

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年5月20日(2022.5.20)

【国際公開番号】WO2019/222449

【公表番号】特表2021-523913(P2021-523913A)

【公表日】令和3年9月9日(2021.9.9)

【出願番号】特願2020-564167(P2020-564167)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28(2006.01) 10

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01) 20

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/55(2017.01) 30

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/09

C 1 2 N 5/0783

C 0 7 K 16/46

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5 50

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

C 1 2 P 21/08

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月12日(2022.5.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

20

以下の：

(a) NKG2Dと結合する第1の抗原結合部位と；

(b) 線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)と結合する第2の抗原結合部位と；

(c) CD16と結合するのに十分な抗体Fcドメインもしくはその一部、またはCD1

6と結合する第3の抗原結合部位と、

を含む、タンパク質。

【請求項2】

前記第1の抗原結合部位が、ヒトおよびカニクイザルにおけるNKG2Dへ結合する、請求項1に記載のタンパク質。

【請求項3】

30

前記第1の抗原結合部位が、同じポリペプチド上に存在する重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、請求項1または2に記載のタンパク質。

【請求項4】

前記第1の抗原結合部位が、

(a) 配列番号163の重鎖CDR1アミノ酸配列；

配列番号88の重鎖CDR2アミノ酸配列；

配列番号164の重鎖CDR3アミノ酸配列；

配列番号90の軽鎖CDR1アミノ酸配列；

配列番号91の軽鎖CDR2アミノ酸配列；及び

配列番号92の軽鎖CDR3アミノ酸配列；

40

(b) 配列番号151の重鎖CDR1アミノ酸配列；

配列番号106の重鎖CDR2アミノ酸配列；及び

配列番号152の重鎖CDR3アミノ酸配列；

(c) 配列番号153の重鎖CDR1アミノ酸配列；

配列番号44の重鎖CDR2アミノ酸配列；

配列番号154の重鎖CDR3アミノ酸配列；

配列番号46の軽鎖CDR1アミノ酸配列；

配列番号47の軽鎖CDR2アミノ酸配列；及び

配列番号48の軽鎖CDR3アミノ酸配列；

(d) 配列番号155の重鎖CDR1アミノ酸配列；

50

配列番号 5 2 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 5 6 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 5 4 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 5 5 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 5 6 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(e) 配列番号 1 0 8 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 0 9 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 1 0 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 1 1 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 1 2 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	10
配列番号 1 1 3 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(f) 配列番号 1 5 7 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 6 4 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 5 8 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 6 6 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 6 7 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 6 8 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(g) 配列番号 1 5 9 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 7 2 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 6 0 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	20
配列番号 7 4 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 7 5 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 7 6 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(h) 配列番号 1 6 1 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 0 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 6 2 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 2 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 3 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 8 4 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(i) 配列番号 1 6 8 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	30
配列番号 8 8 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 7 0 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 0 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 1 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 9 2 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(j) 配列番号 1 7 2 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 8 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 7 4 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 0 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 1 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	40
配列番号 9 2 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(k) 配列番号 1 7 6 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 8 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 7 8 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 0 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 9 1 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び	
配列番号 9 2 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	
(l) 配列番号 1 8 0 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;	
配列番号 8 8 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;	
配列番号 1 8 2 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;	50

配列番号 90 の軽鎖 CDR1 アミノ酸配列；
配列番号 91 の軽鎖 CDR2 アミノ酸配列；及び
配列番号 92 の軽鎖 CDR3 アミノ酸配列；

(m) 配列番号 184 の重鎖 CDR1 アミノ酸配列；

配列番号 88 の重鎖 CDR2 アミノ酸配列；
配列番号 186 の重鎖 CDR3 アミノ酸配列；
配列番号 90 の軽鎖 CDR1 アミノ酸配列；
配列番号 91 の軽鎖 CDR2 アミノ酸配列；及び
配列番号 92 の軽鎖 CDR3 アミノ酸配列；

(n) 配列番号 188 の重鎖 CDR1 アミノ酸配列；

配列番号 88 の重鎖 CDR2 アミノ酸配列；
配列番号 190 の重鎖 CDR3 アミノ酸配列；
配列番号 90 の軽鎖 CDR1 アミノ酸配列；
配列番号 91 の軽鎖 CDR2 アミノ酸配列；及び
配列番号 92 の軽鎖 CDR3 アミノ酸配列；あるいは

(o) 配列番号 165 の重鎖 CDR1 アミノ酸配列；

配列番号 96 の重鎖 CDR2 アミノ酸配列；
配列番号 166 の重鎖 CDR3 アミノ酸配列；
配列番号 98 の軽鎖 CDR1 アミノ酸配列；
配列番号 99 の軽鎖 CDR2 アミノ酸配列；及び
配列番号 100 の軽鎖 CDR3 アミノ酸配列

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 5】

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 1、配列番号 41、配列番号 49、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 69、配列番号 77、配列番号 85、配列番号 167、配列番号 171、配列番号 175、配列番号 179、配列番号 183、配列番号 187、及び配列番号 93 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 6】

前記第 1 の抗原結合部位が、

(a) 配列番号 85、配列番号 167、配列番号 171、配列番号 175、配列番号 179、配列番号 183、または配列番号 187 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列、及び配列番号 86 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(b) 配列番号 41 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 42 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(c) 配列番号 49 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 50 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(d) 配列番号 57 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 58 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(e) 配列番号 59 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 60 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(f) 配列番号 61 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 62 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(g) 配列番号 69 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 70 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(h) 配列番号 77 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 78 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

(i) 配列番号 93 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 94 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列；

10

20

30

40

50

(j) 配列番号 1 0 1 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 1 0 2 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列 ; あるいは

(k) 配列番号 1 0 3 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び配列番号 1 0 4 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインアミノ酸配列

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 7】

前記第 1 の抗原結合部位が、単一ドメイン抗体である、請求項 1 または 2 に記載のタンパク質。

【請求項 8】

前記単一ドメイン抗体が、V_HH 断片または V_NA_R 断片である、請求項 7 に記載のタンパク質。 10

【請求項 9】

前記第 2 の抗原結合部位が、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 10】

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、請求項 9 に記載のタンパク質。

【請求項 11】

前記第 1 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列に同一のアミノ酸配列を有する、請求項 9 に記載のタンパク質。 20

【請求項 12】

(a) 前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 1 1 4 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 1 1 8 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む ;

(b) 前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 1 3 1 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 1 3 5 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む ;

(c) 前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 1 3 9 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 1 4 3 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む ; あるいは 30

(d) 前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 1 2 2 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 1 2 6 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 9 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 13】

前記第 2 の抗原結合部位が、

(a) それぞれ、配列番号 1 1 4 及び 1 1 8、1 3 1 及び 1 3 5、1 3 9 及び 1 4 3、ならびに 1 2 2 及び 1 2 6 からなる群から選択される、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインの C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 の配列 ; 40

(b) 配列番号 1 4 7 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 4 8 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 1 7 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 4 9 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 2 0 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 及び

配列番号 1 2 1 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;

(c) 配列番号 1 2 3 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 2 4 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 2 5 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ;

配列番号 1 2 7 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ; 50

配列番号 1 2 8 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列；及び
配列番号 1 2 9 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列；
 (d) 配列番号 1 3 2 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列；
配列番号 1 3 3 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列；
配列番号 1 3 4 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列；
配列番号 1 3 6 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列；
配列番号 1 3 7 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列；及び
配列番号 1 3 8 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列；あるいは
 (e) 配列番号 1 4 0 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列；
配列番号 1 4 1 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列；
配列番号 1 4 2 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列；
配列番号 1 4 4 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列；
配列番号 1 4 5 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列；及び
配列番号 1 4 6 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列

10

を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 4】

前記第 2 の抗原結合部位が、単一ドメイン抗体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 5】

前記第 2 の抗原結合部位が、V H H 断片または V N A R 断片である、請求項 1 4 に記載のタンパク質。

20

【請求項 1 6】

前記タンパク質が、C D 1 6 と結合するのに十分な抗体 F c ドメインの一部を含み、前記抗体 F c ドメインが、

(a) ヒト I g G 1 抗体のヒンジドメイン及び C H 2 ドメイン；

(b) ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列；ならびに / あるいは

(c) ヒト I g G 1 の前記 F c ドメインに少なくとも 9 0 % 同一でかつ Q 3 4 7、Y 3 4 9、L 3 5 1、S 3 5 4、E 3 5 6、E 3 5 7、K 3 6 0、Q 3 6 2、S 3 6 4、T 3 6 6、L 3 6 8、K 3 7 0、N 3 9 0、K 3 9 2、T 3 9 4、D 3 9 9、S 4 0 0、D 4 0 1、F 4 0 5、Y 4 0 7、K 4 0 9、T 4 1 1 及び K 4 3 9 からなる群から選択される 1 つまたは複数の位置で異なるアミノ酸配列

30

を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質及び薬学的に許容される担体を含む、製剤。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質をコードする 1 つまたは複数の核酸を含む、細胞。

【請求項 1 9】

療法における使用のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む組成物または請求項 1 7 に記載の製剤。

40

【請求項 2 0】

腫瘍細胞死を促進する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む組成物または請求項 1 7 に記載の製剤であって、前記方法は、前記腫瘍細胞及びナチュラルキラー細胞を有効量の前記タンパク質へ曝露することを含む、前記使用のための組成物または製剤。

【請求項 2 1】

がんを治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む組成物または請求項 1 7 に記載の製剤であって、前記方法は、有効量の前記

50

タンパク質または前記製剤を患者へ投与することを含む、前記使用のための組成物または製剤。

【請求項 2 2】

前記がんが、浸潤性乳管癌、膵管腺癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肺癌、中皮腫、胃癌、膵臓癌、頭頸部癌、肝臓癌、子宮内膜癌、神経内分泌癌、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、神経鞘腫、黒色腫、及び神経膠腫からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の使用のための組成物または製剤。

【請求項 2 3】

自己免疫疾患を治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む組成物または請求項 1 7 に記載の製剤であって、前記方法は、有効量の前記タンパク質または前記製剤を患者へ投与することを含む、前記使用のための組成物または製剤。

10

【請求項 2 4】

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、グレーブス病、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化症胆管炎、及び炎症性破壊性関節炎からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の使用のための組成物または製剤。

【請求項 2 5】

線維症を治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含む組成物または請求項 1 7 に記載の製剤であって、前記方法は、有効量の前記タンパク質または前記製剤を患者へ投与することを含む、前記使用のための組成物または製剤。

20

【請求項 2 6】

前記線維症が、特発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、及び心臓線維症からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の使用のための組成物または製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

30

【0 0 3 9】

ある特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の本明細書において記載される多重特異性結合タンパク質をそれを必要とする患者へ投与することを含む、患者における線維症を治療する方法を提供する。ある特定の実施形態において、線維症は、特発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、及び心筋線維化からなる群から選択される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

以下の：

(a) N K G 2 D と結合する第 1 の抗原結合部位と；

(b) 線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) と結合する第 2 の抗原結合部位と；

(c) C D 1 6 と結合するのに十分な抗体 F c ドメインもしくはその一部、または C D 1 6 と結合する第 3 の抗原結合部位と、を含む、タンパク質。

40

(項目 2)

前記第 1 の抗原結合部位が、ヒトにおける N K G 2 D へ結合する、項目 1 に記載のタンパク質。

(項目 3)

前記第 1 の抗原結合部位が重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 または 2 に記載のタンパク質。

(項目 4)

50

前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、項目 3 に記載のタンパク質。

(項目 5)

前記第 2 の抗原結合部位が、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、項目 3 または 4 に記載のタンパク質。

(項目 6)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、項目 5 に記載のタンパク質。

(項目 7)

前記第 1 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列に同一のアミノ酸配列を有する、項目 5 または 6 に記載のタンパク質。 10

(項目 8)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 1、配列番号 4 1、配列番号 4 9、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 9、配列番号 7 7、配列番号 8 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、及び配列番号 9 3 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 9)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 4 1 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 4 2 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。 20

(項目 1 0)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 4 9 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 5 0 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 1)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 5 7 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 5 8 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。 30

(項目 1 2)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 5 9 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 6 0 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 3)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 6 1 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 6 2 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 4)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 6 9 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 7 0 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。 40

(項目 1 5)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 7 7 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 7 8 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 6)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 8 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、または配列番号 1 8 7 に少なくとも 9 0 % 同一の重鎖可変ドメイン、及び配列番号 8 6 に少なくとも 9 0 % 同一の軽鎖可変ドメイン 50

を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 17)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 93 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 94 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 18)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 101 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 102 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 19)

前記第 1 の抗原結合部位が、配列番号 103 に少なくとも 90% 同一の重鎖可変ドメイン及び配列番号 104 に少なくとも 90% 同一の軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 20)

前記第 1 の抗原結合部位が、単ドメイン抗体である、項目 1 または 2 に記載のタンパク質。

(項目 21)

前記単ドメイン抗体が、V_HH 断片または V_NA_R 断片である、項目 20 に記載のタンパク質。

(項目 22)

前記第 2 の抗原結合部位が、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 ~ 2 または 20 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 23)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じペプチド上に存在する、項目 22 に記載のタンパク質。

(項目 24)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 114 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 118 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 25)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 131 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 135 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 26)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 139 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 143 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 27)

前記第 2 の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 122 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、前記第 2 の抗原結合部位の前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 126 に少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 28)

前記第 2 の抗原結合部位が、配列番号 114 及び 118、131 及び 135、139 及び 143、ならびに 122 及び 126 からなる群から選択される、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインの CDR1、CDR2、及び CDR3 の配列をそれぞれ含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

10

20

30

40

50

(項目 29)

前記第2の抗原結合部位が、単ドメイン抗体である、項目1～4または8～21のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目 30)

前記第2の抗原結合部位が、V_HH断片またはV_NA_R断片である、項目29に記載のタンパク質。

(項目 31)

前記タンパク質が、CD16と結合するのに十分な抗体Fcドメインの一部を含み、前記抗体Fcドメインが、ヒンジドメイン及びCH2ドメインを含む、項目1～30のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目 32)

前記抗体Fcドメインが、ヒトIgG1抗体のヒンジドメイン及びCH2ドメインを含む、項目31に記載のタンパク質。

(項目 33)

前記Fcドメインが、ヒトIgG1抗体のアミノ酸234～332に少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目31または32に記載のタンパク質。

(項目 34)

前記Fcドメインが、ヒトIgG1の前記Fcドメインに少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411、K439からなる群から選択される1つまたは複数の位置で異なる、項目33に記載のタンパク質。

(項目 35)

項目1～34のいずれか1項に記載のタンパク質及び薬学的に許容される担体を含む、製剤。

(項目 36)

項目1～34のいずれか1項に記載のタンパク質をコードする1つまたは複数の核酸を含む、細胞。

(項目 37)

腫瘍細胞死を促進する方法であって、腫瘍細胞及びナチュラルキラー細胞を有効量の項目1～34のいずれか1項に記載のタンパク質へ曝露することを含む、前記方法。

(項目 38)

がんを治療する方法であって、有効量の項目1～34のいずれか1項に記載のタンパク質または項目35に記載の製剤を患者へ投与することを含む、前記方法。

(項目 39)

前記治療されるがんが、浸潤性乳管癌、膵管腺癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肺癌、中皮腫、胃癌、膵臓癌、頭頸部癌、肝臓癌、子宮内膜癌、神経内分泌癌、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、神経鞘腫、黒色腫、及び神経膠腫からなる群から選択される、項目38に記載の方法。

(項目 40)

自己免疫疾患を治療する方法であって、有効量の項目1～34のいずれか1項に記載のタンパク質または項目35に記載の製剤を患者へ投与することを含む、前記方法。

(項目 41)

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、グレーブス病、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化症胆管炎、及び炎症性破壊性関節炎からなる群から選択される、項目40に記載の方法。

(項目 42)

線維症を治療する方法であって、有効量の項目1～34のいずれか1項に記載のタンパ

10

20

30

40

50

ク質または項目 3 5 に記載の製剤を患者へ投与することを含む、前記方法。

(項目 4 3)

前記線維症が、特発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、及び心臓線維症からなる群から
選択される、項目 4 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50