

【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6月7日(2022.6.7)

【国際公開番号】WO2019/231920

【公表番号】特表2021-525731(P2021-525731A)

【公表日】令和3年9月27日(2021.9.27)

【出願番号】特願2020-566664(P2020-566664)

【国際特許分類】

C 07 K 16/46(2006.01)
 C 12 N 5/10(2006.01)
 C 12 N 1/21(2006.01)
 C 12 N 1/19(2006.01)
 C 12 N 1/15(2006.01)
 C 12 N 5/0783(2010.01)
 C 12 N 5/09(2010.01)
 A 61 P 35/00(2006.01)
 A 61 K 39/395(2006.01)
 C 07 K 16/30(2006.01)
 C 07 K 16/28(2006.01)
 C 12 N 15/62(2006.01)
 C 12 P 21/08(2006.01)

10

20

30

【F I】

C 07 K 16/46
 C 12 N 5/10
 C 12 N 1/21
 C 12 N 1/19
 C 12 N 1/15
 C 12 N 5/0783
 C 12 N 5/09
 A 61 P 35/00
 A 61 K 39/395 N
 C 07 K 16/30 Z N A
 C 07 K 16/28
 C 12 N 15/62 Z
 C 12 P 21/08

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月30日(2022.5.30)

【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】

A l a - S e r を含むヒンジを介して抗体定常ドメインに連結された一本鎖可変フラグメント(s c F v)を含むポリペプチドであって、前記 s c F v は、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む前記ポリペプチド。

【請求項2】

50

前記重鎖可変ドメインが、必要に応じて前記重鎖可変ドメイン由来の C 4 4 と前記軽鎖可変ドメイン由来の C 1 0 0 との間に、前記軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

前記重鎖可変ドメインが、可塑性リンカーを介して前記軽鎖可変ドメインに連結されており、必要に応じて前記可塑性リンカーが (G 4 S) 4 を含む、請求項 1 または 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記重鎖可変ドメインが前記軽鎖可変ドメインの N 末端または C 末端に位置する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 5】

前記ヒンジがアミノ酸配列 T h r - L y s - G l y をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記抗体定常ドメインが、

- (a) C D 1 6 に結合するのに十分な抗体 F c ドメインまたはその一部；
- (b) ヒト I g G 1 抗体の C H 2 及び C H 3 ドメイン；
- (c) ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列；ならびに / あるいは
- (d) 前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であり、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 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なるアミノ酸配列

20

を含み、必要に応じて、前記抗体定常ドメインが、前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、かつ Q 3 4 7 E 、 Q 3 4 7 R 、 Y 3 4 9 S 、 Y 3 4 9 K 、 Y 3 4 9 T 、 Y 3 4 9 D 、 Y 3 4 9 E 、 Y 3 4 9 C 、 L 3 5 1 K 、 L 3 5 1 D 、 L 3 5 1 Y 、 S 3 5 4 C 、 E 3 5 6 K 、 E 3 5 7 Q 、 E 3 5 7 L 、 E 3 5 7 W 、 K 3 6 0 E 、 K 3 6 0 W 、 Q 3 6 2 E 、 S 3 6 4 K 、 S 3 6 4 E 、 S 3 6 4 H 、 S 3 6 4 D 、 T 3 6 6 V 、 T 3 6 6 I 、 T 3 6 6 L 、 T 3 6 6 M 、 T 3 6 6 K 、 T 3 6 6 W 、 T 3 6 6 S 、 L 3 6 8 E 、 L 3 6 8 A 、 L 3 6 8 D 、 K 3 7 0 S 、 N 3 9 0 D 、 N 3 9 0 E 、 K 3 9 2 L 、 K 3 9 2 M 、 K 3 9 2 V 、 K 3 9 2 F 、 K 3 9 2 D 、 K 3 9 2 E 、 T 3 9 4 F 、 D 3 9 9 R 、 D 3 9 9 K 、 D 3 9 9 V 、 S 4 0 0 K 、 S 4 0 0 R 、 D 4 0 1 K 、 F 4 0 5 A 、 F 4 0 5 T 、 Y 4 0 7 A 、 Y 4 0 7 I 、 Y 4 0 7 V 、 K 4 0 9 F 、 K 4 0 9 W 、 K 4 0 9 D 、 T 4 1 1 D 、 T 4 1 1 E 、 K 4 3 9 D 、及び K 4 3 9 E からなる群より選択される 1 つ以上の置換によって異なる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 7】

前記 s c F v が N K G 2 D に結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 8】

(a) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 9 4 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む；

(b) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 3 2 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む；

(c) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 3 2 5 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む；

50

(d) 前記重鎖可変ドメインが配列番号328と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(e) 前記重鎖可変ドメインが配列番号331と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(f) 前記重鎖可変ドメインが配列番号334と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(g) 前記重鎖可変ドメインが配列番号337と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(h) 前記重鎖可変ドメインが配列番号44と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号48と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(i) 前記重鎖可変ドメインが配列番号52と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号56と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(j) 前記重鎖可変ドメインが配列番号60と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号61と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(k) 前記重鎖可変ドメインが配列番号62と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号66と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(l) 前記重鎖可変ドメインが配列番号70と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号74と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(m) 前記重鎖可変ドメインが配列番号78と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号82と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(n) 前記重鎖可変ドメインが配列番号86と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号90と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(o) 前記重鎖可変ドメインが配列番号102と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号106と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；

(p) 前記scFvがNKG2Dに結合し、かつ前記重鎖可変ドメインが配列番号110と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号111と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む；あるいは

(q) 前記scFvがNKG2Dに結合し、かつ前記重鎖可変ドメインが配列番号112と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号113と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、請求項7に記載のポリペプチド。

【請求項9】

請求項1～6のいずれか1項に記載のポリペプチドであって、前記scFvが腫瘍関連抗原に結合し、必要に応じて、前記腫瘍関連抗原が、ANO1、CAIX、CCR4、CD2、CD123、CD133、CD20、CD22、CD25、CD30、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CLAUDIN-18.2、DLL3、GDF2、IGF1R、HER2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、SLAMF7、PSMA、メソセリン、MICHA、MICB、TRAILR1、TRAILR2、TROP2、MAGE-A3、B7.1、B7.2、CTLA4、PD1、5T4

10

20

30

40

50

、 G P N M B 、 F R - アルファ、 P A P P - A 、 G P C 3 、 C X C R 4 、 R O R 1 、 R O R 2 、 H L A - E 、 P D - L 1 、 V L A 4 、 C D 4 4 、 C D 1 3 、 C D 1 5 、 C D 4 7 、 C D 8 1 、 C D 2 3 、 C D 7 9 a 、 C D 7 9 b 、 C D 8 0 、 C R L F 2 、 S L A M F 7 、 C D 1 3 8 、 C A 1 2 5 、 N a P i 2 b 、 A D A M 8 、 A D A M 9 、 S L C 4 4 A 4 、 C A 1 9 - 9 、 L I L R B 1 、 L I L R B 2 、 L I L R B 3 、 L I L R B 4 、 L I L R B 5 、 L I L R A 1 、 L I L R A 2 、 L I L R A 3 、 L I L R A 4 、 L I L R A 5 、 及び L I L R A 6 、 C C R 8 、 C D 7 、 C T L A 4 、 C X 3 C R 1 、 E N T P D 1 、 H A V C R 2 、 I L - 1 R 2 、 P D C D 1 L G 2 、 T I G I T 、 T N F R S F 8 、 T N F R S F 9 、 G E M 、 N T 5 E 、 T N F R S F 1 8 、 P - カドヘリン、 プレキシン - A 1 、 T N F R S F 1 0 B 、 S T E A P 1 、 C D C P 1 、 P T K 7 、 A x 1 、 e r b B - 3 、 E D N R B 、 T y r p 1 、 C D 1 4 、 C D 1 6 3 、 C S F 3 R 、 S i g l e c - 9 、 I T G A M 、 V I S T A 、 B 7 - H 4 (V T C N 1) 、 C C R 1 、 L R R C 2 5 、 P T A F R 、 S I R P B 1 、 T L R 2 、 T L R 4 、 C D 3 0 0 L B 、 A T P 1 A 3 、 C C R 5 、 プレキシン - A 1 、 T N F R S F 1 0 B 、 S T E A P 1 、 C D C P 1 、 P T K 7 、 A X L 、 E D N R B 、 O L R 1 、 及び T Y R P 1 からなる群より選択される、 前記ポリペプチド。
10

【請求項 10】

以下を含むタンパク質であって：

- (a) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドであって、 前記ポリペプチドの s c F v が第 1 の抗原結合部位を含む、 ポリペプチドと；
20
- (b) 第 2 の抗原結合部位と；
- (c) 第 2 の抗体定常ドメインと、 を含む前記タンパク質。

【請求項 11】

前記第 1 の抗原結合部位が N K G 2 D に結合し、 かつ前記第 2 の抗原結合部位が腫瘍関連抗原に結合する、 請求項 1 0 に記載のタンパク質。

【請求項 12】

前記第 1 の抗原結合部位が腫瘍関連抗原に結合し、 かつ前記第 2 の抗原結合部位が N K G 2 D に結合する、 請求項 1 0 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 s c F v または F a b を含む、 請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。
30

【請求項 14】

前記第 2 の抗体定常ドメインが、

- (a) ヒト I g G 1 抗体のヒンジ及び 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 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列； ならびに / あるいは
- (c) 前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であり、 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 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なるアミノ酸配列
40

を含む、 請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 15】

以下を含むタンパク質であって：

- (a) 肿瘍関連抗原と結合する第 1 の抗原結合部位と；
- (b) 前記第 1 の抗原結合部位と同じ腫瘍関連抗原に結合する第 2 の抗原結合部位と；
- (c) N K G 2 D と結合する第 3 の抗原結合部位と；
- (d) C D 1 6 と結合するのに十分な抗体定常領域もしくはその一部、 または C D 1 6 に結合する第 4 の抗原結合部位と、 を含む前記タンパク質。

【請求項 16】

前記第 1 の抗原結合部位および前記第 2 の抗原結合部位が各々、 F a b を含む、 請求項 1 50

5に記載のタンパク質。

【請求項 17】

前記第3の抗原結合部位が s c F v を含む、請求項15または16に記載のタンパク質。

【請求項 18】

前記腫瘍関連抗原が、A N O 1、C A I X、C C R 4、C D 2、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 2 0、C D 2 2、C D 2 5、C D 3 0、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 5 2、C D 7 0、C L A U D I N - 1 8 . 2、D L L 3、G D 2、I G F 1 R、H E R 2、H E R 3 / E R B B 3、H E R 4 / E R B B 4、M U C 1、S L A M F 7、P S M A、メソセリン、M I C A、M I C B、T R A I L R 1、T R A I L R 2、T R O P 2、M A G E - A 3、B 7 . 1、B 7 . 2、C T L A 4、P D 1、5 T 4、G P N M B、F R - アルファ、P A P P - A、G P C 3、C X C R 4、R O R 1、R O R 2、H L A - E、P D - L 1、V L A 4、C D 4 4、C D 1 3、C D 1 5、C D 4 7、C D 8 1、C D 2 3、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 8 0、C R L F 2、S L A M F 7、C D 1 3 8、C A 1 2 5、N a P i 2 b、A D A M 8、A D A M 9、S L C 4 4 A 4、C A 1 9 - 9、L I L R B 1、L I L R B 2、L I L R B 3、L I L R B 4、L I L R B 5、L I L R A 1、L I L R A 2、L I L R A 3、L I L R A 4、L I L R A 5、及びL I L R A 6、C C R 8、C D 7、C T L A 4、C X 3 C R 1、E N T P D 1、H A V C R 2、I L - 1 R 2、P D C D 1、L G 2、T I G I T、T N F S F 8、T N F R S F 9、G E M、N T 5 E、T N F R S F 1 8、P - カドヘリン、プレキシン - A 1、T N F R S F 1 0 B、S T E A P 1、C D C P 1、P T K 7、A x 1、e r b B - 3、E D N R B、T y r p 1、C D 1 4、C D 1 6、C S F 3 R、S i g l e c - 9、I T G A M、V I S T A、B 7 - H 4 (V T C N 1)、C C R 1、L R R C 2 5、P T A F R、S I R P B 1、T L R 2、T L R 4、C D 3 0 0 L B、A T P 1 A 3、C C R 5、プレキシン - A 1、T N F R S F 1 0 B、S T E A P 1、C D C P 1、P T K 7、A X L、E D N R B、O L R 1、及びT Y R P 1からなる群より選択される、請求項15～17のいずれか1項に記載のタンパク質。
10

【請求項 19】

前記第3の抗原結合部位が、

(a) 配列番号9 4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と、配列番号9 8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とを；
 (b) 配列番号3 2 2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と、配列番号9 8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とを；
 (c) 配列番号3 2 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と、配列番号9 8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とを；
 (d) 配列番号3 2 8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と、配列番号9 8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とを；
 (e) 配列番号3 3 1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と、配列番号9 8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とを；
 (f) 配列番号3 3 4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と、配列番号9 8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とを；
 (g) 配列番号3 3 7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と、配列番号9 8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とを含む；
 (h) 配列番号4 4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と、配列番号4 8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と；
 (i) 配列番号5 2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と、配列番号5 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と；
 (j) 配列番号6 0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と、配列番号6 1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と；
 (k) 配列番号6 2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と、配列番号6 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と；
 30
 40
 50

(1) 配列番号 70 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と、配列番号 74 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とを；
 (m) 配列番号 78 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と、配列番号 82 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とを；
 (n) 配列番号 86 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と、配列番号 90 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とを；
 (o) 配列番号 102 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と、配列番号 106 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とを；
 (p) 配列番号 110 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と、配列番号 111 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とを；あるいは

(q) 配列番号 112 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と、配列番号 113 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とを含む、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 20】

C D 16 に結合するのに十分な抗体定常領域またはその部分が、

(a) ヒト Ig G 1 抗体のヒンジ及び C H 2 ドメイン；

(b) ヒト Ig G 1 抗体のアミノ酸 234 ~ 332 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列；ならびに / あるいは

(c) 前記ヒト Ig G 1 の F c ドメインと少なくとも 90 % 同一であり、かつ Q 347 、 Y 349 、 L 351 、 S 354 、 E 356 、 E 357 、 K 360 、 Q 362 、 S 364 、 T 366 、 L 368 、 K 370 、 N 390 、 K 392 、 T 394 、 D 399 、 S 400 、 D 401 、 F 405 、 Y 407 、 K 409 、 T 411 、及び K 439 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なるアミノ酸配列

を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 21】

請求項 10 ~ 20 のいずれか 1 項によるタンパク質と、薬学的に許容される担体と、を含む、製剤。

【請求項 22】

請求項 10 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のタンパク質をコードする 1 つ以上の核酸を含む細胞。

【請求項 23】

療法における使用のための、請求項 10 ~ 20 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 21 に記載の製剤。

【請求項 24】

腫瘍細胞死を増強することにおける使用のための組成物であって、前記組成物は、請求項 10 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のタンパク質を含み、前記使用は、腫瘍及びナチュラルキラー細胞を前記タンパク質に曝すことを含む、組成物。

【請求項 25】

がんを治療することにおける使用のための、請求項 10 ~ 20 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 21 に記載の製剤であって、前記使用は、前記タンパク質または前記製剤を患者に投与することを含む、組成物または製剤。

【請求項 26】

前記がんが、急性骨髓性白血病、急性骨髓単球性白血病、B 細胞リンパ腫、膀胱癌、乳癌、大腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食道癌、ユーイング肉腫、濾胞性リンパ腫、胃癌、消化管癌、消化管間質性腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌、黒色腫、中皮腫、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び肺腺癌、前立腺癌、肉腫、小細胞肺癌、T 細胞リンパ腫、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿路上皮癌、骨髓由来のサプレッサー細胞によって浸潤されたがん、細胞外マトリック

10

20

30

40

50

ス沈着を伴うがん、高レベルの反応性間質を伴うがん、及び血管新生を伴うがんからなる群より選択される、請求項25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】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

上記の腫瘍関連抗原結合部位は、任意の腫瘍関連抗原、例えば、ANO1、BCMA、EPICAM、CAIX、CEA、CCR4、CD2、CD123、CD133、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CLAUDIN-18.2、DLL3、EGFR/ERBB1、GD2、IGF1R、HER2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、cMET、SLAMF7、PSMA、メソセリン、MICHA、MICB、TRAILR1、TRAILR2、TROP2、MAGE-A3、B7.1、B7.2、CTLA4、PD1、5T4、GPNMB、FR-アルファ、PAPP-A、FLT3、GPC3、CXCR4、ROR1、ROR2、HLA-E、PD-L1、VLA4、CD44、CD13、CD15、CD47、CLL1、CD81、CD23、CD79a、CD79b、CD80、CRLF2、SLAMF7、CD138、CA125、NaPi2b、ネクチン4、ADAM8、ADAM9、SLC44A4、CA19-9、LILRB1、LILRB2、LILRB3、LILRB4、LILRB5、LILRA1、LILRA2、LILRA3、LILRA4、LILRA5、及びLILRA6、CCR8、CD7、CTL4、CX3CR1、ENTPD1、HAVCR2、IL-1R2、PDCD1LG2、TIGIT、TNFRSF4、TNFRSF8、TNFRSF9、NT5E、TNFRSF18、MUC1、P-カドヘリン、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、Ax1、erbB-3、EDNRB、Tyro1、CD14、CD163、CSF3R、Singlec-9、ITGAM、VISTA、B7-H4(VTCN1)、CCR1、LRRK25、PTAFR、SIRPB1、TLR2、TLR4、CD300LB、ATP1A3、CCR5、MUC1(またはMUC1-C)、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STERAP1、CDCP1、PTK7、AXL、EDNRB、OLR1、及びTYRP1に結合する部位であり得る。
20
30

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

本発明の別の態様は、患者におけるがんを治療する方法を提供する。この方法は、それを必要とする患者に、治療的有効量の本明細書に記載の多重特異性結合タンパク質を投与することを含む。治療すべきがんとしては、急性骨髓性白血病、急性骨髓单球性白血病、B細胞リンパ腫、膀胱癌、乳癌、大腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、ユーリング肉腫、濾胞性リンパ腫、胃癌、消化管癌、消化管間質性腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌、黒色腫、中皮腫、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び肺腺癌、前立腺癌、肉腫、小細胞肺癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿路上皮癌、骨髓由来のサブレッサー細胞によって浸潤されたがん、T調節性細胞に浸潤されたがん、細胞外マトリックス沈着を伴うがん、高レベルの反応性間質を伴うがん、及び血管新生を伴うがんが挙げられ得る。
40

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

Ala-Serを含むヒンジを介して抗体定常ドメインに連結された一本鎖可変フラグ

50

メント (s c F v) を含むポリペプチドであって、前記 s c F v は、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む前記ポリペプチド。

(項目 2)

前記重鎖可変ドメインが前記軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する、項目 1 に記載のポリペプチド。

(項目 3)

前記ジスルフィド架橋が、前記重鎖可変ドメイン由来の C 4 4 と前記軽鎖可変ドメイン由来の C 1 0 0 との間に形成される、項目 2 に記載のポリペプチド。

(項目 4)

前記重鎖可変ドメインが、可塑性リンカーを介して前記軽鎖可変ドメインに連結されている、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。 10

(項目 5)

前記可塑性リンカーが (G 4 S) 4 を含む、項目 4 に記載のポリペプチド。

(項目 6)

前記重鎖可変ドメインが前記軽鎖可変ドメインの N 末端または C 末端に位置する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 7)

前記ヒンジがアミノ酸配列 T h r - L y s - G l y をさらに含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 8)

前記抗体定常ドメインが、C D 1 6 に結合するのに十分な抗体 F c ドメインまたはその一部を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。 20

(項目 9)

前記抗体定常ドメインが、ヒト I g G 1 抗体の C H 2 及び C H 3 ドメインを含む、項目 8 に記載のポリペプチド。

(項目 10)

前記抗体定常ドメインが、ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 9 に記載のポリペプチド。

(項目 11)

前記抗体定常ドメインが、前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、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 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なる、項目 1 0 に記載のポリペプチド。 30

(項目 12)

前記抗体定常ドメインが、前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、かつ Q 3 4 7 E 、 Q 3 4 7 R 、 Y 3 4 9 S 、 Y 3 4 9 K 、 Y 3 4 9 T 、 Y 3 4 9 D 、 Y 3 4 9 E 、 Y 3 4 9 C 、 L 3 5 1 K 、 L 3 5 1 D 、 L 3 5 1 Y 、 S 3 5 4 C 、 E 3 5 6 K 、 E 3 5 7 Q 、 E 3 5 7 L 、 E 3 5 7 W 、 K 3 6 0 E 、 K 3 6 0 W 、 Q 3 6 2 E 、 S 3 6 4 K 、 S 3 6 4 E 、 S 3 6 4 H 、 S 3 6 4 D 、 T 3 6 6 V 、 T 3 6 6 I 、 T 3 6 6 L 、 T 3 6 6 M 、 T 3 6 6 K 、 T 3 6 6 W 、 T 3 6 6 S 、 L 3 6 8 E 、 L 3 6 8 A 、 L 3 6 8 D 、 K 3 7 0 S 、 N 3 9 0 D 、 N 3 9 0 E 、 K 3 9 2 L 、 K 3 9 2 M 、 K 3 9 2 V 、 K 3 9 2 F 、 K 3 9 2 D 、 K 3 9 2 E 、 T 3 9 4 F 、 D 3 9 9 R 、 D 3 9 9 K 、 D 3 9 9 V 、 S 4 0 0 K 、 S 4 0 0 R 、 D 4 0 1 K 、 F 4 0 5 A 、 F 4 0 5 T 、 Y 4 0 7 A 、 Y 4 0 7 I 、 Y 4 0 7 V 、 K 4 0 9 F 、 K 4 0 9 W 、 K 4 0 9 D 、 T 4 1 1 D 、 T 4 1 1 E 、 K 4 3 9 D 、 及び K 4 3 9 E からなる群より選択される 1 つ以上の置換によって異なる、項目 1 1 に記載のポリペプチド。 40

(項目 13)

前記 s c F v が N K G 2 D または腫瘍関連抗原に結合する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 50

項に記載のポリペプチド。

(項目14)

前記scFvがNKG2Dに結合し、かつ前記scFvの前記重鎖可変ドメインが、配列番号94、配列番号1、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号62、配列番号70、配列番号78、配列番号86、配列番号102、配列番号322、配列番号325、配列番号328、配列番号331、配列番号334、及び配列番号337から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、項目13に記載のポリペプチド。

(項目15)

前記重鎖可変ドメインが配列番号94と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。 10

(項目16)

前記重鎖可変ドメインが配列番号322と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目17)

前記重鎖可変ドメインが配列番号325と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。 20

(項目18)

前記重鎖可変ドメインが配列番号328と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目19)

前記重鎖可変ドメインが配列番号331と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。 30

(項目20)

前記重鎖可変ドメインが配列番号334と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目21)

前記重鎖可変ドメインが配列番号337と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目22)

前記重鎖可変ドメインが配列番号44と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号48と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。 40

(項目23)

前記重鎖可変ドメインが配列番号52と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号56と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目24)

前記重鎖可変ドメインが配列番号60と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号61と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、項目14に記載のポリペプチド。

(項目25)

前記重鎖可変ドメインが配列番号62と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含み、 50

かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 6 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 26)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 7 0 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 7 4 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 27)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 7 8 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 8 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

10

(項目 28)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 8 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 9 0 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 29)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 1 0 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 30)

前記 s c F v が N K G 2 D に結合し、かつ前記重鎖可変ドメインが配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 1 1 1 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 3 に記載のポリペプチド。

20

(項目 31)

前記 s c F v が N K G 2 D に結合し、かつ前記重鎖可変ドメインが配列番号 1 1 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 3 に記載のポリペプチド。

(項目 32)

項目 1 3 に記載のポリペプチドであって、前記 s c F v が腫瘍関連抗原に結合し、前記腫瘍関連抗原が、A N O 1 、B C M A 、E p C A M 、C A I X 、C E A 、C C R 4 、C D 2 、C D 1 2 3 、C D 1 3 3 、C D 1 9 、C D 2 0 、C D 2 2 、C D 2 5 、C D 3 0 、C D 3 3 、C D 3 7 、C D 3 8 、C D 4 0 、C D 5 2 、C D 7 0 、C L A U D I N - 1 8 . 2 、D L L 3 、E G F R / E R B B 1 、G D 2 、I G F 1 R 、H E R 2 、H E R 3 / E R B B 3 、H E R 4 / E R B B 4 、M U C 1 、c M E T 、S L A M F 7 、P S M A 、メソセリン、M I C A 、M I C B 、T R A I L R 1 、T R A I L R 2 、T R O P 2 、M A G E - A 3 、B 7 . 1 、B 7 . 2 、C T L A 4 、P D 1 、5 T 4 、G P N M B 、F R - アルファ、P A P P - A 、F L T 3 、G P C 3 、C X C R 4 、R O R 1 、R O R 2 、H L A - E 、P D - L 1 、V L A 4 、C D 4 4 、C D 1 3 、C D 1 5 、C D 4 7 、C L L 1 、C D 8 1 、C D 2 3 、C D 7 9 a 、C D 7 9 b 、C D 8 0 、C R L F 2 、S L A M F 7 、C D 1 3 8 、C A 1 2 5 、N a P i 2 b 、ネクチン 4 、A D A M 8 、A D A M 9 、S L C 4 4 A 4 、C A 1 9 - 9 、L I L R B 1 、L I L R B 2 、L I L R B 3 、L I L R B 4 、L I L R B 5 、L I L R A 1 、L I L R A 2 、L I L R A 3 、L I L R A 4 、L I L R A 5 、及びL I L R A 6 、C C R 8 、C D 7 、C T L A 4 、C X 3 C R 1 、E N T P D 1 、H A V C R 2 、I L - 1 R 2 、P D C D 1 L G 2 、T I G I T 、T N F R S F 4 、T N F R S F 8 、T N F R S F 9 、G E M 、N T 5 E 、T N F R S F 1 8 、M U C 1 、P - カドヘリン、プレキシン - A 1 、T N F R S F 1 0 B 、S T E A P 1 、C D C P 1 、P T K 7 、A X 1 、e r b B - 3 、E D N R B 、T y r p 1 、C D 1 4 、C D 1 6 3 、C S F 3 R 、S i g l e c - 9 、I T G A M 、V I S T A 、B 7 - H 4 (V T C N 1) 、C C R 1 、L R R C 2 5 、P T A F R 、S I R P B 1 、T L R 2 、T L R 4 、C D 3 0 0 L B 、A T P 1 A 3 、C C R 5 、M U C 1 (または M U C 1 - C) 、プレキシン - A 1 、T N F R S F 1 0 B 、S T E A P 1 、C D C P 1 、P T K 7 、A X L 、E D N R B 、O L R 1 、及び T Y R

30

40

50

P 1 からなる群より選択される、前記ポリペプチド。

(項目 3 3)

先行項目のいずれか 1 つに記載の s c F v を含むタンパク質。

(項目 3 4)

以下を含むタンパク質であって：

(a) 項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む、第 1 の抗原結合部位と；

(b) 第 2 の抗原結合部位と；

(c) 第 2 の抗体定常ドメインと、を含む前記タンパク質。

(項目 3 5)

前記第 1 の抗原結合部位が N K G 2 D に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合部位が腫瘍関連抗原に結合する、項目 3 4 に記載のタンパク質。

(項目 3 6)

前記第 1 の抗原結合部位が腫瘍関連抗原に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合部位が N K G 2 D に結合する、項目 3 4 に記載のタンパク質。

(項目 3 7)

前記第 2 の抗原結合部位が s c F v または F a b を含む、項目 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 3 8)

前記第 2 の抗体定常ドメインが、ヒト I g G 1 抗体のヒンジ及び C H 2 ドメインを含む、項目 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 3 9)

前記第 2 の抗体定常ドメインが、ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 3 4 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 4 0)

前記第 2 の抗体定常ドメインが、前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、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 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なる、項目 3 9 に記載のタンパク質。

(項目 4 1)

以下を含むタンパク質であって：

(a) 肿瘍関連抗原と結合する第 1 の抗原結合部位と；

(b) 前記第 1 の抗原結合部位と同じ腫瘍関連抗原に結合する第 2 の抗原結合部位と；

(c) N K G 2 D と結合する第 3 の抗原結合部位と；

(d) C D 1 6 と結合するのに十分な抗体定常領域もしくはその一部、または C D 1 6 に結合する第 4 の抗原結合部位と、を含む前記タンパク質。

(項目 4 2)

前記第 1 の抗原結合部位が、 s c F v または F a b を含む、項目 4 1 に記載のタンパク質。

(項目 4 3)

前記第 2 の抗原結合部位が s c F v または F a b を含む、項目 4 1 または 4 2 に記載のタンパク質。

(項目 4 4)

前記第 3 の抗原結合部位が s c F v または F a b を含む、項目 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 4 5)

前記腫瘍関連抗原が、 A N O 1 、 B C M A 、 E p C A M 、 C A I X 、 C E A 、 C C R 4

10

20

30

40

50

、CD2、CD123、CD133、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CLAUDIN-18.2、DLL3、EGFR/ERBB1、GD2、IGF1R、HER2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、cMET、SLAMF7、PSMA、メソセリン、MICA、MICB、TRAILR1、TRAILR2、TROP2、MAGE-A3、B7.1、B7.2、CTLA4、PD1、5T4、GPNMB、FR-アルファ、PAPP-A、FLT3、GPC3、CXCR4、ROR1、ROR2、HLA-E、PD-L1、VLA4、CD44、CD13、CD15、CD47、CLL1、CD81、CD23、CD79a、CD79b、CD80、CRLF2、SLAMF7、CD138、CA125、Napi2b、ネクチン4、ADAM8、ADAM9、SLC44A4、CA19-9、LILRB1、LILRB2、LILRB3、LILRB4、LILRB5、LILRA1、LILRA2、LILRA3、LILRA4、LILRA5、及びLILRA6、CCR8、CD7、CTLA4、CX3CR1、ENTPD1、HAVCR2、IL-1R2、PDCD1LG2、TIGIT、TNFRSF4、TNFSF8、TNFRSF9、GEM、NT5E、TNFRSF18、MUC1、P-カドヘリン、ブレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、AXL、erbB-3、EDNRB、Tyro1、CD14、CD163、CSF3R、Siglec-9、ITGAM、VISTA、B7-H4(VTCN1)、CCR1、LRRC25、PTAFR、SIRPB1、TLR2、TLR4、CD300LB、ATP1A3、CCR5、MUC1(またはMUC1-C)、ブレキシン-A1、TNFRSF10B、STERAP1、CDCP1、PTK7、AXL、EDNRB、OLR1、及びTYRP1からなる群より選択される、項目41~44のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目46)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号94、配列番号1、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号62、配列番号70、配列番号78、配列番号86、配列番号102、配列番号322、配列番号325、配列番号328、配列番号331、配列番号334、及び配列番号337から選択される配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目41~45のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目47)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号94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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目48)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号322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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目49)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号325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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目50)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号328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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目51)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号331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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目52)

10

20

30

40

50

前記第3の抗原結合部位が、配列番号334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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目53)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号337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と、配列番号98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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目54)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号44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と、配列番号48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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

10

(項目55)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号52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と、配列番号56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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目56)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号60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と、配列番号61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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

20

(項目57)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号62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と、配列番号66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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目58)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号70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と、配列番号74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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

30

(項目59)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号78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と、配列番号82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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

(項目60)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号86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と、配列番号90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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

30

(項目61)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号102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と、配列番号106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とを含む、項目46に記載のタンパク質。

40

(項目62)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号110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と、配列番号111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とを含む、項目41～45のいずれか1項に記載のタンパク質。

40

(項目63)

前記第3の抗原結合部位が、配列番号112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と、配列番号113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とを含む、項目41～45のいずれか1項に記載のタンパク質。

40

(項目64)

C D 1 6 に結合するのに十分な抗体定常領域またはその部分が、ヒト I g G 1 抗体のヒンジ及び C H 2 ドメインを含む、項目41～63のいずれか1項に記載のタンパク質。

50

(項目 6 5)

C D 1 6 に結合するのに十分な前記抗体定常領域またはその部分が、ヒト I g G 1 抗体のアミノ酸 2 3 4 ~ 3 3 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 6 4 に記載のタンパク質。

(項目 6 6)

C D 1 6 に結合するのに十分な前記抗体定常領域またはその部分が、前記ヒト I g G 1 の F c ドメインと少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含み、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 からなる群より選択される 1 つ以上の位置で異なる、項目 6 5 に記載のタンパク質。

10

(項目 6 7)

以下を含むタンパク質であって：

(a) N K G 2 D に結合する抗原結合部位と、

(b) 抗原結合 T 細胞受容体 (T C R) フラグメントと、

(c) C D 1 6 に結合するのに十分な抗体定常領域もしくはその一部、または C D 1 6 に結合する追加の抗原結合部位と、を含む前記タンパク質。

(項目 6 8)

前記抗原結合部位が F a b フラグメントであり、かつ前記抗原結合 T C R フラグメントが一本鎖 T C R (s c T C R) フラグメントである、項目 6 7 に記載のタンパク質。

20

(項目 6 9)

前記 s c T C R フラグメントが、 A l a - S e r を含むヒンジを介して前記抗体定常領域のポリペプチド鎖に連結されている、項目 6 8 に記載のタンパク質。

(項目 7 0)

前記抗原結合部位が s c F v であり、かつ前記抗原結合 T C R フラグメントが細胞外 T C R フラグメントである、項目 6 7 に記載のタンパク質。

(項目 7 1)

前記 s c F v が、 A l a - S e r を含むヒンジを介して前記抗体定常領域のポリペプチド鎖に連結されている、項目 7 0 に記載のタンパク質。

30

(項目 7 2)

前記ヒンジがアミノ酸配列 T h r - L y s - G l y をさらに含む、項目 6 9 または 7 1 に記載のタンパク質。

(項目 7 3)

前記抗原結合部位が F a b フラグメントであり、かつ前記抗原結合 T C R フラグメントが細胞外 T C R フラグメントである、項目 6 7 に記載のタンパク質。

40

(項目 7 4)

前記抗原結合 T C R フラグメントと同じ抗原に結合する追加の抗原結合 T C R フラグメントをさらに含む、項目 6 7 に記載のタンパク質。

(項目 7 5)

前記抗原結合部位が s c F v であり、かつ前記抗原結合 T C R フラグメント及び前記追加の抗原結合 T C R フラグメントが細胞外 T C R フラグメントである、項目 7 4 に記載のタンパク質。

(項目 7 6)

前記抗原結合部位が s c F v であり、かつ前記抗原結合 T C R フラグメント及び前記追加の抗原結合 T C R フラグメントが s c T C R フラグメントである、項目 7 4 に記載のタンパク質。

50

(項目 7 7)

前記 s c F v が、可塑性リンカーを介して軽鎖可変ドメインに連結された重鎖可変ドメインを含む、項目 7 0 ~ 7 2 及び 7 5 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 7 8)

前記可塑性リンカーが(G_4S)_4を含む、項目77に記載のタンパク質。

(項目79)

前記scFvが、軽鎖可変ドメインの前記N末端または前記C末端に位置する重鎖可変ドメインを含む、項目70～72及び75～78のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目80)

前記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み、前記重鎖可変ドメインが前記軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する、項目67～79のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目81)

前記ジスルフィド架橋が、Kabat番号付けの下で定義される位置で、前記重鎖可変ドメインの位置44のCysと前記軽鎖可変ドメインの位置100のCysとの間に形成される、項目80に記載のタンパク質。

(項目82)

前記抗原結合部位がヒトのNKGD2Dに結合する、項目67～81のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目83)

前記抗原結合部位が、配列番号94、配列番号1、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号62、配列番号70、配列番号78、配列番号86、配列番号102、配列番号322、配列番号325、配列番号328、配列番号331、配列番号334、及び配列番号337から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一である重鎖可変ドメインを含む、項目67～82のいずれか1項に記載のタンパク質。

(項目84)

前記抗原結合部位が、配列番号94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と、配列番号98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とを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目85)

前記抗原結合部位が、配列番号322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と、配列番号98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とを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目86)

前記抗原結合部位が、配列番号325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と、配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドomainとを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目87)

前記抗原結合部位が、配列番号328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と、配列番号98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とを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目88)

前記抗原結合部位が、配列番号331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と、配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドomainとを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目89)

前記抗原結合部位が、配列番号334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と、配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドomainとを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目90)

前記抗原結合部位が、配列番号337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と、配列番号98と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドomainとを含む、項目83に記載のタンパク質。

(項目91)

10

20

30

40

50

前記抗原結合部位が、配列番号 4 4 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と、配列番号 4 8 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 2)

前記抗原結合部位が、配列番号 5 2 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と、配列番号 5 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 3)

前記抗原結合部位が、配列番号 6 0 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と、配列番号 6 1 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 4)

前記抗原結合部位が、配列番号 6 2 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と、配列番号 6 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 5)

前記抗原結合部位が、配列番号 7 0 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と、配列番号 7 4 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 6)

前記抗原結合部位が、配列番号 7 8 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と、配列番号 8 2 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 7)

前記抗原結合部位が、配列番号 8 6 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と、配列番号 9 0 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 8)

前記抗原結合部位が、配列番号 1 0 2 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と、配列番号 1 0 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とを含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

(項目 9 9)

前記抗原結合部位が、配列番号 1 1 0 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と、配列番号 1 1 1 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とを含む、項目 6 7 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 0 0)

前記抗原結合部位が、配列番号 1 1 2 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と、配列番号 1 1 3 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とを含む、項目 6 7 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 0 1)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) によって提示される腫瘍関連抗原由来のペプチドに結合する、項目 6 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 1 0 2)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、H L A - A * 0 2 : 0 1 : 4 8 によって提示される配列番号 4 2 5 のアミノ酸配列を有する E L A V L 4 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 3 5 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメイン、及び配列番号 3 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

(項目 1 0 3)

10

20

30

40

50

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A * 0 2 : 0 1 : 4 8 によって提示される配列番号 4 2 6 のアミノ酸配列を有するインスリンペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 3 5 7 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 3 5 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

(項目 1 0 4)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A * 0 2 : 0 1 : 4 8 によって提示される配列番号 3 4 0 のアミノ酸配列を有する T E R T ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 3 6 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 3 6 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

10

(項目 1 0 5)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A * 0 2 によって提示される配列番号 3 4 1 のアミノ酸配列を有する E R B B 2 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 4 3 0 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 4 3 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

(項目 1 0 6)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A * 0 2 によって提示される配列番号 3 4 2 のアミノ酸配列を有する W T 1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 4 3 4 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 4 3 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

20

(項目 1 0 7)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A * 0 2 によって提示される配列番号 3 4 2 のアミノ酸配列を有する W T 1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 4 3 8 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 4 3 9 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

30

(項目 1 0 8)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A 1 によって提示される配列番号 3 4 3 のアミノ酸配列を有する M A G E - A 3 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 3 7 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 3 7 6 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

(項目 1 0 9)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A 2 によって提示される配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列を有する M A R T 1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 3 8 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 3 8 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

40

(項目 1 1 0)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A 2 によって提示される配列番号 3 4 6 のアミノ酸配列を有する B I R C 5 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメントが、配列番号 4 4 2 と少なくとも 9 0 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 4 4 3 と少なくとも 9 0 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

(項目 1 1 1)

前記抗原結合 T C R フラグメントが、 H L A - A 2 によって提示される配列番号 3 4 6 のアミノ酸配列を有する B I R C 5 ペプチドに結合し、前記抗原結合 T C R フラグメント

50

が、配列番号 444 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 445 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 112)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 347 のアミノ酸配列を有する PRAME ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 395 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 396 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 113)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 347 のアミノ酸配列を有する PRAME ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 401 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 402 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 114)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 347 のアミノ酸配列を有する PRAME ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 407 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 408 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 115)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 348 のアミノ酸配列を有する NY-ESO-1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 413 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 414 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 116)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 348 のアミノ酸配列を有する NY-ESO-1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 418 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 414 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 117)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 348 のアミノ酸配列を有する NY-ESO-1 ペプチドに結合し、前記抗原結合 TCR フラグメントが、配列番号 421 と少なくとも 90 % 同一であるアルファ鎖可変ドメインと、配列番号 422 と少なくとも 90 % 同一であるベータ鎖可変ドメインとを含む、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 118)

前記抗原結合 TCR フラグメントが、HLA-A2 によって提示される配列番号 345 のアミノ酸配列を有する SSX2 ペプチドに結合する、項目 101 に記載のタンパク質。

(項目 119)

CD16 に結合するのに十分な前記抗体定常領域またはその部分が、ヒト IgG1 抗体のヒンジ及び CH2 ドメインを含む、項目 67~118 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

(項目 120)

CD16 に結合するのに十分な前記抗体定常領域またはその部分が、ヒト IgG1 抗体のアミノ酸 234~332 と少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 119 に記載のタンパク質。

10

20

30

40

50

(項目121)

C D 1 6に結合するのに十分な前記抗体定常領域またはその部分が、前記ヒトIgG1のFcドメインと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、かつQ347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411、及びK439からなる群より選択される1つ以上の位置で異なる、項目120に記載のタンパク質。

(項目122)

項目33～121のいずれか1項によるタンパク質と、薬学的に許容される担体と、を含む、製剤。

10

(項目123)

項目33～121のいずれか1項に記載のタンパク質をコードする1つ以上の核酸を含む細胞。

(項目124)

腫瘍細胞死を増強する方法であって、腫瘍及びナチュラルキラー細胞を項目33～121のいずれか1項に記載のタンパク質に曝すことを含む、方法。

(項目125)

項目33～121のいずれか1項に記載のタンパク質または項目122に記載の製剤を患者に投与することを含む、がんを治療する方法。

20

(項目126)

前記がんが、急性骨髓性白血病、急性骨髓单球性白血病、B細胞リンパ腫、膀胱癌、乳癌、大腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、ユーリング肉腫、濾胞性リンパ腫、胃癌、消化管癌、消化管間質性腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌、黒色腫、中皮腫、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び肺腺癌、前立腺癌、肉腫、小細胞肺癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿路上皮癌、骨髄由来のサプレッサー細胞によって浸潤されたがん、細胞外マトリックス沈着を伴うがん、高レベルの反応性間質を伴うがん、及び血管新生を伴うがんからなる群より選択される、項目125に記載の方法。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0104】

本明細書で使用される「腫瘍関連抗原」とは、がんに関連するタンパク質、糖タンパク質、 Ganglioside、炭水化物、脂質を含むがこれらに限定されない任意の抗原を意味する。そのような抗原は、悪性細胞上、または腫瘍関連血管、細胞外マトリックス、間葉間質、もしくは免疫浸潤物上などの腫瘍微小環境において発現され得る。例えば、腫瘍関連抗原としては、がん細胞で発現されるANO1、BCMA、EpCAM、CAIX、CEA、CCR4、CD2、CD123、CD133、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CLAUDIN-18.2、DLL3、EGFR/ERBB1、GD2、IGF1R、HER2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、cMET、SLAMF7、PSMA、メソセリン、MICHA、MICB、TRAILR1、TRAILR2、TROP2、MAGE-A3、B7.1、B7.2、CTLA4、PD1、5T4、GP91、FR-アルファ、PAPP-A、FLT3、GPC3、CXCR4、ROR1、ROR2、HLA-E、PD-L1、VLA4、CD44、CD13、CD15、CD47、CLL1、CD81、CD23、CD79a、CD79b、CD80、CRLF2、SLAMF7、CD138、CA125、NaPi2b、Nectin4、ADAM8、ADAM9、SLC44A4、CA19-9、LILRB1、LILRB2、LILRB3、L

40

50

I L R B 4、L I L R B 5、L I L R A 1、L I L R A 2、L I L R A 3、L I L R A 4、L I L R A 5、及びL I L R A 6、CCR 8、CD 7、CTL A 4、CX 3 C R 1、ENT P D 1、HAV C R 2、IL - 1 R 2、P D C D 1 L G 2、T I G I T、TN F R S F 4、TN F R S F 8、TN F R S F 9、G E M、NT 5 E、TN F R S F 1 8、M U C 1、P - カドヘリン、P l e x i n - A 1、TN F R S F 1 0 B、S T E A P 1、C D C P 1、PT K 7、A x 1、e r b B - 3、E D N R B、T y r p 1、CD 1 4、CD 1 6 3、C S F 3 R、S i g l e c - 9、I T G A M、V I S T A、B 7 - H 4 (V T C N 1)、CCR 1、L R R C 2 5、P T A F R、S I R P B 1、T L R 2、T L R 4、CD 3 0 L B、A T P 1 A 3、CCR 5、M U C 1 (またはM U C 1 - C)、P l e x i n - A 1、TN F R S F 1 0 B、S T E A P 1、C D C P 1、PT K 7、AX L、E D N R B 10、O L R 1、及びT Y R P 1が挙げられる。