

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【公表番号】特表2018-508188(P2018-508188A)

【公表日】平成30年3月29日(2018.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-012

【出願番号】特願2017-536356(P2017-536356)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 49/16 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A  
 C 0 7 K 16/46  
 C 0 7 K 16/28  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 49/16  
 G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月4日(2019.1.4)

【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】

(i) ヒトCD3 (イプシロン) と結合する第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、該第1の抗原結合領域が、(a) それぞれSEQ ID NO: 1、2、および3に示される配列を有する重鎖可変(VH)領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO: 4に示される配列、配列GTN、およびSEQ ID NO: 5に示される配列を有する軽鎖可変(VL)領域CDR1、CDR2、およびCDR3、または(b) それぞれSEQ ID NO: 55、56および57に示さ

れる配列を有する重鎖可変 (VH) 領域 CDR1、CDR2、および CDR3、ならびに、それぞれ SEQ ID NO : 58 に示される配列、配列 DTS、および SEQ ID NO : 59 に示される配列を有する軽鎖可変 (VL) 領域 CDR1、CDR2、および CDR3 を含む、該第1の結合アーム、ならびに

(ii) ヒト CD20 と結合する第2の抗原結合領域を含む第2の結合アーム、を含む、二重特異性抗体。

【請求項 2】

(i) 前記第1の結合アームが、第1の重鎖可変配列 (VH) および第1の重鎖定常配列 (CH) を含む第1の重鎖、ならびに第1の軽鎖可変配列 (VL) および第1の軽鎖定常配列 (CL) を含む第1の軽鎖を含み、かつ (ii) 前記第2の結合アームが、第2の重鎖可変配列 (VH) および第2の重鎖定常配列 (CH) を含む第2の重鎖、ならびに第2の軽鎖可変配列 (VL) および第2の軽鎖定常配列 (CL) を含む第2の軽鎖を含み、前記第1の抗原結合領域が該第1の重鎖可変配列 (VH) および該第1の軽鎖可変配列 (VL) を含み、前記第2の抗原結合領域が該第2の重鎖可変配列 (VH) および該第2の軽鎖可変配列 (VL) を含み、かつ該可変配列が、それぞれ CDR1、CDR2、および CDR3 である3つの CDR 配列、ならびに、それぞれ FR1、FR2、FR3、および FR4 である4つのフレームワーク配列をそれぞれ含む、請求項1に記載の二重特異性抗体。

【請求項 3】

- 前記第1の抗原結合領域の VH 配列が、
- a) SEQ ID NO : 6 に示される VH 配列 ;
  - b) SEQ ID NO : 7 に示される VH 配列 ;
  - c) SEQ ID NO : 8 に示される VH 配列 ;
  - d) SEQ ID NO : 9 に示される VH 配列 ; および
  - e) SEQ ID NO : 17 に示される VH 配列 ;

からなる群より選択される VH 配列に示されるか、該 VH 配列に示されるアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、請求項1または2に記載の二重特異性抗体。

【請求項 4】

- 前記第1の抗原結合領域の VL 配列が、
- a) SEQ ID NO : 10 に示される VL 配列 ;
  - b) SEQ ID NO : 11 に示される VL 配列 ;
  - c) SEQ ID NO : 12 に示される VL 配列 ; および
  - d) SEQ ID NO : 18 に示される VL 配列 ;

からなる群より選択される VL 配列に示されるか、該 VL 配列に示されるアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するか、請求項1~3のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 5】

前記第1の抗原結合領域の VH 配列および VL 配列の各々の FR1、FR2、FR3、および FR4 フレームワーク配列が、前記 VH 配列および VL 配列の各々の FR1、FR2、FR3、および FR4 フレームワーク配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有し、かつ CDR 配列が突然変異していない、請求項2~4のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項 6】

- 前記第1の抗原結合領域の VH 配列および VL 配列が、
- a) SEQ ID NO : 6 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 10 に示される VL 配列 ;
  - b) SEQ ID NO : 8 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 10 に示される VL 配列 ;
  - c) SEQ ID NO : 9 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 10 に示される VL 配列 ;
  - d) SEQ ID NO : 6 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 11 に示される VL 配列 ;
  - e) SEQ ID NO : 6 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 12 に示される VL 配列 ;
  - f) SEQ ID NO : 7 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 10 に示される VL 配列 ;
  - g) SEQ ID NO : 7 に示される VH 配列 および SEQ ID NO : 11 に示される VL 配列 ;

h) SEQ ID NO : 7に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ;  
i) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;  
j) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ;  
k) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;  
l) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ; ならびに  
m) SEQ ID NO : 17に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 18に示されるVL配列 ;  
からなる群より選択される、請求項1~5のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項7】

前記第2の抗原結合領域が、位置170のアミノ酸残基アラニンも位置172のアミノ酸残基プロリンも含まずかつ必要としないヒトCD20上のエピトープと結合する抗体に由来する、請求項1~6のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項8】

前記第2の抗原結合領域が、位置163のアミノ酸残基アスパラギンおよび位置166のアミノ酸残基アスパラギンをさらに含むかまたは必要とするヒトCD20上のエピトープと結合する抗体に由来する、請求項7に記載の二重特異性抗体。

【請求項9】

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

(i) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

(ii) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

(iii) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

(iv) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

(v) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

(vi) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

(vii) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

(viii) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

(ix) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

(x) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

(xi) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、または



(xii) SEQ ID NO : 47に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVH配列、およびSEQ ID NO : 41に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVL配列、を含む、請求項1~9のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項11】

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

- (i) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、
- (ii) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、
- (iii) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、
- (iv) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、
- (v) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、
- (vi) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、
- (vii) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、
- (viii) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、
- (ix) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、
- (x) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、
- (xi) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、または
- (xii) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、

を含む、請求項1~10のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項12】

(a) 前記第1の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID NO : 1、2、および3に示される配列を有する重鎖可変(VH)領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO : 4に示される配列、配列GTN、およびSEQ ID NO : 5に示される配列を有する軽鎖可変(VL)領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつ(b) ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域を含む、請求項1~11のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項13】

(a) 前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列を含み、かつ(b) 前記第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 27に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 28に示されるVL配列を含む、請求項1~12のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項14】

前記第1の抗原結合領域がIgG1-huCD3-H1L1-FEALに由来する半分子抗体であり、かつ前記第2の抗原結合領域がIgG1-7D8-FEARに由来する半分子抗体であるか、または前記第1の結合アームがIgG1-huCD3-H1L1-FEALに由来する半分子抗体であり、かつ前記第2の結合アームがIgG1-7D8-FEALに由来する半分子抗体である、請求項1~13のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項15】

番号付けにEUインデックスを使用した場合、(i) ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置におけるアミノ酸が前記第1の重鎖においてLであり、ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置におけるアミノ酸が前記第2の重鎖においてRであるか、または(ii) ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置におけるアミノ酸が前記第1の重鎖においてRであり、ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置におけるアミノ酸が前記第2の重鎖においてLである、請求項1~14のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項16】

前記二重特異性抗体が第1の定常重鎖(HC)および第1の定常軽鎖(LC)を含み、第1の重鎖および第2の重鎖の両方において、番号付けにEUインデックスを使用した場合、SEQ 1

D NO : 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置がそれぞれF、E、およびAである、請求項1～15のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項17】

前記二重特異性抗体が第1および第2の定常重鎖(HC)ならびに第1および第2の定常軽鎖(LC)を含み、該第1の定常重鎖および該第2の定常重鎖の両方において、SEQ ID NO : 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置がそれぞれF、E、およびAであり、かつ該第1の定常重鎖においてSEQ ID NO : 15であるヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置がLであり、かつ該第2の定常重鎖においてSEQ ID NO : 15であるヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置がRである、請求項1～16のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか一項において定義された二重特異性抗体をコードする核酸構築物。

【請求項19】

請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、組成物。

【請求項20】

請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項21】

医薬として使用するための、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体、請求項19に記載の組成物、または請求項20に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

疾患の治療において使用するための、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体、請求項19に記載の組成物、または請求項20に記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記疾患が癌である、請求項22に記載の二重特異性抗体、組成物、または薬学的組成物。

【請求項24】

前記癌がB細胞悪性腫瘍、例えばNHLまたはB細胞白血病である、請求項23に記載の二重特異性抗体、組成物、または薬学的組成物。

【請求項25】

1つまたは複数のさらなる治療剤、例えば化学療法剤と組み合わせて使用される、請求項21～24のいずれか一項に記載の二重特異性抗体、組成物、または薬学的組成物。

【請求項26】

医薬の製造のための、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体の使用。

【請求項27】

癌の治療用の医薬の製造のための、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体の使用。

【請求項28】

前記癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項27に記載の使用。

【請求項29】

前記癌がNHLまたはB細胞白血病である、請求項28に記載の使用。

【請求項30】

前記医薬が、1つまたは複数のさらなる治療剤、例えば化学療法剤と組み合わせて使用される、請求項26～29のいずれか一項に記載の使用。

【請求項31】

以下の工程を含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を作製するための方法：

a)

(i) 請求項1～6のいずれか一項において定義された第1の結合アームの重鎖配列をコー

ドする核酸配列；および

(ii) 請求項1～6のいずれか一項において定義された第1の結合アームの軽鎖配列をコードする核酸配列

を含む発現ベクターを含む宿主細胞を培養して、培養培地から該抗体を精製する工程；  
b)

(iii) 請求項7～11のいずれか一項において定義された第2の結合アームの重鎖配列をコードする核酸配列；および

(iv) 請求項7～11のいずれか一項において定義された第2の結合アームの軽鎖配列をコードする核酸配列

を含む発現ベクターを含む宿主細胞を培養して、培養培地から該抗体を精製する工程；

c) ヒンジ領域内のシステインがジスルフィド結合の異性化を起こすことを可能にするのに十分な還元条件下で、第1の抗体を第2の抗体と共にインキュベートする工程；および

d) 該二重特異性抗体を得る工程。

【請求項32】

請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体を含む、診断用組成物。

【請求項33】

請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体が投与されると、血液試料、リンパ節試料、または骨髄試料などの患者に由来する試料において、CD3発現細胞とCD20発現細胞との間の架橋が起こるか否かを検出するための方法であって、

(i) 該二重特異性抗体およびCD3発現細胞およびCD20発現細胞の間の複合体の形成を可能にする条件下で、該試料を、請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体と接触させる工程；ならびに

(ii) 複合体が形成されたか否かを分析する工程；

を含む、前記方法。

【請求項34】

血液試料、リンパ節試料、または骨髄試料などの患者に由来する試料における、CD3発現細胞とCD20発現細胞との間の架橋を検出するためのキットであって、

i) 請求項1～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体；および

ii) 該キットの使用説明書；

を含む、前記キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

[本発明1001]

(i) ヒトCD3（イプシロン）と結合する第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、該第1の抗原結合領域が、(a) それぞれSEQ ID NO：1、2、および3に示される配列を有する重鎖可変（VH）領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO：4に示される配列、配列GTN、およびSEQ ID NO：5に示される配列を有する軽鎖可変（VL）領域CDR1、CDR2、およびCDR3、または (b) それぞれSEQ ID NO：55、56および57に示される配列を有する重鎖可変（VH）領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO：58に示される配列、配列DTS、およびSEQ ID NO：59に示される配列を有する軽鎖可変（VL）領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含む、該第1の結合アーム、ならびに

(ii) ヒトCD20と結合する第2の抗原結合領域を含む第2の結合アーム、を含む、二重特異性抗体。

[本発明1002]

ヒトCD3（イプシロン）と結合する第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、該第1の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID NO：1、2、および3に示される配列を有す

る重鎖可変（VH）領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO：4に示される配列、配列GTN、およびSEQ ID NO：5に示される配列を有する軽鎖可変（VL）領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含む、該第1の結合アームを含む、本発明1001の二重特異性抗体。

[本発明1003]

前記第1の抗原結合領域が第1の重鎖可変配列（VH）および第1の軽鎖可変配列（VL）を含み、前記第2の抗原結合領域が第2の重鎖可変配列（VH）および第2の軽鎖可変配列（VL）を含み、かつ該可変配列が、それぞれCDR1、CDR2、およびCDR3である3つのCDR配列、ならびに、それぞれFR1、FR2、FR3、およびFR4である4つのフレームワーク配列をそれぞれ含む、本発明1001または1002の二重特異性抗体。

[本発明1004]

（i）前記第1の結合アームが、第1の重鎖可変配列（VH）および第1の重鎖定常配列（CH）を含む第1の重鎖、ならびに第1の軽鎖可変配列（VL）および第1の軽鎖定常配列（CL）を含む第1の軽鎖を含み、かつ（ii）前記第2の結合アームが、第2の重鎖可変配列（VH）および第2の重鎖定常配列（CH）を含む第2の重鎖、ならびに第2の軽鎖可変配列（VL）および第2の軽鎖定常配列（CL）を含む第2の軽鎖を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1005]

前記第1の抗原結合領域のVH配列が、  
a) SEQ ID NO：6に示されるVH配列；  
b) SEQ ID NO：7に示されるVH配列；  
c) SEQ ID NO：8に示されるVH配列；  
d) SEQ ID NO：9に示されるVH配列；および  
e) SEQ ID NO：17に示されるVH配列；

からなる群より選択されるVH配列に示されるアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1006]

前記第1の抗原結合領域のVL配列が、  
a) SEQ ID NO：10に示されるVL配列；  
b) SEQ ID NO：11に示されるVL配列；  
c) SEQ ID NO：12に示されるVL配列；および  
d) SEQ ID NO：18に示されるVL配列；

からなる群より選択されるVL配列に示されるアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1007]

前記第1の抗原結合領域のVH配列のフレームワーク配列が、  
a) SEQ ID NO：6に示されるVH配列；  
b) SEQ ID NO：7に示されるVH配列；  
c) SEQ ID NO：8に示されるVH配列；  
d) SEQ ID NO：9に示されるVH配列；および  
e) SEQ ID NO：17に示されるVH配列；

からなる群より選択されるVH配列に示されるフレームワークアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1008]

前記第1の抗原結合領域のVL配列のフレームワーク配列が、  
a) SEQ ID NO：10に示されるVL配列；  
b) SEQ ID NO：11に示されるVL配列；  
c) SEQ ID NO：12に示されるVL配列；および

d) SEQ ID NO : 18に示されるVL配列 ;

からなる群より選択されるVL配列に示されるフレームワークアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1009]

前記VH配列およびVL配列のCDR配列が、突然変異してはいないが、表1に示されている通りである、本発明1005~1008のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1010]

前記VH配列およびVL配列が、フレームワーク配列においてのみ差異がある、本発明1005~1007のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1011]

前記第1の抗原結合領域のVH配列およびVL配列の各々のFR1、FR2、FR3、およびFR4フレームワーク配列が、前記VH配列およびVL配列の各々のFR1、FR2、FR3、およびFR4フレームワーク配列に対して、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有し、かつCDR配列が突然変異していない、本発明1005~1008のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1012]

前記第1の抗原結合領域のVH配列が、

- a) SEQ ID NO : 6に示されるVH配列 ;
- b) SEQ ID NO : 7に示されるVH配列 ;
- c) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列 ;
- d) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列 ;
- e) SEQ ID NO : 17に示されるVH配列 ;

からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1013]

前記第1の抗原結合領域のVL配列が、

- a) SEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;
- b) SEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;
- c) SEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ; および
- d) SEQ ID NO : 18に示されるVL配列 ;

からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1014]

前記第1の抗原結合領域のVH配列およびVL配列が、

- a) SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;
- b) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;
- c) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;
- d) SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;
- e) SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ;
- f) SEQ ID NO : 7に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;
- g) SEQ ID NO : 7に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;
- h) SEQ ID NO : 7に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ;
- i) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;
- j) SEQ ID NO : 8に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ;
- k) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 11に示されるVL配列 ;
- l) SEQ ID NO : 9に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 12に示されるVL配列 ; ならびに
- m) SEQ ID NO : 17に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 18に示されるVL配列 ;

からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1015]

前記第1の抗原結合領域が、

- a) SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列 ;

b) SEQ ID NO : 17に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 18に示されるVL配列 ;  
からなる群より選択されるVH配列およびVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1016]

前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVH配列、およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1017]

前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するVH配列、およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1018]

前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列に対して少なくとも97%の配列同一性を有するVH配列、およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列に対して少なくとも97%の配列同一性を有するVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1019]

前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1020]

前記第1の結合アームがマウス抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1021]

前記第1の結合アームがヒト化抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1022]

前記第1の結合アームが完全長抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1023]

前記第1の結合アームが、完全長IgG1、(ラムダ)抗体またはIgG1、(カッパ)抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1024]

前記第2の抗原結合領域が、位置170のアミノ酸残基アラニンも位置172のアミノ酸残基プロリンも含まずかつ必要としないヒトCD20上のエピトープと結合する抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1025]

前記第2の抗原結合領域が、位置163のアミノ酸残基アスパラギンおよび位置166のアミノ酸残基アスパラギンをさらに含むかまたは必要とするヒトCD20上のエピトープと結合する抗体に由来する、本発明1021の二重特異性抗体。

[本発明1026]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

( i ) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、

( ii ) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、

( iii ) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、または

( iv ) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、

を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1027]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

( i ) SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、VL CDR2領域DAS、SEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

( ii ) SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、VL CDR2領域DAS、SEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

( iii ) SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、VL CDR2領域DAS、SEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1028]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

( i ) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

( ii ) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

( iii ) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

( iv ) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

( v ) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

( vi ) SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

( vii ) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

( viii ) SEQ ID NO : 38であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 39であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

( ix ) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、

( x ) SEQ ID NO : 42であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 43であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 44であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 52であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 53であるVL CDR3領域、

( xi ) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域、または

( xii ) SEQ ID NO : 49であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 50であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 51であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 45であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 46であるVL CDR3領域、

を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1029]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35である



びSEQ ID NO : 41に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または少なくとも99%のアミノ酸配列同一性を有するVL配列、を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1031]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、

( i ) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、

( ii ) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、

( iii ) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、

( iv ) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、

( v ) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、

( vi ) SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、

( vii ) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、

( viii ) SEQ ID NO : 37であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、

( ix ) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、

( x ) SEQ ID NO : 40であるVH配列およびSEQ ID NO : 48であるVL配列、

( xi ) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列、または

( xii ) SEQ ID NO : 47であるVH配列およびSEQ ID NO : 41であるVL配列、

を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1032]

ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 27であるVH配列およびSEQ ID NO : 28であるVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1033]

前記第2の結合アームがヒト抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1034]

前記第2の結合アームが完全長抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1035]

前記第2の結合アームが、完全長IgG1、（カッパ）抗体に由来する、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1036]

( a ) 前記第1の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID NO : 1、2、および3に示される配列を有する重鎖可変（VH）領域CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに、それぞれSEQ ID NO : 4に示される配列、配列GTN、およびSEQ ID NO : 5に示される配列を有する軽鎖可変（VL）領域CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつ（ b ）ヒトCD20と結合する前記第2の抗原結合領域が、それぞれSEQ ID NO : 32であるVH CDR1領域、SEQ ID NO : 33であるVH CDR2領域、SEQ ID NO : 34であるVH CDR3領域、SEQ ID NO : 35であるVL CDR1領域、DASであるVL CDR2領域、およびSEQ ID NO : 36であるVL CDR3領域を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1037]

( a ) 前記第1の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 6に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 10に示されるVL配列を含み、かつ（ b ）前記第2の抗原結合領域が、SEQ ID NO : 27に示されるVH配列およびSEQ ID NO : 28に示されるVL配列を含む、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1038]

前記第1の抗原結合領域がIgG1-huCD3-H1L1-FEALに由来する半分子抗体であり、かつ前記第2の抗原結合領域がIgG1-7D8-FEARに由来する半分子抗体である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1039]

前記第1の結合アームがIgG1-huCD3-H1L1-FEARに由来する半分子抗体であり、かつ前記

第2の結合アームがIgG1-7D8-FEALに由来する半分子抗体である、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1040]

前記第1および第2の重鎖のそれぞれが少なくともヒンジ領域、CH2領域、およびCH3領域を含み、該第1の重鎖においてヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸のうちの少なくとも1つが置換されており、かつ該第2の重鎖においてヒトIgG1重鎖におけるT366、L368、K370、D399、F405、Y407、およびK409からなる群より選択される位置に対応する位置におけるアミノ酸のうちの少なくとも1つが置換されており、かつ該第1および該第2の重鎖が同じ位置においては置換されていない、本発明1001～1037のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1041]

(i) ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置におけるアミノ酸が前記第1の重鎖においてLであり、ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置におけるアミノ酸が前記第2の重鎖においてRであるか、または(ii) ヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置におけるアミノ酸が前記第1の重鎖においてRであり、ヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置におけるアミノ酸が前記第2の重鎖においてLである、本発明1040の二重特異性抗体。

[本発明1042]

前記二重特異性抗体が第1の定常重鎖(HC)および第1の定常軽鎖(LC)を含み、第1の重鎖および第2の重鎖の両方において、SEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置がそれぞれF、E、およびAである、本発明1001～1041のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1043]

前記二重特異性抗体が第1および第2の定常重鎖(HC)ならびに第1および第2の定常軽鎖(LC)を含み、該第1の重鎖および該第2の重鎖の両方において、SEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置がそれぞれFおよびEである、本発明1001～1041のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1044]

前記第1の結合アームがIgG1-huCD3-H1L1-FEALに由来する半分子抗体であり、かつ前記第2の結合アームがIgG1-7D8-FEARに由来する半分子抗体である、本発明1001～1043のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1045]

前記第1の結合アームがIgG1-huCD3-H1L1-FEARに由来する半分子抗体であり、かつ前記第2の結合アームがIgG1-7D8-FEALに由来する半分子抗体である、本発明1001～1043のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1046]

前記二重特異性抗体が第1および第2の定常重鎖(HC)ならびに第1および第2の定常軽鎖(LC)を含み、該第1の定常重鎖および該第2の定常重鎖の両方において、SEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234、L235、およびD265に対応する位置がそれぞれF、E、およびAであり、かつ該第1の定常重鎖においてSEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置がLであり、かつ該第2の定常重鎖においてSEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置がRである、本発明1001～1045のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1047]

前記二重特異性抗体が定常重鎖(HC)および定常軽鎖(LC)を含み、第1の重鎖および第2の重鎖の両方において、SEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖における位置L234およびL235に対応する位置がそれぞれFおよびEであり、かつ該第1の重鎖においてSEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖におけるF405に対応する位置がLであり、かつ該第2の重鎖においてSEQ ID NO: 15であるヒトIgG1重鎖におけるK409に対応する位置がRである、本発明1001～1045のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1048]

前記抗体が、該抗体に対するC1qの結合が野生型抗体と比較して少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、または100%低下するように改変されているFc領域を含み、C1qの結合がELISAにより測定される、前記本発明のいずれかの二重特異性抗体。

[本発明1049]

本発明1001~1048の1つまたは複数のアミノ酸配列をコードする核酸構築物。

[本発明1050]

本発明1001~1048のいずれかにおいて定義された二重特異性抗体をコードする核酸構築物。

[本発明1051]

(i) 本発明1001~1023のいずれかにおいて定義された第1の結合アームの重鎖配列をコードする核酸配列；

(ii) 本発明1001~1023のいずれかにおいて定義された第1の結合アームの軽鎖配列をコードする核酸配列；

(iii) 本発明1024~1032のいずれかにおいて定義された第2の第1の結合アームの重鎖配列をコードする核酸配列；

(iv) 本発明1024~1032のいずれかにおいて定義された第2の第1の結合アームの軽鎖配列をコードする核酸配列；

(v) (i) に示された核酸および(ii) に示された核酸；

(vi) (iii) に示された核酸および(iv) に示された核酸；

(vii) (i)、(ii)、(iii)、および(iv) に示された核酸；を含む、発現ベクター。

[本発明1052]

本発明1051の発現ベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1053]

組換え真核宿主細胞、組換え原核宿主細胞、または組換え微生物宿主細胞である、本発明1052の宿主細胞。

[本発明1054]

本発明1001~1048のいずれかの二重特異性抗体を含む、組成物。

[本発明1055]

本発明1001~1048のいずれかの二重特異性抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1056]

医薬として使用するための、本発明1001~1048のいずれかの二重特異性抗体、本発明1054の組成物、または本発明1055の薬学的組成物。

[本発明1057]

疾患の治療において使用するための、本発明1001~1048のいずれかの二重特異性抗体、本発明1054の組成物、または本発明1055の薬学的組成物。

[本発明1058]

前記使用が癌を治療するためのものである、本発明1057の使用のための二重特異性抗体。

[本発明1059]

前記使用がB細胞悪性腫瘍を治療するためのものである、本発明1058の使用のための二重特異性抗体。

[本発明1060]

前記使用がNHLまたはB細胞白血病を治療するためのものである、本発明1058または1059の使用のための二重特異性抗体。

[本発明1061]

本発明1001~1048のいずれかの二重特異性抗体、本発明1054の組成物、または本発明10

55の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、疾患の治療方法。

[本発明1062]

医薬の製造のための、本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体の使用。

[本発明1063]

癌の治療用の医薬の製造のための、本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体の使用。

[本発明1064]

前記使用がB細胞悪性腫瘍を治療するためのものである、本発明1063の使用。

[本発明1065]

前記使用がNHLまたはB細胞白血病を治療するためのものである、本発明1063または1064の使用。

[本発明1066]

前記方法または本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体の使用が、1つまたは複数のさらなる治療剤、例えば化学療法剤と組み合わせて使用される、本発明1056～1065のいずれかの方法または使用。

[本発明1067]

以下の工程を含む、本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体を作製するための方法：

a) 本発明1051(v)の発現ベクターを含む宿主細胞を培養して、培養培地から該抗体を精製する工程；

b) 本発明1051(vi)の発現ベクターを含む宿主細胞を培養して、培養培地から該抗体を精製する工程；

c) ヒンジ領域内のシステインがジスルフィド結合の異性化を起こすことを可能にするのに十分な還元条件下で、第1の抗体を第2の抗体と共にインキュベートする工程；および

d) 該二重特異性抗体を得る工程。

[本発明1068]

本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体を含む、診断用組成物。

[本発明1069]

本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体が投与されると、血液試料、リンパ節試料、または骨髓試料などの患者に由来する試料において、CD3発現細胞とCD20発現細胞との間の架橋が起こるか否かを検出するための方法であって、

(i) 該二重特異性抗体およびCD3発現細胞およびCD20発現細胞の間の複合体の形成を可能にする条件下で、該試料を、本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体と接触させる工程；ならびに

(ii) 複合体が形成されたか否かを分析する工程；  
を含む、前記方法。

[本発明1070]

血液試料、リンパ節試料、または骨髓試料などの患者に由来する試料における、CD3発現細胞とCD20発現細胞との間の架橋を検出するためのキットであって、

i) 本発明1001～1048のいずれかの二重特異性抗体；および

ii) 該キットの使用説明書；

を含む、前記キット。

[本発明1071]

本発明1001～1023のいずれかにおいて定義された第1の抗原結合領域と結合するか、または本発明1024～1032のいずれかにおいて定義された第2の抗原結合領域と結合する、抗イディオタイプ抗体。

本発明のこれらの局面および他の局面について、以下にさらに詳細に説明する。

专利名称(译)	针对CD3和CD20的双特异性抗体		
公开(公告)号	<a href="#">JP2018508188A5</a>	公开(公告)日	2019-02-14
申请号	JP2017536356	申请日	2016-01-08
[标]申请(专利权)人(译)	根马布股份公司		
申请(专利权)人(译)	Genmabu ER / ES		
当前申请(专利权)人(译)	Genmabu ER / ES		
[标]发明人	エンジェルパーツパトリック ブレイエステル ラーデメイカーリック アルティンタスイシル サテンデイビッド ヴァープローゲンサンドラ ラデルスマリームケファンダイクハウゼン ファンデンブリンクエドワード シュールマンジャーヌ パレンポール		
发明人	エンジェルパーツ パトリック ブレイ エステル ラーデメイカー リック アルティンタス イシル サテン デイビッド ヴァープローゲン サンドラ ラデルスマ リームケ ファン ダイクハウゼン ファン デン ブリンク エドワード シュールマン ジャーヌ パレン ポール		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/46 C07K16/28 C12N1/19 C12N1/15 C12N1/21 C12N5/10 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/02 A61K49/16 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 C07K16/2809 C07K16/2887 C07K16/30 C07K2317/21 C07K2317/24 C07K2317/31 C07K2317/567 C07K2317/73 C07K2317/732 C07K2317/75 C07K2317/90 C07K2317/92 C07K2317/94 A61K39/39558		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/46 C07K16/28 C12N1/19 C12N1/15 C12N1/21 C12N5/10 A61K39/395.N A61K39/395.T A61P35/00 A61P35/02 A61K49/16 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB12 4C085/CC23 4C085/DD23 4C085/DD58 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/KA04 4C085/LL01 4C085/LL03 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	PCT/EP2015/050276 2015-01-08 WO		

201500412 2015-07-15 DK  
201500413 2015-07-15 DK  
201500415 2015-07-16 DK  
201500416 2015-07-16 DK

---

其他公开文献

JP2018508188A

---

摘要(译)

针对CD3和CD20的双特异性抗体，以及此类双特异性抗体的用途，特别是在治疗中需要特异性靶向表达CD20和T细胞介导的杀伤细胞的疾病。