

(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2020-114254  
(P2020-114254A)

(43) 公開日 令和2年7月30日(2020.7.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62 Z	4 C 0 8 7
C 1 2 N 15/867 (2006.01)	C 1 2 N 15/867 Z	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-75434 (P2020-75434)  
 (22) 出願日 令和2年4月21日 (2020.4.21)  
 (62) 分割の表示 特願2017-529746 (P2017-529746) の分割  
 原出願日 平成27年12月4日 (2015.12.4)  
 (31) 優先権主張番号 62/088,309  
 (32) 優先日 平成26年12月5日 (2014.12.5)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)  
 1. T W E E N

(71) 出願人 500213834  
 メモリアル スローン ケタリング キャンサー センター  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10065, ニューヨーク, ヨーク アベニュー 1275

(71) 出願人 516133674  
 ユーリカ セラピューティックス, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94608, エメリービル, ホートン ストリート 5858, スイート 170

(74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B細胞成熟抗原を標的化するキメラ抗原受容体およびその使用

(57) 【要約】

【課題】多発性骨髄腫を処置するために、MM細胞における発現が高度であり、正常組織における発現が限定されている抗原を標的とするCARをデザインする、新規の治療戦略であって、毒性および免疫原性を最小限としながら、強力な腫瘍の根絶を誘導することが可能な戦略を提供する。

【解決手段】本開示の主題は、がんを処置するための方法および組成物を提供する。本開示の主題は、B細胞成熟抗原 (BCMA) を特異的に標的とするキメラ抗原受容体 (CAR)、このようなCARを含む免疫応答性細胞、およびこのような細胞を、がん (例えば、多発性骨髄腫) を処置するために使用する方法に関する。

【選択図】図1

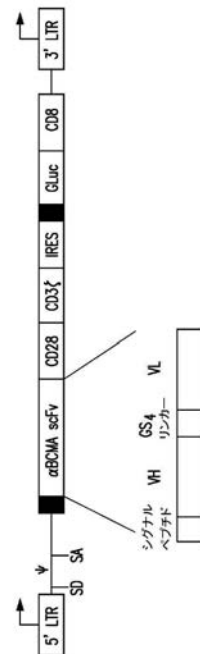


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

明細書に記載の発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2014年12月5日に出願された、米国仮特許出願第62/088,309号の優先権を主張し、その内容全体が参照によって本明細書中に組み込まれ、それに対する優先権が主張される。

10

## 【0002】

導入

本開示の主題は、がんを処置するための方法および組成物を提供する。本開示の主題は、B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に標的とするキメラ抗原受容体(CAR)、このようなCARを含む免疫応答性細胞、およびこのような細胞を、がん(例えば、多発性骨髄腫)を処置するために使用する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

発明の背景

細胞ベースの免疫療法は、がんの処置に対する治癒潜在力を伴う治療である。抗原に対する人工的受容体または合成受容体であって、選択された抗原に特異的な、キメラ抗原受容体(CAR)と称する受容体をコードする遺伝子材料の導入を介して、腫瘍抗原を標的とするように、T細胞および他の免疫細胞を改変することができる。CARを使用する、標的化T細胞療法は近年、血液悪性腫瘍の処置において、臨床的成功を示している。

20

## 【0004】

多発性骨髄腫(MM)は、2番目に一般的な血液学的悪性腫瘍である<sup>8</sup>。患者のうちのおよそ25%は、2年未満の(less than)生存期間の中央値の前兆となる、高危険性の細胞遺伝学的特徴を有する<sup>9、10</sup>。細胞遺伝学的特徴に関わらず、近年大きな前進がなされているが、同種移植による、免疫療法的な移植片対骨髄腫(GvM)効果以外では、疾患は、依然として難治性であると考えられている。しかし、同種移植は、不適格性ならびに移植関連の罹患率および死亡率の高比率により制約されている<sup>11</sup>。GvM効果と同様に、自家養子T細胞治療を介して、毒性を最小限として、潜在的に治癒的なT細胞効果を達成することができる。

30

## 【0005】

骨髄腫は、養子T細胞療法を試験するのに理想的な疾患でありうる。第一に、上記で指し示した通り、同種移植は、非骨髄破壊的移植または移植後ドナーリンパ球注入の後など、併用化学療法が最小限であるか、またはこれを伴わない場合であってもなお、T細胞が、治癒的処置でありうることを裏付ける。第二に、前処置化学療法は、おそらく、調節性T細胞(Treg)の枯渇機構を介して、養子T細胞療法の有効性を増強し<sup>4、12</sup>、自家移植直後の期間は、それ自体、T細胞を投与するのに最適の時期である可能性があり、骨髄腫は、自家幹細胞移植が標準治療である、少数の疾患のうちの一つである。第三に、免疫調節薬であるレナリドマイドは、マウスにおいて示されている通り、CARベースの治療を改善する可能性があり<sup>13</sup>、レナリドマイドは一般に、MMを処置するのに使用されている。第四に、養子T細胞療法は、充実性腫瘍または髄外CLLと比較して<sup>4</sup>、ALLなど、骨髄を主とする疾患において、最もよく働き<sup>6、7</sup>、ALLと同様に、骨髄腫は、骨髄の疾患である。

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

養子T細胞療法が、MMにおいて十分に働きうると期待する多様な理由が存在するが、

50

養子T細胞療法を、骨髄腫に拡張することはまた、固有の課題も提起する。他のB細胞性悪性腫瘍と異なり、CD19発現は、骨髄腫患者のうちの2%だけにおいて見られる<sup>14</sup>。さらに、CD19と異なり、骨髄腫における、一般的な細胞外免疫表現型マーカー(CD138、CD38、およびCD56)は全て、他の主要な細胞型上でも共発現し、これらの標的のうちのいずれかに対するCARであれば、許容不可能な「オフ腫瘍、オンターゲット」毒性<sup>6</sup>であって、HER2標的化CARについての場合<sup>15</sup>と同様、抗体が十分に忍容される標的内であってもなお、致死性でありうる毒性をもたらすことが予測される。したがって、多発性骨髄腫を処置するために、MM細胞における発現が高度であり、正常組織における発現が限定されている抗原を標的とするCARをデザインする、新規の治療戦略であって、毒性および免疫原性を最小限としながら、強力な腫瘍の根絶を誘導することが可能な戦略が必要とされている。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示の主題は一般に、B細胞成熟抗原(BCMA)を特異的に標的とするキメラ抗原受容体(CAR)、このようなCARを含む免疫応答性細胞、ならびにこれらのCARおよび免疫応答性細胞の、多発性骨髄腫を処置するための使用を提供する。

【0008】

本開示の主題は、CARを提供する。非限定的な1つの例では、CARは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、細胞外抗原結合ドメインは、B細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合するヒト単鎖可変断片(scFv)である。ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、BCMAに、約 $1 \times 10^{-9}$  Mから約 $3 \times 10^{-6}$  Mまでの結合親和性( $K_D$ )で特異的に結合する。ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、BCMAに、約 $1 \times 10^{-9}$  Mから約 $1 \times 10^{-8}$  Mの結合親和性( $K_D$ )で特異的に結合する。

20

【0009】

ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

30

【0010】

ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0011】

ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、  
(a) 配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および

40

(b) 配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

50

5%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0012】

ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域を含む。

【0013】

ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0014】

ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、

(a) 配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域、および

(b) 配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域

を含む。

20

【0015】

ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号53に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号57に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号61に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号65に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号54に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号58に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号62に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒトs c F vは、配列番号66に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、

30

40

(a) 配列番号1に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号2に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(b) 配列番号5に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号6に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(c) 配列番号9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号10に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(d) 配列番号13に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(e) 配列番号17に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および

50

- 配列番号 18 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( f ) 配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( g ) 配列番号 25 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( h ) 配列番号 29 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( i ) 配列番号 33 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 34 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( j ) 配列番号 37 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 38 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( k ) 配列番号 41 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 42 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( l ) 配列番号 45 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 46 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( m ) 配列番号 49 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 50 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( n ) 配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( o ) 配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- ( p ) 配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；または
- ( q ) 配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域

10

20

30

を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。

#### 【 0 0 1 6 】

ある特定の非限定的な実施形態では、ヒト s c F v は、前記重鎖および軽鎖の両方を含み、任意選択で、リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。例えば、ある特定の非限定的な実施形態では、ヒト s c F v は、( i ) 配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および ( i i ) 配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、( i i i ) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、( i ) 配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および ( i i ) 配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、( i i i ) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、( i ) 配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および ( i i ) 配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意

40

50

選択で、( i i i ) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、( i ) 配列番号 6 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および ( i i ) 配列番号 6 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、( i i i ) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、( i ) 配列番号 6 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および ( i i ) 配列番号 6 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、( i i i ) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴う。

【 0 0 1 7 】

ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、  
 ( a ) 配列番号 9 1、9 7、1 0 3、1 0 9、1 1 5、1 2 1、1 2 7、1 3 3、1 3 9、1 4 5、1 5 1、1 5 7、1 6 3、1 6 9、1 7 5、1 8 1、および 1 8 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; ならびに  
 ( b ) 配列番号 9 4、1 0 0、1 0 6、1 1 2、1 1 8、1 2 4、1 3 0、1 3 6、1 4 2、1 4 8、1 5 4、1 6 0、1 6 6、1 7 2、1 7 8、1 8 4、および 1 9 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。

【 0 0 1 8 】

ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、  
 ( a ) 配列番号 9 0、9 6、1 0 2、1 0 8、1 1 4、1 2 0、1 2 6、1 3 2、1 3 8、1 4 4、1 5 0、1 5 6、1 6 2、1 6 8、1 7 4、1 8 0、および 1 8 6、ならびにその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; ならびに  
 ( b ) 配列番号 9 3、9 9、1 0 5、1 1 1、1 1 7、1 2 3、1 2 9、1 3 5、1 4 1、1 4 7、1 5 3、1 5 9、1 6 5、1 7 1、1 7 7、1 8 3、および 1 8 9、ならびにその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 を含む。

【 0 0 1 9 】

ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、  
 ( a ) 番号 8 9、9 5、1 0 1、1 0 7、1 1 3、1 1 9、1 2 5、1 3 1、1 3 7、1 4 3、1 4 9、1 5 5、1 6 1、1 6 7、1 7 3、1 7 9、および 1 8 5、ならびにその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; ならびに  
 ( b ) 配列番号 9 2、9 8、1 0 4、1 1 0、1 1 6、1 2 2、1 2 8、1 3 4、1 4 0、1 4 6、1 5 2、1 5 8、1 6 4、1 7 0、1 7 6、1 8 2、および 1 8 8、ならびにその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、

( a ) 配列番号 8 9、9 5、1 0 1、1 0 7、1 1 3、1 1 9、1 2 5、1 3 1、1 3 7、1 4 3、1 4 9、1 5 5、1 6 1、1 6 7、1 7 3、1 7 9、および 1 8 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;

( b ) 配列番号 9 0、9 6、1 0 2、1 0 8、1 1 4、1 2 0、1 2 6、1 3 2、1 3 8、1 4 4、1 5 0、1 5 6、1 6 2、1 6 8、1 7 4、1 8 0、および 1 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;

( c ) 配列番号 9 1、9 7、1 0 3、1 0 9、1 1 5、1 2 1、1 2 7、1 3 3、1 3 9、1 4 5、1 5 1、1 5 7、1 6 3、1 6 9、1 7 5、1 8 1、および 1 8 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;

( d ) 配列番号 9 2、9 8、1 0 4、1 1 0、1 1 6、1 2 2、1 2 8、1 3 4、1 4 0、1 4 6、1 5 2、1 5 8、1 6 4、1 7 0、1 7 6、1 8 2、および 1 8 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;

10

20

30

40

50

(e) 配列番号 93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、および 189 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR2；および

(f) 配列番号 94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、および 190 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR3

を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、

(a) 配列番号 89 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 90 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 91 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

10

(b) 配列番号 95 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 96 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 97 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(c) 配列番号 101 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 102 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 103 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(d) 配列番号 107 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 108 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 109 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

20

(e) 配列番号 113 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 114 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 115 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(f) 配列番号 119 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 120 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 121 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

30

(g) 配列番号 125 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 126 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 127 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(h) 配列番号 131 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 132 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 133 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(i) 配列番号 137 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 138 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 139 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

40

(j) 配列番号 143 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 144 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 145 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(k) 配列番号 149 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 150 に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 151 に記載の配列またはその保存的変化を

50

有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；

(l) 配列番号155に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号156に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号157に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；

(m) 配列番号161に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号162に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号163に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；

(n) 配列番号167に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号168に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号169に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；

(o) 配列番号173に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号174に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号175に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；

(p) 配列番号179に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号180に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号181に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；または

(q) 配列番号185に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号186に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号187に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3

を含む。ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、配列番号167に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号168に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号169に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、配列番号1

19に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号120に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号121に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の実施形態では、ヒト

scFvは、配列番号173に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号174に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号175に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の

実施形態では、ヒトscFvは、配列番号179に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号180に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号181に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の

実施形態では、ヒトscFvは、配列番号185に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号186に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；および配列番号187に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3を含む。

【0020】

ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、

(a) 配列番号92に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号93に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号94に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3；

(b) 配列番号98に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号99に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む

10

20

30

40

50





(o) 配列番号 176 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 177 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 178 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;

(p) 配列番号 182 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 183 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 184 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ; または

(q) 配列番号 188 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 189 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 190 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3

を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、配列番号 122 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 123 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 124 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、配列番号 170 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 171 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 172 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、配列番号 176 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 177 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

#### 【0021】

ある特定の実施形態では、ヒト scFv は、

(a) 配列番号 89 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 90 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
配列番号 91 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
配列番号 92 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 93 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および  
配列番号 94 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;

(b) 配列番号 95 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 96 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
配列番号 97 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
配列番号 98 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 99 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および  
配列番号 100 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;

(c) 配列番号 101 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 102 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
配列番号 103 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
配列番号 104 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
配列番号 105 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; およ

び

配列番号 106 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;



配列番号 150 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 151 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 152 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 153 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

び

配列番号 154 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;  
 ( l ) 配列番号 155 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 156 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 157 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 158 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 159 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

10

び

配列番号 160 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;  
 ( m ) 配列番号 161 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 162 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 163 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 164 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 165 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

び

配列番号 166 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;  
 ( n ) 配列番号 167 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 168 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 169 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 170 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 171 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

20

び

配列番号 172 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;  
 ( o ) 配列番号 173 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 174 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 175 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 176 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 177 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

30

び

配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;  
 ( p ) 配列番号 179 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 180 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 181 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

40

び

は

配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ; また  
 ( q ) 配列番号 185 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 186 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 187 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; およ

び

配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3  
 を含む。ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、配列番号 119 に記載の配列を有す

50

るアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号120に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号121に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号122に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号123に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号124に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の実施形態では、ヒトscFvは、配列番号167に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号168に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号169に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号170に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号171に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号172に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の  
10  
実施形態では、ヒトscFvは、配列番号173に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号174に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号175に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号176に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号177に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号178に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の  
20  
実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号179に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号180に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号181に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号182に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号183に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号184に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。ある特定の  
30  
実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号185に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号186に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号187に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号188に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号189に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号190に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。

#### 【0022】

ある特定の実施形態では、BCMAは、配列番号71に記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の  
30  
実施形態では、ヒトscFvは、配列番号71のアミノ酸14～22を含むエプिटローブ領域に結合する。ある特定の  
40  
実施形態では、配列番号71のアミノ酸14～22を含むエプिटローブ領域に結合するヒトscFvは、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の  
50  
実施形態では、配列番号71のアミノ酸14～22を含むエプिटローブ領域に結合するヒトscFvは、は、配列番号119に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号121に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号122に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

#### 【0023】

本開示の主題に従い、細胞外抗原結合ドメインは、膜貫通ドメインに、共有結合によって結合される。細胞外抗原結合ドメインは、細胞外抗原結合ドメインの5'末端に共有結合によって結合されたシグナルペプチドを含みうる。ある特定の  
50  
実施形態では、CARの膜貫通ドメインは、CD8ポリペプチド、CD28ポリペプチド、CD3ポリペプチド、CD4ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、CTLA-4ポリペプチド、PD-1ポリペプチド、LAG-3ポリペプチド、2B4ポリペプチド、BTLAポリペプチド、合成ペプチド（免疫応答と関連するタン

パク質に基づかない)、またはこれらの組合せを含む。ある特定の実施形態では、膜貫通ドメインは、CD8ポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、膜貫通ドメインは、CD28ポリペプチドを含む。

#### 【0024】

本開示の主題に従い、細胞内ドメインは、CD3ポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、細胞内ドメインは、少なくとも1つのシグナル伝達領域をさらに含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのシグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、PD-1ポリペプチド、CTLA-4ポリペプチド、LAG-3ポリペプチド、2B4ポリペプチド、BTLAポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはこれらの組合せを含む。ある特定の実施形態では、シグナル伝達領域は、共刺激シグナル伝達領域である。ある特定の実施形態では、共刺激シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、またはこれらの組合せを含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの共刺激シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのシグナル伝達領域は、4-1BBポリペプチドを含む。1つの具体的な非限定的な実施形態では、膜貫通ドメインは、CD28ポリペプチドを含み、細胞内ドメインは、CD3ポリペプチドを含み、少なくとも1つのシグナル伝達ドメインは、CD28ポリペプチドを含む。

10

#### 【0025】

ある特定の実施形態では、CARを、組換えにより発現させる。CARは、ベクターから発現させることができる。ある特定の実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクター(-retroviral vector)である。

20

#### 【0026】

本開示の主題はまた、上記で記載されたCARを含む単離された免疫応答性細胞も提供する。ある特定の実施形態では、単離された免疫応答性細胞は、CARを形質導入されている、例えば、CARを、免疫応答性細胞の表面上に構成的に発現させる。ある特定の実施形態では、単離された免疫応答性細胞は、少なくとも1つの共刺激リガンドを発現させるように、少なくとも1つの共刺激リガンドをさらに形質導入されている。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの共刺激リガンドは、4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、およびこれらの組合せからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、単離された免疫応答性細胞は、少なくとも1つのサイトカインを分泌するように、少なくとも1つのサイトカインをさらに形質導入されている。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのサイトカインは、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、およびこれらの組合せからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、単離された免疫応答性細胞は、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、調節性T細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ系始源細胞、T細胞前駆細胞、および多能性幹細胞であってそれからリンパ系細胞が分化しうる多能性幹細胞からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、T細胞である。

30

40

#### 【0027】

本開示の主題は、本開示のCARをコードする核酸分子、核酸分子を含むベクター、およびこのような核酸分子を発現する宿主細胞をさらに提供する。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号207に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号208に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号209に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号229に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号230に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号231に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号232に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定

50

の実施形態では、核酸分子は、配列番号 233 に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号 234 に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、核酸分子は、配列番号 235 に記載の配列を有する核酸を含む。ある特定の実施形態では、ベクターは、 $\gamma$ -レトロウイルスベクターである。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、T細胞である。

#### 【0028】

さらに、本開示の主題は、上記で記載された免疫応答性細胞を、被験体における腫瘍負荷を軽減するために使用する方法を提供する。例えば、本開示の主題は、被験体における腫瘍負荷を軽減する方法であって、有効量の、本開示の免疫応答性細胞を、被験体に投与し、これにより、被験体における腫瘍細胞死を誘導するステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、腫瘍細胞の数を低減させる。別の実施形態では、方法は、腫瘍サイズを低減させる。さらに別の実施形態では、方法は、被験体における腫瘍を根絶する。ある特定の実施形態では、被験体は、ヒトである。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、T細胞である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、多発性骨髄腫またはワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、多発性骨髄腫である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、腫瘍は、多発性骨髄腫である。ある特定の実施形態では、被験体は、ヒトである。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、T細胞である。

10

20

#### 【0029】

さらに、本開示の主題は、上記で記載された免疫応答性細胞を、新形成を有する被験体の生存を延長または延伸させるために使用する方法を提供する。例えば、本開示の主題は、新形成を有する被験体の生存を延長または延伸させる方法であって、有効量の、本開示の免疫応答性細胞を、被験体に投与し、これにより、被験体の生存を延長または延伸させるステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫である。ある特定の実施形態では、方法は、被験体における腫瘍負荷を軽減または根絶する。

30

#### 【0030】

本開示の主題はまた、BCMAに結合する、免疫応答性細胞を作製するための方法も提供する。非限定的な一例では、方法は、免疫応答性細胞に、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外抗原結合ドメインが、BCMAに特異的に結合するヒトscFvを含む、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸配列を導入するステップを含む。

#### 【0031】

本開示の主題は、有効量の、本開示の免疫応答性細胞と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、新形成を処置するための医薬組成物である。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫である。

40

#### 【0032】

本開示の主題は、新形成を処置するためのキットであって、本開示の免疫応答性細胞を含むキットをさらに提供する。ある特定の実施形態では、キットは、新形成を処置するための、免疫応答性細胞の使用についての指示書をさらに含む。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫である。

50

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、前記細胞外抗原結合ドメインが、B細胞成熟抗原(BMCA)に特異的に結合するヒト単鎖可変断片(scFv)である、キメラ抗原受容体(CAR)。

(項目2)

前記CARの前記ヒトscFvが、B細胞成熟抗原(BMCA)に、約 $1 \times 10^{-9}$  Mから約 $3 \times 10^{-6}$  Mまでの結合親和性( $K_D$ )で結合する、項目1に記載のCAR。

(項目3)

前記CARの前記ヒトscFvが、B細胞成熟抗原(BMCA)に、約 $1 \times 10^{-9}$  Mから約 $1 \times 10^{-8}$  Mの結合親和性( $K_D$ )で結合する、項目1または2に記載のCAR。

10

(項目4)

前記ヒトscFvが、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目1から3のいずれか一項に記載のCAR。

(項目5)

前記ヒトscFvが、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域を含む、項目1から4のいずれか一項に記載のCAR。

20

(項目6)

前記ヒトscFvが、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目1から5のいずれか一項に記載のCAR。

(項目7)

前記ヒトscFvが、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目6に記載のCAR。

30

(項目8)

前記ヒトscFvが、配列番号53に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目6に記載のCAR。

(項目9)

前記ヒトscFvが、配列番号57に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目6に記載のCAR。

(項目10)

前記ヒトscFvが、配列番号61に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目6に記載のCAR。

40

(項目11)

前記ヒトscFvが、配列番号65に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目6に記載のCAR。

(項目12)

前記ヒトscFvが、配列番号2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%相同である配列を

50



有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 1 3)

前記ヒト s c F v が、配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 1 4)

前記ヒト s c F v が、配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 1 5)

前記ヒト s c F v が、配列番号 2 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 4 に記載の C A R。

(項目 1 6)

前記ヒト s c F v が、配列番号 5 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 4 に記載の C A R。

(項目 1 7)

前記ヒト s c F v が、配列番号 5 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 4 に記載の C A R。

20

(項目 1 8)

前記ヒト s c F v が、配列番号 6 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 4 に記載の C A R。

(項目 1 9)

前記ヒト s c F v が、配列番号 6 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 4 に記載の C A R。

(項目 2 0)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、または約 99% 相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；ならびに

30

(b) 配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、または約 99% 相同であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

40

を含む、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 2 1)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域

50

を含む、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 2 2)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域

を含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 2 3)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(b) 配列番号 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(c) 配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 10 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(d) 配列番号 13 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 14 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

20

(e) 配列番号 17 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 18 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(f) 配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(g) 配列番号 25 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(h) 配列番号 29 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(i) 配列番号 33 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 34 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

30

(j) 配列番号 37 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 38 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(k) 配列番号 41 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 42 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(l) 配列番号 45 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 46 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(m) 配列番号 49 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 50 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(n) 配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

40

(o) 配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(p) 配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；または

(q) 配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域

を含む、項目 2 2 に記載の C A R。

(項目 2 4)

前記ヒト s c F v が、

配列番号 2 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および

50

配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 23 に記載の C A R。

(項目 25)

前記ヒト s c F v が、

配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 23 に記載の C A R。

(項目 26)

前記ヒト s c F v が、

配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 23 に記載の C A R。

10

(項目 27)

前記ヒト s c F v が、

配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 23 に記載の C A R。

(項目 28)

前記ヒト s c F v が、

配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域；および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 23 に記載の C A R。

20

(項目 29)

前記ヒト s c F v が、該ヒト s c F v の重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間にリンカーを含む、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 30)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、および 187 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 3；ならびに

30

(b) 配列番号 94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、および 190 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域 C D R 3を含む、項目 1 から 29 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 31)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、およびからなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 2；ならびに

40

(b) 配列番号 93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、および 189 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域 C D R 2を含む、項目 30 に記載の C A R。

(項目 32)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、および 185 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 1；ならびに

50

(b) 配列番号 92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、および 188 からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含む軽鎖可変領域 CDR1 を含む、項目 30 または 31 に記載の C A R。

(項目 33)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、および 185 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR1；

(b) 配列番号 90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、および 186 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR2；

(c) 配列番号 91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、および 187 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR3；

(d) 配列番号 92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、および 188 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR1；

(e) 配列番号 93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、および 189 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR2；ならびに

(f) 配列番号 94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、および 190 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR3；

を含む、項目 1 から 32 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 34)

前記ヒト s c F v が、

(a) 配列番号 89 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 90 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 91 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(b) 配列番号 95 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 96 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 97 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(c) 配列番号 101 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 102 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 103 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(d) 配列番号 107 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 108 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 109 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(e) 配列番号 113 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 114 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 115 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

(f) 配列番号 119 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；配列番号 120 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；および配列番号 121 に記載の配列またはその保存的改変

10

20

30

40

50



む、項目 3 4 に記載の C A R。

( 項目 3 6 )

前記ヒト s c F v が、配列番号 1 7 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 7 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 7 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 3 4 に記載の C A R。

( 項目 3 7 )

前記ヒト s c F v が、配列番号 1 8 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 8 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 8 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 3 4 に記載の C A R。

10

( 項目 3 8 )

前記ヒト s c F v が、配列番号 1 1 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 2 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 3 4 に記載の C A R。

( 項目 3 9 )

前記ヒト s c F v が、配列番号 1 7 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 8 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 8 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 3 4 に記載の C A R。

20

( 項目 4 0 )

前記ヒト s c F v が、

( a ) 配列番号 9 2 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 3 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 9 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

( b ) 配列番号 9 8 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 9 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 0 0 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

30

( c ) 配列番号 1 0 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 0 5 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 0 6 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

( d ) 配列番号 1 1 0 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 1 1 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 1 2 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

( e ) 配列番号 1 1 6 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 1 7 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 1 8 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

40

( f ) 配列番号 1 2 2 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 3 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 2 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 ;

( g ) 配列番号 1 2 8 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 9 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 3 0 に記載の配列またはその保存的改変

50



；および配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む、項目 40 に記載の C A R。

(項目 43)

前記ヒト s c F v が、配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む、項目 40 に記載の C A R。

(項目 44)

前記ヒト s c F v が、配列番号 122 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 123 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 124 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む、項目 40 に記載の C A R。

10

(項目 45)

前記ヒト s c F v が、配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 を含む、項目 40 に記載の C A R。

(項目 46)

前記ヒト s c F v が、

- (a) 配列番号 89 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 90 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；  
配列番号 91 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；  
配列番号 92 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 93 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および

20

び

- 配列番号 94 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3；  
(b) 配列番号 95 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 96 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；  
配列番号 97 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；  
配列番号 98 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 99 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および

30

び

- 配列番号 100 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3；  
(c) 配列番号 101 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 102 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；  
配列番号 103 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；  
配列番号 104 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 105 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および

よび

- 配列番号 106 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3；  
(d) 配列番号 107 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 108 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；  
配列番号 109 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；  
配列番号 110 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 111 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2；および

40

よび

- 配列番号 112 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3；  
(e) 配列番号 113 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1；  
配列番号 114 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2；  
配列番号 115 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3；

50





よび  
 配列番号 159 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および  
 ( m ) 配列番号 160 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 161 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 162 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 163 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 164 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 165 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; お

よび  
 ( n ) 配列番号 166 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ; 10  
 配列番号 167 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 168 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 169 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 170 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 171 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; お

よび  
 ( o ) 配列番号 172 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 173 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 174 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 175 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ; 20  
 配列番号 176 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 177 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; お

よび  
 ( p ) 配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 179 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 180 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 181 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; お

よび 30  
 配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ; ま  
 たは  
 ( q ) 配列番号 185 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 186 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 187 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; お

よび  
 配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3 ; 40  
 を含む、項目 1 から 45 のいずれか一項に記載の C A R 。

( 項目 47 )  
 前記ヒト s c F v が、  
 配列番号 167 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 168 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR2 ;  
 配列番号 169 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 CDR3 ;  
 配列番号 170 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR1 ;  
 配列番号 171 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR2 ; および  
 配列番号 172 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 CDR3  
 を含む、項目 46 に記載の C A R 。

( 項目 48 ) 50

前記ヒト s c F v が、  
 配列番号 173 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 174 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 175 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 176 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 177 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および  
 配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3  
 を含む、項目 46 に記載の C A R 。

(項目 49)

前記ヒト s c F v が、  
 配列番号 185 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 186 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 187 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および  
 配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3  
 を含む、項目 46 に記載の C A R 。

(項目 50)

前記ヒト s c F v が、  
 配列番号 119 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 120 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 121 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 122 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 123 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および  
 配列番号 124 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3  
 を含む、項目 46 に記載の C A R 。

(項目 51)

前記ヒト s c F v が、  
 配列番号 179 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 180 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;  
 配列番号 181 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;  
 配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;  
 配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および  
 配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3  
 を含む、項目 46 に記載の C A R 。

(項目 52)

前記 B C M A が、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 1 から 51 までのいずれか一項に記載の C A R 。

(項目 53)

前記ヒト s c F v が、配列番号 71 のアミノ酸 14 ~ 22 を含むエピトープ領域に結合する、項目 1 から 52 までのいずれか一項に記載の C A R 。

(項目 54)

前記ヒト s c F v が、配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>H</sub> および配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>L</sub> を含む、項目 53 に記載の C A R 。

(項目 55)

前記ヒト s c F v が、配列番号 119 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>H</sub> C D R 1、配列番号 120 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>H</sub> C D R 2、配列番号 121 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>H</sub> C D R 3、配列番号 122 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>L</sub> C D R 1、配列番号 123 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>L</sub> C D R 2、および配列番号 124 に記載の配列を有するアミノ酸を含む V<sub>L</sub>

10

20

30

40

50

C D R 3 を含む、項目 5 3 または 5 4 に記載の C A R。

(項目 5 6)

前記ヒト s c F v が、該細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって結合されたシグナルペプチドを含む、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 7)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチド、C D 2 8 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはこれらの組合せを含む、項目 1 から 5 6 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 5 8)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチドを含む、項目 5 7 に記載の C A R。

(項目 5 9)

前記膜貫通ドメインが、C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 5 7 に記載の C A R。

(項目 6 0)

前記細胞内ドメインが、C D 3 ポリペプチドを含む、項目 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 1)

前記細胞内ドメインが、少なくとも 1 つのシグナル伝達領域をさらに含む、項目 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の C A R。

20

(項目 6 2)

前記少なくとも 1 つのシグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、D A P - 1 0 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはこれらの組合せを含む、項目 6 1 に記載の C A R。

(項目 6 3)

前記シグナル伝達領域が、共刺激シグナル伝達領域である、項目 6 1 または項目 6 2 に記載の C A R。

30

(項目 6 4)

前記少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、D A P - 1 0 ポリペプチド、またはこれらの組合せを含む、項目 6 3 に記載の C A R。

(項目 6 5)

前記少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 6 4 に記載の C A R。

(項目 6 6)

前記少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達領域が、4 - 1 B B ポリペプチドを含む、項目 6 4 に記載の C A R。

40

(項目 6 7)

前記膜貫通ドメインが、C D 2 8 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが、C D 3 ポリペプチドを含み、前記シグナル伝達ドメインが、C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 6 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 8)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが、C D 3 ポリペプチドを含み、前記シグナル伝達ドメインが、4 - 1 B B ポリペプチドを含む、項目 6 1 から 6 4 および 6 6 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 9)

組換えにより発現させた、項目 1 から 6 8 のいずれか一項に記載の C A R。

50

(項目70)

ベクターから発現させた、項目1から69のいずれか一項に記載のCAR。

(項目71)

前記ベクターが、  
-レトロウイルスベクターである、項目70に記載のCAR。

(項目72)

前記項目のいずれか一項に記載のCARを含む単離された免疫応答性細胞。

(項目73)

前記CARを形質導入された、項目72に記載の単離された免疫応答性細胞。

(項目74)

前記CARを、前記免疫応答性細胞の表面上に構成的に発現させる、項目72または73に記載の単離された免疫応答性細胞。

10

(項目75)

少なくとも1つの共刺激リガンドを発現させるように、該少なくとも1つの共刺激リガンドがさらに形質導入された、項目72から74のいずれか一項に記載の単離された免疫応答性細胞。

(項目76)

前記少なくとも1つの共刺激リガンドが、4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、およびこれらの組合せからなる群から選択される、項目75に記載の単離された免疫応答性細胞。

(項目77)

少なくとも1つのサイトカインを分泌するように、該少なくとも1つのサイトカインがさらに形質導入された、項目72から76のいずれか一項に記載の単離された免疫応答性細胞。

20

(項目78)

前記少なくとも1つのサイトカインが、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、およびこれらの組合せからなる群から選択される、項目77に記載の単離された免疫応答性細胞。

(項目79)

T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、調節性T細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ系始源細胞、T細胞前駆細胞、および多能性幹細胞であってそれからリンパ系細胞が分化しうる多能性幹細胞からなる群から選択される、項目72から78のいずれか一項に記載の単離された免疫応答性細胞。

30

(項目80)

T細胞である、項目79に記載の単離された免疫応答性細胞。

(項目81)

項目1から71のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする単離された核酸分子。

(項目82)

配列番号207に記載の配列を有する核酸を含む、項目81に記載の単離された核酸分子。

40

(項目83)

配列番号208に記載の配列を有する核酸を含む、項目81に記載の単離された核酸分子。

(項目84)

配列番号209に記載の配列を有する核酸を含む、項目81に記載の単離された核酸分子。

(項目85)

配列番号229に記載の配列を有する核酸を含む、項目81に記載の単離された核酸分子。

(項目86)

50

配列番号 230 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

(項目 87)

配列番号 231 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

(項目 88)

配列番号 232 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

(項目 89)

配列番号 233 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

10

(項目 90)

配列番号 234 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

(項目 91)

配列番号 235 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 81 に記載の単離された核酸分子。

(項目 92)

項目 81 から 91 のいずれか一項に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

(項目 93)

20

前記ベクターが、 $\beta$ -レトロウイルスベクターである、項目 92 に記載のベクター。

(項目 94)

項目 81 から 91 のいずれか一項に記載の核酸分子を発現する宿主細胞。

(項目 95)

T細胞である、項目 94 に記載の宿主細胞。

(項目 96)

被験体における腫瘍負荷を軽減する方法であって、有効量の、項目 72 から 80 のいずれか一項に記載の免疫応答性細胞を該被験体に投与し、これにより、該被験体における腫瘍細胞死を誘導するステップを含む方法。

(項目 97)

30

腫瘍細胞の数を低減させる、項目 96 に記載の方法。

(項目 98)

腫瘍サイズを低減させる、項目 96 に記載の方法。

(項目 99)

前記被験体における前記腫瘍を根絶する、項目 96 に記載の方法。

(項目 100)

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 96 から 99 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 101)

40

前記腫瘍が、多発性骨髄腫である、項目 100 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 102)

前記被験体が、ヒトである、項目 96 から 101 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 103)

前記免疫応答性細胞が、T細胞である、項目 96 から 102 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 104)

新形成を有する被験体の生存を延長または延伸させる方法であって、有効量の、項目 72 から 80 のいずれか一項に記載の免疫応答性細胞を、該被験体に投与し、これにより、該被験体の生存を延長または延伸させるステップを含む方法。

50

(項目105)

前記新形成が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記新形成が、多発性骨髄腫である、項目105に記載の方法。

(項目107)

前記方法が、前記被験体における腫瘍負荷を軽減または根絶する、項目104から106のいずれか一項に記載の方法。

(項目108)

B M C A に結合する、免疫応答性細胞を生成するための方法であって、該免疫応答性細胞に、

細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、該細胞外抗原結合ドメインが、B M C A に特異的に結合するヒト s c F v を含む、キメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸配列を導入するステップを含む方法。

(項目109)

有効量の、項目72から80のいずれか一項に記載の免疫応答性細胞と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目110)

新形成を処置するためのものである、項目109に記載の医薬組成物。

(項目111)

前記新形成が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目110に記載の医薬組成物。

(項目112)

前記新形成が、多発性骨髄腫である、項目111に記載の医薬組成物。

(項目113)

新形成を処置するためのキットであって、項目72から80のいずれか一項に記載の免疫応答性細胞を含むキット。

(項目114)

新形成を有する被験体を処置するための、前記免疫応答性細胞の使用についての指示書をさらに含む、項目113に記載のキット。

(項目115)

前記新形成が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目113または114に記載のキット。

(項目116)

前記新形成が、多発性骨髄腫である、項目115に記載のキット。

【0033】

以下の詳細な説明は、例として示しているが、本発明を記載される特定の実施形態に限定する意図はなく、添付の図面と併せて理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、本開示の主題の1つの非限定的な実施形態に従うB C M A を標的とするキメラ抗原受容体を示す。

【0035】

【図2A】図2は、正常組織およびヒトがん細胞株におけるヒトB C M A 発現を示す。

【図2B】図2は、正常組織およびヒトがん細胞株におけるヒトB C M A 発現を示す。

【図2C】図2は、正常組織およびヒトがん細胞株におけるヒトB C M A 発現を示す。

10

20

30

40

50

【図2D】図2は、正常組織およびヒトがん細胞株におけるヒトBCMA発現を示す。

【0036】

【図3】図3は、ヒトT細胞上の本開示のBCMA CARの発現を示す。

【0037】

【図4】図4は、ヒトBCMAを標的とするヒトscFvのマウスBCMAとの交差反応活性を示す。

【0038】

【図5】図5は、BCMAを過剰発現する3T3細胞に対する本開示のBCMAの殺滅活性を示す。

【0039】

【図6】図6は、ヒト多発性骨髄腫細胞株に対する本開示のBCMAの殺滅活性を示す。

【0040】

【図7】図7は、本開示の主題の非限定的な一実施形態にしたがう、BCMAを標的とするキメラ抗原受容体を示す。

【0041】

【図8】図8は、本開示の主題の非限定的な一実施形態にしたがう、BCMA標的化CARをコードする核酸分子を示す。

【0042】

【図9】図9は、本開示の主題の非限定的な一実施形態にしたがう、BCMA標的化CARをコードする核酸分子を示す。

【0043】

【図10】図10は、本開示の主題の非限定的な一実施形態にしたがう、BCMA標的化CARをコードする核酸分子を示す。

【0044】

【図11】図11は、本開示の主題の1つの非限定的な実施形態に従うBCMA標的化CARをコードする核酸分子を示す。

【0045】

【図12】図12は、本開示の主題の1つの非限定的な実施形態に従うBCMA標的化CARをコードする核酸分子を示す。

【0046】

【図13】図13は、ヒト多発性骨髄腫細胞株に対するBCMA標的化CAR T細胞の細胞傷害性を示す。

【0047】

【図14】図14は、BCMA標的化CAR T細胞によるサイトカイン分泌の誘導を示す。

【0048】

【図15】図15は、BCMA標的化CAR T細胞の抗腫瘍活性を示す。

【0049】

【図16A】図16Aおよび図16Bは、BCMA標的化CAR T細胞の殺滅活性を示す。(A)は、0時点でのGFP<sup>+</sup>腫瘍株のパーセントを示す。(B)は、36時間の時点でのGFP<sup>+</sup>腫瘍株の殺滅パーセントを示す。

【図16B】図16Aおよび図16Bは、BCMA標的化CAR T細胞の殺滅活性を示す。(A)は、0時点でのGFP<sup>+</sup>腫瘍株のパーセントを示す。(B)は、36時間の時点でのGFP<sup>+</sup>腫瘍株の殺滅パーセントを示す。

【0050】

【図17】図17は、ET140-3のエピトープマッピングを示す。

【0051】

【図18】図18は、ET140-24のエピトープマッピングを示す。

【0052】

【図19】図19は、ET140-54のエピトープマッピングを示す。

10

20

30

40

50



【0053】

【図20】図20は、ET140-3、ET140-24、およびET140-54のエピトープマッピングを示す。

【0054】

【図21】図21は、ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のELISAスクリーニングデータを示す。

【0055】

【図22A】図22は、ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のFCASスクリーニングデータを示す。

【図22B】図22は、ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のFCASスクリーニングデータを示す。

【図22C】図22は、ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のFCASスクリーニングデータを示す。

【図22D】図22は、ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のFCASスクリーニングデータを示す。

【発明を実施するための形態】

【0056】

発明の詳細な説明

本開示の主題は一般に、BCMAを標的とするキメラ抗原受容体(CAR)を提供する。非限定的な一例では、CARは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外抗原結合ドメインは、BCMAに特異的に結合する。本開示の主題はまた、BCMA標的化CARを発現する免疫応答性細胞(例えば、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、調節性T細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ系始源細胞、T細胞前駆細胞、および多能性幹細胞であってそれからリンパ系細胞が分化しうる多能性幹細胞)、およびこのような免疫応答性細胞を、腫瘍、例えば、多発性骨髄腫を処置するために使用する方法も提供する。

【0057】

I. 定義

そうでないことが規定されない限りにおいて、本明細書で使用される、全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解される意味を有する。以下の参考文献: Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2版、1994年); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編、1988年); The Glossary of Genetics、5版、R. Riegerら(編)、Springer Verlag (1991年); ならびにHaleおよびMarham、The Harper Collins Dictionary of Biology (1991年)は、当業者に、本発明で使用される用語の多くについての、一般的な定義を与える。本明細書で使用される以下の用語は、そうでないことが指定されない限りにおいて、下記でそれらの帰せられる意味を有する。

【0058】

本明細書で使用される「約」または「およそ」という用語は、当業者により決定される、特定の値についての、許容可能な誤差範囲内であって、部分的に、値がどのようにして測定または決定されるのか、すなわち、測定系の限界に依存する誤差範囲内を意味する。例えば、「約」は、当技術分野における慣行に従い、3もしくは3超の標準偏差内を意味し得る。代替的に、「約」は、所与の値の、最大で20%、好ましくは、最大で10%、より好ましくは、最大で5%の範囲を意味することも可能であり、より好ましくは、さらに最大で1%の範囲も意味し得る。代替的に、特に、生物学的系または生物学的過程に関して、用語は、値の1桁以内、好ましくは、5倍以内を意味することも可能であり、より好ましくは、2倍以内も意味し得る。

10

20

30

40

50

## 【0059】

本明細書で使用される「細胞集団」という用語は、同様であるかまたは異なる表現型を発現する少なくとも2つの細胞の群を指す。非限定的な例では、細胞集団は、同様であるかまたは異なる表現型を発現する、少なくとも約10、少なくとも約100、少なくとも約200、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500、少なくとも約600、少なくとも約700、少なくとも約800、少なくとも約900、少なくとも約1000個の細胞を含みうる。

## 【0060】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、完全抗体分子だけでなく、また、免疫原結合能力を保持する抗体分子の断片も意味する。当技術分野ではまた、このような断片も周知であり、*in vitro*および*in vivo*のいずれにおいても、日常的に用いられている。したがって、本明細書で使用される「抗体」という用語は、完全免疫グロブリン分子だけでなく、また、周知の活性の断片である、 $F(ab')_2$ およびFabも意味する。完全抗体からFe断片を欠く $F(ab')_2$ およびFab断片は、循環からより急速に消失し、非特異的組織結合が、完全抗体より少ない可能性がある(Wahlら、*J. Nucl. Med.*、24巻：316～325頁(1983年)。本発明の抗体は、天然の全抗体、二重特異性抗体；キメラ抗体；Fab、Fab'、単鎖V領域断片(scFv)、融合ポリペプチド、および非従来型抗体を含む。

10

## 【0061】

本明細書で使用される「単鎖可変断片」または「scFv」という用語は、 $V_H$ ： $V_L$ ヘテロ二量体を形成するように、共有結合によって連結された、免疫グロブリン(例えば、マウスまたはヒト)の重鎖( $V_H$ )および軽鎖( $V_L$ )の可変領域の融合タンパク質である。重鎖( $V_H$ )および軽鎖( $V_L$ )は、直接結合されるか、またはペプチドをコードするリンカー(例えば、10、15、20、25アミノ酸)であって、 $V_H$ のN末端を、 $V_L$ のC末端と接続するか、または $V_H$ のC末端を、 $V_L$ のN末端と接続するリンカーにより結合される。リンカーは通例、可撓性のためにグリシンに富むほか、可溶性のためにセリンまたはトレオニンにも富む。リンカーは、細胞外抗原結合ドメインの、重鎖可変領域と、軽鎖可変領域とを連結し得る。リンカーの非限定的な例は、それらの内容が参照によりそれらの全体において本明細書によって組み込まれる、Shenら、*Anal. Chem.*、80巻(6号)：1910～1917頁(2008年)およびWO2014/087010において開示されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、G4Sリンカーである。

20

30

## 【0062】

非限定的な例では、リンカーは、下記：

## 【化1】

GGGGSGGGSGGGGS [ 配列番号 210]

に提示される通り、配列番号210に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

## 【0063】

ある特定の実施形態では、配列番号210のアミノ酸配列をコードする核酸配列を、下記：

40

## 【化2】

GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [ 配列番号 211]

に提示される配列番号211に示す。

## 【0064】

非限定的な一例では、リンカーは、下記：

## 【化3】

SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA [ 配列番号 69]

50

に提示される通り、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【0065】

ある特定の実施形態では、配列番号 69 のアミノ酸配列をコードする核酸配列を、下記

【化 4】

tctagaggtggtggtggttagcgggcgggcgggctctggtggtggtggatccctcgagatggcc

[ 配列番号 70]

に提示される配列番号 70 に示す。

【0066】

定常領域の除去およびリンカーの導入にもかかわらず、scFv タンパク質は、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。単鎖 Fv ポリペプチド抗体は、Houstonら (Proc. Nat. Acad. Sci. USA、85 巻: 5879~5883 頁、1988 年) により記載されている通り、V<sub>H</sub> コード配列および V<sub>L</sub> コード配列を含む核酸から発現させることができる。また、米国特許第 5,091,513 号、同第 5,132,405 号、および同第 4,956,778 号; ならびに米国特許出願公開第 20050196754 号および同第 20050196754 号も参照されたい。阻害活性を有する、アンタゴニスト性 scFv については、記載されている (例えば、Zhaoら、Hybridoma (Larchmt)、2008 年、27 巻 (6 号): 455~51 頁; Peterら、J Cachexia Sarcopenia Muscle、2012 年 8 月 12 日; Shiehら、J Immunol、2009 年、183 巻 (4 号): 2277~85 頁; Giomarelliら、Thromb Haemost、2007 年、97 巻 (6 号): 955~63 頁; Fifeら、J Clin Invest、2006 年、116 巻 (8 号): 2252~61 頁; Brocksr、Immunotechnology、1997 年、3 巻 (3 号): 173~84 頁; Moosmayerら、Ther Immunol、1995 年、2 巻 (10 号): 31~40 頁を参照されたい)。刺激活性を有する、アゴニスト性 scFv については、記載されている (例えば、Peterら、J Biochem、2003 年、25278 巻 (38 号): 36740~7 頁; Xieら、Nat Biotech、1997 年、15 巻 (8 号): 768~71 頁; Ledbetterら、Crit Rev Immunol、1997 年、17 巻 (5~6 号): 427~55 頁; Hoら、Biochim Biophys Acta、2003 年、1638 巻 (3 号): 257~66 頁を参照されたい)。

【0067】

本明細書で使用される「F(ab)」は、抗体構造の断片であって、抗原に結合するが、一価であり、Fc 部分を有さない断片を指し、例えば、酵素であるパインにより消化された抗体は、2つの F(ab) 断片および Fc 断片 (例えば、重(H)鎖定常領域; 抗原に結合しない Fc 領域) をもたらす。

【0068】

本明細書で使用される「F(ab')<sub>2</sub>」は、全 IgG 抗体のペプシン消化により生成する抗体断片を指し、この断片は、2つの抗原結合 F(ab') (二価) 領域を有し、各 F(ab') 領域は、抗原への結合のための S-S 結合により連結された H 鎖の一部および軽(L)鎖である、2つの個別のアミノ酸鎖を含み、残りの H 鎖部分は、一緒に連結される。「F(ab')<sub>2</sub>」断片は、2つの個々の F(ab') 断片に分割することができる。

【0069】

本明細書で使用される「ベクター」という用語は、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ウイルス、ピリオンなど、任意の遺伝子エレメントであって、適正な制御エレメントと会合すると、複製が可能であり、遺伝子配列を、細胞に移し得る遺伝子エレメントを指す。こうして、用語は、クローニングベヒクルおよび発現ベヒクルのほか、ウイルスベクターおよびプラスミドベクターも含む。

【0070】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「発現ベクター」という用語は、組換え核酸配列、すなわち、所望のコード配列と、特定の宿主生物における、作動可能に連結されたコード配列の発現に必要な核酸配列とを含有する組換えDNA分子を指す。原核生物における発現に必要な核酸配列は通例、しばしば、他の配列と共に、プロモーター、オペレーター（任意選択）、およびリボソーム結合部位を含む。真核細胞は、プロモーター、エンハンサー、ならびに終結シグナルおよびポリアデニル化シグナルを活用することが公知である。

【0071】

本明細書で使用される「CDR」は、抗体の相補性決定領域のアミノ酸配列であって、免疫グロブリンの重鎖および軽鎖の超可変領域であるアミノ酸配列と規定される。例えば、KabataらのSequences of Proteins of Immunological Interest、4版、U. S. Department of Health and Human Services、National Institutes of Health（1987年）を参照されたい。一般に、抗体は、可変領域内に、3つの重鎖CDRもしくは重鎖CDR領域および3つの軽鎖CDRもしくは軽鎖CDR領域を含む。CDRは、抗体の、抗原またはエピトープへの結合のための接触残基の大部分をもたらす。ある特定の形態では、CDR領域について、Kabataシステム（Kabata, E. A.ら（1991年）Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、U. S. Department of Health and Human Services、NIH刊行物第91-3242号）を使用して詳述する。

10

20

【0072】

本明細書で使用される「アフィニティー」という用語は、結合強度の尺度を意味する。理論に束縛されずに述べると、アフィニティーは、抗体の結合部位と抗原決定基との間の立体化学的適合の緊密さ、それらとの間の接触面積の大きさ、ならびに帯電基および疎水性基の分布に依存する。アフィニティーはまた、可逆性の複合体の形成の後における、抗原-抗体間の結合の強度を指す、「アビディティー」という用語も含む。当技術分野では、抗体の、抗原に対するアフィニティーを計算するための方法であって、アフィニティーを計算する結合実験の使用を含む方法が公知である。機能アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）における抗体活性は、また、抗体アフィニティーも反映する。抗体およびアフィニティーは、機能アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）を使用して、表現型的に特徴づけ、比較することができる。

30

【0073】

本発明の方法において有用な核酸分子は、本発明のポリペプチドまたはその断片をコードする、任意の核酸分子を含む。このような核酸分子は、内因性核酸配列と100%同一である必要はなく、実質的な同一性を呈示することが典型的である。内因性配列に対する「実質的な同一性」を有するポリヌクレオチドは典型的に、二本鎖核酸分子のうちの、少なくとも1つの鎖とハイブリダイズすることが可能である。「ハイブリダイズする」とは、多様なストリンジェンシー条件下において、相補的なポリヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される遺伝子）、またはそれらの部分の間で対合して、二本鎖分子を形成することを意味する（例えば、Wahl, G. M.およびS. L. Berger（1987年）、Methods Enzymol.、152巻：399頁；Kimball, A. R.（1987年）、Methods Enzymol.、152巻：507頁を参照されたい）。

40

【0074】

例えば、ストリンジェントな塩濃度は通例、約750mM未満のNaClおよび75mM未満のクエン酸三ナトリウムであり、好ましくは、約500mM未満のNaClおよび50mM未満のクエン酸三ナトリウムであり、より好ましくは、約250mM未満のNaClおよび25mM未満のクエン酸三ナトリウムである。低ストリンジェンシーハイブリダイゼーションは、有機溶媒、例えば、ホルムアミドの非存在下で得ることができるのに対し、高ストリンジェンシーハイブリダイゼーションは、少なくとも約35%のホルムア

50

ミドの存在下で得ることができ、より好ましくは、少なくとも約50%のホルムアミドの存在下で得ることができる。ストリンジেন্টな温度条件は通例、少なくとも約30、より好ましくは、少なくとも約37の温度を含み、最も好ましくは、少なくとも約42の温度を含む。当業者には、ハイブリダイゼーション時間、洗浄剤、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)の濃度、およびキャリアDNAの組入れまたは除外など、さらなるパラメータを変動させることも周知である。必要に応じて、これらの多様な条件を組み合わせるにより、多様なレベルのストリンジエンシーが達せられる。好ましい実施形態では、ハイブリダイゼーションは、750mMのNaCl、75mMのクエン酸三ナトリウム、および1%のSDS中、30で生じる。より好ましい実施形態では、ハイブリダイゼーションは、500mMのNaCl、50mMのクエン酸三ナトリウム、1%のSDS、35%のホルムアミド、および100µg/mlの変性サケ精子DNA(ssDNA)中、37で生じる。最も好ましい実施形態では、ハイブリダイゼーションは、250mMのNaCl、25mMのクエン酸三ナトリウム、1%のSDS、50%のホルムアミド、および200µg/mlのssDNA中、42で生じる。当業者には、これらの条件における、有用な変動がたやすく明らかである。

10

20

30

40

#### 【0075】

大半の適用では、ハイブリダイゼーションに後続する洗浄ステップもまた、ストリンジエンシーにおいて変動する。洗浄のストリンジエンシー条件は、塩濃度によりおよび温度により規定することができる。上記の通り、洗浄のストリンジエンシーは、塩濃度を減少させることにより増大させることもでき、温度を上昇させることにより増大させることもできる。例えば、洗浄ステップのためのストリンジেন্টな塩濃度は、好ましくは、約30mM未満のNaClおよび3mM未満のクエン酸三ナトリウムであり、最も好ましくは、約15mM未満のNaClおよび1.5mM未満のクエン酸三ナトリウムである。洗浄ステップのためのストリンジেন্টな温度条件は通例、少なくとも約25、より好ましくは、少なくとも約42の温度を含み、なおより好ましくは、少なくとも約68の温度を含む。好ましい実施形態では、洗浄ステップは、30mMのNaCl、3mMのクエン酸三ナトリウム、および0.1%のSDS中、25で生じる。より好ましい実施形態では、洗浄ステップは、15mMのNaCl、1.5mMのクエン酸三ナトリウム、および0.1%のSDS中、42で生じる。より好ましい実施形態では、洗浄ステップは、15mMのNaCl、1.5mMのクエン酸三ナトリウム、および0.1%のSDS中、68で生じる。当業者には、これらの条件における、さらなる変動がたやすく明らかである。当業者には、ハイブリダイゼーション法が周知であり、例えば、BentonおよびDavis(Science、196巻:180頁、1977年);GrunsteinおよびRogness(Proc. Natl. Acad. Sci. USA、72巻:3961頁、1975年);Ausubelら(Current Protocols in Molecular Biology、Wiley Interscience、New York、2001年);BergerおよびKimmel(Guide to Molecular Cloning Techniques、1987年、Academic Press、New York);ならびにSambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory Press、New Yorkにおいて記載されている。

#### 【0076】

「実質的に同一な」とは、参照アミノ酸配列(例えば、本明細書で記載されるアミノ酸配列のうちのいずれか1つ)または参照核酸配列(例えば、本明細書で記載される核酸配列のうちのいずれか1つ)に対する、少なくとも50%同一性を呈示する、ポリペプチドまたは核酸分子を意味する。好ましくは、このような配列は、アミノ酸レベルまたは核酸において、比較のために使用される配列と、少なくとも60%、より好ましくは、80%、または85%同一であり、より好ましくは、90%、95%、なおまたは99%同一である。

50

## 【0077】

配列同一性は、配列解析ソフトウェア（例えば、Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group、University of Wisconsin Biotechnology Center、1710 University Avenue、Madison、Wis. 53705、BLASTプログラム、BESTFITプログラム、GAPプログラム、またはPILEUP/PRETTYBOXプログラム）を使用して測定することが典型的である。このようなソフトウェアは、相同性の程度を、多様な置換、欠失、および/または他の改変に割り当てることにより、同一な配列または同様の配列をマッチさせる。同一性の程度の決定のための例示的な手法では、 $e^{-3}$  ~  $e^{-100}$ の間の確率スコアが近縁の配列を指し示すBLASTプログラムを使用することができる。

10

## 【0078】

本明細書で使用される「類似体」という用語は、参照ポリペプチドまたは参照核酸分子の機能を有する、構造的に類縁のポリペプチドまたは核酸分子を指す。

## 【0079】

本明細書で使用される「リガンド」という用語は、受容体に結合する分子を指す。特に、リガンドは、別の細胞上の受容体に結合し、細胞間の認識および/または相互作用を可能とする。

## 【0080】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、細胞、組織、または臓器の正常な機能を損傷させるか、またはこれに干渉する、任意の状態または障害を指す。疾患の例は、新形成または細胞の病原体感染を含む。

20

## 【0081】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、治療効果を有するのに十分な量を指す。ある特定の実施形態では、「有効量」とは、新形成の持続的な増殖、成長、または転移（例えば、浸潤または遊走）を停止させるか、改善するか、または阻害するのに十分な量である。

## 【0082】

本明細書で使用される「異種核酸分子または異種ポリペプチド」という用語は、正常では、細胞にまたは細胞から得られた試料に存在しない、核酸分子（例えば、cDNA分子、DNA分子、またはRNA分子）またはポリペプチドを指す。この核酸は、別の生物に由来する場合もあり、例えば、正常では、細胞または試料において発現しないmRNA分子の場合もある。

30

## 【0083】

本明細書で使用される「免疫応答性細胞」という用語は、免疫応答において機能する細胞、またはその前駆細胞もしくは子孫細胞を指す。

## 【0084】

本明細書で使用される「~をモジュレートする」という用語は、正または負に変更することを指す。例示的なモジュレーションは、約1%、約2%、約5%、約10%、約25%、約50%、約75%、または約100%の変化を含む。

40

## 【0085】

本明細書で使用される「~を増大させる」という用語は、約5%、約10%、約25%、約30%、約50%、約75%、または約100%正に変更することを含むがこれらに限定されない、少なくとも約5%正に変更することを指す。

## 【0086】

本明細書で使用される「~を低減させる」という用語は、約5%、約10%、約25%、約30%、約50%、約75%、または約100%負に変更することを含むがこれらに限定されない、少なくとも約5%負に変更することを指す。

## 【0087】

本明細書で使用される「単離された細胞」という用語は、細胞に天然に付随する、分子

50

構成成分および/または細胞構成成分から分離された細胞を指す。

【0088】

本明細書で使用される「単離された」、「精製された」、または「生物学的に純粋な」という用語は、材料であって、その天然の状態で見出される通り、通常それに付随する構成成分が、様々な程度で非含有である材料を指す。「単離する」とは、元の供給源または環境からのある程度の分離を表す。「精製する」とは、単離より高度な程度での分離を表す。「精製」タンパク質または「生物学的に純粋な」タンパク質は、任意の不純物が、タンパク質の生物学的特性に、実質的に影響を及ぼさないか、または他の有害な帰結を実質的に引き起こさないように、他の材料が十分に非含有である。すなわち、本発明の核酸またはペプチドは、細胞材料、ウイルス材料、または、組換えDNA法により作製される場合の、培養培地、または、化学合成する場合の、化学的前駆体もしくは他の化学物質が実質的に非含有である場合、精製されている。純度および均質性は、分析化学法、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーを使用して決定することが典型的である。「精製された」という用語は、核酸またはタンパク質が、電気泳動ゲル内で、本質的に1つのバンドを生じさせることを表し得る。改変、例えば、リン酸化またはグリコシル化に供されうるタンパク質では、異なる改変は、個別に精製されうる、異なる単離されたタンパク質を生じさせうる。

10

【0089】

本明細書で使用される「分泌された」という用語は、小胞体、ゴルジ装置を經由し、細胞膜に一過性に融合して細胞の外側にタンパク質を放出する小胞としての分泌経路を介して、細胞から放出されるポリペプチドを意味する。

20

【0090】

本明細書で使用される「特異的に結合する (specifically binds)」または「~に特異的に結合する (specifically binds to)」または「特異的に標的とする」という用語は、目的の生物学的分子(例えば、ポリペプチド)を認識し、これに結合するが、天然において本発明のポリペプチドを含む試料中、例えば、生物学的試料中の他の分子は実質的に認識せず、これに実質的に結合しない、ポリペプチドまたはその断片を意味する。

【0091】

本明細書で使用される「処置すること」または「処置」という用語は、処置される個体または細胞の疾患経過を変更しようとする試みにおける臨床介入を指し、予防のために実施することもでき、臨床病態の経過中に実施することもできる。処置の治療効果は、限定なしに述べると、疾患の発生または再発の防止、症状の軽減、疾患の、任意の直接的または間接的な病理学的帰結の縮減、転移の防止、疾患進行の速度の低下、疾患状態の改善または緩和、および寛解または予後の改善を含む。疾患または障害の進行を防止することにより、処置は、罹患被験体もしくは診断を受けた被験体または障害を有することが疑われる被験体における障害に起因する増悪を防止し得るが、処置はまた、障害の危険性があるか、または障害を有することが疑われる被験体における、障害または障害の症状の発症も防止し得る。

30

【0092】

本明細書で使用される「被験体」という用語は、ヒト、非ヒト霊長動物、齧歯動物など(例えば、特定の処置のレシピエントとなる動物、または細胞が採取される動物)を含むがこれらに限定されない任意の動物(例えば、哺乳動物)を指す。

40

【0093】

II. B細胞成熟抗原 (BCMA)

BCMAは、B細胞分化およびシグナル伝達に関与し、また、非悪性の分化したB細胞および形質細胞上に発現することが公知であるので、養子T細胞療法(例えば、CAR療法)の理想的な標的である。B細胞形成不全が誘導されるリスクがあり得るが、注目すべきことに、CD19 CARによって誘導されるB細胞形成不全は、忍容性が良好である。いくつかのグループによって多発性骨髄腫(MM)におけるBCMAの表面発現が確認

50

され、1つのグループにより、BCMAが、新鮮なまたは凍結した患者の骨髄試料由来の悪性形質細胞についてのFACSマーカーとして、相対的な平均蛍光強度(MFI)の平均が9~16(n=35)であり、CD138の代替となることを見出された。<sup>1, 2</sup>

【0094】

ある特定の非限定的な実施形態では、BCMAは、配列番号71に記載のアミノ酸配列またはその断片を有する、ヒトBCMAである。

【0095】

配列番号71を以下に提示する：

【化5】

```
MLQMAGQCSQNEYFDSLHLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAI
LWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDE
IILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPA
ALSATEIEKSISAR [ 配列番号 71]
```

10

【0096】

III. キメラ抗原受容体(CAR)

キメラ抗原受容体(CAR)は、目的の特異性を、免疫エフェクター細胞に移植または付与する、操作された受容体である。CARを使用して、モノクローナル抗体の特異性を、T細胞に移植することができ、それらのコード配列の移入は、レトロウイルスベクターにより容易とされ得る。

20

【0097】

3つの世代のCARが存在する。「第1世代」のCARは、T細胞受容体鎖の細胞質/細胞内ドメインに融合させた膜貫通ドメインに融合させた、細胞外抗原結合ドメイン(例えば、単鎖可変断片(scFv))から構成されることが典型的である。「第1世代」のCARは、CD3鎖に由来する細胞内ドメインであって、内因性TCRからのシグナルの主要な伝達物質である、細胞内ドメインを有することが典型的である。「第1世代」のCARは、デノボの抗原認識をもたらすことが可能であり、HLA介在性抗原提示に依存しない、単一の融合分子内の、それらのCD3鎖シグナル伝達ドメインを介して、CD4<sup>+</sup>T細胞およびCD8<sup>+</sup>T細胞の両方の活性化を引き起こし得る。「第2世代」のCARは、多様な共刺激分子(例えば、CD28、4-1BB、ICOS、OX40)に由来する細胞内ドメインを、CARの細胞質テールに付加して、T細胞へのさらなるシグナルをもたらす。「第2世代」のCARは、共刺激(例えば、CD28または4-1BB)および活性化(CD3)の両方をもたらすCARを含む。前臨床研究は、「第2世代」のCARが、T細胞の抗腫瘍活性を改善し得ることを指し示している。例えば、慢性リンパ芽球性白血病(CLL)および急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する患者におけるCD19分子を標的とする臨床試験では、「第2世代」のCARで改変されたT細胞の頑健な有効性が裏付けられた。「第3世代」のCARは、複数の共刺激(例えば、CD28および4-1BB)および活性化(CD3)をもたらすCARを含む。

30

【0098】

本開示の主題に従い、CARは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含み、細胞外抗原結合ドメインは、BCMAに結合する。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、scFvである。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、任意選択で架橋されるFabである。ある特定の実施形態では、細胞外結合ドメインは、F(ab)<sub>2</sub>である。ある特定の実施形態では、前出の分子のうちいずれかは異種配列との融合タンパク質内に含まれて、細胞外抗原結合ドメインを形成し得る。特定の非限定的な実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、ヒトBCMAに特異的に結合するヒトscFvを含む。

40

【0099】

ある特定の非限定的な実施形態では、CARの細胞外抗原結合ドメインは、BCMAに対する高い結合特異性のほか、高い結合アフィニティを有する。例えば、このような実

50



施形態では、CARの細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒトscFvまたはその類似体により具体化される）は、BCMAに、約 $3 \times 10^{-6}$  Mまたはこれ未満の解離定数（ $K_D$ ）で結合する。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1 \times 10^{-6}$  Mもしくはこれ未満、約 $1 \times 10^{-7}$  Mもしくはこれ未満、約 $1 \times 10^{-8}$  Mもしくはこれ未満、または約 $1 \times 10^{-9}$  Mもしくはこれ未満、約 $1 \times 10^{-10}$  Mもしくはこれ未満、または約 $1 \times 10^{-11}$  Mもしくはこれ未満である。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1 \times 10^{-8}$  Mまたはこれ未満である。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1 \times 10^{-11}$  M～約 $1 \times 10^{-10}$  M、約 $1 \times 10^{-10}$  M～約 $1 \times 10^{-9}$  M、約 $1 \times 10^{-9}$  M～約 $1 \times 10^{-8}$  M、約 $1 \times 10^{-8}$  M～約 $1 \times 10^{-7}$  M、または約 $1 \times 10^{-7}$  M～約 $1 \times 10^{-6}$  M、または約 $1 \times 10^{-6}$  M～約 $3 \times 10^{-6}$  Mなど、約 $1 \times 10^{-11}$  M～約 $3 \times 10^{-6}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1 \times 10^{-9}$  M～約 $1 \times 10^{-8}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1 \times 10^{-9}$  M～約 $1.5 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $1.2 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $4 \times 10^{-9}$  M～約 $5 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $5 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $4.8 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $8 \times 10^{-9}$  M～約 $9 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $8 \times 10^{-9}$  Mである。ある特定の実施形態では、 $K_D$ は、約 $8.1 \times 10^{-9}$  Mである。

#### 【0100】

本開示のCARの細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒトscFvまたはその類似体における実施形態）の、BCMAへの結合は、例えば、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、FACS解析、バイオアッセイ（例えば、成長阻害）、またはウェスタンブロットアッセイにより確認することができる。これらのアッセイの各々は一般に、目的の複合体に特異的な標識試薬（例えば、抗体、またはscFv）を用いることにより、特に目的となるタンパク質-抗体複合体の存在を検出する。例えば、scFvは、放射性標識し、ラジオイムノアッセイ（RIA）において使用することができる（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, 1986年3月を参照されたい）。放射性同位元素は、カウンターまたはシンチレーションカウンターなどの手段の使用により検出することもでき、あるいはオートラジオグラフィーにより検出することもできる。ある特定の実施形態では、BCMA標的化細胞外抗原結合ドメインを、蛍光マーカで標識する。非限定的な蛍光マーカの例は、緑色蛍光タンパク質（GFP）、青色蛍光タンパク質（例えば、EBFP、EBFP2、Azurite、およびmKalamal）、シアン蛍光タンパク質（例えば、ECFP、Cerulean、およびCyPet）、および黄色蛍光タンパク質（例えば、YFP、Citrine、Venus、およびYPet）を含む。ある特定の実施形態では、BCMA標的化ヒトscFvを、GFPで標識する。

#### 【0101】

ある特定の実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、単鎖可変断片（scFv）を含む。具体的な非限定的な一実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、ヒトBCMAに特異的に結合するヒトscFvを含む。ある特定の実施形態では、scFvは、BCMA-Fc融合タンパク質を用いてscFvファージライブラリーをスクリーニングすることにより同定される。

#### 【0102】

CARの細胞外抗原結合ドメイン

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒトscFv）は、配列番号1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および65からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む重鎖可

変領域を含む。配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、それぞれ、配列番号 3、7、11、15、19、23、27、31、35、39、43、47、51、55、59、63、および 67 である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v）は、配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択される配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、それぞれ、配列番号 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、および 68 である。配列番号 1～68 の配列を、以下の表 1～17 に記載する。

10

【0103】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、本明細書で記載され、表 1～17 に開示されているアミノ酸配列と相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。例えば、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むが、限定を目的とするものではない。

20

【0104】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であり、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、および 68 である、アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0105】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、  
 (a) 配列番号 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；ならびに  
 (b) 配列番号 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であり、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、および 68 である、アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0106】

本開示の主題は、本明細書の表 1～17 に開示されている、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の CDR、例えば、CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含む、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）をさらに提供する。CDR 領域については、Kabat システム（Kabat, E. A. ら（1991年）、Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、U.S.

50

Department of Health and Human Services、NIH刊行物第91-3242号)を使用して詳述されている。本開示の主題は、本明細書で開示される抗体配列の保存的改変を含む、細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)をさらに提供する。例えば、本開示の主題の細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、CDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む重鎖可変領域、ならびにCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含むが、限定を目的とするものではなく、これらのCDR配列のうちの1つまたは複数は、本明細書で開示される、指定されたアミノ酸配列、またはその保存的改変を含み、細胞外抗原結合ドメインは、所望の機能的特性を保持する。

【0107】

ある特定の実施形態では、本開示の主題は、重鎖可変領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)を提供するが、重鎖可変領域は、

(a) 配列番号89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、および185からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR1；

(b) 配列番号90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、および186からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR2；ならびに

(c) 配列番号91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、および187からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR3を含む。

【0108】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、

(a) 配列番号92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、および188からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR1；

(b) 配列番号93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、および189からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR2；ならびに

(c) 配列番号94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、および190からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含むCDR3を含む。

【0109】

本開示の主題は、CDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む重鎖可変領域、ならびにCDR1配列、CDR2配列、およびCDR3配列を含む軽鎖可変領域を含む、細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)を提供し、

(a) 重鎖可変領域CDR3は、配列番号91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181、および187からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み；

(b) 軽鎖可変領域CDR3は、配列番号94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、および190からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み、細胞外抗原結合ドメインは、BCMAポリペプチド(例えば、ヒトBCMAポリペプチド)に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域CDR2は、配列番号125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239

10

20

30

40

50

、 245、251、257、263、305、317、329、341、353、365、377、および389からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み；

(b) 軽鎖可変領域CDR2は、配列番号93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183、および189からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み、細胞外抗原結合ドメインは、BCMAポリペプチド(例えば、ヒトBCMAポリペプチド)に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域CDR1は、配列番号89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、および185からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み；

(b) 軽鎖可変領域CDR1は、配列番号92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182、および188からなる群から選択されるアミノ酸配列、ならびにその保存的改変を含み、細胞外抗原結合ドメインは、BCMAポリペプチド(例えば、ヒトBCMAポリペプチド)に特異的に結合する。

#### 【0110】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号72のアミノ酸配列を含み、BCMAポリペプチド(例えば、配列番号71のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMAポリペプチド)に特異的に結合するヒトscFvであって、ET140-192 scFv(「ET140-42 scFv」ともまた称する)と呼ばれるヒトscFvである。

#### 【0111】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号1に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号2に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii)リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒトscFvである。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号69に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1から選択されるV<sub>H</sub>領域およびV<sub>L</sub>領域またはCDRを伴う、ヒトscFv-Fc融合タンパク質または全長ヒトIgGである。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号1に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号1に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号2に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号89に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号90に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号91に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号92に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号93に記載の配列またはその保存的改

10

20

30

40

50

変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 2、および配列番号94に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表1に示される通りの、配列番号89に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 1、配列番号90に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 2、および配列番号91に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 3、配列番号92に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 1、配列番号93に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 2、および配列番号94に記載の配列またはその保存的変換を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号89に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 1、配列番号90に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 2、配列番号91に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR 3、配列番号92に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 1、配列番号93に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 2、および配列番号94に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR 3を含む。

10

20

30

40

50

【表1】

表1

抗原	配列番号71のアミノ酸配列を有するBCMAポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [配列番号89]	YRSKWYN [配列番号90]	ARQGYSSYGYSDV [配列番号91]
V <sub>L</sub>	SSNIGHND [配列番号92]	FDD [配列番号93]	AAWDGSLNAFV [配列番号94]
完全なV <sub>H</sub>	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSSYGYSDVWGQGTLVTVSS [配列番号1]		
DNA	Caggtacagctgcagcagctcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctcactcactgtgccatctccgggacagctgtctctagcaacagtgctgcttggaaactggatcaggcagteccatcgcagagcccttgagtggtgggaaggacatactacaggtccaagtgtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatacaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgccagggttactctactacggttactctgatgtttgggtcaaggtactctgtgaccgtctcctca [配列番号3]		
完全なV <sub>L</sub>	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPRLLIYFDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGTKVTVLG [配列番号2]		
DNA	Cagtctgtgctgactcagccacctcgggtgtctgtagccccaggcagagggtcaccatctcgtgttctggaagcagctccaacatcggacataatgatgtaagctgtaccagcatctcccagggaaggctcccagactcctcattttgatgacctgctccgtcaggggtctctgaccgattctctgctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccaagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcctttgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcttaggt [配列番号4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPRLLIYFDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSSYGYSDVWGQGTLVTVSS [配列番号72]		

## 【0112】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号73のアミノ酸配列を含み、BCMAポリペプチド（例えば、配列番号71のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMAポリペプチド）に特異的に結合するヒトscFvであって、ET140

- 197 scFv (「ET140-47 scFv」ともまた称する)と呼ばれるヒト scFv である。

【0113】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号5に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号6に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(i i i)リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号69に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2から選択されるV<sub>H</sub>領域およびV<sub>L</sub>領域またはCDRを伴う、ヒト scFv - Fc融合タンパク質または全長ヒトIgGである。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号5に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号5に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号6に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号6に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号95に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号96に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号97に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号98に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号99に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号100に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表2に示される通りの、配列番号95に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号96に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号97に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号98に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号99に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号100に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号95に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号96に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号97に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号98に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号99に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号100に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

40

【表 2】

表 2

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [配列番号 95]	YRSKWYN [配列番号 96]	ARYGFSGSRFYDT [配列番号 97]
V <sub>L</sub>	SSNIGNNA [配列番号 98]	FDD [配列番号 99]	AAWDDSLNGYV [配列番号 100]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCA RYGFSGSRFYDTWGQGLTLTVSS [配列番号 5]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctgcagaccctctcactcacctgtgccatctcc ggggacagctgtcttagcaacagtgctgctggaactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtgctg ggaaggacatactacaggtccaagtgtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccaga cacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgct acggtttctctggttctctgtttctacgatactggggtaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 7]		
完全な V <sub>L</sub>	QPVLTPPPVSEAPRQRVTISCSGSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYF DDLSSGVSDRFGSGKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGYVF GTGKVTVLG [配列番号 6]		
DNA	Cagctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagccccaggcagagggtcaccatctctgttctggaagc agctccaacatcgaaataatgctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaaggtcccaaacctctcatctatctt gatgatctgctgtcctcaggggtctctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagctcctcctggccatcag gggtccagctgaagatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatgggtatgctctcggaaact gggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 8]		
scFv	QPVLTPPPVSEAPRQRVTISCSGSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYF DDLSSGVSDRFGSGKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGYVF GTGKVTVLGSRGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQT LSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVS VKSRTINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGSRFYDTWGQ TLTVSS [配列番号 73]		

10

20

30

## 【0114】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 74 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-180 scFv（「ET140-30 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0115】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 10 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 3 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 3 に示される通りの、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 3 に示される通りの、配列番号 9 に

40

50

記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号10に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号10に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号9に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$ 、および配列番号10に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号101に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号102に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、および配列番号103に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号104に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号105に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号106に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表3に示される通りの、配列番号101に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号102に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、および配列番号103に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3、配列番号104に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号105に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号106に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号101に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号102に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、配列番号103に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3、配列番号104に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号105に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号106に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。

10

20

30



【表 3】

表 3

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [配列番号 101]	IIPILGIA [配列番号 102]	ARSGYSKIVSYMDY [配列番号 103]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNV [配列番号 104]	RNN [配列番号 105]	AAWDDSLSGYV [配列番号 106]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCARS GYSKIVSYMDYWGQGLTVTVSS [配列番号 9]		
DNA	Gagggtccagctgggtcagctctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggtgagtgatgggaaggatcatecctatcctgggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctctgtgtactt aaatctatcgtttcttacatggattactgggtcaagggtactctggtgaccgtcctca [配列番号 11]		
完全な V <sub>L</sub>	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLVYRN NQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 10]		
DNA	Ctgctgtgctgactcagccccctccagctctgggacccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcagctccaacatcggaaagtaattgtgtattctggtaccagcagctcccaggcagggccccaaactgtcatctataggaataatcaacggcctcaggggtcctgaccgattctctgtctccaagtctggcaccctcagcctccctggccatcagtg ggtccgggtccgagcagaggctgattattgtgcagcttgggatgacagcctgagtggtatgtcttcggaactggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 12]		
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVFWYQQLPGTAPKLVYRN NQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCARS GYSKIVSYMDYWGQGLTVTVS S [配列番号 74]		

10

20

30

## 【0116】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 75 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-172 scFv（「ET140-22 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0117】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 13 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 14 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 4 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 4 に示される通りの、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 4 に示される通りの、配列番号

40

50

13に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号14に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号13に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号14に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号107に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号108に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号109に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号110に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号111に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号112に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表4に示される通りの、配列番号107に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号108に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号109に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号110に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号111に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号112に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号107に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号108に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号109に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号110に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号111に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号112に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

【表 4】

表 4

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTSY [配列番号 107]	INPSGGST [配列番号 108]	ARSQWGGVLDY [配列番号 109]
V <sub>L</sub>	SSNIGARYD [配列番号 110]	GNN [配列番号 111]	QSYDSSLASV [配列番号 112]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLVTVSS [配列番号 13]		
DNA	Gaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggttctctcaaggcatctggatacacctaccagctactatgactgctgggtgcgacagggcctggacaagggcttgagtgatgggaatacaaacctagtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccagagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctcagtggtggttctggactgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 15]		
完全な V <sub>L</sub>	QSVVTQPPSVGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLG [配列番号 14]		
DNA	Cagctctgctgacgcagccgcctcagtgctggggccccagggcagagggtaccatctctcagtgaggagcagctccaacatcggggcacgittatgatgttcagtggtaccagcagcttcagggaacagccccaaactctcatttggtaacaacaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctcaagtctggcacgacgctccctggccatcactgggctccaggtgaggtgaggtgattactgcccagctctatgacagcagcctgagtgcttcgggttcggcggaggaccaagctgaccgtctaggt [配列番号 16]		
scFv	QSVVTQPPSVGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLASVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLVTVSS [配列番号 75]		

10

20

30

## 【0118】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 76 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-157 scFv（「ET140-7 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0119】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 17 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 18 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 5 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 5 に示される通りの、配列番号 17 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 5 に示される通りの、配列番号

40

50

17に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号18に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号18に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号17に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号18に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号113に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号114に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号115に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号116に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号117に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号118に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表5に示される通りの、配列番号113に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号114に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号115に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号116に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号117に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号118に記載の配列またはその保存的変化を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号113に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号114に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号115に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号116に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号117に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号118に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

【表 5】

表 5

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [配列番号 113]	IIPILGIA [配列番号 114]	ARTGYESWGSYEVIDR [配列番号 115]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNT [配列番号 116]	SNN [配列番号 117]	AAWDDSLNGVV [配列番号 118]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [配列番号 17]		
DNA	Cagggtcagctggtggagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtcctcgaaggtctctggagcacttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtgatgggaagga tcacccctatccttggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgacgatccacg agcagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctatattactgtgcgcgcaactggttacg aatcttggggttcttacgaagtatcgcgctggtgggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 19]		
完全な V <sub>L</sub>	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGVVFGGGTKLTVLG [配列番号 18]		
DNA	Cagggtgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggcagagggtcaccatctctgttctggaagca gctccaacatcggagtaataactgtaactggtaccggcagctcccaggaaacggccccaaactcctcatatagt aataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctggtccaagtetggcactcagcctccctggccatcagt gggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatgggtgtggtattcggcgga gggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 20]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [配列番号 76]		

10

20

30

## 【0120】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 77 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-153 scFv（「ET140-3 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0121】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 6 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 6 に示される通りの、配列番号 21 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 6 に示される通りの、配列番号

40

50

21に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号22に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号119に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号121に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号122に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表6に示される通りの、配列番号119に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号121に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号122に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号119に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号121に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号122に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

【表 6】

表 6

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [配列番号 119]	IIPILGIA [配列番号 120]	ARGGYSHDMWSED [配列番号 121]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNS [配列番号 122]	SNN [配列番号 123]	ATWDDNLNVHYV [配列番号 124]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [配列番号 21]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggctcctcggtgaaggtctcctgcaaggctctggaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcacagggccctggacaagggctgagtgatgggaaggtatcatcctatccttggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctggtgtactactctcatgacatgtggtctgaagattgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 23]		
完全な V <sub>L</sub>	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG [配列番号 22]		
DNA	Ctgctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggcagagggtcaccatctctgttctggacgcagttccaacatcgaggagtaattctgttaactggtatcgacaactcccaggagcggcccccaactcctcatctatagtaataatcagcggccccaggggtcctctgtgcgattctctgctccaagtctggcactcagcctcctggccatcagtgggctccagctgaagatgagggcacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttactatgtctcgggaactgggaccaaggtcaccgtctaggt [配列番号 24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [配列番号 77]		

10

20

30

## 【0122】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 78 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-201 scFv（「ET140-51 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0123】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 25 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 26 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 7 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 7 に示される通りの、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 7 に示される通りの、配列番号

40

50

25に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号26に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号26に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号25に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号26に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号125に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号126に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号127に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号128に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号129に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号130に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表7に示される通りの、配列番号125に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号126に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号127に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号128に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号129に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号130に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号125に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号126に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号127に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号128に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号129に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号130に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30



【表 7】

表 7

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGISISNSNW [配列番号 125]	IYHSGST [配列番号 126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [配列番号 127]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [配列番号 128]	VGTGGIVG [配列番号 129]	GADHGSNSNFVYV [配列番号 130]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCGVSGGISNSNWWSWVRQPPGKGLEWIG EIYHSGSTKYNPSLRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDN WKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [配列番号 25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggggaccctgtccctcacctgcggtgtctct ggtgctccatcagcaatagtaactggtggagtggtgccagccccgggaagggctggagtgattggg gaaatctatcatagtgaggagcaccagtaaacctgcctcaggagtcagtcaccatcatagtagacaagtccaa gaaccagttctccctaaaattgagctctgtgaccgccgagacacggcctatattactgtgcgagacgagataactg gaagacccccactaccaaaattgatggtttgatctggtggccaaggacaatggtcaccgtctctca [配列番号 27]		
完全な V <sub>L</sub>	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPFRV MRV GTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNS NFVYVFGTGTKVTVLG [配列番号 26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccactctgcatcagcctcctgggagcctcgtgacactcacctgcaccctgagcag cggtacagtaattataaagtgactggtaccagcagagaccagggaagggccccggttgtgatgagtgggc actggtgggattgtgggatccaaggggatggcaccctgatcgtctcagctctgggctcagcctgaatcggtac ctgaccatcaagaacatccaggaagaagatgagggtgactatcactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaac ttctgtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 28]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPFRV MRV GTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNS NFVYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLV KPSGTLSTCGVSGGISNSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPS LRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDI WGQGMVTVSS [配列番号 78]		

10

20

30

## 【0124】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 79 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-167 scFv（「ET140-17 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0125】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 29 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 29 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。

40

50

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 29 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 30 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 29 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 30 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、抗 B C M A は、表 8 に示される通りの、配列番号 131 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 132 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、および配列番号 133 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 134 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 135 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 136 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 8 に示される通りの、配列番号 131 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 132 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、および配列番号 133 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3、配列番号 134 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 135 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 136 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 131 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 132 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、配列番号 133 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3、配列番号 134 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 135 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 136 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。

10

20

30

【表 8】

表 8

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGYY [配列番号 131]	INPNSGGT [配列番号 132]	ARSQWGSSWDY [配列番号 133]
V <sub>L</sub>	QSISSY [配列番号 134]	AAS [配列番号 135]	QSYSTPPT [配列番号 136]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRSDDTAVYYC ARSQWGSSWDYWGQGLTLTVSS [配列番号 29]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtcctcgaaggtctctg gatacaccttcacggctactatagcactgggtgcgacaggccctggacaaggctgagtgatgggatggatc aacctaacagtggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggtcacatgaccaggacacgtccatca gcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacagccgtgtattactgtgcgctctcagtgagg ttctctgggattactgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 31]		
完全な V <sub>L</sub>	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKV EIKR [配列番号 30]		
DNA	Gacatccagttgaccagctcctcctctgctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcgggcaagt cagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatcc agtttcaaagtggggtcccatcaaggttcagtgagctgggacagattcactctcaccatcagcagctctg caacctgaagatttgaactactactgcaacagagttacagtaccctccgacgttcggccaagggaccaaggtg gagatcaaacgt [配列番号 32]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKV EIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKA SGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWGMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTISISTAYMELSRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGQGLTLTVSS [配 列番号 79]		

10

20

30

## 【0126】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 80 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-163 scFv（「ET140-13 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0127】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 33 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 34 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 9 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 9 に示される通りの、配列番号 33 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 9 に示される通りの、配列番号

40

50

33に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号34に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号34に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号33に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号34に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号137に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号138に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号139に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号140に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号141に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号142に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表9に示される通りの、配列番号137に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号138に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号139に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号140に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号141に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号142に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号137に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号138に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号139に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号140に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号141に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号142に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

【表 9】

表 9

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGY Y [配列番号 137]	INPNSGGT [配列番号 138]	ARSSYHLYGYDS [配列番号 139]
V <sub>L</sub>	NDYTNYK [配列番号 140]	VGPGGIVG [配列番号 141]	GADHGTGSNFVYV [配列番号 142]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVESGA EVKKPGASVKV SCKASGYTFTGY YMHVWRQAPGQGLEWM GWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAR SSYHLYGYDSWGQGLTVTVSS [配列番号 33]		
DNA	Gaggtgcagctggaggagtcggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctctctgcaaggctctggatacacctcaccggctactatatgcactgggtgcagcaggccctggacaaggcctgagtgatggatggatacaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtgcaggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacagccgtatattactgtgcgcgctctcttaccactgtacggttacgattctggggtaaggctactctggtgaccgtctctca [配列番号 35]		
完全な V <sub>L</sub>	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQQRPGKGRPFV MR VGPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDSDYHCGADHGTG SNFVYVFGGGTKLTVLG [配列番号 34]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctccctgggagcctcggctactcactgcacctgagcaacgactacactaattataaaggactggtaccagcagagaccagggaaggggccccggtttgatgagtgaggccctggtgggattgtgggatccaaggggatggatccctgatcgtctcagctctgggctcaggcctgaatcgatactgaccatcaagaacatccaggaggagatgagagtgactaccactgtggggcggaccatggcaccgggagcaactctgtgactgttcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [配列番号 36]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQQRPGKGRPFV MR VGPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDSDYHCGADHGTG SNFVYVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVESGA EVKKPGASVKV SCKASGYTFTGY YMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGT NYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDS WGQGLTVTVSS [配列番号 80]		

10

20

30

## 【0128】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 81 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-207 scFv（「ET140-57 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0129】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 37 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 38 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 98 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 37 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配

40

50

列番号 37 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 38 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 38 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 37 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 38 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 143 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 144 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 145 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 146 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 147 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 148 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 10 に示される通りの、配列番号 143 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 144 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 145 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 146 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 147 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 148 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 143 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 144 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、配列番号 145 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 146 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 147 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 148 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。

10

20

30

【表 10】

表 10

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [配列番号 143]	IIPIFSTA [配列番号 144]	ARQPWTWYSPYDQ [配列番号 145]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [配列番号 146]	VDTGIVG [配列番号 147]	GADHGSGSNFVWV [配列番号 148]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQP WTWYSPYDQWGQGTLVTVSS [配列番号 37]		
DNA	Caggtgcagctgggtcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgtgaaggtctcctgcaaggtctctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgatggatgggagggga tcacccctatcttagtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacg agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcccagcctgg acttggtactctccgtacgatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 39]		
完全な V <sub>L</sub>	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRV DTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSLNRYLTIKNIQEEDSDYHCGADHGSGS NFVWVFGGGTKLTVLG [配列番号 38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccttctgcatcagcctcctgggagcctcggtcacactcacctgacccctgagcag cggctacagtaattataaagtggactggtatcaacagagaccaggggaagggccccggttctgatgagtagac accggtgggattgtgggatccaaggggatggcctcctgatcgttctcagctcgggctcaggtctgaatcggtg cctgaccatcaagaacattcaggaagaggatgagagtgactaccactgtggggcagaccatggcagtgaggagca cttcgtgtgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 40]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRV DTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSLNRYLTIKNIQEEDSDYHCGADHGSGS NFVWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFSTANYAQ KFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQW GQGTLVTVSS [配列番号 81]		

10

20

30

## 【0130】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 82 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-165 scFv（「ET140-15 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0131】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 41 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 42 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 11 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 11 に示される通りの、配列番号 41 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 11 に示される通りの、配

40

50

列番号 4 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 4 2 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 4 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 4 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 4 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 1 4 9 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 1 5 0 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、および配列番号 1 5 1 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 1 5 2 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 1 5 3 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 1 5 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 1 1 に示される通りの、配列番号 1 4 7 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 1 5 0 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、および配列番号 1 5 1 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3、配列番号 1 5 2 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 1 5 3 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 1 5 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 1 4 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 1、配列番号 1 5 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 2、配列番号 1 5 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  C D R 3、配列番号 1 5 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 1、配列番号 1 5 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 2、および配列番号 1 5 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  C D R 3 を含む。

10

20

30



【表 1 1】

表 11

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GFTFSTYA [配列番号 149]	ITPGGDRT [配列番号 150]	ARYYGYMIDM [配列番号 151]
V <sub>L</sub>	QSLHLSNGYNY [配列番号 152]	LGS [配列番号 153]	MQALQTPLT [配列番号 154]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLVTVSS [配列番号 41]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactggggaggcctgtacagcctgggggctcctgagactctcctgtctgcctctggattcaccttagcacctatgccatgacctgggtccgccaggctccaggaagggctggagtggtctcagctattactcctgtggtgatcgacatactacgcagactccgtgaagggccgttactatctccagagacaattccaggaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactacggttacatgatgatgtggggtcaaggtactctgtgaccgtctcctca [配列番号 43]		
完全な V <sub>L</sub>	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGTKVEIKR [配列番号 42]		
DNA	Gatgttgatgactcagctccactctccctgccctcaccctggagagccggcctccatctctgcaggtctagtcagagcctctgcatagtaatggatacaactatttgattggtacctgcagaagccagggcagctccacagctctgatctatttgggttctaactgggctccgggctcctgacaggtcagtggtgagtcagggcacagatttactactgaaaa tcagcagagtgaggctgaggatgttggggttattactgcatgcaagctctacaactctcactttcggcggagg gaccaaggtggaatcaaactgt [配列番号 44]		
scFv	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGTKVEIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLVTVSS [配列番号 82]		

10

20

30

## 【0132】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 83 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-188 scFv（「ET140-38 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0133】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 45 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 46 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 45 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配

40

50

列番号 45 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 46 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 46 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 45 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 46 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 155 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 156 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 157 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 158 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 159 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 160 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 12 に示される通りの、配列番号 155 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 156 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 157 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 158 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 159 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 160 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 155 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 156 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、配列番号 157 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 158 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 159 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 160 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。

10

20

30

【表 12】

表 12

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGY [配列番号 155]	INPNSGGT [配列番号 156]	ARSQWGGTYDY [配列番号 157]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNT [配列番号 158]	SNN [配列番号 159]	AAWDDSLNGWV [配列番号 160]
完全な V <sub>H</sub>	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYVHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTINNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [配列番号 45]		
DNA	Cagatgcagctggtgagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggctctggatacacctcaccggtattatgtacactggttcgacagggccctggacaagggctgagtgagggttgatcaaccctaacagtgggggcacaacaatgcacagaggttcaaggcaggatcacatgaccaggacacgtccatcaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcctcctcagtggggtggtacttacgattactgggtcaaggctactctggtgacctctctca [配列番号 47]		
完全な V <sub>L</sub>	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVLG [配列番号 46]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagctctgggacccccggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaataactgtaactggtaccagcagggtccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaatacagcggcctcaggggtcctgaccgattctctggtccaagtctggcgcctcagcctcctggccatcagttggctccagctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYVHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTINNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [配列番号 83]		

10

20

30

## 【0134】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 84 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-196 scFv（「ET140-46 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0135】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 49 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 50 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 13 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 13 に示される通りの、配列番号 49 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 13 に示される通りの、配

40

50

列番号49に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号50に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号50に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号49に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>、および配列番号50に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号161に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号162に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号163に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号164に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号165に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号166に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表13に示される通りの、配列番号161に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号162に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号163に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号164に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号165に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号166に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号161に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号162に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号163に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号164に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号165に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号166に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。

10

20

30

【表 13】

表 13

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYDFTTYW [配列番号 161]	IYPGSDST [配列番号 162]	ARMWTFSQDG [配列番号 163]
V <sub>L</sub>	SSNIGSYT [配列番号 164]	SNN [配列番号 165]	AAWDDSLNGYV [配列番号 166]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMG IIYPGSDSDTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMYCYARMW TFSQDGWGQGLTVTVSS [配列番号 49]		
DNA	gagggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaagccgggggagctctgaagatctcctgtaagggtcttg gatatgactttaccacactactggatcgggtgggtgcgccagatgccgggaagggcctggagtgatgggatcat ctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtccgagggcgggtcaccatctcagccgacaagtccatca acaccgcctatttgagtgagtagcctggagcctccgacaccgcatgtattactgtgcgcgcatgtggactttct ctcaggatggtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 51]		
完全な V <sub>L</sub>	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIYSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFG TGTKVTVLG [配列番号 50]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagca gctccaacatcggaagtatactgtaagctggtaccagcaactcccaggaacggccccaaattctcctattctaa taatcagcggccctcaggggtcctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtg gctccagctgaggtgaggtgattattactgtgctgcatgggatgacagcctgaatggttatgtctcggactggg accaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 52]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIYSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFG TGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLK ISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDSDTRYSPSVRGRVT ISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMYCYARMW TFSQDGWGQGLTVTVSS [配列番号 84]		

10

20

30

## 【0136】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 85 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-204 scFv（「ET140-54 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0137】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 53 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 54 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 14 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 14 に示される通りの、配列番号 53 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 14 に示される通りの、配

40

50

列番号53に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号54に記載のアミノ酸配列と、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%相同であるアミノ酸配列を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号54に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号53に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$ 、および配列番号54に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$ を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号167に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号168に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、および配列番号169に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号170に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号171に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号172に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表14に示される通りの、配列番号167に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号168に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、および配列番号169に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3、配列番号170に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号171に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号172に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号167に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR1、配列番号168に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR2、配列番号169に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_H$  CDR3、配列番号170に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR1、配列番号171に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR2、および配列番号172に記載の配列を有するアミノ酸を含む $V_L$  CDR3を含む。

10

20

30

【表 14】

表 14

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFIDYY [配列番号 167]	INPNSGGT [配列番号 168]	ARSQRDGYMDY [配列番号 169]
V <sub>L</sub>	ISCTGTSSD [配列番号 170]	EDS [配列番号 171]	SSNTRSSTLV [配列番号 172]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARQRDGYMDYWGQGLVTVSS [配列番号 53]		
DNA	Gaagtgcagctggtgcagctctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgaagcctctggatacaccttcacgactactatgtatactggatgcagcagccctggacaaggccttgagctccatggatggatcaacctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggcaccatgaccagggacacgtccatagcacagcctacatggagctgagcagggctgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcctcccagcgtgacggttacatggattactgggtcaaggtactctgggtaccgtctcctca [配列番号 55]		
完全な V <sub>L</sub>	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG [配列番号 54]		
DNA	Caatgcacctgactcagctcctcctgctgctgctcctggacagtcgatcgcctcctcctgactggaaccagcagtgacgttggtggtatcaacagcaccagcgaagcccaactcatgattatgaggacagtaagcggcctcaggggttctaactcctctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgacctctctgggctccaggtgaggacgaggtgattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttggtgtcggcggaggaccaagctgaccgtctaggt [配列番号 56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGLVTVSS [配列番号 85]		

10

20

30

## 【0138】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 86 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-190 scFv（「ET140-40 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0139】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 57 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配

40

50

列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 58 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 173 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 174 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 175 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 176 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 177 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 178 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 15 に示される通りの、配列番号 173 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 174 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 175 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 176 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 177 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 178 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 173 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 174 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、配列番号 175 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 176 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 177 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 178 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。

10

20

30



【表 15】

表 15

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTDYY [配列番号 173]	INPNSGGT [配列番号 174]	ARSPYSGVLDK [配列番号 175]
V <sub>L</sub>	SSNIGAGFD [配列番号 176]	GNS [配列番号 177]	QSYDSSLSGYV [配列番号 178]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYMHVWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKKGQGLVTVSS [配列番号 57]		
DNA	Caggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggctctggatacacctcaccgactactatgactgctgggtgacagggccctggacaacggcttgagtgatgggatggatcaaacctaacagtgggtggcacaacatgacacagaagtttcaggacagatcaccgtgaccagggacacctccagcaacacaggtacatggagctgaccaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgctctccgactctgtgttctggataaatggggtaaggtactctgggtaccgtctctca [配列番号 59]		
完全な V <sub>L</sub>	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 58]		
DNA	Cagctgtgctgacgcagccgcctcagtgctggggccccagggcagagggtaccatctcctgactgggagcagctccaacatcggggcaggtttgatgtactgtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatatgtaacagcaatcgccctcaggggtccctgaccgattctgctccaagctggcacctcagcctcctggccatcactgggtccaggtgaggatgaggctgattactgcccagctcctatgacagcagcctgagtggttatgcttcggaac tgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYMHVWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKKGQGLVTVSS [配列番号 86]		

10

20

30

## 【0140】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 87 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-187 scFv（「ET140-37 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0141】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 61 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配

40

50

列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 62 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 179 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 180 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 181 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 182 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 183 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 184 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 16 に示される通りの、配列番号 179 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 180 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 181 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 182 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 183 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 184 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 179 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 180 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、配列番号 181 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 182 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 183 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 184 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。

10

20

30

【表 16】

表 16

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [配列番号 179]	IIPILGTA [配列番号 180]	ARSGYGSYRWEDS [配列番号 181]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNY [配列番号 182]	SNN [配列番号 183]	AAWDDSLASASYV [配列番号 184]
完全な V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [配列番号 61]		
DNA	Cagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtaaggtcctcgaaggctctggagccacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaaggcttgatggatgggaaggatcctcctatccttggtacagcaaacactgcacagaaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccacagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctggttacggttcttaccgtgggaagattctggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 63]		
完全な V <sub>L</sub>	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGTKVTVLG [配列番号 62]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattacgtattctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcctatagtaataatcagcggcctcaggggtcctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtggtccggctccgaggtgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgctcttatgtttcggacgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 64]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [配列番号 87]		

10

20

30

## 【0142】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 88 のアミノ酸配列を含み、BCMA ポリペプチド（例えば、配列番号 71 のアミノ酸配列、またはその断片を有する、BCMA ポリペプチド）に特異的に結合するヒト scFv であって、ET140-174 scFv（「ET140-24 scFv」ともまた称する）と呼ばれるヒト scFv である。

## 【0143】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(iii) リンカー配列、例えば、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを伴うヒト scFv である。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 から選択される V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域または CDR を伴う、ヒト scFv - Fc 融合タンパク質または全長ヒト IgG である。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 65 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配

40

50

列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 66 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 相同であるアミノ酸配列を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$ 、および配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 185 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 186 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 187 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 188 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 189 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 190 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、表 17 に示される通りの、配列番号 185 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 186 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、および配列番号 187 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 188 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 189 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 190 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 185 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 1、配列番号 186 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 2、配列番号 187 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_H$  CDR 3、配列番号 188 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 1、配列番号 189 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 2、および配列番号 190 に記載の配列を有するアミノ酸を含む  $V_L$  CDR 3 を含む。

10

20

30

【表 17】

表 17

抗原	配列番号 71 のアミノ酸配列を有する BCMA ポリペプチド		
CDRs	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYSFTSYW [配列番号 185]	IYPGSDST [配列番号 186]	ARYSGSFDN [配列番号 187]
V <sub>L</sub>	SSNIGSHS [配列番号 188]	TNN [配列番号 189]	AAWDGSLNGLV [配列番号 190]
完全な V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWM GIIYPGSDSTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYARY SGSFDNWGQGLTVTVSS [配列番号 65]		
DNA	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccggggagctctgaagatctctgtaagggttct ggatacagctttaccagctactggtatcggtggtgctgcccagatgcccgggaaggcctggagtgatgggat catctatctggtgactctgataccagatacagccctcctccaaggccacgtcacatctcagctgacaagtccat cagcactgcctacctgcagtgaggcagcctgaaggcctggacaccgcatgtattactgtgcgcgctactctggt ttttcgataactgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 67]		
完全な V <sub>L</sub>	SYELTQPPSASGTPGQRVTMNSCGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYT NNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLV GGGTKLTVLG [配列番号 66]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcacatgtctgttctggaacca gctccaacatcggaagtcactctgtaaacgtgaccagcagctccagggaagggccccaaactcctcatctatact aataatcagcggcctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatca gtggcctcagctctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctggtattcggc ggagggaccaagctgaccgtctaggt [配列番号 68]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMNSCGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYT NNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLV GGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDSTRYSPSFQGH VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYARYSGSFDNWGQGLTVTVSS [配列番号 88]		

10

20

30

## 【0144】

上記の配列の V<sub>H</sub> 領域および V<sub>L</sub> 領域に対する、高度な（すなわち、80%、またはこれを超える）同一性を有する、V<sub>H</sub> 領域および / または V<sub>L</sub> 領域を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、変異誘発（例えば、部位特異的変異誘発または PCR 媒介変異誘発）に続き、本明細書に記載される結合アッセイを使用して、コードされた変異 scFv を、保持された機能（すなわち、結合アフィニティー）について調べることにより得ることができる。ある特定の実施形態では、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の同一性を有する V<sub>H</sub> 配列は、参照配列と比べた置換（例えば、配列の保存的改変を生ずる保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、この配列を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、BCMA ポリペプチドに結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の同一性を有する V<sub>L</sub> 配列は、参照配列と比べた置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、この配列を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、BCMA ポリペプチドに結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、本開示の配列内の、合計約 1 ~ 約 10 個のアミノ酸が、置換され、挿入され、かつ / または欠失している。例えば、V<sub>H</sub> 領域または V<sub>L</sub> 領域は、改変および / または置換された、最大で約 1 つ、最大で約 2 つ、最大で約 3 つ、最大で約 4 つ、最大で約 5 つ、最大で約 6 つ、最大で約 7 つ、最大で約 8 つ、最大で約 9 つ、または最大で約 10 のアミノ酸残基を

40

50

有し得るが、限定を目的とするものではない。保存的改変の非限定的な例は、下記の、例えば、表 18 中に提示される。

【0145】

本明細書で使用される「保存的配列改変」という用語は、アミノ酸配列を含む本開示の C A R (例えば、細胞外抗原結合ドメイン)の結合特徴に、有意に影響を及ぼしたり、該特徴を有意に変更したりしないアミノ酸改変を指す。このような保存的改変は、アミノ酸の置換、付加、および欠失を含む。部位特異的変異誘発および P C R 媒介変異誘発など、当技術分野で公知の標準的な技法により、本開示の主題のヒト s c F v に改変を導入することができる。アミノ酸は、電荷および極性など、それらの物理化学的特性に従い、群に分類することができる。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸残基を、同じ群内のアミノ酸で置きかえる、アミノ酸置換である。例えば、アミノ酸は、電荷により分類することができる：正に荷電したアミノ酸は、リシン、アルギニン、ヒスチジンを含み、負に荷電したアミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸を含み、中性電荷アミノ酸は、アラニン、アスパラギン、システイン、グルタミン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンを含む。加えて、アミノ酸は、極性により分類することができる：極性アミノ酸は、アルギニン(塩基性極性)、アスパラギン、アスパラギン酸(酸性極性)、グルタミン酸(酸性極性)、グルタミン、ヒスチジン(塩基性極性)、リシン(塩基性極性)、セリン、トレオニン、およびチロシンを含み；非極性アミノ酸は、アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、およびバリンを含む。こうして、C D R 領域内の、1または複数のアミノ酸残基を、同じ群に由来する他のアミノ酸残基で置きかえることができ、本明細書に記載される機能アッセイを使用して、変更された抗体を、保持された機能(すなわち、上記の(c)から(1)に記載の機能)について調べることができる。ある特定の実施形態では、指定された配列内または C D R 領域内の、1つ以下の、2つ以下の、3つ以下の、4つ以下の、5つ以下の残基を変更する。例示的な保存的アミノ酸置換を、表 18 に示す。

10

20

【表 18】

表 18

元の残基	例示的な保存的アミノ酸置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

10

20

30

## 【0146】

ある特定の非限定的な実施形態では、CARの細胞外抗原結合ドメインは、細胞外抗原結合ドメインの重鎖可変領域と、軽鎖可変領域とを接続するリンカーを含みうる。本明細書で使用される「リンカー」という用語は、2つまたはこれを超える、ポリペプチドまたは核酸を、それらが互いと接続されるように、共有結合によって結合させる官能基（例えば、化学物質またはポリペプチド）を指す。本明細書で使用される「ペプチドリンカー」とは、2つのタンパク質を一緒にカップリングするのに（例えば、V<sub>H</sub>ドメインおよびV<sub>L</sub>ドメインをカップリングするのに）使用される、1または複数のアミノ酸を指す。ペプチドリンカーの非限定的な例は、Shenら、Anal. Chem.、80巻（6号）：1910～1917頁（2008年）およびWO2014/087010に開示されている。

40

## 【0147】

非限定的な一例では、リンカーは、配列番号69に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、配列番号69のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を、配列番号70に明示する。非限定的な一例では、リンカーは、配列番号210に記載の配列を有するアミノ酸を含むG4Sリンカーである。ある特定の実施形態では、配列番号98のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を、配列番号211に明示する。

50

【 0 1 4 8 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 6】

GGGGS [ 配列番号 212]

に提示される通り、配列番号 2 1 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 4 9 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 7】

SGGSGGS [ 配列番号 213]

10

に提示される通り、配列番号 2 1 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 0 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 8】

GGGSGGGS [ 配列番号 214]

に提示される通り、配列番号 2 1 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 1 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 9】

20

GGGSGGGS [ 配列番号 215]

に提示される通り、配列番号 2 1 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 2 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 10】

GGGSGGGSGGGGGGS [ 配列番号 216]

に提示される通り、配列番号 2 1 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 3 】

30

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 11】

GGGSGGGSGGGSGGGGS [ 配列番号 217]

に提示される通り、配列番号 2 1 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 4 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 12】

GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS [ 配列番号 218]

に提示される通り、配列番号 2 1 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

40

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：

【化 13】

GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS [ 配列番号 219]

に提示される通り、配列番号 2 1 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【 0 1 5 6 】

ある特定の実施形態では、リンカーは、下記：





配列番号 191 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を、下記：

【化 2 1】

ATGGCTCTCCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT

[ 配列番号 192]

に提示される配列番号 192 に明示する。

【0164】

ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、下記：

【化 2 2】

METDTLLLLWVLLLLWVPGSTG [ 配列番号 205]

10

に提示される通り、配列番号 205 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

【0165】

配列番号 205 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を、下記：

【化 2 3】

ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA

[ 配列番号 206]

に提示される配列番号 206 に明示する。

【0166】

20

ある特定の実施形態では、ヒト s c F v は、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチド、ならびに H i s タグおよび H A タグを含む。ある特定の実施形態では、H i s - タグおよび H A - タグのアミノ酸配列は、下記：

【化 2 4】

TSGQAGQH H H H H G A Y P Y D V P D Y A S [ 配列番号 275]

に提示される通り、配列番号 275 にのアミノ酸配列を含む。

【0167】

配列番号 275 をコードするヌクレオチド配列は、下記：

【化 2 5】

30

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCG

CATACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [ 配列番号 276]

に提示される配列番号 276 である。

【0168】

ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v ）は、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列を含むヒト B C M A ポリペプチドに結合する。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v ）は、配列番号 71 に記載のアミノ酸配列の 1 つまたは複数の部分に結合する。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v ）は、配列番号 71 のアミノ酸 14 ~ 22 を含むエピトープ領域に結合する。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v ）は、配列番号 71 のアミノ酸 8 ~ 22、9 ~ 23、10 ~ 24、11 ~ 25、12 ~ 26、13 ~ 27、14 ~ 28 および 8 ~ 28 からなる群から選択される 1 カ所、2 カ所、3 カ所、4 カ所、5 カ所、6 カ所、または 7 カ所のエピトープ領域に結合する。ある特定の実施形態では、配列番号 71 のアミノ酸 14 ~ 22 を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒト s c F v ）は、配列番号 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 10 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含み、任意選択で、( i i i ) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域の間にリンカー配列、例えばリンカーペプチドを伴う。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号 69 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、配

40

50

列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメインは、表6から選択されるV<sub>H</sub>領域およびV<sub>L</sub>領域またはCDRを有するヒトscFvである。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22に結合する細胞外抗原結合ドメインは、表6から選択されるV<sub>H</sub>領域およびV<sub>L</sub>領域またはCDRを有するヒトscFv-Fc融合タンパク質または全長ヒトIgGを含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号21に記載のアミノ酸配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号22に記載のアミノ酸配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同であるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号21に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub>および配列番号22に記載の配列を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub>を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号119に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、および配列番号121に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号122に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、配列番号71のアミノ酸14~22を含むエピトープ領域に結合する細胞外抗原結合ドメイン(例えば、ヒトscFv)は、配列番号119に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR1、配列番号120に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR2、配列番号121に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>H</sub> CDR3、配列番号122に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR1、配列番号123に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR2、および配列番号124に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含むV<sub>L</sub> CDR3を含む。ある特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、ET140-3(または「ET140-153」)scFvである。

【0169】

10

20

30

40

50

## C A Rの膜貫通ドメイン

ある特定の非限定的な実施形態では、C A Rの膜貫通ドメインは、膜の少なくとも部分にわたる疎水性アルファヘリックスを含む。異なる膜貫通ドメインは、異なる受容体安定性を結果としてもたらす。抗原認識の後、受容体がクラスターリングすると、シグナルが、細胞に伝達される。本開示の主題に従い、C A Rの膜貫通ドメインは、C D 8 ポリペプチド、C D 2 8 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド（免疫応答と関連するタンパク質に基づかない）、またはこれらの組合せを含みうる。

10

## 【 0 1 7 0 】

ある特定の実施形態では、本開示のC A Rの膜貫通ドメインは、C D 2 8 ポリペプチドを含む。C D 2 8 ポリペプチドは、N C B I 参照番号 P 1 0 7 4 7 もしくは N P \_ 0 0 6 1 3 0 ( 配列番号 1 9 3 ) を有する配列、またはその断片と、少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 %、もしくは 1 0 0 % 相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で 1 つ、もしくは最大で 2 つ、もしくは最大で 3 つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。ある特定の実施形態では、C D 2 8 ポリペプチドは、少なくとも 2 0、または少なくとも 3 0、または少なくとも 4 0、または少なくとも 5 0 であり、最大で 2 2 0 アミノ酸の長さである、配列番号 1 9 3 の連続部分であるアミノ酸配列を有し得る。代替的に、または加えて、多様な非限定的実施形態では、C D 2 8 ポリペプチドは、配列番号 1 9 3 のアミノ酸 1 ~ 2 2 0、1 ~ 5 0、5 0 ~ 1 0 0、1 0 0 ~ 1 5 0、1 5 0 ~ 2 0 0、または 2 0 0 ~ 2 2 0 のアミノ酸配列を有する。ある特定の実施形態では、本開示のC A Rは、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、およびC D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを含む。ある特定の実施形態では、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインに含まれるC D 2 8 ポリペプチドは、配列番号 1 9 3 のアミノ酸 1 1 4 ~ 2 2 0 のアミノ酸配列を有する。

20

## 【 0 1 7 1 】

配列番号 1 9 3 を、下記：

## 【 化 2 6 】

```

1   MLRLLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSK KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61  SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFCNDGKL GNESVTFYLQ NLYVNTQTDIY FCKIEVMYPP
121 PYLDNEKNSG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
181 SKRSRLLHSD YNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [ 配列番号 193 ]

```

30

に提供する。

## 【 0 1 7 2 】

本開示の主題に従い、「C D 2 8 核酸分子」とは、C D 2 8 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。ある特定の実施形態では、本開示のC A Rの膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン（例えば、共刺激シグナル伝達領域）に含まれる、C D 2 8 ポリペプチド（配列番号 1 9 3 のアミノ酸 1 1 4 ~ 2 2 0）をコードするC D 2 8 核酸分子は、下記：

40

## 【 化 2 7 】

```

ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCAT
GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTG
GTGGTTGGTGGAGTCTCGCTTGTCTATAGCTTGTCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGG
AGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCGCCGCCCCGGGCCACCCGC
AAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCGCCTATCGCTCC [ 配列番号 194 ]

```

50

に提示される通り、配列番号 194 に記載の配列を有する核酸を含む。

【0173】

ある特定の実施形態では、本開示の CAR の膜貫通ドメインは、CD8 ポリペプチドを含む。CD8 ポリペプチドは、NCBI 参照番号 AAH25715 (配列番号 226) を有する配列、またはその断片と、少なくとも約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、もしくは 100% 相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で 1 つ、もしくは最大で 2 つ、もしくは最大で 3 つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。非限定的な実施形態では、CD8 ポリペプチドは、少なくとも 20、または少なくとも 30、または少なくとも 40、または少なくとも 50、または少なくとも 70、または少なくとも 100、または少なくとも 150、または少なくとも 200 であり、最大で 235 アミノ酸の長さである、配列番号 226 の連続部分であるアミノ酸配列を有し得る。代替的に、または加えて、多様な非限定的実施形態では、CD28 ポリペプチドは、配列番号 226 のアミノ酸 1~235、1~50、50~100、100~150、150~200、130~210、または 200~235 のアミノ酸配列を有する。ある特定の実施形態では、膜貫通ドメインに含まれる CD8 ポリペプチドは、配列番号 226 のアミノ酸 137~207 のアミノ酸配列を有する。

10

【0174】

配列番号 226 を、下記：

【化 28】

```

1      MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP
61     RGAAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRFV GKRLGDTFVL TLDSEFRRENE GCYFCSALSN
121    SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA
181    CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV [配列番号226]
```

20

に提供する。

【0175】

本開示の主題に従い、「CD8 核酸分子」とは、CD8 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。ある特定の実施形態では、本開示の CAR の膜貫通ドメインに含まれる、CD8 ポリペプチド (配列番号 226 のアミノ酸 137~207) をコードする CD8 核酸分子は、下記：

【化 29】

```

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTG
TCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGAC
TTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCA
CTGGTTATCACCCCTTACTGCAAC [配列番号 227]
```

30

に提示される通り、配列番号 227 に記載の配列を有する核酸を含む。

【0176】

ある特定の非限定的な実施形態では、CAR はまた、細胞外抗原結合ドメインを、膜貫通ドメインに連結するスペーサー領域も含みうる。スペーサー領域は、抗原結合ドメインが、異なる方向に配向することを可能として、抗原認識を容易とするのに十分な程度に可撓性でありうる。スペーサー領域は、IgG1 に由来するヒンジ領域、または免疫グロブリンの CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 領域、および CD3 の部分でありうる。

40

【0177】

CAR の細胞内ドメイン

ある特定の非限定的な実施形態では、CAR の細胞内ドメインは、細胞 (例えば、リンパ系列の細胞、例えば、T 細胞) を活性化させることが可能であるか、または刺激し得る、CD3 ポリペプチドを含みうる。CD3 は、3 つの ITAM を含み、抗原が結合した後で、活性化シグナルを、細胞 (例えば、リンパ系列の細胞、例えば、T 細胞) に伝える。CD3 ポリペプチドは、配列番号 195 に記載の配列、またはその断片と、少なくとも約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、もしくは

50

は約100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。非限定的な実施形態では、CD3ポリペプチドは、少なくとも20、または少なくとも30、または少なくとも40、または少なくとも50であり、最大で163アミノ酸の長さである、配列番号195の連続部分であるアミノ酸配列を有し得る。代替的に、または加えて、多様な非限定的実施形態では、CD3ポリペプチドは、配列番号195のアミノ酸1~163、1~50、50~100、100~150、または150~163のアミノ酸配列を有する。ある特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメインに含まれるCD3ポリペプチドは、配列番号195のアミノ酸52~163のアミノ酸配列を有する。

10

## 【0178】

配列番号195を、下記：

## 【化30】

```
1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD
61 APAYQQQGNQ LYNELNLGRR EEYDVLDRR GRPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE
121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQUAL PPR [ 配列番号 195]
```

に提供する。

## 【0179】

本開示の主題に従い、「CD3核酸分子」とは、CD3ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。ある特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメインに含まれる、CD3ポリペプチド(配列番号195のアミノ酸52~163のアミノ酸配列)をコードするCD3核酸分子は、下記：

20

## 【化31】

```
AGAGTGAAGTTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG
ATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATG
GCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTAC
CAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA
[ 配列番号 196]
```

30

に提示される通り、配列番号196に記載の配列を有する核酸を含む。

## 【0180】

ある特定の非限定的な実施形態では、CARの細胞内ドメインは、少なくとも1つのシグナル伝達領域をさらに含む。少なくとも1つのシグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、PD-1ポリペプチド、CTLA-4ポリペプチド、LAG-3ポリペプチド、2B4ポリペプチド、BTLAポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはこれらの組合せを含みうる。

40

## 【0181】

ある特定の実施形態では、シグナル伝達領域は、共刺激シグナル伝達領域である。ある特定の実施形態では、共刺激領域は、最適のリンパ球活性化をもたらし得る、少なくとも1つの共刺激分子を含む。本明細書で使用される「共刺激分子」とは、抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子であって、リンパ球の、抗原に対する効率的な応答に必要とされる細胞表面分子を指す。少なくとも1つの共刺激シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、またはこれらの組合せを含みうる。共刺激分子は、共刺激リガンドに結合し得る。共刺激リガンドは、細胞表面上で発現するタンパク質であって、その受容体に結合すると、共刺激応答、すなわち細胞内応答を生じ、その細胞内応答

50

は、抗原がそのCAR分子に結合するときに提供される刺激に影響を及ぼす。共刺激リガンドは、CD80、CD86、CD70、OX40L、4-1BBL、CD48、TNFRSF14、およびPD-L1を含むがこれらに限定されない。例として述べると、4-1BBLリガンド(すなわち、4-1BBL)は、CARシグナルと組み合わせることでCAR<sup>+</sup>T細胞のエフェクター細胞機能を誘導する細胞内シグナルをもたらすために、4-1BB(「CD137」としてもまた公知である)と結合し得る。4-1BB、ICOS、またはDAP-10を含む、共刺激シグナル伝達領域を含む、細胞内ドメインを含むCARは、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、U.S. 7, 446, 190において開示されている(例えば、U.S. 7, 446, 190では、4-1BBをコードするヌクレオチド配列は、配列番号15に明示され、ICOSをコードするヌクレオチド配列は、配列番号16に明示され、DAP-10をコードするヌクレオチド配列は、配列番号17に明示されている)。ある特定の実施形態では、CARの細胞内ドメインは、CD28ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む。ある特定の実施形態では、CARの細胞内ドメインは、2つの共刺激分子: CD28および4-1BBまたはCD28およびOX40を含む共刺激シグナル伝達領域を含む。

10

#### 【0182】

4-1BBは、腫瘍壊死因子(TNF)リガンドとして作用し得、刺激活性を有し得る。4-1BBポリペプチドは、NCBI参照番号P41273もしくはNP\_001552(配列番号197)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保守的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。ある特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメインに含まれる4-1BBポリペプチドは、配列番号197のアミノ酸214~255のアミノ酸配列を有する。

20

#### 【0183】

配列番号197を、下記:

#### 【化32】

```

1  MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
61  TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGO ELTKKGCKDC
121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPAPARE
181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFLLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG
241 CSCRFPEEEEE GGCEL [ 配列番号 197]

```

30

に提供する。

#### 【0184】

本開示の主題に従い、「4-1BB核酸分子」とは、4-1BBポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。ある特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメインに含まれる、4-1BBポリペプチド(配列番号197のアミノ酸214~255)をコードする4-1BB核酸分子は、下記:

#### 【化33】

```

aaacggggcagaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagga
agatggctgtagctgccgattccagaagaagaaggaggatgtgaactg [ 配列番号 228]

```

40

に提示される通り、配列番号228に記載の配列を有する核酸を含む。

#### 【0185】

OX40ポリペプチドは、NCBI参照番号P43489もしくはNP\_003318(配列番号198)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保守的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

50

## 【 0 1 8 6 】

配列番号 1 9 8 を、下記：

## 【 化 3 4 】

```

1   MCVGARRLGR  GPCAAALLLG  LGLSTVTGLH  CVGDTYPSND  RCCHECRPGN  GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG  FYNDVVSSKP  CKPCTWCNLR  SGSERKQLCT  ATQDTVCRCR  AGTQPLDSYK
121 PGVDCAPCPP  GHFSPGDNQA  CKPWTNCTLA  GKHTLQPASN  SSDAICEDRD  PPATQPQETQ
181 GPPARPITVQ  PTEAWPRTSQ  GPSTRPVEVP  GGRAVAAILG  LGLVLGLLGP  LAILLALYLL
241 RRDQRLPPDA  HKPPGGGSFR  TPIQEEQADA  HSTLAKI [   配列番号 198 ]

```

に提供する。

10

## 【 0 1 8 7 】

本開示の主題に従い、「OX40 核酸分子」とは、OX40 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

## 【 0 1 8 8 】

ICOS ポリペプチドは、NCBI 参照番号 NP\_\_036224 (配列番号 199) を有する配列、またはその断片と、少なくとも約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、もしくは 100% 相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で 1 つ、もしくは最大で 2 つ、もしくは最大で 3 つの保存的アミノ酸置換を含むアミノ酸配列を有し得る。

## 【 0 1 8 9 】

20

配列番号 1 9 9 を、下記：

## 【 化 3 5 】

```

1   MKSGLWYFFL  FCLRIKVLTG  EINGSANYEM  FIFHNGGVQI  LCKYPDIVQQ  FKMQLLKGQ
61  ILCDLTKTKG  SGNTVSIKSL  KFCHSQLSNN  SVSFFLYNLD  HSHANYFFCN  LSIFDPPPFK
121 VTLTGGYLHI  YESQLCCQLK  FWLPIGCAAF  VVVCILGCIL  ICWLTKKKYS  SSVHDPNGEY
181 MFMRAVNTAK  KSRLTDVTL [   配列番号 199 ]

```

に提供する。

## 【 0 1 9 0 】

本開示の主題に従い、「ICOS 核酸分子」とは、ICOS ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

30

## 【 0 1 9 1 】

CTLA-4 とは、活性化 T 細胞によって発現される阻害性受容体であって、その対応するリガンド(それぞれ、CD80 および CD86; B7-1 および B7-2) が係合すると、活性化 T 細胞の阻害またはアレルギーを媒介する阻害性受容体である。前臨床研究および臨床研究のいずれにおいても、全身への抗体注入による CTLA-4 の遮断は、内因性の抗腫瘍応答を増強したが、臨床状況では、予測できなかった(unforeseen)、明らかな毒性を伴った。

## 【 0 1 9 2 】

CTLA-4 は、細胞外 V ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞質テールを含有する。異なるアイソフォームをコードする、代替的なスプライス変異体が特徴づけられている。膜結合型アイソフォームが、ジスルフィド結合で相互接続されたホモ二量体として機能するのに対し、可溶性アイソフォームは、単量体として機能する。細胞内ドメインは、内因性の触媒活性を有さず、PI3K、PP2A、および SHP-2 に結合することが可能な、1 つの YVKM モチーフと、SH3 を含有するタンパク質に結合することが可能な、1 つのプロリンリッチモチーフとを含有するという点で、CD28 の細胞内ドメイン同様である。T 細胞応答の阻害における CTLA-4 の 1 つの役割は、CD3 および LAT など、TCR 近位のシグナル伝達タンパク質の、SHP-2 および PP2A による脱リン酸化を介する、直接的なものであるようである。CTLA-4 はまた、CD28 との、CD80/86 への結合についての競合を介して、シグナル伝達に、間接的にも、影響を及ぼし得る

40

50



。CTLA-4はまた、PI3K、CD80、AP2M1、およびPPP2R5Aに結合し、かつ/またはこれらと相互作用することも示されている。

【0193】

本開示の主題に従い、CTLA-4ポリペプチドは、UniProtKB/Swiss参照番号P16410.3(配列番号200)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは約100%相同であり(本明細書において、相同性は、BLASTまたはFASTAなどの標準的なソフトウェアを使用して決定され得る)、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

10

【0194】

配列番号200を、下記：

【化36】

```

1   MACLGFQRHK AQLNLATRTRW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY
61  ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR
121 AMDTGLYICK VELMYPPYY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL
181 LTAVSLSKML KKRSPLTGTV YVKMPPEPE CEKQFQPYFI PIN [ 配列番号 200]

```

に提供する。

【0195】

本開示の主題に従い、「CTLA-4核酸分子」とは、CTLA-4ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

20

【0196】

PD-1は、内因性マクロファージ上および内因性樹状細胞上で発現する、その対応するリガンドである、PD-L1およびPD-L2と係合すると、活性化T細胞の負の免疫調節因子となる。PD-1とは、268アミノ酸のI型膜タンパク質である。PD-1は、B7ファミリーのメンバーである、2つのリガンドである、PD-L1およびPD-L2を有する。タンパク質の構造は、細胞外IgVドメインに続き、膜貫通領域および細胞内テールを含む。細胞内テールは、PD-1が、TCRシグナルを負に調節するように、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)内および免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフ(immunoreceptor tyrosine-based switch motif)内に位置する、2つのリン酸化部位を含有する。SHP-1ホスファターゼおよびSHP-2ホスファターゼは、リガンドが結合すると、PD-1の細胞質テールに結合する。PD-L1の上方調節は、腫瘍細胞が、宿主免疫系を回避し得る、1つの機構である。前臨床試験および臨床試験では、アンタゴニスト性抗体によるPD-1の遮断から、宿主の内因性免疫系を介して媒介される抗腫瘍応答が誘導された。

30

【0197】

本開示の主題に従い、PD-1ポリペプチドは、NCBI参照番号NP\_005009.2(配列番号201)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは約100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

40

【0198】

配列番号201を、下記：

## 【化37】

1 MQIQAPWPFV VWAFLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS  
 61 ESFVLNWyRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT  
 121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS  
 181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP  
 241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [ 配列番号 201 ]

に提供する。

## 【0199】

本開示の主題に従い、「PD-1 核酸分子」とは、PD-1 ポリペプチドをコードする  
 ポリヌクレオチドを指す。

10

## 【0200】

リンパ球活性化タンパク質3 (LAG-3) とは、免疫細胞に対する、負の免疫調節因子である。LAG-3 は、免疫グロブリン (Ig) スーパーファミリーに属し、4つの細胞外Ig様ドメインを含有する。LAG3 遺伝子は、8つのエクソンを含有する。配列データ、エクソン/イントロン構成、および染色体内の局在化はいずれも、LAG3 の、CD4 との近縁の関係を指し示す。LAG3 はまた、CD223 (分化クラスター (cluster of differentiation) 223) と呼ぶ。

## 【0201】

本開示の主題に従い、LAG-3 ポリペプチドは、UniProtKB/Swiss 参照番号 P18627.5 (配列番号 202) を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは約100% 相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

20

## 【0202】

配列番号 202 を、下記：

## 【化38】

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEV VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG  
 61 VTWQHQPDSG PPAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV  
 121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR  
 181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPPHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG  
 241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP  
 301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSAQAGT YTCHIHLEEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFSGS  
 361 PGSGLKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL  
 421 LGAAYVFTTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP  
 481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [ 配列番号 202 ]

30

に提供する。

## 【0203】

本開示の主題に従い、「LAG-3 核酸分子」とは、LAG-3 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

40

## 【0204】

ナチュラルキラー細胞受容体2B4 (2B4) は、NK細胞における、およびT細胞のサブセットにおける、非MHC拘束型細胞殺滅を媒介する。現在のところ、2B4の機能は、いまだ探索途上であるが、2B4-Sアイソフォームは、免疫細胞の活性化受容体であると考えられるが、2B4-Lアイソフォームは、免疫細胞に対する、負の免疫調節因子であると考えられている。2B4は、その高アフィニティリガンドであるCD48に結合すると、係合状態となる。2B4は、該タンパク質が多様なホスファターゼと会合することを可能とする分子スイッチである、チロシンベースのスイッチモチーフを含有する

50

。2 B 4 はまた、C D 2 4 4 (分化2 4 4のクラスター)とも呼ばれている。

【0 2 0 5】

本開示の主題に従い、2 B 4 ポリペプチドは、UniProtKB/Swiss参照番号Q9BZW8.2(配列番号203)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは約100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

【0 2 0 6】

配列番号203を、下記：

【化39】

```
1 MLGQVVTLIL LLLLKVVYQGK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ
61 NGFHHILKWE NGLSPTSNTSN DRFSFIVKLN SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT
121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLQ GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG
181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWESE TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIIVLSAL
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSP KAQNPARLSR
361 KELENFDVYS [ 配列番号 203]
```

に提供する。

【0 2 0 7】

本開示の主題に従い、「2 B 4 核酸分子」とは、2 B 4 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【0 2 0 8】

Bリンパ球およびTリンパ球アテニュエーター(B-and T-lymphocyte attenuator)(BTLA)の発現は、T細胞の活性化の間に誘導され、BTLAは、Th1細胞上の発現は維持するが、Th2細胞上の発現は維持しない。PD1およびCTLA4と同様に、BTLAは、B7の相同体であるB7H4と相互作用する。しかし、PD-1およびCTLA-4と異なり、BTLAは、腫瘍壊死ファミリー受容体(TNF-R)との相互作用を介するT細胞阻害を示すが、細胞表面受容体のB7ファミリーとの相互作用を介するT細胞阻害は示さない。BTLAは、ヘルペスウイルス侵入メディエーター(herpes virus entry mediator)(HVE M)としてもまた公知の、腫瘍壊死因子(受容体)スーパーファミリーメンバー14(TNFRSF14)のリガンドである。BTLA-HVEM複合体は、T細胞による免疫応答を、負に調節する。BTLAの活性化は、ヒトCD8<sup>+</sup>がん特異的T細胞の機能を阻害することが示されている。BTLAはまた、CD272(分化クラスター272)とも呼ばれている。

【0 2 0 9】

本開示の主題に従い、BTLAポリペプチドは、UniProtKB/Swiss参照番号Q7Z6A9.3(配列番号204)を有する配列、またはその断片と、少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、もしくは約100%相同であり、かつ/または、任意選択で、最大で1つ、もしくは最大で2つ、もしくは最大で3つの保存的アミノ酸置換を含みうるアミノ酸配列を有し得る。

【0 2 1 0】

配列番号204を、下記：

10

20

30

40

## 【化 4 0】

1 MKTLPAMLGT GKLFWVFFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV  
 61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ  
 121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR  
 181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS  
 241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [ 配列番号 204]

## 【 0 2 1 1】

本開示の主題に従い、「B T L A 核酸分子」とは、B T L A ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

10

## 【 0 2 1 2】

ある特定の実施形態では、C A R は、図 1 に示される通り、ヒト B C M A に特異的に結合するヒト s c F v を含む細胞外抗原結合領域、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに C D 3 ポリペプチドおよび C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを含む。図 1 に示される通り、C A R はまた、細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって結合された、シグナルペプチドまたはリーダーも含む。ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号 2 0 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

## 【 0 2 1 3】

ある特定の実施形態では、C A R は、図 7 に示される通り、ヒト B C M A に特異的に結合するヒト s c F v を含む細胞外抗原結合領域、C D 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに C D 3 ポリペプチドおよび 4 - 1 B B ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを含む。図 7 に示される通り、C A R はまた、細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって結合された、シグナルペプチドまたはリーダーも含む。ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号 2 0 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

20

## 【 0 2 1 4】

ある特定の実施形態では、本開示の主題の C A R は、ヒト細胞内で核酸配列を発現させるための、誘導性プロモーターをさらに含みうる。C A R 遺伝子の発現における使用のためのプロモーターは、ユビキチン C ( U b i C ) プロモーターなどの構成的プロモーターでありうる。

30

## 【 0 2 1 5】

本開示の主題はまた、本明細書に記載される、B C M A 標的化 C A R またはその機能的部分をコードする単離された核酸分子も提供する。ある特定の実施形態では、単離された核酸分子は、本開示の B C M A 標的化 C A R であって、ヒト B C M A に特異的に結合するヒト s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに C D 3 ポリペプチドおよび C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを含む C A R をコードする。具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

## 【化 4 1】

caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccatctcctgactggaacc  
 agcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaaaagcccccactcatgattatgaggacagtaagcggccctca  
 ggggttttaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgaccatctctgggctccaggctgaggacgagg  
 ctgattactgacgctcaaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggaggaccaagctgaccgtcctagggtctag  
 aggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagtct  
 ggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggatacaccttcacgactactatgat  
 actggatgcgacaggccctggacaaggccttgagtccatgggatggaaccccaacagtggtggcacaaactatgca  
 cagaagttcagggcagggtcacatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagat  
 ctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgtcccagcgtgacggtfacatggattactggggtcaaggctctggtgac  
 cgtctcctcagcggccgaattgaagtatgtatcctccttaccatagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgt  
 gaaagggaacaccttgcctcaagtccctattcccgaccttctaagccctttgggtgctggtggtggtggtggtggtcct  
 ggcttctatagcttgcctagtaacagtgcccttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgacta  
 catgaacatgactccccgccgccccgggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgagcc  
 tatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgag  
 ctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccg  
 agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggg  
 atgaaaggcagcgcggaggggcaaggggcacgatggccttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctac  
 gacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc [ 配列番号 207]

10

20

に提示される、配列番号 207 に記載の配列を有する核酸を含む。

## 【0216】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

30

## 【化 4 2】

cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagct  
 ccaacatcggggcagggtttgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacag  
 caatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcca  
 ggctgaggatgaggctgattactgcccagtcctatgacagcagcctgagtggtatgtcttcggaactgggaccaaggtc  
 accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggatccctcagatggcccaggt  
 ccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctggatacacctt  
 caccgactactatgatgactgggtgagcagggccccctggacaacggcttgagtggatgggatggaacccaacagtg  
 gtggcacaactatgcacagaagttcaggacaggatcacctgaccagggacacctccagcaacacaggctacatgga  
 gctgaccaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgctctccgtactctggtgtctggataaatggggt  
 caaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaaagtatgtatcctcctcctacctagacaatgagaagagcaa  
 tggaaaccattatccatgtgaaaggaaacaccttctccaagtcccctattcccggaccttctaagccctttgggtgctggt  
 ggtggtggtggagtcctggcttctatagcttctagtaaacagtggcctttattttctgggtgaggagtaagaggagcag  
 gctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgcccggggccaccgcaagcattaccagccctatgccccac  
 cagcgcacttcgacgctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccaga  
 accagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgag  
 atggggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggc  
 ctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggagggggcaaggggcacgatggccttaccagggtctcagtacagc  
 caccaaggacacctacgacgcccctcacatgcaggccctgccccctgc [ 配列番号 208]

10

20

に提示される、配列番号 208 に記載の配列を有する核酸を含む。

## 【0217】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

30

【化 4 3】

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttcttgaaccagctcc  
aacatcggaaagtactctgtaaactggtagccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaataatcagc  
ggcctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgccctccagtctga  
ggatgaggctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggctctggattcggcggagggaaccaagctgaccgt  
cctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggccgaggtgcag  
ctgggtcagctcggagcagaggtgaaaaagccccggggagtctctgaagatctcctgtaagggttctggatacagcttacc  
agctactggatcggctgggtgcgccagatccccgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcctgggtgactctga  
taccagatacagcccgtcctccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtcacatcagcactgcctacctcagtgagg  
cagcctgaaggcctcggacaccgcatgtattactgtgcgcgctactctggttcttgcataactggggtaaggtactctgg  
tgaccgtctcctcagcggccgaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatc  
catgtgaaagggaacaccttctccaagtcccctatttcccggaccttaagccctttgggtgctgggtgggtgggtggga  
gtcctggcttctatagcttctagtaacagtggccttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagt  
gactacatgaacatgactccccgcccggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcg  
cagcctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataa  
cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaa  
gccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagat  
tgggatgaaaggcagcggcggaggggcaaggggcacgatggccttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca  
cctacgacgcccctcatgacagccctgccccctgc [ 配列番号 209]

10

20

に提示される、配列番号 209 に記載の配列を有する核酸を含む。

【0 2 1 8】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

30

【化 4 4 - 1】

CCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGA  
CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC  
TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGG  
GTCACCATCTCTTGTCTGGACGAGTTCCAACATCGGGAGTAATTCTGTAACTGGTATCGACAACCTCCAGGAGCGGC  
CCCCAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCCAGGGTCCCTGTGCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT  
CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCCACTTATFACTGTGCAACATGGGATGACAATCTGAAT  
GTTCACTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGCGCGCGGCTC  
TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGG  
TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG  
CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTATAGCAAACACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC  
CGCGGACAAAACACAGCAGCAGCCTACATGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGC  
GCGGTGGTTACTACTCTCATGACATGTGGTCTGAAGATTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGCggcoogca  
cccaccaogacogccagcgcgcgaccaccaacccccggcgcacacgatogogtgcagccoctgtccoctgogcccagagggc  
gtgcccggccagcggcggggggcgcagtgacacogagggggctggacttgcocctgtgatatactacatctggggcgcocctgg  
ccgggaacttgtggggtcctctcctgtcactggttatcaaccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtat  
atattcaaaacacccattatgagaccagtaacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgocgatttccagaagaaga  
agaaggaggtgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccocggtaccagcagggocagaaccagctct  
ataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtaogatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggga

40

【化 4 4 - 2】

aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagat  
 tgggatgaaaggogagcgcgggaggggcaaggggcaacgatggcctttaccagggtctcagtaacagccaccaaggacaacct  
 acgacgccttcacatgcaggcctgccccctcgtacacagccactcagggatccggattagtcacaatttggtaaagaca  
 ggatatacagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtaocagccatagataaaa  
 taaaagattttatattagctccagaaaaagggggaatgaaagacccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaac  
 gccattttgcaaggcatgaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctg  
 aatatgggccaacaggatatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatat  
 gggccaaaacaggatatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgoggtccag  
 cctcagcagtttctagagaacctcagatgtttccagggtgccccaggacctgaaatgaacctgtgcttatttgaac  
 taaccaatcagttcgtctctcgtcttctgttgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaaagagcccaacccccctact  
 cggggcgccagctcctccgattgactgagtcgccccggtaaccgtgtatccaataaacctcttgagttgcatccgactt  
 gtggtctcgtgttcttgggaggtctcctctgagtgattgactaccgctcagcggggctcttccacatgcagcatg  
 tatcaaaattaatttgggtttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtaacttaagttacattggcttctctga  
 aataaacatggagatttcagaatgtgtcataaataatttctaattttaagatagtatctccattggcttctacttttct  
 tttattttttttgtcctctgtcttccatttgggttgggttgggttgggttgggttgggttgggttgggttgggttgggtt  
 ttttaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcagtggttag  
 cctgctgttttagccttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttgggtatattgattgattgattgattga  
 tgtgtgtgtgtgtgattgtgtgtgtgtgtgactgtgaaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtg  
 tgtgtgtgagtggt  
 tgt  
 tcaggttgggttttgagacagagcttctcacttagcttggAATTCACCTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTCAGTGGGAAA  
 ACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACC  
 GATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGG  
 TATTTACACCCGATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAA  
 CACCCGCTGACCGCCCTGACGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGC  
 ATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA  
 ATGTCATGATAAATAATGGTTCTTAGACGTCAGGTGGCAGCTTTTCGGGGAAAATGTGCGCGAACCCTATTTGTTTTATT  
 TTCTAAAATACATTCAAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAG  
 TATGAGTATTCACATTTCCGTCGCGCCTTATCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCGTTTTTGTCTACCCAGAAA  
 CGTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAG  
 ATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGTATGTGGCGGGTATTATC  
 CCGTATTGACCGCCGGCAAGAGCAACTCGGTCCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCCAGTCA  
 CAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAAGTGTGCCATAAACCATGAGTGATAAAGTCAACTGCGGCC  
 AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCT  
 TGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCAGGATGCCTGTAGCAATGGCAACAA  
 CGTTGCGCAAACATTAACCTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAA  
 GTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAACTGGAGCCGGTGGAGCGTGGGTG  
 TCGCGGTATCATTGACGACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAAGCAA  
 CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCTCACTGATTAAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTAC  
 TCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCAT  
 GACCAAAATCCCTTAAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC  
 CTTTTTTCTGCGCGTAATCTGTGCTTGCACAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAG  
 CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTACGACAGCGCAGATACCAAACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTT  
 AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTG  
 GCGATAAGTCTGTCTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGGCTGAACGGGGGT  
 TCGTGACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGTACCTACAGCGTGGCATTGAGAAAGCCGCCAC  
 GCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG  
 GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGGGTTTTGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCA  
 GGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACAT  
 GTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCC  
 GAACGACCGAGCGACGAGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGG

10

20

30

40



【化 4 4 - 3】

CCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTA  
 GCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTTGTGAGCGGATAACAA  
 TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATA  
 TATAAAGCATTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACTTTAAAATGTTAAAT  
 TCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGTGCAATATTCCTGTTACCAAAGC  
 TAGTATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCTAATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATA  
 AATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTAAGTCAATTT  
 AGTTGATTTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCA  
 TTTTGCAGGCATGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCAATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATA  
 TGGGCCAAACAGGATATCTGTGTTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGC  
 CAAACAGGATATCTGTGTTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCT  
 CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCTCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCTTATTTGAACTAAC  
 CAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGG  
 GCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGATCCAATAAACCCCTTGTGAGTTGCATCCGACTTGTGG  
 TCTCGCTGTTCTTTGGGAGGTCTCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGG  
 GATCGGGAGACCCCTGCCAGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGA  
 TTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCTGCGTCCGTACTAGTTAGCTAAGTACTGCTCTGTATCTGGCGACCCGTG  
 GTGGAACGACGAGTTCCGAACACCCGCGCCCAACCCCTGGGAGACGTCACAGGGACTTCGGGGGCGCTTTTGTGGCCCG  
 ACCTGAGTCTTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAG  
 ACGAGAACCTAAACAGTTCGCCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTTGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTCTTGTG  
 TGCTGAGCATCGTTCTGTGTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGCTGAAAAATATGGGCCGGGCTAGACTGT  
 TACCCTCCCTTAAAGTTTACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAAACAGTCGGTAGATGTCAAGA  
 AGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGACCGCACCTTTAACCGA  
 GACCTCATACCCAGGTTAAGATCAAGGCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCTTACATCTGTGAC  
 CTGGGAAGCCTTGGCTTTGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCTCCGCTCTCTTCTCCAT  
 CCGCCCGTCTCTCCCTTGAACCTCTCGTTCGACCCCGCTCGATCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT

10

20

[ 配列番号 229 ]

に提示される、配列番号 2 2 9 に記載の配列を有する核酸を含む。

【 0 2 1 9 】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

30

【化 4 5 - 1】

GGCCCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA  
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGACGCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAtcctatgagctgaactcagccacctcagcgtctgggaacccccgggagagg  
 gtcacocatgtcttcttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaacctggtaccagcagctcccaggaacggc  
 ccccaaacctcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtcctgacagattctctggtccaagctctggcaoct  
 cagcctccctggccatcagtgccctccagctctgaggatgagggctgattactgtgcagcagtggtggcagcctgaa  
 ggtctggtattcggcggagggaaccaagctgaccctcctaggttctagaggtggtggtggtgtagcggcggcggcctctgg  
 tggtggtggtatccctogagatggccogaggtgcagctggtgagctctggagcagaggtgaaaaagccccgggagctctga  
 agatctcctgtaagggtctggatacagcttaccagctactggatcggctgggtgocccagatgcccgggaaggcctg  
 gagtggtggtgatcatctatcctggtgactctgataccagatacagccctcctccaaggccaagtcaccatctcagc  
 tgacaagtcacatcagcactgcctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcggacacogccatgtattactgtgcgcgct  
 actctggttctttcgataaactggggtcaaggtaactctggtgacccctcctcagcggccgcaaccaaccaagcagcagc  
 ccgagaccaaccaacccggcggccacagatcgcgctgcagccctgtcctcagcggccagagggcgtgcccggcagcggcgg  
 gggcgcagtgcaacagggggctggactctgcctgtgatctacatctgggcgcccctggcgggactctgtggggtcc  
 ttctcctgtcactggttatacccttactgcaacaaacggggcagaagaagctcctgtatatattcaaacaccattt  
 atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggotgtagctgcgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaa  
 gagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcaggccagaaccagctctataacagcctcaatctag  
 gacgaagagaggagtagatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaggccgagaaggaagac  
 cctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaagataagatggcggaggcctacagtgagatgggatgaaaggcagcgc

40

50

【化 4 5 - 2】

ccggaggggcaaggggcaogatggcctttaccagggtctcagtagcaccaccaaggacacctaagcagcccttcaatgc  
aggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagccaatttgttaaagacaggatatacagtggtccagg  
ctctagttttgactcaacaataatcaccagctgaagcctatagagtagcagccatagataaaataaaagattttattagt  
ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatg  
gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtoaggaacagatggaaocagctgaatatgggcaaacagga  
tatctgtggaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaaacagctgaataatgggcaaacaggatct  
gtggaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtoocagatgoggtccagccctcagcagtttctaga  
gaaccatcagatgtttccagggtgcccccaaggacactgaaatgacctgtgcottatttgaactaaccaatcagttcgctt  
ctcgcttctgttgcgcgcttctgctccccgagotcaataaaagagcccacaacccctcaactcggggcgccagctcctcgg  
attgactgagtcgccccgggtaccogtgtatccaataaacctcttgcaagttgcatecagactgtggtctcgcgtgttccct  
gggagggctcctctgagtgattgactaccogtccagggggctcttccacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg  
ttttttcttaagattttacattaaatggccatagtagcttaaaagttacattggcttctctgaaataaacatggagtattc  
agaatgtgtcataaataatttctaattttaagatagtagatccattggcttctactttttctttttttttttttgtct  
ctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaatttttttaagatcctaac  
tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtagacctgaagtcagggtagcctgctgttttagccttc  
ccacatcaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgattg  
tgttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgt  
tgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt  
tgtgtgtgtgtgtgtgaaaaaattctatagtagtagagccaaocgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgaga  
cagagcttttcaactagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTCGACTGGGAAAAACCTGGCGTTACCCAAC  
TTAATCGCCTTGCAAGCATCCCTTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG  
TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTTCACACCGCATATG  
GTGCACCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCT  
GACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTTCA  
CCGTCATCACGAAACCGCGCATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAATAGG  
TTTTCTTAGACGTGAGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGAACCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAAT  
ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATGAAAAAGGAAGATATGAGTATCAACATTT  
CCGTGTCCGCTTATTCCTTTTTTTCGGCATTTTTGCTTCCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTAAAAGTAAAAG  
ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGC  
CCGAAGAACGTTTTTCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGGGTATTTATCCCGTATTGACGCGGGCA  
AGAGCAACTCGGTCGCCCATACACTATCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGG  
ATGGCATGACAGTAAGAGAATATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACG  
ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGTTTTTTGCACAACATGGGGATCATGTAACCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA  
GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA  
CTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTG  
CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGGAGGTTGGTCTCGCGGTATCATTGAGC  
ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAATA  
GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATT  
GATTTAAAACCTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACG  
TGAGTTTTCGTTCCTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAA  
TCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTGCGCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG  
AAGGTAACGGCTTACGAGAGCGCAGATACCAAACTACTGCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAA  
CTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTA  
CCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAAGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGTTCTGTGCACACAGCCAGC  
TTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACACCGTGGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA  
GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCTGTTATC  
TTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGGAGCTGATTTTTTGTGATGCTGCTCAGGGGGCGGAGCCTATGG  
AAAAACGCCAGCAACCGCCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTTGCTGCATGTTCTTCTGCGTATC  
CCCTGATCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGGAGTGTACCGCTCGCCGACCGAACGACCGAGCGCAGCG  
AGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGAAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGACG  
TGGCACGACAGGTTTTCCCGACTGAAAGCGGGCAGTGGCGAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC

10

20

30

40



【化 4 6 - 2】

tatcagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtaocgagccatagataaaaataa  
aagattttatattagttccagaaaaagggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgcc  
atlttgcaaggcatgaaaaatcacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaat  
atgggccaacacagatatactgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatggg  
ccaaacagatatactgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccc  
tcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccaggggtcccccaaggacactgaaatgacctgtgccttatttgaactaa  
ccaatcagttcgttctcgtcttctgttcgctcgtcttctgctccccgagctcaataaaaagagccccacaaccccctcactcgg  
ggcgccagtcctccgattgactgagtcgccccgggtaccogtgtatccaataaacccctcttgagttgcatccgacttgtg  
gtctcgtgttccctgggaggtctcctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtat  
caaaattaatttggtttttttcttaagattttacattaaatggccatagtagtacttaaagttacattggcttctctgaaat  
aaacatggagtatccagaatgtgtcataaataatcttaatttttaagatagtagtctccattggcttctctactttttctttt  
atltttttttgtcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaattttttt  
ttaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaaagtcagtggttagcct  
gctgttttagccttcccacatcaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattg  
gtgtgtgtgtgattgtgttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtgt  
gtgtgagtggt  
gt  
ggttggttttttgagacagagcttcttcaactagcttggAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACC  
CTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGAT  
CGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTAT  
20 TTACACCCGCATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACCCGCCAACAC  
CCGCTGACGGCCCTGACGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATG  
TGTACAGGTTTTTACCCTCATCACGAAACCGCGATGACGAAAGGGCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATG  
TCATGATAAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCAGTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTT  
TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGATAT  
GAGTATTCACATTTCCGTGTGCCCCATTATCCCTTTTTTGGGGCATTTTGCCTTCCGTGTTTTTGTTCACCCAGAAACGC  
TGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAATGGATCTCAACAGCGGTAAAGATC  
CTTGAGAGTTTTCCGCCCCAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATATCCCG  
TATTGACCCCGGCAAGAGCAACTCGGTCCGCCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAAGTCACAG  
30 AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATATGAGTGTGCCATAAACCATGAGTGATAAAGTGCAGGCAAC  
TTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGTTTTTTGCACAACATGGGGATCATGTAACCGCCTGTA  
TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTACACCAAGTGCCTGTAGCAATGGCAACAACGT  
TGGCAAACCTATTAAGTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTT  
GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAAGCTGGGTCTCG  
CGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAAGCAACTA  
TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACGTGACACCAAGTTTACTCA  
TATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC  
CAAAATCCCTTAAAGTGAAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTT  
TTTTTCTGCGGTAATCTGCTGCTTGCAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTCCGGATCAAGAGCTA  
CCAACCTTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGG  
CCACCCTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCG  
40 ATAAGTCTGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCAGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGTTTCG  
TGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAAGCATTGAGAAAGCGCCAGCT  
TCCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG  
GAAACCGCTGGTATCTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGG  
GGCGGAGCCTATGAAAAACCGCAGCAACCGGCCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTCTGCCTTTTGTCTCACATGTT  
CTTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTTGTGAGTGCATACCGCTCGCCGACGCGAA  
CGACCGAGCGCAGCGAGTCAAGTGAAGCGGAAAGCGGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCGCGCTTGGCCG  
ATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGTTTCCCGACTGAAAGCGGCGAGTGAAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCT  
CACTCATTAGGACCCCCAGGCTTTACACTTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTC  
ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAACTCAAATATAT

10

20

30

40





【化 4 7 - 3】

TAAAAATAGATAAAACGTGGAATACTTAGAGTTTCTGTCTATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTG  
 CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATATATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTT  
 TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGC  
 GCATGGAAAAATACATAACTGAGAAATAGAAAAGTTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA  
 CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAACAGGA  
 TATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGGGTCCAGCCCTCAGCAGTTT  
 CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCTCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTT  
 CGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTC  
 CTCGGATTGACTGAGTCGCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTTCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGT  
 TCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAG  
 ACCCCTGCCAGGGACCACCGACCACCCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGT  
 GTCTATGACTGATTTTATGCGCCTCGCTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGAAGT  
 ACGAGTTCCGAACACCCGCGCAACCCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCGTTTTTTGTGGCCGACCTGAGTC  
 CTAANAATCCCGATCGTTTAGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACC  
 TAAAAACAGTTCCCGCCTCCGCTCTGAATTTTGTCTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGTCTGACG  
 ATCGTTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGCTAGACTGTTACCACTCC  
 CTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTT  
 GGGTTACCTTCTGCTCTGCGAATGGCCAACTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATC  
 ACCCAGGTTAAGATCAAGGCTTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGC  
 CTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCCTAAGCCTCCGCTCCTTCTCCATCCGCCCCCT  
 CTCTCCCCCTGAACCTCCTGTTGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [ 配列番号 232]

10

20

に提示される、配列番号 2 3 2 に記載の配列を有する核酸を含む。

【 0 2 2 2】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

【化 4 8 - 1】

CCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGA  
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCCGGTCCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACaatctgocctgaactcagocctgocctcogtctctgogtctcctggacagtog  
 atcgcocatctcctgcaactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggaagccccaaactcatgat  
 ttatgaggacagtaagcggccctcaggggtttctaatcogctctctggtccaaagtctggcaaacagccctcctgacca  
 tctctgggctccaggtgaggaagcagctgattactgocagctcaatacaagaagcagcactttggtggtoggogga  
 gggaccaagctgacogtctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcctctggtggtggtggatccctoga  
 gatggccgaagtgacgtctgctgagctctggggctgagatgaagaagcctgggocctcaactgaagctctcctgcaaggctt  
 ctggatataccttcatcgaactactatgtatactggatgogacagggccctggacaagggcttgagtcctatgggatggatc  
 aacctaacagtggtggcacaactatgcaacagaagtttcagggcagggcaccatgaccagggacacgtccatcagcac  
 agcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacaccogcctgtattactgtgocgctcccagcgtgacggttaca  
 tggattactggggtcaaggtactctggtgacogtctcctcagoggccgaccccaccagcagccagcgcgogaccca  
 accccggcgcaccaagatogcgtcgcagccctgtccctgocccagggcgtgocggccagcggcggggggcagtgca  
 caogaggggctggacttgcctgtgatctacatctggcgcocctggcgggacttggtgggtccttctcctgtcac  
 tggttatcacctttactgcaacaaaggggcagaaagaagctcctgtatataattcaacaaccatttatgagaccagta  
 caaactactcaagaggaagatggctgtagctgcccatttccagaagaagaaggaggatgtgaaactgagagtgaaagt  
 cagcagggagcagagccccccgctaccagcagggccagaaaccagctctataacagagctcaatctaggacgaagagagg  
 agtaogatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggc  
 ctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggagccctacagtgagattgggatgaaagcagcgcggcggggcga  
 ggggcacgatggcctttaccaggtctcagtaacgcaaccaggaacacctacgacgoccttcaatgagcagggccctgccc  
 ctgcctaacagccctcagagatccggattagtcacatttgttaaagacaggatatacagtggtccaggtctagtttga  
 ctcaacaatatcacagctgaagcctatagagtaogagccatagataaaaataaaagattttatttagctccagaaaaag  
 gggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaaacgcccattttgcaaggcatggaaaaatacata  
 actgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaacaggatatactgtggttaa  
 gcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaacaggatatactgtggttaagcagt

30

40

50





## 【化 4 8 - 3】

GAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTG  
 AGAATAGAAAAGTTTCAAGTCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAG  
 TTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCT  
 GCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT  
 CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCG  
 CGCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCACTCGGGGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCC  
 GGGTACCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTG  
 AGTGATTGACTACCCGTAGCGGGGCTCTTTCATTTGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCG  
 ACCCACCACCGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCG  
 CCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAAACACCCGGCC  
 GCAACCCCTGGGAGACGTCCAGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGG  
 ACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCGCCCTCCGT  
 CTGAATTTTGTCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTCTGTGTTGTCTCTGT  
 CTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGCTAGACTGTTACCCTCCCTTAAGTTTACCTTAGGTCA  
 CTGAAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAG  
 AATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTC  
 TTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACAGGTCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCTCC  
 CTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTTCTCCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCCCTGAACCTCCTC  
 GTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [ 配列番号 233]

10

に提示される、配列番号 2 3 3 に記載の配列を有する核酸を含む。

20

## 【 0 2 2 3】

具体的な非限定的一例では、単離された核酸分子は、下記：

## 【化 4 9】

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactg  
 cctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgt  
 tctggacgcagttccaacatcgggagtaattctgttaactggtatcgacaactcccaggagcg  
 gccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccccaggggteccctgtgcgattctct  
 ggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggttccagtctgaagatgaggcc  
 acttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttcaactatgtcttcggaactgggacc  
 aaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtggttagcggcgggcggtctggtggtggt  
 ggatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggg  
 tcctcgggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgg  
 gtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggaaggatcatccctatccttggtata  
 gcaaactacgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccgcgacaaatccacgagcaca  
 gctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggt  
 ggttactactctcatgacatgtggtctgaagattggggcaaggtaactctggtgaccgtctcc  
 tcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatgga  
 accattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaag  
 cccttttgggtgctggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggt  
 gcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac  
 atgactccccgcgcgccccggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgac  
 ttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcag  
 ggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgac  
 aagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggc  
 ctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggc  
 gagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggac  
 acctacgacgccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa [ 配列番号 234]

10

20

30

に提示される、配列番号 2 3 4 に記載の配列を有する核酸を含む。

## 【 0 2 2 4】

具体的な非限定の一例では、単離された核酸分子は、下記：

## 【化 5 0】

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacag  
gctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgt  
tctggaagcagctccaacatcggaagtaattacgtattctggtagcagcagctcccaggaacg  
gccccaaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctct  
ggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccgggtccgaggatgaggt  
gattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgccctcttatgttttcggaactgggacc  
aaggtcacctgctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggt  
ggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggg  
tcctcgggtgaaggtctcctgcaaggttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgg  
gtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaaggatcatccctatccttggtaca  
gcaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcaca  
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctct  
ggttacggttcttaccggttgggaagattcttggggcaaggtactctggtgaccgtctcctca  
gcgccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaacc  
attatccatgtgaaagggaaacaccttctccaagtcacctatctcccggaccttctaagccc  
ttttgggtgctggtggtggttgggtggagtctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcc  
tttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggtcctgcacagtgactacatgaacatg  
actccccgcgccccgggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttc  
gcagcctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggc  
cagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaag  
agacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaccctcaggaaggcctg  
tacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgag  
cgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccaggtctcagtagcagccaccaaggacacc  
tacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa [ 配列番号 235]

10

20

30

に提示される、配列番号 2 3 5 に記載の配列を有する核酸を含む。

## 【0 2 2 5】

配列番号 2 0 7 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 5 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 5 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 1 9 5 のアミノ酸 5 2 ~ 1 6 3 のアミノ酸配列を含む C D 3 ポリペプチドおよび C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含み、ここで、C D 2 8 領域を含む膜貫通 ( t r a n s m e m b r a n c e ) ドメインおよび共刺激シグナル伝達領域が配列番号 1 9 3  
のアミノ酸 1 1 4 ~ 2 2 0 を含む、B C M A 標的化 C A R ( B C M A 標的化 2 8 z C A R 5 4 と呼ぶ ) をコードする。

40

## 【0 2 2 6】

配列番号 2 0 8 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 5 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 5 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 1 9 5 のアミノ酸 5 2 ~ 1 6 3 のアミノ酸配列を含む C D 3 ポリペプチドおよび C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含み、ここで、C D 2 8 領域を含む膜貫通ドメ

50

インおよび共刺激シグナル伝達領域が配列番号 193 のアミノ酸 114 ~ 220 を含む、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 28z CAR 40 と呼ぶ) をコードする。

【0227】

配列番号 209 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト scFv、CD28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび CD28 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含み、ここで、CD28 領域を含む膜貫通ドメインおよび共刺激シグナル伝達領域が配列番号 193 のアミノ酸 114 ~ 220 を含む、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 28z CAR 24 と呼ぶ) をコードする。

10

【0228】

配列番号 234 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト scFv、CD28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび CD28 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含み、ここで、CD28 領域を含む膜貫通ドメインおよび共刺激シグナル伝達領域が配列番号 193 のアミノ酸 114 ~ 220 を含む、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 28z CAR 3 と呼ぶ) をコードする。

20

【0229】

配列番号 235 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト scFv、CD28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび CD28 ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含み、ここで、CD28 領域を含む膜貫通ドメインおよび共刺激シグナル伝達領域が配列番号 193 のアミノ酸 114 ~ 220 を含む、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 28z CAR 37 と呼ぶ) をコードする。

30

【0230】

配列番号 229 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 21 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 22 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト scFv、配列番号 226 のアミノ酸 137 ~ 207 を有する CD8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび配列番号 197 のアミノ酸 214 ~ 255 を有する 4-1BB ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 BBz CAR 3 と呼ぶ) をコードする。配列番号 229 のヌクレオチド配列 270 ~ 1031 は、ヒト scFv をコードする。配列番号 229 のヌクレオチド配列 1041 ~ 1253 は、膜貫通ドメインに含まれる CD8 ポリペプチドをコードする。配列番号 229 のヌクレオチド配列 1254 ~ 1379 は、細胞内ドメインに含まれる 4-1BB ポリペプチドをコードする。配列番号 229 のヌクレオチド配列 1380 ~ 1718 は、細胞内ドメインに含まれる CD3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 229 の他の部分を、表 19 に示す。

40

。

## 【表 19】

表 19

部分	配列番号 229 のヌクレオチド配列位	ヌクレオチドの数
カップ sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 fwd	3166..3182	17
AmpR プロモーター	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
CAP 結合性部位	5669..5690	22
lac プロモーター	5705..5735	31
lac オペレーター	5743..5759	17
M13 rev	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (短縮)	7270..15	417

10

## 【 0 2 3 1 】

20

配列番号 230 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 65 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 66 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト s c F v、配列番号 226 のアミノ酸 137 ~ 207 を有する CD8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび配列番号 197 のアミノ酸 214 ~ 255 を有する 4 - 1 B B ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 BBz CAR 24 と呼ぶ) をコードする。配列番号 230 のヌクレオチド配列 270 ~ 1015 は、ヒト s c F v をコードする。配列番号 230 のヌクレオチド配列 1023 ~ 1235 は、膜貫通ドメインに含まれる CD8 ポリペプチドをコードする。配列番号 230 のヌクレオチド配列 1236 ~ 1361 は、細胞内ドメインに含まれる 4 - 1 B B ポリペプチドをコードする。配列番号 230 のヌクレオチド配列 1362 ~ 1700 は、細胞内ドメインに含まれる CD3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 230 の他の部分を、表 20 に示す。

30

## 【表 20】

表 20

部分	配列番号 230 のヌクレオチド 配列位	ヌクレオチドの数	
カッパ sp	210..269	60	
LTR	1980..2449	470	
M13 fwd	3148..3164	17	
AmpR プロモーター	3639..3743	105	10
AmpR	3744..4604	861	
ori	4775..5363	589	
CAP 結合性部位	5651..5672	22	
lac プロモーター	5687..5717	31	
lac オペレーター	5725..5741	17	
M13 rev	5749..5765	17	
LTR	6174..6767	594	
MMLV Psi	6830..7187	358	
gag (短縮)	7252..15	417	20

## 【 0 2 3 2 】

配列番号 231 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 61 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 62 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト s c F v、配列番号 226 のアミノ酸 137 ~ 207 を有する CD8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび配列番号 197 のアミノ酸 214 ~ 255 を有する 4 - 1 BB ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 BBz CAR 37 と呼ぶ) をコードする。配列番号 231 のヌクレオチド配列 270 ~ 1028 は、ヒト s c F v をコードする。配列番号 231 のヌクレオチド配列 1038 ~ 1250 は、膜貫通ドメインに含まれる CD8 ポリペプチドをコードする。配列番号 231 のヌクレオチド配列 1251 ~ 1376 は、細胞内ドメインに含まれる 4 - 1 BB ポリペプチドをコードする。配列番号 231 のヌクレオチド配列 1377 ~ 1715 は、細胞内ドメインに含まれる CD3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 231 の他の部分を、表 21 に示す。

## 【表 2 1】

表 21

部分	配列番号 231 のヌクレオチド 配列位	ヌクレオチドの数
カッパ sp	210..269	60
LTR	1995..2464	470
M13 fwd	3163..3179	17
AmpR プロモーター	3654..3758	105
AmpR	3759..4619	861
ori	4790..5378	589
CAP 結合性部位	5666..5687	22
lac プロモーター	5702..5732	31
lac オペレーター	5740..5756	17
M13 rev	5764..5780	17
LTR	6189..6782	594
MMLV Psi	6845..7202	358
gag (短縮)	7267..15	417

10

## 【 0 2 3 3】

20

配列番号 232 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 57 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 58 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 69 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト scFv、配列番号 226 のアミノ酸 137 ~ 207 を有する CD8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 195 のアミノ酸 52 ~ 163 のアミノ酸配列を含む CD3 ポリペプチドおよび配列番号 197 のアミノ酸 214 ~ 255 を有する 4 - 1 BB ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域、BCMA 標的化 CAR (BCMA 標的化 BBz CAR 40 と呼ぶ) をコードする。配列番号 232 のヌクレオチド配列 270 ~ 1024 は、ヒト scFv をコードする。配列番号 232 のヌクレオチド配列 1032 ~ 1244 は、膜貫通ドメインに含まれる CD8 ポリペプチドをコードする。配列番号 232 のヌクレオチド配列 1245 ~ 1370 は、細胞内ドメインに含まれる 4 - 1 BB ポリペプチドをコードする。配列番号 232 のヌクレオチド配列 1371 ~ 1709 は、細胞内ドメインに含まれる CD3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 232 の他の部分を、表 22 に示す。

30

## 【表 2 2】

表 22

部分	配列番号 232 のヌクレオチド 配列位	ヌクレオチドの数
カッパ sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 fwd	3157..3173	17
AmpR プロモーター	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
CAP 結合性部位	5660..5681	22
lac プロモーター	5696..5726	31
lac オペレーター	5734..5750	17
M13 rev	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (短縮)	7261..15	417

10

## 【 0 2 3 4】

20

配列番号 2 3 3 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 5 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 5 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有するリンカーであって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に配置されるリンカーを含むヒト s c F v、配列番号 2 2 6 のアミノ酸 1 3 7 ~ 2 0 7 を有する C D 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 1 9 5 のアミノ酸 5 2 ~ 1 6 3 を含む C D 3 ポリペプチドおよび配列番号 1 9 7 のアミノ酸 2 1 4 ~ 2 5 5 を有する 4 - 1 B B ポリペプチドを含む共刺激シグナル伝達領域、B C M A 標的化 C A R ( B C M A 標的化 B B z C A R 5 4 と呼ぶ) をコードする。配列番号 2 3 3 のヌクレオチド配列 2 7 0 ~ 1 0 0 3 は、ヒト s c F v をコードする。配列番号 2 3 3 のヌクレオチド配列 1 0 1 1 ~ 1 2 2 3 は、膜貫通ドメインに含まれる C D 8 ポリペプチドをコードする。配列番号 2 3 3 のヌクレオチド配列 1 2 2 4 ~ 1 3 4 9 は、細胞内ドメインに含まれる 4 - 1 B B ポリペプチドをコードする。配列番号 2 3 3 のヌクレオチド配列 1 3 5 0 ~ 1 6 8 8 は、細胞内ドメインに含まれる C D 3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 2 3 3 の他の部分を、表 2 3 に示す。

30



## 【表 2 3】

表 23

部分	配列番号 233 のヌクレオチド 配列位	ヌクレオチドの数
カッパ sp	210..269	60
LTR	1968..2437	470
M13 fwd	3136..3152	17
AmpR プロモーター	3627..3731	105
AmpR	3732..4592	861
ori	4763..5351	589
CAP 結合性部位	5639..5660	22
lac プロモーター	5675..5705	31
lac オペレーター	5713..5729	17
M13 rev	5737..5753	17
LTR	6162..6755	594
MMLV Psi	6818..7175	358
gag (短縮)	7240..15	417

10

## 【 0 2 3 5】

20

ある特定の実施形態では、単離された核酸分子は、本開示の B C M A 標的化 C A R の機能的部分をコードする。本明細書で使用される「機能的部分」という用語は、本開示の B C M A 標的化 C A R の、任意の部分、一部、または断片であって、B C M A 標的化 C A R (親 C A R) の生物学的活性を保持する部分、一部、または断片を指す。例えば、機能的部分は、本開示の B C M A 標的化 C A R の部分、一部、または断片であって、標的細胞を認識する能力、疾患、例えば、多発性骨髄腫を処置する能力を、親 C A R と同様の程度に、同じ程度に、なおまたはより高い程度に保持する部分、一部、または断片を包摂する。ある特定の実施形態では、本開示の B C M A 標的化 C A R の機能的部分をコードする単離された核酸分子は、親 C A R のうちの、例えば、約 10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、および 95%、またはこれを超える C A R を含むタンパク質をコードし得る。

30

## 【 0 2 3 6】

National Cancer Institute (NCI) により行われた 1 つの第 I 相臨床試験 (NCT02215967) では、抗 B C M A C A R を形質導入した T 細胞が多発性骨髄腫を処置するために使用された。<sup>33, 34</sup> NCI の臨床試験に適用された抗 B C M A C A R は、ヒト B C M A に結合するマウス s c F v を含む。ヒトを処置するためにマウス抗体またはマウス s c F v を使用することにより、生命にかかわる恐れがある抗マウス抗体 (HAMA) 応答が導かれる可能性がある。NCI 臨床試験とは異なり、ある特定の実施形態では、本開示の B C M A 標的化 C A R は、ヒト s c F v を含み、したがって、マウス抗体を含む C A R と比較して免疫原性のリスクがはるかに低下する (マウス抗体に由来する C A R の潜在的な免疫原性が m R N A C A R に関する安全性の問題になり得ることが報告されている、Mausら、Cancer Immunol Res (2003年); 1巻(1号): 26~31頁を参照されたい)。

40

## 【 0 2 3 7】

## I I I . 免疫応答性細胞

本開示の主題は、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含む C A R を発現する免疫応答性細胞を提供し、ここで細胞外抗原結合ドメインは、上記のように、B C M A (例えば、ヒト B C M A) に特異的に結合する。免疫応答性細胞は、細胞が C A R を発現するように本開示の C A R で形質導入してもよい。本開示の主題はまた

50

、腫瘍、例えば、多発性骨髄腫（MM）の処置のためにかかる細胞を使用する方法を提供する。本開示の主題の免疫応答性細胞は、リンパ系列の細胞であってもよい。リンパ系列は、B細胞、T細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞を含み、抗体の産生、細胞性の免疫系の調節、血液中の外來因子の検出、宿主に対して外來の細胞の検出、などを提供する。リンパ系列の免疫応答性細胞の非限定的な例としては、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、細胞傷害性Tリンパ球（CTL）、調節性T細胞、胚性幹細胞、および多能性幹細胞（例えば、リンパ系細胞が分化され得る細胞）が挙げられる。T細胞は、胸腺中で成熟し、かつ細胞媒介性免疫を主に担うリンパ球であり得る。T細胞は、適応免疫系に参与する。本開示の主題のT細胞は、任意の種類T細胞、例としては、限定するものではないが、Tヘルパー細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞（例としては、セントラルメモリーT細胞、幹細胞様メモリーT細胞（または幹様メモリーT細胞）、および2種のエフェクターメモリーT細胞：例えば、 $T_{EM}$ 細胞および $T_{EMRA}$ 細胞）、調節性T細胞（サプレッサーT細胞としても公知）、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞、およびT細胞であってもよい。ある特定の実施形態では、CAR発現T細胞は、Foxp3を発現して、T調節性表現型を達成して維持する。ナチュラルキラー（NK）細胞は、細胞媒介性免疫の一部であり、かつ先天性免疫応答の間に作用するリンパ球であってもよい。NK細胞は、標的細胞に対してそれらの細胞毒性効果を果たすのに、事前の活性化は必要とされない。細胞傷害性T細胞（CTLまたはキラーT細胞）は、感染した体細胞または腫瘍細胞の死を誘導し得るTリンパ球のサブセットである。

10

20

## 【0238】

本開示の主題の免疫応答性細胞は、多発性骨髄腫の処置のための、BCMA（例えば、ヒトBCMA）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ヒトscFv、任意選択で架橋されるFab、または $F(ab)_2$ ）を発現し得る。このような免疫応答性細胞は、多発性骨髄腫の処置のために、投与を必要とする被験体（例えば、ヒト被験体）に投与され得る。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、T細胞である。T細胞は、 $CD4^+$ T細胞であっても、または $CD8^+$ T細胞であってもよい。別の実施形態では、T細胞は、 $CD4^+$ T細胞である。ある特定の実施形態では、T細胞は、 $CD8^+$ T細胞である。

30

40

50

## 【0239】

本開示の免疫応答性細胞は、少なくとも1つの共刺激リガンドでさらに形質導入されてもよく、それによって、免疫応答性細胞は、BCMA標的化CARおよび少なくとも1つの共刺激リガンドを共発現するか、または共発現するように誘導される。BCMA標的化CARと少なくとも1つの共刺激リガンドとの間の相互作用は、免疫応答性細胞（例えば、T細胞）の完全な活性化に重要な非抗原特異的シグナルを提供する。共刺激リガンドとしては、限定するものではないが、腫瘍壊死因子（TNF）スーパーファミリーリガンド、および免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーリガンドのメンバーが挙げられる。TNFは、全身の炎症に参与し、かつ急性期反応を刺激するサイトカインである。その主な役割は、免疫細胞の調節にある。TNFスーパーファミリーのメンバーは、多数の共通の特徴を共有する。ほとんどのTNFスーパーファミリーのメンバーは、短い細胞質断片および比較的長い細胞外領域を含有する、II型膜貫通タンパク質（細胞外C末端）として合成される。TNFスーパーファミリーのメンバーとしては、限定するものではないが、神経成長因子（NGF）、 $CD40L$ （ $CD40L$ ）/ $CD154$ 、 $CD137L/4-1BBL$ 、TNF- $\alpha$ 、 $CD134L/OX40L/CD252$ 、 $CD27L/CD70$ 、Fasリガンド（FasL）、 $CD30L/CD153$ 、腫瘍壊死因子ベータ（TNF $\beta$ ）/リンホトキシナルファ（LT $\alpha$ ）、リンホトキシンベータ（LT $\beta$ ）、 $CD257/B$ 細胞活性化因子（BAFF）/BllyS/THANK/Tal1-1、グルココルチコイド誘導性TNF受容体リガンド（GITRL）、およびTNF関連アポトーシス誘導性リガンド（TRAIL）、LIGHT（TNFSF14）が挙げられる。免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーは、細胞の認識、結合もしくは接着プロセスに参与する細胞表面タンパク質および可溶性タンパク質の大きなグループである。これらのタンバ

ク質は、免疫グロブリンと構造特徴を共有する（それらは、免疫グロブリンドメイン（折り畳み）を有する）。免疫グロブリンスーパーファミリーリガンドとしては、限定するものではないが、CD80、およびCD86（ともに、CD28のリガンド）、PD-L1 / (B7-H1) (PD-1のリガンド)が挙げられる。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの共刺激リガンドが、4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、PD-L1、およびそれらの組合せからなる群より選択される。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、4-1BBLである1つの共刺激リガンドで形質導入される。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞は、4-1BBLおよびCD80である、2つの共刺激リガンドで形質導入される。少なくとも1つの共刺激リガンドで形質導入されたCARは、その全体が参照によって援用される、米国特許第8,389,282号に記載される。

#### 【0240】

さらに、本開示の免疫応答性細胞は、免疫応答性細胞が、少なくとも1つのサイトカインを分泌し、同様に、BCMA標的化CARを発現するように、少なくとも1つのサイトカインでさらに形質導入されてもよい。ある特定の実施形態では、少なくとも1つのサイトカインは、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、およびIL-21からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、サイトカインはIL-12である。

#### 【0241】

BCMA特異的ヒトリンパ球またはBCMA標的化ヒトリンパ球、例えば、Sadellain, M.ら、2003年 Nat Rev Cancer 3巻:35~45頁(CARを発現するように遺伝子改変された末梢ドナーリンパ球を開示する)において、Morgan, R.A.ら、2006年 Science 314巻:126~129頁(およびヘテロ二量体を含む全長腫瘍抗原認識T細胞受容体複合体を発現するように遺伝子改変された末梢ドナーリンパ球を開示する)において、Panelli, M.C.ら、2000年 J Immunol 164巻:495~504頁;Panelli, M.C.ら、2000年 J Immunol 164巻:4382~4392頁(腫瘍生検において腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)由来のリンパ球培養物を開示する)において、ならびにDupont, J.ら、2005年 Cancer Res 65巻:5417~5427頁;Papanicolaou, G.A.ら、2003年 Blood 102巻:2498~2505頁(人工の抗原提示細胞(AAPC)またはパルス樹状細胞を用いるin vitro増殖した抗原特異的末梢血白血球を選択的に開示する)において、開示されるものは、末梢ドナーリンパ球で用いられ得る。免疫応答性細胞(例えば、T細胞)は、自家であっても、自家でなくても(例えば、同種であっても)、または操作された前駆体もしくは幹細胞からin vitroで誘導されてもよい。

#### 【0242】

ある特定の実施形態では、本開示の免疫応答性細胞(例えば、T細胞)は、1細胞あたり約1~約4、約2~約4、約3~約4、約1~約2、約1~約3、または約2~約3ベクターコピー数の本開示のBCMA標的化CARを発現する。

#### 【0243】

CTLの未精製の供給源は、骨髄、胎児、新生児もしくは成人、または他の造血系細胞供給源、例えば、胎児肝臓、末梢血または臍帯血などの当該分野で公知のいずれであってもよい。細胞を分離するには種々の技術が用いられ得る。例えば、ネガティブ選択方法は、非CTLを最初に除去し得る。モノクローナル抗体が、特定の細胞系列に関連するマーカーならびに/またはポジティブ選択およびネガティブ選択の両方について分化の段階を同定するために特に有用である。

#### 【0244】

大きな割合の終末分化細胞が、比較的粗い分離によって最初に除去され得る。例えば、磁気ビーズ分離を使用して、多数の無関係の細胞を最初に除去し得る。好ましくは、少なくとも約80%、通常は少なくとも約70%の総造血細胞が、細胞単離の前に除去される。

10

20

30

40

50

## 【0245】

分離の手順としては、限定するものではないが、密度勾配遠心分離；リセッティング（resetting）；細胞密度を改変する粒子へのカップリング；抗体でコーティングした磁気ビーズでの磁気分離；アフィニティークロマトグラフィー；補体および細胞毒素を含むがこれに限定されない、mAbに連結されるか、またはmAbと組み合わせて使用される細胞毒性剤；ならびに固体マトリクス、例えば、プレート、チップに結合された抗体によるパンニング、エラトリエーションまたは任意の他の便利な技術が挙げられる。

## 【0246】

分離および分析のための技術としては、限定するものではないが、種々の程度の洗練度、例えば、複数のカラーチャネル、低角および鈍角の光散乱検出チャネル、インピーダンスチャネルを有し得る、フローサイトメトリーが挙げられる。

10

## 【0247】

細胞は、ヨウ化プロピジウム（PI）などの死細胞に会合する色素を用いることによって、死んだ細胞に対して選択され得る。好ましくは、細胞を、2%のウシ胎仔血清（FCS）もしくは0.2%のウシ血清アルブミン（BSA）を含む培地、または任意の他の適切な、好ましくは無菌の等張性培地中に収集する。

## 【0248】

## IV. ベクター

免疫応答性細胞（例えば、T細胞、CTL細胞、NK細胞）の遺伝子改変は、実質的に均一な細胞組成物を、組換えDNA構築物または組換えRNA構築物で形質導入することによって達成され得る。ベクターは、宿主細胞ゲノムへのDNA構築物またはRNA構築物の導入のために用いられる、レトロウイルスベクター（例えば、ガンマレトロウイルスベクター）であってもよい。例えば、BCMA標的化CARをコードするポリヌクレオチドは、レトロウイルスベクター中にクローニングされてもよく、発現は、その内因性プロモーターから駆動されても、レトロウイルス長末端反復から駆動されても、または別の内部プロモーターから駆動されてもよい。

20

## 【0249】

非ウイルスベクターまたはRNAも同様に使用されてもよい。ランダム染色体組み込み、または標的化組み込み（例えば、ヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、および/または規則的な間隔をもってクラスター化された短鎖反復回文配列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats：CRISPR）を使用する）、または導入遺伝子発現（例えば、天然のもしくは化学改変されたRNAを使用する）を使用してもよい。

30

## 【0250】

BCMA標的化CAR発現細胞を提供するための細胞の最初の遺伝子改変のために、レトロウイルスベクターが、一般に、形質導入のために使用されるが、任意の他の適切なウイルスベクターまたは非ウイルス送達システムが使用されてもよい。細胞を引き続いて遺伝子改変して、少なくとも2つの共刺激リガンドを含む抗原提示複合体を含む細胞を提供するために、レトロウイルス遺伝子移入（形質導入）は、同様に有効であると判明している。レトロウイルスベクターおよび適切なパッケージング株の組合せもまた適切であり、ここでキャプシドタンパク質は、ヒト細胞に感染させるために機能性である。種々の広宿主性ウイルス生成細胞株が公知であり、これには限定するものではないが、PA12（Millerら（1985年）Mol. Cell. Biol. 5巻：431～437頁）；PA317（Millerら（1986年）Mol. Cell. Biol. 6巻：2895～2902頁）；およびCRIP（Danosら（1988年）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85巻：6460～6464頁）が挙げられる。非広宿主性粒子、例えば、VSVG、RD114またはGALVエンベロープおよび当該分野で公知の任意の他のもので偽型化された粒子もまた適切である。

40

## 【0251】

50

可能な形質導入法としてはまた、細胞とプロドューサー細胞との直接共培養（例えば、Bregniら（1992年）Blood 80巻：1418～1422頁の方法による）、または適切な成長因子およびポリカチオンの有無でのウイルス上清のみもしくは濃縮されたベクターストックとの培養（例えば、Xuら（1994年）Exp. Hemat. 22巻：223～230頁；およびHughesら（1992年）J. Clin. Invest. 89巻：1817頁の方法による）が挙げられる。

#### 【0252】

形質導入するウイルスベクターは、免疫応答性細胞において共刺激リガンド（例えば、4-1BBLおよびIL-12）を発現するために使用してもよい。好ましくは、その選択されたベクターは、高い感染効率、ならびに安定な組み込みおよび発現を示す（例えば、Cayouetteら、Human Gene Therapy 8巻：423～430頁、1997年；Kidoら、Current Eye Research 15巻：833～844頁、1996年；Bloomerら、Journal of Virology 71巻：6641～6649頁、1997年；Naldiniら、Science 272巻：263～267頁、1996年；およびMiyoshiら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94巻：10319頁、1997年を参照のこと）。使用され得る他のウイルスベクターとしては、以下が挙げられる：例えば、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、およびアデノ随伴ウイルスベクター、ワクシニアウイルス、ウシパピローマウイルス、もしくはヘルペスウイルス（例えば、エプスタイン・バーウイルス）（例えば、Miller、Human Gene Therapy 15～14頁、1990年；Friedman、Science 244巻：1275～1281頁、1989年；Eglitisら、Bio Techniques 6巻：608～614頁、1988年；Tolstoshevら、Current Opinion in Biotechnology 1巻：55～61頁、1990年；Sharp、The Lancet 337巻：1277～1278頁、1991年；Cornettaら、Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36巻：311～322頁、1987年；Anderson、Science 226巻：401～409頁、1984年；Moen、Blood Cells 17巻：407～416頁、1991年；Millerら、Biotechnology 7巻：980～990頁、1989年；Le Gal La Salleら、Science 259巻：988～990頁、1993年；およびJohnson、Chest 107巻：77S～83S頁、1995年のベクターもまた参照のこと）。レトロウイルスベクターは、特に十分に開発されており、臨床状況において使用されてきた（Rosenbergら、N. Engl. J. Med 323巻：370頁、1990年；Andersonら、米国特許第5,399,346号）。

#### 【0253】

ある特定の非限定的な実施形態では、本開示のBCMA標的化CARを発現するベクターは、レトロウイルスベクター、例えば、293galv9レトロウイルスベクターである。

#### 【0254】

非ウイルスアプローチはまた、細胞中でのタンパク質の発現のために用いられ得る。例えば、核酸分子は、リポフェクション（Feignerら、Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 84巻：7413頁、1987年；Onoら、Neuroscience Letters 17巻：259頁、1990年；Brighamら、Am. J. Med. Sci. 298巻：278頁、1989年；Staubingerら、Methods in Enzymology 101巻：512頁、1983年）、アシアロオロソムコイド-ポリリシンコンジュゲーション（Wuら、Journal of Biological Chemistry 263巻：14621頁、1988年；Wuら、Journal of Biological Chemistry 264巻：16985頁、1989年）の存在下で核酸を投与することによって、または手術条件

下でのマイクロインジェクション (Wolfら、Science 247 巻: 1465 頁、1990 年) によって、細胞に導入され得る。遺伝子移入のための他の非ウイルス手段としては、*in vitro* でリン酸カルシウム、DEAE デキストラン、エレクトロポレーション、およびプロトプラスト融合を使用するトランスフェクションが挙げられる。リポソームはまた、DNA を細胞に送達するために潜在的に有益であり得る。被験体の罹患した組織への正常な遺伝子の移植はまた、正常な核酸を培養可能な細胞タイプ (例えば、自家もしくは異種の初代細胞もしくはその後代) に *ex vivo* で移入することによって達成され得、その後、細胞 (またはその子孫) は、標的とした組織に注射されるか、または全身に注射される。組換え受容体はまた、トランスポザーゼもしくは標的化ヌクレアーゼ (例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼまたは TALE ヌクレアーゼ) を使用して誘導してもよいし、または得てもよい。一過性の発現は、RNA エレクトロポレーションによって得てもよい。

#### 【0255】

ポリヌクレオチド治療法における使用のための cDNA 発現は、任意の適切なプロモーター (例えば、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、シミアンウイルス 40 (SV40) プロモーター、もしくはメタロチオネインプロモーター) から誘導されてもよく、任意の適切な哺乳動物調節エレメントまたはイントロン (例えば、伸長因子 1 エンハンサー/プロモーター/イントロン構造) によって調節されてもよい。例えば、所望の場合、特定の細胞タイプにおいて遺伝子発現を優先的に誘導することが公知のエンハンサーを、核酸の発現を誘導するために使用してもよい。使用されるエンハンサーとしては、限定するものではないが、組織特異的エンハンサーまたは細胞特異的エンハンサーとして特徴付けられるものが挙げられ得る。あるいは、ゲノムクローンを治療用構築物として使用する場合、調節は、コグネイト調節配列によって媒介されてもよいし、または望ましい場合、異種供給源に由来する調節配列 (上記のプロモーターもしくは調節エレメントのうちのいずれかを含む) によって、媒介されてもよい。

#### 【0256】

得られた細胞は、改変されていない細胞についての条件と類似の条件下で成長させてもよく、それによって、改変された細胞が増大させられて、種々の目的のために用いられ得る。

#### 【0257】

##### V. ポリペプチドおよび類似体およびポリヌクレオチド

また、本開示の主題には、BCMA (例えば、ヒト BCMA) に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン (例えば、scFv (例えば、ヒト scFv)、Fab、または (Fab)<sub>2</sub>)、CD3、CD8、CD28 など、ポリペプチドまたはその断片、およびそれらをコードするポリヌクレオチド (免疫応答性細胞で発現される場合、それらの抗腫瘍活性を増強する方法で改変される) も含まれる。本開示の主題は、配列中で変更を生じることによってアミノ酸配列または核酸配列を最適化するための方法を提供する。このような変更は、ある特定の変異、欠失、挿入または翻訳後修飾を含んでもよい。本開示の主題はさらに、本開示の主題の任意の天然に存在するポリペプチドの類似体をさらに含む。類似体は、本開示の主題の天然に存在するポリペプチドとは、アミノ酸配列の差異によって、翻訳後修飾によって、またはその両方によって異なり得る。本開示の主題の類似体は、一般に、本開示の主題の天然に存在するアミノ酸配列のうち全てもしくは一部と少なくとも約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99% またはより高い同一性を示し得る。配列比較の長さは、少なくとも 5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、50 個、75 個、100 個またはより多くのアミノ酸残基である。繰り返すと、同一性の程度を決定する例示的なアプローチにおいて、 $e^{-3} \sim e^{-100}$  の間の確率スコアが密接に関連した配列を示す BLAST プログラムを使用し得る。改変には、ポリペプチドの *in vivo* および *in vitro* での化学的誘導体化、例えば、アセチル化、カルボキシル化、リン酸化、もしくはグリコシル化を含み; このような改変は、ポリペプチド合成もしくはプロセッシングの間に、

または単離改変酵素での処理の後に、生じ得る。類似体はまた、本開示の主題の天然に存在するポリペプチドとは、一次配列における変化によって異なり得る。これらとしては、天然および誘導性（例えば、照射もしくはエタンメチルスルフェートへの曝露によるか、または Sambrook、Fritsch and Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版)、C S H Press、1989年、もしくは Ausubelら、(前出)に記載されるとおりの部位特異的変異誘発による、ランダム変異誘発から生じる)の両方の遺伝子変異体が挙げられる。L-アミノ酸以外の残基、例えば、D-アミノ酸または天然に存在しないかもしくは合成のアミノ酸（例えば、ベータ( )アミノ酸もしくはガンマ( )アミノ酸)を含む、環化ペプチド、分子、および類似体もまた、含まれる。

10

## 【0258】

全長ポリペプチドに加えて、本開示の主題はまた、本開示の主題のポリペプチドもしくはペプチドドメインのうちのいずれか1つの断片を提供する。断片は、少なくとも5個、10個、13個、または15個のアミノ酸であり得る。ある特定の実施形態では、断片は、少なくとも20個の連続したアミノ酸、少なくとも30個の連続したアミノ酸、または少なくとも50個の連続したアミノ酸である。ある特定の実施形態では、断片は、少なくとも60~80個、100個、200個、300個またはより多くの連続したアミノ酸である。本開示の主題の断片は、当業者に公知の方法によって生成されてもよいし、または正常なタンパク質プロセッシング（例えば、生物学的活性にとって必要とされない新生ポリペプチドからのアミノ酸の除去または選択的mRNAスプライシングもしくは選択的タンパク質プロセッシング事象によるアミノ酸の除去）から生じてもよい。

20

## 【0259】

非タンパク質類似体は、本発明のタンパク質の機能活性を模倣するように設計された化学構造を有する。このような類似体は、本開示の主題の方法に従って投与される。このような類似体は、元のポリペプチドの生理学的活性を超え得る。類似体設計の方法は、当該分野で周知であり、類似体の合成は、免疫応答性細胞において発現される場合に得られる類似体が、その元のポリペプチドの抗新生物活性を増大させるように化学構造を改変することによる、かかる方法に従って行ってもよい。これらの化学的改変としては、限定するものではないが、代替のR基に置換すること、および参照ポリペプチドの特定の炭素原子における飽和の程度を変化させることが挙げられる。タンパク質類似体は、in vivoでの分解に比較的抵抗性であり得、投与の際により長期の治療効果を生じる。機能活性を測定するためのアッセイとしては、限定するものではないが、以下の実施例に記載されるものが挙げられる。

30

## 【0260】

本開示の主題によれば、BCMA（例えば、ヒトBCMA）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv（例えば、ヒトscFv）、Fab、または(Fab)<sub>2</sub>）、CD3、CD8、CD28)をコードするポリヌクレオチドを、コドン最適化によって修飾してもよい。コドン最適化は、天然に存在する遺伝子配列および組換え遺伝子配列の両方を変更して、任意の所定の発現系で可能な最高レベルの生産性を達成し得る。種々の段階のタンパク質発現に関与する因子としては、コドン適合性、mRNA構造および種々のcisエレメント（転写および翻訳で）が挙げられる。当業者に公知の任意の適切なコドン最適化方法または技術を使用して、本開示の主題のポリヌクレオチドを改変してもよく、これには、限定するものではないが、OptimumGene（商標）、Encor最適化およびBlue Heronが挙げられる。

40

## 【0261】

## VI. 投与

本開示のBCMA標的化CARおよびそれを発現する免疫応答性細胞は、新形成を処置または予防するために、被験体に全身に提供されても、または直接提供されてもよい。ある特定の実施形態では、BCMA標的化CARおよびそれを発現する免疫応答性細胞は、目的の器官（例えば、新形成に冒されている器官）に直接注射される。あるいは、または

50

さらに、BCMA 標的化CAR およびそれを発現する免疫応答性細胞は、目的の器官に、例えば、循環系（例えば、腫瘍血管系）への投与によって、間接的に提供される。増殖および分化の因子は、細胞および組成物の投与の前、その間、もしくはその後に提供されて、T細胞の *in vitro* または *in vivo* での生成を増大し得る。

#### 【0262】

本開示の主題のBCMA 標的化CAR およびそれを発現する免疫応答性細胞は、任意の生理学的に受容可能なビヒクル中で、通常は脈管内に投与されてもよいが、それらはまた、骨または他の都合の良い部位に導入されてもよく、ここで上記細胞は、再生および分化に適切な部位を見出し得る（例えば、胸腺）。通常、少なくとも  $1 \times 10^5$  個の細胞が投与され、最終的には、 $1 \times 10^{10}$  またはそれ超に達する。BCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞を含む細胞集団は、精製された細胞集団を含み得る。当業者は、種々の周知の方法（例えば、蛍光活性化セルソーティング（FACS））を使用して、細胞集団中の免疫応答性細胞のパーセンテージを容易に決定し得る。BCMA 標的化CAR を発現する遺伝子改変された免疫応答性細胞を含む細胞集団における純度の範囲は、約50% ~ 約55%、約55% ~ 約60%、および約65% ~ 約70%、約70% ~ 約75%、約75% ~ 約80%、約80% ~ 約85%；約85% ~ 約90%、約90% ~ 約95%、または約95% ~ 約100%であり得る。投与量は、当業者によって容易に調節され得る（例えば、純度の低下は、投与量の増大を要し得る）。免疫応答性細胞は、注射、カテーテルなどによって導入されてもよい。必要に応じて、インターロイキン、例えば、IL-2、IL-3、IL6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、なら

#### 【0263】

本開示の主題の組成物は、BCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞および薬学的に受容可能なキャリアを含む医薬組成物を含む。投与は、自家であっても、非自家であってもよい。例えば、BCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞およびそれを含む組成物は、1人の被験体から得られてもよく、同じ被験体もしくは異なる適合性の被験体に投与されてもよい。本開示の主題の末梢血由来T細胞またはそれらの後代（例えば、*in vivo*、*ex vivo* もしくは *in vitro* 由来の）は、カテーテル投与、全身注射、局所注射、静脈内注射、または非経口投与を含め、局所注射を介して投与され得る。本開示の主題の医薬組成物（例えば、BCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞を含む医薬組成物）を投与する場合、それは一般に、注射用単位剤形（液剤、懸濁剤、エマルジョン）に製剤化されてもよい。

#### 【0264】

##### VII. 製剤

本開示の主題の一般的BCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞およびそれを含む組成物は、選択されたpHに緩衝化され得る滅菌液体調製物（例えば、等張性水性溶液、懸濁物、エマルジョン、分散物、もしくは粘性組成物）として、都合良く提供され得る。液体調製物は通常、ゲル、他の粘性組成物、および固体組成物より調製しやすい。さらに、液体組成物は、特に注射によって投与するには、いくぶんさらに都合がよい。粘性組成物は、他方では、特定の組織とのより長い接触期間を提供するために適切な粘度範囲内で製剤化され得る。液体組成物もしくは粘性組成物は、溶媒もしくは分散媒（例えば、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの適切な混合物を含む）であり得るキャリアを含んでもよい。

#### 【0265】

滅菌注射用溶液は、必要量の適切な溶媒の中に、望ましい場合には種々の量の他の成分とともに、本開示の主題の一般的にBCMA 標的化CAR を発現する免疫応答性細胞を含む組成物を組み込むことによって調製され得る。このような組成物は、適切なキャリア、



希釈剤、または賦形剤、例えば、滅菌水、生理食塩水、グルコース、デキストロースなどと混合してもよい。組成物はまた、凍結乾燥されてもよい。組成物は、投与経路および所望の調製物に依存して、補助物質、例えば、湿潤剤、分散剤、または乳化剤（例えば、メチルセルロース）、pH緩衝化剤、ゲル化剤または粘度増強添加剤、保存剤、香味剤、着色剤などを含有してもよい。標準テキスト、例えば、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE」、第17版、1985年（参照により本明細書に組み込まれる）を参考にして、過度の実験なく適切な調製物を調製し得る。

**【0266】**

上記組成物の安定性および滅菌性を増強する種々の添加剤、例としては、抗菌性保存剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝剤が、添加されてもよい。微生物の活動の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって保証され得る。注射用薬剤形態の長期の吸収は、吸収を遅らせる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム（*aluminum monostearate*）およびゼラチンの使用によってもたらされ得る。しかし、本発明によれば、使用される任意のビヒクル、希釈剤もしくは添加剤は、本開示の主題の一般にBCMA標的化CARを発現する免疫応答性細胞と適合性でなければならない。

10

**【0267】**

上記組成物は等張性であり得、すなわち、それらは、血液および涙液と同じ浸透圧を有し得る。本開示の主題の組成物の所望の等張性は、塩化ナトリウム、または他の薬学的に受容可能な剤、例えば、デキストロース、ホウ酸、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコールまたは他の無機溶質もしくは有機溶質を使用して達成してもよい。塩化ナトリウムは、特にナトリウムイオンを含有する緩衝液にとって好ましい。

20

**【0268】**

上記組成物の粘度は、望ましい場合、薬学的に受容可能な増粘剤を使用して選択したレベルで維持してもよい。メチルセルロースは、容易にかつ経済的に入手可能であり、扱いやすいことから用いられ得る。他の適切な増粘剤としては、例えば、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマーなどが挙げられる。上記増粘剤の濃度は、選択される剤に依存し得る。重要な点は、選択された粘度を達成する量を使用することである。明らかに、適切なキャリアおよび他の添加剤の選択は、正確な投与経路および特定の剤形、例えば、液体剤形（例えば、上記組成物が溶液、懸濁物、ゲルまたは別の液体形態、例えば、徐放形態または液体充填形態（*liquid-filled form*）に製剤化される予定かどうか）の性質に依存する。

30

**【0269】**

当業者は、上記組成物の構成成分が化学的に不活性であるように、かつ本開示の主題に記載されるとおりの免疫応答性細胞の生存性もしくは効力に影響を与えないように選択されるべきであることを認識する。これは、化学および薬学の原理に熟練した者にとって何ら問題を提示せず、または問題は、標準テキストを参照することによって、もしくは単純な実験（過度な実験を要しない）によって、本開示および本明細書で引用される文書から容易に回避され得る。

**【0270】**

本開示の主題の免疫応答性細胞の治療的用途に関する1つの懸念は、最適な効果を達成するために必要な細胞の量である。投与すべき細胞の量は、処置されている被験体によって変動する。ある特定の実施形態において、約 $10^4$ ～約 $10^{10}$ 、約 $10^5$ ～約 $10^9$ または約 $10^6$ ～約 $10^8$ 個の本開示の主題の免疫応答性細胞が、被験体に投与される。より有効な細胞は、さらに少数で投与されてもよい。ある特定の実施形態では、少なくとも約 $1 \times 10^8$ 、約 $2 \times 10^8$ 、約 $3 \times 10^8$ 、約 $4 \times 10^8$ 、および約 $5 \times 10^8$ 個の本開示の主題の免疫応答性細胞が、ヒト被験体に投与される。有効用量であるとみなされるものの正確な決定は、各被験体に個別の因子（彼らのサイズ、年齢、性別、体重、および特定の被験体の状態を含む）に基づき得る。投与量は、本開示および当該分野の知識から、当業者によって容易に確認され得る。

40

50

## 【0271】

当業者は、本開示の主題の組成物中の、および本開示の主題の方法において投与される予定の細胞および任意選択の添加物、ビヒクル、および/もしくはキャリアの量を容易に決定し得る。代表的には、任意の添加物（活性な細胞（複数可）および/もしくは剤（複数可）に加えて）は、リン酸緩衝食塩水中に約0.001重量%～約50重量%の量の溶液で存在し、活性成分は、マイクログラムもしくはミリグラム程度、例えば、約0.0001重量%～約5重量%、約0.0001重量%～約1重量%、約0.0001重量%～約0.05重量%、約0.001重量%～約20重量%、約0.01重量%～約10重量%、または約0.05重量%～約5重量%で存在する。動物もしくはヒトに投与される予定の任意の組成物に関して、および任意の特定の投与方法に関して、毒性は、適切な動物モデル、例えば、マウスなどの齧歯類において致死用量（LD）およびLD50を決定することによって；ならびに上記組成物（複数可）の投与量、その中の構成成分の濃度および上記組成物（複数可）を投与するタイミング（適切な応答を誘発する）を決定することなどによって決定すべきである。このような決定は、当業者の知識、本開示および本明細書で引用される文書からの過度な実験を要しない。そして逐次的な投与の時間は、過度な実験なしに確認され得る。

10

## 【0272】

## VII. 処置の方法

腫瘍微小環境。腫瘍は、免疫認識および排除から自分自身を防御するために、悪性細胞による一連の機構を含む、宿主免疫応答に敵対する微小環境を有する。この「敵対的な腫瘍微小環境」は、種々の免疫抑制因子、例としては、浸潤性制御性CD4<sup>+</sup>T細胞（Treg）、骨髄由来サプレッサー細胞（MDSC）、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、免疫抑制性サイトカイン、例としては、IL-10およびTGF- $\beta$ 、ならびに活性化T細胞によって発現される免疫抑制性受容体（CTLA-4およびPD-1）に対して標的されたりガンドの発現を含む。免疫抑制のこれらの機構は、耐受性の維持、および不適切な免疫応答を抑制することに役割を果たすが、腫瘍微小環境内では、これらの機構は、有効な抗腫瘍免疫応答を妨げる。集合的に、これらの免疫抑制性の因子は、標的とされた腫瘍細胞との遭遇の際に、養子導入されたCAR修飾T細胞の著しいアネルギーまたはアポトーシスのいずれかを誘導し得る。

20

## 【0273】

腫瘍免疫学における課題。有効な腫瘍免疫は、腫瘍抗原の認識、および免疫エフェクター細胞による対抗のない腫瘍排除を必要とする。腫瘍抗原は、腫瘍によって提示され、かつ特異的な細胞傷害性Tリンパ球（CTL）によって認識され得るペプチドエピトープを含有しなければならない。プライミングされたCTLは、十分な数まで増殖して、腫瘍部位へ遊走しなければならない。ここでCTLは、エフェクターに成熟して、エフェクター機能を果たし、その機能は、ヘルパーT細胞によって増強され、Tregおよび阻害性マクロファージによって弱められる。

30

## 【0274】

操作されたTリンパ球による標的化T細胞療法。T細胞操作は、初期の免疫療法アプローチで以前に観察された多くの欠陥を潜在的に解決するための革新的なストラテジーである。過去1年以内に、研究者らは、規定の抗原（それぞれ、CD19およびNY-ESO-1）に対して標的化された自家の末梢血T細胞で得られた、再発した<sup>16</sup>、<sup>17</sup>、化学療法不応答白血病および転移性黒色腫<sup>18</sup>～<sup>20</sup>における、劇的な完全寛解を報告した。

40

## 【0275】

遺伝子アプローチについて原理的説明：細胞遺伝子操作を使用して、T細胞を腫瘍抗原に再び向かわせること、およびT細胞機能を増強することができる。遺伝子的T細胞改変のための1つの推進力は、T細胞生存および増殖を増強して、T細胞死、アネルギーおよび免疫抑制をオフセットする潜在力である。T細胞の遺伝子標的化はまた、正常組織の望ましくない破壊を妨げるように洗練され得る。

## 【0276】

50

キメラ抗原受容体 (CAR) : 腫瘍特異的 T 細胞は、CAR をコードする遺伝子の移入によって生成され得る<sup>21-26</sup>。第二世代の CAR は、T 細胞を活性化できる細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびに T 細胞の効力および持続性を増強するように設計された共刺激ドメインに融合された腫瘍抗原結合ドメインを含む<sup>27</sup>。したがって、CAR の設計は、2 つの別の複合体 (TCR ヘテロ二量体および CD3 複合体) によって生理学的に生まれる 2 つの機能である、抗原認識とシグナル伝達とを調和させ得る。CAR の細胞外抗原結合ドメインは通常は、マウスモノクローナル抗体 (mAb) 由来、または受容体もしくはそれらのリガンド由来である。したがって、抗原認識は、MHC 拘束ではなく<sup>28、29</sup>、したがって、同じ CAR を使用して、標的抗原を発現する任意の患者に適用可能である。CAR による抗原結合は、細胞内ドメインにおける免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM) のリン酸化を誘発し、細胞溶解の誘導、サイトカイン分泌、および増殖に必要なシグナル伝達カスケードを開始する。抗原認識の MHC 拘束は、迂回されるので、CAR 標的化 T 細胞の機能は、HLA 下方制御または抗原プロセッシング機構の欠陥によって影響されない。

10

20

30

40

50

#### 【0277】

増殖および生存のための T 細胞の要件 : 腫瘍特異的 T 細胞の増殖は、*ex vivo* で必要であり、かつ *in vivo* でほぼ間違いなく望ましい。T 細胞増殖は、絶対的な T 細胞増殖および持続を可能にするため T 細胞生存を伴うはずである。抗原への応答で増殖するために、T 細胞は、2 つのシグナルを受けなければならない。1 つは、抗原提示細胞 (APC) の表面に提示される抗原性ペプチド / MHC 複合体の TCR 認識によって提供される<sup>25</sup>。もう一方は、CD28 受容体または 4-1BB 受容体などの T 細胞共刺激受容体によって提供される。T 細胞の細胞溶解活性は、付随する共刺激を必要としないが、以前に実証されたように、養子移入された T 細胞の抗腫瘍機能を維持するために共刺激シグナルの提供が決定的に必要である<sup>23、27、30-32</sup>。

#### 【0278】

免疫モニタリング : リンパ球は、注入後、ダイナミックに進化する効果を示す多機能性の「薬物」である。抗原に遭遇した際、腫瘍特異的 T 細胞は、腫瘍の殺滅、T 細胞増殖および他の免疫細胞の動員または免疫調節を誘発し得る種々のタンパク質を活性化するか、および / または放出する。したがって、どのタンパク質がどの細胞から、どの量で、およびどの時点で分泌されるかを測定することで、特定の患者が応答するか応答しない理由について深い洞察が得られ、より有効な試験を設計するための重要なフィードバックが提供される。これらのアッセイ系によって、臨床的アプローチの直接的および意味のある比較が可能になり、これによって、合理的な次世代の治療ストラテジーを設計することが助けられる。

#### 【0279】

処置のために、投与される量は、所望の効果を生じるのに有効な量である。有効量は、1 回の投与または一連の投与の中で提供されてもよい。有効量は、ポラスで提供されても、または連続灌流 (continuous perfusion) によって提供されてもよい。

#### 【0280】

「有効量」(または「治療有効量」とは、処置の際に有益なまたは所望の臨床的結果をもたらすために十分な量である。有効量は、1 または複数の用量で被験体に投与される。処置に関して、有効量とは、上記疾患の進行を和らげるか、改善する (ameliorate) か、安定化するか、逆転する (reverse) か、または遅らせるか、そうでなければ上記疾患の病理学的転帰を軽減するために十分な量である。有効量は、一般には、症例毎を基準に医師によって決定され、当業者の技術範囲内である。有効量を達成するために適切な投与量を決定する場合に、いくつかの要因が代表的には考慮される。これらの要因としては、被験体の年齢、性別および体重、処置されている状態、状態の重症度ならびに投与される免疫応答性細胞の形態および有効濃度が挙げられる。

#### 【0281】

抗原特異的 T 細胞を使用する養子免疫療法のために、約  $10^6$  ~ 約  $10^{10}$  個（例えば、約  $10^9$  個）の範囲の細胞用量が、代表的には注入される。上記免疫応答性の細胞を被験体に投与し、その後分化した際に、1 つの特異的抗原（例えば、BCMA）に対して特異的に指向される免疫応答性細胞が誘導される。T 細胞の「誘導」は、例えば、欠失またはアネルギーによる、抗原特異的 T 細胞の不活性化を含み得る。不活性化は、自己免疫障害などにおける耐容性を確立または再確立するために特に有用である。本開示の主題の免疫応答性細胞は、当該分野で公知の任意の方法によって投与されてもよく、方法としては、限定するものではないが、胸膜投与、静脈内投与、皮下投与、節内投与、腫瘍内投与、髄腔投与、胸腔内投与、腹腔内投与および胸腺への直接投与が挙げられる。ある特定の実施形態では、免疫応答性細胞およびそれを含む組成物は、必要とする被験体に静脈内投与される。

10

#### 【0282】

本開示の主題は、BCMA 標的化 CAR を発現する免疫応答性細胞（例えば、T 細胞）を使用する種々の方法を提供する。例えば、本開示の主題は、被験体における腫瘍負荷を低減する方法を提供する。1 つの非限定的な実施例では、腫瘍負荷を低減する方法は、被験体に対して有効量の本開示の免疫応答性細胞を投与し、それによって被験体における腫瘍細胞死を誘導することを含む。本開示の免疫応答性細胞は、腫瘍細胞の数を低減するか、腫瘍の大きさを低下させるか、および/または被験体における腫瘍を根絶し得る。適切な腫瘍の非限定的な例としては、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症が挙げられる。ある特定の実施形態では、腫瘍は多発性骨髄腫である。

20

#### 【0283】

本開示の主題はまた、新形成を有する被験体の生存を増大または延長する方法を提供する。1 つの非限定的な実施例では、新形成を有する被験体の生存を増大または延長する方法は、有効量の本開示の免疫応答性細胞を被験体に投与し、それによって、その被験体の生存を増大または延長することを含む。方法は、被験体における腫瘍負荷を低減または根絶し得る。本開示の主題はさらに、被験体における新形成を処置または予防するための方法であって、本開示の免疫応答性細胞を被験体に投与することを含む方法を提供する。

#### 【0284】

本明細書において使用する場合、「新形成」という用語は、細胞または組織の病理学的な増殖によって特徴付けられる疾患、および他の組織もしくは臓器へのその引き続く遊走または浸潤を指す。新形成の成長は典型的には、制御されず、かつ進行性であり、正常な細胞の増殖を誘発しないか、またはその停止を生じる条件下で生じる。新形成は、種々の細胞種、組織または臓器に影響し得、これには限定するものではないが、膀胱、結腸、骨、脳、乳房、軟骨、グリア、食道、ファローピウス管、胆嚢、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、神経組織、卵巣、胸膜、脾臓、前立腺、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、尿生殖路、尿管、尿道、子宮および膣、またはその組織もしくは細胞種からなる群より選択される臓器が挙げられる。新形成としては、がん、例えば、肉腫、癌、またはプラズマ細胞腫（形質細胞の悪性腫瘍）が挙げられる。

30

#### 【0285】

本開示の主題の免疫応答性細胞を使用して成長が阻害され得るがんは、免疫療法に対して典型的には応答性であるがんを含む。処置のためのがんの非限定的な例としては、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、神経膠芽腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症が挙げられる。ある特定の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

40

#### 【0286】

さらに、本開示の主題は、被験体におけるがん細胞に反応して免疫活性化サイトカイン産生を増大する方法を提供する。1 つの非限定的な実施例では、方法は、被験体に対して本開示の免疫応答性細胞を投与することを含む。免疫活性化サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、

50

TNF-、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、インターフェロン調節性因子7 (IRF7)、およびそれらの組合せであってもよい。ある特定の実施形態では、本開示の主題のBCMA特異的CARを含む免疫応答性細胞は、GM-CSF、IFN-、および/またはTNF-の生成を増大する。

#### 【0287】

治療に適切なヒト被験体は、典型的には、臨床診断基準で識別され得る2つの処置群を含む。「進行性疾患」または「高い腫瘍負荷」を有する被験体とは、臨床的に測定可能な腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）を保有する被験体である。臨床的に測定可能な腫瘍は、腫瘍塊に基づいて検出され得る腫瘍である（例えば、触診、CATスキャン、ソノグラム、マンモグラムまたはX線による；それ自体にある正の生化学的または組織病理学的マーカーは、この集団を特定するには不十分である）。本開示の主題で実現される医薬組成物をこれらの被験体に投与して、彼らの状態を緩和する目的で、抗腫瘍応答を惹起する。理想的には、結果として腫瘍塊の減少が生じるが、任意の臨床的改善が利益を構成する。臨床的改善には、腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）の進行のリスクもしくは速度の低下またはその病理学的結果における低減を含む。

10

#### 【0288】

適切な被験体の第2の群は、「アジュバント群」として当該分野で公知である。これらは、新形成（例えば、多発性骨髄腫）の既往があるが、別の方式の治療には反応性であった個体である。前の治療は、外科的切除、放射線療法および伝統的な化学療法を含んでもよいがそれに制限されない。結果として、これらの個体は、臨床的に測定可能な腫瘍を有さない。しかし、彼らは、もとの腫瘍部位の付近で、または転移のいずれかによって、疾患の進行のリスクがあると疑われる。この群は、高リスクの個体および低リスクの個体にさらに小分割され得る。小分割は、最初の処置の前またはその後に観察された特徴に基づいて行う。これらの特徴は、臨床の分野では公知であり、各々の異なる新形成について適切に規定される。高リスクのサブグループに代表的な特徴は、腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）が近隣の組織に侵襲したか、リンパ節の関与を示すものである。別の群は、新形成（例えば、多発性骨髄腫）に対する遺伝的素因を有するが、新形成（例えば、多発性骨髄腫）の臨床的徴候の証拠はまだない。例えば、乳がんに関連する遺伝子変異が陽性であると試験されたが、まだ出産年齢である女性は、予防的手術を行うのに適切となるまでは、新形成の出現を妨げるために予防的な処置で、本明細書に記載の抗原結合断片の1つまたは複数を投与されることが望ましい場合がある。

20

30

#### 【0289】

被験体は、進行型の疾患（例えば、多発性骨髄腫）を有する場合があります。この場合、処置の目的としては、疾患進行の改善もしくは逆転、および/または副作用の改善が挙げられ得る。被験体は、彼らが既に処置されている、状態の病歴を有し得、その場合、治療目的は代表的には、再発リスクの低下または遅延を含む。

#### 【0290】

さらなる改変を、BCMA標的化CARを発現する免疫応答性細胞（例えば、T細胞）に導入して、免疫学的合併症のリスク（「悪性T細胞形質転換」として公知）、例えば、移植片対宿主病 (GVHD)、または健康な組織が腫瘍細胞と同じ標的抗原を発現する場合、GVHDと同様の転帰をもたらすことを回避するかまたは最小限にすることができる。この問題に対する潜在的な解決は、CAR発現T細胞へ自殺遺伝子を操作することである。適切な自殺遺伝子としては、限定するものではないが、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼ (HSV-tk)、誘導性カスパーゼ9自殺遺伝子 (iCasp-9)、および短縮型ヒト上皮成長因子受容体 (EGFRt) ポリペプチドが挙げられる。ある特定の実施形態では、自殺遺伝子は、EGFRtポリペプチドである。EGFRtポリペプチドは、抗EGFRモノクローナル抗体（例えば、セツキシマブ）を投与することによってT細胞排除を可能にし得る。EGFRtは、BCMA標的化CARの細胞内ドメインの3'末端に共有結合で結合されてもよい。自殺遺伝子は、本開示のBCMA標的化CARをコ

40

50

ードする核酸を含むベクター内に含まれてもよい。この方法では、自殺遺伝子（例えば、プロドラッグ（例えば、iCasp-9を活性化し得るAP1903）を活性化するために設計したプロドラッグの投与は、悪性T細胞形質転換（例えば、GVHD）の間、自殺遺伝子活性化CAR発現T細胞中でアポトーシスを誘導する。

#### 【0291】

##### IX. キット

本開示の主題は、新形成（例えば、多発性骨髄腫）の処置または予防のためのキットを提供する。ある特定の実施形態において、上記キットは、BCMA標的化CARを単位剤形で含む免疫応答性細胞の有効量を含む治療用または予防用の組成物を含む。特定の  
10 実施形態では、細胞は、少なくとも1つの共刺激リガンドをさらに発現する。ある特定の  
実施形態では、キットは、治療用または予防用のワクチンを含む滅菌容器を備え；こ  
などの容器は、ボックス、アンプル、ボトル、バイアル、チューブ、バッグ、パウチ、プ  
リスターパック、または当該分野で公知の他の適切な容器形態であってもよい。このよう  
な容器は、プラスチック、ガラス、ラミネート紙、金属ホイル、または医薬を保持するた  
めに適した他の材料から作製され得る。

#### 【0292】

望ましい場合、上記免疫応答性細胞は、新形成（例えば、多発性骨髄腫）を有するかま  
たは発症するリスクのある被験体に、上記細胞を投与するための指示と一緒に提供される  
。指示は、一般に、新形成（例えば、多発性骨髄腫）の処置または予防のための組成物の  
使用についての情報を含む。他の実施形態では、上記指示は、以下のうちの少なくとも1  
20 つを含む：治療剤の説明；新形成（例えば、多発性骨髄腫）またはその症状の処置もしく  
は予防のための投与スケジュールおよび投与；予防措置；警告；適応症；禁忌；過剰投与  
情報；有害反応；動物薬理学；臨床研究；および/または参考文献。指示は、容器（存在  
する場合）に直接印刷されてもよいし、あるいは容器に貼付されるラベルとしてもしくは  
別個のシート、パンフレット、カードまたは上記容器の中にもしくは容器と一緒に供給さ  
れるフォルダとして印刷されてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0293】

本発明の実施は、別段示されなければ、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、  
細胞生物学、生化学および免疫学の従来技術（これらは、当業者の十分に技術範囲内であ  
る）を用いる。このような技術は、文献（例えば、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版（Sambrook、198  
9年）；「Oligonucleotide Synthesis」（Gait、198  
4年）；「Animal Cell Culture」（Freshney、1987年）；「Methods in Enzymology」「Handbook of Ex  
perimental Immunology」（Weir、1996年）；「Gene  
Transfer Vectors for Mammalian Cells」（M  
30 illerおよびCalos、1987年）；「Current Protocols  
in Molecular Biology」（Ausubel、1987年）；「PC  
R: The Polymerase Chain Reaction」、（Mullis  
40 、1994年）；「Current Protocols in Immunology  
」（Coligan、1991年））の中で詳細に説明されている。これらの技術は、本  
発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの生成に適用可能であり、よって、本発明の  
作製および実施にあたって考慮され得る。特定の実施形態のために特に有用な技術は、以  
下の節において考察される。

#### 【0294】

以下の実施例は、当業者に本発明のアッセイ、スクリーニング、および治療法をどのよ  
うに作製および使用するかの完全な開示および説明を提供するために示され、本発明者ら  
がその発明として解釈するものの範囲を限定する意図はない。

#### 【0295】

10

20

30

40

50

## (実施例 1)

## 種々の組織における B C M A 発現

ヒト B C M A の発現は、がん細胞株エンサクロペディアおよび B i o G P S などのデータベース中で遺伝子発現プロファイルを調べることによって、種々の悪性および正常な組織において評価した。図 2 に示すとおり、ヒト B C M A は、リンパ腫および多発性骨髄腫において高度に発現されたが、他の悪性組織ではそうではなかった。正常な発現は、B 細胞および形質細胞に限定されていたようであった。これらの正常な細胞種の潜在的な B C M A 標的化 C A R T 細胞根絶は、C D 19 標的化 C A R T 細胞を用いた本発明者らの患者経験に基づいて有意な有害効果はない可能性がある。生理学的な抗体生成がないことは、静脈内免疫グロブリン処置で対処することができる。

10

## 【0296】

## (実施例 2)

## B C M A 特異的 28z C A R の構築

B C M A に対する多数の独特の完全ヒト s c F v を生成し、これらの s c F v に基づく C A R を生成した。B C M A - F c 融合タンパク質、次いでヒト B C M A を発現する 3 T 3 細胞を用いて完全ヒト s c F v ファージライブラリー ( $> 6 \times 10^{10}$  種の s c F v ) をスクリーニングすることによって多数の s c F v を同定した。配列決定後、配列決定された 79 の陽性クローンのうち、57 の独特かつ B C M A - F c 陽性クローンが見出され、独特のクローンの率は 72 % であった。B C M A - 3 T 3 および親 3 T 3 細胞株に対するファージ抗体クローンの F A C S 分析により、25 の独特の陽性クローンが確認された。

20

## 【0297】

E T 140 - 153 s c F v (または「E T 140 - 3 s c F v」)、E T 140 - 174 s c F v (または「E T 140 - 24 s c F v」)、E T 140 - 187 s c F v (または「E T 140 - 37 s c F v」)、E T 140 - 190 (または「E T 140 - 40 s c F v」) s c F v、および E T 140 - 204 s c F v (または「E T 140 - 54 s c F v」) を使用して、それぞれ、B C M A 標的化 28z C A R 3、24、37、40、および 54 を生成した。これらの B C M A 標的化 28z C A R は、同様の構造を有し、例えば、各々が、C D 28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに C D 3 ポリペプチドおよび共刺激シグナル伝達領域 (C D 28 ポリペプチドを含む) を含む細胞内ドメインを、図 1 に示すように有する。これらの B C M A 標的化 C A R の各々を、レトロウイルスベクター中にクローニングした。次いで、これらのウイルスベクターを H E K 293 g a l v 9 ウイルスパッケージング細胞中に形質導入して、C A R + T 細胞の生成のための安定なパッケージング株を生成した。

30

## 【0298】

ヒト T 細胞 (健康なドナー由来の選択されていない (C D 4 および C D 8) ヒト T 細胞) に、これらの B C M A 標的化 C A R のそれぞれを発現するようにレトロウイルスを用いて形質導入し、その結果、T 細胞にこれらの B C M A 標的化 28z C A R を発現させた。ヒト T 細胞上の B C M A 標的化 C A R の細胞表面発現を、A 647 とコンジュゲートした B C M A - F c 融合タンパク質との結合によって決定した。図 3 に示されている通り、B C M A 標的化 28z C A R 24 の細胞表面発現を評価し、細胞表面検出をフローサイトメトリーによって検証した (v a l i d e d)。

40

## 【0299】

17 種のヒト s c F v のヒト B C M A とマウス B C M A の間での交差反応活性を評価した。図 4 に示されている通り、ある特定の s c F v、例えば、E T 140 - 153 s c F v (または「E T 140 - 3 s c F v」) および E T 140 - 192 s c F v (または「E T 140 - 42 s c F v」) がマウス B C M A と交差反応し、したがって、この s c F v を同系マウス試験に使用することができる。

## 【0300】

## (実施例 3)

50

### BCMA特異的CARの活性

本開示のBCMA特異的28z CARの抗腫瘍活性を評価した。in vitroのデータによって、BCMA特異的CARが、MM細胞株を含むBCMA提示細胞を特異的に殺滅することが示された。例えば、図5に示されるとおり、BCMA特異的28z CAR24を発現するT細胞は、BCMAを過剰発現する3T3細胞を殺滅した(ただし、無関係の抗原を過剰発現する3T3は制御しない)。図6に示すとおり、BCMA特異的28z CAR24、40、および54を発現するT細胞は、ヒトMM細胞株を殺滅した。

#### 【0301】

##### (実施例4)

##### 抗BCMA抗体についてのスクリーニングデータ

ELISAスクリーニング：図21は、特異的なscFvファージ抗体クローン(ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40およびET140-54)を使用した、BCMA抗原に対するタンパク質ELISAスクリーニングの代表的な結果を示す。ELISAプレートを、ヒトBCMA ECD-Fc融合タンパク質、対照-Fc融合タンパク質、またはブランク対照としてPBS単独をそれぞれ用いてコーティングした。BCMA ECD-Fc融合タンパク質に対する富化されたファージディスプレイパニングプールからの個々のファージクローンを、コーティングしたプレート中でインキュベートした。ファージクローンの結合を、HRPとコンジュゲートした抗M13抗体によって検出し、TMB基質を使用して現像した。吸光度を450nmにおいて読み取った。

#### 【0302】

FACSスクリーニング：図22は、BCMA特異的ファージ抗体クローンET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40、およびET140-54のFACS分析の代表的な図面を示す。ファージクローンを、3T3-BCMA細胞株とインキュベートし、次いで抗M13マウス抗体とインキュベートした。最終的に、APC標識した抗マウスIgG二次抗体を、再度洗浄した後に反応物に添加した。結合は、FACSによって測定して、平均蛍光強度(MFI)として表した。二次抗体のみとともにインキュベートした細胞、M13 K07ヘルパーファージとともにインキュベートした細胞、および細胞のみを陰性対照として使用した。

#### 【0303】

##### (実施例5)

##### BCMA特異的BBz CARの構築

実施例2に記載のとおり、BCMAに対する多数の固有の完全ヒトscFvを生成した。ET140-153 scFv(または「ET140-3 scFv」)、ET140-174 scFv(または「ET140-24 scFv」)、ET140-187 scFv(または「ET140-37 scFv」)、ET140-190 scFv(または「ET140-40 scFv」)、およびET140-204 scFv(または「ET140-54 scFv」)を使用して、それぞれ、BCMA標的化BBz CAR3、24、37、40、および54を生成した。これらのBCMA標的化BBz CARの各々は、図7に示されるようにCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびにCD3ポリペプチドおよび共刺激シグナル伝達領域(4-1BBポリペプチドを含む)を含む細胞内ドメインを有する。これらのBCMA標的化CARの各々を、図8~12に示されるCARベクターを含む4-1BBの例のように、SFGレトロウイルスベクター中にクローニングした。

#### 【0304】

##### (実施例6)

##### BCMA標的化CAR T細胞の活性

図13に示すとおり、BCMA特異的28z CAR24は、無関係に標的された4h11-28z MUC16標的化CAR T細胞と比較して、ヒトMM細胞株L363、

10

20

30

40

50



NCL-H929、およびU266を溶解した。観察されたBCMA特異的28z CAR24によって示される細胞毒性は、BCMAに特異的であった。なぜなら、これは、図13に示されるように、BCMA陰性のCD19陽性Raji Burkettリンパ腫細胞株を溶解しなかったからである。

【0305】

(実施例7)

BCMA標的化CAR T細胞によるサイトカイン分泌の誘導

BCMA標的化28z CAR24 T細胞と特にMM細胞株との共培養は、T細胞活性化と一致したサイトカイン分泌プロファイルを誘導した。図14は、ヒト腫瘍細胞株とCAR T細胞との24時間の共培養後のIL-2分泌を示す(E:T比は1:1)。リンパ形質細胞性リンパ腫(CD19<sup>+</sup>)とCD19標的化CAR T細胞(陽性対照)、およびMM細胞株とBCMA標的化28z CAR24 T細胞が、サイトカイン産生の増大を示した。IFN $\gamma$ 、IL-6、TNF $\alpha$ 、sCD40L、GM-CSFが全て、同様の分泌プロファイルを有した(データ示さず)。

10

【0306】

(実施例8)

BCMA標的化CAR T細胞の抗腫瘍活性

BCMA標的化28z CAR54 T細胞は、抗骨髄腫免疫応答を媒介した。1 $\times$ 10<sup>7</sup>個のU266ヒト骨髄腫細胞株の細胞を、0日目にNSGマウスにIV注射した。4日目に、1 $\times$ 10<sup>6</sup>個のBCMA標的化またはCD19標的化第二世代CAR T細胞をIV注射した。11日目の画像化(7日目 s/p CAR T細胞注射)によって、無関係の(CD19)標的化CAR T細胞と異なり; BCMA標的化28z CAR54 T細胞は、抗腫瘍応答を媒介し得ることが示される。図15を参照のこと。

20

【0307】

(実施例9)

BCMA標的化CAR T細胞の活性

BCMA標的化CAR T細胞が、ヒト骨髄腫細胞株(HMCL)を特異的に溶解する能力を試験した。CD19標的化CAR T細胞またはBCMA標的化28z CAR24 T細胞を、GFP発現腫瘍細胞株SET2(急性骨髄性白血病(AML)、CD19<sup>-</sup>BCMA<sup>-</sup>); BCWM1(リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、CD19<sup>-</sup>BCMA<sup>-</sup>); L363(多発性骨髄腫(MM)、CD19<sup>-</sup>BCMA<sup>+</sup>)とともにインキュベートした。0時点で、GFP<sup>+</sup>腫瘍株のパーセントを、図16Aに示す。36時間で、陽性対照のCD19標的化CAR T細胞は、GFP<sup>+</sup>LPL株を特異的に殺滅し、同様に、BCMA標的化28z CAR24 T細胞は、GFP<sup>+</sup>MM株を特異的に殺滅した。図16Bを参照のこと。

30

【0308】

(実施例10)

抗BCMA抗体のエピトープマッピング

BCMAペプチドを、N末端ピオチン+SGSGリンカー+1アミノ酸のスペースを伴う15アミノ酸を有するECD配列に基づいて順序付けた。ペプチドライブラリーを表24に示す。

40

## 【表 2 4】

表 24

ET140-p1	SGSGLQMAGQCSQNEYFDS [ 配列番号 236]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSTPPLT [ 配列番号 256]
ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [ 配列番号 237]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSTPPLTC [ 配列番号 257]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [ 配列番号 238]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSTPPLTCQ [ 配列番号 258]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [ 配列番号 239]	ET140-p24	SGSGQLRCSSTPPLTCQR [ 配列番号 259]
ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLHA [ 配列番号 240]	ET140-p25	SGSGLRCSSTPPLTCQRY [ 配列番号 260]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [ 配列番号 241]	ET140-p26	SGSGRCSSNTPPLTCQRYC [ 配列番号 261]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [ 配列番号 242]	ET140-p27	SGSGCSSNTPPLTCQRYCN [ 配列番号 262]
ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [ 配列番号 243]	ET140-p28	SGSGSSNTPPLTCQRYCNA [ 配列番号 263]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [ 配列番号 244]	ET140-p29	SGSGSNTPPLTCQRYCNAS [ 配列番号 264]
ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [ 配列番号 245]	ET140-p30	SGSGNTPPLTCQRYCNASV [ 配列番号 265]
ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQI [ 配列番号 246]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [ 配列番号 266]
ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQIR [ 配列番号 247]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [ 配列番号 267]
ET140-p13	SGSGFDSLHACIPCQLRC [ 配列番号 248]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [ 配列番号 268]
ET140-p14	SGSGDSLHACIPCQLRCS [ 配列番号 249]	ET140-p34	SGSGLTCQRYCNASVTNSV [ 配列番号 269]
ET140-p15	SGSGSLHACIPCQLRCS [ 配列番号 250]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [ 配列番号 270]
ET140-p16	SGSGLHACIPCQLRCS [ 配列番号 251]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [ 配列番号 271]
ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSNT [ 配列番号 252]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [ 配列番号 272]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSNTP [ 配列番号 253]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [ 配列番号 273]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSTPP [ 配列番号 254]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [ 配列番号 274]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCSSTPPL [ 配列番号 255]		

10

## 【 0 3 0 9】

ペプチドを、ストレプトアビジンプレート上に P B S T ( P B S + 0 . 0 5 % T w e e n - 2 0 ) 中  $2 \mu g / m L$  でコーティングした。洗浄後、3% B S A を用いてブロッキングした。洗浄後、 $1 \mu g / m L$  の E T 1 4 0 - 3、E T 1 4 0 - 2 4、E T 1 4 0 - 5 4 または E T 9 0 1 m I g G 1 をそれぞれウェルに添加した。全ての実施例において使用した「m I g G 1」は、可変領域が完全ヒトであり、Fc 部分がマウス I g G 1 であることを表す。次いで、HRP 抗マウス I g G 検出抗体を各ウェルに添加した。最後に、T M B 基質を使用して色を現像した。A<sub>450</sub> をデータ解析のために記録した。結果を図 1 7 ~ 2 0 に示す。図 1 7 および 2 0 に示されている通り、E T 1 4 0 - 3 は、配列番号 7 1 のペプチド ( p e p t i d e s e ) 7 ~ 1 3 ( すなわち、アミノ酸 8 ~ 2 2、9 ~ 2 3、1 0 ~ 2 4、1 1 ~ 2 5、1 2 ~ 2 6、1 3 ~ 2 7、および 1 4 ~ 2 8 ) に結合した。図 1 8 および 1 9 に示されている通り、E T 1 4 0 - 2 4 または E T 1 4 0 - 5 4 については、直鎖状エピトープは見出されなかった。

20

30

## 【 0 3 1 0】

要約：3種の E T 1 4 0 抗体 ( m I g G 1 ) を、アイソタイプ対照 E T 9 0 1 m I g G 1 と共に、B C M A - E C D に対するそれらの結合エピトープについて試験した。39種のペプチドからなるペプチドライブラリー ( N 末端ピオチン + S G S G リンカー + 1 アミノ酸のオフセットを伴う 1 5 アミノ酸 ) をエピトープマッピング E L I S A のために使用した。これにより、B C M A - E C D の直鎖状結合エピトープについての検索が可能になる。E T 9 0 1 m I g G 1 を各ペプチドに対するバックグラウンド参照として使用した。E T 1 4 0 - 3 についてのみ、エピトープ領域：配列番号 7 1 のアミノ酸 1 4 ~ 2 2、例えば、配列番号 7 1 のアミノ酸 8 ~ 2 8 を含む領域を同定することができる。

40

## 【 0 3 1 1】

E T 1 4 0 - 2 4 および E T 1 4 0 - 5 4 では、ペプチドライブラリーに対していかなる有意な結合も示されなかった。これにより、これらの 2 種の抗体が、B C M A の直鎖状エピトープではなくコンフォメーションルエピトープ ( c o n f o r m a t i o n a l e p i t o p e ) を認識する可能性があることが示された。

## 【 0 3 1 2】

( 実施例 1 1 )

表面プラズモン共鳴による抗 B C M A 抗体組換え抗原

E T 1 4 0 - 1 5 3 m I g G 1 ( または「E T 1 4 0 - 3 m I g G 1」)、E T 1 4 0 - 1 7 4 m I g G 1 ( または「E T 1 4 0 - 2 4 m I g G 1」)、E T 1 4 0 -

50

204 mIgG1 (または「ET140-54 mIgG1」)とBCMA組換え抗原との相互作用のカイネティクスを、BIAcore X100 instrumentを使用して測定した。簡単に述べると、50 µg/mLの改変ストレプトアビジンを、Biotin CAPture Reagentをフローセルを通して毎分2 µLで5分間流すことにより、Sensor Chip CAP上に固定化した。10 µg/mLのビオチン化BCMA-Fcタンパク質をフローセル上に毎分30 µLの速度で3分間ローディングした。カイネティクスに関する標準のプロトコールに従って、一連のESK1の注入を0.6 µg/mLから15 µg/mLの間で実施し、各ステップは、毎分30 µLで3分間の注入と3分間の解離からなった。その後、75% v/vの8M グアニジン-HCl、および25% v/vの1M NaOHからなる溶液を用いて2分間表面を再生させた。BIAcore X100 Evaluation Software (バージョン2.0.1)を使用し、グローバルフィッティング(1:1 Langmuir結合モデル)によって速度定数を導き出した。結合親和性データを表25に示す。

【表25】

表 25

サンプル名	KD
ET140-24 mIgG1	KD: 4.8 nM (BiaCore)
ET140-54 mIgG1	KD: 8.1 nM (BiaCore)
ET140-3 mIgG1	KD: 1.2 nM (BiaCore)

【0313】

前述の本開示の主題は、理解の明確化の目的のために図および実施例によって幾分か詳細に記載してきたが、詳細な説明および実施例は、本開示の主題の範囲を制限すると解釈されるべきではない。本明細書で言及される全ての特許および科学文献の開示は、その全体が参照によって明確に援用される。

【0314】

参考文献

10

20

30

## 【化 5 1 - 1】

1. Frigyesi, I., *et al.* Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood* **123**, 1336-1340 (2014).
2. Tai, Y.T., *et al.* Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. *Blood* (2014).
3. Carpenter, R.O., *et al.* B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **19**, 2048-2060 (2013). 10
4. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011).
5. Brentjens, R.J., *et al.* Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* **9**, 279-286 (2003). 20
6. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).
7. Davila, M.L., *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **6**, 224ra225 (2014). 30
8. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* **63**, 11-30 (2013).
9. Boyd, K.D., *et al.* The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* **50**, 765-774 (2011).
10. Shaughnessy, J.D., Jr., *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* **109**, 2276-2284 (2007). 40
11. Gahrton, G., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *The New England journal of medicine* **325**, 1267-1273 (1991).
12. Pegram, H.J., *et al.* Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* **119**, 4133-4141 (2012).

## 【化 5 1 - 2】

13. Sabrina Bertilaccio, M.T., *et al.* Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* **122**, 4171 (2013).
14. Bataille, R., *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* **91**, 1234-1240 (2006). 10
15. Morgan, R.A., *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **18**, 843-851 (2010).
16. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011). 20
17. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).
18. Hunder, N.N., *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* **358**, 2698-2703 (2008).
19. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* **8**, 299-308 (2008). 30
20. Dudley, M.E., *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* **26**, 5233-5239 (2008).
21. Brentjens, R.J., *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* **13**, 5426-5435 (2007).
22. Gade, T.P., *et al.* Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* **65**, 9080-9088 (2005). 40
23. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol.* **20**, 70-75 (2002).
24. Kershaw, M.H., *et al.* Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* **173**, 2143-2150 (2004).

## 【化 5 1 - 3】

25. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).
26. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* **32**, 169-180 (2009).
27. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* **3**, 388-398 (2013). 10
28. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* **3**, 290-297 (2004).
29. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* **13**, 1440-1449 (2007). 20
30. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* **188**, 619-626 (1998).
31. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia.* **1**, 123-127 (1999). 30
32. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* **176**, 3306-3310 (2006).
33. Carpenter *et al.*, B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2048-60.
34. WO2013/154760
35. Maus *et al.*, *Cancer Immunol Res* (2003);1(1):26-31

## 【 0 3 1 5 】

前述の説明から、本明細書で記載される発明を種々の使用法および条件に適合させるために、バリエーションおよび改変を行ってもよいことは、明らかである。このような実施形態はまた、以下の特許請求の範囲の範囲内である。 40

## 【 0 3 1 6 】

本明細書で言及される受託番号または参照番号によって引用される全ての特許および刊行物および配列は、あたかも各独立した特許および刊行物および配列が、参照によって具体的にかつ個々に援用されると示されるのと同程度まで、参照によって本明細書に組み込まれる。

【 図 1 】

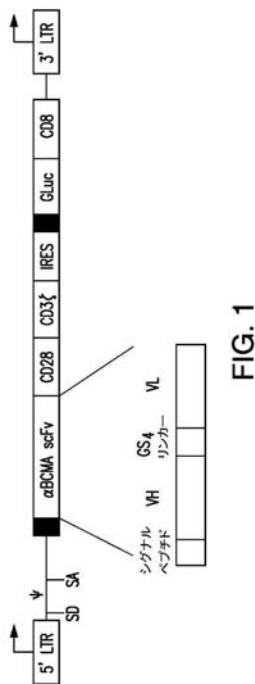


FIG. 1

【 図 2 A 】

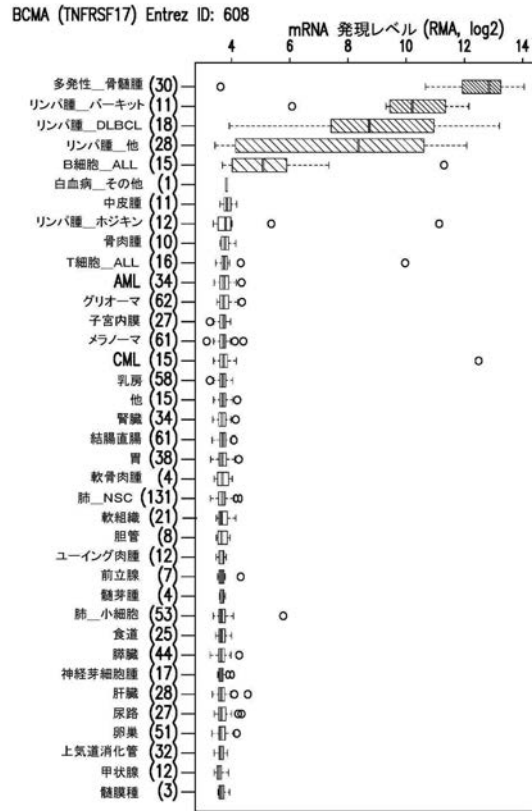


FIG. 2A

【 図 2 B 】

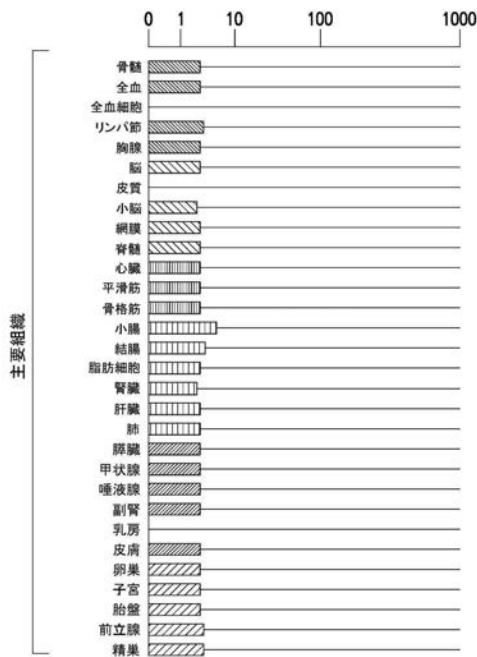


FIG. 2B

【 図 2 C 】

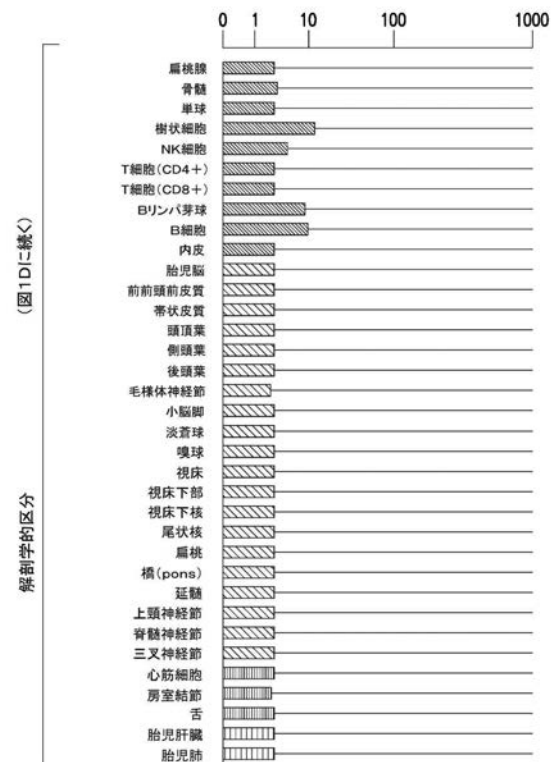


FIG. 2C

【 図 2 D 】

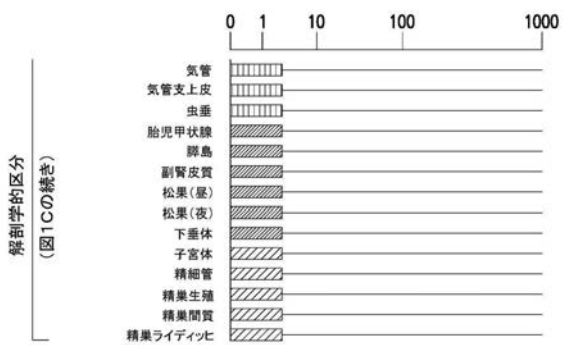


FIG. 2D

【 図 3 】

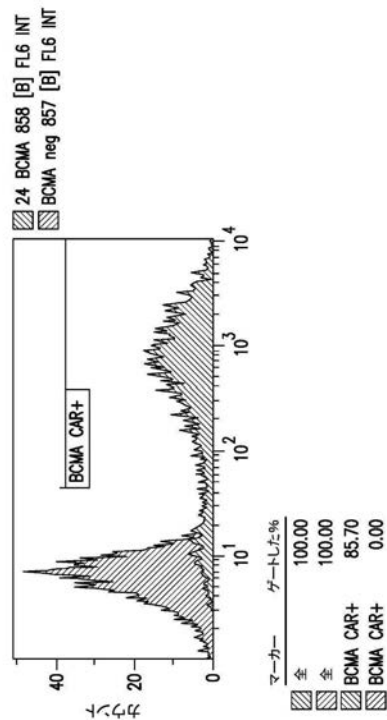


FIG. 3

【 図 4 】

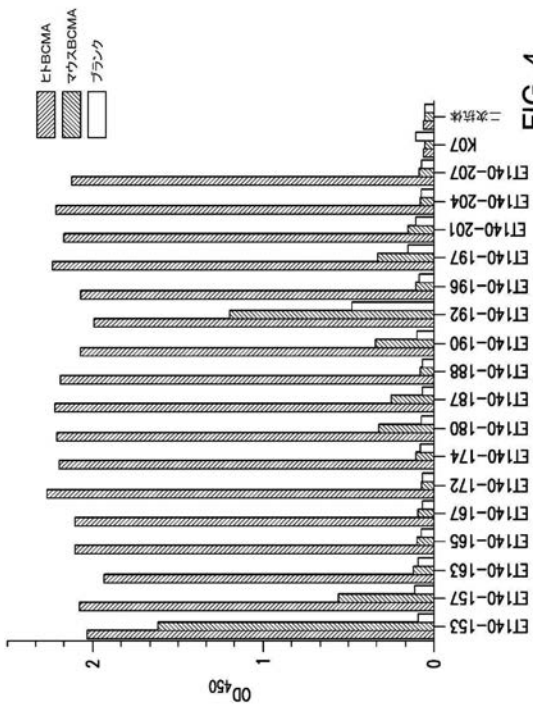


FIG. 4

【 図 5 】

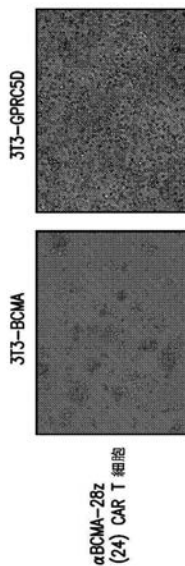


FIG. 5







【 図 1 4 】

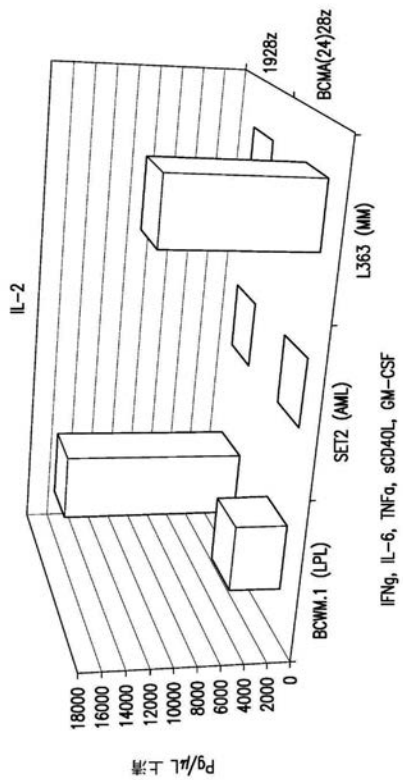


FIG. 14

【 図 1 5 】

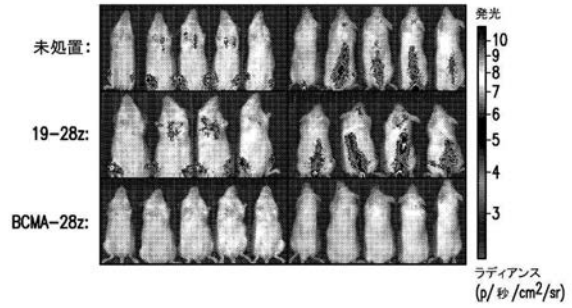


FIG. 15

【 図 1 6 A 】

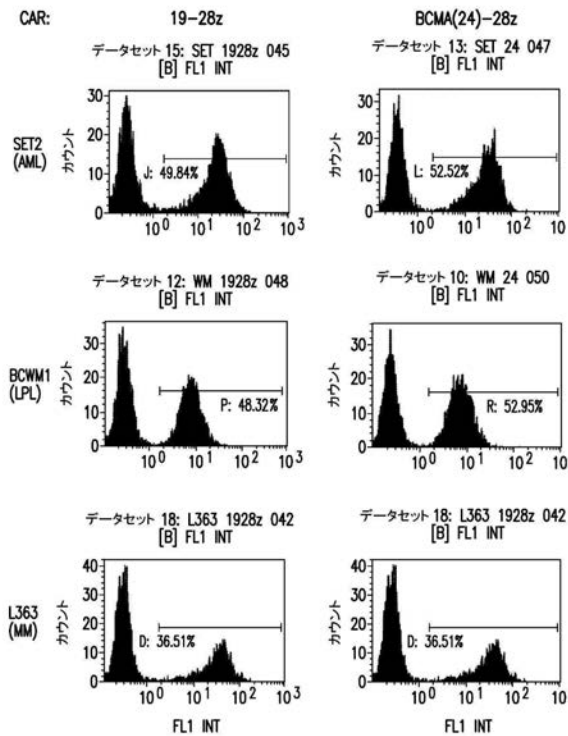


FIG. 16A

【 図 1 6 B 】

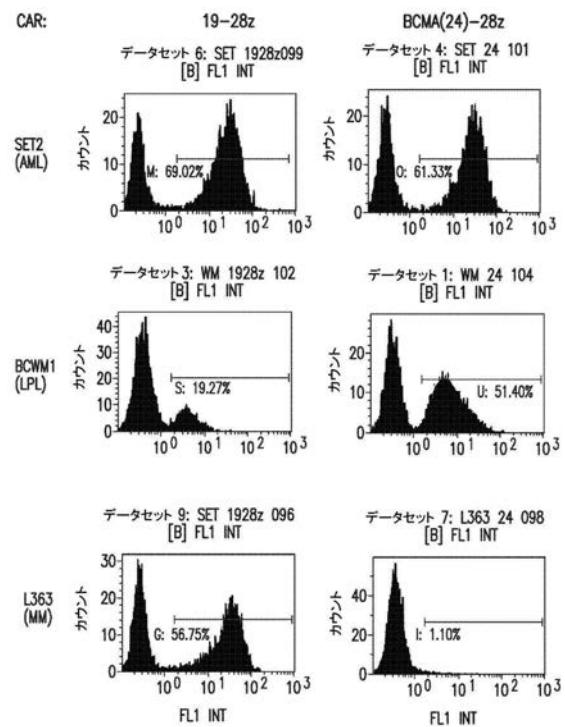
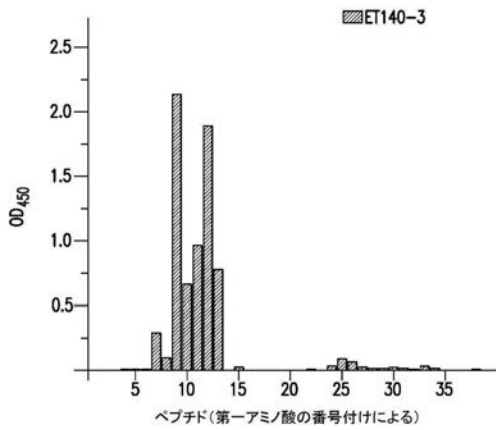


FIG. 16B

【 図 17 】



エピートプ:アミノ酸#7~27

1 11 21 31 41 51  
 LQMAQCSON EYFDLSLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

FIG. 17

【 図 18 】

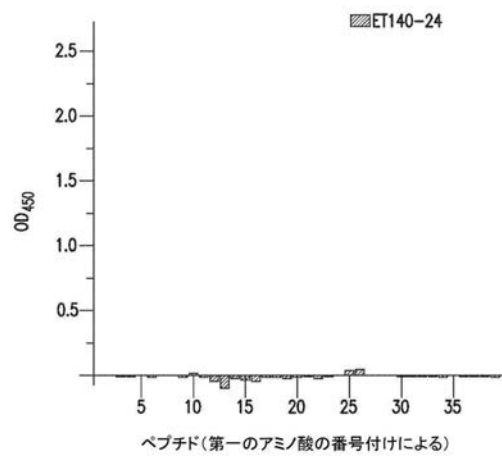


FIG. 18

【 図 19 】

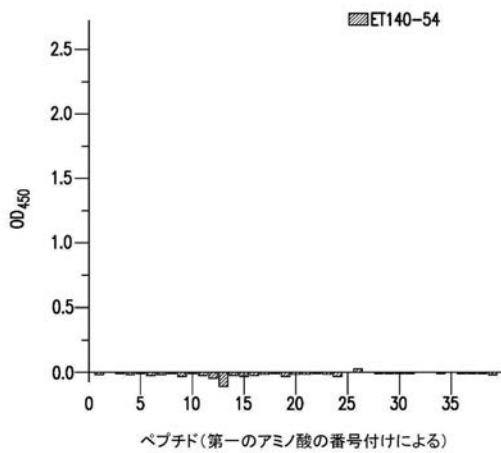


FIG. 19

【 図 20 】

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.248	0.758	1.067	2.06
ET140-24 mgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mgG	1.027	0.124	0.528	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mgG	0.138	0.104	0.276	0.283	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

FIG. 20

【 図 2 1 】

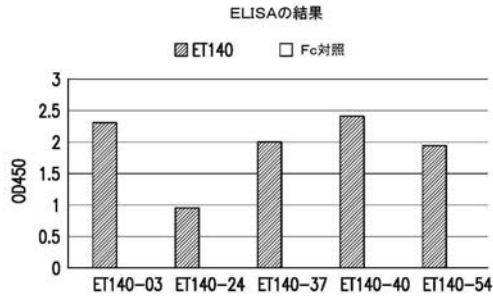


FIG. 21

【 図 2 2 A 】

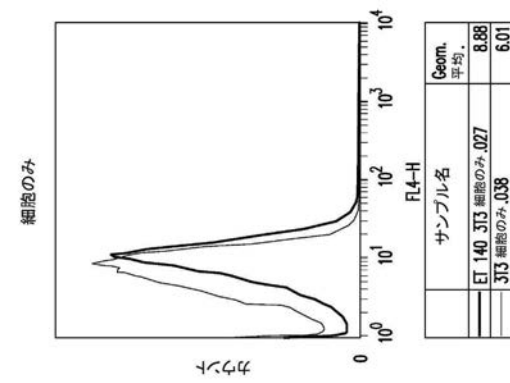
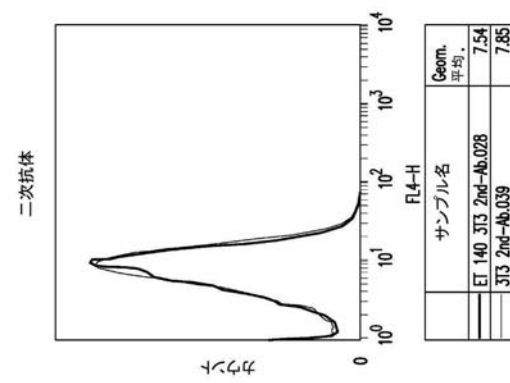


FIG. 22A

【 図 2 2 B 】

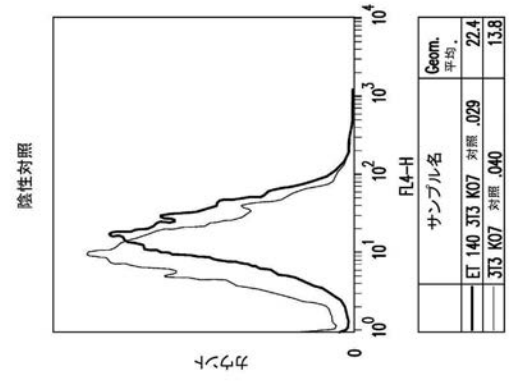
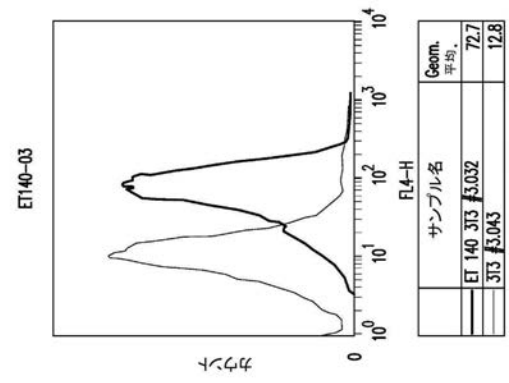


FIG. 22B

【 図 2 2 C 】

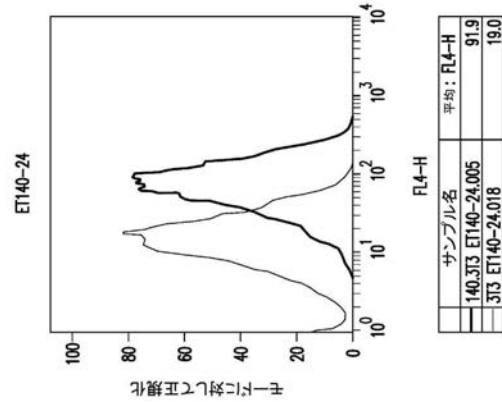
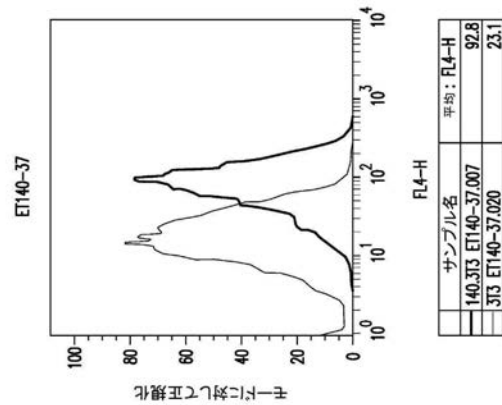


FIG. 22C

【 図 2 2 D 】

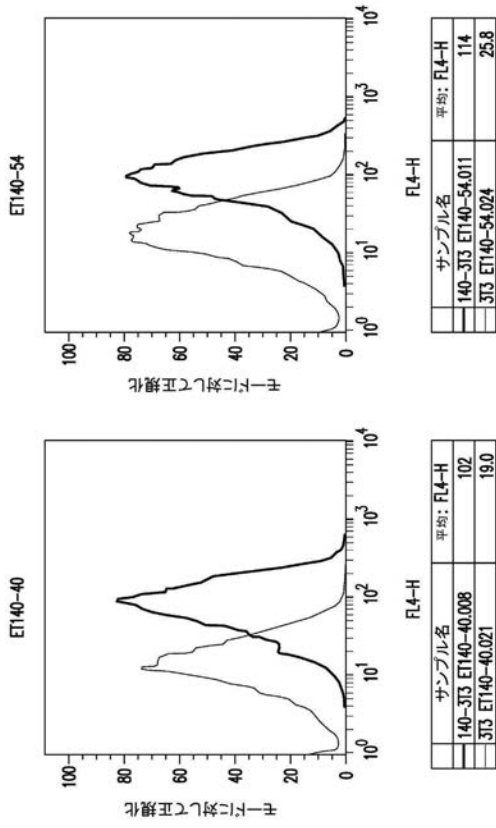


FIG. 22D

【 配 列 表 】

2020114254000001.app

## 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	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17	Z	

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 レニアー ジェイ. プレントジェンズ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 1 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー 1 2 7 5

(72)発明者 エリック エル. スミス

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 1 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー 1 2 7 5

(72)発明者 チェン リュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8 , エメリービル , コモドア ドライブ 4 ,  
ナンバーディー-3 3 4

Fターム(参考) 4B065 AA94X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44

4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 NA05 ZB26

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 DA76 EA28 FA74

【外国語明細書】

2020114254000001.pdf