

【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 0 7 K 16/46(2006.01)

10

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

20

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/09

30

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/30 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 P 21/08

【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 3 2 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 9 8 と少なくとも 9 0 % 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 3 3 1 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；

( f ) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 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；

( g ) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 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；

10

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

( i ) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 5 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む；

( j ) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 6 0 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 6 1 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む；

20

( k ) 前記重鎖可変ドメインが配列番号 6 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、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；

( l ) 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；

( m ) 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；

30

( n ) 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；

( o ) 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；

( p ) 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；あるいは

( q ) 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、請求項 7 に記載のポリペプチド。

40

#### 【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 s c F v 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、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

50

、GPNMB、FR - アルファ、PAPP - A、GPC3、CXCR4、ROR1、ROR2、HLA - E、PD - L1、VLA4、CD44、CD13、CD15、CD47、CD81、CD23、CD79a、CD79b、CD80、CRLF2、SLAMF7、CD138、CA125、Napi2b、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、TNFRSF8、TNFRSF9、GEM、NT5E、TNFRSF18、P - カドヘリン、プレキシン - A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、Ax1、erbB - 3、EDNRB、Tyrop1、CD14、CD163、CSF3R、Siglec - 9、ITGAM、VISTA、B7 - H4 (VTCN1)、CCR1、LRRC25、PTAFR、SIRPB1、TLR2、TLR4、CD300LB、ATP1A3、CCR5、プレキシン - A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、AXL、EDNRB、OLR1、及びTYRP1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scFvが第1の抗原結合部位を含む、ポリペプチドと；
- (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。

20

#### 【請求項11】

前記第1の抗原結合部位がNKGD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10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NKGDに結合する、請求項10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scFvまたはFabを含む、請求項10～12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IgG1抗体のヒンジ及びCH2ドメイン；
- (b) 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；ならびに／あるいは
- (c) 前記ヒトIgG1のFcドメインと少なくとも90%同一であり、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アミノ酸配列

40

を含む、請求項10～13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) 腫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) NKGDと結合する第3の抗原結合部位と；
- (d) CD16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CD16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、Fab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、ANO1、CAIX、CCR4、CD2、CD123、CD133、CD20、CD22、CD25、CD30、CD37、CD38、CD40、CD52、CD70、CLAUDIN-18.2、DLL3、GD2、IGF1R、HER2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、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、GPC3、CXCR4、ROR1、ROR2、HLA-E、PD-L1、VLA4、CD44、CD13、CD15、CD47、CD81、CD23、CD79a、CD79b、CD80、CRLF2、SLAMF7、CD138、CA125、Nap12b、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、TNFSF8、TNFRSF9、GEM、NT5E、TNFRSF18、P-カドヘリン、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、Ax1、erbB-3、EDNRB、Tyrop1、CD14、CD163、CSF3R、Siglec-9、ITGAM、VISTA、B7-H4(VTCN1)、CCR1、LRRC25、PTAFR、SIRPB1、TLR2、TLR4、CD300LB、ATP1A3、CCR5、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、AXL、EDNRB、OLR1、及びTYRP1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。

【請求項19】

前記第3の抗原結合部位が、

- (a) 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；
- (b) 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；
- (c) 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；
- (d) 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；
- (e) 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；
- (f) 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；
- (g) 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；
- (h) 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；
- (i) 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；
- (j) 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；
- (k) 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；

( l ) 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；  
 ( m ) 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；  
 ( n ) 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；  
 ( o ) 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；

( p ) 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；あるいは

( q ) 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、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

10

【請求項 2 0】

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、

( 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 % 同一であるアミノ酸配列；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

20

を含む、請求項 1 5 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 1】

請求項 1 0 ~ 2 0 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 2 2】

請求項 1 0 ~ 2 0 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。

30

【請求項 2 3】

療法における使用のための、請求項 1 0 ~ 2 0 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 2 1 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

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 1 0 ~ 2 0 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 2 5】

がんを治療することにおける使用のための、請求項 1 0 ~ 2 0 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 2 1 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。

40

【請求項 2 6】

前記がんが、急性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病、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、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び膵臓癌、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

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、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、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、Nap12b、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、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、Tyrop1、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)、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。

【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、急性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病、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、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び膵臓癌、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、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。

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

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。

( 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。

( 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 1 0 )

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 1 1 )

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。

( 項目 1 2 )

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。

( 項目 1 3 )

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

10

20

30

40

50



項に記載のポリペプチド。

(項目 1 4)

前記 s c F v が N K G 2 D に結合し、かつ前記 s c F v の前記重鎖可変ドメインが、配列番号 9 4、配列番号 1、配列番号 4 4、配列番号 5 2、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 7 0、配列番号 7 8、配列番号 8 6、配列番号 1 0 2、配列番号 3 2 2、配列番号 3 2 5、配列番号 3 2 8、配列番号 3 3 1、配列番号 3 3 4、及び配列番号 3 3 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である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 1 5)

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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

10

(項目 1 6)

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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 1 7)

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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

20

(項目 1 8)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 1 9)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 2 0)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

30

(項目 2 1)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 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、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 2 2)

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

40

(項目 2 3)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 5 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖可変ドメインが配列番号 5 6 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 4 に記載のポリペプチド。

(項目 2 4)

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

(項目 2 5)

前記重鎖可変ドメインが配列番号 6 2 と少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含み、

50

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、項目 14 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 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、項目 14 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 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、項目 14 に記載のポリペプチド。

(項目 28)

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、項目 14 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 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、項目 14 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 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、項目 13 に記載のポリペプチド。

(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 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、項目 13 に記載のポリペプチド。

(項目 32)

項目 13 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、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、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、TNFRSF8、TNFRSF9、GEM、NT5E、TNFRSF18、MUC1、P-カドヘリン、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、Ax1、erbB-3、EDNRB、Tyrop1、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)、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、AXL、EDNRB、OLR1、及びTYR

10

20

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 ) 腫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、プレキシン-A1、TNFRSF10B、STEAP1、CDCP1、PTK7、Ax1、erbB-3、EDNRB、Tyrop1、CD14、CD163、CSF3R、Siglec-9、ITGAM、VISTA、B7-H4(VTCN1)、CCR1、LRC25、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。

10

20

(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。

30

(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。

40

(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)

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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(項目64)

CD16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IgG1抗体のヒンジ及びCH2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。

10

20

30

40

50

( 項目 6 5 )

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％同一であるアミノ酸配列を含む、項目６４に記載のタンパク質。

( 項目 6 6 )

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、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６５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 ) ＮＫＧ２Ｄに結合する抗原結合部位と、

( b ) 抗原結合Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）フラグメントと、

( c ) ＣＤ１６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ＣＤ１６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Ｆａｂフラグメントであり、かつ前記抗原結合ＴＣＲフラグメントが一本鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）フラグメントである、項目６７に記載のタンパク質。

20

( 項目 6 9 )

前記ｓｃＴＣＲフラグメントが、Ａｌａ－Ｓｅｒ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６８に記載のタンパク質。

( 項目 7 0 )

前記抗原結合部位がｓｃＦｖであり、かつ前記抗原結合ＴＣＲフラグメントが細胞外ＴＣＲフラグメントである、項目６７に記載のタンパク質。

( 項目 7 1 )

前記ｓｃＦｖが、Ａｌａ－Ｓｅｒ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７０に記載のタンパク質。

( 項目 7 2 )

前記ヒンジがアミノ酸配列Ｔｈｒ－Ｌｙｓ－Ｇｌｙをさらに含む、項目６９または７１に記載のタンパク質。

30

( 項目 7 3 )

前記抗原結合部位がＦａｂフラグメントであり、かつ前記抗原結合ＴＣＲフラグメントが細胞外ＴＣＲフラグメントである、項目６７に記載のタンパク質。

( 項目 7 4 )

前記抗原結合ＴＣＲフラグメントと同じ抗原に結合する追加の抗原結合ＴＣＲフラグメントをさらに含む、項目６７に記載のタンパク質。

( 項目 7 5 )

前記抗原結合部位がｓｃＦｖであり、かつ前記抗原結合ＴＣＲフラグメント及び前記追加の抗原結合ＴＣＲフラグメントが細胞外ＴＣＲフラグメントである、項目７４に記載のタンパク質。

40

( 項目 7 6 )

前記抗原結合部位がｓｃＦｖであり、かつ前記抗原結合ＴＣＲフラグメント及び前記追加の抗原結合ＴＣＲフラグメントがｓｃＴＣＲフラグメントである、項目７４に記載のタンパク質。

( 項目 7 7 )

前記ｓｃＦｖ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７０～７２及び７５～７６のいずれか１項に記載のタンパク質。

( 項目 7 8 )

50

前記可塑性リンカーが ( G 4 S ) 4 を含む、項目 7 7 に記載のタンパク質。

( 項目 7 9 )

前記 s c F v 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 7 0 ~ 7 2 及び 7 5 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

( 項目 8 0 )

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 6 7 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

( 項目 8 1 )

前記ジスルフィド架橋が、K a b a t 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 4 4 の C y s と前記軽鎖可変ドメインの位置 1 0 0 の C y s との間に形成される、項目 8 0 に記載のタンパク質。

( 項目 8 2 )

前記抗原結合部位がヒトの N K G 2 D に結合する、項目 6 7 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

( 項目 8 3 )

前記抗原結合部位が、配列番号 9 4、配列番号 1、配列番号 4 4、配列番号 5 2、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 7 0、配列番号 7 8、配列番号 8 6、配列番号 1 0 2、配列番号 3 2 2、配列番号 3 2 5、配列番号 3 2 8、配列番号 3 3 1、配列番号 3 3 4、及び配列番号 3 3 7 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変ドメインを含む、項目 6 7 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

( 項目 8 4 )

前記抗原結合部位が、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、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 8 5 )

前記抗原結合部位が、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、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 8 6 )

前記抗原結合部位が、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、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 8 7 )

前記抗原結合部位が、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含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 8 8 )

前記抗原結合部位が、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含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 8 9 )

前記抗原結合部位が、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含む、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 9 0 )

前記抗原結合部位が、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、項目 8 3 に記載のタンパク質。

( 項目 9 1 )

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。

( 項目 1 0 8 )

30

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 4 4 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 4 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。

( 項目 1 1 2 )

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 7 のアミノ酸配列を有する P R A M E 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 9 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 9 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 1 3 )

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 7 のアミノ酸配列を有する P R A M E 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 0 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 4 0 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。

( 項目 1 1 4 )

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 7 のアミノ酸配列を有する P R A M E 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 0 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 4 0 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 1 5 )

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 8 のアミノ酸配列を有する N Y - E S O - 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 1 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 4 1 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。

( 項目 1 1 6 )

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 8 のアミノ酸配列を有する N Y - E S O - 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 1 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 1 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。

( 項目 1 1 7 )

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 8 のアミノ酸配列を有する N Y - E S O - 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 2 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 4 2 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。

( 項目 1 1 8 )

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 5 のアミノ酸配列を有する S S X 2 ペプチドに結合する、項目 1 0 1 に記載のタンパク質。

( 項目 1 1 9 )

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 抗体のヒンジ及び C H 2 ドメインを含む、項目 6 7 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

( 項目 1 2 0 )

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 % 同一のアミノ酸配列を含む、項目 1 1 9 に記載のタンパク質。

10

20

30

40

50

( 項目 1 2 1 )

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 1 2 0 に記載のタンパク質。

( 項目 1 2 2 )

項目 3 3 ~ 1 2 1 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。

( 項目 1 2 3 )

項目 3 3 ~ 1 2 1 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 1 2 4 )

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 3 3 ~ 1 2 1 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 1 2 5 )

項目 3 3 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質または項目 1 2 2 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。

( 項目 1 2 6 )

前記がんが、急性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病、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、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎細胞癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、及び膵臓癌、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 1 2 5 に記載の方法。

**【 手続補正 4 】**

**【 補正対象書類名 】 明細書**

**【 補正対象項目名 】 0 1 0 4**

**【 補正方法 】 変更**

**【 補正の内容 】**

**【 0 1 0 4 】**

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、ガングリオシド、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 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、N e c t i n 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

10

20

30

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、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、P l e x i n - 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 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 )、P l e x i n - 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 が挙げられる。

10

20

30

40

50