

【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4年7月12日(2022.7.12)

【国際公開番号】WO2020/010079

【公表番号】特表2021-528973(P2021-528973A)

【公表日】令和3年10月28日(2021.10.28)

【出願番号】特願2020-572396(P2020-572396)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(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)

A 6 1 K 39/12(2006.01)

20

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/30 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/02 C

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 1/15

30

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 39/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】令和4年7月4日(2022.7.4)

【手続補正1】

40

【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】

配列番号2のSTEAP1に結合する抗原結合タンパク質であって、

(a1) 重鎖CDRであって、i) v h C D R 1 配列番号14、v h C D R 2 配列番号15若しくはv h C D R 2 配列番号21及びv h C D R 3 配列番号16、又はi i) v h C D R 1 配列番号33、v h C D R 2 配列番号34及びv h C D R 3 配列番

50

号 35 から 3、2 若しくは 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR ; 並びに

(a 2) 軽鎖 CDR であって、 i) v l C D R 1 配列番号 11、v l C D R 2 配列番号 12 及び v l C D R 3 配列番号 13 ; 又は i i) v l C D R 1 配列番号 30、v l C D R 2 配列番号 31 及び v l C D R 3 配列番号 32 から 3、2 若しくは 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR ; あるいは

(b 1) 配列番号 183 又は配列番号 186 と少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン ; 並びに

(b 2) 配列番号 182、配列番号 184 又は配列番号 185 と少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン
を含む抗原結合タンパク質。

10

【請求項 2】

CDR 配列

a) 配列番号 14 を含む v h C D R 1、配列番号 15 又は配列番号 21 を含む v h C D R 2 及び配列番号 16 を含む v h C D R 3 ; 又は

b) 配列番号 33 を含む v h C D R 1、配列番号 34 を含む v h C D R 2 及び配列番号 35 を含む v h C D R 3

を含む、請求項 1 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 3】

配列番号 14 を含む v h C D R 1、

配列番号 15 を含む v h C D R 2、

配列番号 16 を含む v h C D R 3、

配列番号 11 を含む v l C D R 1、

配列番号 12 を含む v l C D R 2、及び

配列番号 13 を含む v l C D R 3

を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

20

【請求項 4】

配列番号 33 を含む v h C D R 1、配列番号 34 を含む v h C D R 2、配列番号 35 を含む v h C D R 3、配列番号 30 を含む v l C D R 1、配列番号 31 を含む v l C D R 2 及び配列番号 32 を含む v l C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の抗原結

合タンパク質。

30

【請求項 5】

配列番号 182、配列番号 184 又は配列番号 185 を含む可変重鎖ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6】

配列番号 183 又は配列番号 186 を含む可変軽鎖ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7】

配列番号 182 を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号 183 を含む可変軽鎖ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

40

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の参照抗原結合タンパク質の S T E A P 1 に対する結合をクロスブロックするか、又は請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の参照抗原結合タンパク質により、S T E A P 1 に対する結合からクロスブロックされる抗原結合タンパク質。

【請求項 9】

前記クロスブロックは、表面プラズモン共鳴又は E L I S A によって検出される、請求項 8 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 10】

S T E A P 1 の細胞外ループ 2 に結合しない、請求項 8 に記載の抗原結合タンパク質。

50

【請求項 1 1】

1細胞当たり10,000個より多いS T E A P受容体のS T E A P 1の表面密度を有する細胞のT細胞依存的な殺滅を優先的に媒介する、請求項 8に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 1 2】

アミノ酸92～118及びアミノ酸279～290内のS T E A P 1の領域に結合する抗原結合タンパク質。

【請求項 1 3】

抗体である、請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 1 4】

モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体である、請求項 13に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 1 5】

抗原結合抗体断片である、請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 1 6】

一本鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ又はドメイン抗体を含む、請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 1 7】

請求項 1～16のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質及び生理学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

配列番号189に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 1、配列番号190に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 2、配列番号191に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 3、配列番号192に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 1、配列番号193に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 2及び配列番号194に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 3を含む抗P D - 1抗原結合タンパク質をさらに含む、請求項 17に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

癌の治療を、それを必要とする対象において行う際の使用のための、請求項 17に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

抗P D 1抗原結合タンパク質とともに投与される、請求項 19に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の前記軽鎖可変ドメイン及び/又は重鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 2 2】

請求項 21に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 2 3】

請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の前記軽鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド及び請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の重鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 2 4】

抗原結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を、請求項 21に記載のポリヌクレオチド又は請求項 23に記載の組成物と、前記軽鎖可変ドメイン及び前記重鎖可変ドメインの発現を可能にする条件下で接触させることを含む方法。

【請求項 2 5】

請求項 1～12のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を含む二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 2 6】

10

20

30

40

50

S T E A P 1 及び C D 3 に結合する、請求項 2 5 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 2 7】

配列番号 1 7 0 ~ 1 7 2 及び 1 7 4 ~ 1 7 6 の C D R 配列を含む C D 3 結合ドメインを含む、請求項 2 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【請求項 2 8】

ヘテロ二量体抗体であって、

a) 第 1 の単量体であって、

1) 第 1 の可変重鎖ドメイン；

2) 第 1 の C H 1 ドメイン及び第 1 の F c ドメインを含む第 1 の定常重鎖；

3) ヒト C D 3 に結合し、且つ s c F v 可変軽鎖ドメイン、s c F v リンカー及び s c F v 可変重鎖ドメインを含む s c F v であって、前記 C H 1 ドメインの C 末端と前記第 1 の F c ドメインの N 末端との間でドメインリンカーを使用して共有結合される s c F v を含む第 1 の重鎖を含む第 1 の単量体；

b) 第 2 の可変重鎖ドメイン及び第 2 の F c ドメインを含む第 2 の定常重鎖を含む第 2 の重鎖を含む第 2 の単量体；及び

c) 可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通の軽鎖を含む；

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインは、ヒト S T E A P 1 に結合し、

前記第 2 の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインは、ヒト S T E A P 1 に結合し、

(i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、(a) v h C D R 1 配列番号 1 4、(b) v h C D R 2 配列番号 1 5 又は配列番号 2 1、及び (3) v h C D R 3 配列番号 1 6 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、v l C D R 1 配列番号 1 1、v l C D R 2 配列番号 1 2 及び v l C D R 3 配列番号 1 3 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含むか；又は

(i i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、v h C D R 1 配列番号 3 3、v h C D R 2 配列番号 3 4 及び v h C D R 3 配列番号 3 5 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、v l C D R 1 配列番号 3 0、v l C D R 2 配列番号 3 1 及び v l C D R 3 配列番号 3 2 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含むか；又は

(i i i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 1 8 2 又は 1 8 4 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番号 1 8 3 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、

ヘテロ二量体抗体。

【請求項 2 9】

前記第 1 の単量体は、アミノ酸置換 E 2 3 3 P、L 2 3 5 V、G 2 3 6 A、S 2 6 7 K、R 2 9 2 C、N 2 9 7 G、V 3 0 2 C、E 3 5 7 Q 及び S 3 6 4 K を含み；前記第 2 の単量体は、アミノ酸置換 N 2 0 8 D、E 2 3 3 P、L 2 3 5 V、G 2 3 6 A、S 2 6 7 K、R 2 9 2 C、Q 2 9 5 E、N 2 9 7 G、V 3 0 2 C、L 3 6 8 D、K 3 7 0 S、N 3 8 4 D、Q 4 1 8 E 及び N 4 2 1 D を含み；且つ両方の単量体は、2 3 4 位において欠失を含む、請求項 2 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 0】

前記 s c F v は、

(i) v h C D R 1 配列番号 1 7 0、v h C D R 2 配列番号 1 7 1 及び v h C D R 3 配列番号 1 7 2 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含む可変重鎖ドメイン並びに v l C D R 1 配列番号 1 7 4、v l C D R 2 配列番号 1 7 5 及び v l C D R 3 配列番号 1 7 6 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含む可変軽鎖ドメイン；又は

(i i) 配列番号 1 6 9 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号 1 7 3 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖ドメインを含む、請求項 2 8 又は 2 9 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 1】

前記 s c F v は、配列番号 1 7 0 を含む v h C D R 1、配列番号 1 7 1 を含む v h C D R 2、配列番号 1 7 2 を含む v h C D R 3、配列番号 1 7 4 を含む v l C D R 1、配列番号 1 7 5 を含む v l C D R 2 及び配列番号 1 7 6 を含む v l C D R 3 を含む C D R を含む、請求項 2 8 又は 3 0 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 2】

前記 s c F v は、配列番号 1 6 9 及び配列番号 1 7 3 の可変重鎖領域及び可変軽鎖領域を含む、請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

10

【請求項 3 3】

前記 s c F v は、荷電 s c F v リンカーを有する、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 4】

前記荷電 s c F v リンカーは、3 ~ 8 の正の電荷を有し、且つ配列番号 1 4 3 ~ 1 5 3 からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 5】

前記 s c F v リンカーは、配列番号 1 5 2 を含む、請求項 3 3 に記載のヘテロ二量体抗体。

20

【請求項 3 6】

前記 s c F v は、配列番号 4 4 の配列を含む、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 7】

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 1 4 を含む v h C D R 1、配列番号 1 5 を含む v h C D R 2、配列番号 1 6 を含む v h C D R 3 を含み、前記可変軽鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 1 1 を含む v l C D R 1、配列番号 1 2 を含む v l C D R 2 及び配列番号 1 3 を含む v l C D R 3 を含む、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 3 8】

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 1 8 2 又は配列番号 1 8 4 を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番号 1 8 3 を含む、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

30

【請求項 3 9】

アミノ酸置換 N 6 7 Q 及び / 又は 2 9 2 位、2 9 7 位若しくは 3 0 2 位の 1 つ以上における置換を含む、請求項 3 7 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 4 0】

前記第 1 の単量体は、配列番号 1 9 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 1 8 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 1 7 の配列を含む、請求項 2 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

40

【請求項 4 1】

前記第 1 の単量体は、配列番号 2 0 2 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 2 0 1 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 2 0 0 の配列を含む、請求項 2 8 に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項 4 2】

核酸組成物であって、

- a) 請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の第 1 の単量体をコードする第 1 の核酸；
- b) 請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の第 2 の単量体をコードする第 2 の核酸、及び
- c) 請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の共通の軽鎖をコードする第 3 の核酸

50

を含む核酸組成物。

【請求項 43】

核酸組成物であって、

a) 請求項 28 ~ 41 のいずれか一項に記載の第 1 の単量体をコードする第 1 の核酸を含む第 1 の発現ベクター；

b) 請求項 28 ~ 41 のいずれか一項に記載の第 2 の単量体をコードする第 2 の核酸を含む第 2 の発現ベクター；及び

c) 請求項 28 ~ 41 のいずれか一項に記載の共通の軽鎖をコードする第 3 の核酸を含む第 3 の発現ベクター

を含む核酸組成物。

10

【請求項 44】

請求項 42 又は 43 に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

【請求項 45】

請求項 28 ~ 41 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体を含む医薬組成物。

【請求項 46】

癌の治療を、それを必要とする対象において行う際の使用のための、請求項 45 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

抗 PD1 抗原結合タンパク質とともに投与される、請求項 46 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、配列番号 189 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 1、配列番号 190 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 2、配列番号 191 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 3、配列番号 192 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 1、配列番号 193 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 2 及び配列番号 194 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 3 を含む、請求項 20 又は請求項 47 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 49】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、配列番号 195 のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 196 のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 48 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 50】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、配列番号 195 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 196 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記抗 PD - 1 抗原結合タンパク質は、抗原結合抗体断片である、請求項 47 ~ 50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記抗 PD - 1 抗原結合タンパク質は、抗体である、請求項 47 ~ 50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 53】

前記抗 PD - 1 抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体である、請求項 47 ~ 50 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 198 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 47 ~ 53 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、配列番号 208 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列

50

番号 209 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 47 ~ 53 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、ペムブロリズマブである、請求項 20 又は請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、前記 STEAP1 に結合する抗原結合タンパク質又は前記ヘテロ二量体抗体の前に投与される、請求項 20 又は 47 - 56 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、前記 STEAP1 に結合する抗原結合タンパク質又は前記ヘテロ二量体抗体と同時に投与される、請求項 20 又は 47 - 56 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

前記抗 PD1 抗原結合タンパク質は、前記 STEAP1 に結合する抗原結合タンパク質又は前記ヘテロ二量体抗体の後に投与される、請求項 20 又は 47 - 56 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 60】

有効量の前記 STEAP1 に結合する抗原結合タンパク質又は前記ヘテロ二量体抗体を、有効量の酢酸アピラテロン又はエンザルテミドとともに投与するための、請求項 19 又は請求項 46 に記載の医薬組成物。

【請求項 61】

前記 STEAP1 に結合する抗原結合タンパク質又は前記ヘテロ二量体抗体が皮下投与される、請求項 19、20 又は 46 - 60 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 62】

前記癌は、前立腺癌である、請求項 46 ~ 61 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 63】

前記癌は、ユーイング肉腫である、請求項 46 ~ 61 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 64】

検出可能な標識に結合している、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 65】

標識が放射性である、請求項 64 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 66】

Fab 断片である、請求項 64 又は 65 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 67】

F(ab')₂ 断片である、請求項 64 又は 65 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 68】

対象における STEAP1 の検出において使用される、請求項 64 ~ 67 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 69】

標識が、陽電子放射断層撮影を用いて検出される、請求項 68 に記載の抗原結合タンパク質。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0296

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0296】

10

20

30

40

50

したがって、臨床的に関連のある異種移植モデルにおいて、 $A b - A 2 (N 6 7 Q) X m$
 $A b 2 + 1$ は、納得できる抗腫瘍活性を示した。

非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

[態様 1]

配列番号 2 の S T E A P 1 に結合する抗原結合タンパク質であって、

(a) 重鎖 C D R であって、 i) v h C D R 1 配列番号 1 4、v h C D R 2 配列番号
 1 5 若しくは v h C D R 2 配列番号 2 1 及び v h C D R 3 配列番号 1 6、又は i i)
 v h C D R 1 配列番号 3 3、v h C D R 2 配列番号 3 4 及び v h C D R 3 配列番号
 3 5 から 3、2 若しくは 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R ;
 又は

(b) 軽鎖 C D R であって、 i) v l C D R 1 配列番号 1 1、v l C D R 2 配列番号
 1 2 及び v l C D R 3 配列番号 1 3 ; 又は i i) v l C D R 1 配列番号 3 0、v l C
 D R 2 配列番号 3 1 及び v l C D R 3 配列番号 3 2 から 3、2 若しくは 1 個以下のア
 ミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R ; 又は

(c) 配列番号 1 8 3 又は配列番号 1 8 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む
 軽鎖可変ドメイン ; 又は

(d) 配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4 又は配列番号 1 8 5 と少なくとも 9 0 % 同一のア
 ミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン
 を含む抗原結合タンパク質。

10

[態様 2]

C D R 配列

a) 配列番号 1 4 を含む v h C D R 1、配列番号 1 5 又は配列番号 2 1 を含む v h C D R
 2 及び配列番号 1 6 を含む v h C D R 3 ; 又は

b) 配列番号 3 3 を含む v h C D R 1、配列番号 3 4 を含む v h C D R 2 及び配列番号 3
 5 を含む v h C D R 3

を含む、態様 1 に記載の抗原結合タンパク質。

20

[態様 3]

a) 配列番号 1 1 を含む v l C D R 1、配列番号 1 2 を含む v l C D R 2 及び配列番号 1
 3 を含む v l C D R 3 ; 又は

b) 配列番号 3 0 を含む v l C D R 1、配列番号 3 1 を含む v l C D R 2 及び配列番号 3
 2 を含む v l C D R 3

から選択される C D R 配列を含む、態様 1 又は 2 に記載の抗原結合タンパク質。

30

[態様 4]

配列番号 1 4 を含む v h C D R 1、

配列番号 1 5 又は配列番号 2 1 を含む v h C D R 2、

配列番号 1 6 を含む v h C D R 3、

配列番号 1 1 を含む v l C D R 1、

配列番号 1 2 を含む v l C D R 2、及び

配列番号 1 3 を含む v l C D R 3

を含む、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

40

[態様 5]

配列番号 3 3 を含む v h C D R 1、配列番号 3 4 を含む v h C D R 2、配列番号 3 5 を含
 む v h C D R 3、配列番号 3 0 を含む v l C D R 1、配列番号 3 1 を含む v l C D R 2 及
 び配列番号 3 2 を含む v l C D R 3 を含む、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原結合
 タンパク質。

[態様 6]

配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 4 又は配列番号 1 8 5 を含む可変重鎖ドメインを含む、態
 様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 7]

配列番号 1 8 3 又は配列番号 1 8 6 を含む可変軽鎖ドメインを含む、態様 1 ~ 3 のいずれ

50

か一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 8]

配列番号 182 又は配列番号 184 を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号 183 を含む可変軽鎖ドメインを含む、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 9]

配列番号 185 を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号 186 を含む可変軽鎖ドメインを含む、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 10]

態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の参照抗原結合タンパク質の S T E A P 1 に対する結合をクロスブロックするか、又は態様 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の参照抗原結合タンパク質により、S T E A P 1 に対する結合からクロスブロックされる抗原結合タンパク質。

[態様 11]

前記クロスブロックは、表面プラズモン共鳴又は E L I S A によって検出される、態様 10 に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 12]

S T E A P 1 の細胞外ループ 2 に結合しない、態様 10 に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 13]

10, 000 より多い S T E A P 1 の表面密度を有する細胞の T 細胞依存的な殺滅を優先的に媒介する、態様 10 に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 14]

アミノ酸 92 ~ 118 及びアミノ酸 279 ~ 290 内の S T E A P 1 の領域に結合する抗原結合タンパク質。

[態様 15]

抗体である、態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 16]

モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体である、態様 15 に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 17]

抗原結合抗体断片である、態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 18]

一本鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ又はドメイン抗体を含む、態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 19]

態様 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質及び生理学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[態様 20]

配列番号 189 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 1、配列番号 190 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 2、配列番号 191 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 3、配列番号 192 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 1、配列番号 193 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 2 及び配列番号 194 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 3 を含む抗 P D - 1 抗原結合タンパク質をさらに含む、態様 19 に記載の医薬組成物。

[態様 21]

癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、態様 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を投与することを含む方法。

[態様 22]

前記対象に抗 P D - 1 抗原結合タンパク質を投与することをさらに含む、態様 21 に記載の方法。

[態様 23]

癌の治療を、それを必要とする対象において行うための医薬の調製における、態様 1 ~ 1

10

20

30

40

50

8のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の使用。

[態様 24]

前記医薬は、有効量の抗PD-1抗原結合タンパク質と共同して有効量の前記抗S T E A P 1抗原結合タンパク質を投与するためのものである、態様23に記載の使用。

[態様 25]

癌の治療を、それを必要とする対象において行う際の使用のための、態様1~18のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

[態様 26]

抗PD1抗原結合タンパク質とともに投与される、態様25に記載の使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 27]

前記抗PD1抗原結合タンパク質は、配列番号189に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 1、配列番号190に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 2、配列番号191に記載されるアミノ酸配列を含むv h C D R 3、配列番号192に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 1、配列番号193に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 2及び配列番号194に記載されるアミノ酸配列を含むv l C D R 3を含む、態様22、24又は26のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 28]

前記抗PD1抗原結合タンパク質は、配列番号195のアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号196のアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様27に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 29]

前記抗PD1抗原結合タンパク質は、配列番号195のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号196のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様28に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 30]

前記抗PD-1抗原結合タンパク質は、抗原結合抗体断片である、態様27~29のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 31]

前記抗PD-1抗原結合タンパク質は、抗体である、態様27~29のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 32]

前記抗PD-1抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体である、態様27~29のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 33]

前記抗PD1抗原結合タンパク質は、配列番号197のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号198のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様27~31のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 34]

前記癌は、前立腺癌である、態様21~33のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 35]

前記癌は、ユーイング肉腫である、態様21~33のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 36]

態様1~14のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の前記軽鎖可変ドメイン及び/又は重鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド。

[態様 37]

10

20

30

40

50

態様 36 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[態様 38]

態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の前記軽鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド及び態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質の重鎖可変ドメインをコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む組成物。

[態様 39]

抗原結合タンパク質を作製する方法であって、宿主細胞を、態様 36 に記載のポリヌクレオチド又は態様 38 に記載の組成物と、前記軽鎖可変ドメイン及び前記重鎖可変ドメインの発現を可能にする条件下で接触させることを含む方法。

10

[態様 40]

態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を含む二重特異性抗原結合タンパク質。

[態様 41]

STEAP1 及び CD3 に結合する、態様 40 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

[態様 42]

配列番号 170 ~ 172 及び 174 ~ 176 の CDR 配列を含む CD3 結合ドメインを含む、態様 41 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

[態様 43]

ヘテロ二量体抗体であって、

20

a) 第 1 の単量体であって、

1) 第 1 の可変重鎖ドメイン；

2) 第 1 の CH1 ドメイン及び第 1 の Fc ドメインを含む第 1 の定常重鎖；

3) ヒト CD3 に結合し、且つ scFv 可変軽鎖ドメイン、scFv リンカー及び scFv 可変重鎖ドメインを含む scFv であって、前記 CH1 ドメインの C 末端と前記第 1 の Fc ドメインの N 末端との間でドメインリンカーを使用して共有結合される scFv を含む第 1 の重鎖を含む第 1 の単量体；

b) 第 2 の可変重鎖ドメイン及び第 2 の Fc ドメインを含む第 2 の定常重鎖を含む第 2 の重鎖を含む第 2 の単量体；及び

c) 可変軽鎖ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む共通の軽鎖

30

を含み；

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインは、ヒト STEAP1 に結合し、

前記第 2 の可変重鎖ドメイン及び前記可変軽鎖ドメインは、ヒト STEAP1 に結合し、

(i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、(a) v h C D R 1 配列番号 14、(b) v h C D R 2 配列番号 15 又は配列番号 21、及び (3) v h C D R 3 配列番号 16 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、v l C D R 1 配列番号 11、v l C D R 2 配列番号 12 及び v l C D R 3 配列番号 13 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含むか；又は

(i i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、v h C D R 1 配列番号 33、v h C D R 2 配列番号 34 及び v h C D R 3 配列番号 35 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、v l C D R 1 配列番号 30、v l C D R 2 配列番号 31 及び v l C D R 3 配列番号 32 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含むか；又は

40

(i i i) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 182 又は 184 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番号 183 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含むか；又は

(i v) 前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 185 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番

50

号 186 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む、ヘテロ二量体抗体。

[態様 44]

前記第 1 の単量体は、アミノ酸置換 E233P、L235V、G236A、S267K、R292C、N297G、V302C、E357Q 及び S364K を含み；前記第 2 の単量体は、アミノ酸置換 N208D、E233P、L235V、G236A、S267K、R292C、Q295E、N297G、V302C、L368D、K370S、N384D、Q418E 及び N421D を含み；且つ両方の単量体は、234 位において欠失を含む、態様 43 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 45]

前記 scFv は、

(i) v h C D R 1 配列番号 170、v h C D R 2 配列番号 171 及び v h C D R 3 配列番号 172 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R を含む可変重鎖ドメイン並びに v l C D R 1 配列番号 174、v l C D R 2 配列番号 175 及び v l C D R 3 配列番号 176 から 3、2 又は 1 個以下のアミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R を含む可変軽鎖ドメイン；又は

(i i) 配列番号 169 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖ドメイン及び配列番号 173 と少なくとも 90% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖ドメインを含む、態様 43 又は 44 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 46]

前記 scFv は、配列番号 170 を含む v h C D R 1、配列番号 171 を含む v h C D R 2、配列番号 172 を含む v h C D R 3、配列番号 174 を含む v l C D R 1、配列番号 175 を含む v l C D R 2 及び配列番号 176 を含む v l C D R 3 を含む C D R を含む、態様 43 又は 44 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 47]

前記 scFv は、配列番号 169 及び配列番号 173 の可変重鎖領域及び可変軽鎖領域を含む、態様 43 ~ 45 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 48]

前記 scFv は、荷電 scFv リンカーを有する、態様 43 ~ 47 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 49]

前記荷電 scFv リンカーは、3 ~ 8 の正の電荷を有し、且つ配列番号 143 ~ 153 からなる群から選択される、態様 48 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 50]

前記 scFv リンカーは、配列番号 152 を含む、態様 48 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 51]

前記 scFv は、配列番号 44 の配列を含む、態様 43 ~ 47 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 52]

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 14 を含む v h C D R 1、配列番号 15 又は配列番号 21 を含む v h C D R 2、配列番号 16 を含む v h C D R 3 を含み、前記可変軽鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 11 を含む v l C D R 1、配列番号 12 を含む v l C D R 2 及び配列番号 13 を含む v l C D R 3 を含む、態様 43 ~ 51 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 53]

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 33 を含む v h C D R 1、配列番号 34 を含む v h C D R 2、配列番号 35 を含む v h C D R 3 を含み、前記可変軽鎖ドメインは、C D R 配列 配列番号 30 を含む v l C D R 1、配列番号 31 を含む v l C D R 2 及び配列番号 32 を含む v l C D R 3 を含む、態様 43 ~ 51 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 54]

10

20

30

40

50

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 1 8 2 又は配列番号 1 8 4 を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番号 1 8 3 を含む、態様 4 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 5 5]

前記第 1 の可変重鎖ドメイン及び前記第 2 の可変重鎖ドメインは、配列番号 1 8 5 を含み、且つ前記可変軽鎖ドメインは、配列番号 1 8 6 を含む、態様 4 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 5 6]

アミノ酸置換 N 6 7 Q 及び / 又は 2 9 2 位、2 9 7 位若しくは 3 0 2 位の 1 つ以上における置換を含む、態様 5 2 又は 5 3 に記載のヘテロ二量体抗体。

10

[態様 5 7]

a) 前記第 1 の単量体は、配列番号 1 9 又は配列番号 2 0 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 1 8 又は 1 9 9 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 1 7 の配列を含むか；又は

b) 前記第 1 の単量体は、配列番号 3 8 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 3 7 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 3 6 の配列を含む、態様 4 3 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 5 8]

a) 前記第 1 の単量体は、配列番号 2 0 2 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 2 0 1 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 2 0 0 の配列を含むか；

20

b) 前記第 1 の単量体は、配列番号 2 0 7 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 2 0 3 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 2 0 0 の配列を含むか；又は

c) 前記第 1 の単量体は、配列番号 2 0 6 の配列を含み、前記第 2 の単量体は、配列番号 2 0 5 の配列を含み、且つ前記共通の軽鎖は、配列番号 2 0 4 の配列を含む、態様 4 3 に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 5 9]

核酸組成物であって、

a) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の第 1 の単量体をコードする第 1 の核酸；

b) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の第 2 の単量体をコードする第 2 の核酸、及び

c) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の共通の軽鎖をコードする第 3 の核酸

30

を含む核酸組成物。

[態様 6 0]

核酸組成物であって、

a) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の第 1 の単量体をコードする第 1 の核酸を含む第 1 の発現ベクター；

b) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の第 2 の単量体をコードする第 2 の核酸を含む第 2 の発現ベクター；及び

c) 態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の共通の軽鎖をコードする第 3 の核酸を含む第 3 の発現ベクター

を含む核酸組成物。

40

[態様 6 1]

態様 5 9 又は 6 0 に記載の核酸組成物を含む宿主細胞。

[態様 6 2]

態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体を含む医薬組成物。

[態様 6 3]

治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体を投与することを含む方法。

[態様 6 4]

癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体を投与することを含む方法。

50

[態様 6 5]

前記対象に抗 P D - 1 抗原結合タンパク質を投与することをさらに含む、態様 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

[態様 6 6]

癌の治療を、それを必要とする対象において行うための医薬の調製における、態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体の使用。

[態様 6 7]

前記医薬は、有効量の抗 P D - 1 抗原結合タンパク質と共同して有効量の前記ヘテロ二量体抗体を投与するためのものである、態様 6 6 に記載の使用。

[態様 6 8]

癌の治療を、それを必要とする対象において行う際の使用のための、態様 4 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二量体抗体。

[態様 6 9]

抗 P D 1 抗原結合タンパク質とともに投与される、態様 6 8 に記載の使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 0]

前記抗 P D 1 抗原結合タンパク質は、配列番号 1 8 9 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 1、配列番号 1 9 0 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 2、配列番号 1 9 1 に記載されるアミノ酸配列を含む v h C D R 3、配列番号 1 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 1、配列番号 1 9 3 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 2 及び配列番号 1 9 4 に記載されるアミノ酸配列を含む v l C D R 3 を含む、態様 6 5、6 7 又は 6 9 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 7 1]

前記抗 P D 1 抗原結合タンパク質は、配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様 7 0 に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 7 2]

前記抗 P D 1 抗原結合タンパク質は、配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様 7 1 に記載の方法、使用又は使用のための抗原結合タンパク質。

[態様 7 3]

前記抗 P D - 1 抗原結合タンパク質は、抗原結合抗体断片である、態様 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 4]

前記抗 P D - 1 抗原結合タンパク質は、抗体である、態様 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 5]

前記抗 P D - 1 抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体である、態様 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 6]

前記抗 P D 1 抗原結合タンパク質は、配列番号 1 9 7 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 1 9 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様 7 0 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 7]

前記抗 P D 1 抗原結合タンパク質は、配列番号 2 0 8 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 2 0 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、態様 7 0 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 8]

10

20

30

40

50

前記癌は、前立腺癌である、態様 6 4 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

[態様 7 9]

前記癌は、ユーイング肉腫である、態様 6 4 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法、使用又は使用のためのヘテロ二量体抗体。

10

20

30

40

50