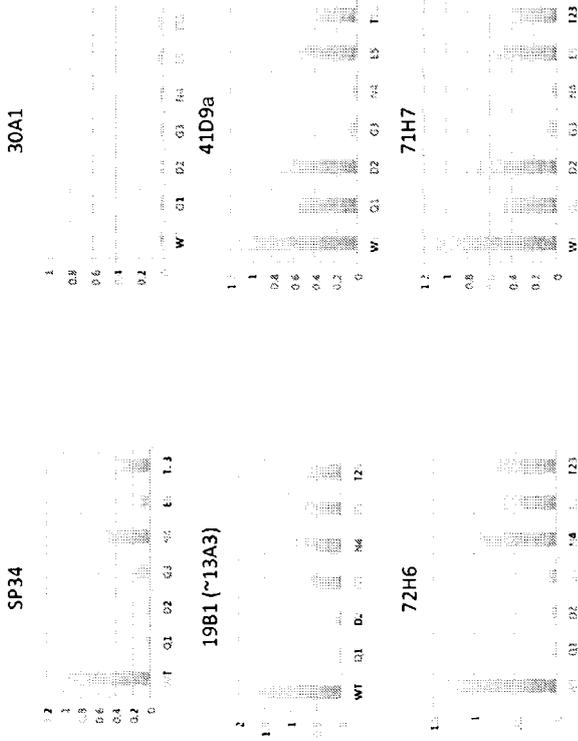
【 図 1 2 A 】

L3 突然変異体	シングルサイクログラム			フルサイクログラム		
	ka (1/Ms)	KD (nM)	比率 (倍)	ka (1/Ms)	KD (nM)	比率 (倍)
K89A	4.28E+05	2.4	0.7	1.78E+05	4.22E-03	23.8
Q90A	3.44E+05	3.9	1.2	1.46E+06	2.32E-02	15.9
F92A	2.83E+05	2.96E-04	1.0	3.08E+06	1.24E-02	4.0
L94A	2.96E+05	8.60E-04	2.9			
R96A	5.56E+04	4.35E-03	78.4			
T97A	1.27E+05	3.09E-03	24.3			
H3 突然変異体						
R94A	5.56E+04	4.35E-03	78.4	511.40	0.001749	34.2
D95A	1.27E+05	3.09E-03	24.3	1.12E+06	0.2018	179.5
D95T				1.86E+06	3.57E-03	1.9
D95S						
G96A						
Y97A						
S99A	3.85E+05	1.47E-03	3.8			
R99A						
Y100A				4.60E+04	1.91E-02	414.5
Y100aA				2.83E+05	2.46E-02	87.0
F100bA						
D101A	1.42E+05	3.42E-03	24.1			
Y102A	3.22E+05	1.32E-03	4.1			
hu38E4.v1	3.20E+06	1.08E-03	3.4			
hu38E4.v1				5.44E+06	4.33E-03	0.8

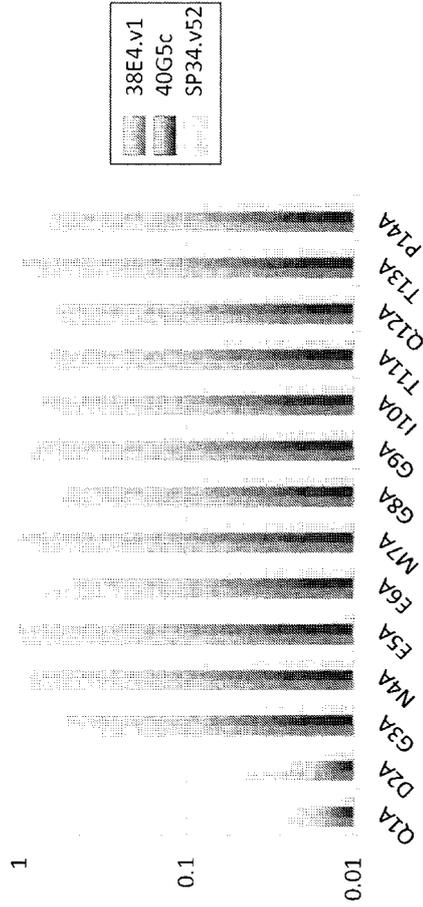
【 図 1 2 B 】



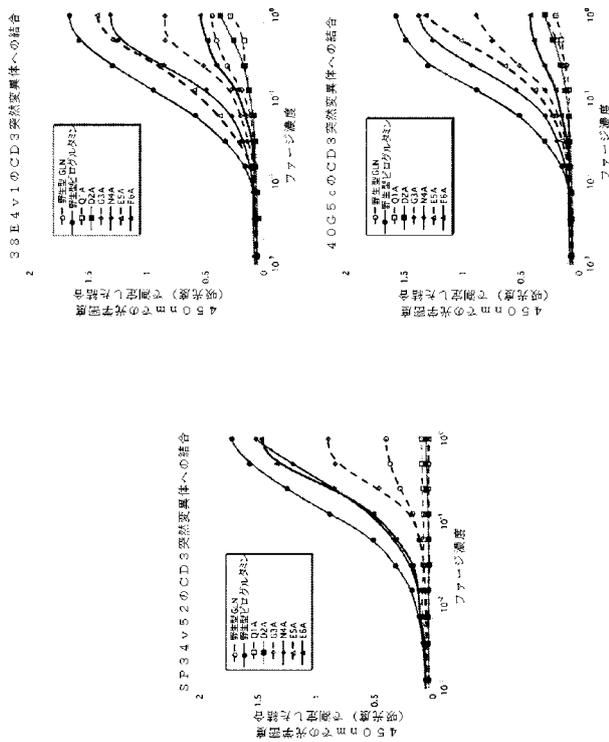
【図 13 A】



【図 13 B】



【図 13 C】



【図 13 D】

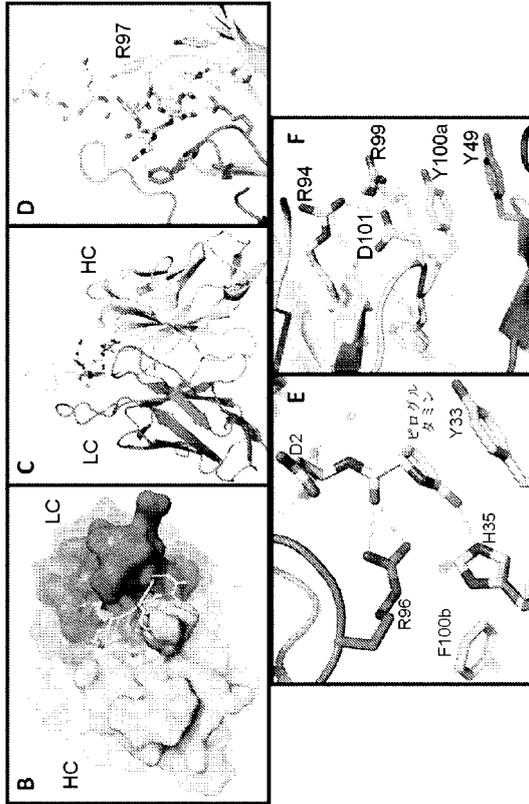
SP34.v52	
親和性	KD (nM)
野生型	12
Q1A	NB
D2A	NB
G3A	172
N4A	20
E5A	19000
E6A	17
M7A	17
G8A	27
G9A	25

38E4.v1	
親和性	KD (nM)
野生型	3
Q1A	1000
D2A	1500
G3A	7
N4A	3
E5A	7
E6A	65
M7A	13
G8A	8
G9A	6

ペプチドへの抗体の結合：各 IgG は 3 nM の濃度であり、二次抗体は抗マウス IgG-HRP であり、
 OD は 450 nm でのものである。

【 図 1 4 A - 1 4 F 】

A 16 ヲブチドの配列: ピログルタミン-D-G-N-E-E-M-G-G-I-T-Q-T-P-Y-K



【 図 1 4 G 】

カウパ軽鎖: sCD3e (hu40G5c) に整列させたヒト抗体

K a b a 番号 1 1 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32
 xCD3e(hu40G5c) DIVMTQSPDLSLRATINCKSSQSLTSLTSTLHWY
 xCD3e(hu98E4.V1) D V M I Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S L L T S L T S T L H W Y

K a b a 番号 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61
 xCD3e(hu40G5c) Q Q K P G P P K I I I V W A S T R F S I G V P D R F S G S G S G T D F
 xCD3e(hu98E4.V1) Q Q K P G Q Q P K L I I W I S T R K S I G V P D R F S G S G S G T D F

K a b a 番号 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
 xCD3e(hu40G5c) T L T I S S L Q A E D V A V Y C T F T I L T F G G T K V E I K
 xCD3e(hu98E4.V1) T L T I S S L Q A E D V A V Y C T F T I L T F G G T K V E I K

重鎖: sCD3e (hu40G5c) に整列させたヒト抗体

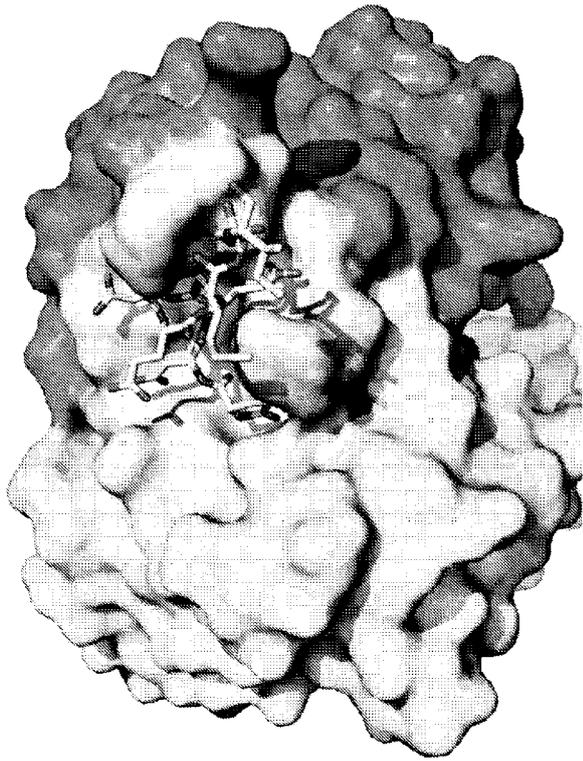
K a b a 番号 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32
 xCD3e(hu40G5c) F V Q L V S G A F V K P G S V V V S C K A S G Y T F T A D S - S T A Y L L S L R S
 xCD3e(hu98E4.V1) F V Q I V S G A F V K K P G A S V A V S C K A S G Y T F T A D S - S T A Y L L S L R S

K a b a 番号 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85
 xCD3e(hu40G5c) L E W I C A I Y P C D G N I T R E K F K G R A T I L A D I S - S T A Y L L S L R S
 xCD3e(hu98E4.V1) L E W I C A I Y P C D G N I T R E K F K G R A T I L A D I S - S T A Y L L S L R S

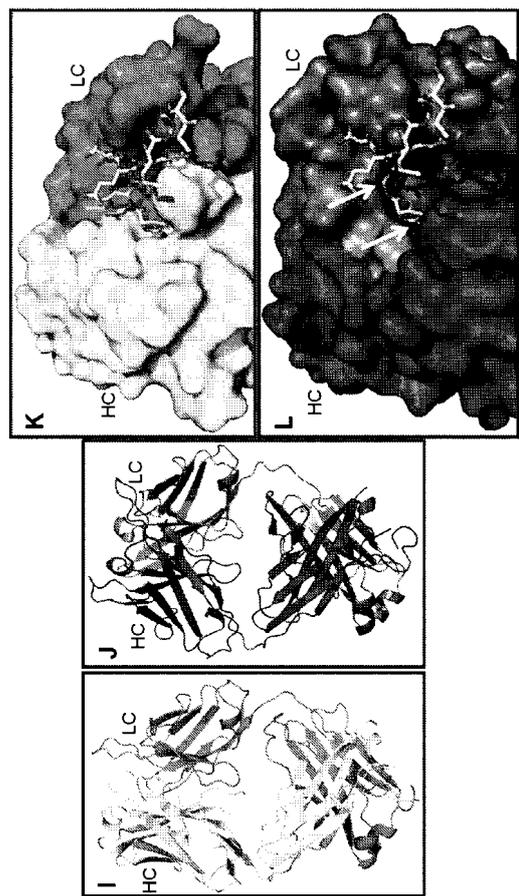
K a b a 番号 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112
 xCD3e(hu40G5c) E D T A V Y C A R C S Y S Y F D Y W G G T L V T V S S
 xCD3e(hu98E4.V1) E D T A V Y C A R C S Y S Y F D Y W G G T L V T V S S

△バーニキヤクション, Foote and Winer JMB (1992) 224-487
 * F W - C D R 3 間相互作用点, Padlan Mol. Immunol. (1994) 21:159
 * V H - V L 間相互作用点, Padlan Mo. Immunol. (1994) 21:159

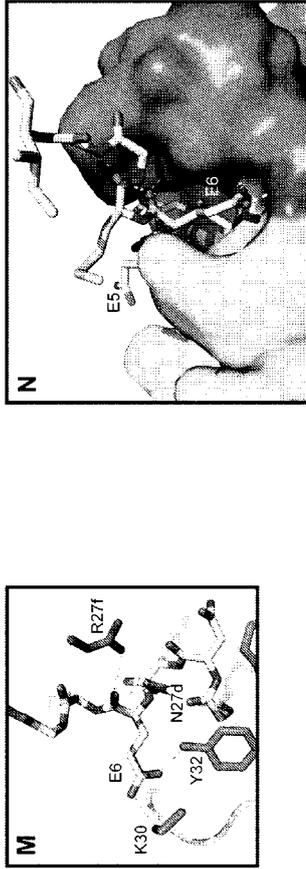
【 図 1 4 H 】



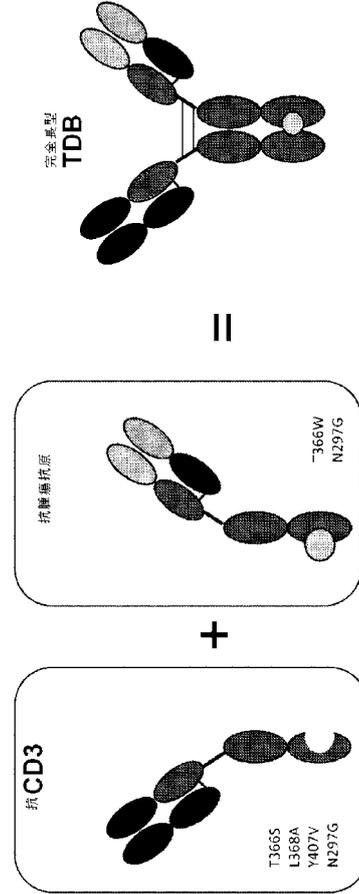
【 図 1 4 I - 1 4 L 】



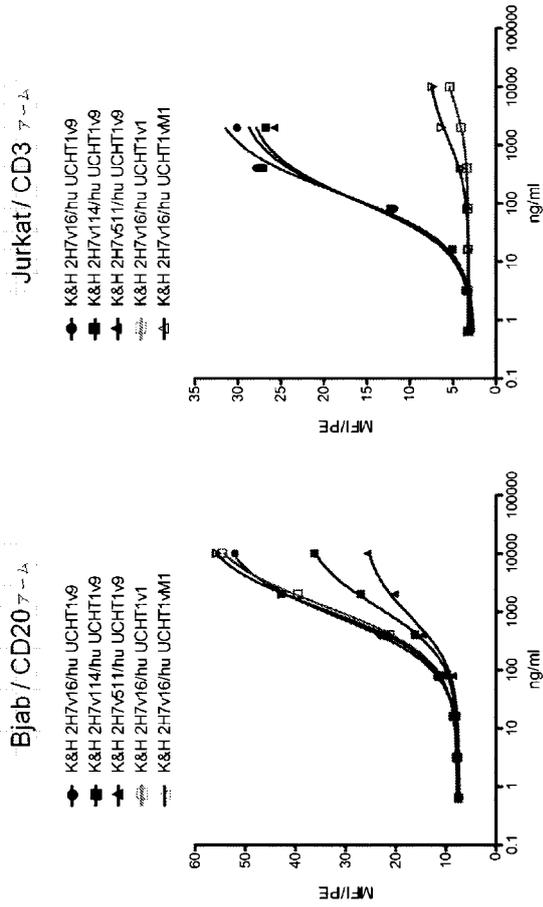
【 図 1 4 M - 1 4 N 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 1 7 】

一価結合親和性

抗体	抗 CD20/2H7	抗 CD3/UCHT1
クローン	v16	v9
Kd (nM) *	54	318
	v114	vM1
	44	4.2
	v511	vM1
	53	4.2
	v16	v1
	54	318
	v114	該当無し
	46	

*スキャッチカードにより測定された一価結合のKd

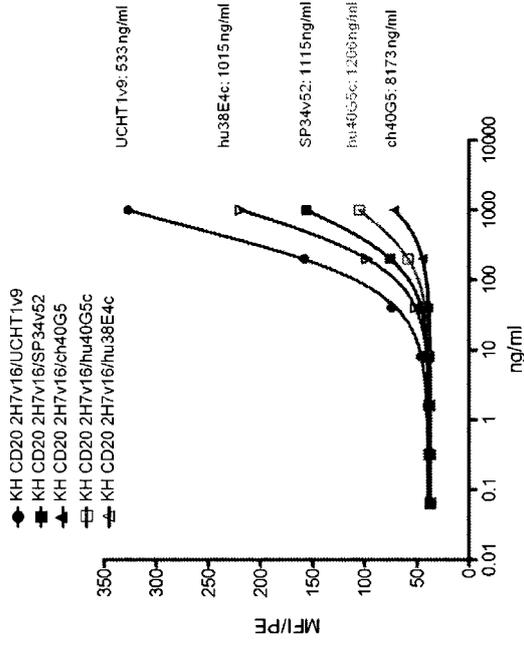
二価結合親和性

抗体	抗 CD20/2H7 w/UCHT1v9	抗 CD3/UCHT1 w/2H7v16
クローン	v16	v1
Kd (nM) *	46	300
	v114	vM1
	4.5	40
	v511	vM1
	2.3	3
	v16	v9
	46	300
	v114	該当無し
	4.5	

*スキャッチカードにより測定された二価結合のKd

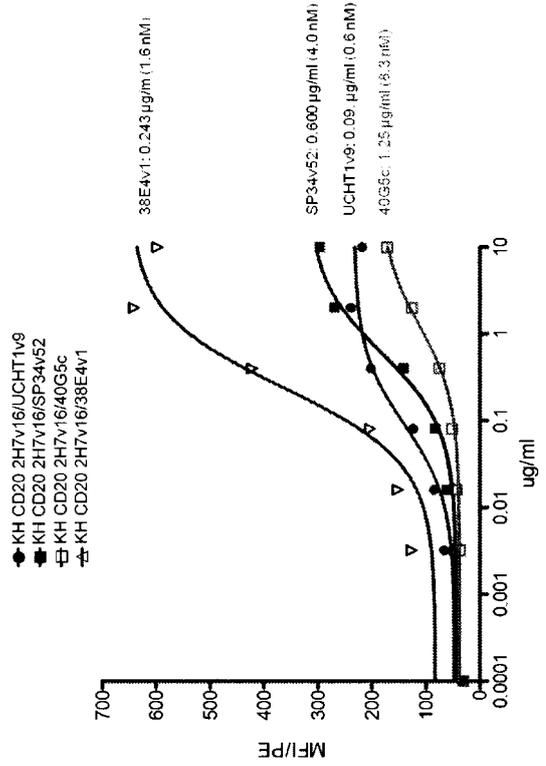
【 図 1 8 】

Jurkat細胞とのCD37A-αの結合



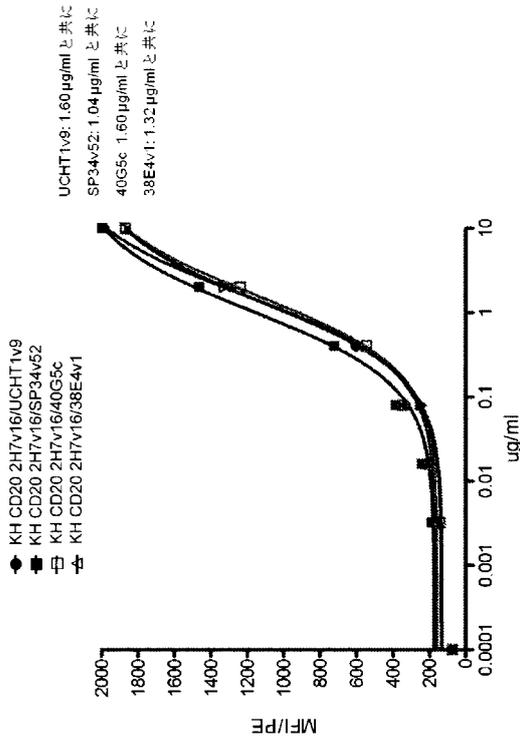
【 図 1 9 】

Jurkat細胞とのCD37A-αの結合

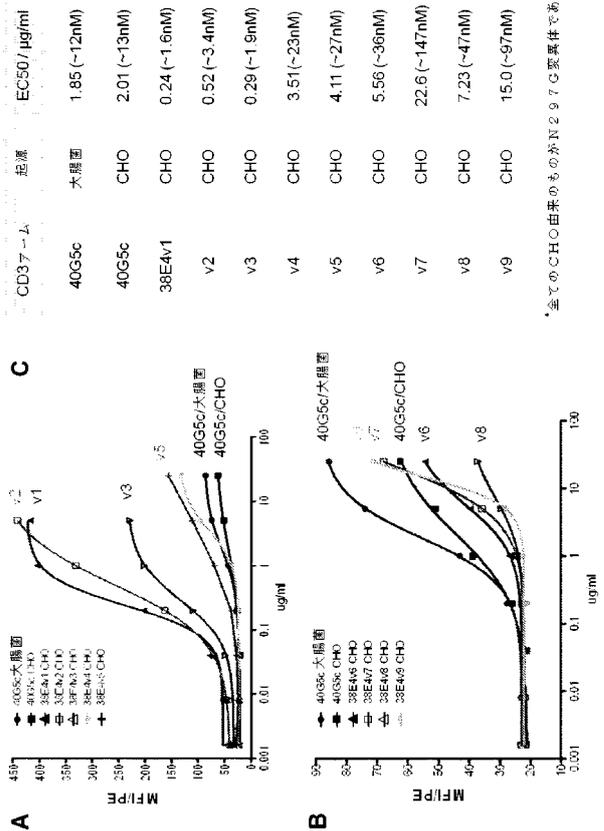


【 図 2 0 】

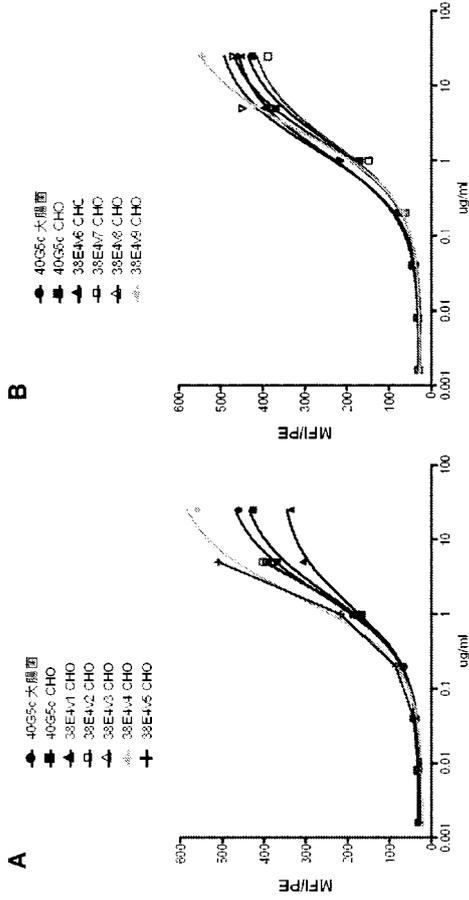
Bjab細胞とのCD207A-αの結合



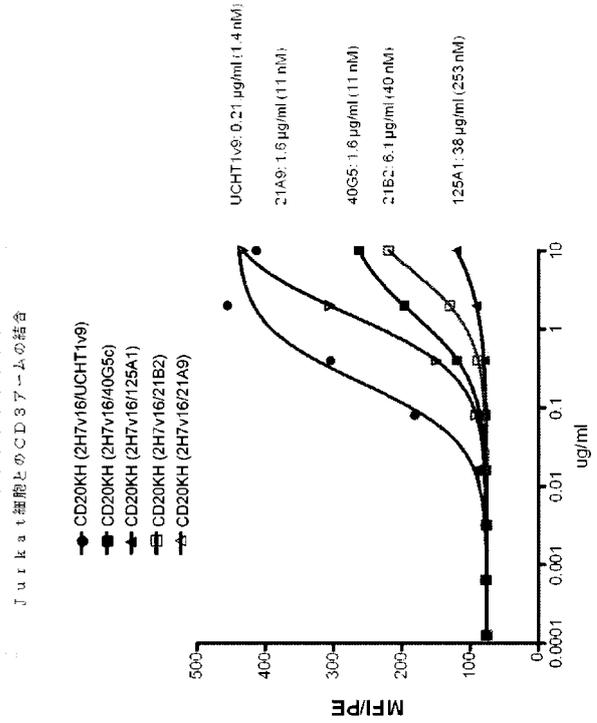
【 図 2 1 A - 2 1 C 】



【 図 2 2 A - 2 2 B 】



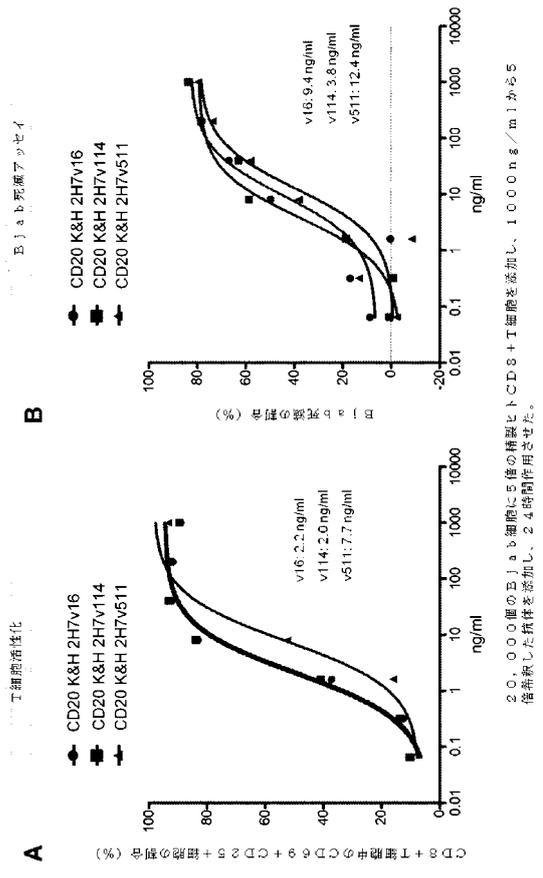
【 図 2 3 】



【 図 2 4 】

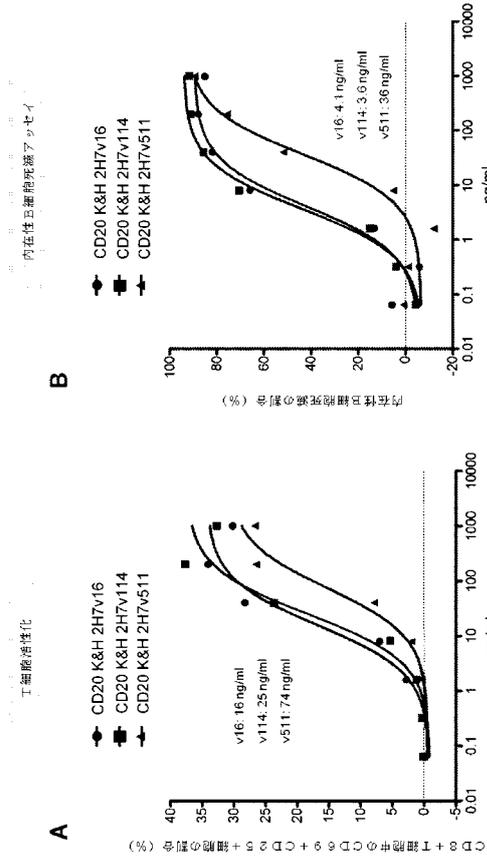
試料名	TDB		Fab	
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	ka (1/Ms)	kd (1/s)
40G5c (大腸菌)	3.58E+05	7.15E-08	4.01E+05	0.02533
40G5c (CHO)	5.97E+05	5.15E-08	4.01E+05	0.02533
sp34.v52	6.09E+05	0.00535	6.06E+06	0.005074
38E4v1	4.03E+06	0.00515	2.29E+06	0.003586
38E4v2	2.11E+06	0.00513	4.11E+06	0.014
38E4v3	4.98E+06	0.01599	3.25E+05	0.003361
38E4v4	7.21E+05	0.0984	2.05E+06	0.02246
38E4v5	3.22E+06	0.05154	2.05E+06	0.02246
38E4v6	2.34E+04	0.8784	5.1140	0.001749
38E4v7	1.14E+06	0.2897	2.83E+05	0.02464
38E4v8	1.13E+04	0.04426	1.12E+06	0.2018
38E4v9	1.59E+04	1.018	7.2610	0.0166
				238.6

【 図 2 5 A - 2 5 B 】

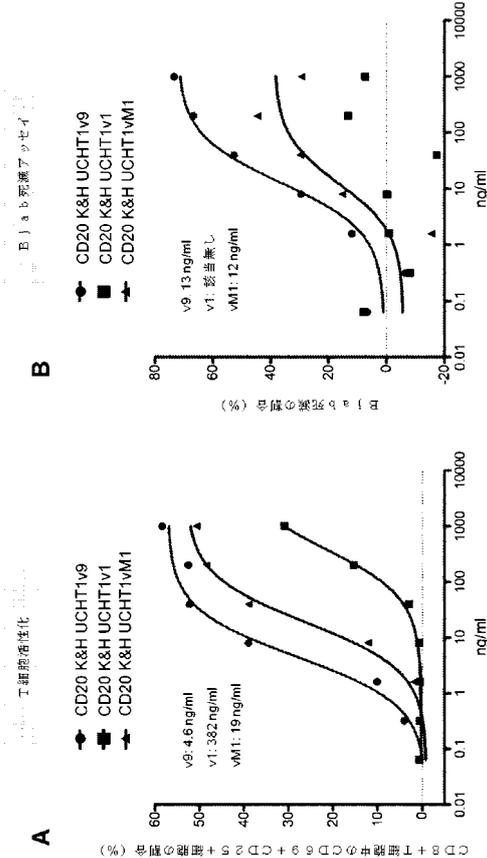


20,000 個の CD20+ T 細胞に 5 倍の希釈した CD20+ T 細胞を添加し、1000 ng/ml から 5 倍希釈した抗体を添加し、2.4 時間作用させた。

【図 26 A - 26 B】

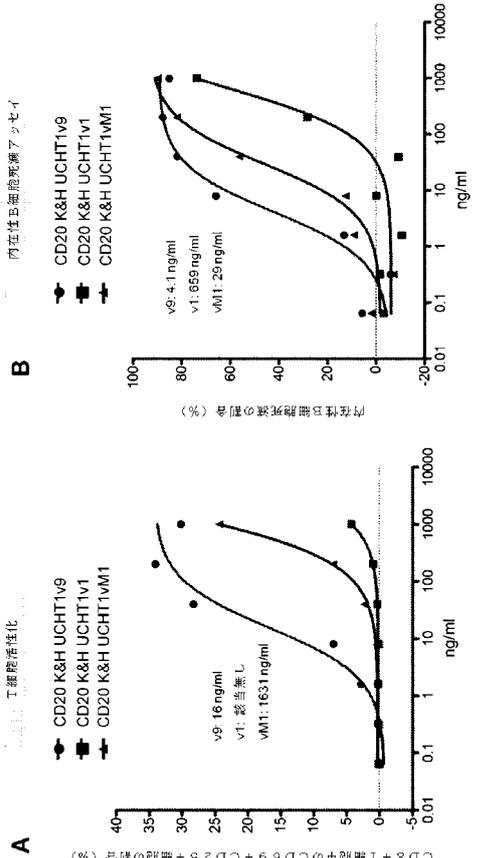


【図 27 A - 27 B】



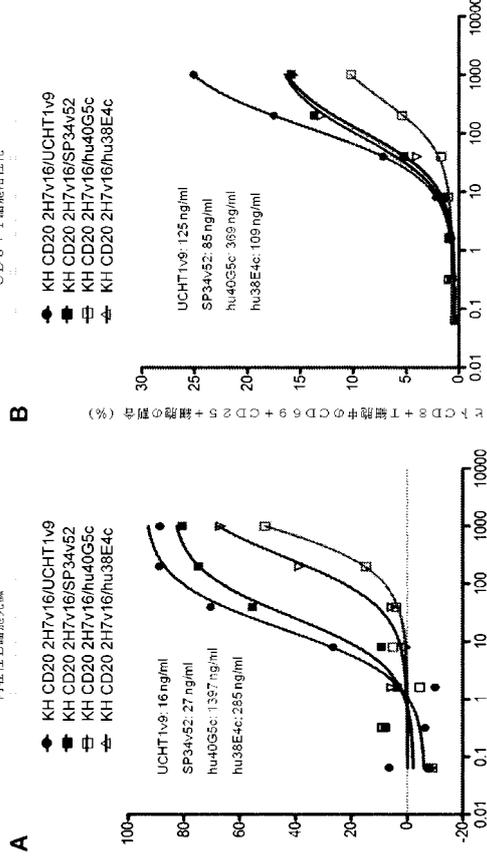
20,000個のBjaB細胞に1.0倍の精製トPBMICを添加し、1,000 ng/mlから5倍希釈した抗体を添加し、2.4時間作用させた。

【図 28 A - 28 B】



200,000個のヒトPBMICに対して1,000 ng/mlから5倍希釈した抗体を添加し、2.4時間作用させた。

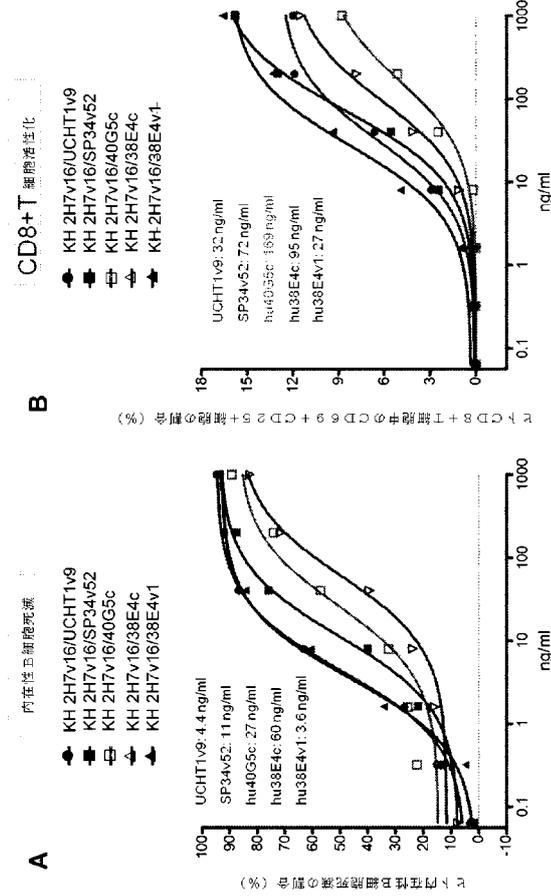
【図 29 A - 29 B】



200,000個のヒトPBMICに2.4時間作用させた。ヒトB細胞をカエル当たり200,000個のヒトPBMICに2.4時間作用させた。CD19-v450 (BD) で標識した。

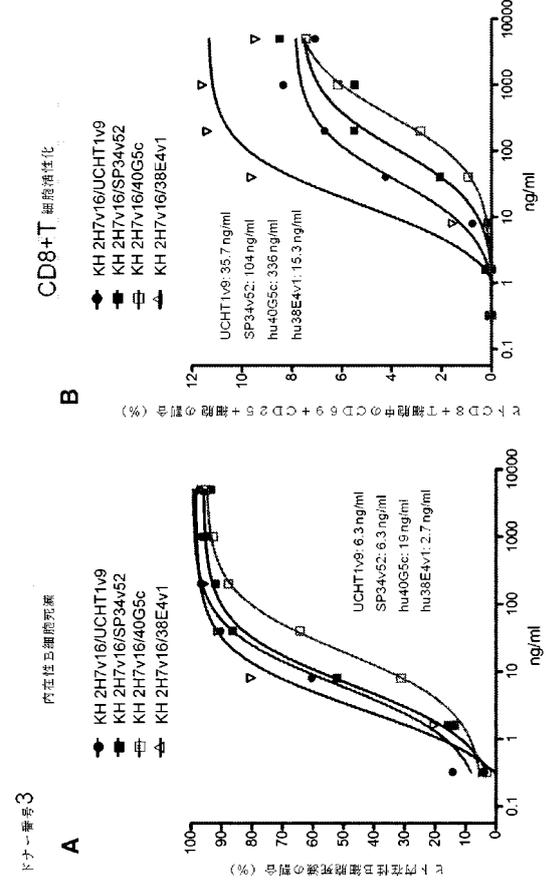
ドナー番号3

【図 3 4 A - 3 4 B】



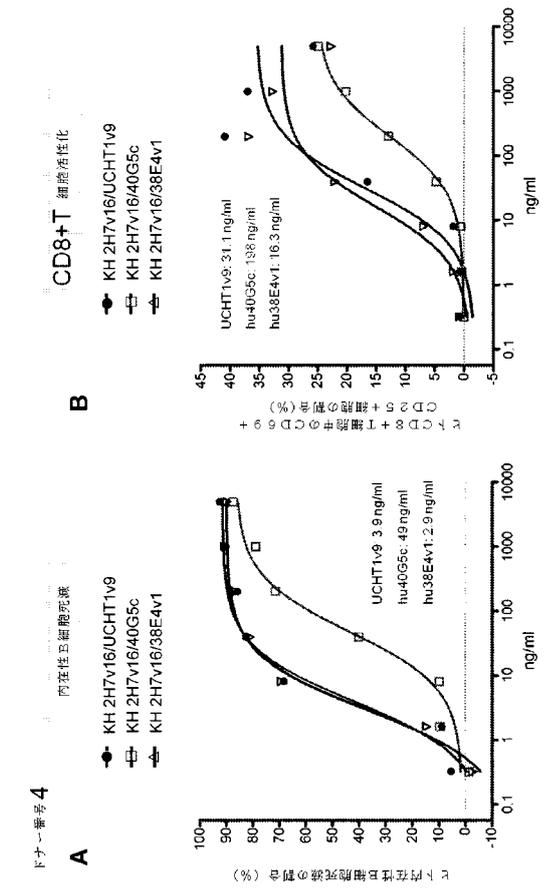
ウェル当たり 200, 000 個のヒト P.B.M.C に 2.4 時間作用させた。ヒト T 細胞を CD19-v450 (BD) で標識した。

【図 3 5 A - 3 5 B】



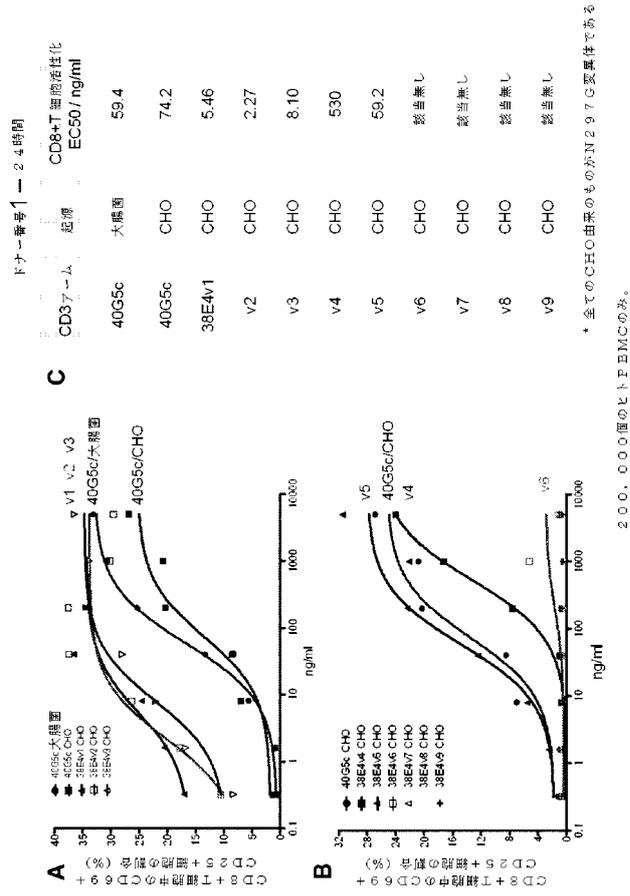
ウェル当たり 200, 000 個のヒト P.B.M.C に 2.4 時間作用させた。ヒト T 細胞を CD19-v450 (BD) で標識した。

【図 3 6 A - 3 6 B】

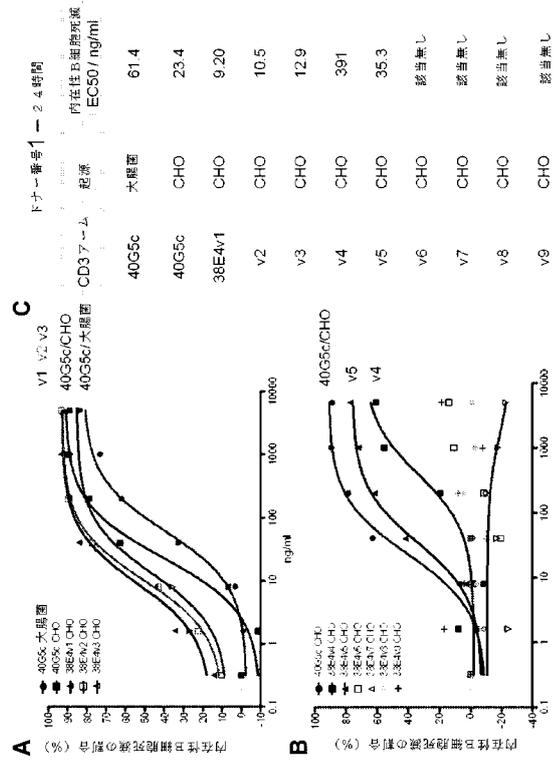


ウェル当たり 200, 000 個のヒト P.B.M.C に 2.4 時間作用させた。ヒト T 細胞を CD19-v450 (BD) で標識した。

【図 3 7 A - 3 7 C】



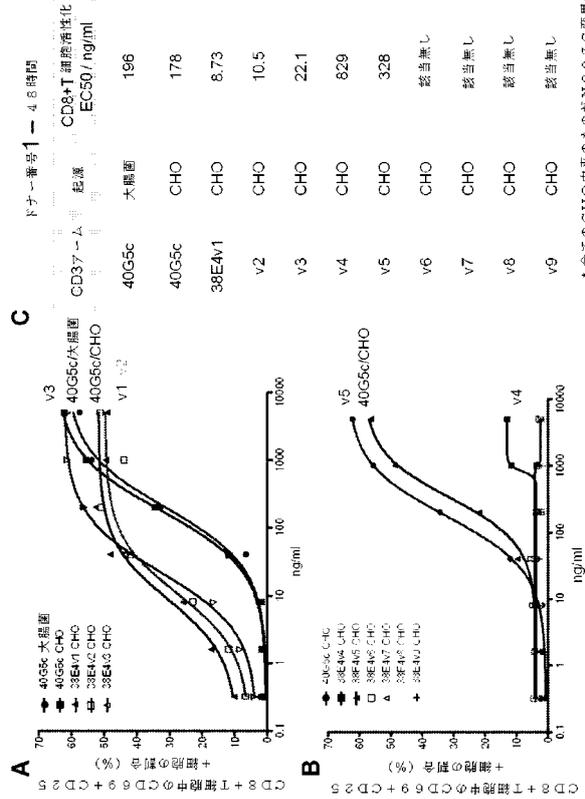
【 図 3 8 A - 3 8 C 】



*全てのCHO由来のものにN297G変異体である

200,000個のトP.BMCのみ。

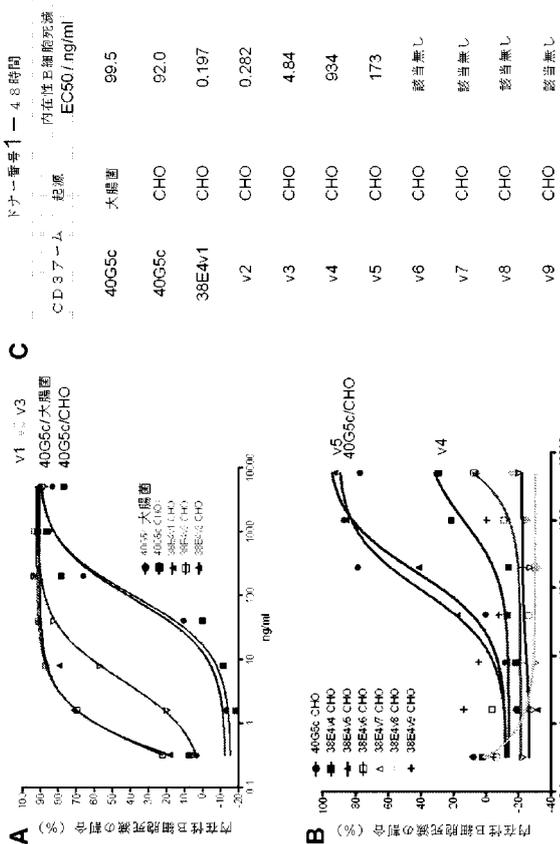
【 図 3 9 A - 3 9 C 】



*全てのCHO由来のものにN297G変異体である

200,000個のトP.BMCのみ。

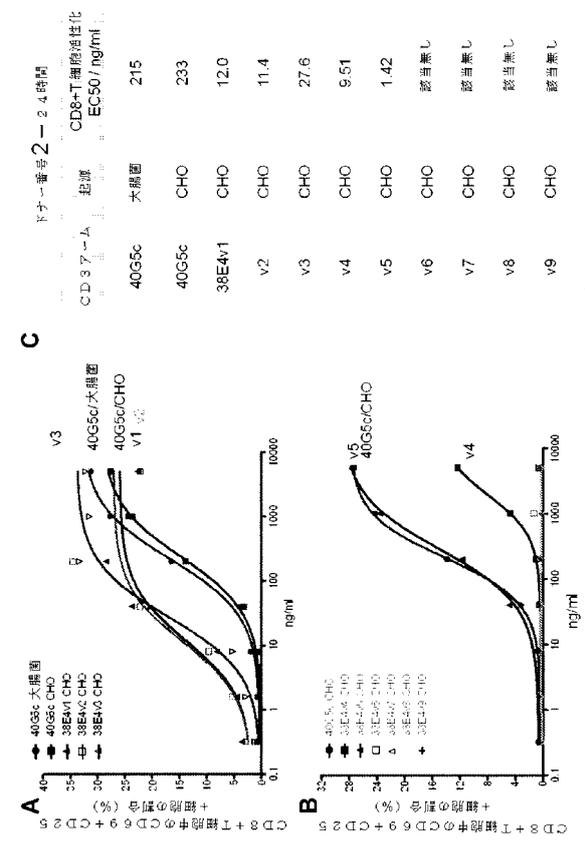
【 図 4 0 A - 4 0 C 】



*全てのCHO由来のものにN297G変異体である

200,000個のトP.BMCのみ。

【 図 4 1 A - 4 1 C 】



*全てのCHO由来のものにN297G変異体である

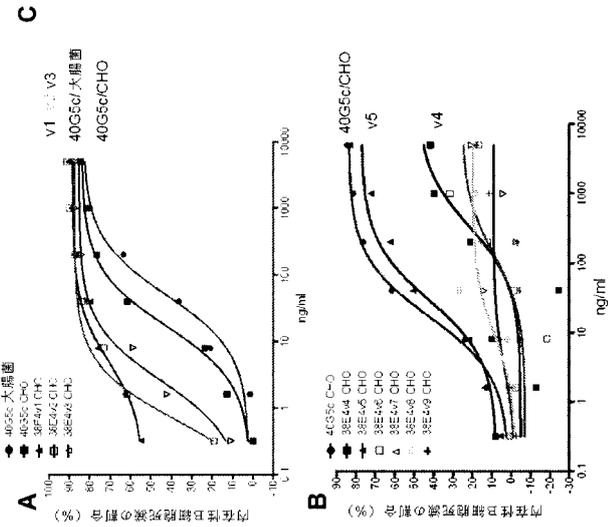
200,000個のトP.BMCのみ。

【 図 4 2 A - 4 2 C 】

ドナー番号2 - 2.4時間

CD377-4	起源	EC50 / ng/ml
40G5c	大腸菌	50.3
40G5c	CHO	17.1
38E4V1	CHO	5.21
V2	CHO	0.624
V3	CHO	2.55
V4	CHO	343
V5	CHO	28.4
V6	CHO	該当無し
V7	CHO	該当無し
V8	CHO	該当無し
V9	CHO	該当無し

内存在性細胞死誘発



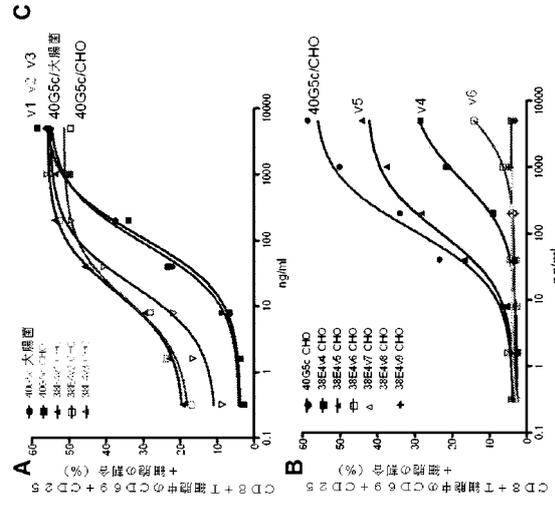
* 全てのCHO由来のものがN297C変異体である

【 図 4 3 A - 4 3 C 】

ドナー番号2 - 4.8時間

CD377-4	起源	EC50 / ng/ml
40G5c	大腸菌	90.4
40G5c	CHO	111
38E4V1	CHO	16.7
V2	CHO	12.6
V3	CHO	21.0
V4	CHO	631
V5	CHO	102
V6	CHO	8820
V7	CHO	該当無し
V8	CHO	該当無し
V9	CHO	該当無し

CD8+T細胞誘発性



* 全てのCHO由来のものがN297C変異体である

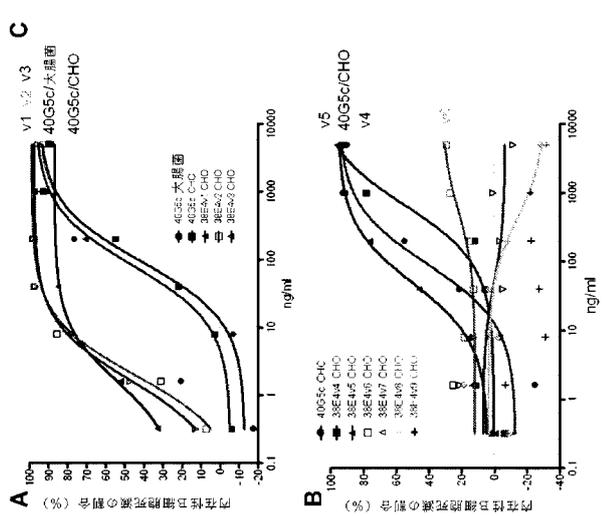
200,000個のトP.BMCのみ。

【 図 4 4 A - 4 4 C 】

ドナー番号2 - 4.8時間

CD377-4	起源	EC50 / ng/ml
40G5c	大腸菌	81.7
40G5c	CHO	92.8
38E4V1	CHO	1.59
V2	CHO	1.97
V3	CHO	1.70
V4	CHO	671
V5	CHO	49.2
V6	CHO	550
V7	CHO	該当無し
V8	CHO	該当無し
V9	CHO	該当無し

内存在性細胞死誘発

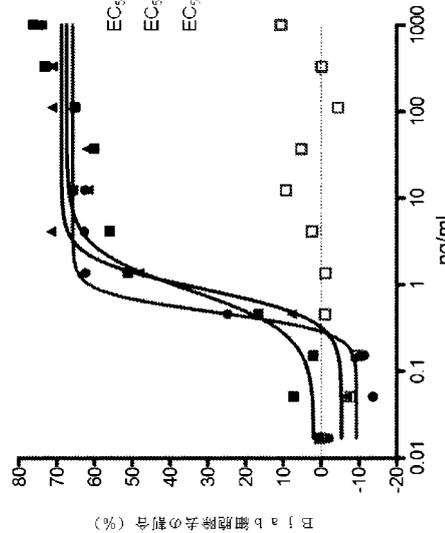


* 全てのCHO由来のものがN297C変異体である

200,000個のトP.BMCのみ。

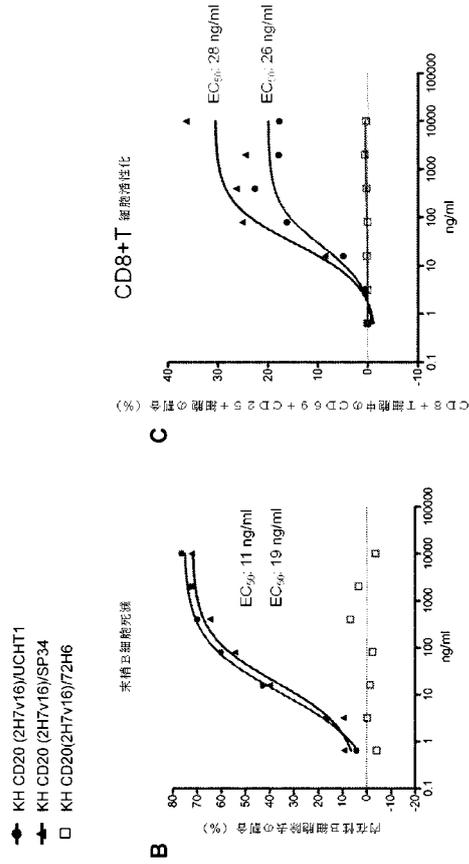
【 図 4 5 A 】

●	KH CD20 (2H7v16)/UCHT1	EC ₅₀ : 0.48 ng/ml
■	KH CD20 (2H7v16)/SP34	EC ₅₀ : 0.86 ng/ml
▲	KH CD20 (2H7v16)/SP34	EC ₅₀ : 0.90 ng/ml
□	KH CD20(2H7v16)/72H6	

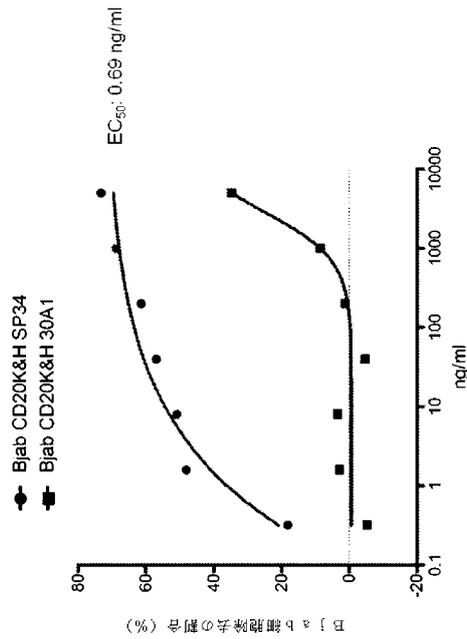


ウエル当たり20,000個のBjaber-luc細胞に10倍のトP.BMCを添加して2.4時間作用させた。

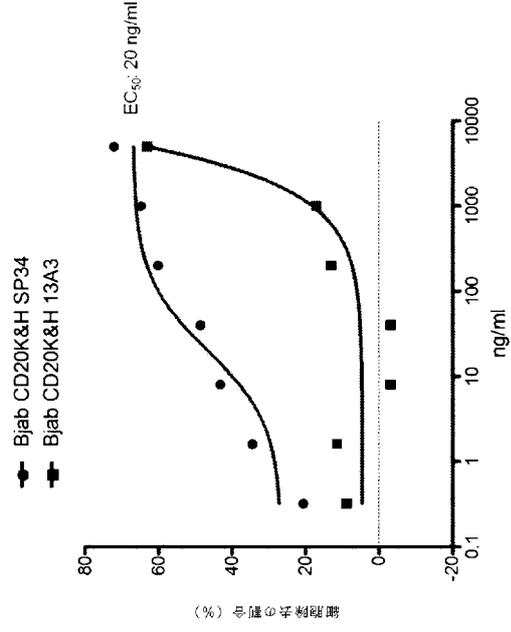
【 図 4 5 B - 4 5 C 】



【 図 4 6 B 】



【 図 4 6 A 】

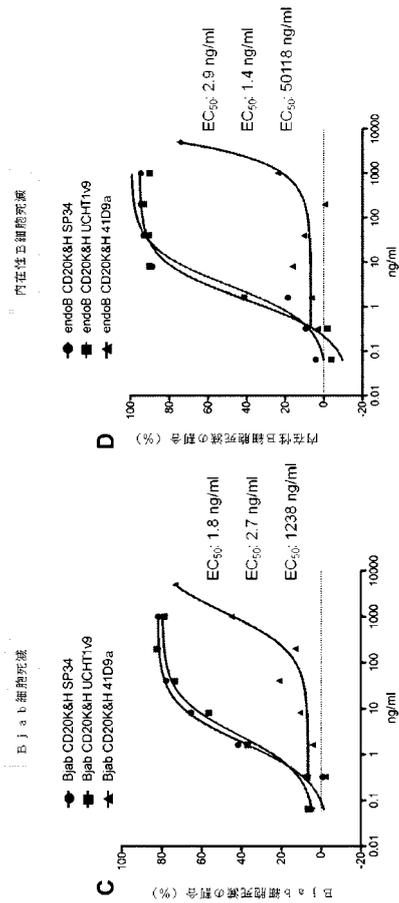


ウエル当たり20,000個のBjaab-luc細胞に1.0倍のヒトPBMCを添加して24時間作用させた。最大で5000ng/mlまでの抗体。

200,000個のヒトPBMCだけに24時間作用させた。

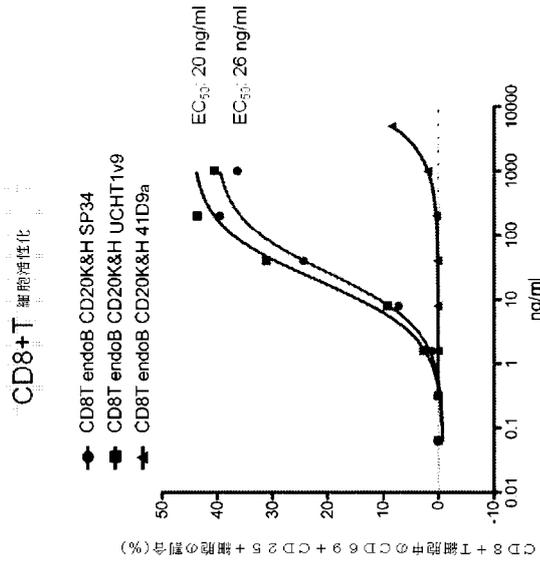
【 図 4 6 C - 4 6 D 】

ウエル当たり20,000個のBjaab-luc細胞に1.0倍のヒトPBMCを添加して24時間作用させた。最大で5000ng/mlまでの抗体。



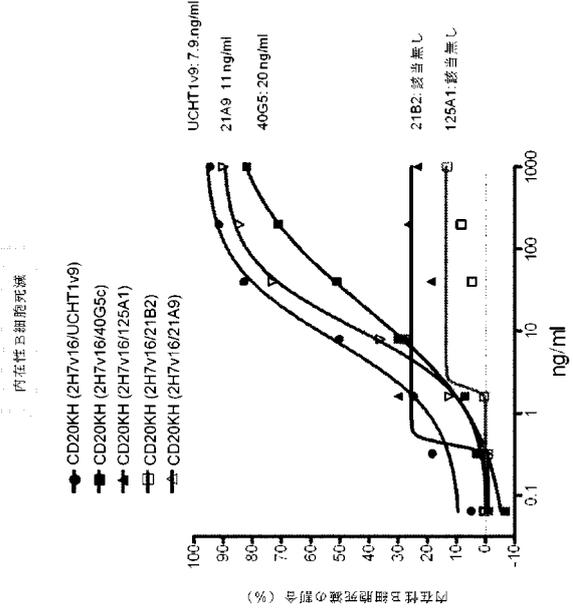
ウエル当たり20,000個のBjaab-luc細胞に1.0倍のヒトPBMCを添加して、またはPBMCだけに24時間作用させた。

【 図 4 6 E 】



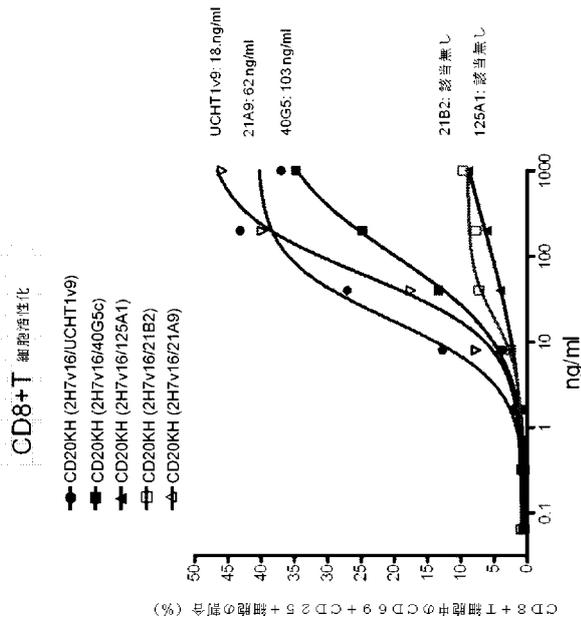
200,000個のPBMcに2.4時間作用させた。

【 図 4 7 A 】



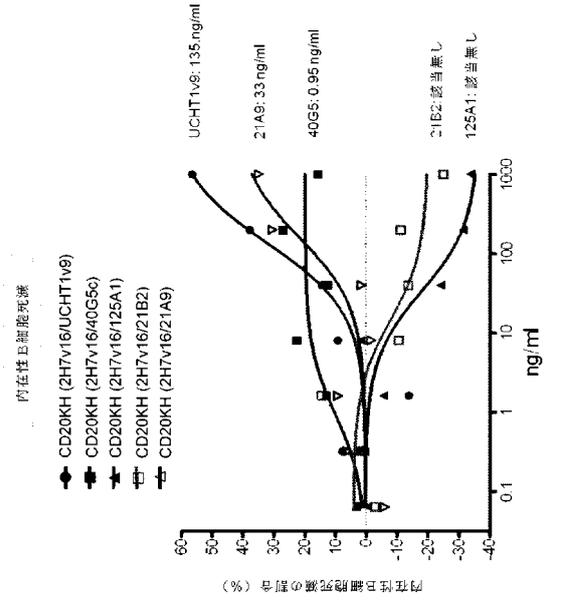
フェル当たり200,000個のヒトPBMcに2.4時間作用させた。

【 図 4 7 B 】



フェル当たり200,000個のヒトPBMcに2.4時間作用させた。

【 図 4 8 A 】



フェル当たり200,000個のヒトPBMcに2.4時間作用させた。

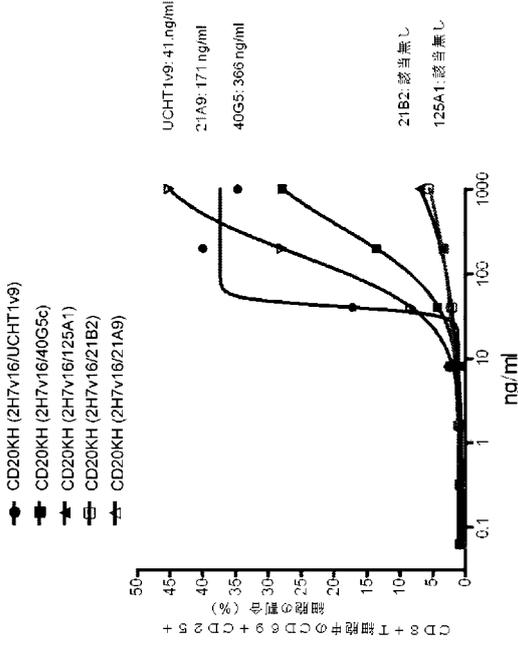
ドナー番号#1

ドナー番号#2

【 図 4 8 B 】

CD8+T 細胞活性化

ドナー番号 2



カエル当たり200,000個のヒトPBMCに2.4時間作用させた。

【 図 5 0 】

カッパ軽鎖：K1H3に整列させたヒト化抗体

カ b a t 番号
 K4H1 DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQ...G I S S Y L A W Y
 2H7v16.knob DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQ...G I S S Y L A W Y

カ b a t 番号
 K4H1 QQKPKAKPKLLIYASL...ASGVPSPRFSGSGTDF
 2H7v16.knob QQKPKAKPKLLIYASL...ASGVPSPRFSGSGTDF

カ b a t 番号
 K4H1 TLTISLQPCDFATYCOQYSP...FTIFGGQTKVKLIK
 2H7v16.knob TLTISLQPCDFATYCOQYSP...FTIFGGQTKVKLIK

重鎖：K1H3に整列させたヒト化抗体

カ b a t 番号
 K1H3 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASISGTTFSYAMS...WVRQAPGKG
 2H7v16.knob EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASISGTTFSYAMS...WVRQAPGKG

カ b a t 番号
 K1H3 LEWVGAIIS...SGSIIYADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRA
 2H7v16.knob LEWVGAIIS...SGSIIYADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRA

カ b a t 番号
 K1H3 EDTAVYCFAR...FDYWGQGLLVTVSS
 2H7v16.knob EDTAVYCFAR...FDYWGQGLLVTVSS

【 図 5 1 】

カッパ軽鎖：K4H1に整列させたヒト化抗体

カ b a t 番号
 K4H1 DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCSSQSLTSLKSTKSNKYLAWY
 hu40G5c DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCSSQSLTSLKSTKSNKYLAWY

カ b a t 番号
 K4H1 QQKPGQPKLLIYVASTR...ESGVDRFSGSGTDF
 hu40G5c QQKPGQPKLLIYVASTR...ESGVDRFSGSGTDF

カ b a t 番号
 K4H1 TLTISLQAEADVAVYCYQYSP...FTIFGGQTKVEIK
 hu40G5c TLTISLQAEADVAVYCYQYSP...FTIFGGQTKVEIK

重鎖：K4H1に整列させたヒト化抗体

カ b a t 番号
 K4H1 EVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFTSYIHL...WVRQAPGQG
 hu40G5c EVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFTSYIHL...WVRQAPGQG

カ b a t 番号
 K4H1 LEWIGWII...GSGNTNY...VLTIRDTSTAYLCLLSLRS
 hu40G5c LEWIGWII...GSGNTNY...VLTIRDTSTAYLCLLSLRS

カ b a t 番号
 K4H1 EDTAVYCFAR...FDYWGQGLLVTVSS
 hu40G5c EDTAVYCFAR...FDYWGQGLLVTVSS

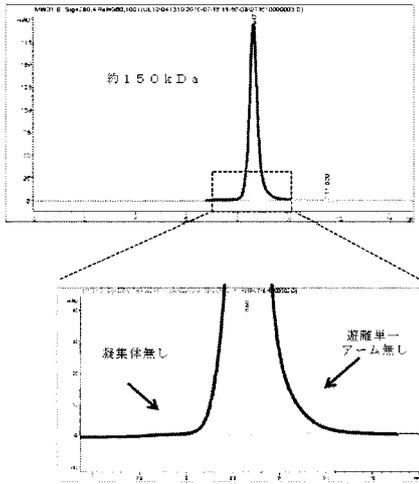
【 図 4 9 】

CD20 アーム	CD8+T アーム	形式	インビトロ効力
2H7v16	UCHT1v9	K&H	高い
2H7v16	72H6	K&H	非し
2H7v16	13A3	K&H	低い
2H7v16	30A1	K&H	低い
2H7v16	41D9a	K&H	低い
2H7v16	SP34v52	K&H	高い
2H7v16	40G5c	K&H	高い
2H7v16	38E4c, 38E4V1-V9	K&H	高い
2H7v16	21B2	K&H	非常に低い
2H7v16	125A1	K&H	非常に低い
2H7v16	21A9	K&H	高い

【図52A】

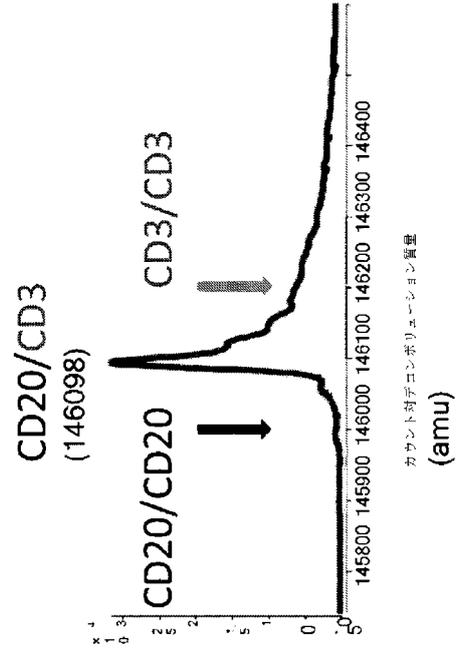
CD20 TDBのQC分析

SFC分析：検出可能な遊離無し

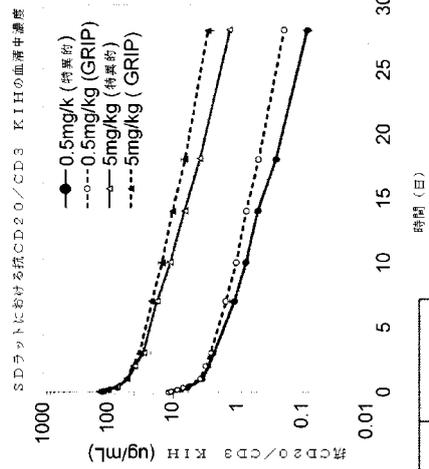


【図52B】

MS分析：ヘテロ二量体（ノブ・ホール）
抗体のみが検出された



【図53A - 53B】



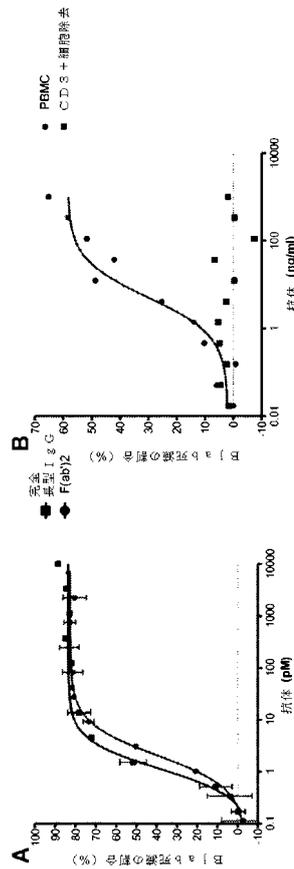
A

CD20 TDBについてのラットのPK分析

用量	アッセイ	Cmax (ug/ml)	CL mL/日/kg	消失相の消失半減期 (日)
0.5	GRIP	12.0 ± 0.600	14.1 ± 0.255	6.08 ± 0.116
	特異的	139 ± 20.6	10.5 ± 0.942	6.40 ± 0.572
5	特異的	11.9 ± 0.638	18.5 ± 0.529	4.62 ± 0.185
	特異的	137 ± 18.2	13.3 ± 1.14	4.98 ± 0.400

B

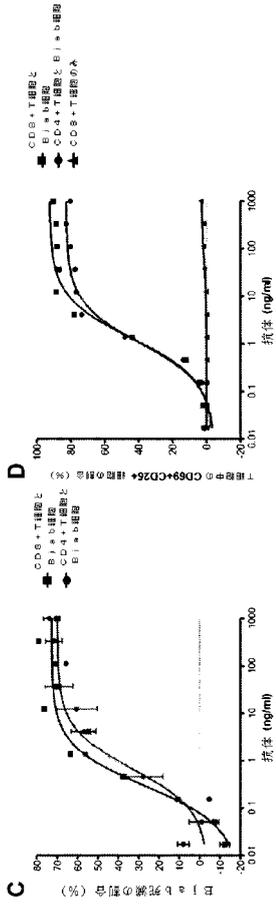
【図54A - 54B】



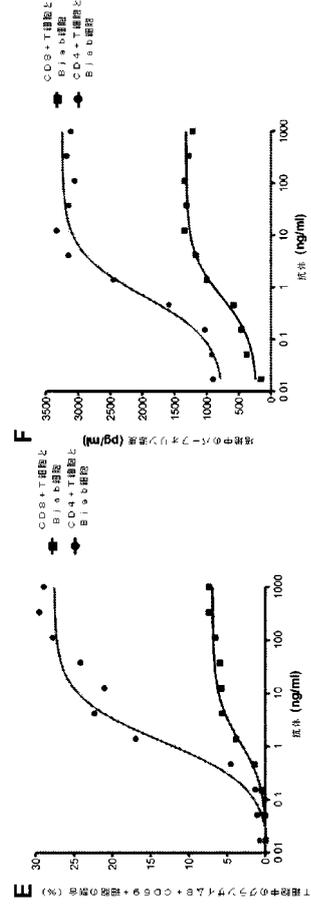
A

B

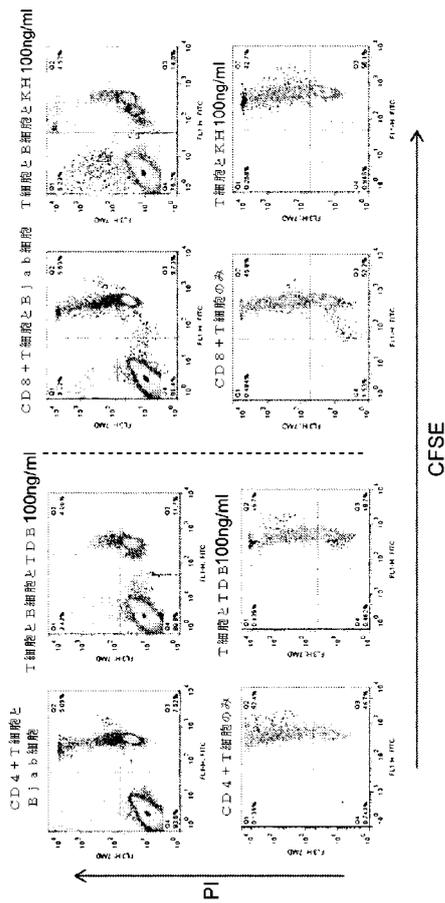
【 図 5 4 C - 5 4 D 】



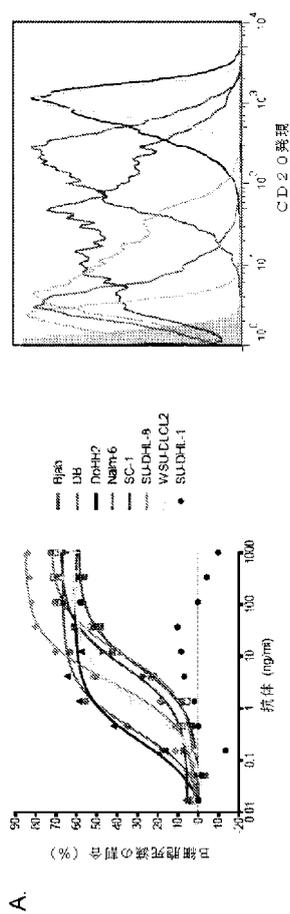
【 図 5 4 E - 5 4 F 】



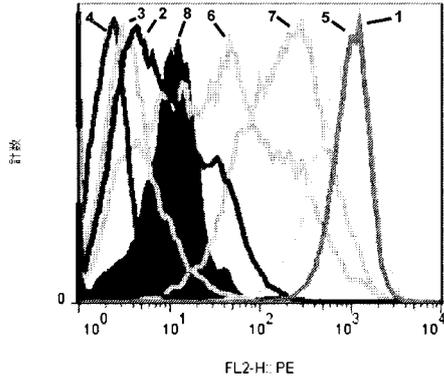
【 図 5 5 】



【 図 5 6 A 】

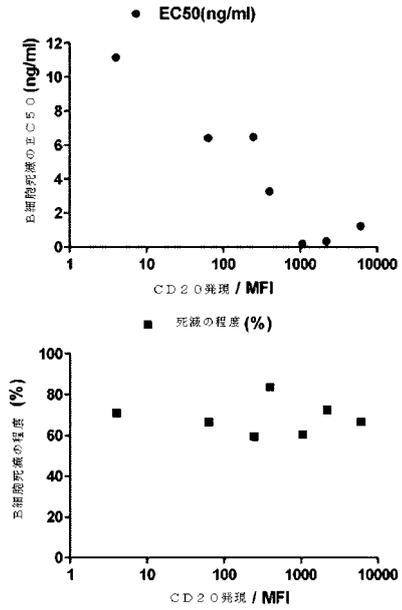


【 図 5 6 B 】

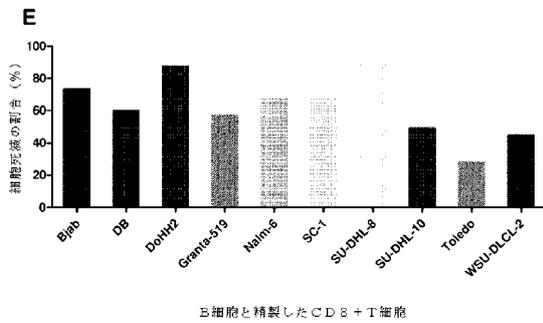
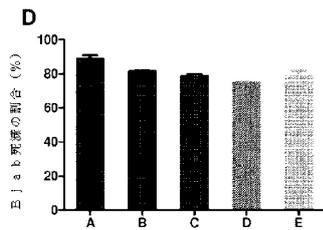


	試料名	平均値 FL2-H
1	LS20110307-WSU-DLCL2-CD20PE 001	1081
2	LS20110307 SU DHL 8-CD20PE 001	17.4
3	LS20110307-SC-1-CD20PE 001	6.03
4	LS20110307-Nalm-6-CD20PE 001	2.73
5	LS20110307-DoHH2-CD20PE.001	942
6	LS20110307-DB-CD20PE.001	107
7	LS20110307-Bjab-CD20PE 001	284
8	LS20110307-PBMC-CD20PE.001	16.9

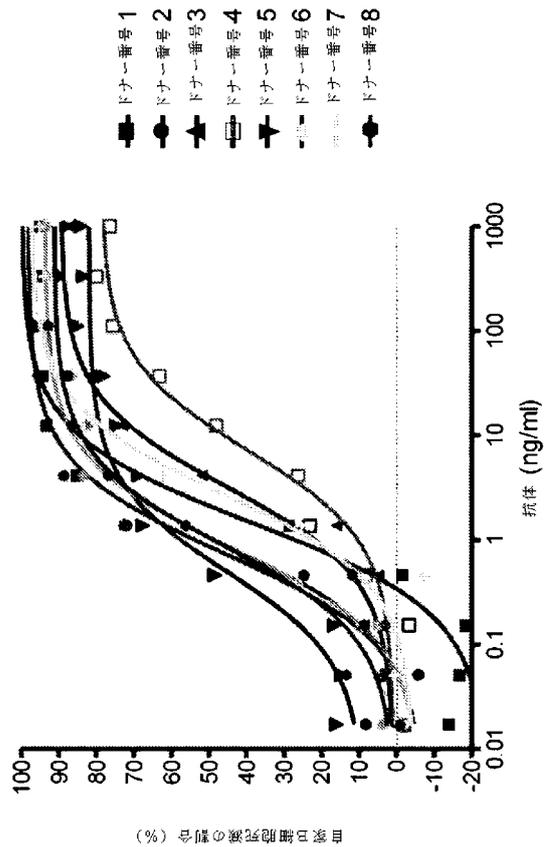
【 図 5 6 C 】



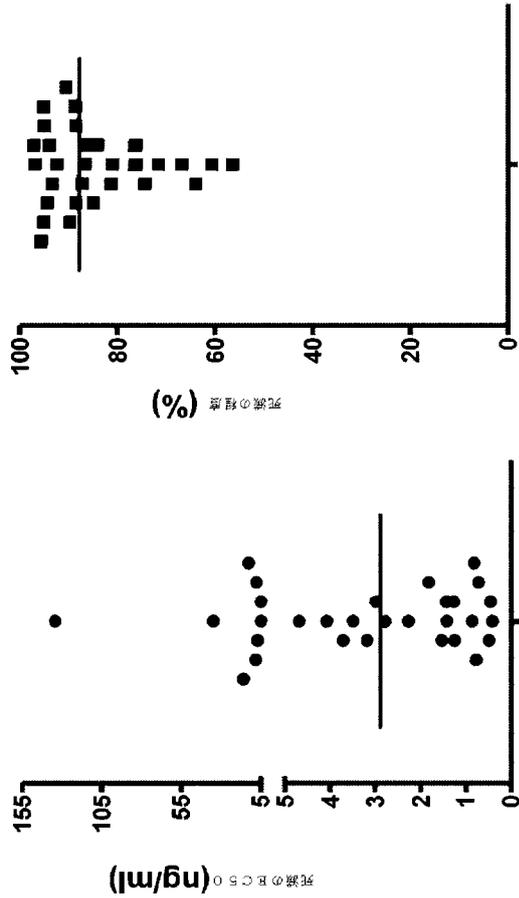
【 図 5 6 D - 5 6 E 】



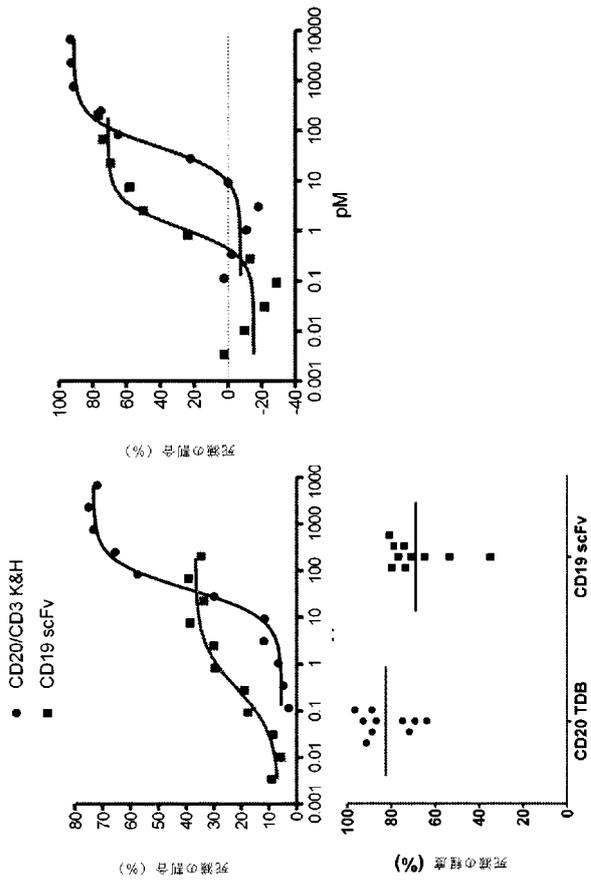
【 図 5 6 F 】



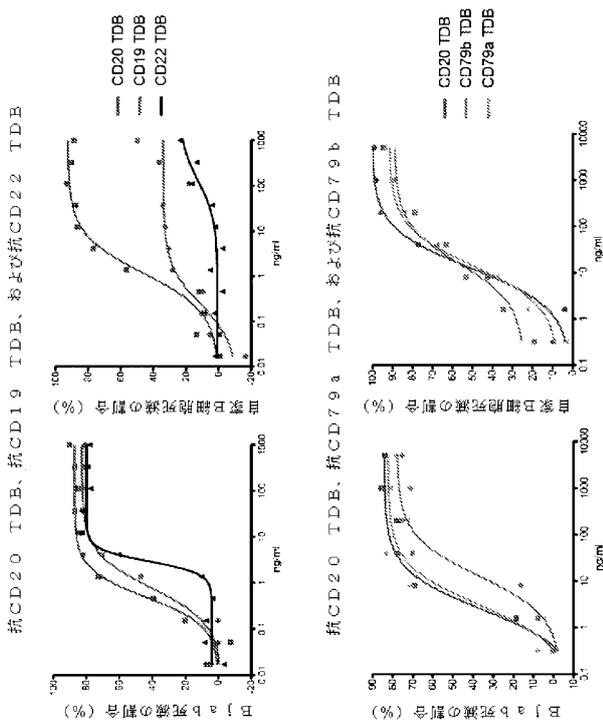
【 図 5 6 G 】



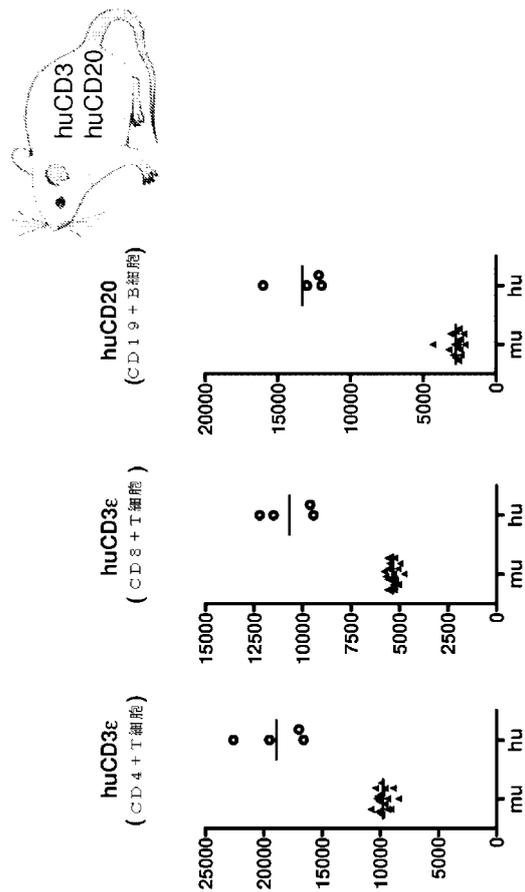
【 図 5 6 H 】



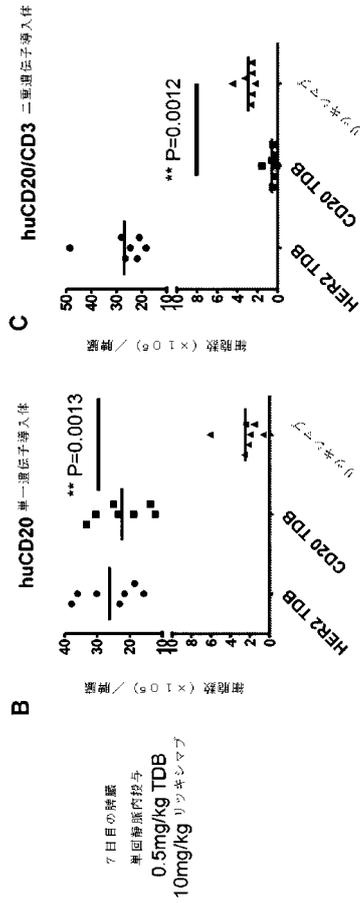
【 図 5 6 I 】



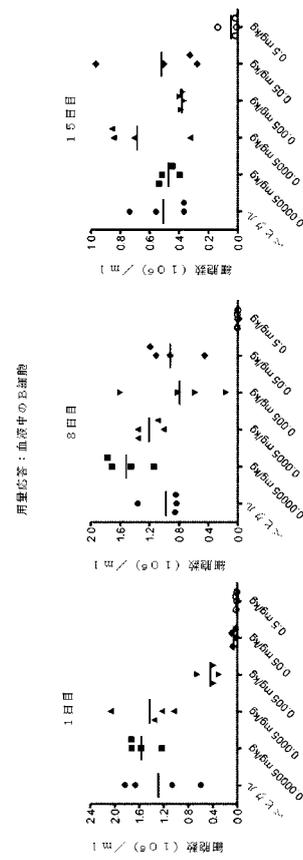
【 図 5 7 A 】



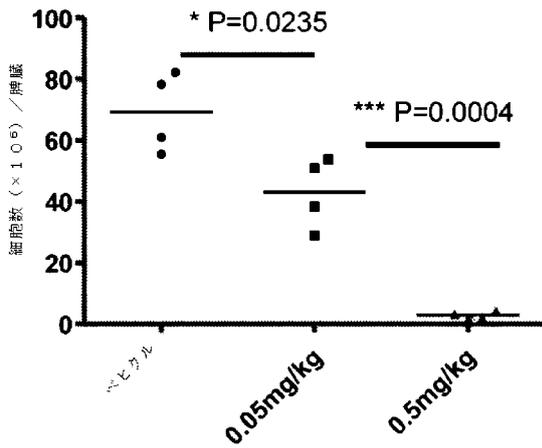
【 図 5 7 B - 5 7 C 】



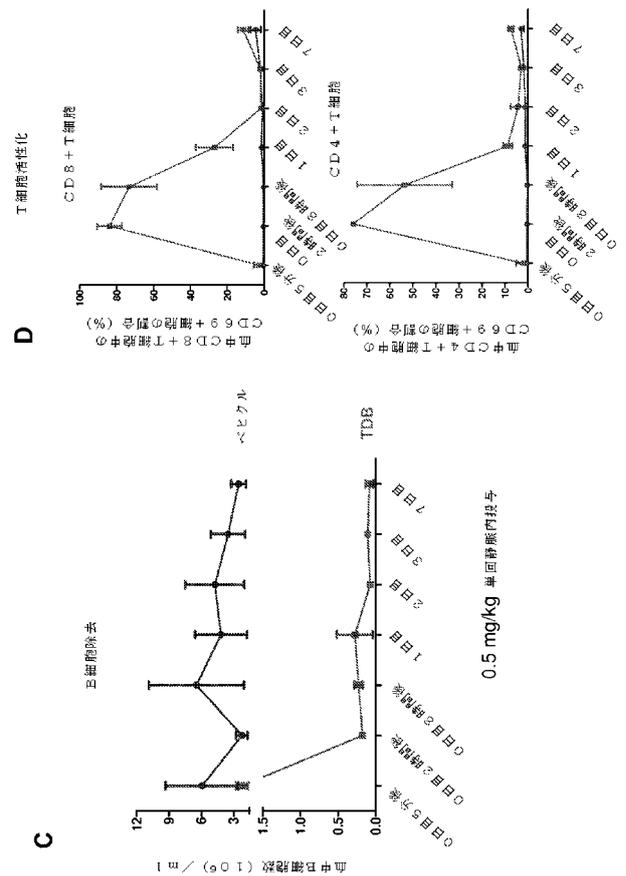
【 図 5 8 A 】



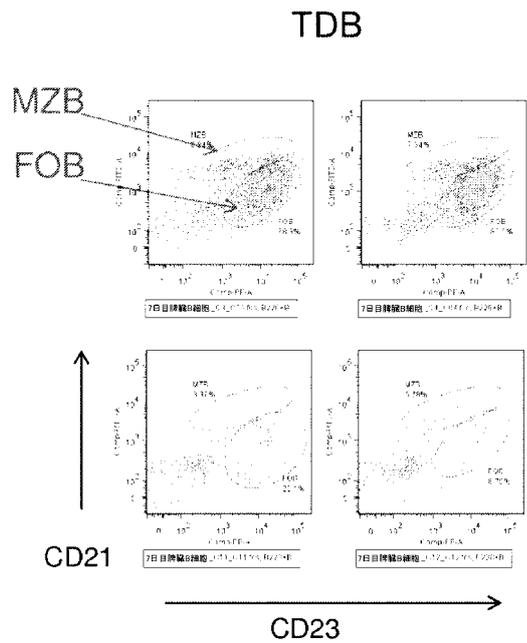
【 図 5 8 B 】



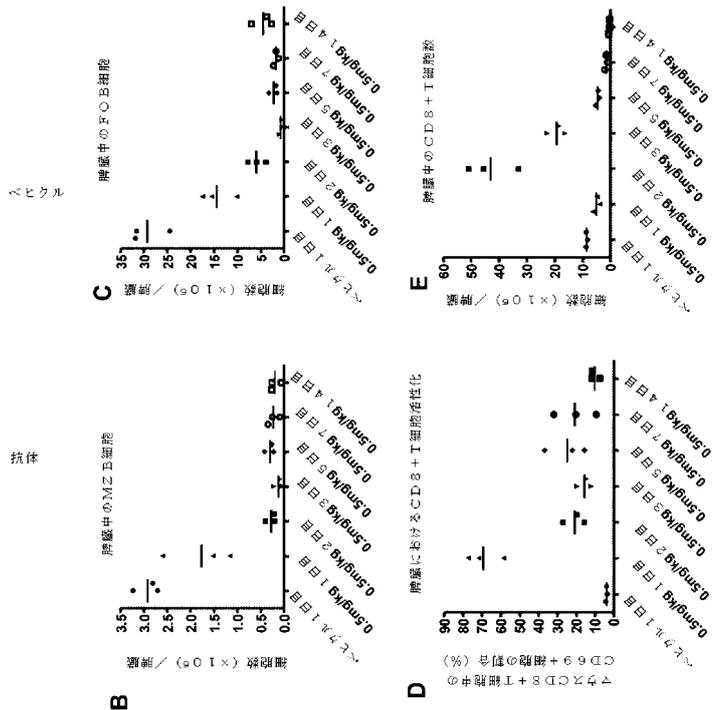
【 図 5 8 C - 5 8 D 】



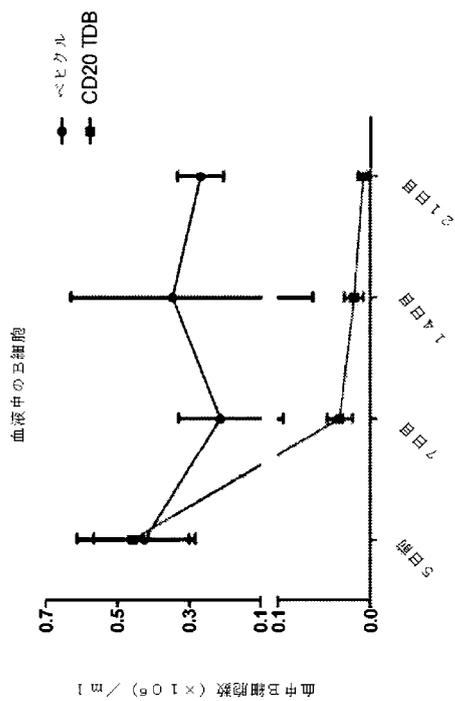
【図59A】



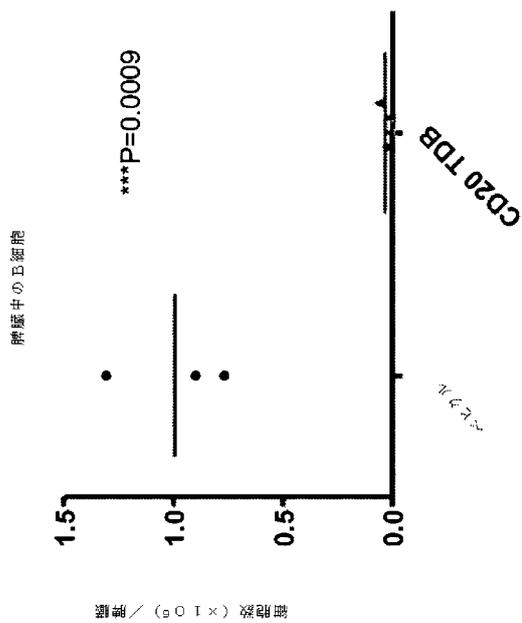
【図59B - 59E】



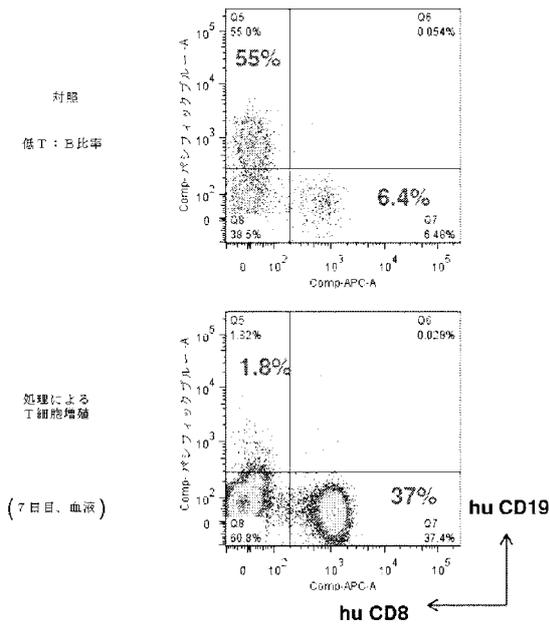
【図60A】



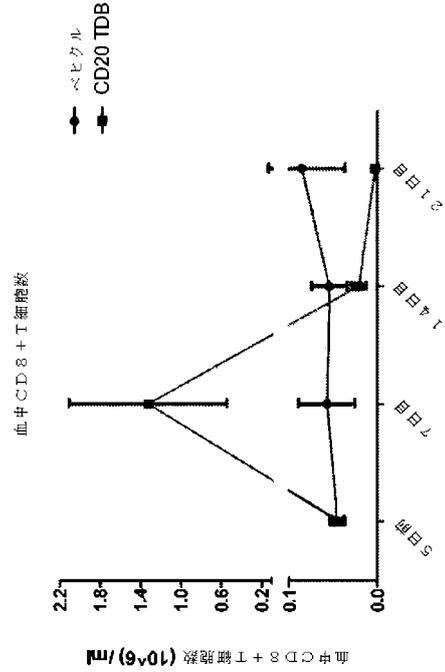
【図60B】



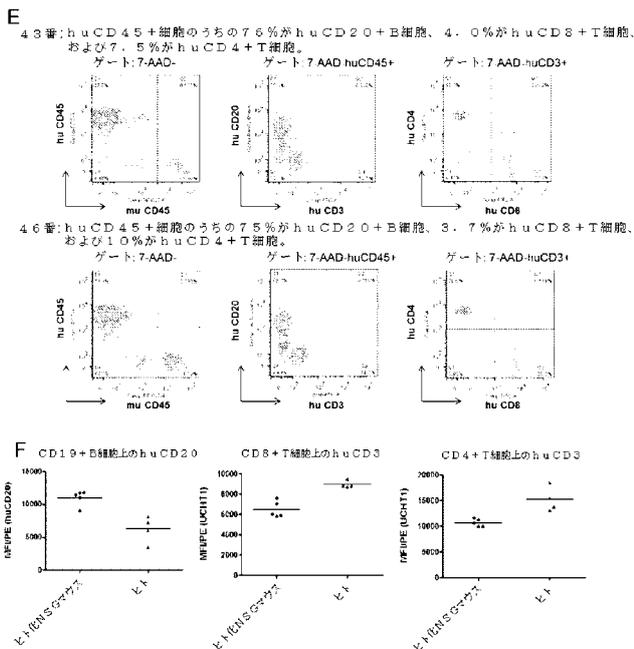
【図60C】



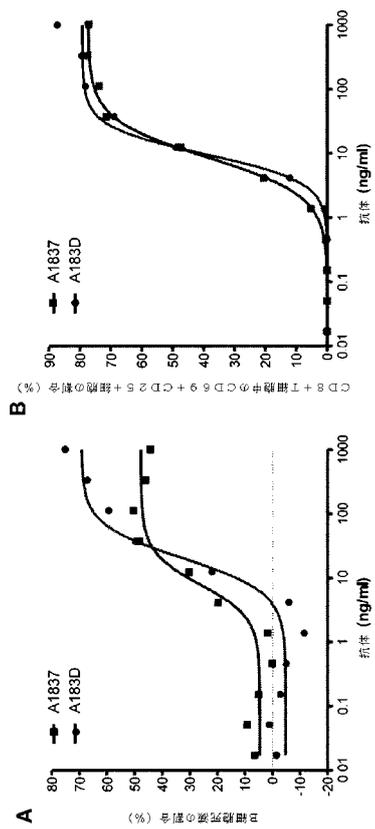
【図60D】



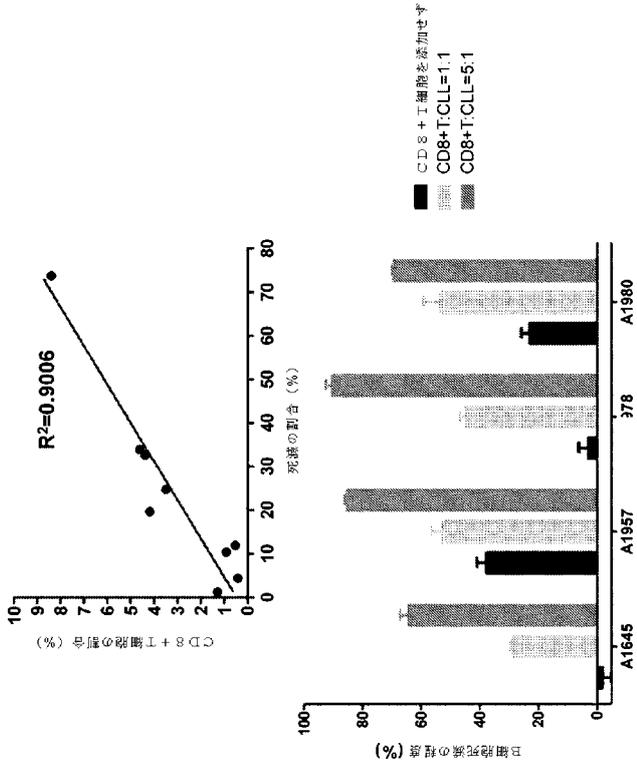
【図60E - 60F】



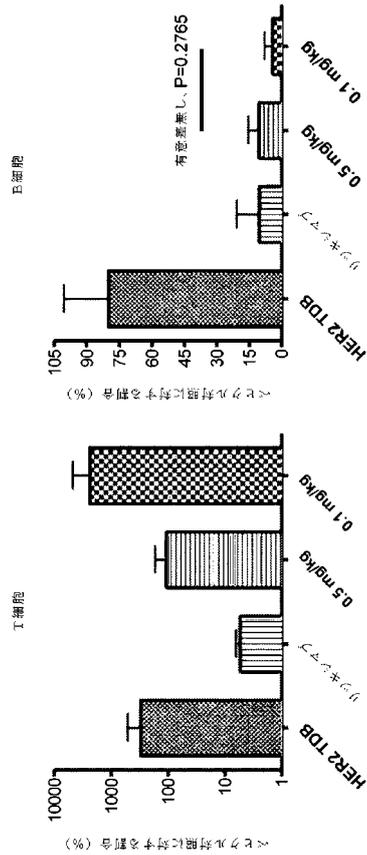
【図61A - 61B】



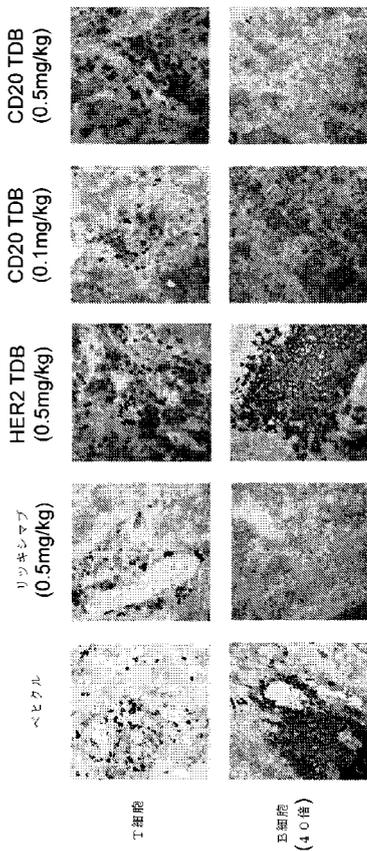
【 図 6 1 C 】



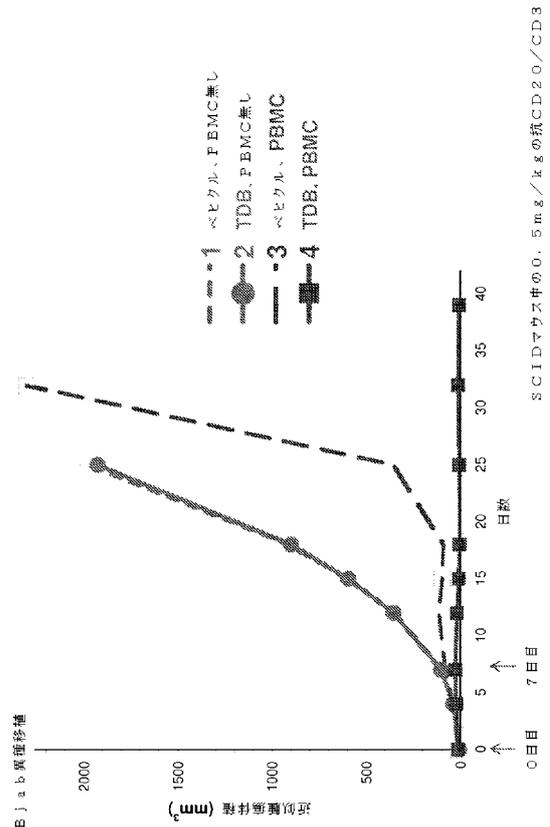
【 図 6 2 A 】



【 図 6 2 B 】

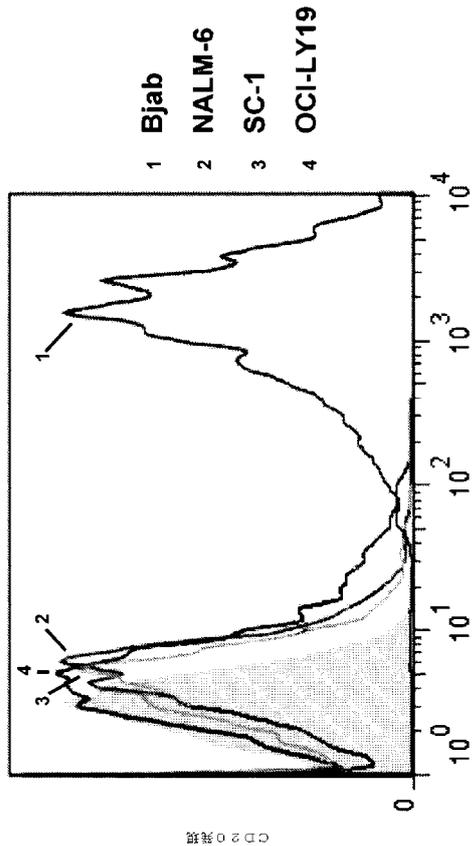


【 図 6 3 】

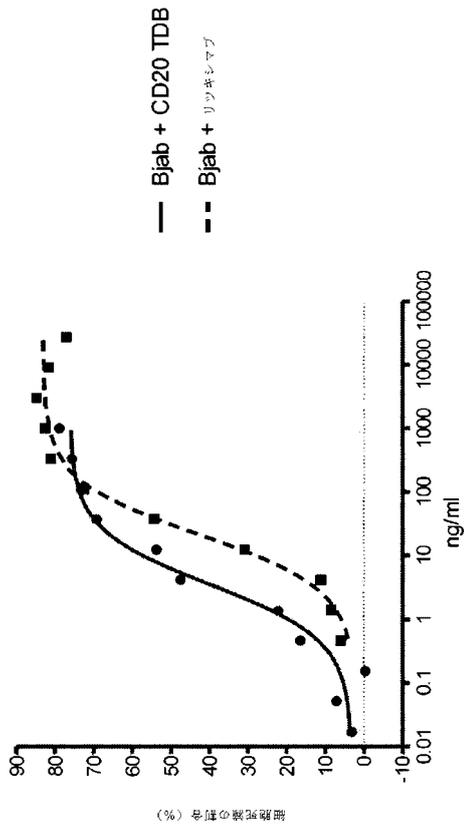


SCIDマウス中の0.5 mg/kgの抗CD20/CD3

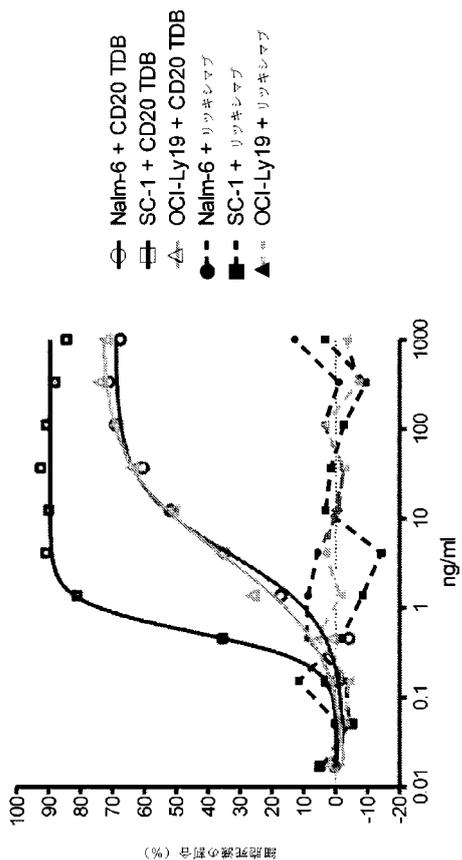
【 図 6 4 A 】



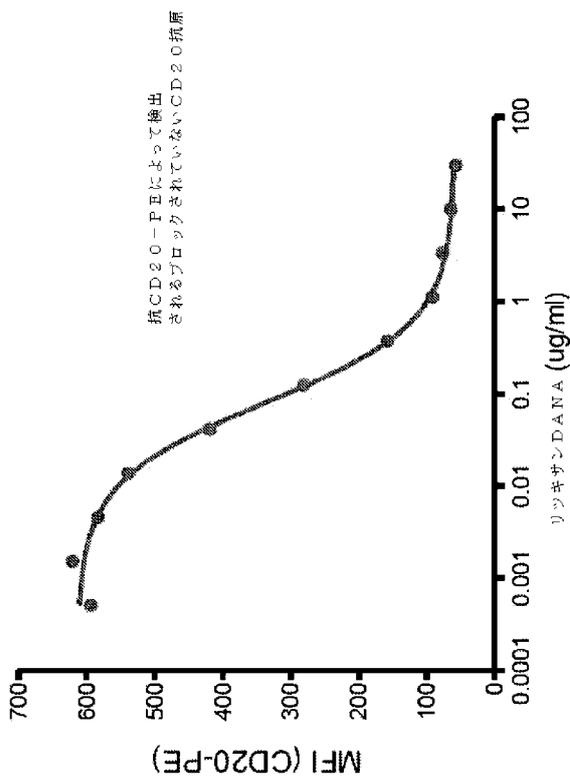
【 図 6 4 B 】



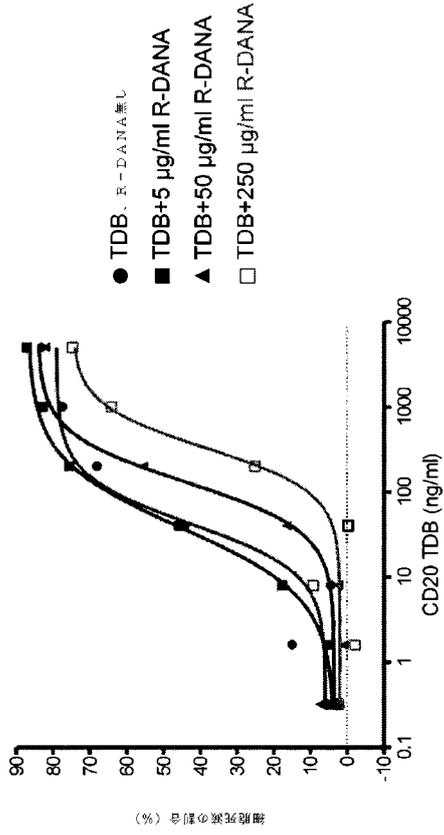
【 図 6 4 C 】



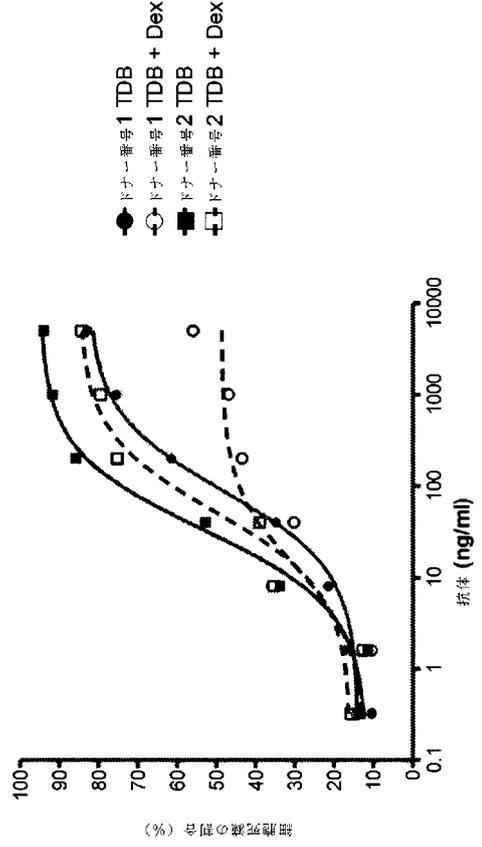
【 図 6 4 D 】



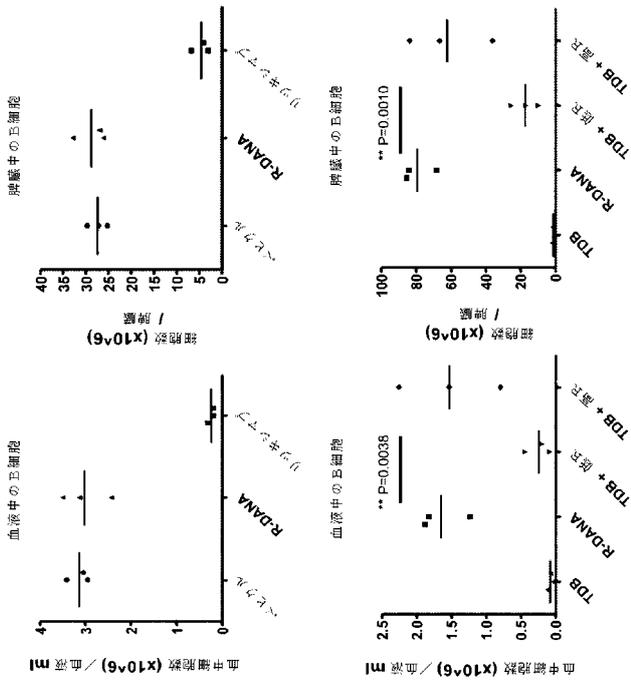
【 図 6 5 A 】



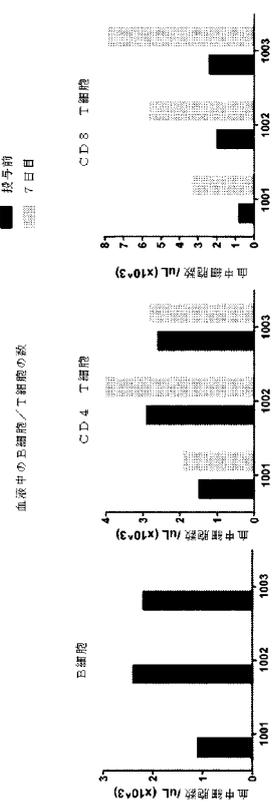
【 図 6 5 B 】



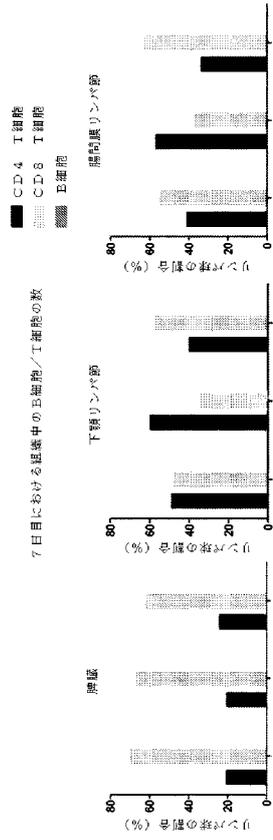
【 図 6 6 】



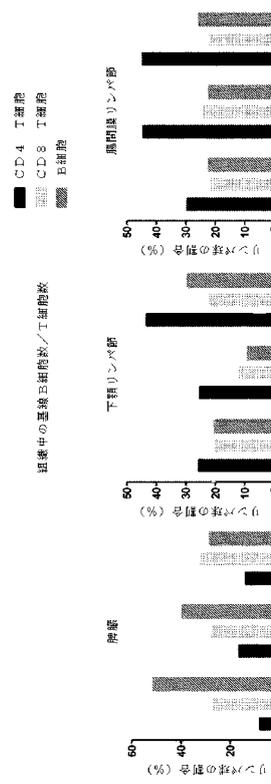
【 図 6 7 A 】



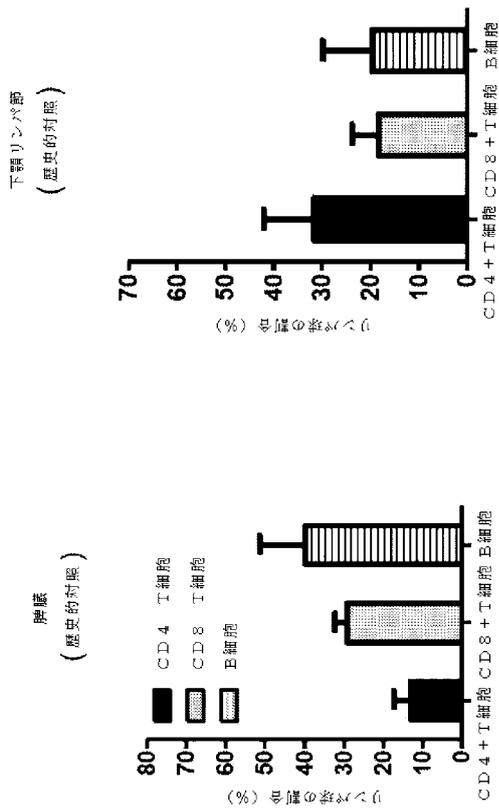
【図67B】



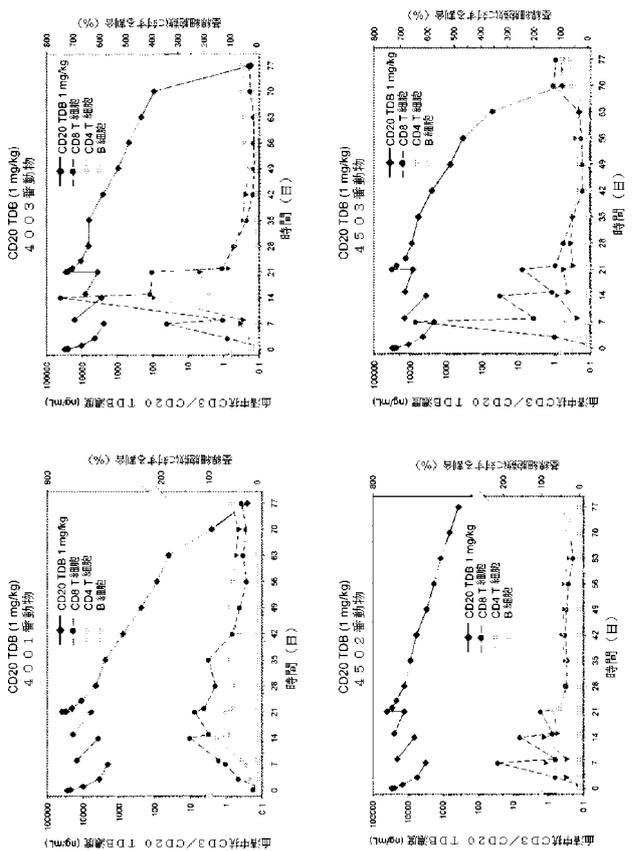
【図67C】



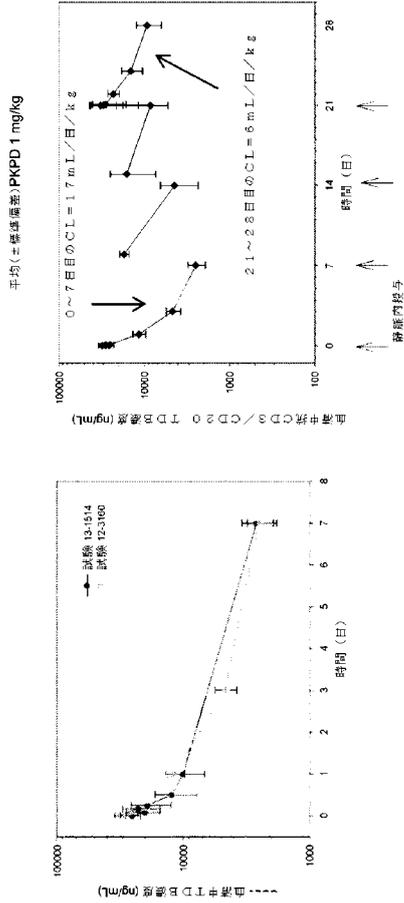
【図67D】



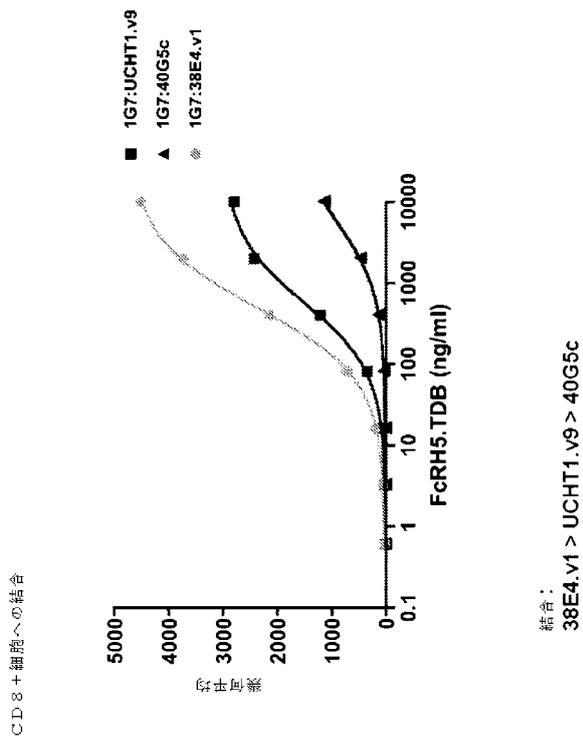
【図68A】



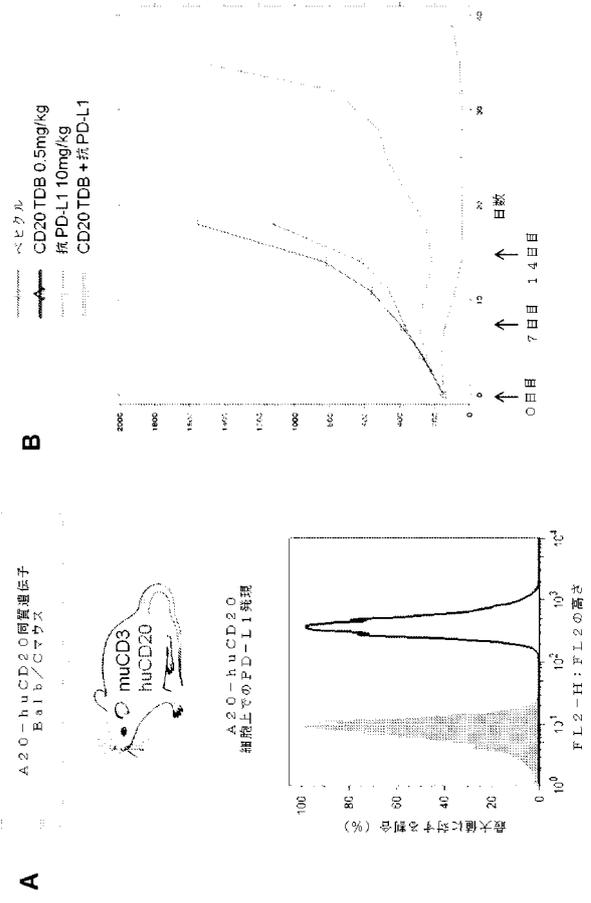
【図 68B】



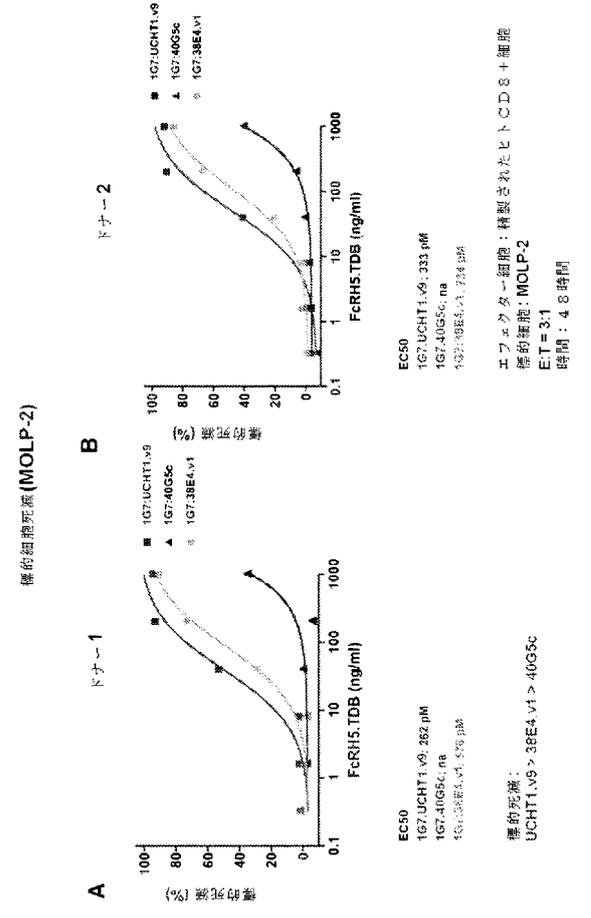
【図 70】



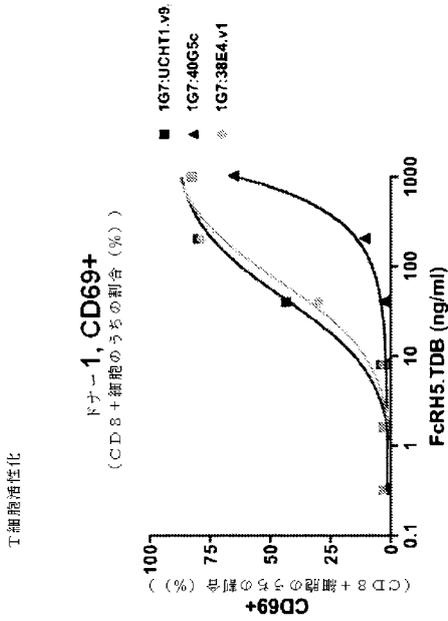
【図 69A - 69B】



【図 71A - 71B】



【 図 7 2 A 】

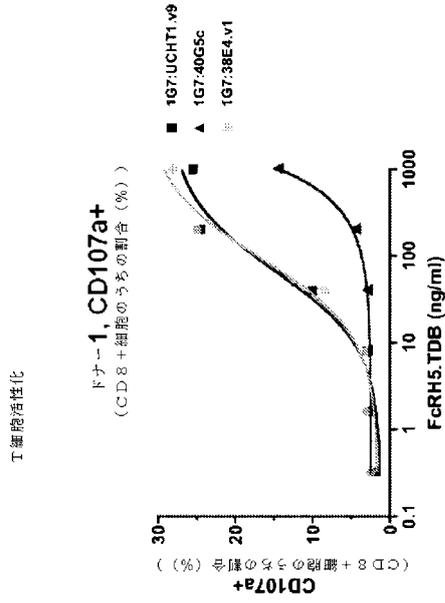


T細胞活性化

エフエグター細胞：精製されたヒトCD8+細胞
標的細胞：MOLP-2
E:T = 3:1
時間：2.4時間

T 活性化：
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

【 図 7 2 B 】

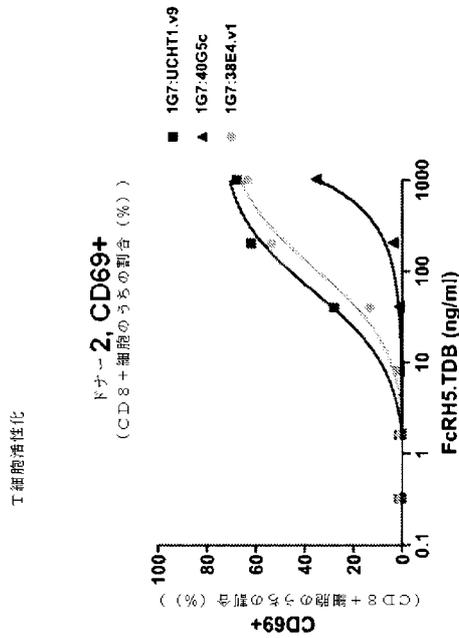


T細胞活性化

エフエグター細胞：精製されたヒトCD8+細胞
標的細胞：MOLP-2
E:T = 3:1
時間：2.4時間

T 活性化：
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

【 図 7 2 C 】

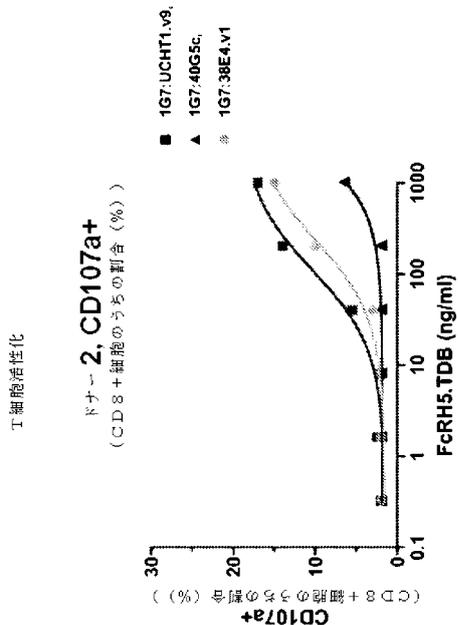


T細胞活性化

エフエグター細胞：精製されたヒトCD8+細胞
標的細胞：MOLP-2
E:T = 3:1
時間：2.4時間

T 活性化：
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

【 図 7 2 D 】

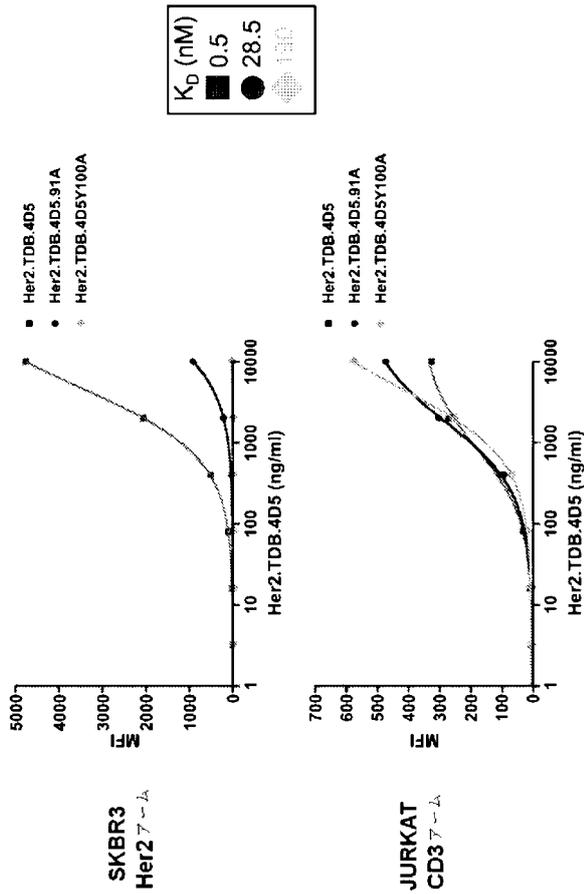


T細胞活性化

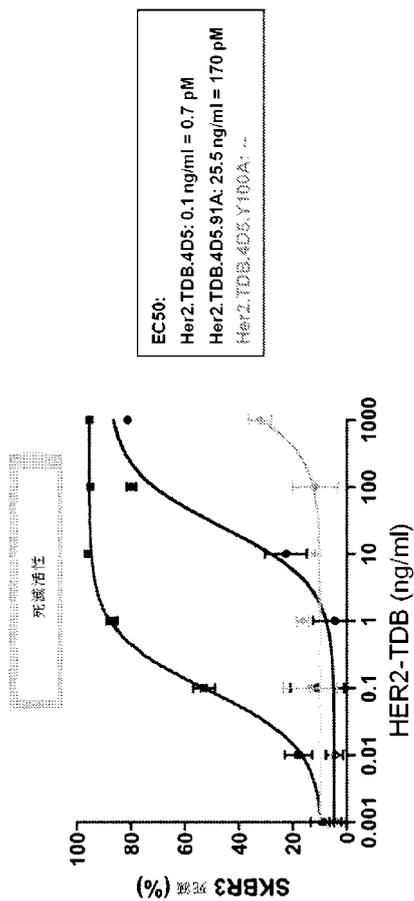
エフエグター細胞：精製されたヒトCD8+細胞
標的細胞：MOLP-2
E:T = 3:1
時間：2.4時間

T 活性化：
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

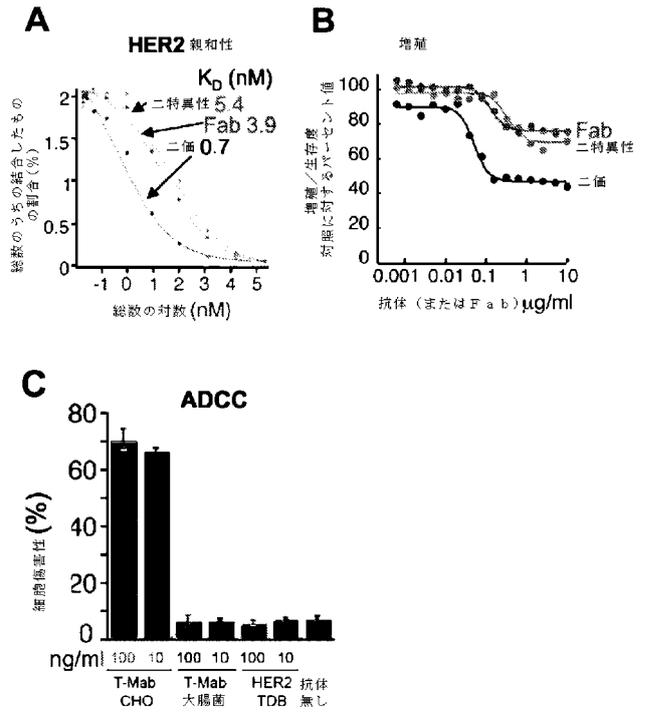
【 図 7 3 】



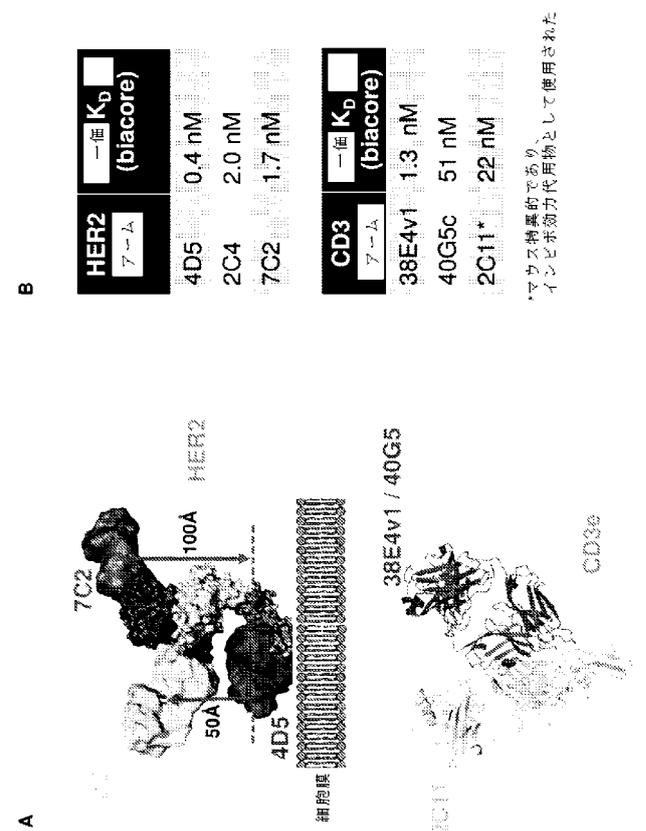
【 図 7 5 】



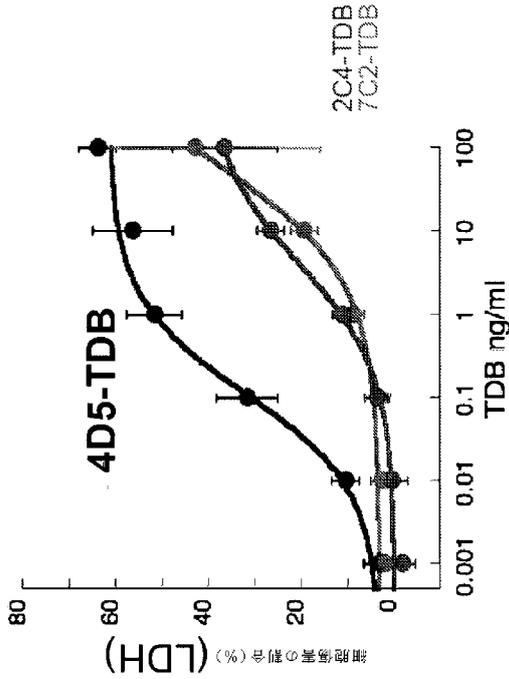
【 図 7 4 A - 7 4 C 】



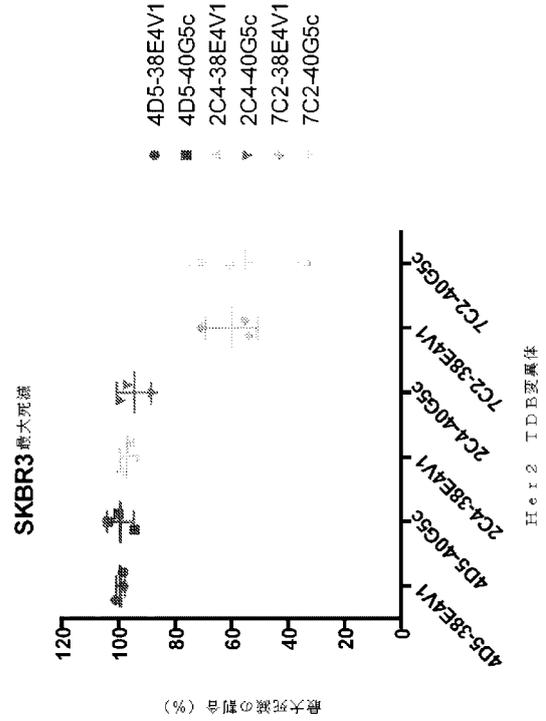
【 図 7 6 A - 7 6 B 】



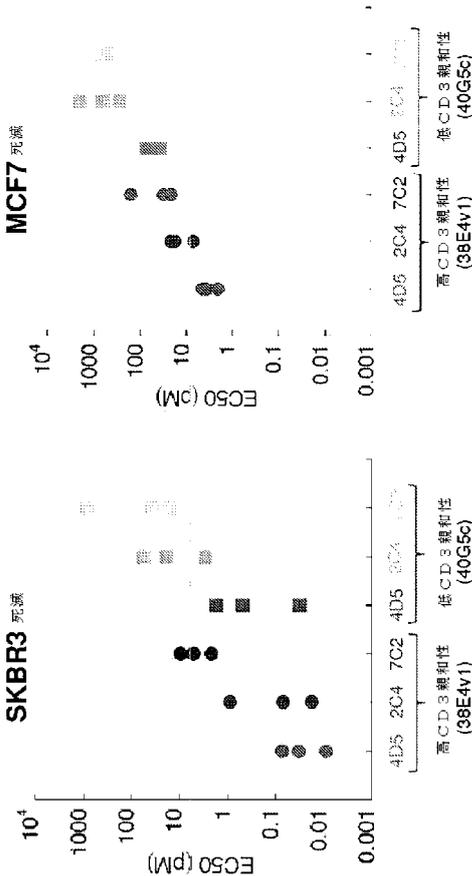
【 図 7 6 C 】



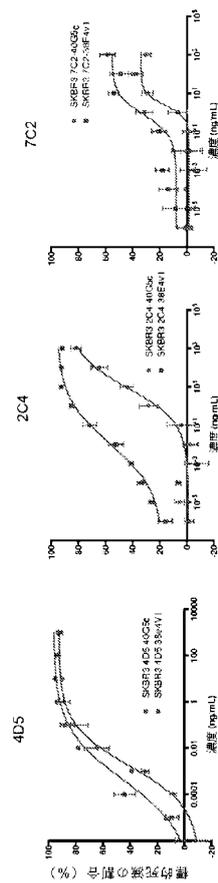
【 図 7 7 】



【 図 7 8 】

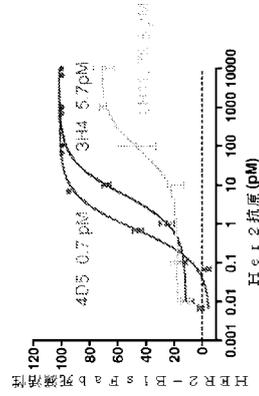


【 図 7 9 】



【 図 8 4 】

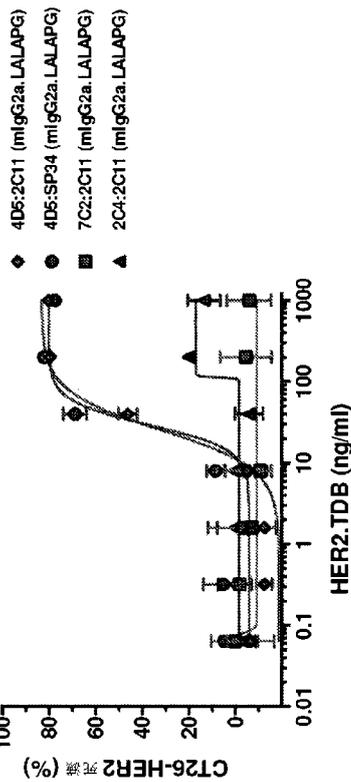
クローム	ELISA*	腫瘍内*	FACS*	ドメイン	エボトープ**	二物質性 として試験	4D5による アブロッグ	備考
2C4	+++	++	+++	2	22-584	イエス	ノー	中活性
2H11	+	++	++	4	529-645	イエス	イエス	低活性
3E8	+	+++	+++	4	512-625	ノー	イエス	
3H4	+	+	+	4	541-599	イエス	イエス	高活性
4D5	++	++	+++	4	561-625	イエス	イエス	高活性
5B8	+	++	+	?	?	ノー	ノー	低活性
6E9	++	+	陰性	?	?	ノー	ノー	FACS陰性
7C2	++	++	+++	1	22-53	イエス	ノー	低活性
7F3	+++	+++	+++	1	22-53	ノー	ノー	ドメイン1



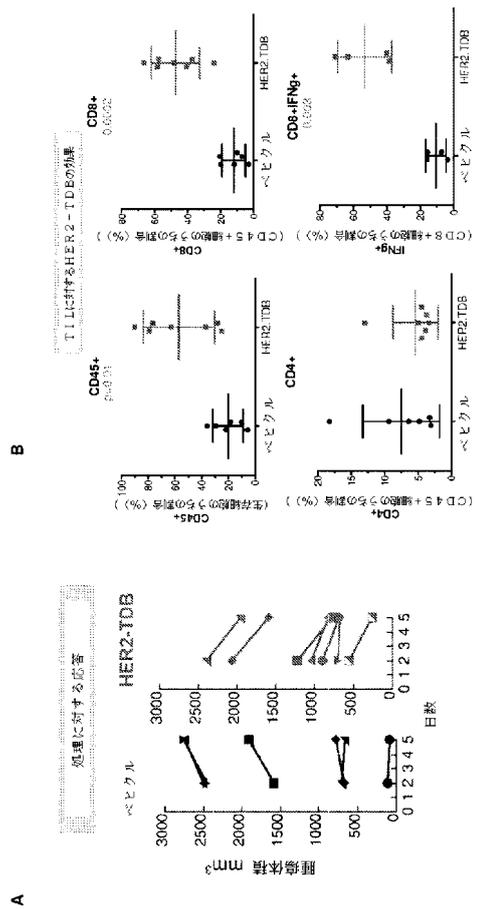
【 図 8 5 】

CD37アーム	一価 K_D (nM, biacore)	反応性
ヒト化 38E4v1	1.3	ヒト、カニクイザル
マウス 38E4	0.75	ヒト、カニクイザル
マウス SP34	1.9	ヒト、カニクイザル
ヒト化 40G5c	51	ヒト、カニクイザル
2C11	22	マウス

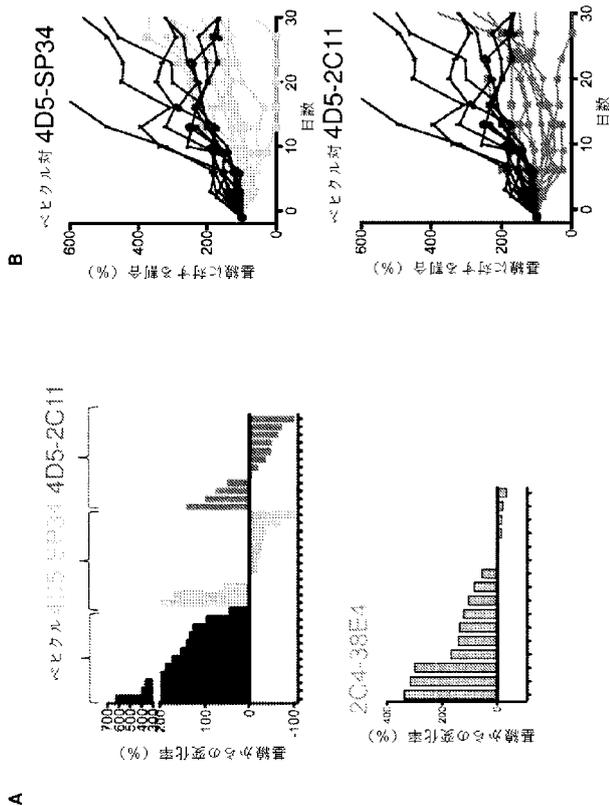
【 図 8 6 】



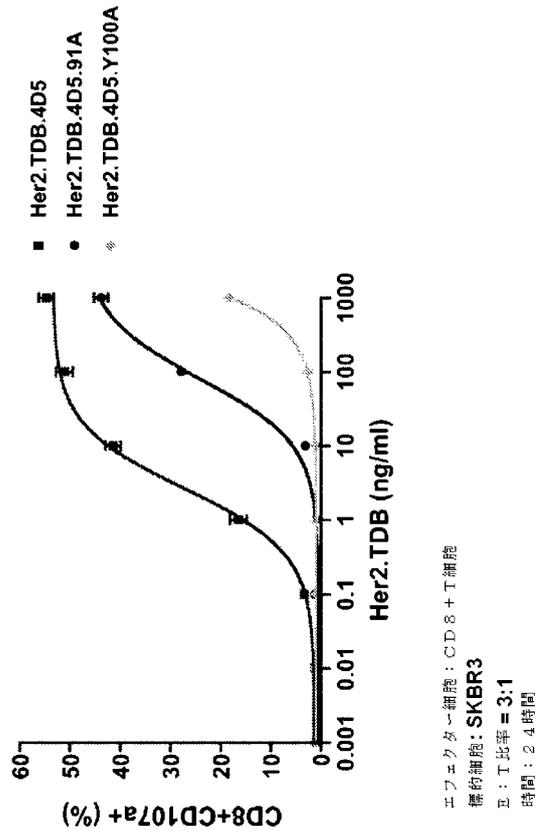
【 図 8 7 A - 8 7 B 】



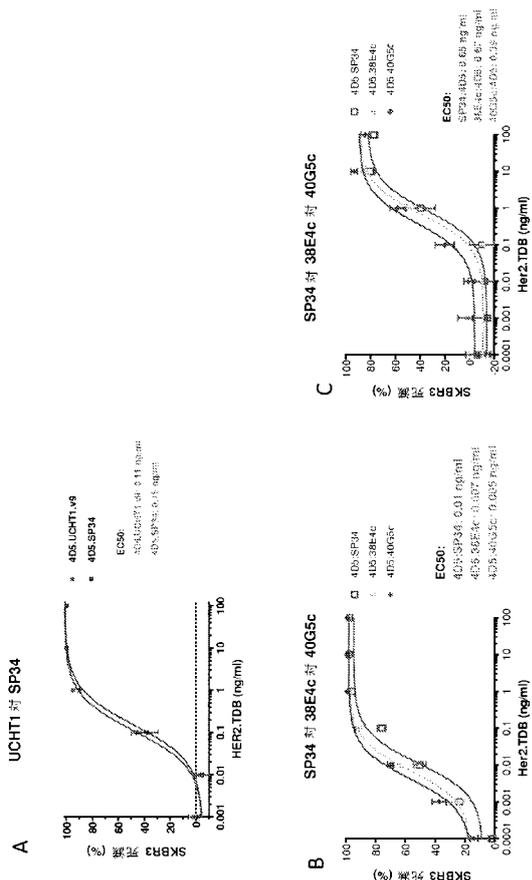
【 図 8 8 A - 8 8 B 】



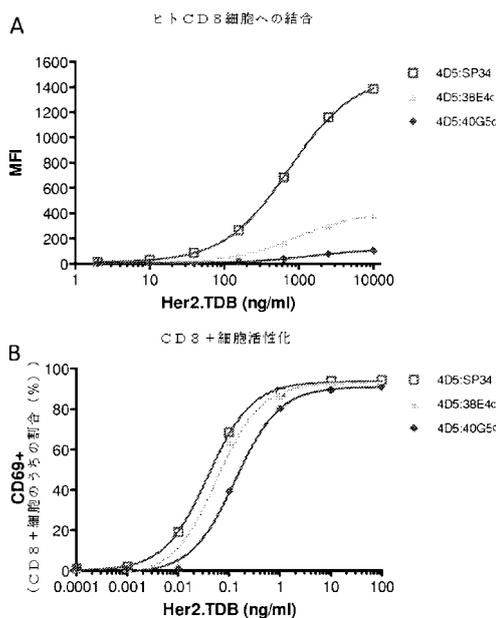
【 図 8 9 】



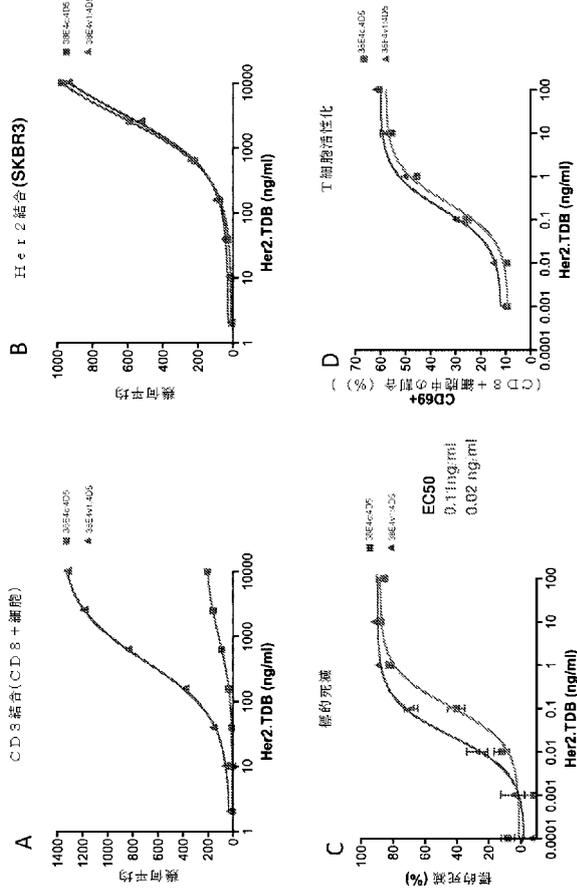
【 図 9 0 A - 9 0 C 】



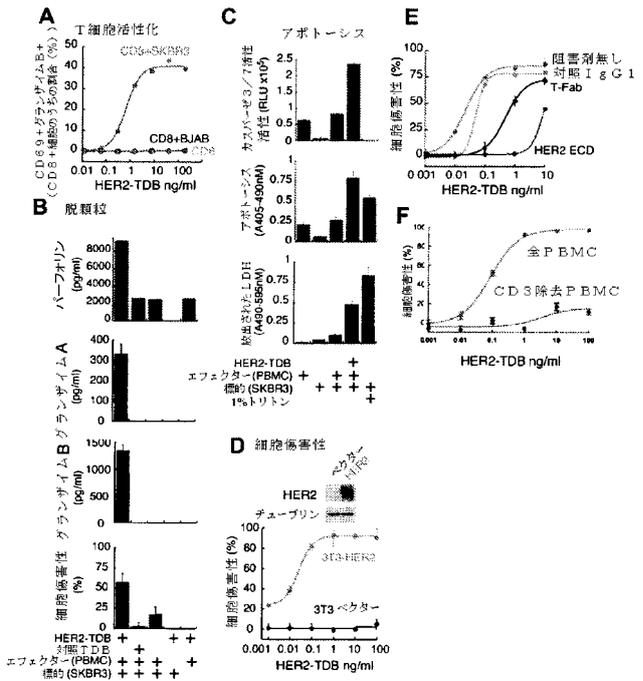
【 図 9 1 A - 9 1 B 】



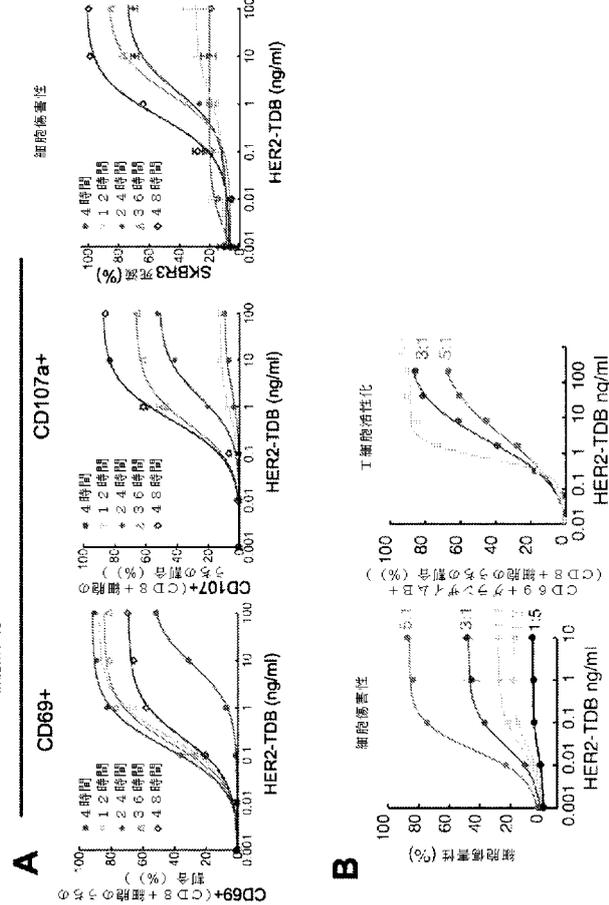
【 図 9 2 A - 9 2 D 】



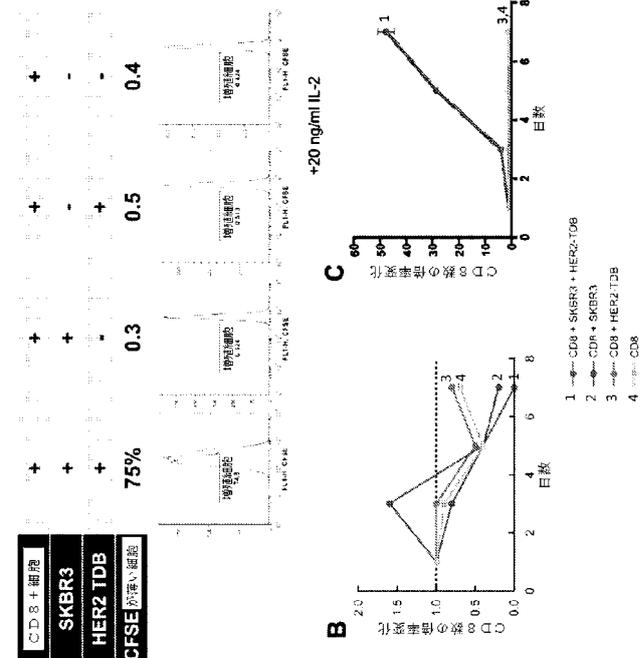
【 図 9 3 A - 9 3 F 】



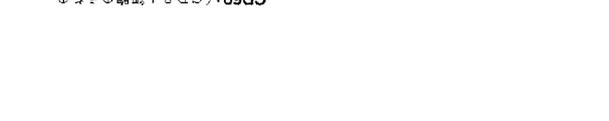
【 図 9 4 A - 9 4 B 】



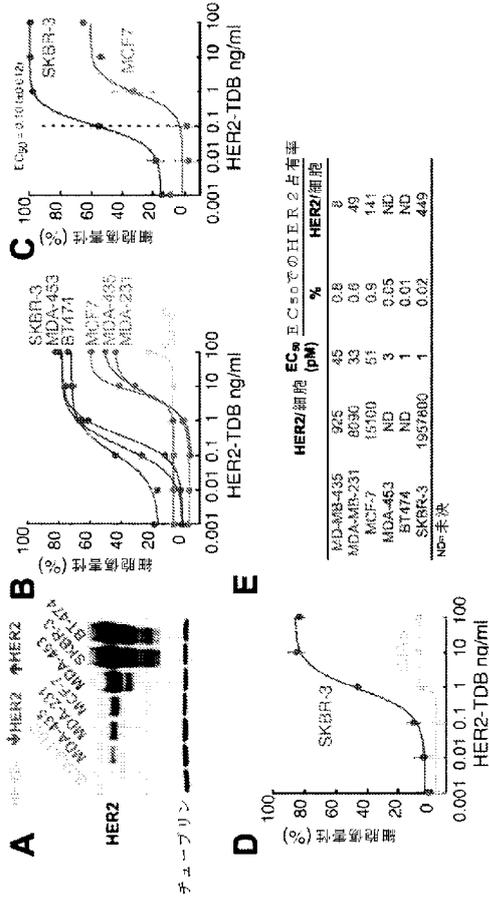
【 図 9 5 A - 9 5 C 】



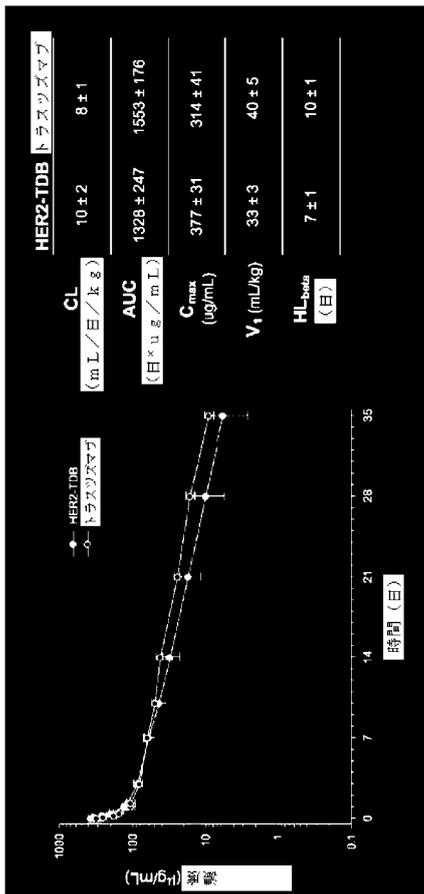
【 図 9 6 A - 9 6 B 】



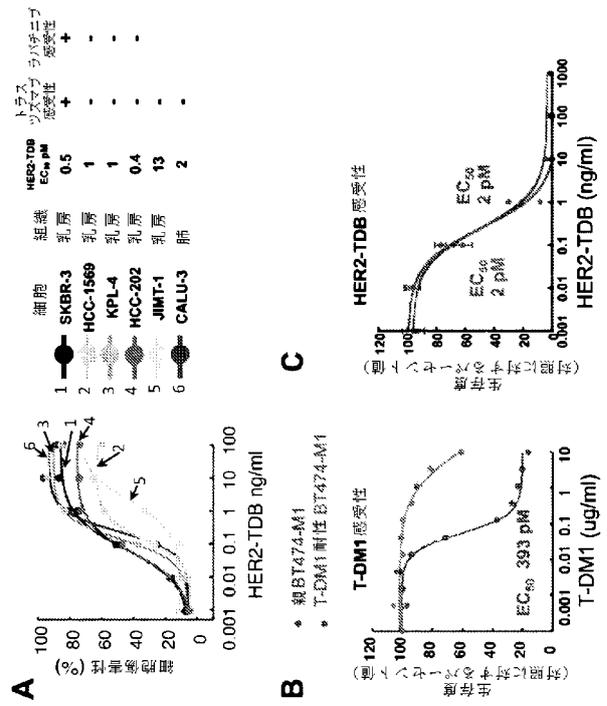
【図 96 A - 96 E】



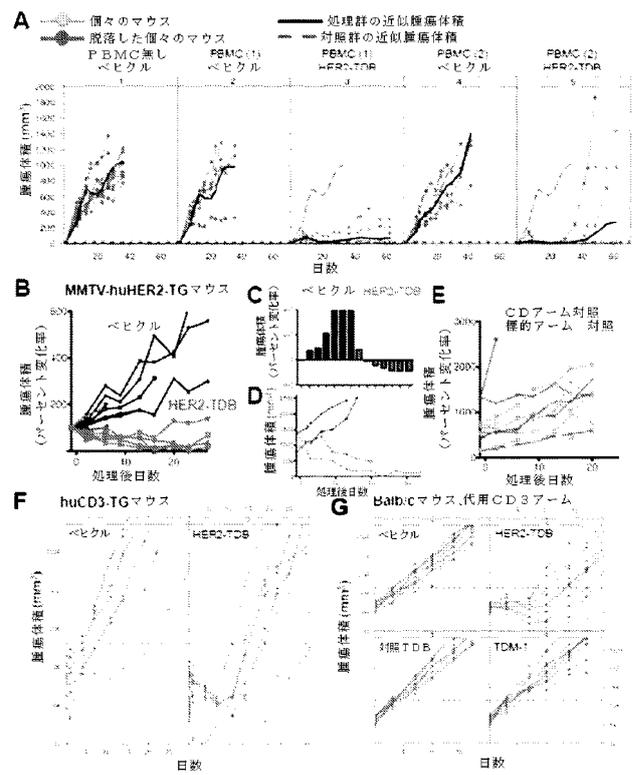
【図 98】



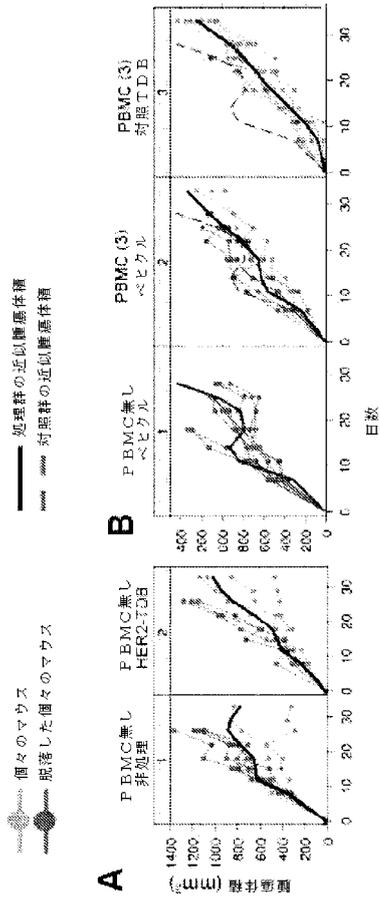
【図 97 A - 97 C】



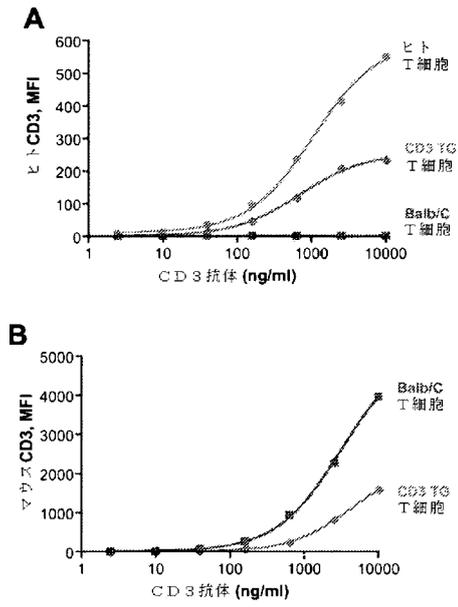
【図 99 A - 99 G】



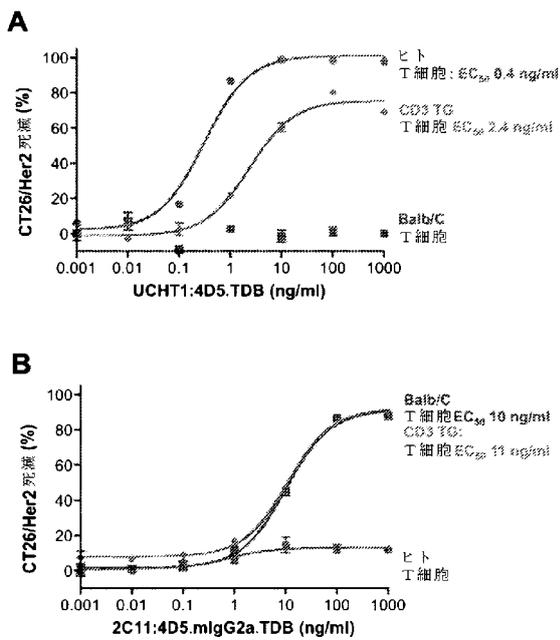
【図100A - 100B】



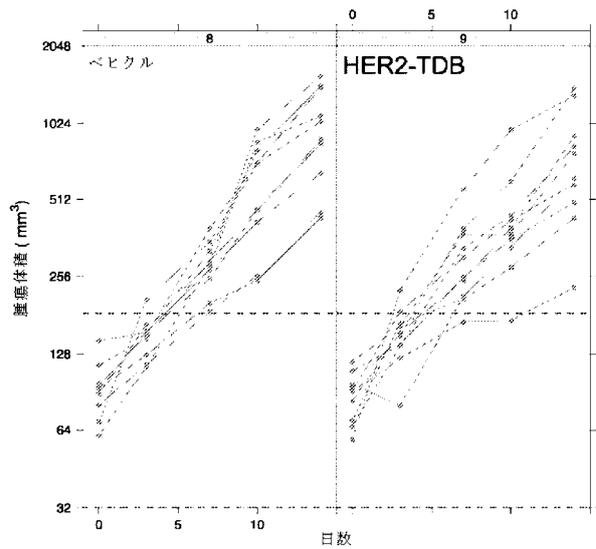
【図101A - 101B】



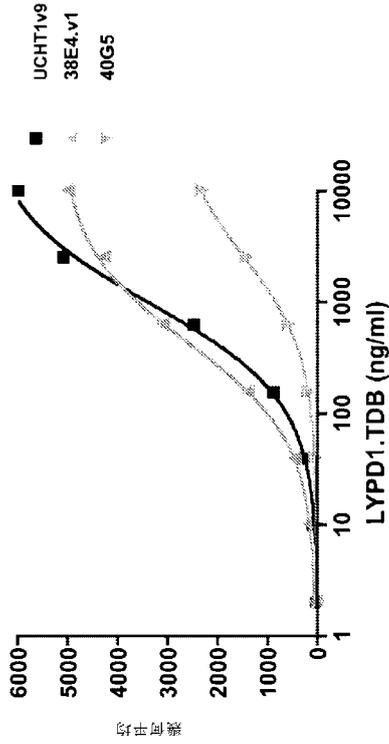
【図102A - 102B】



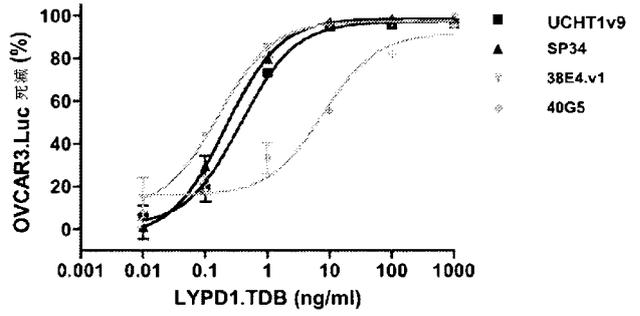
【図103】



【 図 1 0 4 】

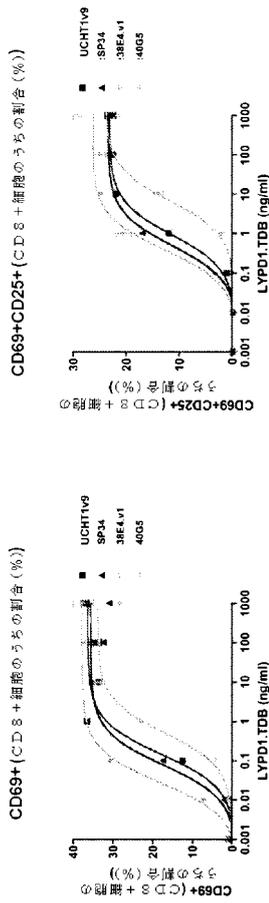


【 図 1 0 5 】



EC50:
 H6:UCHT1.v9: 2.5 pM
 H6:SP34: 1.4 pM
 H6:38E4.v1: 1.8 pM
 H6:40G5: 3.18 pM

【 図 1 0 6 】

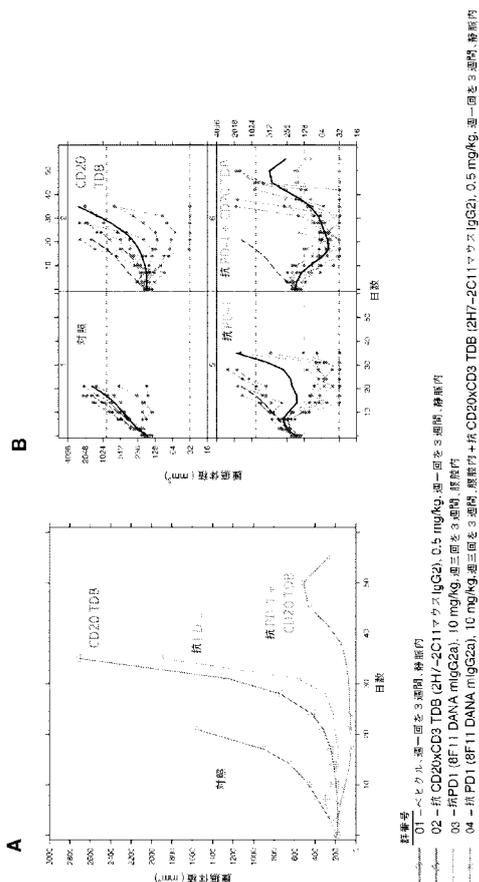


【 図 1 0 7 】

株 **RET41205.v6** 細胞可変領域
 DIQMTQSPSSLSASVGDRAVITTC**RASKISKYLA**WYQQKPKGKANKILLIS**SGSTLQ**SGVPSRFSGSGSDFTLTITSSLPQDFAT
 Y**COQHNEYPIWIFGQTKVEIK** (配列番号:620)

株 **RET41205.v6** 細胞可変領域
 EVQLVESGFLVKPSETLSLTCTVSGYSIT**SDYVW**NIWIRQPPKGLWIGYI**HYSGT**SYN**SLKSR**VTISRDTSKNQFSLKLS
 SVTAADTAVYCAR**GNVDWAFAY**WGQGITLVTS (配列番号:619)

【図 108A - 108B】



【配列表】

2018082698000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月14日(2017.12.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

二特異性抗体であって、次の6つのHVR:

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号4のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および
- (f) 配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-L3

を含む第1結合ドメインを含む抗CD3アーム、ならびに

次の6つのHVR:

- (a) 配列番号169のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) 配列番号170のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) 配列番号171のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) 配列番号172のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) 配列番号173のアミノ酸配列を含むHVR-L2、および

(f) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む第 2 結合ドメインを含む抗 H E R 2 アームを含む、二特異性抗体。

【請求項 2】

前記第 1 結合ドメインが (a) 配列番号 184 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、 (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 1 に記載の二特異性抗体。

【請求項 3】

前記 V H ドメインが配列番号 184 のアミノ酸配列を含む、および / または前記 V L ドメインが配列番号 185 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の二特異性抗体。

【請求項 4】

前記第 2 結合ドメインが (a) 配列番号 270 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン、 (b) 配列番号 271 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のとおりの V H ドメインと (b) のとおりの V L ドメインを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 5】

前記第 2 結合ドメインが (a) 配列番号 270 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン、および / または (b) 配列番号 271 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、請求項 4 に記載の二特異性抗体。

【請求項 6】

二特異性抗体は、 (a) 配列番号 184 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 185 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 1 結合ドメインを含む抗 C D 3 アーム、および (a) 配列番号 270 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと (b) 配列番号 271 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む第 2 結合ドメインを含む抗 H E R 2 アームを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 7】

前記第 1 結合ドメインがヒト C D 3 ポリペプチドまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 ポリペプチドに結合する、請求項 1 から請求項 6 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 8】

(a) 前記ヒト C D 3 ポリペプチドは、ヒト C D 3 ポリペプチドまたはヒト C D 3 ポリペプチドである ; あるいは (b) 前記カニクイザル C D 3 ポリペプチドはカニクイザル C D 3 ポリペプチドまたはカニクイザル C D 3 ポリペプチドである、請求項 7 に記載の二特異性抗体。

【請求項 9】

前記二特異性抗体が非グリコシル化部位突然変異を含む、請求項 1 から請求項 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 10】

前記非グリコシル化部位突然変異によって前記二特異性抗体のエフェクター機能が低下する、請求項 9 に記載の二特異性抗体。

【請求項 11】

前記非グリコシル化部位突然変異が置換突然変異である、請求項 9 または 10 に記載の二特異性抗体。

【請求項 12】

前記二特異性抗体が、エフェクター機能を低下させる、F c 領域中の置換突然変異を含む、請求項 1 から請求項 11 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 13】

前記置換突然変異がアミノ酸残基 N 2 9 7、L 2 3 4、L 2 3 5、および/または D 2 6 5 (E U 付番)にある、請求項 1 1 または請求項 1 2 に記載の 二特異性抗体。

【請求項 1 4】

前記置換突然変異が N 2 9 7 G、N 2 9 7 A、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および D 2 6 5 A からなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の 二特異性抗体。

【請求項 1 5】

前記 二特異性抗体 が

(i) モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である；

(i i) 完全長抗体である；および/または

(i i i) I g G 抗体である

請求項 1 から請求項 1 4 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体。

【請求項 1 6】

(a) 前記抗 C D 3 アームが T 3 6 6 S 置換突然変異、L 3 6 8 A 置換突然変異、Y 4 0 7 V 置換突然変異、および N 2 9 7 G 置換突然変異を含み、且つ、(b) 前記抗 H E R 2 アームが T 3 6 6 W 置換突然変異および N 2 9 7 G 置換突然変異を含む、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項 1 7】

前記 二特異性抗体 が 1 つ以上の重鎖定常ドメインを含み、前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインが第 1 の C H 1 (C H 1 ₁) ドメイン、第 1 の C H 2 (C H 2 ₁) ドメイン、第 1 の C H 3 (C H 3 ₁) ドメイン、第 2 の C H 1 (C H 1 ₂) ドメイン、第 2 の C H 2 (C H 2 ₂) ドメイン、および第 2 の C H 3 (C H 3 ₂) ドメインから選択される、請求項 1 から請求項 1 6 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体。

【請求項 1 8】

前記 1 つ以上の重鎖定常ドメインのうち少なくとも 1 つが別の重鎖定常ドメインと対になり：

(i) 前記 C H 3 ₁ ドメインと前記 C H 3 ₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、前記 C H 3 ₁ ドメイン中に出っ張りまたは窪みがそれぞれ前記 C H 3 ₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる；または (i i) 前記 C H 2 ₁ ドメインと前記 C H 2 ₂ ドメインがそれぞれ出っ張りまたは窪みを含み、前記 C H 2 ₁ ドメイン中に出っ張りまたは窪みがそれぞれ前記 C H 2 ₂ ドメイン中の窪みまたは出っ張りに位置することができる、

請求項 1 7 に記載の 二特異性抗体。

【請求項 1 9】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体 をコードする単離核酸。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の単離核酸を含むベクター。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 2 2】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体 の作製方法であって、培地中で請求項 2 1 に記載の宿主細胞を培養することおよび前記宿主細胞または前記培地から前記 二特異性抗体 を回収することを含む、方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体 および細胞傷害剤を含む 免疫複合体。

【請求項 2 4】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の 二特異性抗体、および薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物が P D - 1 軸結合性アンタゴニストまたは追加の治療剤をさらに含む、請求

項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体を含む、それを必要とする対象における、細胞増殖性疾患の治療、またはその進行の遅延化のための、医薬。

【請求項 2 7】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体を含む、細胞増殖性疾患を有する対象における免疫機能の強化のための医薬。

【請求項 2 8】

前記細胞増殖性疾患が、乳癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、B細胞性白血病、多発性骨髄腫、腎臓癌、前立腺癌、肝臓癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、膠芽腫、胚中心B細胞様（GCB）DLBCL、活性化B細胞様（ABC）DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、中枢神経系リンパ腫（CNSL）、パーキットリンパ腫（BL）、B細胞性前リンパ球性白血病、脾臓周辺帯リンパ腫、有毛状細胞性白血病、脾リンパ腫/脾性白血病分類不能型、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫、有毛状細胞性白血病亜型、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、孤発性骨形質細胞腫、骨外性形質細胞腫、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTLリンパ腫）、節性辺縁帯リンパ腫、小児節性辺縁帯リンパ腫、小児濾胞性リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、中枢神経原発性DLBCL、皮膚原発性DLBCL下肢型、高齢者EBV陽性DLBCL、慢性炎症付随型DLBCL、リンパ腫様肉芽腫症、縦隔（胸腺）原発性大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とパーキットリンパ腫の中間の特徴を有する原発性滲出性リンパ腫/B細胞リンパ腫分類不能型、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間の特徴を有するB細胞リンパ腫分類不能型からなる群より選択される癌である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の医薬。

【請求項 2 9】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体を含む、それを必要とする対象における、自己免疫疾患の治療、またはその進行の遅延化のための、医薬。

【請求項 3 0】

請求項 1 から請求項 1 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体を含む、自己免疫疾患を有する対象における免疫機能の強化のための医薬。

【請求項 3 1】

前記自己免疫疾患がリウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、ウェゲナー病、炎症性腸疾患、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、乾癬、IgA腎症、IgM多発ニューロパシー、重症筋無力症、脈管炎、糖尿病、レイノー症候群、シェーグレン症候群、糸球体腎炎、視神経脊髄炎（NMO）およびIgGニューロパシーからなる群より選択される、請求項 2 9 または請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 3 2】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の二特異性抗体を含む医薬であって、二特異性抗体が（a）免疫エフェクター細胞上に位置するCD3分子および（b）前記免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置するHER2の生体分子に結合する、医薬。

【請求項 3 3】

二特異性抗体が（a）および（b）に結合した後に前記免疫エフェクター細胞を活性化する、請求項 3 2 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記二特異性抗体が約 0.01 mg/kg から約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg から約 10 mg/kg、または約 1 mg/kg の投与量で前記対象に投与されるために製剤化される、請求項 2 6 から請求項 3 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 5】

二特異性抗体が、PD-1 軸結合性アンタゴニストおよび/または追加の治療薬と組み合わせて前記対象に投与するために製剤化される、請求項 2 6 から請求項 3 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記 PD-1 軸結合性アンタゴニストが PD-L1 結合性アンタゴニストである、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記 PD-L1 結合性アンタゴニストが YW243.55.S70、MPDL3280A、MDX-1105、および MEDI4736 からなる群より選択される、請求項 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

前記 PD-1 軸結合性アンタゴニストが PD-1 結合性アンタゴニストである、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記 PD-1 結合性アンタゴニストが MDX-1106 (ニボルマブ)、MK-3475 (ランプロリズマブ)、CT-011 (ピディリズマブ)、および AMP-224 からなる群より選択される、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

前記 PD-1 軸結合性アンタゴニストが PD-L2 結合性アンタゴニストである、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記 PD-L2 結合性アンタゴニストが抗体またはイムノアドヘンシンである、請求項 4 0 に記載の医薬。

【請求項 4 2】

二特異性抗体が、グルココルチコイド、リツキシマブ、オビヌツズマブまたは抗体薬物複合体 (ADC) と組み合わせて使用するために製剤化される、請求項 2 6 から請求項 4 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記二特異性抗体が、対象において、皮下に、静脈内に、筋肉内に、局所に、経口で、経皮で、腹腔内に、眼窩内に、移植によって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与されるために製剤化される、請求項 2 6 から請求項 4 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 4】

前記対象がヒトである、請求項 2 6 から請求項 4 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 5】

(a) 請求項 2 4 または請求項 2 5 に記載の組成物、および
(b) 前記組成物を対象に投与して、細胞増殖性疾患または自己免疫疾患を治療するため、またはその進行を遅延化するための指示を含むパッケージ挿入物を含むキット。

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月5日(2018.3.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

【図1】CD3エピトープマッピング実験に使用された26マーリンカー配列を含む単鎖ヒトCD3 のアミノ酸配列（配列番号282）を示す図である。

【図2A】選択されたハイブリドーマクローンの特性分析を要約している表である。その表はヒトおよびカニクイザルのCD3¹⁻²⁷-Fcを使用するELISA CD3結合実験、ヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、およびカニクイザルPBMCを使用するFACS結合実験、FACS分析を用いるT細胞活性化実験、およびアイソタイプ決定実験の結果を要約している。

【図2B】選択されたハイブリドーマクローンの市販のヒトCD3 抗原に対する結合親和性（Kd値）を要約している表である。

【図3A】選択されたハイブリドーマの特性分析を要約している表である。その表はヒトおよびカニクイザルのCD3¹⁻²⁷-Fcを使用するELISA CD3結合実験、ヒトJurkat T細胞、ヒトPBMC、およびカニクイザルPBMCを使用するFACS結合実験、FACS分析を用いるT細胞活性化実験、およびアイソタイプ決定実験の結果を要約している。

【図3B】選択されたハイブリドーマクローンの結合親和性（Kd値）を要約している表である。

【図3C】同上

【図4A】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。それらの抗体の各々についてHVR配列の範囲が表示されているボックスによって定められている。

【図4B】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図4C】抗CD3抗体の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図5A】抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図5B】抗CD3抗体の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図6A】抗CD3抗体21A9およびRab17の軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図6B】抗CD3抗体21A9およびRab17の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列を示す図である。

【図7】関連のクローン抗体に由来する抗CD3抗体の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）であって、コンセンサス配列である40G5cを示している配列アラインメントを示す図である。

【図8A】抗CD3抗体13A3とそのヒト化変異体（hu13A3）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8B】抗CD3抗体30A1とそのヒト化変異体（hu30A1）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8C】抗CD3抗体41D9aとそのヒト化変異体（hu41D9a）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8D】抗CD3抗体SP34とそのヒト化変異体（huSP34）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8E】抗CD3抗体38E4とそのヒト化変異体（hu38E4）の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図8F】抗CD3抗体40G5とそのヒト化変異体（hu40G5）の軽鎖可変ドメイ

ンアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図である。

【図9A】抗CD3抗体13A3の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9B】抗CD3抗体30A1の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9C】抗CD3抗体41D9aの選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9D】抗CD3抗体SP34の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9E】抗CD3抗体38E4の選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図9F】抗CD3抗体40G5cの選択されたヒト化変異体と、市販のCD3（Creative Biomart社、シャーリー、ニューヨーク州、カタログ番号CD3E-2194H）を使用してアッセイされたそれらの結合親和性を要約している表である。

【図10】様々なCD3抗原に対するヒト化抗CD3抗体の結合親和性を要約している表である。

【図11】チップ上のヒトCD3とフロースルー中の抗CD3抗体を使用してBiacoreにより測定されたヒト化抗CD3抗体38E4v1から38E4v9および40G5cの結合親和性を要約している表である。

【図12A】HVR-L3またはHVR-H3のどちらかに単一突然変異を有するヒト化抗CD3抗体38E4v1の単一アラニン突然変異体、単一セリン突然変異体、単一トレオニン突然変異体、または単一グルタミン酸突然変異体の相対的結合親和性であって、単一サイクルまたは従来多重サイクルのキネティックBiacore分析を用いて38E4v1と比較したときの相対的結合親和性を要約している表である。

【図12B】ヒト化抗CD3抗体38E4v1のHVR-L3アミノ酸配列（上）およびHVR-H3アミノ酸配列（下）を示す図である。

【図13A】CD3¹⁻²⁷-Fcのアラニン変異体に対する表示されている抗CD3抗体の相対的結合を示す一連のグラフである。

【図13B】野生型CD3ファージへの結合と比較した抗CD3抗体38E4.v1、40G5c、およびSP34.v52に結合したCD3アラニンスキャニングファージミド突然変異体の相対分率を示しているグラフである。

【図13C】選択されたCD3アラニンスキャニングファージミド突然変異体への抗CD3抗体38E4.v1、40G5c、およびSP34.v52の相対的結合をファージ濃度の関数として示す一連のグラフである。

【図13D】選択されたCD3アラニンスキャニング突然変異体への抗CD3抗体SP34.v52および38E4v1の相対的結合親和性であって、Biacoreにより評価された相対的結合親和性を示す一組の表である。NB = 検出可能な結合が無い。

【図14A-14F】図14Aは、38E4.v1 Fabとの共結晶化の試みにおいて使用された16マーのCD3ポリペプチドの配列を示す図である。図14B-Fは、様々な視野のhu38E4.v1 Fab/CD3ペプチド複合体を示す結晶構造の一連のレンダリングである。

【図14G】抗CD3抗体hu40G5cおよびhu38E4.v1の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（上）と重鎖可変ドメインアミノ酸配列の配列アラインメント（下）を示す図であって、アラインメント中においてCD3との結合に重要な各

抗体の残基（接触残基）が丸で囲まれている図である。丸で囲まれている残基は、結晶解析的分析によって判定すると、CD3ペプチドの5以内にあることがわかった。はバーニヤポジションを表し（参考のため、例えば、Foote and Winter, JMB, 224: 487, 1992を参照されたい）、*はFW-HVR間の相互作用を表し（参考のため、例えば、Padlan et al. Mol. Immunol. 31: 169, 1994を参照されたい）、はVH-VL間の相互作用を表す（参考のため、例えば、Padlan et al. Mol. Immunol. 31: 169, 1994を参照されたい）。

【図14H】hu38E4.v1 Fabが結合したCD3ポリペプチドの結晶構造のレンダリングである。全ての抗原接触残基が黄色で示されている。G96（オレンジ色で示されている）がhu40G5ではS96であることを除いて全ての接触残基はhu38E4.v1とhu40G5の間で同一である。

【図14I-14L】図14Iは、RMS = 2.24でVL領域を重ね合わせた図14JのSP34v52 Fabと同じ方向のhu38E4.v1 Fabの結晶構造のリボンダイアグラムレンダリングである。図14Jは、RMS = 2.24でVL領域を重ね合わせた図14Iのhu38E4.v1 Fabと同じ方向のSP34v52 Fabの結晶構造のリボンダイアグラムレンダリングである。図14Kは、重鎖（青緑色）と軽鎖（紫色）の間の裂け目に結合したCD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1 Fabの空間充填モデルレンダリングである。図14Lは、図14Kに示されているCD3/hu38E4.v1 Fab複合体と同じ方向でC3 N末端ペプチドがスーパーインポーズされているSP34v52 Fabの空間充填モデルレンダリングである。SP34v52 FabのHVR-H2の残基R50およびR52（オレンジ色）はCD3との結合に重要である。CD3ペプチドのSP34v52 Fabとの明らかな不調和が矢印で示されている。

【図14M-14N】図14Mは、CD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1の結晶構造レンダリングであり、CD3中の第1ピログルタミン残基と第6残基（E6）に関わる重要な分子間相互作用を示す図である。潜在的な水素結合が破線で示されている。図14Nは、重鎖（青緑色）と軽鎖（紫色）の間の裂け目に結合したCD3のN末端ペプチドと複合体になったhu38E4.v1 Fabの空間充填モデルレンダリングである。第5残基（E5）は、図示されているとおり、CD3 N末端ペプチドの第6残基（E6）とFab複合体を含む相互作用部位から離れている。

【図15】TDB抗体形成の模式的な一般化を示す図である。図示されている特定のTDBはノブ・イン・ホール（KIH）形式の完全長型TDBとして示されており、それは真核細胞（例えば、CHO細胞）によって産生される場合に非グリコシル化突然変異を有することができる。代替的な形式では、抗CD3アーム上にノブが存在してよく、抗腫瘍抗原アーム上にホールが存在してよい。この形式も真核細胞（例えば、CHO細胞）によって産生される場合に非グリコシル化突然変異を有することができる。

【図16】UCHT1シリーズ抗CD3アームと2H7シリーズ抗CD20アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのFACSインビトロ結合アッセイの結果を示しているグラフである。Bjab B腫瘍細胞株結合（CD20結合）、左。Jurkat細胞結合（CD3結合）、右。

【図17】UCHT1シリーズ抗CD3アームと2H7シリーズ抗CD20アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのKd値としての一価結合親和性（上）および（二価）結合親和性を要約している一組の表である。

【図18】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロJurkat細胞結合（CD3結合）FACSアッセイの結果を示しているグラフである。

【図19】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロJurkat細胞結合（CD3結合）FACSアッセイの結果を示しているグラフである。

【図20】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロBjab細胞結合(CD20結合)FACSアッセイの結果を示しているグラフである。

【図21A-21C】図21Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロJurkat細胞結合(CD3結合)FACSアッセイの結果を示しているグラフである。図21Bは、同上。図21Cは、図21Aおよび21Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのEC50($\mu\text{g}/\text{ml}$)を要約している表である。

【図22A-22B】図22Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロBjab細胞結合(CD20結合)FACSアッセイの結果を示しているグラフである。図22Bは、同上。

【図23】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロJurkat細胞結合(CD3結合)FACSアッセイの結果を示しているグラフである。

【図24】チップ上のヒトCD3 とフロースルー中のCD3/CD20 TDBまたはFabを使用してBiacore分析により測定された様々なCD3/CD20 TDBおよびFabの結合親和性を要約している表である。

【図25A-25B】図25Aは、明示されているCD3/CD20 TDB(2H7シリーズ)を20,000個のBjab細胞および5倍の精製されたhuCD8+T細胞と共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。図25Bは、明示されているCD3/CD20 TDB(2H7シリーズ)を20,000個のBjab細胞および5倍の精製されたhuCD8+T細胞と共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較したBjab殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図26A-26B】図26Aは、明示されているCD3/CD20 TDB(2H7シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。図26Bは、明示されているCD3/CD20 TDB(2H7シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性(endo)B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図27A-27B】図27Aは、明示されているCD3/CD20 TDB(UCHT1シリーズ)を20,000個のBjab細胞および5倍の精製されたhuCD8+T細胞と共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。図27Bは、明示されているCD3/CD20 TDB(UCHT1シリーズ)を20,000個のBjab細胞および5倍の精製されたhuCD8+T細胞と共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較したBjab殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図28A-28B】図28Aは、明示されているCD3/CD20 TDB(UCHT1シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージを示しているグラフである。図28Bは、明示されているCD3/CD20 TDB(UCHT1シリーズ)をウェル当たり200,000個のヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図29A-29B】図29Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの

様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図29Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図30A - 30B】図30Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図30Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図31A - 31B】図31Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号2から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図31Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号2から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図32A - 32B】図32Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号3から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図32Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個の(ドナー番号3から単離された)カニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図33A - 33B】図33Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個のカニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較したBj a b細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図33Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個のカニクイザルPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図34A - 34B】図34Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3 / CD20 TDBをウェル当たり200, 000個

の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図34Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図35A-35B】図35Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図35Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号3から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図36A-36B】図36Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図36Bは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号4から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。

【図37A-37C】図37Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図37Bは、同上。図37Cは、図37Aおよび37Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50 (ng/ml)を要約している表である。

【図38A-38C】図38Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に24時間インキュベーションした後の非TDB処理対照と比較した内在性B細胞殺傷のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図38Bは、同上。図38Cは、図38Aおよび38Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50 (ng/ml)を要約している表である。

【図39A-39C】図39Aは、2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBをウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCと共に48時間インキュベーションした後のCD69およびCD25の表面発現により測定されるT細胞活性化のパーセンテージであって、FACS分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図39Bは、同上。図39Cは、図39Aおよび39Bにおいて試験された各CD3/CD20 TDBのCD8+T細胞活性化のEC50 (ng/ml)を要約している表である。

。

【図 4 0 A - 4 0 C】図 4 0 Aは、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと抗 C D 3 アームの様々な組合せを有する様々な C D 3 / C D 2 0 T D B をウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の (ドナー番号 1 から単離された) ヒト P B M C と共に 4 8 時間インキュベーションした後の非 T D B 処理対照と比較した内在性 B 細胞殺傷のパーセンテージであって、F A C S 分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図 4 0 Bは、同上。図 4 0 Cは、図 4 0 A および 4 0 B において試験された各 C D 3 / C D 2 0 T D B の内在性 B 細胞殺傷の E C 5 0 (n g / m l) を要約している表である。

【図 4 1 A - 4 1 C】図 4 1 Aは、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと抗 C D 3 アームの様々な組合せを有する様々な C D 3 / C D 2 0 T D B をウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の (ドナー番号 2 から単離された) ヒト P B M C と共に 2 4 時間インキュベーションした後の C D 6 9 および C D 2 5 の表面発現により測定される T 細胞活性化のパーセンテージであって、F A C S 分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図 4 1 Bは、同上。図 4 1 Cは、図 4 1 A および 4 1 B において試験された各 C D 3 / C D 2 0 T D B の C D 8 + T 細胞活性化の E C 5 0 (n g / m l) を要約している表である。

。

【図 4 2 A - 4 2 C】図 4 2 Aは、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと抗 C D 3 アームの様々な組合せを有する様々な C D 3 / C D 2 0 T D B をウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の (ドナー番号 2 から単離された) ヒト P B M C と共に 2 4 時間インキュベーションした後の非 T D B 処理対照と比較した内在性 B 細胞殺傷のパーセンテージであって、F A C S 分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図 4 2 Bは、同上。図 4 2 Cは、図 4 2 A および 4 2 B において試験された各 C D 3 / C D 2 0 T D B の内在性 B 細胞殺傷の E C 5 0 (n g / m l) を要約している表である。

【図 4 3 A - 4 3 C】図 4 3 Aは、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと抗 C D 3 アームの様々な組合せを有する様々な C D 3 / C D 2 0 T D B をウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の (ドナー番号 2 から単離された) ヒト P B M C と共に 4 8 時間インキュベーションした後の C D 6 9 および C D 2 5 の表面発現により測定される T 細胞活性化のパーセンテージであって、F A C S 分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図 4 3 Bは、同上。図 4 3 Cは、図 4 3 A および 4 3 B において試験された各 C D 3 / C D 2 0 T D B の C D 8 + T 細胞活性化の E C 5 0 (n g / m l) を要約している表である。

。

【図 4 4 A - 4 4 C】図 4 4 Aは、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと抗 C D 3 アームの様々な組合せを有する様々な C D 3 / C D 2 0 T D B をウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の (ドナー番号 2 から単離された) ヒト P B M C と共に 4 8 時間インキュベーションした後の非 T D B 処理対照と比較した内在性 B 細胞殺傷のパーセンテージであって、F A C S 分析により測定されたパーセンテージを示しているグラフである。図 4 4 Bは、同上。図 4 4 Cは、図 4 4 A および 4 4 B において試験された各 C D 3 / C D 2 0 T D B の内在性 B 細胞殺傷の E C 5 0 (n g / m l) を要約している表である。

【図 4 5 A】図 4 5 Aは、ある特定の C D 3 / C D 2 0 T D B、例えば、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと 7 2 H 6 の抗 C D 3 アームを有するものが B j a b 殺傷アッセイによって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。

【図 4 5 B - 4 5 C】図 4 5 Bは、ある特定の C D 3 / C D 2 0 T D B、例えば、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと 7 2 H 6 の抗 C D 3 アームを有するものが内在性 B 細胞殺傷によって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。図 4 5 Cは、ある特定の C D 3 / C D 2 0 T D B、例えば、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと 7 2 H 6 の抗 C D 3 アームを有するものが T 細胞活性化アッセイによって評価されるとインビトロ効力を示さないことを示しているグラフである。

【図 4 6 A】ある特定の C D 3 / C D 2 0 T D B、例えば、2 H 7 v 1 6 の抗 C D 2 0 アームと 1 3 A 3 の抗 C D 3 アームを有するものが B j a b 殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図46B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと30A1の抗CD3アームを有するものがBjab殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図46C - 46D】図46Cは、ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものがBjab殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。試験された各CD3/CD20 TDBのBjab細胞殺傷のEC50 (ng/ml) 値が示されている。図46Dは、ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものが内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。試験された各CD3/CD20 TDBの内在性B細胞殺傷のEC50 (ng/ml) 値が示されている。

【図46E】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームと41D9aの抗CD3アームを有するものがT細胞活性化アッセイによって評価されると低いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図47A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCを使用する内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図47B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号1から単離された)ヒトPBMCを使用するT細胞活性化アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図48A】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCを使用する内在性B細胞殺傷アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図48B】ある特定のCD3/CD20 TDB、例えば、2H7v16の抗CD20アームとUCHT1v9、21A9、および40G5cの抗CD3アームを有するTDBがウェル当たり200,000個の(ドナー番号2から単離された)ヒトPBMCを使用するT細胞活性化アッセイによって評価されるとき、FACS分析により測定されると高いインビトロ効力を示すことを示しているグラフである。

【図49】2H7v16の抗CD20アームと抗CD3アームの様々な組合せを有する様々なCD3/CD20 TDBのインビトロ効力を要約している表である。

【図50】抗CD20抗体2H7.v16の軽鎖可変ドメイン(上)と重鎖可変ドメイン(下)のアミノ酸配列を示す図である。

【図51】抗CD3抗体hu40G5cの軽鎖可変ドメイン(上)と重鎖可変ドメイン(下)のアミノ酸配列を示す図である。

【図52A】CD3/CD20 TDB(40G5c/2H7v16)がサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)によって測定されると検出可能な凝集形成を有しないことを示す図である。

【図52B】CD3/CD20 TDB(40G5c/2H7v16)が質量分析法によって評価されると検出可能なホモ二量体形成(すなわち、CD3/CD3抗体形成またはCD20/CD20抗体形成)を有しないことを示す図である。

【図53A - 53B】図53Aは、包括的免疫グロブリン薬物動態(GRIP)アッセイまたは特異的アッセイによって評価されたときのスプラーグ・ドーリー(SD)ラットにおける様々な用量のCD3/CD20 TDBの血清中濃度の薬物動態学を経時的(日数

）に示すグラフである。図 5 3 Bは、図 5 3 Aにおいて試験された各投与量の試験 CD 3 / CD 2 0 T D B 抗体の定量されたクリアランス値 (m l / 日 / k g) を要約している表である。

【図 5 4 A - 5 4 B】図 5 4 Aは、CD 2 0 T D B の F (a b ')₂ 部分が B 細胞殺傷 (B j a b 殺傷) に関して完全長 I g G CD 2 0 T D B と同じ効力をインビトロで保持したことを示しているグラフである。健康なドナーから単離された 2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C を様々な濃度の完全長 CD 2 0 T D B または F (a b ')₂ CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。図 5 4 Bは、CD 3 + T 細胞を除いた P B M C を用いると B 細胞殺傷が検出されなかったため、CD 2 0 T D B の B 細胞殺傷活性は T 細胞依存性であることを示しているグラフである。健康なドナーから単離された 2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C または CD 3 + T 細胞を除いた 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C を様々な濃度の CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。

【図 5 4 C - 5 4 D】図 5 4 Cは、エフェクターとして CD 4 + T 細胞または CD 8 + T 細胞のどちらかを使用して同等の B 細胞殺傷が達成され得ることを示しているグラフである。2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 1 0 0 , 0 0 0 個の精製された CD 8 + T 細胞または CD 4 + T 細胞を様々な濃度の CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。細胞殺傷および CD 6 9 + CD 2 5 + と特色づけられた T 細胞活性化が下に記載されるように測定および計算された。図 5 4 Dは、CD 2 0 T D B は CD 4 + T 細胞と CD 8 + T 細胞の両方を活性化することができることを示しているグラフである。2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 1 0 0 , 0 0 0 個の精製された CD 8 + T 細胞または CD 4 + T 細胞を様々な濃度の CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。細胞殺傷および CD 6 9 + CD 2 5 + と特色づけられた T 細胞活性化が下に記載されるように測定および計算された。

【図 5 4 E - 5 4 F】図 5 4 Eは、CD 2 0 T D B が添加されるとグランザイムの発現上昇が CD 8 + T 細胞内でより広く認められることを示しているグラフである。2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 1 0 0 , 0 0 0 個の精製された CD 8 + T 細胞または CD 4 + T 細胞を様々な濃度の CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。F A C S によってもグランザイム B の誘導が検出された。図 5 4 Fは、CD 2 0 T D B が添加されるとより高いレベルのパーフォリン放出が CD 8 + T 細胞に付随することを示しているグラフである。2 0 , 0 0 0 個の B j a b 細胞および 1 0 0 , 0 0 0 個の精製された CD 8 + T 細胞または CD 4 + T 細胞を様々な濃度の CD 2 0 T D B と共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。培地中のパーフォリン濃度を E L I S A により測定した。

【図 5 5】活性化 T 細胞が CD 2 0 T D B および B j a b 細胞の存在下で増殖可能であることを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。

【図 5 6 A】F A C S によって測定された 8 種類の B 白血病 / リンパ腫腫瘍細胞株の用量応答性 B 細胞殺傷曲線 (左) とそれら所与の B 細胞株の CD 2 0 発現レベルと灰色のアイソタイプ対照の CD 2 0 発現レベルを示す一連のグラフである。1 0 % F B S を添加した R P M I 1 6 4 0 培地中で B 細胞を培養した。殺傷アッセイのため、様々な濃度の CD 2 0 T D B と健康なドナーから単離された 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C と共に 2 0 , 0 0 0 個の B 細胞を 2 4 時間にわたってインキュベートした。

【図 5 6 B】図 5 6 Aにおいて試験された 8 種類の B 細胞株上での広い範囲の平均 CD 2 0 発現を示しているグラフである。健康なドナーの全血から精製され、C F S E 標識された CD 4 + T 細胞または CD 8 + T 細胞を最初に単独で、B j a b のみと、CD 2 0 T D B のみと、または B j a b および CD 2 0 T D B と 2 4 時間にわたってインキュベートし、次に細胞を洗浄し、さらに 4 8 時間にわたって新しい培地の中に配置した。T 細胞の C F S E 強度を F A C S により検出し、B j a b と CD 2 0 T D B が存在するときのみ T 細胞の増殖が示された。

【図 5 6 C】CD 2 0 T D B が 8 種類全ての株の用量依存的殺傷に効力を有することを

、標的B細胞上でのCD20発現の関数として表されるB細胞殺傷のEC50値(ng/ml)(上)およびB細胞殺傷のパーセンテージ(下)によって示す一組のグラフである。

【図56D - 56E】図56Dは、5種類の異なるB細胞抗原を標的とするTDBがBj a b細胞のT細胞性殺傷の媒介に関して同等であることを示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI1640培地中でB細胞を培養した。殺傷アッセイのため、20,000個のBj a b細胞を1000ng/mlの濃度のCD20 TDB(TDB A:2H7v16/UCHT1v9)または異なるB細胞抗原を標的とするTDB(B~E)と健康なドナーに由来する100,000個の精製されたCD8+T細胞と共に24時間にわたってインキュベートした。図56Eは、10種類のB白血病/リンパ腫腫瘍細胞株についてのB細胞殺傷の程度を示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI1640培地中でB細胞を培養した。殺傷アッセイのため、20,000個のB細胞を健康なドナーに由来する100,000個の精製されたCD8+T細胞および1000ng/mlのCD20 TDB(2H7v16/UCHT1v9)と共に24時間にわたってインキュベートした。

【図56F】8体の無作為ドナーの用量応答性殺傷曲線を示しているグラフである。

【図56G】30体のドナーについての24時間アッセイにおいて1000ng/mlの抗体を使用したときのEC50(左)とB細胞殺傷の程度(右)の略式プロットグラフである。

【図56H】CD20 TDBによる24時間以内のB細胞殺傷の程度がCD19 s c F vによるB細胞殺傷と極めて同等であるか、またはそれより上であることを示す一組のグラフである。自家B細胞の殺傷のため、健康なドナーから単離された200,000個のPBMCを表示されている濃度のCD20 TDBと共に24時間にわたってインキュベートした。報告された細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

【図56I】CD20 TDBによる24時間以内のB細胞殺傷の程度がCD19-TDBもしくはCD22-TDB(上のパネル)またはCD79aもしくはCD79b(下のパネル)によるB細胞殺傷と同等であるか、またはそれより上であることを示す一組のグラフである。自家B細胞の殺傷のため、健康なドナーから単離された200,000個のPBMCを表示されている濃度のCD20 TDB、CD19 TDB、CD22 TDB、CD79a TDB、またはCD79b TDBと40,000個のBJAB細胞と共に24時間にわたってインキュベートした。報告された細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

【図57A】FACSによって測定されたときにマウス(mu)PBMCまたはヒト(hu)PBMCの中に検出されたCD4+T細胞(左のパネル)およびCD8+T細胞(中央のパネル)において検出されたヒトCD3、およびCD19+B細胞(右のパネル)において検出されたヒトCD20の相対的発現値を示す一連のグラフである。マウスPBMCはhuCD3/huCD20二重遺伝子導入マウスの血液に由来し、ヒトPBMCは健康なドナーの血液に由来した。

【図57B - 57C】図57Bは、CD20 TDBはヒトCD20遺伝子導入マウスにおいてヒトCD3を発現させずにマウスT細胞にB細胞を除去させることができないことを示しているグラフである。表示されている抗体を用いて静脈内投与によりhuCD20遺伝子導入マウスまたはhuCD20/CD3二重遺伝子導入マウスを一度処置した(リツキシマブについては10mg/kg、CD20 TDBおよびHER2 TDBについては0.5mg/kg)。マウス脾臓を7日目(抗体処理から7日後)に採取した。抗ヒトCD20抗体であるリツキシマブを陽性対照として使用する。CD3/HER2 TDBを陰性アイソタイプ対照として使用した。図57Cは、CD20 TDBはヒトCD3/CD20二重遺伝子導入マウスにおいてhuCD3を発現するマウスT細胞にhuCD20を発現するマウスB細胞を強力に除去させることができることを示しているグラフである。表示されている抗体を用いて静脈内投与によりhuCD20遺伝子導入マウスまた

は h u C D 2 0 / C D 3 二重遺伝子導入マウスを一度処置した（リツキシマブについては 1 0 m g / k g、C D 2 0 T D B および H E R 2 T D B については 0 . 5 m g / k g）。マウス脾臓を 7 日目（抗体処理から 7 日後）に採取した。C D 3 / H E R 2 T D B を陰性アイソタイプ対照として使用した。

【図 5 8 A】C D 2 0 T D B を使用する処置によって最大で 1 5 日目（投与から 1 5 日後）までの持続的 B 細胞除去が生じたことを示すタイムコース試験の一連のグラフである。様々な用量の C D 2 0 T D B を用いて静脈内投与により h u C D 2 0 / h u C D 3 二重遺伝子導入マウスを一度処置した。マウス血液（1 日目、8 日目、および 1 5 日目）を採取した。

【図 5 8 B】マウス脾臓におけるほぼ完全な B 細胞の除去が 0 . 5 m g / k g の単回投与後 7 日目のみで達成されたが、それより少ない 0 . 0 5 m g / k g の用量では脾臓 B 細胞の除去が部分的に起こるだけであったことを示しているグラフである。様々な用量の C D 2 0 T D B を用いて静脈内投与により h u C D 2 0 / C D 3 二重遺伝子導入マウスを一度処理した。脾臓（7 日目）を採取した。

【図 5 8 C - 5 8 D】図 5 8 C は、7 日目の堅固な B 細胞除去が C D 2 0 T D B で処置した h u C D 3 / h u C D 2 0 二重遺伝子導入マウスの循環中で観察されることを示しているグラフである。0 . 5 m g / k g の C D 2 0 T D B を用いる静脈内投与により h u C D 2 0 / h u C D 3 二重遺伝子導入マウスを一度処置した。血液を 0 日目の 5 分目（処理から 5 分後）、0 日目の 2 時間目、0 日目の 8 時間目、1 日目、2 日目、3 日目、および 7 日目に採取した。h u C D 2 0 を発現する B 細胞を F A C S により測定した。図 5 8 D は、C D 2 0 T D B で処置した h u C D 3 / h u C D 2 0 二重遺伝子導入マウスにおける T 細胞活性化を示す一連のグラフである。処置された h u C D 3 / h u C D 2 0 二重遺伝子導入マウスは C D 2 0 T D B 処理から 2 時間後にヒト C D 3 発現性 C D 8 + T 細胞数の最大で 8 0 % の増加を示し、その細胞数が 2 日目および 7 日目までに基線レベルまで戻った（上のパネル）。同様に、ヒト C D 3 発現性 C D 4 + T 細胞が C D 2 0 T D B による処置から 2 時間後に 8 0 % 増加し、その後 2 日目までに基線レベルまでに戻った。0 . 5 m g / k g の C D 2 0 T D B を用いる静脈内投与により h u C D 3 / h u C D 2 0 二重遺伝子導入マウスを一度処置した。血液を 0 日目の 5 分目（処理から 5 分後）、0 日目の 2 時間目、0 日目の 8 時間目、1 日目、2 日目、3 日目、および 7 日目に採取した。C D 3 を発現する C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を F A C S により測定した。

【図 5 9 A】h u C D 3 / h u C D 2 0 二重遺伝子導入マウスへの T D B の投与後に C D 2 0 T D B によって濾胞性 B 細胞（F O B）と同程度に効率的に辺縁帯 B 細胞（M Z B）が除去されることを示す一連のフローサイトメトリグラフである。2 種類の二重遺伝子導入動物（それぞれ左と右のパネル）をベヒクル（上のパネル）または 0 . 5 m g / k g の T D B の単回静脈内投与（下のパネル）で処置した。マウス脾臓を 7 日目に採取し、F A C S により分析した。

【図 5 9 B - 5 9 E】0 . 5 m g / k g の T D B の単回静脈内投与後に表示されている時点で C D 2 0 T D B によって濾胞性 B 細胞（F O B）（C）と同程度に効率的に辺縁帯 B 細胞（M Z B）（B）が除去されることを脾臓内の C D 8 + T 細胞の活性化（D）および C D 8 + T 細胞の増殖（E）と共に示す一連のグラフである。マウス脾臓を 1 日目、2 日目、3 日目、5 日目、7 日目、および 1 4 日目に採取した。

【図 6 0 A】0 . 5 m g / k g の用量の C D 2 0 T D B で週に 3 回（反復投与設定）処置されたヒト化 N S G マウスが 7 日目に血液中 B 細胞レベルの激減を示し、2 1 日目には B 細胞がほぼ検出されなかったことを示しているグラフである。ヒト化 N S G マウスを静脈内投与により 0 . 5 m g / k g の用量の C D 2 0 T D B で週に 3 回処置した。血液を 5 日前（処理の 5 日前）、7 日目、1 4 日目、および 2 1 日目に採取した。血液中のマウス B 細胞数を F A C S により測定した。

【図 6 0 B】2 1 日目の堅固な B 細胞除去が C D 2 0 T D B で処置したヒト化 N S G マウスの脾臓において観察されることを示しているグラフである。ヒト化 N S G マウスを静

脈内投与により0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。脾臓を21日目に採取した。脾臓中のマウスB細胞数をFACSにより測定した。

【図60C】CD20 TDBによるヒト化NSGマウスの処置から7日後(7日目)にhuCD8+T細胞が増殖しており、huCD19+B細胞が除去されていることを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。ヒト化NSGマウスをベヒクルまたは0.5 mg/kgのCD20 TDB(2H7v16/UCHT1v9)で処置した。対照およびCD20 TDB処置ヒト化NSGマウスの脾臓を7日目に採取した。huCD19を発現するB細胞およびhuCD8を発現するT細胞をFACSにより測定した。

【図60D】0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回(反復投与設定)処置されたヒト化NSGマウスが7日目に最大で10倍のCD8+T細胞数の増加を示し、その細胞数が14日目および21日目までに基線レベル以下まで戻ったことを示しているグラフである。ヒト化NSGマウスを静脈内投与により0.5 mg/kgの用量のCD20 TDBで週に3回処置した。血液を5日前(処理の5日前)、7日目、14日目、および21日目に採取した。血液中のマウスCD8+T細胞数およびT細胞活性化をFACSによって測定した。

【図60E-60F】図60Eは、2匹のヒト化NSGマウスのhuCD20+B細胞(中央のパネル)ならびにhuCD8+およびhuCD4+T細胞(右のパネル)のFACSによって測定された基線レベルを示す一連のフローサイトメトリーグラフである。図60Fは、CD19+B細胞(左)、CD8+T細胞(中央)、およびCD4+T細胞(右)上のhuCD3発現およびCD20発現のFACSによって検出された細胞表面発現レベルを示す一連のグラフである。

【図61A-61B】図61Aは、CD20 TDBが自家T細胞によるCLL B細胞の殺傷に効力を有することを示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI培地中で200,000個のPBMCを様々な濃度のCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。図61Bは、CD20 TDBがCLL B細胞の存在下での自家T細胞活性化の誘導に効力を有することを示しているグラフである。10%FBSを添加したRPMI培地中で200,000個のPBMCを様々な濃度のCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。

【図61C】T細胞数がエクスピボでCLL B細胞の殺傷と非常によく相関することを示す一組のグラフである。200,000個のPBMCを単独で、または健康なドナーから精製されたCD8+T細胞を添加して1000 ng/mlのCD20 TDBと共に48時間にわたってインキュベートした。CLL PBMC中のCD19+CD5+B細胞およびCD8+T細胞のパーセンテージは試料A1645については90/0.55、A1957については76/3.5、A1978については87/0.63、A1980については69/1.3である。細胞殺傷、グランザイムB誘導、およびT細胞活性化は下に記載されるようにFACSによって測定された。

【図62A】移植されたCLL白血病細胞を有するNSGマウスへの0.1 mg/kgまたは0.5 mg/kgのCD20 TDBの投与後のT細胞活性化(左)が移植されたCLL B細胞の強力な除去(右)と相関したことを示す一組のグラフである。

【図62B】CD20 TDB処理後に検出可能なB細胞がほとんどないことを示している移植されたCLL白血病細胞を有するNSGマウスの脾臓切片の一組の免疫組織化学画像である。B細胞およびT細胞は下に記載されるようにNSGマウスに移植された。0.5 mg/kgでHER2 TDBおよびリツキシマブを用い、0.1 mg/kgおよび0.5 mg/kgでCD20 TDBを用いて静脈内投与によりマウスを一度処置し、処置から14日後にFACS分析のために脾臓を採取した。

【図63】第1群(ベヒクル:20 mMヒスチジン/酢酸pH5.5、240 mMシヨ糖、0.02%ツイーン20)、第2群(CD20 TDB:2H7v114/UCHT1.v9、0.5 mg/kg)、第3群(ベヒクル:20 mMヒスチジン/酢酸pH5.5、240 mMシヨ糖、0.02%ツイーン20、PBMC)、および第4群(CD20 TDB:CD20 2H7v114/CD3 UCHT1.v9、0.5 mg/kg、P

B M C) の S C I D マウスの B j a b 移植腫瘍の経時的近似腫瘍体積を示しているグラフである。エフェクター細胞は健康なヒトドナーに由来する P B M C であった。2 週間にわたってマウスを週に一回処置した。

【図 6 4 A】B j a b 細胞、N A L M - 6 細胞、S C - 1 細胞、および O C I - L Y 1 9 細胞上での C D 2 0 発現の相対的レベルを示しているグラフである。B 細胞および T 細胞は下に記載されるように N S G マウスに移植された。0 . 5 m g / k g で H E R 2 T D B および リツキシマブを用い、0 . 1 m g / k g および 0 . 5 m g / k g で C D 2 0 T D B を用いて静脈内投与によりマウスを一度処置し、処置から 1 4 日後に I H C 分析のために脾臓を採取した。

【図 6 4 B】リツキシマブおよび C D 2 0 T D B は細胞表面上に高レベルの C D 2 0 を発現する B j a b 細胞のインビトロでの殺傷に対する効力について同等であることを示しているグラフである。健康なドナーから単離された P B M C から B 細胞が除去され、それらの P B M C がインビトロ細胞殺傷アッセイにおけるエフェクター細胞として使用された。2 0 , 0 0 0 個の B 細胞および 2 0 0 , 0 0 0 個のエフェクター細胞を様々な濃度の C D 2 0 T D B または リツキシマブと共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。C D 2 0 T D B 発現を F A C S により検出した。

【図 6 4 C】リツキシマブではなく C D 2 0 T D B によって細胞表面上に比較的到低いレベルの C D 2 0 を有する N A L M - 6 細胞、S C - 1 細胞、および O C I - L Y 1 9 細胞が殺滅され得ることを示しているグラフである。健康なドナーから単離された P B M C から B 細胞が除去され、それらの P B M C がインビトロ細胞殺傷アッセイにおけるエフェクター細胞として使用された。2 0 , 0 0 0 個の B 細胞および 2 0 0 , 0 0 0 個のエフェクター細胞を様々な濃度の C D 2 0 T D B または リツキシマブと共に 2 4 時間にわたってインキュベートした。C D 2 0 T D B 発現を F A C S により検出した。

【図 6 4 D】非ブロック化 C D 2 0 抗原の F A C S によって測定された B 細胞表面発現レベルを リツキシマブ - D A N A の濃度の関数として示すグラフである。C D 2 0 / C D 3 二重遺伝子導入マウスをベヒクルまたは リツキシマブ - D A N A (1 0 m g / k g) の単回投与で処理した。処理から 5 日後に脾臓を採取した。

【図 6 5 A】C D 2 0 T D B が高レベルのリツキシマブの存在下 (A) またはデキサメタゾンの存在下 (B) でインビトロでの B 細胞殺傷に活性を有することを示しているグラフである。健康なドナーから単離された 2 0 0 , 0 0 0 個の P B M C を最初に表示されている濃度の リツキシマブ - D A N A と共に 1 時間にわたってインキュベートし、次に C D 2 0 T D B を添加し、2 4 時間にわたってインキュベートした。デキサメタゾンアッセイのため、C D 2 0 T D B を添加する前に細胞を 1 μ M のデキサメタゾンで一晩前処理した。細胞殺傷は下に記載されるように計算された。

【図 6 5 B】同上

【図 6 6】C D 2 0 T D B が リツキシマブ - D A N A により前処置されたマウスの血液 (左) および脾臓 (右) における B 細胞の除去に活性を有することを示す一組のグラフである。単剤処置では、表示されている用量で静脈内投与により h u C D 2 0 / C D 3 二重遺伝子導入マウスを一度処置した。併用処置では、最初に リツキシマブ - D A N A を用いてマウスを静脈内投与により処置し、3 0 分後に C D 2 0 T D B を静脈内注射した。血液を 7 日前、0 日目の 2 時間目 (T D B 処理から 2 時間後) 、および 7 日目に採取し、脾臓を 7 日目に採取した。B 細胞数は下に記載されるように F A C S によって測定された。

【図 6 7 A】1 m g / k g の C D 2 0 T D B の単回静脈内投与による処置前および処置から 7 日後の 3 匹のカニクイザルの血液試料における B 細胞数 (左) 、C D 4 + T 細胞数 (中央) 、および C D 8 + T 細胞数 (右) を示す一組のグラフである。1 m g / k g の C D 2 0 T D B を用いて静脈内投与により 3 匹のカニクイザルを一度処置した。血液を 7 日前 (投与の 7 日前) 、0 日目の 4 時間目 (投与のちょうど 4 時間後) 、および 7 日目に採取した。

【図 6 7 B】1 m g / k g の C D 2 0 T D B の単回静脈内投与による処置から 7 日後の 3 匹のカニクイザルの脾臓 (左) 、下顎リンパ節 (中央) 、および腸間膜リンパ節 (右)

におけるB細胞レベル、CD4 + T細胞レベル、およびCD8 + T細胞レベルを示す一組のグラフである。1 mg / kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により3匹のカニクイザルを一度処置した。血液を7日前（投与の7日前）、0日目の4時間目（投与のちょうど4時間後）、および7日目に採取した。

【図67C】1 mg / kgのCD20 TDBの単回静脈内投与による処置前の3匹のカニクイザルの脾臓（左）、下顎リンパ節（中央）、および腸間膜リンパ節（右）におけるB細胞レベル、CD4 + T細胞レベル、およびCD8 + T細胞レベルを示す一組のグラフである。1 mg / kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により3匹のカニクイザルを一度処置した。血液を7日前（投与の7日前）、0日目の4時間目（投与のちょうど4時間後）、および7日目に採取した。

【図67D】ベヒクル対照処理動物の脾臓（左）および下顎リンパ節（右）において検出された総リンパ球のパーセンテージとしてのB細胞およびCD4 + T細胞およびCD8 + T細胞の基線レベルを示す一組のグラフである。

【図68A】1 mg / kgのCD20 TDBを用いて静脈内投与により週に4回処置された4匹のカニクイザルから採取された血液試料および血清試料のCD20 TDB血清中濃度を示す一組のグラフである。

【図68B】図65および66Aにおいて記載された動物から採取された血清試料のCD20 TDB濃度を示す一組のグラフである。平均値 ± 標準偏差がプロットされた。

【図69A - 69B】図69Aは、A20 - huCD20同質遺伝子Balb / Cマウス由来のA20 - huCD20細胞上でのPD - L1発現のフローサイトメトリーによって評価された発現を示すヒストグラムである。図69Bは、第1群（ベヒクル）、第2群（0.5 mg / kgのCD20 TDB）、第3群（10 mg / kgの抗PD - L1抗体）および第4群（0.5 mg / kgのCD20 TDB + 抗PD - L1抗体）の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図70】CD8 + CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された3種類の試験FcRH5 TDBの各々の結合曲線を示しているグラフである。

【図71A - 71B】図71Aは、ドナー番号1由来のヒトPBMCから精製されたCD8 + T細胞を用いるMOLP - 2標的細胞殺傷のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。図71Bは、ドナー番号2由来のヒトPBMCから精製されたCD8 + T細胞を用いるMOLP - 2標的細胞殺傷のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。

【図72A】FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP - 2であり、CD8 + T細胞はドナー番号1から精製された。

【図72B】FACS分析によって評価されたCD8 + CD107a + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP - 2であり、CD8 + T細胞はドナー番号1から精製された。

【図72C】FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP - 2であり、CD8 + T細胞はドナー番号2から精製された。

【図72D】FACS分析によって評価されたCD8 + CD107a + T細胞のパーセンテージをFcRH5 TDB濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMOLP - 2であり、CD8 + T細胞はドナー番号2から精製された。

【図73】Her2発現SKBR3細胞（上）およびCD8 + CD3発現T細胞（下）へのインビトロ結合について試験された3種類のHER2 TDBの各々の結合曲線を示す一組のグラフである。

【図74A - 74C】図74Aは、Her2発現SKBR3細胞へのインビトロ結合についてのトラスツマブ（二価）、トラスツマブ（Fab）、およびHER2 TDB（UCHT1v9 / hu4D5）（二特異性）の結合曲線を示しているグラフである。図74Bは、CELLTITERGLO（登録商標）生物発光細胞生存度アッセイによって評

価された生存SKBR3細胞のパーセンテージをトラスツズマブ(二価)、トラスツズマブ(Fab)、およびHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)(二特異性)の濃度の関数として示すグラフである。図74Cは、溶解細胞からの乳酸脱水素酵素(LDH)放出によって評価されたトラスツズマブ(T-mab)、大腸菌内で産生されたトラスツズマブ(T-mab大腸菌)、およびHER2 TDB(UCHT1v9/hu4D5)の存在下での抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)介在性SKBR標的細胞殺傷のパーセンテージを示しているグラフである。

【図75】SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB(hu4D5-TDB、hu4D5.91A-TDB、およびhu4D5.Y100A-TDB)濃度の関数として示すグラフである。

【図76A-76B】図76Aは、一連のパネルである。上のパネルはhu4D5 Fab(トラスツズマブ)、2C4 Fab(ペルツズマブ)、および7C2が結合したHER2細胞外ドメイン(ECD)の結晶構造のレンダリングである。下のパネルは2C11、38E4v1、および40G5cが結合したCD3のリボン構造である。図76Bは、3種類の異なるHER2アーム、すなわち、hu4D5、2C4、および7C2に対するHER2-TDBの解離定数 K_D (nM)によって表される結合親和性を示している表である。右下のパネルは3種類の異なるCD3アーム、すなわち、38E4v1、40G5c、および2C11に対するHER2-TDBの解離定数 K_D (nM)によって表される結合親和性を示している表である。

【図76C】HER2発現MCF7標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2-TDB(hu4D5-TDB、2C4-TDB、および7C2-TDB)濃度の関数として示すグラフである。細胞傷害性を乳酸脱水素酵素(LDH)の放出によって測定した。

【図77】次のHER2-TDB変異体、すなわち、hu4D5-38E4v1、hu4D5-40G5c、2C4-38E4v1、2C4-40G5c、7C2-38E4v1、および7C2-40G5cを用いる処理によって達成されるSKBR3標的細胞殺傷の最大パーセンテージによって示されるように、HER2 hu4D5アームおよび2C4アームは細胞殺傷の強力なメディエーターであることを示しているグラフである。

【図78】HER2発現SKBR3細胞株(左)およびHER2発現MCF7細胞株(右)の用量依存的殺傷におけるHER2-TDB変異体の効力を標的細胞殺傷のEC50値(pM)と共に示す一連のグラフである。

【図79】高親和性CD3アーム(38E4v1)または低親和性CD3アーム(40G5c)と対になったHER2アーム(hu4D5、2C4、および7C2)を有する様々なTDBのHER2発現SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをTDB濃度(ng/mL)の関数として示す一連のグラフである。

【図80】一連のパネルである。左側のパネルはHER2発現SKBR3細胞株およびHER2発現MCF7細胞株の用量依存的殺傷におけるHER2-TDB変異体(hu4D5-38E4v1、2C4-38E4v1、7C2-38E4v1、hu4D5-40G5c、2C4-40G5c、7C2-40G5c)の効力を標的細胞殺傷のEC50値(pM)と共に示している。右側のパネルは3回の実験の所与のHER2-TDB変異体のSKBR3標的細胞でのEC50に対するMCF7標的細胞でのEC50の比率を含む表である。

【図81】一連のパネルである。上のパネルはHER2-TDB(40G5c CD3アーム)用のhu4D5 HER2アーム変異体(hu4D5v7、hu4D5v5、hu4D5v10、hu4D5v31、hu4D5.Y100A)および対応するSKBR3標的細胞殺傷のEC50(ng/mL)、HER2結合親和性(K_D 、nM)をhu4D5と比較したそれらhu4D5変異体のHER2結合親和性 K_D とSKBR3標的細胞殺傷のEC50の比率に加えて記載する表を示している。下のパネルはhu4D5 HER2-TDB変異体(hu4D5、hu4D5v7、hu4D5v5、hu4D5v10、およびhu4D5v31)のSKBR3 EC50比率とhu4D5 HER2-TDB変異体の相対的 K_D 比率との間の相関を示しているグラフである。

【図 8 2】SKBR3 標的細胞および MCF7 標的細胞殺傷のパーセンテージを次の HER2-TDB 変異体、すなわち、hu4D5-40G5c (上、左)、hu4D5v7-40G5c (上、中央)、hu4D5v5-40G5c (上、右)、hu4D5v10-40G5c (下、左)、hu4D5v31-40G5c (下、中央)、hu4D5.Y100A-40G5c (下、右) の濃度の関数として示す一連のグラフである。

【図 8 3】一連のグラフである。左側のグラフは標的細胞殺傷のパーセンテージを HER2-TDB の明示されている HER2 アームに特異的な HER2 ブロッキング二価単特異性抗体の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の関数として示している。(HER2 ブロッキング抗体: hu4D5、2C4、および 7C2 に対する二価単特異性抗体。HER2-TDB: 10ng/mL の固定濃度の hu4D5-40G5c、2C4-40G5c、および 7C2-38E4v1。) 右側のグラフは生存細胞のパーセンテージを HER2-TDB hu4D5-40G5c が存在するときと存在しないときの HER2 抗体 (hu4D5) トラスツズマブの濃度の関数として示している。

【図 8 4】一連のパネルである。上のパネルは様々な結合アッセイによって測定された HER2 アーム変異体の HER2 との反応性を HER2 クローンの hu4D5 抗体トラスツズマブとの反応性に加えて提供する表である。下のパネルは標的細胞殺傷のパーセンテージを所与のクローン (hu4D5、3H4、および 2H11) に対する HER2 二特異性 Fab の濃度 (pM) の関数として示すグラフである。EC50 値が各クローンについて pM 単位で提供されている。

【図 8 5】HER2-TDB CD3 アーム変異体 (38E4v1、38E4、SP34、40G5c、および 2C11) の親和性と反応性の情報を提供する表である。

【図 8 6】HER2 発現 CT26 標的細胞の殺傷を HER2-TDB 変異体 (hu4D5-2C11、hu4D5-SP34、7C2-2C11、および 2C4-2C11) の濃度 (ng/mL) の関数として示すグラフである。エフェクター細胞: CD3-TG 由来 T 細胞

【図 8 7 A - 8 7 B】図 8 7 A は、ベヒクルまたは HER2-TDB ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) で処置された動物において経時的に測定された ($0 \sim 5$ 日) 腫瘍体積 (mm^3) を示しているグラフである。図 8 7 B は、一連のグラフである。左上のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) 処置後 6 日目に検出された 5 細胞当たりの末梢 CD45+ 細胞のパーセンテージを示している。右上のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) 処置後 6 日目に検出された CD8+ 細胞である末梢 CD45+ 細胞のパーセンテージを示している。左下のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) 処置後 6 日目に検出された CD4+ である末梢 CD45+ 細胞のパーセンテージを示している。右下のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) 処置後 6 日目に検出された IFN+ である末梢 CD8+ 細胞のパーセンテージを示している。

【図 8 8 A - 8 8 B】図 8 8 A は、一連のグラフである。上のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB 変異体 (hu4D5-SP34 または hu4D5-2C11、 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、静脈内投与、毎週、5 週間) で処置された動物における腫瘍体積の変化率 (%) のウォーターフォール・プロットである。下のグラフは HER2-TDB 変異体 (2C4-38E4、 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、静脈内投与、毎週、5 週間) で処置された動物における腫瘍体積の変化率 (%) のウォーターフォール・プロットである。図 8 8 B は、一連のグラフである。上のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB (hu4D5-SP34) で処置された動物の基線体積のパーセントとしての腫瘍体積を時間 (日数) の関数として示している。下のグラフはベヒクルまたは HER2-TDB (hu4D5-2C11) で処置された動物の基線体積のパーセントとしての腫瘍体積を時間 (日数) の関数として示している。(HER2-TDB: $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、静脈内投与、毎週、5 週間)。

【図 8 9】FACS 分析によって評価された CD8+CD107a+ T 細胞のパーセンテージを HER2-TDB (hu4D5-TDB、hu4D5.91A-TDB、および hu4D5.Y100A-TDB) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞は SKB

R3細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

【図90A-90C】図90Aは、SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5およびSP34/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。図90Bは、SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。図90Cは、SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図91A-91B】図91Aは、CD8+CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された3種類のHER2-TDB (SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)の各々のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。図91Bは、CD8+CD69+T細胞のパーセンテージをHER2-TDB (SP34/hu4D5、38E4c/hu4D5、および40G5c/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図92A-92D】図92Aは、CD8+CD3発現T細胞へのインビトロ結合について試験された2種類のHER2 TDB (38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。図92Bは、Her2発現SKBR3細胞へのインビトロ結合について試験された2種類のHER2 TDB (38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)のFACS分析によって評価された結合曲線を示しているグラフである。図92Cは、FACS分析によって評価されたSKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒトCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。図92Dは、CD8+CD69+T細胞のパーセンテージをHER2-TDB (38E4c/hu4D5および38E4/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。

【図93A-93F】図93Aは、FACS分析によって評価されたCD8+CD69+グランザイムB+T細胞のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。図93Bは、パーフォリンとグランザイムAおよびBについてELISAによって検出されたHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)T細胞介在性標的細胞脱顆粒およびLDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージを示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は30：1であった。図93Cは、CASPASE-3とCASPASE-7の活性、細胞死検出ELISA^{PluS}アッセイにおけるアポトーシス、およびLDH放出によって測定されたHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)T細胞介在性標的細胞アポトーシスを示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は10：1であった。図93Dは、3T3形質移入細胞におけるHer2の発現を示しているウエスタンプロットの画像(上)、およびLDH放出によって測定された活性化T細胞による標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示しているグラフ(下)である。標的細胞は3T3-ベクターおよび3T3-HER2であり、エフェクター細胞はPBM Cであり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は10：1であった。図93Eは、LDH放出によって評価されたトラスツズマブFab (T-Fab)または可溶性HER2細胞外ドメイン(ECD)が存在するときのBT474標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5)濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はCD8+T細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比

率は5 : 1であった。図93Fは、PBMCEフェクター細胞集団からのCD3 + 細胞の除去後のSKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は20 : 1であった。

【図94A - 94B】図94Aは、FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞 (左) およびCD8 + CD107a + T細胞 (中央) のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示し、SKBR3標的細胞殺傷のパーセンテージ (右) をHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示す一連のグラフである。標的細胞はSKBR3細胞であり、エフェクター細胞はCD8 + T細胞であり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は3 : 1であった。図94Bは、FACS分析によって評価されたBT474標的細胞殺傷のパーセンテージ (左) をHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示し、CD8 + CD69 + グランザイムB + T細胞のパーセンテージ (右) をHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示す一連のグラフである。標的細胞はBT474細胞であり、エフェクター細胞はCD8 + T細胞であり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は表示されている通りであった。

【図95A - 95C】図95Aは、SKBR3標的細胞および / またはHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) が存在するときのCD8 + T細胞におけるCFSEの発現を示す一連のヒストグラムである。図95Bは、FACS分析によって評価されたCD8 + 細胞数の倍率変化をSKBR3標的細胞およびHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) とのインキュベーション後の時間の関数として示すグラフである。図95Cは、FACS分析によって評価されたCD8 + 細胞数の倍率変化をSKBR3標的細胞、HER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5)、および20 ng / ml IL-2とのインキュベーション後の時間の関数として示す一連のグラフである。

【図96A - 96E】図96Aは、一群のヒト腫瘍細胞株におけるHer2の発現レベルを示すウエスタンブロットの画像である。図96Bは、LDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はBJAB、MDA435、MDA231、MCF7、MDA453、SKBR3、およびBT474であり、エフェクター細胞はPBMCEであり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は25 : 1であった。図96Cは、FACS分析によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はMCF7およびSKBR3であり、エフェクター細胞はPBMCEであり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は20 : 1であった。図96Dは、FACS分析によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はBJABおよびSKBR3であり、エフェクター細胞はPBMCEであり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は20 : 1であった。図96Eは、一群の標的細胞とそれぞれのHER2コピー数、HER2 TDBのEC50およびその濃度でのHER2占有率のパーセンテージを示す表である。標的細胞はMDA435、MDA231、MCF7、MDA453、BT474、およびSKBR3である。

【図97A - 97C】図97Aは、LDH放出によって評価された標的細胞殺傷のパーセンテージをHER2 TDB (UCHT1v9 / hu4D5) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞はSKBR3、HCC1569、KPL4、HCC202、JIMT1、およびCALU3であり、エフェクター細胞はPBMCEであり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は10 : 1であった。図97Bは、CELLTITERGLO (登録商標) 生物発光細胞生存度アッセイによって評価された生存標的細胞のパーセンテージをトラスツズマブエムタンシン (T-DM1) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞は親BT474-M1およびT-DM1耐性BT474-M1であり、エフェクター細胞はCD8 + T細胞であり、エフェクター細胞 : 標的細胞の比率は3 : 1であった。図97Cは、FACS分析によって評価された生存標的細胞のパーセンテージをHER2 TDB

(U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5) 濃度の関数として示すグラフである。標的細胞は親 B T 4 7 4 - M 1 および T - D M 1 耐性 B T 4 7 4 - M 1 であり、エフェクター細胞は C D 8 + T 細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は 3 : 1 であった。

【図 9 8】 E L I S A によって評価されスプラッグ・ドリーラットにおける H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5) の薬物動態学 (P K) を示すグラフおよび表である。

【図 9 9 A - 9 9 G】 図 9 9 A は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 2 群 (P B M C (1) + 0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 3 群 (P B M C (1) + 0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5))、第 4 群 (P B M C (2) + 0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 5 群 (P B M C (2) + 0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。図 9 9 B は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1)) の経時的腫瘍体積変化率 (%) を示しているグラフである。図 9 9 C は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1)) の経時的腫瘍体積相対的变化率 (%) を示すヒストグラムである。図 9 9 D は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。応答者は処理の開始時に 1000 mm^3 を超える腫瘍を内包していた。図 9 9 E は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g の C D 3 アーム対照 H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / S P 3 4))、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1)) の経時的腫瘍体積変化率 (%) を示しているグラフである。図 9 9 F は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / S P 3 4)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。図 9 9 G は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1))、第 3 群 (0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1))、および第 4 群 (1 5 m g / k g の T - D M 1) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 0 A - 1 0 0 B】 図 1 0 0 A は、第 1 群 (非処理)、第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。図 1 0 0 B は、第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、第 2 群 (P B M C (3) + 0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 3 群 (P B M C (3) + 0 . 5 m g / k g の対照 T D B (2 C 1 1)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 1 A - 1 0 1 B】 図 1 0 1 A は、ヒト C D 3 へのインビトロ結合について試験された C D 3 - U C H T 1 抗体の F A C S 分析によって評価されたヒト T 細胞、C D 3 T G T 細胞、および B A L B / c T 細胞に対する結合親和性を示しているグラフである。図 1 0 1 B は、マウス C D 3 へのインビトロ結合について試験された C D 3 - 2 C 1 1 抗体の F A C S 分析によって評価された C D 3 T G T 細胞および B A L B / c T 細胞に対する結合親和性を示しているグラフである。

【図 1 0 2 A - 1 0 2 B】 図 1 0 2 A は、F A C S 分析によって評価された C T 2 6 - H E R 2 標的細胞殺傷のパーセンテージを H E R 2 T D B (U C H T 1 v 9 / h u 4 D 5) 濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒト末梢血液単離 T 細胞、h u C D 3 遺伝子導入脾臓 T 細胞、および B A L B / c 脾臓 T 細胞であった。図 1 0 2 B は、F A C S 分析によって評価された C T 2 6 - H E R 2 標的細胞殺傷のパーセンテージを H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / 2 C 1 1) 濃度の関数として示すグラフである。エフェクター細胞はヒト末梢血液単離 T 細胞、h u C D 3 遺伝子導入脾臓 T 細胞、および B A L B / c 脾臓 T 細胞であった。

【図 1 0 3】 第 1 群 (0 . 5 m g / k g のベヒクル)、および第 2 群 (0 . 5 m g / k g の H E R 2 T D B (h u 4 D 5 / S P 3 4)) の経時的相対腫瘍体積を示しているグラフである。

【図 1 0 4】 C D 8 + C D 3 発現 T 細胞へのインビトロ結合について試験された 3 種類の

LYPD1 TDBの各々の結合曲線を示しているグラフである。

【図105】OVCA R3 . Luc 標的細胞殺傷のパーセンテージをLYPD1 TDB濃度の関数として示すグラフである。

【図106】FACS分析によって評価されたCD8 + CD69 + T細胞（左）およびCD8 + CD25 + T細胞（右）のパーセンテージをLYPD1 TDB濃度の関数として示す一組のグラフである。標的細胞はOVCA R3 . Luc細胞であり、エフェクター細胞：標的細胞の比率は3：1であった。

【図107】抗RET抗体41205 . v6の軽鎖可変ドメイン（上）と重鎖可変ドメイン（下）のアミノ酸配列を示す図である。

【図108A - 108B】図108Aは、第1群（ベヒクル、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）、第2群（CD20 TDB（2H7 - mu2C11）、0.5 mg / kg、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）、第3群（抗PD1（mu8F11 DANA）、10 mg / kg、週三回を3週間、腹腔内投与、n = 9）、および第4群（抗PD1（mu8F11 DANA）、10 mg / kg、週三回を3週間、腹腔内投与 + CD20 TDB（2H7 - mu2C11）、0.5 mg / kg、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）の腫瘍体積（mm³）を時間（日数）の関数として示すグラフである。図108Bは、第1群（ベヒクル、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）、第2群（CD20 TDB（2H7 - mu2C11）、0.5 mg / kg、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）、第3群（抗PD1（mu8F11 DANA）、10 mg / kg、週三回を3週間、腹腔内投与、n = 9）、および第4群（抗PD1（mu8F11 DANA）、10 mg / kg、週三回を3週間、腹腔内投与 + CD20 TDB（2H7 - mu2C11）、0.5 mg / kg、週一回を3週間、静脈内投与、n = 9）の腫瘍体積（mm³）を時間（日数）の関数として示すグラフである。太い実線は明示されている群の近似腫瘍体積を表す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 K 39/395	D
	A 6 1 K 39/395	N
	A 6 1 K 38/22	

(31)優先権主張番号 62/053,582

(32)優先日 平成26年9月22日(2014.9.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/949,950

(32)優先日 平成26年3月7日(2014.3.7)

(33)優先権主張国 米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . U N I X

(72)発明者 エブンス, アレン ジェイ., ジュニア.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, アロヨ アベニュー 1932

(72)発明者 ユンツィラ, テーム ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ

ィーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 ケリー, ロバート エフ.

- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1
 (72)発明者 マチュー, メアリー エー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1
 (72)発明者 スン, リーピン エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA05
 4B065 AA92X AA92Y AB01 AC14 BA01 CA25 CA44
 4C084 AA19 BA44 DB21 MA02 MA52 MA56 MA58 MA59 MA63 MA66
 NA05 ZA011 ZA021 ZA331 ZA361 ZA391 ZA531 ZA681 ZA811 ZA891
 ZA941 ZA961 ZB071 ZB081 ZB091 ZB151 ZB261 ZB271 ZC351 ZC412
 ZC751
 4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 BB42 CC23 EE01 EE03 GG01 GG02
 GG03 GG04 GG06 GG08 GG10
 4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 CA40 DA76 EA20 EA22 EA28
 FA74

【外国語明細書】

2018082698000001.pdf