

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年4月30日(2020.4.30)

【公表番号】特表2019-512272(P2019-512272A)

【公表日】令和1年5月16日(2019.5.16)

【年通号数】公開・登録公報2019-018

【出願番号】特願2019-500742(P2019-500742)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 C 0 7 K 16/30 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 1 2 P 21/02 (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 P 21/08 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7084 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 47/55 (2017.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/19 (2006.01)
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)
 A 6 1 K 38/48 (2006.01)
 A 6 1 K 38/46 (2006.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 9/26 (2006.01)
 C 1 2 N 15/26 (2006.01)
 C 1 2 N 15/24 (2006.01)
 C 1 2 N 15/23 (2006.01)
 C 1 2 N 15/56 (2006.01)
 C 1 2 N 15/19 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/62 Z
 C 0 7 K 16/30 Z N A

C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 P	21/02	C
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 P	21/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	31/7084	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/55	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 K	38/48	
A 6 1 K	38/46	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	9/26	Z
C 1 2 N	15/26	
C 1 2 N	15/24	
C 1 2 N	15/23	
C 1 2 N	15/56	
C 1 2 N	15/19	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月23日(2020.3.23)

【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】

多重特異性または多機能性分子であって、

(i) 癌抗原に結合する第1の腫瘍標的化部分であって、抗体分子、受容体分子または

リガンド分子から選択される、第 1 の腫瘍標的化部分；

(i i) N K p 3 0 または N K p 4 6 に結合する抗体分子；および

(i i i) サイトカイン分子

を含む多重特異性または多機能性分子。

【請求項 2】

第 2 の腫瘍標的化部分をさらに含み、前記第 2 の腫瘍標的化部分は、前記第 1 の腫瘍標的化部分と同じかまたは異なる癌抗原に結合し、前記第 2 の腫瘍標的化部分が、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択され、必要に応じて、

(a) 前記第 2 の腫瘍標的化部分は、前記第 1 の腫瘍標的化部分と同じ癌抗原における異なるエピトープに結合する；

(b) 前記第 2 の腫瘍標的化部分および前記第 1 の腫瘍標的化部分は、異なる癌抗原に結合する；

(c) 前記第 1 の腫瘍標的化部分および前記第 2 の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する (i i) または (i i i) (単独でまたは多重特異性もしくは多機能性分子の一部としてのいずれかで) の親和性と等しいかまたはそれを超える；

(d) 前記第 1 の腫瘍標的化部分および前記第 2 の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する前記複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する (i i) または (i i i) (単独でまたは前記多重特異性もしくは多機能性分子の一部としてのいずれかで) の前記親和性より少なくとも 2、5、10、20、30、40、50、75 または 100 倍高い；

(e) 腫瘍に対する前記第 1 の腫瘍標的化部分および前記第 2 の腫瘍標的化部分の複合親和性は、前記第 1 の腫瘍標的化部分または前記第 2 の腫瘍標的化部分の 1 つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子の親和性と等しいかまたはそれを超える；または

(f) 前記腫瘍に対する前記第 1 の腫瘍標的化部分および前記第 2 の腫瘍標的化部分の前記複合親和性は、前記第 1 の腫瘍標的化部分または前記第 2 の腫瘍標的化部分の 1 つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子の親和性より少なくとも 2、5、10、20、30、40、50、75 または 100 倍高い

請求項 1 に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 3】

少なくとも 2 つの非隣接ポリペプチド鎖を含む、請求項 1 または 2 に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 4】

A、B - [二量体化モジュール] - C、- D

(式中、

(1) 前記二量体化モジュールは、免疫グロブリン定常ドメインを含み；および

(2) A、B、C および D は、独立して、存在しないか；(i) 癌抗原に結合する腫瘍標的化部分であって、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される、腫瘍標的化部分；(i i) N K p 3 0 または N K p 4 6 に結合する抗体分子；および (i i i) サイトカイン分子である)

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 5】

(a) A は、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C は、N K p 3 0 または N K p 4 6 に結合する抗体分子を含み、かつ D は、サイトカイン分子を含み；

(b) A は、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C は、サイトカイン分子を含み、かつ D は、N K p 3 0 または N K p 4 6 に結合する抗体分子を含み；

(c) A または B は、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標

的化部分を含み、Cは、NK p 3 0またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含み、かつDは、サイトカイン分子を含み；

(d) AまたはBは、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標的化部分を含み、Dは、NK p 3 0またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含み、かつCは、サイトカイン分子を含み；

(e) Aおよび/またはBは、1つまたは2つのNK p 3 0および/またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含み、Dは、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標的化部分を含み、かつCは、サイトカイン分子を含み；

(f) Aおよび/またはBは、1つまたは2つのNK p 3 0および/またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含み、Cは、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標的化部分を含み、かつDは、サイトカイン分子を含み；

(g) Aおよび/またはBは、1つまたは2つのサイトカイン分子を含み、Dは、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標的化部分を含み、かつCは、NK p 3 0またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含み；または

(h) Aおよび/またはBは、1つまたは2つのサイトカイン分子を含み、Cは、抗体分子、受容体分子またはリガンド分子から選択される腫瘍標的化部分を含み、かつDは、NK p 3 0またはNK p 4 6に結合する抗体分子を含む、請求項4に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項6】

(a) 前記癌抗原は、血液癌、固形腫瘍、転移性癌、軟部組織腫瘍、転移性病変またはその組合せに存在する；

(b) 前記癌抗原は、腫瘍抗原もしくは間質抗原または血液抗原である；

(c) 前記癌抗原は、線維性または線維形成性固形腫瘍に存在する腫瘍抗原または間質抗原である；

(d) 前記癌抗原は、限定された腫瘍灌流、圧縮された血管または線維性腫瘍間質の1つまたは複数をもつことを特徴とする種類の腫瘍に存在する；

(e) 前記癌抗原は、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、乳癌、大腸癌、肺癌（例えば、小細胞または非小細胞肺癌）、皮膚癌、卵巣癌または肝臓癌の1つまたは複数から選択される固形腫瘍に存在する；

(f) 前記癌抗原は、B細胞またはT細胞悪性腫瘍、例えばホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、マンツル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、有毛細胞白血病）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫または急性リンパ球性白血病の1つまたは複数から選択される血液癌に存在する；

(g) 前記癌抗原は、PDL1、メソテリン、CD47、ガングリオシド2（GD2）、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PMSA）、前立腺特異的抗原（PSA）、癌胎児性抗原（CEA）、Ronキナーゼ、c-Met、未熟ラミニン受容体、TAG-72、BING-4、カルシウム活性化塩素イオンチャネル2、サイクリン-B1、9D7、Ep-CAM、EphA3、Her2/neu、テロメラーゼ、SAP-1、サバイピン、NY-ESO-1/LAGE-1、PRAME、SSX-2、メラン-A/MART-1、Gp100/pmel17、チロシナーゼ、TRP-1/-2、MCCR、-カテニン、BRCA1/2、CDK4、CML66、フィブロネクチン、p53、Ras、TGF-受容体、AFP、ETA、MAGE、MUC-1、CA-125、BAGE、GAGE、NY-ESO-1、-カテニン、CDK4、CDC27、CD47、アクチニン-4、TRP1/gp75、TRP2、gp100、メラン-A/MART1、ガングリオシド、WT1、EphA3、上皮成長因子受容体（EGFR）、CD20、MART-2、MART-1、MUC1、MUC2、MUM1、MUM2、MUM3、NA88-1、NPM、OA1、OGT、RCC、RUI1、RUI2、SAGE、TRG、TRP1、TSTA、葉酸受容体、L1-CAM、CAIX、EGFRv

III、gpA33、GD3、GM2、VEGFR、インテグリン(インテグリン V 3、インテグリン 5 1)、炭水化物(Le)、IGF1R、EPHA3、TRAIL R1、TRAILR2またはRANKLから選択される；

(h)前記癌抗原は、PDL1、メソテリン、GD2、PMSA、CEA、Ronキナーゼまたはc-Metから選択される；

(i)前記癌抗原は、線維芽細胞活性化プロテアーゼ(FAP)、TGF-、ヒアルロン酸、コラーゲン、例えばコラーゲンIV、テネイシンCまたはテネイシンWから選択される間質抗原である；

(j)前記癌抗原は、CD19、CD33、CD47、CD123、CD20、CD99、CD30、BCMA、CD38、CD22、SLAMF7またはNY-ESO1から選択される血液抗原である；

(k)前記腫瘍標的化部分は、メソテリン、PDL1、HER3、IGF1R、FAP、CD47またはCD123から選択される癌抗原に対する抗体分子から選択される；

(l)前記腫瘍標的化部分は、メソテリンに結合する抗体分子(例えば、FabまたはscFv)を含む；

(m)前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合する抗体分子(例えば、FabまたはscFv)を含む；

(n)前記腫瘍標的化部分は、メソテリン、PDL1、HER3、IGF1R、FAP、CD123またはCD47から選択される2つまたは3つの癌抗原に対する2つまたは3つの抗体分子を含む；

(o)前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合し、かつPD1とのPDL1の相互作用を阻害する；

(p)前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合し、かつPD1とのPDL1の相互作用を阻害しない；

(q)前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗メソテリン抗体分子および抗PDL1抗体分子である；

(r)前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗メソテリン抗体分子および抗PDL1抗体分子である；

(s)前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗FAP抗体分子および抗PDL1抗体分子である；

(t)前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗FAP抗体分子および抗PDL1抗体分子である；

(u)前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗HER3抗体分子および抗IGF1R抗体分子である；

(v)前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗HER3抗体分子および抗IGF1R抗体分子である；

(w)前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗CD123抗体分子および抗CD47抗体分子である；または

(x)前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗CD123抗体分子および抗CD47抗体分子である

請求項1~5のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項7】

(a)NKp30またはNKp46に結合する前記抗体分子は、NK細胞への結合およびNK細胞の活性化を媒介する；または

(b)NKp30またはNKp46に結合する前記抗体分子は、NK細胞への結合を媒介するが、NK細胞の活性化を媒介しない

請求項1~6のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項8】

(a)CD40リガンド(CD40L)もしくはCD70；CD40もしくはCD70に結合する抗体分子；OX40に対する抗体分子；OX40リガンド(OX40L)；T

o 1 1 様受容体のアゴニスト； 4 1 B B ； C D 2 アゴニスト； C D 4 7 または S T I N G アゴニストあるいはその組合せの 1 つまたは複数から選択される B 細胞、マクロファージおよび/または樹枝状細胞エンゲージャ；

(b) C D 4 0 L 、 O X 4 0 L もしくは C D 7 0 または O X 4 0 、 C D 4 0 もしくは C D 7 0 に結合する抗体分子である、 B 細胞エンゲージャ；

(c) C D 2 アゴニスト； C D 4 0 L ； O X 4 0 L ； O X 4 0 、 C D 4 0 もしくは C D 7 0 に結合する抗体分子； T o 1 1 様受容体のアゴニスト； C D 4 7 または S T I N G アゴニストである、マクロファージ細胞エンゲージャ；

(d) C D 2 アゴニスト、 O X 4 0 抗体、 O X 4 0 L 、 4 1 B B アゴニスト、 T o 1 1 様受容体アゴニスト、 C D 4 7 アゴニストまたは S T I N G アゴニストである、樹枝状細胞エンゲージャ；

(e) 環状ジヌクレオチドを含む、 S T I N G アゴニスト；または

(f) C D 3 、 T C R 、 T C R 、 T C R 、 T C R 、 I C O S 、 C D 2 8 、 C D 2 7 、 H V E M 、 L I G H T 、 C D 4 0 、 4 - 1 B B 、 O X 4 0 、 D R 3 、 G I T R 、 C D 3 0 、 T I M 1 、 S L A M 、 C D 2 または C D 2 2 6 に結合する、 T 細胞エンゲージャであって、必要に応じて、 T 細胞への結合および T 細胞の活性化を媒介する、もしくは T 細胞への結合を媒介するが、 T 細胞の活性化を媒介しない、 T 細胞エンゲージャをさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 9】

(a) 前記サイトカイン分子は、インターロイキン - 2 (I L - 2) 、インターロイキン - 7 (I L - 7) 、インターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 、インターロイキン - 1 5 (I L - 1 5) 、インターロイキン - 1 8 (I L - 1 8) 、インターロイキン - 2 1 (I L - 2 1) 、またはインターフェロン、またはその断片またはそれと少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列、あるいは上記のサイトカインのいずれかの組合せから選択される；

(b) 前記サイトカイン分子は、モノマーまたは二量体である；

(c) 前記サイトカイン分子は、受容体二量体化ドメイン、例えば I L 1 5 R 二量体化ドメインをさらに含む；

(d) 前記サイトカイン分子 (例えば、 I L - 1 5) および受容体二量体化ドメイン (例えば、 I L 1 5 R 二量体化ドメイン) は、共有結合されない

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 10】

ヒアルロニダーゼ、コラゲナーゼ、コンドロイチナーゼ、マトリックスメタロプロテイナーゼ (例えば、マクロファージメタロエラスターゼ) から選択される間質調節部分をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子をコードする単離核酸分子。

【請求項 12】

請求項 1 1 に記載の核酸分子を含むベクター、例えば発現ベクター。

【請求項 13】

請求項 1 1 に記載の核酸分子または請求項 1 2 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子を作製、例えば産生する方法であって、好適な条件、例えば遺伝子発現および/またはホモ二量体化もしくはヘテロ二量体化に好適な条件下において、請求項 1 3 に記載の宿主細胞を培養することを含む方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子と、薬学的に許容できる担体、賦形剤または安定剤とを含む医薬組成物。

【請求項 16】

癌を治療する方法において使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子を含む組成物であって、必要に応じて、

- (a) 前記癌は、固形腫瘍癌または転移性病変である；
 - (b) 前記癌は、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、乳癌、大腸癌、肺癌（例えば、小細胞または非小細胞肺癌）、皮膚癌、卵巣癌または肝臓癌の 1 つまたは複数である；または
 - (c) 前記癌は、血液癌である
- 組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0180

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0180】

本発明の他の特徴および利点が、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

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)

多重特異性または多機能性分子ポリペプチドであって、

- (i) 癌抗原に結合する腫瘍標的化部分、例えば第 1 の腫瘍標的化部分と；
 - (ii) NK 細胞エンゲージャ、T 細胞エンゲージャ、B 細胞エンゲージャ、樹枝状細胞エンゲージャまたはマクロファージ細胞エンゲージャから選択される免疫細胞エンゲージャ；
 - (iii) サイトカイン分子；および
 - (iv) 間質調節部分
- の 2 つまたは全てを含む多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2)

(i)、(ii) ならびに (iii) および (iv) の一方または両方を含む、項目 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3)

(i)、(iii) ならびに (ii) および (iv) の一方または両方を含む、項目 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 4)

(i)、(ii) および (iii) または (i)、(ii) および (iv) を含む、項目 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 5)

(i)、(ii)、(iii) および (iv) を含む、項目 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 6)

多重特異性または多機能性分子ポリペプチドであって、

- (i) 1 つまたは複数の癌抗原に結合する少なくとも 2 つの腫瘍標的化部分、例えば第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分と；
 - (ii) NK 細胞エンゲージャ、T 細胞エンゲージャ、B 細胞エンゲージャ、樹枝状細胞エンゲージャまたはマクロファージ細胞エンゲージャから選択される免疫細胞エンゲージャ；および
 - (iii) 間質調節部分
- の一方または両方を含む多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目7)

間質調節部分と、腫瘍抗原または間質抗原に結合する腫瘍標的化部分（例えば、抗体分子、リガンド分子または受容体分子）とを含む多機能性（例えば、二機能性）分子ポリペプチド。

(項目8)

第2の腫瘍標的化部分をさらに含み、前記第2の腫瘍標的化部分は、前記第1の腫瘍標的化部分、例えば(i)の前記腫瘍標的化部分と同じかまたは異なる癌抗原に結合する、項目1～5または7のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目9)

前記第2の腫瘍標的化部分は、前記第1の腫瘍標的化部分と同じ癌抗原における異なるエピトープに結合する、項目6または8に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目10)

前記第2の腫瘍標的化部分および前記第1の腫瘍標的化部分は、異なる癌抗原に結合する、項目6または8に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目11)

前記異なる癌抗原は、同じ細胞または腫瘍組織に存在する、項目10に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目12)

前記異なる癌抗原は、異なる細胞または腫瘍組織に存在する、項目10に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目13)

前記第1の腫瘍標的化部分および前記第2の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する親和性、例えば複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する(ii)、(iii)または(iv)（単独でまたは多重特異性分子の一部としてのいずれかで）の親和性と等しいかまたはそれを超える、項目11または12に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目14)

前記第1の腫瘍標的化部分および前記第2の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する前記親和性、例えば前記複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する(ii)、(iii)または(iv)（単独でまたは前記多重特異性分子の一部としてのいずれかで）の前記親和性より少なくとも2、5、10、20、30、40、50、75または100倍高い、項目13に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目15)

腫瘍、例えば癌細胞または間質細胞に対する前記第1の腫瘍標的化部分および前記第2の腫瘍標的化部分の親和性、例えば複合親和性は、前記腫瘍標的化部分または前記第2の腫瘍標的化部分の1つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドの親和性と等しいかまたはそれを超える、項目11または12に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目16)

前記腫瘍、例えば癌細胞または間質細胞に対する前記第1の腫瘍標的化部分および前記第2の腫瘍標的化部分の前記親和性、例えば前記複合親和性は、前記腫瘍標的化部分または前記第2の腫瘍標的化部分の1つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドの親和性より少なくとも2、5、10、20、30、40、50、75または100倍高い、項目15に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目17)

少なくとも2つの非隣接ポリペプチド鎖を含む、項目1～16のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目18)

A、B - [二量体化モジュール] - C、- D(式中、(1) 前記二量体化モジュールは、免疫グロブリン定常ドメイン、例えば重鎖定常ドメイン(例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体重鎖定常領域、例えばFc領域)または免疫グロブリン可変領域(例えば、Fab領域)の定常ドメインを含み;および(2) A、B、CおよびDは、独立して、存在しないか; (i) 腫瘍標的化部分、例えば第1および/もしくは第2の腫瘍標的化部分; (ii) NK細胞エンゲージャ、T細胞エンゲージャ、B細胞エンゲージャ、樹枝状細胞エンゲージャもしくはマクロファージ細胞エンゲージャから選択される免疫細胞エンゲージャ; (iii) サイトカイン分子または(iv) 間質調節部分である)を含む多重特異性または多機能性分子ポリペプチドであって、(i) 癌抗原に結合する前記腫瘍標的化部分、例えば第1の腫瘍標的化部分と;(ii) NK細胞エンゲージャ、T細胞エンゲージャ、B細胞エンゲージャ、樹枝状細胞エンゲージャまたはマクロファージ細胞エンゲージャから選択される免疫細胞エンゲージャ;(iii) サイトカイン分子;および(iv) 間質調節部分の1つ、2つまたは全てとを含み、ただし、(ii) および(iii) が存在しない場合、(i) および(iv) は、存在し、1つの(i) および1つの(ii) が存在する場合、(iii) もしくは(iv) または両方は、存在し、または1つの(i) および1つの(iii) が存在する場合、(ii) もしくは(iv) または両方は、存在する、多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。(項目19)(i) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、第1の免疫細胞エンゲージャを含み、かつDは、第2の免疫細胞エンゲージャを含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み、かつCおよびDは、同じかまたは異なる免疫細胞エンゲージャを含み);(ii) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、第1のサイトカイン分子を含み、かつDは、第2のサイトカイン分子を含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み、かつCおよびDは、同じかまたは異なるサイトカイン分子を含み);(iii) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、第1の間質調節部分を含み、かつDは、第2の間質調節部分を含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み、かつCおよびDは、同じかまたは異なる間質調節部分を含み);(iv) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、免疫細胞エンゲージャを含み、かつDは、サイトカイン分子を含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み);(v) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、サイトカイン分子を含み、かつDは、免疫細胞エンゲージャを含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み);(vi) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、免疫細胞エンゲージャを含み、かつDは、間質調節部分を含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み);(vii) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、間質調節部分を含み、かつDは、免疫細胞エンゲージャを含み(例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み);(viii) Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み

、Cは、サイトカイン分子を含み、かつDは、間質調節部分を含み（例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み）；

（ix）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、Cは、間質調節部分を含み、かつDは、サイトカイン分子を含み（例えば、AおよびBは、同じかまたは異なる標的化部分を含み）；

（x）Aは、腫瘍標的化部分を含み、かつB、CおよびDの少なくとも1つ、2つまたは3つは、第2の腫瘍標的化部分、免疫細胞エンゲージャ、サイトカイン分子、間質調節部分を含むかまたは存在せず、ただし、（ii）および（iii）が存在しない場合、（i）および（iv）は、存在し；

（xi）Bは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、CおよびDの少なくとも1つ、2つまたは3つは、第2の腫瘍標的化部分、免疫細胞エンゲージャ、サイトカイン分子、間質調節部分を含むかまたは存在せず、ただし、（ii）および（iii）が存在しない場合、（i）および（iv）は、存在し；

（xii）Cは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、BおよびDの少なくとも1つ、2つまたは3つは、第2の腫瘍標的化部分、免疫細胞エンゲージャ、サイトカイン分子、間質調節部分を含むかまたは存在せず、ただし、（ii）および（iii）が存在しない場合、（i）および（iv）は、存在し；

（xiii）Dは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、BおよびCの少なくとも1つ、2つまたは3つは、第2の腫瘍標的化部分、免疫細胞エンゲージャ、サイトカイン分子、間質調節部分を含むかまたは存在せず、ただし、（ii）および（iii）が存在しない場合、（i）および（iv）は、存在し；

（xiv）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれ免疫細胞エンゲージャおよび非存在であり；

（xv）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれ非存在および免疫細胞エンゲージャであり；

（xvi）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれサイトカイン分子および非存在であり；

（xvii）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれ非存在およびサイトカイン分子であり；

（xviii）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれ間質調節部分および非存在であり；

（ix）Aは、第1の腫瘍標的化部分を含み、Bは、第2の腫瘍標的化部分を含み、CおよびDは、それぞれ非存在および間質調節部分であり；

（xx）Aは、腫瘍標的化部分を含み、かつB、CまたはDの1つは、間質調節部分を含み；

（xxi）Bは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、CまたはDの1つは、間質調節部分を含み；

（xxii）Cは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、BまたはDの1つは、間質調節部分を含み；

（xxiii）Dは、腫瘍標的化部分を含み、かつA、BまたはCの1つは、間質調節部分を含み；

（xv）AまたはBは、腫瘍標的化部分を含み、かつCは、免疫細胞エンゲージャを含み、かつDは、サイトカイン分子を含み；

（xv）AまたはBは、腫瘍標的化部分を含み、かつDは、免疫細胞エンゲージャを含み、かつCは、サイトカイン分子を含み；

（xvi）Aおよび/またはBは、1つまたは2つの免疫細胞エンゲージャを含み、かつDは、腫瘍標的化部分を含み、かつCは、サイトカイン分子を含み；

（xvii）Aおよび/またはBは、1つまたは2つの免疫細胞エンゲージャを含み、かつCは、腫瘍標的化部分を含み、かつBは、サイトカイン分子を含み；

（xviii）Aおよび/またはBは、1つまたは2つのサイトカインを含み、かつD

は、腫瘍標的化部分を含み、かつCは、免疫細胞エンゲージャを含み；または

(x i x) A および / または B は、1 つまたは 2 つのサイトカインを含み、かつ C は、腫瘍標的化部分を含み、かつ D は、免疫細胞エンゲージャを含む、項目 1 8 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 0)

(i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C は、免疫細胞エンゲージャ（例えば、樹枝状細胞エンゲージャ）を含み、かつ D は、サイトカイン分子を含み（例えば、A および B は、同じかまたは異なる標的化部分を含み）；

(i i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C は、サイトカイン分子を含み、かつ D は、免疫細胞エンゲージャを含み（例えば、A および B は、同じかまたは異なる標的化部分を含み）；

(i i i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれ免疫細胞エンゲージャおよび非存在であり；

(i v) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれ非存在および免疫細胞エンゲージャ、例えば T 細胞エンゲージャであり；

(v) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれサイトカイン分子および非存在であり；

(v i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれ非存在およびサイトカイン分子であり；

(v i i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれ間質調節部分および非存在であり；

(v i i i) A は、第 1 の腫瘍標的化部分を含み、B は、第 2 の腫瘍標的化部分を含み、C および D は、それぞれ非存在および間質調節部分であり；または

(i x) A は、腫瘍標的化部分を含み、かつ B、C または D の 1 つは、間質調節部分を含む、項目 1 8 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 1)

前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分は、同じ癌抗原における異なるエピトープに結合する、項目 1 9 または 2 0 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 2)

前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分は、異なる癌抗原に結合する、項目 1 9 または 2 0 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 3)

前記異なる癌抗原は、同じ細胞または腫瘍組織に存在する、項目 2 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 4)

前記異なる癌抗原は、異なる細胞または腫瘍組織に存在する、項目 2 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 5)

前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する親和性、例えば複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する (i i)、(i i i) または (i v) (単独でまたは多重特異性分子の一部としてのいずれかで) の親和性と等しいかまたはそれを超える、項目 2 1 または 2 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 6)

前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分の前記癌抗原に対する前記親和性、例えば前記複合親和性は、その対応する結合メンバーに対する (i i)、(i i i) または (i v) (単独でまたは前記多重特異性分子の一部としてのいずれかで) の前記親和性より少なくとも 2、5、10、20、30、40、50、75 または 100 倍高い、項目 2 5 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 7)

腫瘍、例えば癌細胞または間質細胞に対する前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分の親和性、例えば複合親和性は、前記腫瘍標的化部分または前記第 2 の腫瘍標的化部分の 1 つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドの親和性と等しいかまたはそれを超える、項目 2 1 または 2 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 8)

前記腫瘍、例えば癌細胞または間質細胞に対する前記第 1 および第 2 の腫瘍標的化部分の前記親和性、例えば前記複合親和性は、前記腫瘍標的化部分または前記第 2 の腫瘍標的化部分の 1 つのみを有する同様の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドの親和性より少なくとも 2、5、10、20、30、40、50、75 または 100 倍高い、項目 2 7 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 2 9)

前記免疫細胞エンゲージャは、免疫細胞、例えばエフェクター細胞に結合するが、それを活性化しない、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 0)

前記免疫細胞エンゲージャは、免疫細胞、例えばエフェクター細胞に結合し、かつそれを活性化する、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 1)

前記腫瘍標的化部分は、前記癌抗原に結合する抗体分子、受容体分子（例えば、受容体、受容体断片もしくはその機能的変異体）またはリガンド分子（例えば、リガンド、リガンド断片もしくはその機能的変異体）、あるいはその組合せを含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 2)

前記腫瘍標的化部分は、血液癌、固形腫瘍、転移性癌、軟部組織腫瘍、転移性病変またはその組合せに存在する癌抗原に結合する、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 3)

前記癌抗原は、腫瘍抗原もしくは間質抗原または血液抗原である、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 4)

前記腫瘍抗原または間質抗原は、線維性または線維形成性固形腫瘍に存在する、項目 3 3 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 5)

前記腫瘍抗原または間質抗原は、腫瘍、例えば限定された腫瘍灌流、圧縮された血管または線維性腫瘍間質の 1 つまたは複数をもつことを特徴とする種類の腫瘍に存在する、項目 3 3 または 3 4 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 6)

前記腫瘍、例えば固形腫瘍は、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、乳癌、大腸癌、肺癌（例えば、小細胞または非小細胞肺癌）、皮膚癌、卵巣癌または肝臓癌の 1 つまたは複数から選択される、項目 3 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 3 7)

前記血液癌は、B 細胞または T 細胞悪性腫瘍、例えばホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、マンツル細胞リンパ腫、辺縁帯 B 細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、有毛細胞白血病）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫または急性リンパ球性白血病の 1 つまたは複数から選択される、項目 3 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

。

(項目38)

前記癌抗原、例えば固形腫瘍抗原は、PDL1、メソテリン、CD47、ガングリオシド2(GD2)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、前立腺特異的膜抗原(PMSA)、前立腺特異的抗原(PSA)、癌胎児性抗原(CEA)、Ronキナーゼ、c-Met、未熟ラミニン受容体、TAG-72、BING-4、カルシウム活性化塩素イオンチャネル2、サイクリン-B1、9D7、Ep-CAM、EphA3、Her2/neu、テロメラゼ、SAP-1、サバイビン、NY-ESO-1/LAGE-1、PRAME、SSX-2、メラン-A/MART-1、Gp100/pmel17、チロシナーゼ、TRP-1/-2、MC1R、 α -カテニン、BRCA1/2、CDK4、CML66、フィブロネクチン、p53、Ras、TGF- β 受容体、AFP、ETA、MAGE、MUC-1、CA-125、BAGE、GAGE、NY-ESO-1、 β -カテニン、CDK4、CDC27、CD47、 α -アクチニン-4、TRP1/gp75、TRP2、gp100、メラン-A/MART1、ガングリオシド、WT1、EphA3、上皮成長因子受容体(EGFR)、CD20、MART-2、MART-1、MUC1、MUC2、MUM1、MUM2、MUM3、NA88-1、NPM、OA1、OGT、RCC、RUI1、RUI2、SAGE、TRG、TRP1、TSTA、葉酸受容体、L1-CAM、CAIX、EGFRvIII、gpA33、GD3、GM2、VEGFR、インテグリン(インテグリンV3、インテグリン51)、炭水化物(Le)、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2またはRANKLから選択される、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目39)

前記癌抗原は、PDL1、メソテリン、GD2、PMSA、CEA、Ronキナーゼまたはc-Metから選択される、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目40)

前記癌抗原は、線維芽細胞活性化プロテアーゼ(FAP)、TGF- β 、ヒアルロン酸、コラーゲン、例えばコラーゲンIV、テネイシンCまたはテネイシンWから選択される間質抗原である、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目41)

前記癌抗原は、CD19、CD33、CD47、CD123、CD20、CD99、CD30、BCMA、CD38、CD22、SLAMF7またはNY-ESO1から選択される血液抗原である、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目42)

前記腫瘍標的化部分は、メソテリン、PDL1、HER3、IGF1R、FAP、CD47またはCD123から選択される癌抗原に対する抗体分子から選択される、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目43)

前記腫瘍標的化部分は、メソテリンに結合する抗体分子(例えば、FabまたはscFv)を含む、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目44)

前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合する抗体分子(例えば、FabまたはscFv)を含む、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目45)

メソテリン、PDL1、HER3、IGF1R、FAP、CD123またはCD47から選択される2つまたは3つの癌抗原に対する2つまたは3つの抗体分子を含む、項目1~37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目46)

前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合し、かつPD1とのPDL1の相互作用を阻害する、項目42、44または45のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目47)

前記腫瘍標的化部分は、PDL1に結合し、かつPD1とのPDL1の相互作用を阻害しない、項目42、44または45のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目48)

前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗メソテリン抗体分子および抗PDL1抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目49)

前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗メソテリン抗体分子および抗PDL1抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目50)

前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗FAP抗体分子および抗PDL1抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目51)

前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗FAP抗体分子および抗PDL1抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目52)

前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗HER3抗体分子および抗IGF1R抗体分子であり；または

前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗HER3抗体分子および抗IGF1R抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目53)

前記第1および第2の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗CD123抗体分子および抗CD47抗体分子であり；または

前記第2および第1の腫瘍標的化部分は、それぞれ抗CD123抗体分子および抗CD47抗体分子である、項目1～37のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目54)

前記免疫細胞エンゲージャは、NK細胞エンゲージャ、T細胞エンゲージャ、B細胞エンゲージャ、樹枝状細胞エンゲージャもしくはマクロファージ細胞エンゲージャまたはその組合せから選択される、項目1～53のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目55)

前記免疫細胞エンゲージャは、NK細胞への結合およびNK細胞の活性化を媒介するNK細胞エンゲージャを含む、項目1～54のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目56)

前記免疫細胞エンゲージャは、NK細胞への結合を媒介するが、NK細胞の活性化を媒介しないNK細胞エンゲージャを含む、項目1～54のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目57)

前記NK細胞エンゲージャは、NKp30、NKp40、NKp44、NKp46、NKp47、NKp56、DNAM1、DAP10、CD16（例えば、CD16a、CD16bまたは両方）、CRTAM、CD27、PSGL1、CD96、CD100（SEMA4D）、NKp80、CD244（SLAMF4または2B4としても知られている）、SLAMF6、SLAMF7、KIR2DS2、KIR2DS4、KIR3DS1、KIR2DS3、KIR2DS5、KIR2DS1、CD94、NKp63、NKp62またはCD160に結合する（例えば、それを活性化する）抗体分子、例えば抗原結合ドメインまたはリガンドから選択される、項目1～56のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目58）

前記NK細胞エンゲージャは、抗体分子、例えば抗原結合ドメインである、項目1～56のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目59）

前記NK細胞エンゲージャは、NKp30またはNKp46に結合する抗体分子、例えば抗原結合ドメインである、項目58に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目60）

前記NK細胞エンゲージャは、リガンドであり、任意選択的に、前記リガンドは、免疫グロブリン定常領域、例えばFc領域をさらに含む、項目1～54のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目61）

NKp44またはNKp46の前記リガンドは、ウイルスHAである、項目60に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目62）

DAP10の前記リガンドは、NKp63の補助受容体である、項目60に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目63）

CD16の前記リガンドは、CD16a/bリガンド、例えば抗体Fc領域をさらに含むCD16a/bリガンドである、項目60に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目64）

前記免疫細胞エンゲージャは、B細胞、マクロファージおよび/もしくは樹枝状細胞の1つもしくは複数への結合もしくはその活性化または両方を媒介する、項目1～54のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目65）

前記免疫細胞エンゲージャは、CD40リガンド（CD40L）もしくはCD70リガンド；CD40もしくはCD70に結合する抗体分子；OX40に対する抗体分子；OX40リガンド（OX40L）；Toll様受容体のアゴニスト（例えば、TLR4、例えば構成的活性型TLR4（caTLR4）もしくはTLR9アゴニスト）；41BB；CD2アゴニスト；CD47またはSTINGアゴニストあるいはその組合せの1つまたは複数から選択されるB細胞、マクロファージおよび/または樹枝状細胞エンゲージャを含む、項目64に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目66）

前記B細胞エンゲージャは、CD40L、OX40LもしくはCD70リガンドまたはOX40、CD40もしくはCD70に結合する抗体分子である、項目64に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目67）

前記マクロファージ細胞エンゲージャは、CD2アゴニスト；CD40L；OX40L；OX40、CD40もしくはCD70に結合する抗体分子；Toll様受容体（TLR）のアゴニスト（例えば、TLR4、例えば構成的活性型TLR4（caTLR4）もし

くは TLR9 アゴニスト) ; CD47 または STING アゴニストである、項目 64 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 68)

前記樹枝状細胞エンゲージャは、CD2 アゴニスト、OX40 抗体、OX40L、41BB アゴニスト、Toll 様受容体アゴニストもしくはその断片(例えば、TLR4、例えば構成的活性型 TLR4 (caTLR4))、CD47 アゴニストまたは STING アゴニストである、項目 64 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 69)

前記 STING アゴニストは、任意選択的に 2', 5' または 3', 5' リン酸塩結合とともに環状ジヌクレオチド、例えば環状ジ-GMP (cdGMP)、環状ジ-AMP (cdAMP) またはその組合せを含み、例えば、前記 STING アゴニストは、前記多重特異性または多機能性分子ポリペプチドに共有結合される、項目 67 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 70)

前記サイトカイン分子は、インターロイキン-2 (IL-2)、インターロイキン-7 (IL-7)、インターロイキン-12 (IL-12)、インターロイキン-15 (IL-15)、インターロイキン-18 (IL-18)、インターロイキン-21 (IL-21)、またはインターフェロン、またはその断片もしくは変異体、あるいは上記のサイトカインのいずれかの組合せから選択される、項目 1 ~ 69 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 71)

前記サイトカイン分子は、モノマーまたは二量体である、項目 70 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 72)

前記サイトカイン分子は、受容体二量体化ドメイン、例えば IL15R 二量体化ドメインをさらに含む、項目 70 または 71 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 73)

前記サイトカイン分子(例えば、IL-15)および受容体二量体化ドメイン(例えば、IL15R 二量体化ドメイン)は、共有結合されず、例えば非共有結合的に結合される、項目 70 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 74)

前記間質調節部分は、間質または細胞外基質(ECM)成分のレベルもしくは産生の減少; 腫瘍線維化の減少; 間質腫瘍輸送の増加; 腫瘍灌流の改善; 腫瘍微小血管系の拡張; 腫瘍における間質液圧(IFP)の低下または腫瘍もしくは腫瘍血管系への薬剤、例えば癌治療薬もしくは細胞療法薬の浸透もしくは拡散の減少もしくは促進の1つまたは複数を引き起こす、項目 1 ~ 73 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 75)

減少される前記間質または ECM 成分は、グリコサミノグリカンもしくは細胞外タンパク質またはその組合せから選択される、項目 74 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 76)

前記グリコサミノグリカンは、ヒアルロナン(ヒアルロン酸または HA としても知られている)、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、エンタクチン、テネイシン、アグリカンおよびケラチン硫酸から選択される、項目 75 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 77)

前記細胞外タンパク質は、コラーゲン、ラミニン、エラスチン、フィブリノゲン、フィブロネクチンまたはビトロネクチンから選択される、項目 75 に記載の多重特異性または

多機能性分子ポリペプチド。

(項目78)

前記間質調節部分は、腫瘍間質または細胞外基質 (ECM) を分解する酵素分子を含む、項目1～73のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目79)

前記酵素分子は、ヒアルロニダーゼ分子、コラゲナーゼ分子、コンドロイチナーゼ分子、マトリックスメタロプロテイナーゼ分子 (例えば、マクロファージメタロエラスターゼ) または上記のいずれかの変異体 (例えば、断片) から選択される、項目1～78のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目80)

前記間質調節部分は、ヒアルロン酸のレベルまたは産生を減少させる、項目1～73のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目81)

前記間質調節部分は、ヒアルロナン分解酵素、ヒアルロナン合成を阻害する薬剤またはヒアルロン酸に対する抗体分子を含む、項目1～73のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目82)

前記ヒアルロナン分解酵素は、ヒアルロニダーゼ分子またはその変異体 (例えば、その断片) である、項目81に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目83)

前記ヒアルロナン分解酵素は、中性または酸性 pH、例えば約4～5のpHで活性である、項目81に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目84)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、哺乳動物ヒアルロニダーゼ分子、例えば組み換えヒトヒアルロニダーゼ分子またはその変異体 (例えば、その切断型) である、項目82または83に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目85)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、HYAL1、HYAL2もしくはPH-20/SPAM1またはその変異体 (例えば、その切断型) から選択される、項目84に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目86)

前記切断型は、C末端グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 付着部位または前記GPI付着部位の一部を欠いている、項目84または85に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目87)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、グリコシル化され、例えば少なくとも1つのN-結合グリカンを含む、項目82～86のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目88)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、配列番号61のアミノ酸配列またはその断片、あるいはそれと実質的に同一である (例えば、それと95%～99.9%同一であるか、または配列番号61の前記アミノ酸配列に対する少なくとも1つのアミノ酸改変であるが、5、10もしくは15個以下の改変 (例えば、置換、欠失または挿入、例えば保存的置換) を有するアミノ酸配列を含む、項目82～87のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目89)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、

(i) 配列番号61の36-464のアミノ酸配列；

(ii) 配列番号61に記載されるアミノ酸の配列を有するPH20の36-481、36-482または36-483のアミノ酸配列；または

(i i i) 配列番号 6 1 に記載されるアミノ酸の配列のポリペプチドまたは切断型に対する少なくとも 9 5 % ~ 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列 ; または

(i v) 配列番号 6 1 に記載される前記アミノ酸配列に対する 3 0 、 2 0 、 1 0 、 5 個またはそれよりも少ないアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 0)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、配列番号 6 1 の前記アミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 1 0 0 %) 同一のアミノ酸配列を含む、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 1)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、配列番号 6 1 のヌクレオチド配列に対して少なくとも 9 5 % (例えば、少なくとも 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 1 0 0 %) 同一のヌクレオチド配列によってコードされる、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 2)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、P H 2 0、例えば r H u P H 2 0 である、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 3)

前記ヒアルロニダーゼ分子は、H Y A L 1 であり、かつ配列番号 6 2 のアミノ酸配列またはその断片、あるいはそれと実質的に同一である (例えば、それと 9 5 % ~ 9 9 . 9 % 同一であるか、または配列番号 6 2 の前記アミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸改変であるが、5、1 0 もしくは 1 5 個以下の改変 (例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば保存的置換) を有するアミノ酸配列を含む、項目 8 2 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 4)

前記ヒアルロニン分解酵素、例えば前記ヒアルロニダーゼ分子は、ポリマーをさらに含む、例えば、ポリマー、例えば P E G にコンジュゲートされる、項目 8 2 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 5)

前記ヒアルロニン分解酵素は、P E G 化 P H 2 0 酵素 (P E G P H 2 0) である、項目 9 4 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 6)

前記ヒアルロニン分解酵素、例えば前記ヒアルロニダーゼ分子は、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 の重鎖定常領域、より特定のヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 の重鎖定常領域から選択される免疫グロブリン鎖定常領域 (例えば、F c 領域) をさらに含む、項目 8 2 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 7)

前記免疫グロブリン定常領域 (例えば、前記 F c 領域) は、前記ヒアルロニン分解酵素、例えば前記ヒアルロニダーゼ分子に結合され、例えば共有結合される、項目 9 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 8)

前記免疫グロブリン鎖定常領域 (例えば、F c 領域) は、F c 受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能の 1 つまたは複数を増加または減少させるように改変され、例えば変異される、項目 9 6 または 9 7 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 9 9)

前記ヒアルロニン分解酵素、例えば前記ヒアルロニダーゼ分子は、二量体を形成する、

項目 8 2 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 0)

前記間質調節部分は、ヒアルロナン、例えば H A シンターゼの合成の阻害剤を含む、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 1)

前記阻害剤は、H A シンターゼに対するセンスもしくはアンチセンス核酸分子を含むか、または小分子薬剤である、項目 1 0 0 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 2)

前記阻害剤は、4 - メチルウンベリフェロン (M U) もしくはその誘導体 (例えば、6 , 7 - ジヒドロキシ - 4 - メチルクマリンもしくは 5 , 7 - ジヒドロキシ - 4 - メチルクマリン) またはレフルノミドもしくはその誘導体である、項目 1 0 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 3)

前記間質調節部分は、コラゲナーゼ分子、例えば哺乳動物コラゲナーゼ分子またはその変異体 (例えば、断片) を含む、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 4)

前記コラゲナーゼ分子は、例えば、(配列番号 6 3 のアミノ酸配列またはその断片、あるいはそれと実質的に同一である (例えば、それと 9 5 % ~ 9 9 . 9 % 同一であるか、または配列番号 6 3 の前記アミノ酸配列に対する少なくとも 1 つのアミノ酸改変であるが、5、1 0 もしくは 1 5 個以下の改変 (例えば、置換、欠失もしくは挿入、例えば保存的置換) を有するアミノ酸配列を含むコラゲナーゼ分子 I V である、項目 1 0 3 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 5)

2 つの結合特異性または機能を含み、例えば、例として、

i) 前記腫瘍標的化部分および前記免疫細胞エンゲージャであって、ただし、前記多重特異性分子が前記腫瘍標的化部分および前記免疫細胞エンゲージャのみを含む場合、前記免疫細胞エンゲージャは、N K 細胞抗原に対する抗体分子でない、前記腫瘍標的化部分および前記免疫細胞エンゲージャ ; または

i i) 前記腫瘍標的化部分および前記間質調節部分を含む二重特異性または二機能性分子である、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 6)

3 つまたは 4 つの結合特異性または機能を含み、例えば、三重特異性または四重特異性分子である、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 7)

(i) 少なくとも 2 つの腫瘍標的化部分、前記免疫細胞エンゲージャおよび前記サイトカイン分子 ;

(i i) 前記腫瘍標的化部分、前記免疫細胞エンゲージャおよび前記間質調節部分 ; または

(i i i) メソテリン、P D L 1、H E R 3、線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) もしくはインスリン成長因子 1 R (I G F 1 R)、C D 4 7 または C D 1 2 3 から選択される 2 つの癌抗原であって、ただし、F A P および I G F 1 R でない 2 つの癌抗原に結合する少なくとも 2 つの腫瘍標的化部分およびサイトカイン分子

を含む、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 8)

(i) 1 つの腫瘍標的化部分と ;

(i i) 2つの免疫細胞エンゲージャ (例えば、同じかまたは異なる免疫細胞エンゲージャ) と ;

(i i i) 1つのサイトカイン分子、または

(i v) 1つの間質調節部分

の一方または両方と

を含む、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 0 9)

(i) 2つの腫瘍標的化部分 (例えば、同じかまたは異なる標的化部分) と ;

(i i) 1つの免疫細胞エンゲージャと ;

(i i i) 1つのサイトカイン分子、または

(i v) 1つの間質調節部分

の一方または両方と

を含む、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 0)

(i) 1つの腫瘍標的化部分と ;

(i i) 1つの免疫細胞エンゲージャと ;

(i i i) 2つのサイトカイン分子 (例えば、同じかまたは異なるサイトカイン分子) の一方または両方と

を含む、項目 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 1)

前記 2つの腫瘍標的化部分の 1つは、P D L 1 に結合し ; 前記 2つの腫瘍標的化部分の 1つは、メソテリンに結合し ; 前記免疫細胞エンゲージャは、N K p 4 6 または N K p 3 0 に結合し ; かつ前記サイトカイン分子は、I L 2 である、項目 1 0 9 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 2)

前記腫瘍標的化部分もしくは前記免疫細胞エンゲージャまたは両方は、(i) 抗体分子、例えば少なくとも 1つの免疫グロブリンドメインおよび / あるいは (i i) 受容体もしくはリガンドまたはその断片を含む、項目 1 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 3)

前記腫瘍標的化抗体分子は、約 1 0 n M 未満、より典型的には 1 0 ~ 1 0 0 p M の解離定数で前記固形腫瘍抗原および / または前記間質抗原に結合する、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 4)

前記免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、約 1 0 n M 未満、より典型的には 1 0 ~ 1 0 0 p M の解離定数で前記 N K 細胞抗原、前記 B 細胞抗原、前記樹枝状細胞抗原および / または前記マクロファージ細胞抗原に結合する、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 5)

前記腫瘍標的化抗体分子は、前記腫瘍抗原または前記間質抗原上の立体構造または線形エピトープに結合する、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 6)

前記免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、前記 N K 細胞抗原、前記 B 細胞抗原、前記樹枝状細胞抗原および / または前記マクロファージ細胞抗原上の立体構造または線形エピトープに結合する、項目 1 1 4 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 7)

前記腫瘍標的化抗体分子は、単一特異性抗体分子、二重特異性抗体分子または三重特異性抗体分子である、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 8)

前記腫瘍標的化抗体分子は、一価抗体分子、二価抗体分子または三価抗体分子である、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 1 9)

前記免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、単一特異性、二重特異性抗体分子または三重特異性抗体である、項目 1 1 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 0)

前記免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、一価、二価または三価抗体である、項目 1 1 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 1)

前記腫瘍標的化抗体分子および/または免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、完全抗体(例えば、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖および少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖を含む抗体)または抗原結合断片(例えば、F a b、F (a b ')₂、F v、一本鎖F v、単ドメイン抗体、ダイアボディ(d A b)、二価抗体もしくは二重特異性抗体またはその断片、その単ドメイン変異体、あるいはラクダ科抗体)である、項目 1 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 2)

前記腫瘍標的化抗体分子および免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、独立して、完全抗体(例えば、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖および少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖を含む抗体)または抗原結合断片(例えば、F a b、F (a b ')₂、F v、一本鎖F v断片、単ドメイン抗体、ダイアボディ(d A b)、二価抗体もしくは二重特異性抗体またはその断片、その単ドメイン変異体、あるいはラクダ科抗体)である、項目 1 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 3)

前記腫瘍標的化抗体分子および/または免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 から選択される重鎖定常領域またはその断片を含む、項目 1 2 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 4)

前記腫瘍標的化抗体分子および/または免疫細胞エンゲージャ抗体分子は、もしくはの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域またはその断片を含む、項目 1 2 2 または 1 2 3 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 5)

前記腫瘍標的化部分もしくは前記免疫細胞エンゲージャまたは両方は、前記腫瘍抗原および/もしくは前記間質抗原、または前記NK細胞抗原、前記B細胞抗原、前記樹枝状細胞抗原および/もしくは前記マクロファージ細胞抗原に結合する受容体もしくは受容体断片またはリガンドもしくはリガンド断片を含む、項目 1 1 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 6)

I g G 1、I g G 2 および I g G 4 の前記重鎖定常領域、より特定のヒト I g G 1、I g G 2 または I g G 4 の前記重鎖定常領域から選択される免疫グロブリン定常領域(例えば、F c 領域)をさらに含む、項目 1 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 2 7)

前記免疫グロブリン定常領域(例えば、F c 領域)は、前記腫瘍標的化部分、前記免疫細胞エンゲージャまたは前記サイトカイン分子の1つまたは複数に結合され、例えば共有結合される、項目 1 2 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目128)

前記免疫グロブリン鎖定常領域(例えば、Fc領域)は、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能の1つまたは複数を増加または減少させるように改変され、例えば変異される、項目126または127に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目129)

前記腫瘍標的化部分または免疫細胞エンゲージャは、もしくはの前記軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域またはその断片を含む、項目1~128のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目130)

第1の腫瘍標的化部分および第2の腫瘍標的化部分を含み、前記第1の腫瘍標的化部分は、軽鎖定常領域またはその断片を含み、かつ前記第2の腫瘍標的化部分は、軽鎖定常領域またはその断片を含む、項目129に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目131)

第1の腫瘍部分および第2の腫瘍標的化部分を含み、前記第1の腫瘍標的化部分および前記第2の腫瘍標的化部分は、共通の軽鎖可変領域を含む、項目1~128のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目132)

前記免疫グロブリン定常領域(例えば、Fc領域)は、腫瘍標的化部分、前記免疫細胞エンゲージャ、前記サイトカイン分子または前記間質調節部分の1つまたは複数に結合され、例えば共有結合される、項目1~128のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目133)

第1および第2の免疫グロブリン鎖定常領域(例えば、Fc領域)のインターフェースは、例えば、非改変インターフェースと比べて二量体化を増加または減少させるように改変され、例えば変異される、項目1~132のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目134)

前記免疫グロブリン鎖定常領域(例えば、Fc領域)の二量体化は、例えば、非改変インターフェースと比べてヘテロ多量体:ホモ多量体のより高い比率が生じるように、第1および第2のFc領域のFcインターフェースに、対になった空洞-突起(「ノブ・イン・ホール」)、静電相互作用または鎖交換の1つまたは複数を提供することによって促進される、項目133に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目135)

前記免疫グロブリン鎖定常領域(例えば、Fc領域)は、例えば、ヒトIgG1の前記Fc領域の347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407または409の1つまたは複数から選択される位置にアミノ酸置換を含む、項目133または134に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目136)

前記免疫グロブリン鎖定常領域(例えば、Fc領域)は、T366S、L368AもしくはY407V(例えば、空洞もしくはホールに対応する)またはT366W(例えば、突起もしくはノブに対応する)あるいはその組合せから選択されるアミノ酸置換を含む、項目133~135のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目137)

リンカー、例えば前記標的化部分および前記サイトカイン分子もしくは前記間質調節部分、前記標的化部分および前記免疫細胞エンゲージャ、前記サイトカイン分子もしくは前記間質調節部分および前記免疫細胞エンゲージャ、前記サイトカイン分子もしくは前記間

質調節部分および前記免疫グロブリン鎖定常領域（例えば、前記 F c 領域）、前記標的化部分および前記免疫グロブリン鎖定常領域、または前記免疫細胞エンゲージャおよび前記免疫グロブリン鎖定常領域の 1 つまたは複数間のリンカーをさらに含む、項目 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 3 8）

前記リンカーは、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、ペプチドリinker、フレキシブルリンカー、剛性リンカー、らせん状リンカーまたは非らせん状リンカーから選択される、項目 1 3 7 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 3 9）

前記リンカーは、ペプチドリinkerである、項目 1 3 8 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 4 0）

前記ペプチドリinkerは、G l y および S e r を含む、項目 1 3 9 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 4 1）

第 1 および第 2 の非隣接ポリペプチドを含む二重特異性分子であり、

（ i ）前記第 1 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、任意選択的にリンカーを介して、サイトカイン分子、間質調節部分または免疫細胞エンゲージャに連結される、例えば癌抗原、例えば固形腫瘍、間質または血液抗原に結合する腫瘍標的化部分、例えば抗体分子（例えば、第 1 の抗原ドメインの第 1 の部分、例えば F a b 分子の第 1 の V H - C H 1 ）、例えば抗体分子、例えば免疫細胞抗原に結合する s c F v を含む；および

（ i i ）前記第 2 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、例えば癌抗原、例えば固形腫瘍、間質または血液抗原（例えば、前記第 1 の V H - C H 1 によって結合される同じ腫瘍または間質抗原）に結合する前記第 1 の抗原ドメインの第 2 の部分、例えば前記 F a b の第 1 の V L - C L を含む、項目 1 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 4 2）

第 1 および第 2 の非隣接ポリペプチドを含む二重特異性分子であり、

（ i ）前記第 1 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、任意選択的にリンカーを介して、前記第 1 および第 2 のポリペプチド間の結合を促進する第 1 のドメイン（例えば、第 1 の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第 1 の F c 分子）に連結される、例えば癌抗原、例えば固形腫瘍、間質または血液抗原に結合する腫瘍標的化部分、例えば抗体分子（例えば、第 1 の抗原ドメインの第 1 の部分、例えば F a b 分子の第 1 の V H - C H 1 ）を含む；

（ i i ）前記第 2 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、任意選択的にリンカーを介して、前記第 1 および第 2 のポリペプチド間の結合を促進する第 2 のドメイン（例えば、第 2 の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第 2 の F c 分子）に連結されるサイトカイン分子、間質調節部分または免疫細胞エンゲージャ（例えば、抗体分子、例えば免疫細胞抗原に結合する s c F v ）を含む；および

（ i i i ）前記第 3 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、前記癌抗原に結合する前記第 1 の抗原ドメインの第 2 の部分、例えば前記 F a b の第 1 の V L - C L を含む、項目 1 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目 1 4 3）

第 1、第 2 および第 3 の非隣接ポリペプチドを含む三重特異性分子であり、

（ i ）前記第 1 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、任意選択的にリンカーを介して、前記第 1 および第 2 のポリペプチド間の結合を促進する第 1 のドメイン（例えば、第 1 の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第 1 の F c 分子）に連結される、例えば癌抗原に結合する腫瘍標的化部分、例えば抗体分子（例えば、第 1 の抗原ドメインの第 1 の部分、例えば F a b 分子の第 1 の V H - C H 1 ）を含む；

（ i i ）前記第 2 のポリペプチドは、例えば、N から C の配向で、任意選択的にリンカ

ーを介して、前記第1および第2のポリペプチド間の結合を促進する第2のドメイン（例えば、第2の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第2のFc分子）に連結されるサイトカイン分子、間質調節部分または免疫細胞エンゲージャ（例えば、抗体分子、例えば免疫細胞抗原に結合するscFv）を含み；および

（iii）前記第3のポリペプチドは、例えば、NからCの配向で、前記癌抗原に結合する前記第1の抗原ドメインの第2の部分、例えば前記Fabの第1のVL-CLを含み

、前記第1または第2のポリペプチドのいずれかは、前記第1または第2の免疫グロブリン定常ドメインのC末端に任意選択的に共有結合されるサイトカイン分子または免疫細胞エンゲージャをさらに含む、項目1～140のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目144）

第1、第2および第3の非隣接ポリペプチドを含む四重特異性分子であり、

（i）前記第1のポリペプチドは、例えば、NからCの配向で、任意選択的にリンカーを介して、前記第1および第2のポリペプチド間の結合を促進する第1のドメイン（例えば、第1の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第1のFc分子）に連結される、例えば癌抗原に結合する腫瘍標的化部分、例えば抗体分子（例えば、第1の抗原ドメインの第1の部分、例えばFab分子の第1のVH-CH1）を含み；

（ii）前記第2のポリペプチドは、例えば、NからCの配向で、任意選択的にリンカーを介して、前記第1および第2のポリペプチド間の結合を促進する第2のドメイン（例えば、第2の免疫グロブリン定常ドメイン（例えば、本明細書に記載される第2のFc分子）に連結されるサイトカイン分子、間質調節部分または免疫細胞エンゲージャ（例えば、抗体分子、例えば免疫細胞抗原に結合するscFv）を含み；および

（iii）前記第3のポリペプチドは、例えば、NからCの配向で、前記癌抗原に結合する前記第1の抗原ドメインの第2の部分、例えば前記Fabの第1のVL-CLを含み

、前記第1および第2のポリペプチドは、前記第1または第2の免疫グロブリン定常ドメインのC末端に任意選択的に共有結合されるサイトカイン分子および/または免疫細胞エンゲージャをさらに含む、項目1～140のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目145）

a) 第1のポリペプチドであって、

前記第1および第2のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えばFc分子と；

腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャ；間質調節部分およびサイトカイン分子から選択される2つのポリペプチドと

を含む第1のポリペプチドと、

b) 第2のポリペプチドであって、

前記第1および第2のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えばFc分子と；

腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャおよびサイトカイン分子から選択される2つのポリペプチドと

を含む第2のポリペプチドと

を含み、腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャ；間質調節部分およびサイトカイン分子を含む、項目1～140のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

（項目146）

腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャおよび2つのサイトカイン分子または2つの間質調節部分；

腫瘍標的化部分；2つの免疫細胞エンゲージャおよびサイトカイン分子または間質調節部分；または

2つの腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャおよびサイトカイン分子または間質調節

部分

を含む、項目 1 4 5 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 4 7)

2 つの腫瘍標的化部分；免疫細胞エンゲージャおよびサイトカイン分子を含み、前記 2 つの腫瘍標的化部分の 1 つは、P D L 1 に結合する抗体分子であり；前記 2 つの腫瘍標的化部分の 1 つは、メソテリンに結合し；前記免疫細胞エンゲージャは、N K p 4 6 または N K p 3 0 に結合し；かつ前記サイトカインは、I L 2 である、項目 1 4 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 4 8)

i) 第 1 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、腫瘍標的化部分；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびに免疫細胞エンゲージャを含むこと；

i i) 第 1 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、腫瘍標的化部分；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびにサイトカイン分子または間質調節部分を含むこと；または

i i i) 第 1 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、サイトカイン；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびに免疫細胞エンゲージャを含むこと；および

i v) 第 2 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、腫瘍標的化部分；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびに免疫細胞エンゲージャを含むこと；

i i) 第 2 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、腫瘍標的化部分；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびにサイトカイン分子または間質調節部分を含むこと；または

i i i) 第 2 のポリペプチドは、例えば、N - C または C - N 方向に、サイトカイン；前記第 1 および第 2 のポリペプチドの結合を促進するドメイン、例えば F c 分子ならびに免疫細胞エンゲージャを含むこと

を含む、項目 1 4 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 4 9)

(i) 前記腫瘍標的化部分は、

(i a) P D L 1、メソテリン、H E R 3、I G F - 1 R、G D 2、P M S A、C E A、R o n キナーゼもしくは c - M e t から選択される固形腫瘍抗原に対する抗体分子；および / または

(i b) F A P、ヒアルロン酸、コラーゲン I V、テネイシン C もしくはテネイシン W から選択される間質抗原に対する抗体分子；あるいは

前記固形腫瘍抗原に対する前記抗体分子と、前記間質抗原に対する前記抗体分子との組合せと；

(i i)

(i i a) C D 4 0 L もしくは C D 7 0 リガンド；C D 4 0 もしくは C D 7 0 に結合する抗体分子；O X 4 0 に対する抗体分子；O X 4 0 L；B 7 - H 6 または S T I N G アゴニストあるいはその組合せの 1 つ、2 つ、3 つまたは全てから選択される前記免疫細胞エンゲージャ；

(i i b) I L - 2、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 8、I L - 7 もしくは I L - 2 1、その断片もしくは変異体または上記のサイトカイン分子のいずれかの組合せから選択される前記サイトカイン分子；

(i i c) ヒアルロニダーゼまたはゼラチナーゼから選択される前記間質調節部分の 1 つ、2 つまたは全てと

を含む、項目 1 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 5 0)

メソテリン、例えばヒトメソテリンに対する抗体分子；CD40LポリペプチドおよびIL-15またはIL-2分子を含む、項目149に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目151)

前記抗体分子は、軽鎖および重鎖を有する、メソテリンに対するFabを含む、項目150に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目152)

メソテリンに対する前記Fabの前記重鎖は、前記IL-15またはIL-2分子、例えばヒトIL-15分子をさらに含み、任意選択的に、前記Fabおよび前記IL-15またはIL-2分子は、例えば、GlyおよびSerを含むリンカーを介して結合される、項目151に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目153)

以下の立体配置：N末端からC末端に、メソテリンに対する前記Fabの重鎖（例えば、VH-CH1）からIL-15またはIL-2を有し、任意選択的に、前記Fabおよび前記IL-15またはIL-2間のGly-Serリンカーを含む、項目152に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目154)

メソテリンに対する前記Fabの前記軽鎖は、CD40Lをさらに含み、任意選択的に、前記Fabおよび前記CD40Lは、例えば、GlyおよびSerを含むリンカーを介して結合される、項目150～153のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目155)

以下の立体配置：N末端からC末端に、CD40Lに融合されたメソテリンに対する前記Fabの軽鎖（例えば、VL-CL1）を有し、任意選択的に、前記Fabおよび前記CD40L間のGly-Serリンカーを含む、項目154に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目156)

FAP、例えばヒトFAPに対する抗体分子およびIL-15またはIL-2分子を含む、項目149に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目157)

前記抗体分子は、軽鎖および重鎖を有する、FAPに対するFabを含む、項目156に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目158)

FAPに対する前記Fabの前記重鎖は、前記第1のFc領域の前記Fcインターフェース中の対になった空洞-突起（ノブ・イン・ホール）のメンバーを有する第1のFc領域をさらに含む、項目157に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目159)

以下の立体配置：N末端からC末端に、第1のFc領域（例えば、CH2からCH3）に融合されたFAPの前記Fabの重鎖（例えば、VH-CH1）を有する、項目158に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目160)

前記IL-15またはIL-2分子、例えばヒトIL-15またはIL-2分子は、例えば、GlyおよびSerを含むリンカーを介して連結される、前記第2のFc領域の前記Fcインターフェース中の対になった空洞-突起（ノブ・イン・ホール）の第2のメンバーを有する第2のFc領域をさらに含む、項目156～159のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目161)

以下の立体配置：N末端からC末端に、IL-15またはIL-2分子-第2のFc領域（例えば、CH2からCH3）を有し、例えば、前記IL-15またはIL-2分子および前記第2のFc領域は、GlyおよびSerを含むリンカーを介して連結される、項

目 1 6 0 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 2)

免疫細胞エンゲージャをさらに含む、項目 1 5 6 ~ 1 6 1 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 3)

前記免疫細胞エンゲージャは、C D 4 0 リガンドを含む、項目 1 6 2 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 4)

前記免疫細胞エンハンサーは、前記対になった空洞 - 突起 (ノブ・イン・ホール) の前記第 2 のメンバーおよび前記 I L - 1 5 または I L - 2 分子、例えばヒト I L - 1 5 または I L - 2 分子を有する前記第 2 の F c 領域に結合され、例えば共有結合され、任意選択的に、前記 I L - 1 5 もしくは I L - 2 分子と前記第 2 の F c 領域との間および / または前記第 2 の F c 領域と前記免疫細胞エンハンサーとの間に、G l y および S e r を含むリンカーを含む、項目 1 6 2 または 1 6 3 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 5)

以下の立体配置 : N 末端から C 末端に、I L - 1 5 または I L - 2 分子 - 第 2 の F c 領域 (例えば、C H 2 から C H 3) - 免疫細胞エンハンサーを有し、任意選択的に、前記 I L - 1 5 もしくは I L - 2 分子と前記第 2 の F c 領域との間および / または前記第 2 の F c 領域と前記免疫細胞エンハンサーとの間に、G l y および S e r を含むリンカーを含む、項目 1 6 4 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 6)

第 2 の免疫細胞エンハンサーをさらに含む、項目 1 5 6 ~ 1 6 5 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 7)

前記第 2 の免疫細胞エンハンサーは、B 7 H 6 分子を含む、項目 1 6 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 8)

前記第 2 の免疫細胞エンハンサーは、前記第 1 の F c 領域の前記 F c インターフェース中の前記対になった空洞 - 突起 (ノブ・イン・ホール) の前記第 1 のメンバーおよび前記 F a b の前記重鎖を有する前記第 1 の F c 領域に結合され、例えば共有結合され、任意選択的に、前記 B 7 H 6 分子および前記第 1 の F c 領域間に、G l y および S e r を含むリンカーを含む、項目 1 6 6 または 1 6 7 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 6 9)

固形腫瘍抗原または間質抗原に対する標的化抗体分子および少なくとも 2 つの免疫細胞エンハンサーを含む、項目 1 4 9 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 7 0)

前記抗体分子は、メソテリンまたは F A P に結合する、項目 1 6 9 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 7 1)

前記免疫細胞エンハンサーは、T L R アゴニスト (例えば、T L R 9 アゴニスト) または S T I N G アゴニストおよび O X 4 0 に対する抗体分子である、項目 1 6 9 または 1 7 0 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 7 2)

前記 S T I N G アゴニストは、任意選択的に、2 ' , 5 ' または 3 ' , 5 ' リン酸塩結合とともに環状ジヌクレオチド、例えば環状ジ - G M P (c d G M P) 、環状ジ - A M P (c d A M P) またはその組合せを含み、任意選択的に、前記 S T I N G アゴニストは、前記標的化抗体または前記免疫細胞エンハンサーに結合される (例えば、直接コンジュゲートされる) 、項目 1 7 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目173)

前記TLRアゴニストは、非メチル化CpG配列を含む、項目171に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目174)

メソテリンまたはFAPに対する第1の結合特異性およびOX40に対する第2の結合特異性を有する二重特異性抗体を含む、項目92～96のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目175)

項目1～174のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドをコードする単離核酸分子。

(項目176)

(i) 項目1～174のいずれか一項に記載の腫瘍標的化部分；

(ii) 項目1～174のいずれか一項に記載の免疫細胞エンゲージャ；

(iii) 項目1～174のいずれか一項に記載のサイトカイン分子；および

(iv) 任意選択的に、項目137～174のいずれか一項に記載のリンカーの1つまたは複数をコードする単離核酸分子。

(項目177)

本明細書に記載される前記多重特異性もしくは多機能性分子のいずれかをコードする前記ヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である（例えば、それと少なくとも95%～99.9%同一である）ヌクレオチド配列を含む単離核酸分子。

(項目178)

項目175～177のいずれか一項に記載の核酸分子の1つまたは複数を含むベクター、例えば発現ベクター。

(項目179)

項目175～178のいずれか一項に記載の核酸分子またはベクターを含む宿主細胞。

(項目180)

項目1～174のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドを作製、例えば産生する方法であって、好適な条件、例えば遺伝子発現および/またはホモ二量体化もしくはヘテロ二量体化に好適な条件下において、項目179に記載の宿主細胞を培養することを含む方法。

(項目181)

項目1～174のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドと、薬学的に許容できる担体、賦形剤または安定剤とを含む医薬組成物。

(項目182)

癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、項目1～174のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチドを投与することを含み、前記多重特異性抗体は、前記癌を治療するのに有効な量で投与される、方法。

(項目183)

前記癌は、固形腫瘍癌または転移性病変である、項目182に記載の方法。

(項目184)

前記固形腫瘍癌は、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、乳癌、大腸癌、肺癌（例えば、小細胞または非小細胞肺癌）、皮膚癌、卵巣癌または肝臓癌の1つまたは複数である、項目183に記載の方法。

(項目185)

前記癌は、血液癌である、項目182に記載の方法。

(項目186)

第2の治療処置を投与することをさらに含む、項目182～185のいずれか一項に記載の方法。

(項目187)

前記第2の治療処置は、治療剤（例えば、化学療法剤、生物剤、ホルモン療法）、放射

線または手術を含む、項目 1 8 6 に記載の方法。

(項目 1 8 8)

前記治療剤は、化学療法剤または生物剤から選択される、項目 1 8 7 に記載の方法。

(項目 1 8 9)

前記第 1 の腫瘍標的化部分は、CD 1 2 3 に結合し、前記第 2 の腫瘍標的化部分は、CD 4 7 に結合し、かつ前記 T 細胞エンゲージャは、CD 3 アゴニストであるかまたはそれを含む、項目 6 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 9 0)

前記免疫細胞エンゲージャは、T 細胞への結合および T 細胞の活性化を媒介する T 細胞エンゲージャを含む、項目 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 9 1)

前記免疫細胞エンゲージャは、T 細胞への結合を媒介するが、T 細胞の活性化を媒介しない T 細胞エンゲージャを含む、項目 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。

(項目 1 9 2)

前記 T 細胞エンゲージャは、CD 3、TCR、TCR、TCR、TCR、ICOS、CD 2 8、CD 2 7、HVEM、LIGHT、CD 4 0、4 - 1 B B、OX 4 0、DR 3、GITR、CD 3 0、TIM 1、SLAM、CD 2 または CD 2 2 6 に結合する、項目 1 9 0 または 1 9 1 に記載の多重特異性または多機能性分子ポリペプチド。