

【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5年7月4日(2023.7.4)

【国際公開番号】WO2020/264208

【公表番号】特表2022-538222(P2022-538222A)

【公表日】令和4年9月1日(2022.9.1)

【年通号数】公開公報(特許)2022-161

【出願番号】特願2021-576274(P2021-576274)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

C 1 2 P 21/08

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月26日(2023.6.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0300

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0300】

実施例19：抗原結合断片の等電点(pI)の決定

40

各CD3およびEGFRバリエーション抗原結合断片の等電点を決定するために、各々を、Biologics suite of Maestro(Schrodinger、Germany)でタンパク質滴定曲線パネルを使用して分析した。タンパク質の滴定曲線を、滴定可能な基(個々のイオン化可能な残基および末端)のpKa値から、pH値の間隔で各かかる基の分数電荷を合計することによって計算する。pKa値を、PropKA(Sondergaard, C. et al. Toxicol Lett. 205(2): 116(2011)、Olsson, M. et al. Proteins 79: 333(2011))を用いて生成する。滴定曲線をプロットし、各曲線の等電点(pI)を決定し、結果を以下の表に提示する。

50

【表 2 1】

表 2 1 : CD 3 バリエーションの等電点

抗体	バリエーション	等電点(pI)
CD3	3.9	6.8
CD3	CD3.30	6.8
CD3	CD3.31	6.2
CD3	CD3.32	6.2
CD3	CD3.33	6.2

10

【表 2 2】

表 2 2 : E G F R バリエーションの等電点

抗体	バリエーション	等電点(pI)
EGFR	EGFR.2	5.0
EGFR	EGFR.13	5.0
EGFR	EGFR.18	5.1
EGFR	EGFR.23	5.1
EGFR	EGFR.14	5.0
EGFR	EGFR.19	5.1
EGFR	EGFR.24	5.1
EGFR	EGFR.15	5.3
EGFR	EGFR.20	5.5
EGFR	EGFR.25	5.5
EGFR	EGFR.16	5.3
EGFR	EGFR.21	5.5
EGFR	EGFR.26	5.5
EGFR	EGFR.17	5.3
EGFR	EGFR.22	5.5
EGFR	EGFR.27	5.5

20

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

30

〔1〕抗体結合断片(A F 1)を含むポリペプチドであって、前記 A F 1 が、軽鎖相補性決定領域(C D R - L)、重鎖相補性決定領域(C D R - H)、軽鎖フレームワーク領域(F R - L)、および重鎖フレームワーク領域(F R - H)を含み、前記 A F 1 が、

a. 上皮成長因子受容体(E G F R)に特異的に結合し、

b. F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、および F R - H 4 を含み、F R - H 1 が、配列番号 1 4 ~ 1 6 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有し、F R - H 2 が、配列番号 1 8 または配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有し、F R - H 3 が、配列番号 2 0 または配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有し、F R - H 4 が、配列番号 2 2 ~ 2 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する、ポリペプチド。

〔2〕前記 A F 1 が、C D R - H 3 をさらに含み、前記 C D R H 3 が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する、前記〔1〕に記載のポリペプチド。

40

〔3〕前記 A F 1 が、それぞれ、配列番号 4、5、および 6 のアミノ酸配列を有する、C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3 をさらに含む、前記〔1〕または〔2〕に記載のポリペプチド。

〔4〕前記 A F 1 が、配列番号 5 2 に示される配列からなる抗原結合断片の等電点(p I)に対してより高い等電点(p I)を有する、前記〔1〕~〔3〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔5〕前記 A F 1 が、前記ポリペプチド内に組み込まれて、抗 E G F R 二重特異性抗体を形成し、前記ポリペプチドが、対照二重特異性抗体に対してより高い p I を呈し、前記ポリペプチドが、前記 A F 1 と、表面抗原分類(cluster of differen

50

t i a t i o n) 3 T細胞受容体 (C D 3) に結合する参照抗原結合断片とを含み、前記対照二重特異性抗原結合断片が、前記 A F 1 が配列番号 5 2 で置き換えられることを除いて、前記ポリペプチドと同一である、前記〔 1 〕 ~〔 4 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 6 〕前記 A F 1 が、配列番号 5 2 に示される配列からなる前記抗原結合断片の p I よりも少なくとも 0 . 1、0 . 2、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 6、0 . 7、0 . 8、0 . 9、または 1 . 0 p H 単位高い前記 p I を呈する、前記〔 4 〕または〔 5 〕に記載のポリペプチド。

〔 7 〕前記 A F 1 が、 F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、および F R - L 4 をさらに含み、

a . F R - L 1 が、配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、もしくは少なくとも 9 5 % の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

b . F R - L 2 が、配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、もしくは少なくとも 9 5 % の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

c . F R - L 3 が、配列番号 9 ~ 1 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、もしくは少なくとも 9 5 % の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

d . F R - L 4 が、配列番号 1 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、もしくは少なくとも 9 5 % の配列同一性を呈するか、またはそれと同一である、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 8 〕前記 A F 1 C D R - L が、それぞれ、配列番号 1、2、および 3 のアミノ酸配列を含む、C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3 を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 9 〕前記 F R - L が、

a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、

b . 配列番号 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、

c . 配列番号 9 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、

d . 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する F R - L 4 を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 1 0 〕前記 F R - L が、

a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、

b . 配列番号 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、

c . 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、

d . 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する F R - L 4 を含む、前記〔 1 〕 ~〔 8 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 1 1 〕前記 F R - L が、

a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、

b . 配列番号 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、

c . 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、および

d . 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する F R - L 4 を含む、前記〔 1 〕 ~〔 8 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 1 2 〕前記 F R - H が、

a . 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、

b . 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、

c . 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、

d . 配列番号 2 2 または 2 3 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記〔 1 〕 ~〔 1 1 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 1 3 〕前記 F R - H が、

a . 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、

b . 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、

c . 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、

10

20

30

40

50

d. 配列番号 24 のアミノ酸配列を有する FR - H4 を含む、前記〔1〕～〔11〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔14〕前記 FR - H が、

a. 配列番号 16 のアミノ酸配列を有する FR - H1、

b. 配列番号 19 のアミノ酸配列を有する FR - H2、

c. 配列番号 20 のアミノ酸配列を有する FR - H3、

d. 配列番号 22 または 23 のアミノ酸配列を有する FR - H4 を含む、前記〔1〕～〔11〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔15〕前記 AF1 が、配列番号 28～32 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変重 (VH) アミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

10

〔16〕前記 AF1 が、配列番号 25～27 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変軽 (VL) アミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔17〕前記 AF1 が、配列番号 37～51 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 95%、96%、97%、98%、99% の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔18〕前記 AF1 が、ヒトまたはカニクイザル (cyno) EGF R に特異的に結合する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

〔19〕前記 AF1 が、ヒトおよびカニクイザル (cyno) EGF R に特異的に結合する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔20〕前記 AF1 が、約 5.4～約 5.6、または約 5.5～約 5.7、または約 5.6～約 5.8、または約 5.7～約 5.9、または約 5.8～約 6.0、または約 5.9～約 6.1、または約 6.0～約 6.2、または約 6.1～約 6.3、または約 6.2～約 6.4、または約 6.3～約 6.5、または約 6.4～約 6.6 の pI を呈する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔21〕前記 AF1 が、約 5.4、または約 5.5、または約 5.6、または約 5.7、または約 5.8、または約 5.9、または約 6.0、または約 6.1、または約 6.2、または約 6.3、または約 6.4、または約 6.5、または約 6.6 の pI を呈する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

〔22〕前記 AF1 が、5.4～6.6 (境界値も含む) である pI を呈する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔23〕前記 AF1 が、EGFR またはそのエピトープを含むインビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約 0.1 nM～約 100 nM の K_d で EGF R に特異的に結合する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔24〕前記 AF1 が、配列番号 52 のアミノ酸配列に対して、フレームワーク領域の疎水性アミノ酸の少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有し、前記疎水性アミノ酸が、イソロイシン、ロイシン、またはメチオニンから選択され、置換アミノ酸が、アルギニン、トレオニン、またはグルタミンから選択される、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

〔25〕前記 AF1 が、配列番号 52 のアミノ酸配列に対して、1 つ以上のフレームワーク領域の疎水性アミノ酸の少なくとも 2 つのアミノ酸置換を有し、前記疎水性アミノ酸が、イソロイシン、ロイシン、またはメチオニンから選択され、前記置換アミノ酸が、アルギニン、トレオニン、またはグルタミンから選択される、前記〔24〕に記載のポリペプチド。

〔26〕第 1 の放出セグメントペプチド (RS1) をさらに含み、前記 RS1 が、哺乳類プロテアーゼによる切断のための基質である、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

50

〔27〕前記RS1が、レグマイン、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-11、MMP-14、uPA、およびマトリプターゼからなる群から選択されるプロテアーゼのための基質である、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔28〕前記RS1が、配列番号53～671のうちのいずれか1つから選択される配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔29〕前記RS1が、RSR-2089、RSR-2295、RSR-2298、RSR-2488、RSR-2599、RSR-2485、RSR-2486、RSR-2728、RSN-2089、RSN-2295、RSN-2298、RSN-2488、RSN-2599、RSN-2485、RSN-2486、RSN-2728、RSC-2089、RSC-2295、RSC-2298、RSC-2488、RSC-2599、RSC-2485、RSC-2486、およびRSC-2728の配列から選択されるアミノ酸配列を含み、これらの各々が表5に記載されている、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔30〕第1の伸長した組換えポリペプチド(XTEN1)をさらに含み、前記XTEN1が、

a. それが少なくとも約36個のアミノ酸を有し、
b. 前記XTEN1配列のアミノ酸残基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%が、グリシン(G)、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、グルタメート(E)、およびプロリン(P)から選択され、かつ

c. それが、G、A、S、T、E、およびPから選択される少なくとも4～6個の異なるアミノ酸を有することを特徴とする、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔31〕前記XTEN1が、配列番号672～675のアミノ酸配列のうちの少なくとも3つを含むアミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔32〕前記XTEN1が、配列番号676～734のうちのいずれか1つから選択される配列と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔33〕前記XTEN1が、AE144__1A、AE144__2A、AE144__2B、AE144__3A、AE144__3B、AE144__4A、AE144__4B、AE144__5A、AE144__6B、AE144__7A、AE284、AE288__1、AE288__2、AE288__3、AE292、AE293、AE300、AE576、AE584、AE864、AE864__2、AE865、AE866、AE867、およびAE868の配列から選択される配列と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、これらの各々が表7に記載されている、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔34〕前記AF1が、キメラまたはヒト化抗原結合断片である、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔35〕前記AF1が、Fv、Fab、Fab、Fab-SH、直鎖状抗体、および一本鎖可変断片(scFv)からなる群から選択される、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔36〕融合タンパク質として発現され、前記融合タンパク質が、非切断状態で、N末端からC末端に、AF1-RS1-XTEN1またはXTEN1-RS1-AF1の構造配置を有する、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔37〕表面抗原分類3 T細胞受容体(CD3)に特異的に結合する第2の抗原結合断片(AF2)をさらに含み、先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔38〕前記AF2が、CD3イプシロン、CD3デルタ、CD3ガンマ、CD3ゼータ

10

20

30

40

50

、 C D 3 アルファ、 および C D 3 ベータタイプシロンのうちのいずれか 1 つから選択される C D 3 複合体サブユニットに結合する、 前記〔 3 7 〕に記載のポリペプチド。

〔 3 9 〕前記 A F 2 が、 ヒトまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、 前記〔 3 7 〕または〔 3 8 〕に記載のポリペプチド。

〔 4 0 〕前記 A F 2 が、 ヒトおよびカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、 前記〔 3 7 〕または〔 3 8 〕に記載のポリペプチド。

〔 4 1 〕前記 A F 2 が、 軽鎖相補性決定領域 (C D R - L) および重鎖相補性決定領域 (C D R - H) を含み、 前記 A F 2 が、 それぞれ、 配列番号 7 4 2、 7 4 3、 および 7 4 4 のアミノ酸配列を有する、 C D R - H 1、 C D R - H 2、 および C D R - H 3 を含む、 前記〔 3 7 〕 ~〔 4 0 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 4 2 〕前記 C D R - L が、

a . 配列番号 7 3 5 または 7 3 6 のアミノ酸配列を有する C D R - L 1、
b . 配列番号 7 3 8 または 7 3 9 のアミノ酸配列を有する C D R - L 2、 および
c . 配列番号 7 4 0 のアミノ酸配列を有する C D R - L 3 を含む、 前記〔 4 1 〕に記載のポリペプチド。

〔 4 3 〕前記 A F 2 が、 軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、 A F 2 が、

a . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
b . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
c . 配列番号 7 4 8 ~ 7 5 1 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する F R - L 3、
d . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
e . 配列番号 7 5 5 または配列番号 7 5 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
f . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
g . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、 および
h . 配列番号 7 6 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、 前記〔 4 1 〕または〔 4 2 〕に記載のポリペプチド。

〔 4 4 〕前記 A F 2 が、 軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、 前記抗原結合断片が、

a . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
b . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
c . 配列番号 7 4 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、
d . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
e . 配列番号 7 5 5 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
f . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
g . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、 および
h . 配列番号 7 6 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、 前記〔 4 1 〕 ~〔 4 3 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 4 5 〕前記 A F 2 が、 軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、 前記抗原結合断片が、

a . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
b . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
c . 配列番号 7 4 9 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、
d . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
e . 配列番号 7 5 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
f . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
g . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、 および
h . 配列番号 7 6 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、 前記〔 4 1 〕 ~〔 4 3 〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔 4 6 〕前記 A F 2 が、 軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、 前記抗原結合断片が、

10

20

30

40

50

a. 配列番号746のアミノ酸配列を有するFR-L1、
 b. 配列番号747のアミノ酸配列を有するFR-L2、
 c. 配列番号750のアミノ酸配列を有するFR-L3、
 d. 配列番号754のアミノ酸配列を有するFR-L4、
 e. 配列番号756のアミノ酸配列を有するFR-H1、
 f. 配列番号759のアミノ酸配列を有するFR-H2、
 g. 配列番号760のアミノ酸配列を有するFR-H3、および
 h. 配列番号764のアミノ酸配列を有するFR-H4を含む、前記〔41〕～〔43〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔47〕前記AF2が、軽鎖フレームワーク領域(FR-L)および重鎖フレームワーク領域(FR-H)をさらに含み、前記抗原結合断片が、

a. 配列番号746のアミノ酸配列を有するFR-L1、
 b. 配列番号747のアミノ酸配列を有するFR-L2、
 c. 配列番号751のアミノ酸配列を有するFR-L3、
 d. 配列番号754のアミノ酸配列を有するFR-L4、
 e. 配列番号756のアミノ酸配列を有するFR-H1、
 f. 配列番号759のアミノ酸配列を有するFR-H2、
 g. 配列番号760のアミノ酸配列を有するFR-H3、および
 h. 配列番号764のアミノ酸配列を有するFR-H4を含む、前記〔41〕～〔43〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔48〕前記AF2が、配列番号766または配列番号769のアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変重(VH)アミノ酸配列を含む、前記〔37〕～〔47〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔49〕前記AF2が、配列番号765、767、768、770、または771のうちのいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変軽(VL)アミノ酸配列を含む、前記〔37〕～〔48〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔50〕前記AF2が、配列番号776～780のうちのいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、前記〔37〕～〔49〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔51〕前記AF2の T_m が、インビトロアッセイでの融解温度の増加によって決定された場合、配列番号781の配列からなる抗原結合断片の前記 T_m よりも少なくとも2 高い、または少なくとも3 高い、または少なくとも4 高い、または少なくとも5 高い、または少なくとも6 高い、または少なくとも7 高い、または少なくとも8 高い、または少なくとも9 高い、または少なくとも10 高い、前記〔37〕～〔50〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔52〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約10 nM～約400 nMの解離定数(K_d)定数でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔37〕～〔51〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔53〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約10 nM～約400 nM、または約50 nM～約350 nM、または約100 nM～300 nMの解離定数(K_d)定数でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔37〕～〔52〕のいずれか一項に記載のポリペプチド。

〔54〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約3 nM、または約10 nM、または約50 nM、または約100 nM、または約150 nM、または約200 nM、または約250 nM、または約300 nM、または約400 nMよりも弱い解離定数(K_d)でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔37〕～〔

10

20

30

40

50

52]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[55]前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイでそれぞれの解離定数(K_d)によって決定された場合、配列番号781のアミノ酸配列からなる抗体結合断片よりも少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または少なくとも10倍弱い結合親和性でヒトまたはcyano CD3に特異的に結合する、前記[37]~[54]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[56]前記AF2が、可動性ペプチドリンカーによって前記AF1に融合されている、前記[37]~[55]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[57]前記可動性リンカーが、グリシン、セリン、およびプロリンからなる群から選択される2つまたは3つのタイプのアミノ酸を含む、前記[56]に記載のポリペプチド。

[58](1)前記AF2断片が、Fv、Fab、Fab、Fab-SH、直鎖状抗体、単ドメイン抗体、および一本鎖可変断片(scFv)からなる群から選択されるか、または(2)前記AF1およびAF2が、(Fab')₂または一本鎖ダイアボディとして構成されている、前記[37]~[57]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[59]前記AF2が、6.6以下である等電点(pI)を呈する、前記[37]~[58]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[60]前記AF2が、5.5~6.6(境界値も含む)であるpIを呈する、前記[37]~[59]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[61]前記AF2が、約5.5~6.6、または約5.6~約6.4、または約5.8~約6.2、または約6.0~約6.2であるpIを呈する、前記[37]~[60]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[62]前記AF2が、配列番号781に示される配列からなる参照抗原結合断片のpIよりも少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または1.0pH単位低い前記pIを呈する、前記[37]~[61]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[63]前記AF2が、前記AF1の前記pIの少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、または約1.5pH単位以内である、前記[37]~[62]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[64]前記AF2が、前記AF1の前記pIの少なくとも約0.1~約1.5、または少なくとも約0.3~約1.2、または少なくとも約0.5~約1.0、または少なくとも約0.7~約0.9pH単位以内であるpIを呈する、前記[37]~[63]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[65]第2の放出セグメント(RS2)をさらに含み、前記RS2が、哺乳類プロテアーゼによる切断のための基質である、前記[37]~[64]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[66]前記RS2が、レグマイン、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-11、MMP-14、uPA、およびマトリプターゼから選択されるプロテアーゼのための基質である、前記[65]に記載のポリペプチド。

[67]前記RS2が、配列番号53~671から選択される配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記[65]または[66]に記載のポリペプチド。

[68]RS1およびRS2の前記配列が同一である、前記[65]~[67]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[69]RS1およびRS2の前記配列が同一ではない、前記[65]~[67]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[70]前記RS1およびRS2が各々、各放出セグメント配列内の1、2、または3つの切断部位における複数のプロテアーゼによる切断のための基質である、前記[65]~[69]のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[71]第2の伸長した組換えポリペプチド(XTEN2)をさらに含み、前記XTEN

10

20

30

40

50

2 が、

a. それが少なくとも約 36 個のアミノ酸を有し、

b. 前記 X T E N 1 配列のアミノ酸残基の少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% が、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、およびプロリン (P) から選択され、かつ

c. それが、G、A、S、T、E、および P から選択される少なくとも 4 ~ 6 個の異なるアミノ酸を有することを特徴とする、前記 [65] ~ [70] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[72] 前記 X T E N 2 が、配列番号 672 ~ 675 のアミノ酸配列のうちの少なくとも 3 つを含むアミノ酸配列を含む、前記 [71] に記載のポリペプチド。

[73] 前記 X T E N 2 が、配列番号 676 ~ 734 から選択される配列と少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記 [71] または [72] に記載のポリペプチド。

[74] 前記 X T E N 2 が、A E 1 4 4 _ 1 A、A E 1 4 4 _ 2 A、A E 1 4 4 _ 2 B、A E 1 4 4 _ 3 A、A E 1 4 4 _ 3 B、A E 1 4 4 _ 4 A、A E 1 4 4 _ 4 B、A E 1 4 4 _ 5 A、A E 1 4 4 _ 6 B、A E 1 4 4 _ 7 A、A E 2 8 4、A E 2 8 8 _ 1、A E 2 8 8 _ 2、A E 2 8 8 _ 3、A E 2 9 2、A E 2 9 3、A E 3 0 0、A E 5 7 6、A E 5 8 4、A E 8 6 4、A E 8 6 4 _ 2、A E 8 6 5、A E 8 6 6、A E 8 6 7、および A E 8 6 8 の配列から選択される配列と少なくとも約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、これらの各々が表 7 に記載されている、前記 [71] ~ [73] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[75] 前記ポリペプチドが、N 末端から C 末端に、以下：X T E N 1 - R S 1 - A F 1 - A F 2 - R S 2 - X T E N 2、X T E N 1 - R S 1 - A F 2 - A F 1 - R S 2 - X T E N 2、X T E N 2 - R S 2 - A F 2 - A F 1 - R S 1 - X T E N 1、X T E N 2 - R S 2 - A F 1 - A F 2 - R S 1 - X T E N 1、X T E N 2 - R S 2 - ダイアボディ - R S 1 - X T E N 1、または X T E N 1 - R S 1 - ダイアボディ - R S 2 - X T E N 2 の構造配置を有し、前記ダイアボディが、前記 A F 1 および A F 2 の V L および V H を含み、前記 A F 2 が、C D 3 に特異的に結合し、前記 A F 1 が、E G F R に特異的に結合し、X T E N 1 および X T E N 2 が、同じもしくは異なるアミノ酸長または配列のものである、前記 [71] ~ [74] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[76] 前記 A F 1 の E G F R に対する結合親和性が、インビトロ抗原結合アッセイで測定された場合、前記 A F 2 の C D 3 に対する結合親和性よりも少なくとも 10 倍高い、または少なくとも 100 倍高い、または少なくとも 1000 倍高い、前記 [71] ~ [75] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[77] 先行態様のいずれか一項に記載のポリペプチドと、1 つ以上の薬学的に好適な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

[78] 前記医薬組成物が、皮内、皮下、静脈内、動脈内、腹内、腹腔内、髄腔内、または筋肉内投与用に製剤化される、前記 [77] に記載の医薬組成物。

[79] 前記医薬組成物が、液体形態である、前記 [78] に記載の医薬組成物。

[80] 前記医薬組成物が、単回注射用のプレフィルドシリンジ中にある、前記 [77] ~ [79] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[81] 前記医薬組成物が、投与前に再構成される凍結乾燥粉末として製剤化される、前記 [77] に記載の医薬組成物。

[82] 対象における疾患の治療のための薬剤の調製における、前記 [1] ~ [76] のいずれか一項に記載のポリペプチドの使用。

[83] 前記疾患が、退形成性および甲状腺髄様がん、虫垂がん、アレノブラストーマ、胆道がん、膀胱がん、乳がん、胆管がん (c a n c e r s o f t h e b i l e d

10

20

30

40

50

uct)、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、胆管がん(cholangiocarcinoma)、大腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、子宮内膜がん、悪性腹水を伴う上皮性腹腔内悪性腫瘍、食道がん、ユーイング肉腫、卵管がん、濾胞がん、胆嚢がん、胃がん(gastric cancer)、消化管間質腫瘍(GIST)、GE結合がん、尿生殖器がん、神経膠腫、神経膠芽腫、頭頸部がん、肝芽腫、肝細胞がん、HR+およびHER2+乳がん、ヒュルトレ細胞がん、炎症性乳がん、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、髄芽腫、黒色腫、メルケル細胞がん、神経芽腫、神経芽腫、神経内分泌がん、非小細胞肺がん、骨肉腫(骨がん)、卵巣がん、悪性腹水を伴う卵巣がん、膵臓がん、膵神経内分泌腫瘍、乳頭がん、副甲状腺がん、腹膜播種、腹膜中皮腫、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、胃がん(stomach cancer)、精巣がん、甲状腺がん、トリプルネガティブ乳がん、尿路上皮がん、子宮がん、子宮漿液性がん、膣がん、外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍からなるがんの群から選択される、前記〔82〕に記載の使用。

10

〔84〕対象における疾患を治療する方法であって、前記〔77〕～〔81〕のいずれか一項に記載の医薬組成物の1回以上の治療有効用量を、それを必要とする前記対象に投与することを含む、方法。

〔85〕前記疾患が、退形成性および甲状腺髄様がん、虫垂がん、アレノブラストーマ、胆道がん、膀胱がん、乳がん、胆管がん(cancers of the bile duct)、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、胆管がん(cholangiocarcinoma)、大腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、子宮内膜がん、悪性腹水を伴う上皮性腹腔内悪性腫瘍、食道がん、ユーイング肉腫、卵管がん、濾胞がん、胆嚢がん、胃がん(gastric cancer)、消化管間質腫瘍(GIST)、GE結合がん、尿生殖器がん、神経膠腫、神経膠芽腫、頭頸部がん、肝芽腫、肝細胞がん、HR+およびHER2+乳がん、ヒュルトレ細胞がん、炎症性乳がん、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、髄芽腫、黒色腫、メルケル細胞がん、神経芽腫、神経芽腫、神経内分泌がん、非小細胞肺がん、骨肉腫(骨がん)、卵巣がん、悪性腹水を伴う卵巣がん、膵臓がん、膵神経内分泌腫瘍、乳頭がん、副甲状腺がん、腹膜播種、腹膜中皮腫、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、胃がん(stomach cancer)、精巣がん、甲状腺がん、トリプルネガティブ乳がん、尿路上皮がん、子宮がん、子宮漿液性がん、膣がん、外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍からなるがんの群から選択される、前記〔84〕に記載の方法。

20

30

〔86〕前記医薬組成物が、週2回、週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、または月1回投与される1回以上の治療有効用量として前記対象に投与される、前記〔84〕または〔85〕に記載の方法。

〔87〕前記医薬組成物が、少なくとも2週間、または少なくとも1ヶ月、または少なくとも2ヶ月、または少なくとも3ヶ月、または少なくとも4ヶ月、または少なくとも5ヶ月、または少なくとも6ヶ月の期間にわたって1回以上の治療有効用量として前記対象に投与される、前記〔84〕～〔86〕のいずれか一項に記載の方法。

40

〔88〕前記用量が、皮内、皮下、静脈内、動脈内、腹内、腹腔内、髄腔内、または筋肉内投与される、前記〔84〕～〔87〕のいずれか一項に記載の方法。

〔89〕前記対象が、マウス、ラット、サル、およびヒトからなる群から選択される、前記〔84〕～〔88〕のいずれか一項に記載の方法。

〔90〕単離された核酸であって、(a)前記〔1〕～〔76〕のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または(b)(a)の前記ポリヌクレオチドの相補体を含む、単離された核酸。

〔91〕前記〔90〕に記載のポリヌクレオチド配列と、前記ポリヌクレオチド配列に作動可能に連結された組換え調節配列と、を含む、発現ベクター。

〔92〕前記〔91〕に記載の発現ベクターを含む、単離された宿主細胞。

50

〔 9 3 〕前記宿主細胞が、原核生物である、前記〔 9 2 〕に記載の宿主細胞。

〔 9 4 〕前記宿主細胞が、E. coliである、前記〔 9 2 〕または〔 9 3 〕に記載の宿主細胞。

〔 9 5 〕二重特異性抗原結合ユニットであって、

a. 第1の抗原結合断片(A F 1)であって、前記A F 1がE G F Rに特異的に結合する、第1の抗原結合断片と、

b. 第2の抗原結合断片(A F 2)であって、前記A F 2が、表面抗原分類3 T細胞受容体(C D 3)に特異的に結合する、第2の抗原結合断片と、を含み、

前記第2の抗原結合断片の等電点(p I)と前記第1の抗原結合断片のp Iとの間の差が、インビトロアッセイにより決定される場合、0 ~ 約0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、または1.5 pH単位である、二重特異性抗原結合ユニット。

〔 9 6 〕前記A F 1が、軽鎖相補性決定領域(C D R - L)、重鎖相補性決定領域(C D R - H)、軽鎖フレームワーク領域(F R - L)、および重鎖フレームワーク領域(F R - H)を含み、前記A F 1が、F R - H 1、F R - H 2、F R - H 3、およびF R - H 4を含み、F R - H 1が、配列番号14 ~ 16のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有し、F R - H 2が、配列番号18または配列番号19のアミノ酸配列を有し、F R - H 3が、配列番号20または配列番号21のアミノ酸配列を有し、F R - H 4が、配列番号22 ~ 24のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する、前記〔 9 5 〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 9 7 〕前記A F 1が、C D R - H 3をさらに含み、前記C D R H 3が、配列番号6のアミノ酸配列を有する、前記〔 9 6 〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 9 8 〕前記A F 1が、それぞれ、配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する、C D R - H 1、C D R - H 2、およびC D R - H 3をさらに含む、前記〔 9 6 〕または〔 9 7 〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 9 9 〕前記A F 1が、F R - L 1、F R - L 2、F R - L 3、およびF R - L 4をさらに含み、

a. F R - L 1が、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

b. F R - L 2が、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

c. F R - L 3が、配列番号9 ~ 11のアミノ酸配列と少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の配列同一性を呈するか、またはそれと同一であり、

d. F R - L 4が、配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の配列同一性を呈するか、またはそれと同一である、前記〔 9 5 〕 ~ 〔 9 8 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 0 〕前記A F 1 C D R - Lが、それぞれ、配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を含む、C D R - L 1、C D R - L 2、およびC D R - L 3を含む、前記〔 9 5 〕 ~ 〔 9 9 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 1 〕前記F R - Lが、

a. 配列番号7のアミノ酸配列を有するF R - L 1、

b. 配列番号8のアミノ酸配列を有するF R - L 2、

c. 配列番号9のアミノ酸配列を有するF R - L 3、

d. 配列番号13のアミノ酸配列を有するF R - L 4を含む、前記〔 9 5 〕 ~ 〔 1 0 0 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 2 〕前記F R - Lが、

a. 配列番号7のアミノ酸配列を有するF R - L 1、

b. 配列番号8のアミノ酸配列を有するF R - L 2、

c. 配列番号10のアミノ酸配列を有するF R - L 3、

d. 配列番号13のアミノ酸配列を有するF R - L 4を含む、前記〔 9 5 〕 ~ 〔 1 0 0 〕

10

20

30

40

50

〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 3 〕前記 F R - L が、

- a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
- b . 配列番号 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
- c . 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、および
- d . 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する F R - L 4 を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 0 〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 4 〕前記 F R - H が、

- a . 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
- b . 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
- c . 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、
- d . 配列番号 2 2 または 2 3 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 0 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 5 〕前記 F R - H が、

- a . 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
- b . 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
- c . 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、
- d . 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 0 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 6 〕前記 F R - H が、

- a . 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
- b . 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
- c . 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、
- d . 配列番号 2 2 または 2 3 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 0 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 7 〕前記 A F 1 が、配列番号 2 8 ～ 3 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変重 (V H) アミノ酸配列を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 6 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 8 〕前記 A F 1 が、配列番号 2 5 ～ 2 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変軽 (V L) アミノ酸配列を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 7 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 0 9 〕前記 A F 1 が、配列番号 3 7 ～ 5 1 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 8 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 0 〕前記 A F 1 が、ヒトまたはカニクイザル (c y n o) E G F R に特異的に結合する、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 9 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 1 〕前記 A F 1 が、ヒトおよびカニクイザル (c y n o) E G F R に特異的に結合する、前記〔 9 5 〕～〔 1 0 9 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 2 〕前記 A F 2 が、C D 3 イプシロン、C D 3 デルタ、C D 3 ガンマ、C D 3 ゼータ、C D 3 アルファ、および C D 3 ベータイプシロンのうちのいずれか 1 つから選択される C D 3 複合体サブユニットに結合する、前記〔 9 5 〕～〔 1 1 1 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 3 〕前記 A F 2 が、ヒトまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、前記〔 9 5 〕～〔 1 1 2 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 4 〕前記 A F 2 が、ヒトおよびカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、前記〔 9 5 〕～〔 1 1 2 〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔 1 1 5 〕前記 A F 2 が、軽鎖相補性決定領域 (C D R - L) および重鎖相補性決定領域

10

20

30

40

50

(C D R - H) を含み、前記抗原結合ユニットが、それぞれ、配列番号 7 4 2、7 4 3、および 7 4 4 のアミノ酸配列を有する、C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3 を含む、前記 [9 5] ~ [1 1 4] のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

[1 1 6] A F 2 の前記 C D R - L が、

a . 配列番号 7 3 5 または 7 3 6 のアミノ酸配列を有する C D R - L 1、
b . 配列番号 7 3 8 または 7 3 9 のアミノ酸配列を有する C D R - L 2、および
c . 配列番号 7 4 0 のアミノ酸配列を有する C D R - L 3 を含む、前記 [1 1 5] に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

[1 1 7] 前記 A F 2 が、軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、A F 2 が、

a . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
b . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
c . 配列番号 7 4 8 ~ 7 5 1 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する F R - L 3、
d . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
e . 配列番号 7 5 5 または配列番号 7 5 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
f . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
g . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、および
h . 配列番号 7 6 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、
前記 [1 1 5] または [1 1 6] に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

[1 1 8] 前記 A F 2 が、軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、前記抗原結合ユニットが、

i . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
j . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
k . 配列番号 7 4 8 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、
l . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
m . 配列番号 7 5 5 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
n . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
o . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、および
p . 配列番号 7 6 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記 [1 1 5] ~ [1 1 7] のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

[1 1 9] 前記 A F 2 が、軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、前記抗原結合ユニットが、

i . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
j . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
k . 配列番号 7 4 9 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、
l . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
m . 配列番号 7 5 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
n . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、
o . 配列番号 7 6 0 のアミノ酸配列を有する F R - H 3、および
p . 配列番号 7 6 4 のアミノ酸配列を有する F R - H 4 を含む、前記 [1 1 5] ~ [1 1 7] のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

[1 2 0] 前記 A F 2 が、軽鎖フレームワーク領域 (F R - L) および重鎖フレームワーク領域 (F R - H) をさらに含み、前記抗原結合ユニットが、

i . 配列番号 7 4 6 のアミノ酸配列を有する F R - L 1、
j . 配列番号 7 4 7 のアミノ酸配列を有する F R - L 2、
k . 配列番号 7 5 0 のアミノ酸配列を有する F R - L 3、
l . 配列番号 7 5 4 のアミノ酸配列を有する F R - L 4、
m . 配列番号 7 5 6 のアミノ酸配列を有する F R - H 1、
n . 配列番号 7 5 9 のアミノ酸配列を有する F R - H 2、

10

20

30

40

50

- o. 配列番号760のアミノ酸配列を有するFR-H3、および
- p. 配列番号764のアミノ酸配列を有するFR-H4を含む、前記〔115〕～〔117〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔121〕前記AF2が、軽鎖フレームワーク領域(FR-L)および重鎖フレームワーク領域(FR-H)をさらに含み、前記抗原結合ユニットが、
- i. 配列番号746のアミノ酸配列を有するFR-L1、
- j. 配列番号747のアミノ酸配列を有するFR-L2、
- k. 配列番号751のアミノ酸配列を有するFR-L3、
- l. 配列番号754のアミノ酸配列を有するFR-L4、
- m. 配列番号756のアミノ酸配列を有するFR-H1、
- n. 配列番号759のアミノ酸配列を有するFR-H2、
- o. 配列番号760のアミノ酸配列を有するFR-H3、および
- p. 配列番号764のアミノ酸配列を有するFR-H4を含む、前記〔115〕～〔117〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔122〕前記AF2が、配列番号766または配列番号769のアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変重(VH)アミノ酸配列を含む、前記〔112〕～〔121〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔123〕前記AF2が、配列番号765、767、768、770、または771のうちのいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変軽(VL)アミノ酸配列を含む、前記〔112〕～〔122〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔124〕前記AF2が、配列番号776～780のうちのいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、前記〔112〕～〔123〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔125〕前記AF1が、EGFRまたはそのエピトープを含むインビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約0.1 nM～約100 nMの K_d でEGFRに特異的に結合する、前記〔115〕～〔124〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔126〕前記AF1が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約0.1 nM～約100 nM、または約0.5 nM～約50 nM、または約1.0 nM～20 nM、または約2.0 nM～約10 nMの解離定数(K_d)定数でEGFRに特異的に結合する、前記〔112〕～〔125〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔127〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約10 nM～約400 nMの解離定数(K_d)定数でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔112〕～〔126〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔128〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約10 nM～約400 nM、または約50 nM～約350 nM、または約100 nM～300 nMの解離定数(K_d)定数でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔112〕～〔127〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔129〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイで決定された場合、約3 nM、または約10 nM、または約50 nM、または約100 nM、または約150 nM、または約200 nM、または約250 nM、または約300 nM、または約400 nMよりも弱い解離定数(K_d)でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔112〕～〔128〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。
- 〔130〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイでそれぞれの解離定数(K_d)によって決定された場合、配列番号781のアミノ酸配列からなる抗体結合断片よりも少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または少なくとも10倍弱い結合親和性でヒトまたはcyno CD3に特異的に結合する、前記〔112〕～〔12

10

20

30

40

50

9) のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔131〕前記AF2が、インビトロ抗原結合アッセイでそれぞれの解離定数 (K_d) によって決定された場合、前記AF1の結合親和性に対して少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍、または少なくとも1000倍弱い、CD3に対する結合親和性を呈する、前記〔112〕～〔130〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔132〕前記AF2が、可動性ペプチドリンカーによって前記AF1に融合されている、前記〔112〕～〔131〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔133〕前記可動性リンカーが、グリシン、セリン、およびプロリンからなる群から選択される2つまたは3つのタイプのアミノ酸を含む、前記〔132〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔134〕(1) 前記AF1および前記AF2断片の各々が、Fv、Fab、Fab、Fab-SH、直鎖状抗体、単ドメイン抗体、および一本鎖可変断片 (scFv) からなる群から選択されるか、または(2) 前記AF1およびAF2が、(Fab')₂または一本鎖ダイアボディとして構成されている、前記〔112〕～〔133〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔135〕第1の放出セグメントペプチド (RS1) および第2の放出セグメントペプチド (RS2) をさらに含み、前記RS1およびRS2の各々が、哺乳類プロテアーゼによる切断のための基質である、前記〔112〕～〔134〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔136〕前記RS1およびRS2の各々が、レグマイン、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-11、MMP-14、uPA、およびマトリプターゼからなる群から選択されるプロテアーゼのための基質である、前記〔135〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔137〕前記RS1およびRS2の各々が、配列番号53～671のうちのいずれか1つから選択される配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記〔135〕または〔136〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔138〕前記RS1およびRS2の各々が、RSR-2089、RSR-2295、RSR-2298、RSR-2488、RSR-2599、RSR-2485、RSR-2486、RSR-2728、RSN-2089、RSN-2295、RSN-2298、RSN-2488、RSN-2599、RSN-2485、RSN-2486、RSN-2728、RSC-2089、RSC-2295、RSC-2298、RSC-2488、RSC-2599、RSC-2485、RSC-2486、およびRSC-2728の配列から選択されるアミノ酸配列を含み、これらの各々が表5に記載されている、前記〔135〕～〔137〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔139〕前記RS1およびRS2が、同一である、前記〔135〕～〔138〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔140〕前記RS1およびRS2が、異なっている、前記〔135〕～〔138〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔141〕第1の伸長した組換えポリペプチド (XTEN1) および第2の伸長した組換えポリペプチドをさらに含み、前記XTEN1およびXTEN2の各々が、

- a. それが少なくとも約36個のアミノ酸を有し、
- b. 前記XTEN1配列のアミノ酸残基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%が、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、およびプロリン (P) から選択され、かつ
- c. それに、G、A、S、T、E、およびPから選択される少なくとも4～6個の異なるアミノ酸を有することを特徴とする、前記〔135〕～〔140〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

10

20

30

40

50

〔142〕前記XTEN1およびXTEN2の各々が、配列番号672～675のアミノ酸配列のうち少なくとも3つを含むアミノ酸配列を含む、前記〔141〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔143〕前記XTEN1およびXTEN2の各々が、配列番号676～734のうちのいずれか1つから選択される配列と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記〔141〕または〔142〕に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔144〕前記XTEN1およびXTEN2の各々が、AE144__1A、AE144__2A、AE144__2B、AE144__3A、AE144__3B、AE144__4A、AE144__4B、AE144__5A、AE144__6B、AE144__7A、AE284、AE288__1、AE288__2、AE288__3、AE292、AE293、AE300、AE576、AE584、AE864、AE864__2、AE865、AE866、AE867、およびAE868の配列から選択される配列と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、これらの各々が表7に記載されている、前記〔141〕～〔143〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔145〕前記XTEN1およびXTEN2が、同一である、前記〔141〕～〔144〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔146〕前記XTEN1およびXTEN2が、異なっている、前記〔141〕～〔145〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

〔147〕前記二重特異性抗原結合ユニットが、N末端からC末端に、以下：XTEN1-RS1-AF1-AF2-RS2-XTEN2、XTEN1-RS1-AF2-AF1-RS2-XTEN2、XTEN2-RS2-AF2-AF1-RS1-XTEN1、XTEN2-RS2-AF1-AF2-RS1-XTEN1、XTEN2-RS2-ダイアボディ-RS1-XTEN1、またはXTEN1-RS1-ダイアボディ-RS2-XTEN2の構造配置を有し、前記ダイアボディが、前記AF1およびAF2のVLおよびVHを含む、前記〔141〕～〔146〕のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合ユニット。

【**手続補正2**】

【**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**】

第1の抗体結合断片(AF1)、第2の抗体結合断片(AF2)、および第1の伸長した組換えポリペプチド(XTEN1)を含むポリペプチドであって、

前記AF1が、上皮成長因子受容体(EGFR)に特異的に結合し、

前記AF1が、配列番号36のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する可変重鎖(VH)アミノ酸配列、および配列番号35のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する可変軽鎖(VL)アミノ酸配列を含み、

前記AF2が、表面抗原分類(cluster of differentiation)3(CD3) T細胞受容体に特異的に結合する、ポリペプチド。

【**請求項2**】

前記AF2の等電点(pI)と前記AF1のpIとの間の差が、インビトロアッセイにより決定される場合、0～約0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、または1.5pH単位である、請求項1に記載のポリペプチド。

【**請求項3**】

10

20

30

40

50

前記 A F 1 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記 A F 1 が、ヒトまたはカニクイザル (c y n o) E G F R に特異的に結合する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記 A F 1 が、ヒトおよびカニクイザル (c y n o) E G F R に特異的に結合する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

第 1 の放出セグメントペプチド (R S 1) をさらに含み、
前記 R S 1 が、哺乳類プロテアーゼによる切断のための基質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記 R S 1 が、レグマイン、M M P - 2、M M P - 7、M M P - 9、M M P - 1 1、M M P - 1 4、u P A、およびマトリプターゼからなる群から選択されるプロテアーゼのための基質である、請求項 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記 X T E N 1 が、
a . それが少なくとも約 3 6 個のアミノ酸を有し、
b . 前記 X T E N 1 配列のアミノ酸残基の少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % が、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、およびプロリン (P) から選択され、かつ
c . それが、G、A、S、T、E、および P から選択される少なくとも 4 ~ 6 個の異なるアミノ酸を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記 X T E N 1 が、配列番号 6 7 2 ~ 6 7 5 のアミノ酸配列のうちの少なくとも 3 つを含むアミノ酸配列を含む、および / または

前記 X T E N 1 が、配列番号 6 7 6 ~ 7 3 4 のうちのいずれか 1 つから選択される配列と少なくとも約 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 0】

前記 A F 1 が、F v、F a b、F a b、F a b - S H、直鎖状抗体、および一本鎖可変断片 (s c F v) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 1】

前記 C D 3 受容体が、C D 3 複合体サブユニットを含み、
任意に、C D 3 サブユニットが、C D 3 イプシロン、C D 3 デルタ、C D 3 ガンマ、C D 3 ゼータ、C D 3 アルファ、および C D 3 ベータイプシロンのうちのいずれか 1 つから選択される、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 1 2】

前記 A F 2 が、ヒトまたはカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、請求項 1 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 1 3】

前記 A F 2 が、ヒトおよびカニクイザル (c y n o) C D 3 に特異的に結合する、請求項 1 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 1 4】

10

20

30

40

50

前記 A F 2 が、
配列番号 7 6 6、7 6 9、7 7 3 または 7 7 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変重鎖 (V H) アミノ酸配列、および
配列番号 7 6 5、7 6 7、7 6 8、7 7 0、7 7 1、7 7 2、または 7 7 4 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一である可変軽鎖 (V L) アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 5】

前記 A F 2 が、配列番号 7 7 6 ~ 7 8 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 1 6】

前記 A F 2 が、可動性ペプチドリンカーによって前記 A F 1 に融合されており、
前記可動性リンカーが、グリシン、セリン、およびプロリンからなる群から選択される 2 つまたは 3 つのタイプのアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 7】

(1) 前記 A F 2 断片が、F v、F a b、F a b、F a b - S H、直鎖状抗体、単ドメイン抗体、および一本鎖可変断片 (s c F v) からなる群から選択されるか、または (2) 前記 A F 1 および A F 2 が、(F a b ')₂ または一本鎖ダイアボディとして構成されている、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 1 8】

第 2 の放出セグメント (R S 2) をさらに含み、
前記 R S 2 が、哺乳類プロテアーゼによる切断のための基質である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 1 9】

前記 R S 2 が、レグマイン、M M P - 2、M M P - 7、M M P - 9、M M P - 1 1、M M P - 1 4、u P A、およびマトリプターゼから選択されるプロテアーゼのための基質である、請求項 1 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 0】

第 2 の伸長した組換えポリペプチド (X T E N 2) をさらに含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載のポリペプチド。

30

【請求項 2 1】

前記 X T E N 2 が、
a . それ少なくとも約 3 6 個のアミノ酸を有し、
b . 前記 X T E N 2 配列のアミノ酸残基の少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % が、グリシン (G)、アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、グルタメート (E)、およびプロリン (P) から選択され、かつ
c . それ、G、A、S、T、E、および P から選択される少なくとも 4 ~ 6 個の異なるアミノ酸を有することを特徴とする、請求項 2 0 に記載のポリペプチド。

40

【請求項 2 2】

前記 X T E N 2 が、配列番号 6 7 2 ~ 6 7 5 のアミノ酸配列のうちの少なくとも 3 つを含むアミノ酸配列を含む、および / または

前記 X T E N 2 が、配列番号 6 7 6 ~ 7 3 4 から選択される配列と少なくとも約 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 2 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 3】

前記ポリペプチドが、N 末端から C 末端に、以下：

X T E N 1 - R S 1 - A F 1 - A F 2 - R S 2 - X T E N 2、

X T E N 1 - R S 1 - A F 2 - A F 1 - R S 2 - X T E N 2、

50

X T E N 2 - R S 2 - A F 2 - A F 1 - R S 1 - X T E N 1、
X T E N 2 - R S 2 - A F 1 - A F 2 - R S 1 - X T E N 1、
X T E N 2 - R S 2 - ダイアボディ - R S 1 - X T E N 1、または
X T E N 1 - R S 1 - ダイアボディ - R S 2 - X T E N 2 の構造配置を有し、
前記ダイアボディが、前記 A F 1 および A F 2 の V L および V H を含み、
前記 A F 2 が、C D 3 に特異的に結合し、
前記 A F 1 が、E G F R に特異的に結合し、
X T E N 1 および X T E N 2 が、同じもしくは異なるアミノ酸長または配列のものである、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のポリペプチドと、1 つ以上の薬学的に好適な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

対象における疾患の治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のポリペプチドの使用であって、

前記疾患が、退形成性および甲状腺髄様がん、虫垂がん、アレノプラストーマ、胆道がん、膀胱がん、乳がん、胆管がん (cancers of the bile duct)、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、胆管がん (cholangiocarcinoma)、大腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、子宮内膜がん、悪性腹水を伴う上皮性腹腔内悪性腫瘍、食道がん、ユーイング肉腫、卵管がん、濾胞がん、胆嚢がん、胃がん (gastric cancer)、消化管間質腫瘍 (GIST)、GE 結合がん、尿生殖器がん、神経膠腫、神経膠芽腫、頭頸部がん、肝芽腫、肝細胞がん、H R + および H E R 2 + 乳がん、ヒュルトレ細胞がん、炎症性乳がん、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、髄芽腫、黒色腫、メルケル細胞がん、神経芽腫、神経内分泌がん、非小細胞肺がん、骨肉腫 (骨がん)、卵巣がん、悪性腹水を伴う卵巣がん、隣臓がん、隣神経内分泌腫瘍、乳頭がん、副甲状腺がん、腹膜播種、腹膜中皮腫、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、胃がん (stomach cancer)、精巣がん、甲状腺がん、トリプルネガティブ乳がん、尿路上皮がん、子宮がん、子宮漿液性がん、膣がん、外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍からなるがんの群から選択される、使用。

10

20

30

40

50