

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年10月18日(2022.10.18)

【国際公開番号】WO2020/076977

【公表番号】特表2022-504822(P2022-504822A)

【公表日】令和4年1月13日(2022.1.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-005

【出願番号】特願2021-520217(P2021-520217)

【国際特許分類】

C 12N 15/13(2006.01)

C 12N 15/85(2006.01)

C 12N 15/86(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 12N 5/078(2010.01)

C 07K 16/28(2006.01)

C 07K 19/00(2006.01)

C 07K 16/42(2006.01)

C 07K 14/725(2006.01)

A 61P 37/04(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61K 35/17(2015.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61K 47/55(2017.01)

A 61K 38/19(2006.01)

A 61K 38/21(2006.01)

10

20

40

50

【F I】

C 12N 15/13 Z N A

30

C 12N 15/85 Z

C 12N 15/86 Z

C 12N 15/62 Z

C 12N 5/10

C 12N 5/078

C 07K 16/28

C 07K 19/00

C 07K 16/42

C 07K 14/725

A 61P 37/04

A 61P 35/00

A 61K 35/17 Z

A 61K 47/68

A 61K 39/395 C

A 61K 39/395 L

A 61K 39/395 E

A 61K 39/395 T

A 61K 47/55

A 61K 38/19

A 61K 38/21

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月7日(2022.10.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

DLL3と特異的に結合する少なくとも1つの重鎖のみの可変ドメイン(DLL3 VHHドメイン)およびDLL3以外の標的と結合する1つまたは複数の追加の結合ドメインを含む、 DLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項2】

SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、および456からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)；SEQ ID NO:336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2(CDR2)；ならびにSEQ ID NO:354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、395、および412～415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3(CDR3)を含み、かつDLL3と結合する、 DLL3と特異的に結合する少なくとも1つの重鎖のみの可変ドメイン(DLL3 VHHドメイン)

を含む、 DLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項3】

DLL3以外の標的と結合する1つまたは複数の追加の結合ドメインを含む、請求項2記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項4】

前記DLL3がヒトDLL3である、請求項1～3のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項5】

前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインがヒト化されている、請求項1～4のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項6】

前記1つまたは複数の追加の結合ドメインが、免疫細胞上の、任意でT細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞上の活性化受容体と結合する、請求項1および3～5のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項7】

前記活性化受容体がCD3またはCD16である、請求項6記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項8】

前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが放射性作用物質にコンジュゲートされている、請求項1～7のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項9】

前記1つまたは複数の追加の結合ドメインがサイトカイン受容体と結合する、請求項1および3～8のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項10】

前記ポリペプチドが、免疫グロブリンFc領域を含む、請求項1～9のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記Fc領域がホモ二量体Fc領域である、請求項10記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項 1 2】

前記Fc領域がヘテロ二量体Fc領域である、請求項10記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項 1 3】

前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、

(a) (i) SEQ ID NO:244に示される配列、(ii) SEQ ID NO:244のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:244に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する； 10

(b) (i) SEQ ID NO:258に示される配列、(ii) SEQ ID NO:258のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:258に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(c) (i) SEQ ID NO:264に示される配列、(ii) SEQ ID NO:264のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:264に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(d) (i) SEQ ID NO:275に示される配列、(ii) SEQ ID NO:275のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:275に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(e) (i) SEQ ID NO:280に示される配列、(ii) SEQ ID NO:280のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:280に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(f) (i) SEQ ID NO:287に示される配列、(ii) SEQ ID NO:287のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:287に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する； 30

(g) (i) SEQ ID NO:299に示される配列、(ii) SEQ ID NO:299のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:299に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(h) (i) SEQ ID NO:507に示される配列、(ii) SEQ ID NO:507のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:507に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(i) (i) SEQ ID NO:401に示される配列、(ii) SEQ ID NO:401のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:401に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(j) (i) SEQ ID NO:314に示される配列、(ii) SEQ ID NO:314のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:314に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(k) (i) SEQ ID NO:515に示される配列、(ii) SEQ ID NO:515のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:515に対して少なくとも85%、86%、87%、88% 50

、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(i) (i) SEQ ID NO:516に示される配列、(ii) SEQ ID NO:516のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:516に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(m) (i) SEQ ID NO:517に示される配列、(ii) SEQ ID NO:517のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:517に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；または

(n) (i) SEQ ID NO:518に示される配列、(ii) SEQ ID NO:518のヒト化バリアント、もしくは(iii) SEQ ID NO:518に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、

請求項1～12のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項14】

(a) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、および326からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:336、337、および338からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:354に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(b) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:327に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:339に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:355に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(c) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:328、329、もしくは456に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:340に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(d) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:341に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:357に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(e) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:330に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:342に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:358に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(f) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:345、346、および347からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:359、360、および361からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(g) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:331に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(h) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:332に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:362に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する；または

(i) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:395、412、413、414、および415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、

10

20

30

40

50

請求項1～12のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド。

【請求項15】

前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、

(a) それぞれSEQ ID NO:319、336、および354；それぞれSEQ ID NO:319、337、および354；それぞれSEQ ID NO:319、338、および354；それぞれSEQ ID NO:320、338、および354；それぞれSEQ ID NO:321、338、および354；それぞれSEQ ID NO:322、338、および354；それぞれSEQ ID NO:323、338、および354；それぞれSEQ ID NO:324、338、および354；それぞれSEQ ID NO:325、338、および354；もしくは、それぞれSEQ ID NO:326、338、および354に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(b) それぞれSEQ ID NO:327、339、および355に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(c) それぞれSEQ ID NO:328、340、および356；それぞれSEQ ID NO:329、340、および356、もしくは、それぞれSEQ ID NO:456、340、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(d) それぞれSEQ ID NO:320、341、および357に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含む；

(e) それぞれSEQ ID NO:330、342、および358に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含む；

(f) それぞれSEQ ID NO:320、345、および359；それぞれSEQ ID NO:320、346、および359；それぞれSEQ ID NO:320、347、および359；それぞれSEQ ID NO:320、345、および360；それぞれSEQ ID NO:320、345、および361；もしくは、それぞれSEQ ID NO:320、347、および360に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(g) それぞれSEQ ID NO:331、348、および356；それぞれSEQ ID NO:331、349、および356；もしくは、それぞれSEQ ID NO:331、350、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(h) それぞれSEQ ID NO:332、348、および362；それぞれSEQ ID NO:332、349、および362；もしくはSEQ ID NO:332、350、および362に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；

(i) それぞれSEQ ID NO:320、384、および395；それぞれSEQ ID NO:320、410、および395；それぞれSEQ ID NO:320、411、および395；それぞれSEQ ID NO:320、384、および412；それぞれSEQ ID NO:320、384、および413；それぞれSEQ ID NO:320、384、および414；もしくは、SEQ ID NO:320、384、および415に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する；または

(j) それぞれSEQ ID NO:333、351、および363；それぞれ334、352、および364；それぞれ320、353、および365；それぞれ334、339、および366；もしくは、それぞれ335、348、および367に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、

請求項1～12のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項16】

(a) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに対しても少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(b) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに対しても少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配

10

20

30

40

50

列を含み、かつDLL3と結合する；

(c) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(d) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(e) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(f) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:288～298および102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:288～298および102のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(g) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(h) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

(i) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；または

(j) 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインがSEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517に示される配列、もしくはSEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する；

請求項1～12のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項17】

(a) 第1のFcポリペプチドおよび第2のFcポリペプチドを含むヘテロ二量体Fc領域を含む、第1の構成要素、ならびに(b)可変重鎖領域(VH)および可変軽鎖領域(VL)を含む抗CD3抗体または抗原結合断片を含む、第2の構成要素を含み、

抗CD3抗体または抗原結合断片を構成するVHおよびVLがヘテロ二量体Fcの相対するポリペプチドに連結されており；

第1および第2の構成要素がリンカーによってカップリングされており、ヘテロ二量体

10

20

30

40

50

Fc領域が抗CD3抗体に対してN末端に位置付けられており；

第1および第2の構成要素のうちの一方または両方が、前記少なくとも1つのDLL3 VH Hドメインを含む、

請求項1～16のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項18】

前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1および前記第2のFcポリペプチドの各々が、ノブイントゥホール(knob-into-hole)改変を含むか、または該ポリペプチドの静電的相補性を増加させる電荷の変異を含む、請求項17記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項19】

前記抗CD3抗体または抗原結合断片がFv抗体断片である、請求項17または18記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。 10

【請求項20】

前記Fv抗体断片がジスルフィド安定化抗CD3結合Fv断片(dsFv)を含む、請求項19記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項21】

前記抗CD3抗体または抗原結合断片が、

(a)アミノ酸配列TYAMN (SEQ ID NO:29)を含むVH CDR1；

アミノ酸配列RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 30)を含むVH CDR2；

アミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 31)を含むVH CDR3；

アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 32)を含むVL CDR1；

アミノ酸配列GTNKRAP (SEQ ID NO:33)を含むVL CDR2；および

アミノ酸配列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:34)を含むVL CDR3

を含む、

(b)アミノ酸配列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 461)を含むVH CDR1；

アミノ酸配列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 462)を含むVH CDR2；

アミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 31)を含むVH CDR3；

アミノ酸配列RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 32)を含むVL CDR1；

アミノ酸配列GTNKRAP (SEQ ID NO:33)を含むVL CDR2；および

アミノ酸配列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:34)を含むVL CDR3

を含む、

(c)アミノ酸配列GFTFNTYAMN (SEQ ID NO: 461)を含むVH CDR1；

アミノ酸配列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 462)を含むVH CDR2；

アミノ酸配列HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 31)を含むVH CDR3；

アミノ酸配列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 468)を含むVL CDR1；

アミノ酸配列GTNKRAP (SEQ ID NO: 469)を含むVL CDR2；および

アミノ酸配列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 464)を含むVL CDR3

を含む、または

(d)アミノ酸配列GFTFSTYAMN (SEQ ID NO: 466)を含むVH CDR1；

アミノ酸配列RIRSKYNNYATY (SEQ ID NO: 467)を含むVH CDR2；

アミノ酸配列HGNFGDSYVSWFAY (SEQ ID NO: 463)を含むVH CDR3；

アミノ酸配列GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 468)を含むVL CDR1；

アミノ酸配列GTNKRAP (SEQ ID NO: 469)を含むVL CDR2；および

アミノ酸配列ALWYSNHWV (SEQ ID NO: 464)を含むVL CDR3

を含む、

請求項17～20のいずれか一項記載のDLL3結合ポリペプチド構築物。

【請求項22】

前記抗CD3抗体または抗原結合断片が、

SEQ ID NO:35～65、453、454、および460のうちのいずれかのアミノ酸配列、

またはSEQ ID NO:35～65、453、454、および460のうちのいずれかに対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%

30

40

50

の配列同一性を示す配列を有する、VH；ならびに

SEQ ID NO: 66 ~ 84, 368, 451, および 452 のうちのいずれかのアミノ酸配列、または SEQ ID NO: 66 ~ 84, 368, 451, および 452 のうちのいずれかに対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは 99% の配列同一性を示す配列を有する、VL

を含む、請求項 17 ~ 21 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つの DLL3 VHH ドメインが、前記 DLL3 結合ポリペプチド構築物の前記 Fc 領域に対してアミノ末端におよび/または該 DLL3 結合ポリペプチド構築物の前記 CD3 結合領域に対してカルボキシ末端に位置付けられている、請求項 17 ~ 22 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 24】

DLL3 と特異的に結合する第 1 の DLL3 VHH ドメインおよび DLL3 と特異的に結合する第 2 の DLL3 VHH ドメインを含む、請求項 17 ~ 23 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 25】

(a) 前記第 1 および前記第 2 の DLL3 VHH ドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO: 102, 244 ~ 275, 277 ~ 300, 302 ~ 305, 314, 401, 416, 455, 476 ~ 488、もしくは 507 ~ 518 のうちのいずれかに示される VHH ドメイン配列、もしくは SEQ ID NO: 102, 244 ~ 275, 277 ~ 300, 302 ~ 305, 314, 401, 416, 455, 476 ~ 488、もしくは 507 ~ 518 のうちのいずれかに対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは 99% の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3 と結合する；または

(b) 前記第 1 の VHH ドメインが、251, 264, 267, 268, 287, 299, 507, 314, 517、もしくは 455 のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、そのヒト化バリアント、もしくは 251, 264, 267, 268, 287, 299, 507, 314, 517、もしくは 455 のうちのいずれかに対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは 99% の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3 と結合し、かつ

前記第 2 の VHH ドメインが、244, 251, 258, 267, 275, 280, 314, 518, 515, 516, 517, 455 のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、もしくはそのヒト化バリアント、もしくは 244, 251, 258, 267, 275, 280, 314, 518, 515, 516, 517, 455 のうちのいずれかに対して少なくとも 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは 99% の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3 と結合する。

請求項 24 記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 26】

前記第 1 および前記第 2 の構成要素のうちの一方または両方が、共刺激受容体と結合する少なくとも 1 つの共刺激受容体結合領域 (CRBR) を含む、請求項 17 ~ 25 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 27】

前記第 1 および前記第 2 の構成要素のうちの一方または両方が、抑制性受容体と結合する少なくとも 1 つの抑制性受容体結合領域 (IRBR) を含む、請求項 17 ~ 26 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 28】

前記リンクマークが切断不可能リンクマークまたは切断可能リンクマークである、請求項 17 ~ 27 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物。

【請求項 29】

SEQ ID NO: 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335、および 456 からなる群より選択されるアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)；SEQ ID NO:336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2(CDR2)；ならびにSEQ ID NO:354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、395、および412～415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3(CDR3)を含む、DLL3と結合する単離されたシングルドメイン抗体。

【請求項30】

SEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～488、および507～518のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～488、および507～518のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、請求項2_9記載の単離されたシングルドメイン抗体。

【請求項31】

前記sdAbが、

それぞれSEQ ID NO:319、336、および354；

それぞれSEQ ID NO:319、337、および354；

それぞれSEQ ID NO:319、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:320、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:321、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:322、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:323、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:324、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:325、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:326、338、および354；

それぞれSEQ ID NO:327、339、および355；

それぞれSEQ ID NO:328、340、および356；

それぞれSEQ ID NO:329、340、および356；

それぞれSEQ ID NO:456、340、および356；

それぞれSEQ ID NO:320、341、および357；

それぞれSEQ ID NO:330、342、および358；

それぞれSEQ ID NO:320、345、および359；

それぞれSEQ ID NO:320、346、および359；

それぞれSEQ ID NO:320、347、および359；

それぞれSEQ ID NO:320、345、および360；

それぞれSEQ ID NO:320、345、および361；

それぞれSEQ ID NO:320、347、および360；

それぞれSEQ ID NO:331、348、および356；

それぞれSEQ ID NO:331、349、および356；

それぞれSEQ ID NO:331、350、および356；

それぞれSEQ ID NO:320、384、および395；

それぞれSEQ ID NO:320、410、および395；

それぞれSEQ ID NO:320、411、および395；

それぞれSEQ ID NO:320、384、および412；

それぞれSEQ ID NO:320、384、および413；

それぞれSEQ ID NO:320、384、および414；

それぞれSEQ ID NO:320、384、および415；

それぞれSEQ ID NO:333、351、および363；

10

20

30

40

50

それぞれSEQ ID NO:334、352、および364;
 それぞれSEQ ID NO:320、353、および365;
 それぞれSEQ ID NO:334、339、および366;
 それぞれSEQ ID NO:335、348、および367;
 それぞれSEQ ID NO:332、348、および362;
 それぞれSEQ ID NO:332、349、および362; または
 それぞれSEQ ID NO:332、350、および362

に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、請求項29または30記載の単離されたシングルドメイン抗体。

【請求項32】

10

前記sdAbが、

(a) SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(b) SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(c) SEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(d) SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(e) SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(f) SEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(g) SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

(h) SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する; または

(i) SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、もしくはSEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する;

20

30

40

50

9 % の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3 と結合する、
請求項 29 ~ 31 のいずれか一項記載の単離されたシングルドメイン抗体。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物をコードする、ポリ
ヌクレオチド (複数可)。

【請求項 34】

請求項 29 ~ 32 のいずれか一項記載のシングルドメイン抗体をコードする、ポリヌクレ
オチド。

【請求項 35】

請求項 33 または 34 記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

10

【請求項 36】

請求項 33 または 34 記載の 1 つもしくは複数のポリヌクレオチドまたは請求項 35 記載の
1 つもしくは複数のベクターを含む、細胞。

【請求項 37】

請求項 33 または 34 記載の 1 つもしくは複数のポリヌクレオチドまたは請求項 35 記載の
1 つもしくは複数のベクターを細胞へ導入する工程、および DLL3 結合ポリペプチド構築
物を產生する条件下で該細胞を培養する工程を含む、 DLL3 結合ポリペプチドを產生する
方法。

【請求項 38】

請求項 29 ~ 32 のいずれか一項記載のシングルドメイン抗体を含む細胞外ドメイン；
膜貫通ドメイン；および
細胞内シグナル伝達ドメイン

を含むキメラ抗原受容体を含む、操作された免疫細胞。

20

【請求項 39】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物、請求項 29 ~ 32 の
いずれか一項記載のシングルドメイン抗体、または請求項 38 記載の操作された免疫細胞
と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 40】

対象における免疫応答を刺激するかまたは誘導するための医薬の製造のための、請求項 1
~ 28 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物、請求項 29 ~ 32 のいずれか一
項記載のシングルドメイン抗体、請求項 38 記載の操作された免疫細胞、または請求項 39
記載の薬学的組成物の使用。

30

【請求項 41】

対象における疾患または状態を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 28 のい
ずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物、請求項 29 ~ 32 のいずれか一項記載の
シングルドメイン抗体、請求項 38 記載の操作された免疫細胞、または請求項 39 記載の薬
学的組成物の使用。

【請求項 42】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物、請求項 29 ~ 32 の
いずれか一項記載のシングルドメイン抗体、または請求項 38 記載の操作された免疫細胞
を含む、対象における免疫応答を刺激するかまたは誘導するための薬学的組成物。

40

【請求項 43】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項記載の DLL3 結合ポリペプチド構築物、請求項 29 ~ 32 の
いずれか一項記載のシングルドメイン抗体、または請求項 38 記載の操作された免疫細胞
を含む、対象における疾患または状態を処置するための薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

50

【0027】

提供された態様のうちのいずれかのいくつかにおいて、少なくとも1つのDLL3 VHHドメインは、(i) SEQ ID NO:258に示される配列、(ii) SEQ ID NO:258のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:258に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する。いくつかの態様において、少なくとも1つのDLL3 VHHドメインは、SEQ ID NO:327に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:339に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:355に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する。いくつかの態様において、少なくとも1つのDLL3 VHHドメインは、SEQ ID NO:327、339、および355に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する。いくつかの態様において、少なくとも1つのDLL3 VHHドメインは、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する。いくつかの態様において、少なくとも1つのDLL3 VHHドメインは、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する。

10

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

いくつかの態様において、本明細書中に提供されたDLL3 VHHドメインは、それぞれSEQ ID NO:327、339、および355のうちのいずれかに示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含有する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0588

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0588】

VII. 例示的な態様

提供される態様は以下のとおりである：

1. DLL3と特異的に結合する少なくとも1つの重鎖のみの可変ドメイン(DLL3 VHHドメイン)およびDLL3以外の標的と結合する1つまたは複数の追加の結合ドメインを含む、DLL3結合ポリペプチド構築物。

2. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、および456からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)；SEQ ID NO:336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2(CDR2)；ならびにSEQ ID NO:354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、395、および412～415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3(CDR3)を含み、かつDLL3と結合する、態様1のDLL3結合ポリペプチド構築物。

40

3. SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、および456からなる群より選択されるア

50

ミノ酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)；SEQ ID NO:336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2(CDR2)；ならびにSEQ ID NO:354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、395、および412～415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3(CDR3)を含み、かつDLL3と結合する、DLL3と特異的に結合する少なくとも1つの重鎖のみの可変ドメイン(DLL3 VHHドメイン)

を含む、DLL3結合ポリペプチド構築物。

4. 前記DLL3がヒトDLL3である、態様1～3のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 10

5. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインがヒト化されている、態様1～4のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

6. 前記1つまたは複数の追加の結合ドメインが免疫細胞上の活性化受容体と結合する、態様1、2、4、および5のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

7. 前記免疫細胞がT細胞である、態様6のDLL3結合ポリペプチド構築物。

8. 前記活性化受容体がCD3(CD3⁺)である、態様6または態様7のDLL3結合ポリペプチド構築物。

9. DLL3およびCD3に対して二重特異性である、態様8のDLL3結合ポリペプチド構築物。 20

10. 前記免疫細胞がナチュラルキラー(NK)細胞である、態様9のDLL3結合ポリペプチド構築物。

11. 前記活性化受容体がCD16(CD16a)である、態様6または態様10のDLL3結合ポリペプチド構築物。

12. DLL3およびCD16aに対して二重特異性である、態様11のDLL3結合ポリペプチド構築物。

13. 前記1つまたは複数の追加の結合ドメインがサイトカイン受容体と結合する、態様1、2、4、および5のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

14. 前記1つまたは複数の追加の結合ドメインが抗体またはその抗原結合断片を含む、態様1、2、および4～13のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 30

15. 前記1つまたは複数の追加の結合ドメインが1価である、態様1、2、および4～14のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

16. 前記抗体またはその抗原結合断片がFv、ジスルフィド安定化Fv(dsFv)、scFv、Fab、シングルドメイン抗体(sdAb)、VNAR、またはVHHである、態様14または態様15のDLL3結合ポリペプチド構築物。

17. 前記1つまたは複数の追加の結合ドメインが、サイトカインであるか、またはサイトカイン受容体と結合することができるその切断型断片もしくはバリアントである、態様13のDLL3結合ポリペプチド構築物。

18. 前記サイトカインが、インターフェロンであるか、またはインターフェロンの切断型断片もしくはバリアントである、態様17のDLL3結合ポリペプチド構築物。 40

19. 前記インターフェロンが、I型インターフェロンもしくはII型インターフェロンであるか、I型インターフェロンの切断型断片もしくはバリアントであるか、またはII型インターフェロンの切断型断片もしくはバリアントである、態様18のDLL3結合ポリペプチド構築物。

20. 前記I型インターフェロンが、IFNもしくはIFN⁺であるか、またはその切断型断片もしくはバリアントである；あるいは、

前記II型インターフェロンが、IFN⁺であるか、またはその切断型断片もしくはバリアントである、

態様19のDLL3結合ポリペプチド構築物。

21. 前記ポリペプチドが、免疫グロブリンFc領域を含む、態様1～20のいずれかのD 50

LL3結合ポリペプチド構築物。

22. 前記ポリペプチド構築物が、前記少なくとも1つのVHHドメインと前記1つまたは複数の追加の結合ドメインとを連結する免疫グロブリンFc領域を含む、態様1、2、および4～21のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

23. 二量体である、態様1～22のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

24. 前記Fc領域がホモ二量体Fc領域である、態様21～23のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

25. 前記Fc領域が、SEQ ID NO:8、10、11、12、もしくは13のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:8、10、11、12、もしくは13のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、態様21～24のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
10

26. 前記Fc領域がヒトIgG1である、態様21～24のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

27. 前記Fc領域が、SEQ ID NO:8に示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:8に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、態様26のDLL3結合ポリペプチド構築物。

28. 前記Fc領域がヘテロ二量体Fc領域である、態様21～23のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
20

29. 前記Fc領域がエフェクター機能を示す、態様21～28のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

30. 前記Fc領域が、

エフェクター機能を低減させ、かつ/またはFc受容体もしくはC1qより選択されるエフェクター分子との結合を低減させる、1つまたは複数のアミノ酸改変を含むポリペプチドを含む、態様21～29のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

31. 前記1つまたは複数のアミノ酸改変がGlu233、Leu234、またはLeu235のうちの1つまたは複数の欠失である、態様30のDLL3結合ポリペプチド構築物。

32. 前記Fc領域が、SEQ ID NO:9に示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:9に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含む、態様30または態様31のDLL3結合ポリペプチド構築物。
30

33. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～480～488、および507～518のうちのいずれかに示されるVHHドメイン配列、またはSEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～480～488、および507～518のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～32のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
40

34. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:244に示される配列、(ii) SEQ ID NO:244のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:244に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
。

35. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、および326からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:336、337、および338からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:354に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、
50

かつDLL3と結合する、態様1～34のいずれかのDLL3結合ポリペプチド。

3 6 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:319、336、および354；それぞれSEQ ID NO:319、337、および354；それぞれSEQ ID NO:319、338、および354；それぞれSEQ ID NO:320、338、および354；それぞれSEQ ID NO:321、338、および354；それぞれSEQ ID NO:322、338、および354；それぞれSEQ ID NO:323、338、および354；それぞれSEQ ID NO:324、338、および354；それぞれSEQ ID NO:325、338、および354；または、それぞれSEQ ID NO:326、338、および354に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～35のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

3 7 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに對して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～36のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

3 8 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～37のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

3 9 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:258に示される配列、(ii) SEQ ID NO:258のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:258に對して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 0 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:327に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:339に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:355に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および39のいずれかのDLL3結合ポリペプチド。

4 1 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:327、339、および355に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33、39、および40のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 2 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに對して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および39～41のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 3 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および39～42のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 4 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:264に示される配列、(ii) SEQ ID NO:264のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:264に對して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 5 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:328、329、または456に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:340に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および44のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物

10

20

30

40

50

。 4 6 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:328、340、および356；それぞれSEQ ID NO:329、340、および356、または、それぞれSEQ ID NO:456、340、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33、44、および45のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 7 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および態様44～46のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 10

4 8 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:265～274、416、455、または476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および態様44～47のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

4 9 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:275に示される配列、(ii) SEQ ID NO:275のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:275に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 20

5 0 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:341に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:357に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および49のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

5 1 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33、49、および50のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 30

5 2 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および49～51のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

5 3 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:280に示される配列、(ii) SEQ ID NO:280のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:280に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。 40

5 4 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:330に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:342に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:358に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および53のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

5 5 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配 50

列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33、53、および54のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

56. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および53～55のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

57. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:287に示される配列、(ii) SEQ ID NO:287のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:287に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
10

58. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:345、346、および347からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:359、360、および361からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および57のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

59. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:320、345、および359；それぞれSEQ ID NO:320、346、および359；それぞれSEQ ID NO:320、347、および359；それぞれSEQ ID NO:320、345、および360；それぞれSEQ ID NO:320、345、および361；または、それぞれSEQ ID NO:320、347、および360に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および57～58のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
20

60. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および57～59のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

61. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:288～298または102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および57～60のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
30

62. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:299に示される配列、(ii) SEQ ID NO:299のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:299に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

63. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:331に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および62のいずれかのDLL3結合ポリペプチド。
40

64. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:331、348、および356；それぞれSEQ ID NO:331、349、および356；または、それぞれSEQ ID NO:331、350、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および62～63のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

65. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88

%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および62～64のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

66. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および62～65のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

67. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:507に示される配列、(ii) SEQ ID NO:507のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:507に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
10

68. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:332に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:362に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および67のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

69. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:332、348、および362；それぞれSEQ ID NO:332、349、および362；またはSEQ ID NO:332、350、および362に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含む、態様1～33および67～68のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
20

70. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および67～69のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

71. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および67～70のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
30

72. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:401に示される配列、(ii) SEQ ID NO:401のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:401に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。
40

73. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:395、412、413、414、および415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および72のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

74. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:320、384、および395；それぞれSEQ ID NO:320、410、および395；それぞれSEQ ID NO:320、411、および395；それぞれSEQ ID NO:320、384、および412；それぞれSEQ ID NO:320、384、および413；それぞれSEQ ID NO:320、384、および414；または、SEQ ID NO:320、384、および415に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および72～73のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

75. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:481～488のうちのいずれ
50

かに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および72～74のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

76. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および72～75のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

77. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、(i) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517に示される配列、(ii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

78. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:333、351、および363；それぞれ334、352、および364；それぞれ320、353、および365；それぞれ334、339、および366；または、それぞれ335、348、および367に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様1～33および77のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

79. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインがSEQ ID NO:314、518、515、516、または517に示され、かつDLL3と結合する、態様1～33、77、および78のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物。

80. (a) 第1のFcポリペプチドおよび第2のFcポリペプチドを含むヘテロ二量体Fc領域を含む、第1の構成要素、ならびに(b) 可変重鎖領域(VH)および可変軽鎖領域(VL)を含む抗CD3抗体または抗原結合断片を含む、第2の構成要素を含む、多重特異性ポリペプチド構築物であって、

抗CD3抗体または抗原結合断片を構成するVHおよびVLがヘテロ二量体Fcの相対するポリペプチドに連結されており；

第1および第2の構成要素がリンカーによってカップリングされており、ヘテロ二量体Fc領域が抗CD3抗体に対してN末端に位置付けられており；

第1および第2の構成要素のうちの一方または両方が、DLL3と特異的に結合するVHHドメイン(DLL3 VHHドメイン)を含む少なくとも1つの抗原結合ドメインを含む、前記多重特異性ポリペプチド構築物。

81. 少なくとも、(i) ヘテロ二量体Fc領域の第1のFcポリペプチド、リンカー、および抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインを含む、第1のポリペプチド；ならびに(ii) ヘテロ二量体Fc領域の第2のFcポリペプチド、リンカー、任意で、第1のポリペプチドに存在するのと同じリンカー、および抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインのもう一方を含む、第2のポリペプチドを含み、第1および第2のポリペプチドのうちの一方または両方が少なくとも1つのDLL3 VHHドメインを含む、態様80の多重特異性ポリペプチド構築物。

82. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1および前記第2のFcポリペプチドのうちの一方または両方が、ホモ二量体Fc領域のポリペプチドと比較して、任意で、SEQ ID NO:8に示されるFcポリペプチドまたはその免疫活性断片と比較して、ヘテロ二量体化を誘導する少なくとも1つの改変を含む、態様80または態様81の多重特異性ポリペプチド構築物。

83. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1および前記第2のFcポリペプチドの各々が、独立して、少なくとも1つのアミノ酸改変を含む、態様82の多重特異性ポリペプチド構築物。

84. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1および前記第2のFcポリペプチドの各々が、ノブイントゥホール(knob-into-hole)改変を含むか、または該ポリペプチドの静電

10

20

30

40

50

的相補性を増加させる電荷の変異を含む、態様83の多重特異性ポリペプチド構築物。

85. 前記アミノ酸改変がノブポイントウホール改変である、態様84の多重特異性ポリペプチド構築物。

86. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチドがThr366Ser、Leu368Ala、Tyr407Val、およびそれらの組み合わせの中より選択される改変を含み、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチドが改変Thr366Trpを含む、態様80～85のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

87. 前記第1および前記第2のFcポリペプチドが非システイン残基のシステイン残基への改変をさらに含み、該第1のFcポリペプチドの改変が位置Ser354およびTyr349のうちの一方にあり、該第2のFcポリペプチドの改変が位置Ser354およびTyr349のもう一方にある、態様86の多重特異性ポリペプチド構築物。
10

88. 前記アミノ酸改変が、前記ポリペプチドの静電的相補性を増加させる電荷の変異である、態様80～84のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

89. 前記第1および/もしくは前記第2のFcポリペプチドが、または前記第1および前記第2のFcポリペプチドの各々が、相補的な位置に改変を含み、該改変が、もう一方のポリペプチドの相補的なアミノ酸と反対の電荷を有するアミノ酸での置換である、態様80～84および88のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

90. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1または前記第2のFcポリペプチドのうちの一方が残基Ile253における改変をさらに含む、態様60～69のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
20

91. 前記改変がIle253Argである、態様90の多重特異性ポリペプチド構築物。

92. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1または前記第2のFcポリペプチドのうちの一方が残基His435における改変をさらに含む、態様80～91のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

93. 前記改変がHis435Argである、態様92の多重特異性ポリペプチド構築物。

94. 前記Fc領域が、Lys447を欠くポリペプチドを含む、態様80～93のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

95. 前記Fc領域が、FcRn結合を増強するための少なくとも1つの改変を含むポリペプチドを含む、態様80～94のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

96. 前記改変がMet252、Ser254、Thr256、Met428、Asn434、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される位置にある、態様95の多重特異性ポリペプチド構築物。
30

97. 前記改変がMet252Y、Ser254T、Thr256E、Met428L、Met428V、Asn434S、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、態様96の多重特異性ポリペプチド構築物。

98. 前記改変が位置Met252および位置Met428にある、態様96の多重特異性ポリペプチド構築物。

99. 前記改変がMet252YおよびMet428Lである、態様98の多重特異性ポリペプチド構築物。

100. 前記改変がMet252YおよびMet428Vである、態様76の多重特異性ポリペプチド構築物。
40

101. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチドが、SEQ ID NO:103、107、115、または117のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチドが、SEQ ID NO:104、108、111、113、119、または121のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む、態様80～100のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

102. 前記Fc領域が、

エフェクター機能を低減させ、かつ/またはFc受容体もしくはC1qより選択されるエフェクター分子との結合を低減させる、少なくとも1つのアミノ酸改変を含むポリペプチドを含む、態様1～101のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
50

103. 前記1つまたは複数のアミノ酸改変がGlu233、Leu234、またはLeu235のうちの1つまたは複数の欠失である、態様102の多重特異性ポリペプチド構築物。

104. 前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチドが、SEQ ID NO:105、109、116、または118のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチドが、SEQ ID NO:106、110、112、114、120、または122のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む、態様80～103のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

105. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片が1価である、態様80～104のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

106. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片が単鎖抗体ではなく、任意で、単鎖可変断片(scFv)ではない、態様80～105のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 10

107. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片がFv抗体断片である、態様80～106のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

108. 前記Fv抗体断片がジスルフィド安定化抗CD3結合Fv断片(dsFv)を含む、態様107の多重特異性ポリペプチド構築物。

109. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片が、

アミノ酸配列TYAMN (SEQ ID NO:29) を含むVH CDR1；

アミノ酸配列

RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 30)

20

を含むVH CDR2；

アミノ酸配列

HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 31)

20

を含むVH CDR3；

アミノ酸配列

RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 32)

20

を含むVL CDR1；

アミノ酸配列GTNKRAP (SEQ ID NO:33) を含むVL CDR2；および 30

アミノ酸配列ALWYSNLWV (SEQ ID NO:34) を含むVL CDR3

を含む、態様80～108のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

110. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片が、

SEQ ID NO:35～65のうちのいずれかのアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:35～65のうちのいずれかに対しても90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を有する、VH；ならびに

SEQ ID NO:66～84および368のうちのいずれかのアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:66～84および368のうちのいずれかに対しても90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示す配列を有する、VL 40

を含む、態様80～109のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

111. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片がSEQ ID NO:47のアミノ酸配列およびSEQ ID NO:75のアミノ酸配列を含む、態様80～110のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

112. 前記抗CD3抗体または抗原結合断片がSEQ ID NO:47のアミノ酸配列およびSEQ ID NO:368のアミノ酸配列を含む、態様80～110のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

113. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、前記多重特異性構築物の前記Fc領域に対してアミノ末端におよび/または該多重特異性構築物の前記CD3結合領域に対してカルボキシ末端に位置付けられている、態様80～112のいずれかの多重特異性ポリ 50

ペプチド構築物。

114. DLL3と特異的に結合する第1のDLL3 VHHドメインおよびDLL3と特異的に結合する第2のDLL3 VHHドメインを含む、態様80～113のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

115. 前記第1または前記第2のDLL3 VHHドメインが、前記多重特異性構築物の前記Fc領域に対してアミノ末端に位置付けられており、かつ該第1または該第2のDLL3 VHHドメインのもう一方が該多重特異性構築物の前記CD3結合領域に対してカルボキシ末端に位置付けられている、態様114の多重特異性ポリペプチド構築物。

116. 前記第1の構成要素が、N末端からC末端への順序で、DLL3と結合する第1のDLL3 VHHドメイン、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチド、前記リンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメイン、およびDLL3と結合する第2のDLL3 VHHドメインを含み；

前記第2のポリペプチドが、N末端からC末端への順序で、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチド、前記リンカー、任意で、該第1の構成要素に存在するのと同じリンカー、および前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインのもう一方を含む、

態様114または態様115の多重特異性ポリペプチド構築物。

117. 前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインが同一である、態様114～116のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

118. 前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインが異なっている、態様114～116のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

119. 前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインが、DLL3の別個のもしくは重複しないエピトープと結合し、かつ/またはDLL3への結合について競合しない、態様118の多重特異性ポリペプチド構築物。

120. 前記第1のVHHドメインが、251、264、267、268、287、299、507、314、517、もしくは455のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、そのヒト化バリアント、または251、264、267、268、287、299、507、314、517、もしくは455のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合し；

前記第2のVHHドメインが、244、251、258、267、275、280、314、518、515、516、517、455のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、またはそのヒト化バリアント、または244、251、258、267、275、280、314、518、515、516、517、455のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、

態様119の多重特異性ポリペプチド構築物。

121. 前記第1のVHHドメインおよび前記第2のVHHドメインが、SEQ ID NO:244およびSEQ ID NO:264；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:517；SEQ ID NO:244およびSEQ ID NO:507；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:507；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:314；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:299；SEQ ID NO:518およびSEQ ID NO:264；SEQ ID NO:251およびSEQ ID NO:268；SEQ ID NO:251およびSEQ ID NO:267；SEQ ID NO:275およびSEQ ID NO:517；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:287；SEQ ID NO:314およびSEQ ID NO:264；SEQ ID NO:515およびSEQ ID NO:517；SEQ ID NO:516およびSEQ ID NO:517；SEQ ID NO:517およびSEQ ID NO:517；SEQ ID NO:251およびSEQ ID NO:455；またはSEQ ID NO:244およびSEQ ID NO:517より選択されるアミノ酸配列を含む、態様119または120の多重特異性ポリペプチド構築物。

122. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:102、244～275、277～300

10

20

30

40

50

、302～305、314、401、416、455、476～488、もしくは507～518のうちのいずれかに示されるVHHドメイン配列、またはSEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～488、もしくは507～518のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～121のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

123. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:244に示される配列、(ii) SEQ ID NO:244のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:244に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
10

124. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、および326からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:336、337、および338からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:354に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～123のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

125. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、それぞれSEQ ID NO:319、336、および354；それぞれSEQ ID NO:319、337、および354；それぞれSEQ ID NO:319、338、および354；それぞれSEQ ID NO:320、338、および354；それぞれSEQ ID NO:321、338、および354；それぞれSEQ ID NO:322、338、および354；それぞれSEQ ID NO:323、338、および354；それぞれSEQ ID NO:324、338、および354；それぞれSEQ ID NO:325、338、および354；または、それぞれSEQ ID NO:326、338、および354に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～124のいずれかの多重特異性構築物。
20

126. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～125のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
30

127. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～126のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

128. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:258に示される配列、(ii) SEQ ID NO:258のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:258に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつ DLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
40

129. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:327に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:339に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:355に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および128のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

130. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の

10

20

30

40

50

DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、それぞれSEQ ID NO:327、339、および355に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、128、および129のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

131. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および128～130のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

10

132. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および128～131のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

133. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:264に示される配列、(ii) SEQ ID NO:264のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:264に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

20

134. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:328、329、または456に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:340に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および133のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

135. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、それぞれSEQ ID NO:328、340、および356；それぞれSEQ ID NO:329、340、および356；または、それぞれSEQ ID NO:456、340、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、133、および134のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

30

136. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および態様133～135のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

137. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:265～274、416、455、または476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および態様133～136のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

40

138. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:275に示される配列、(ii) SEQ ID NO:275のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:275に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

139. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCD

50

R1 ; SEQ ID NO:341に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:357に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および138のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

140 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のVHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに対し少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、138、および139のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 10

141 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および138～140のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

142 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:280に示される配列、(ii) SEQ ID NO:110のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:280に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 20

143 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:330に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:342に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:358に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および142のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

144 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のVHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに対し少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、142、および143のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 30

145 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および142～144のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

146 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:287に示される配列、(ii) SEQ ID NO:287のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:287に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 40

147 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:345、346、および347からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:359、360、および361からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および146のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

148 . 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:320、345、および359；それぞれSEQ ID NO:320、346、および359；それぞれSEQ ID N 50

O:320、347、および359；それぞれSEQ ID NO:320、345、および360；それぞれSEQ ID NO:320、345、および361；または、それぞれSEQ ID NO:320、347、および360に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、146、および147のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

149. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および146～148のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 10

150. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:288～298または102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および146～149のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

151. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:299に示される配列、(ii) SEQ ID NO:299のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:299に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 20

152. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:331に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および151のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

153. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:331、348、および356；それぞれSEQ ID NO:331、349、および356；または、それぞれSEQ ID NO:331、350、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、151、および152のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 30

154. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および151～153のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

155. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および151～154のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 40

156. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:507に示される配列、(ii) SEQ ID NO:507のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:507に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

157. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2の

10

20

30

40

50

DLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:332に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:362に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および156のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

158. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:332、348、および362；それぞれSEQ ID NO:332、349、および362；または、SEQ ID NO:332、350、および362に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、156、および157のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

10

159. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および156～158のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

160. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および156～159のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

20

161. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:401に示される配列、(ii) SEQ ID NO:401のヒト化バリエント、または(iii) SEQ ID NO:401に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

162. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:395、412、413、414、および415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および161のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

30

163. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメインが、それぞれSEQ ID NO:320、384、および395；それぞれSEQ ID NO:320、410、および395；それぞれSEQ ID NO:320、411、および395；それぞれSEQ ID NO:320、384、および412；それぞれSEQ ID NO:320、384、および413；それぞれSEQ ID NO:320、384、および414；または、SEQ ID NO:320、384、および415に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122、161、および162のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

40

164. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および161～163のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

165. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および161～16

50

4のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

166. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のVHHドメインの各々が、独立して、(i) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517に示される配列、(ii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

167. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、それぞれSEQ ID NO:333、351、および363；それぞれ334、352、および364；それぞれ320、353、および365；それぞれ334、339、および366；または、それぞれ335、348、および367に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様80～122および166のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

168. 前記少なくとも1つのDLL3 VHHドメイン、または前記第1および前記第2のDLL3 VHHドメインの各々が、独立して、SEQ ID NO:314、518、515、516、または517に示され、かつDLL3と結合する、態様80～122、166、および167のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

169. 前記第1および前記第2の構成要素のうちの一方または両方が、共刺激受容体と結合する少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)を含む、態様80～168のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

170. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、前記多重特異性ポリペプチド構築物の前記Fc領域に対してアミノ末端におよび/または該多重特異性ポリペプチド構築物の前記CD3結合領域に対してカルボキシ末端に位置付けられている、態様169の多重特異性ポリペプチド構築物。

171. 共刺激受容体結合領域(CRBR)を1つだけ含む、態様169または態様170の多重特異性ポリペプチド構築物。

172. 前記第1の構成要素が、N末端からC末端への順序で、DLL3と結合する第1のDLL3 VHHドメイン、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチド、前記リンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメイン、およびDLL3と結合する第2のDLL3 VHHドメインを含み；

前記第2の構成要素が、CRBRを含み、かつ、N末端からC末端への順序で、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチド、前記リンカー、任意で、前記第1の構成要素に存在するのと同じリンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインのもう一方を含み、該CRBRが、該第2の構成要素のFc領域に対してアミノ末端に、または該第2の構成要素の該抗CD3抗体もしくは抗原結合断片に対してカルボキシ末端に位置付けられている、

態様169～171のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

173. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、

前記共刺激受容体の天然同族結合パートナーの細胞外ドメインもしくはその結合断片、または前記共刺激受容体との結合活性を示すそのバリアントであるか、あるいはそれを含む、態様169～172のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

174. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、Fab断片、F(ab')₂断片、Fv断片、scFv、scAb、dAb、シングルドメイン重鎖抗体、およびシングルドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される抗体またはその抗原結合断片である、態様169～173のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

175. 前記抗体またはその抗原結合断片がFv、scFv、Fab、シングルドメイン抗体(VHHドメイン)、VNAR、またはVHHである、態様174の多重特異性ポリペプチド構

10

20

30

40

50

築物。

176. 前記抗体または抗原結合断片がVHHドメインである、態様174または態様175の多重特異性ポリペプチド構築物。

177. 前記VHHドメインがヒトVHHドメインまたはヒト化VHHドメインである、態様176の多重特異性ポリペプチド構築物。

178. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、41BB(CD137)、OX40(CD134)、CD27、グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質(GITR)、CD28、ICOS、CD40、B細胞活性化因子受容体(BAFF-R)、B細胞成熟抗原(BCMA)、膜貫通型アクチベーターおよびCAMLインタラクタ(Transmembrane activator and CAML interactor)(TACI)、およびNKG2Dの中より選択される共刺激受容体と結合する、態様169～177のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
10

179. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、41BB(CD137)、OX40(CD134)、およびグルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質(GITR)の中より選択される共刺激受容体と結合する、態様169～178のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

180. 前記少なくとも1つの共刺激受容体結合領域(CRBR)が、SEQ ID NO:210に示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:210に示される配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する配列を含み、かつ4-1BBと結合する、態様169～179のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。
20

181. 前記第1および前記第2の構成要素のうちの一方または両方が、抑制性受容体と結合する少なくとも1つの抑制性受容体結合領域(IRBR)を含む、態様80～180のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

182. 前記少なくとも1つの抑制性受容体結合領域(IRBR)が、前記多重特異性ポリペプチド構築物の前記Fc領域に対してアミノ末端におよび/または該多重特異性ポリペプチド構築物の前記CD3結合領域に対してカルボキシ末端に位置付けられている、態様181の多重特異性ポリペプチド構築物。

183. 抑制性受容体結合領域(IRBR)を1つだけ含む、態様181または態様182の多重特異性ポリペプチド構築物。

184. 前記第1の構成要素が、N末端からC末端への順序で、DLL3と結合する第1のDLL3 VHHドメイン、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチド、前記リンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメイン、およびDLL3と結合する第2のDLL3 VHHドメインを含み；
30

前記第2の構成要素が、IRBRを含み、かつ、N末端からC末端への順序で、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチド、前記リンカー、任意で、前記第1の構成要素に存在するのと同じリンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインのもう一方を含み、該IRBRが、該第2の構成要素のFc領域に対してアミノ末端にまたは該第2の構成要素の該抗CD3抗体もしくは抗原結合断片に対してカルボキシ末端に位置付けられている。

態様181～183のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

185. 前記少なくとも1つのIRBRが、
40

前記抑制性受容体の天然同族結合パートナーの細胞外ドメインもしくはその結合断片、または前記抑制性受容体との結合活性を示すそのバリアントであるか、あるいはそれを含む、態様181～184のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

186. 前記少なくとも1つのIRBRが、Fab断片、F(ab')2断片、Fv断片、scFv、scAb、dAb、シングルドメイン重鎖抗体、およびシングルドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される抗体またはその抗原結合断片である、態様181～185のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

187. 前記抗体またはその抗原結合断片がFv、scFv、Fab、シングルドメイン抗体

10

20

30

40

50

(VHHドメイン)、VNAR、またはVHHである、態様186の多重特異性ポリペプチド構築物。

188. 前記抗体または抗原結合断片がVHHドメインである、態様186または態様187の多重特異性ポリペプチド構築物。

189. 前記VHHドメインがヒトVHHドメインまたはヒト化VHHドメインである、態様188の多重特異性ポリペプチド構築物。

190. 前記少なくとも1つのIRBRが、PD-1、CTLA-4、TIGIT、VISTA、およびTIM3の中より選択される抑制性受容体と結合する、態様181～189のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

191. 前記少なくとも1つのIRBRがPD-1と結合する、態様181～189のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。 10

192. 前記第1の構成要素が、N末端からC末端への順序で、DLL3と結合する第1のDLL3 VHHドメイン、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第1のFcポリペプチド、前記リンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメイン、およびDLL3と結合する第2のDLL3 VHHドメインを含み；

前記第2の構成要素が、N末端からC末端への順序で、前記IRBRまたは前記CRBRのうちの一方、前記ヘテロ二量体Fc領域の前記第2のFcポリペプチド、前記リンカー、任意で、前記第1の構成要素に存在するのと同じリンカー、前記抗CD3抗体または抗原結合断片のVHまたはVLドメインのもう一方、および前記CRBRまたは前記IRBRのもう一方を含む、 20

態様181～191のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

193. 前記リンカーがペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカーであり、任意で、該リンカーが3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20アミノ酸長である、態様80～192のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

194. 前記リンカーが切断不可能リンカーである、態様80～193のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

195. 前記切断不可能リンカーが、

GS, GGS, GGGGS (SEQ ID NO: 125), GGGGGS (SEQ ID NO: 126)

30

、およびそれらの組み合わせを含む、態様194の多重特異性ポリペプチド構築物。

196. 前記リンカーが、配列

GGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 127)

40

であるか、またはそれを含む、態様80～195のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

197. 前記リンカーが切断可能リンカーである、態様80～193のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

198. 前記切断可能リンカーが、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、態様197の多重特異性ポリペプチド構築物。

199. 前記プロテアーゼが、免疫エフェクター細胞によって、腫瘍によって、または腫瘍微小環境に存在する細胞によって産生される、態様198の多重特異性ポリペプチド構築物。

200. 前記プロテアーゼが免疫エフェクター細胞によって産生され、該免疫エフェクター細胞が活性化T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、またはNK T細胞である、態様198または態様199の多重特異性ポリペプチド構築物。

201. 前記プロテアーゼがマトリップターゼ、マトリックスマタロプロテアーゼ（MMP）、グランザイムB、およびそれらの組み合わせの中より選択される、態様198～200のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

202. 前記プロテアーゼがグランザイムBである、態様201の多重特異性ポリペプチ

50

ド構築物。

203. 前記切断可能リンカーが、アミノ酸配列
GGSGGGGIEPDIGGSGGS (SEQ ID NO: 171)

を含む、態様198～202のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物。

204. SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、および456からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域1 (CDR1) ; SEQ ID NO:336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域2 (CDR2) ; ならびにSEQ ID NO:354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、395、および412～415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域3 (CDR3) を含む、DLL3と結合する単離されたシングルドメイン抗体。
10

205. SEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～480～488、および507～518のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列、またはSEQ ID NO:102、244～275、277～300、302～305、314、401、416、455、476～480～488、および507～518のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204の単離されたシングルドメイン抗体。
20

206. 前記シングルドメイン抗体が、(i) SEQ ID NO:244に示される配列、(ii) SEQ ID NO:244のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:244に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

207. 前記sdAbが、SEQ ID NO:319、320、321、322、323、324、325、および326からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR1 ; SEQ ID NO:336、337、および338からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2 ; ならびにSEQ ID NO:354に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204～206のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。
30

208. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:319、336、および354 ; それぞれSEQ ID NO:319、337、および354 ; それぞれSEQ ID NO:319、338、および354 ; それぞれSEQ ID NO:320、338、および354 ; それぞれSEQ ID NO:321、338、および354 ; それぞれSEQ ID NO:322、338、および354 ; それぞれSEQ ID NO:324、338、および354 ; それぞれSEQ ID NO:325、338、および354 ; または、それぞれSEQ ID NO:326、338、および354に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204～207のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

209. 前記sdAbが、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204～208のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。
40

210. 前記sdAbが、SEQ ID NO:245～257のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204～209のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

211. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:258に示される配列、(ii) SEQ ID NO:258のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:258に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204～209のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。
50

8%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

212. 前記sdAbが、SEQ ID NO:327に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:339に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:355に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および211のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

213. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:327、339、および355に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、211、および212のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

214. 前記sdAbが、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および211～213のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 10

215. 前記sdAbが、SEQ ID NO:259～263のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および211～214のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

216. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:264に示される配列、(ii) SEQ ID NO:264のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:264に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。 20

217. 前記sdAbが、SEQ ID NO:328、329、または456からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:340に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、態様205、または態様216の単離されたシングルドメイン抗体。

218. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:328、340、および356；またはそれぞれSEQ ID NO:329、340、および356；それぞれSEQ ID NO:456、340、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および216～217のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 30

219. 前記sdAbが、SEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:265～274、416、455、もしくは476～478のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および216～218のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

220. 前記少なくとも1つのDLL3 sdAbが、SEQ ID NO:265～274、416、455、または476～478のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および216～219のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 40

221. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:275に示される配列、(ii) SEQ ID NO:275のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:275に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

222. 前記sdAbが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:341に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:357に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、または221のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

223. 前記sdAbが、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示され

10

20

30

40

50

るアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および221～222のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

224. 前記sdAbが、SEQ ID NO:277～279および479のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含む、態様204、205、および221～223のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

225. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:280に示される配列、(ii) SEQ ID NO:280のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:280に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。 10

226. 前記sdAbが、SEQ ID NO:330に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:342に示されるアミノ酸配列を含むCDR2；およびSEQ ID NO:358に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および225のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

227. 前記sdAbが、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および225～226のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 20

228. 前記sdAbが、SEQ ID NO:281～286のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および225～227のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

229. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:287に示される配列、(ii) SEQ ID NO:287のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:287に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。 30

230. 前記sdAbが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:345、346、および347からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:359、360、および361からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および229のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

231. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:320、345、および359；それぞれSEQ ID NO:320、346、および359；それぞれSEQ ID NO:320、347、および359；それぞれSEQ ID NO:320、345、および360；それぞれSEQ ID NO:320、345、および361；または、それぞれSEQ ID NO:320、347、および360に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および229～230のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 40

232. 前記sdAbが、SEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:288～298もしくは102のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および229～231のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

233. 前記sdAbが、SEQ ID NO:288～298または102のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および229～232のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。 50

234. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:299に示される配列、(ii) SEQ ID NO:299のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:299に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

235. 前記sdAbが、SEQ ID NO:331に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:356に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および234のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

236. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:331、348、および356；それぞれSEQ ID NO:331、349、および356；または、それぞれSEQ ID NO:331、350、および356に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および234～235のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

237. 前記sdAbが、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および234～236のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

238. 前記sdAbが、SEQ ID NO:300、302～305、および480のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および234～237のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

239. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:507に示される配列、(ii) SEQ ID NO:507のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:507に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

240. 前記sdAbが、SEQ ID NO:332に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:348、349、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；ならびにSEQ ID NO:362に示されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および239のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

241. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:332、348、および362；それぞれSEQ ID NO:332、349、および362；またはSEQ ID NO:332、350、および362に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および239～240のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

242. 前記sdAbが、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および239～241のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

243. 前記sdAbが、SEQ ID NO:508～514のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および239～242のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

244. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:401に示される配列、(ii) SEQ ID NO:401のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:401に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

245. 前記sdAbが、SEQ ID NO:320に示されるアミノ酸配列を含むCDR1；SEQ ID NO:384、410、および411からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR2；

10

20

30

40

50

ならびにSEQ ID NO:395、412、413、414、および415からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および244のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

246. 前記sdAbが、それぞれSEQ ID NO:320、384、および395；それぞれSEQ ID NO:320、410、および395；それぞれSEQ ID NO:320、411、および395；それぞれSEQ ID NO:320、384、および412；それぞれSEQ ID NO:320、384、および413；それぞれSEQ ID NO:320、384、および414；またはSEQ ID NO:320、384、および415に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および244～245のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

247. 前記sdAbが、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列、またはSEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および244～246のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

248. 前記sdAbが、SEQ ID NO:481～488のうちのいずれかに示されるアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および244～247のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

249. 前記sdAbが、(i) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517に示される配列、(ii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のヒト化バリアント、または(iii) SEQ ID NO:314、518、515、516、もしくは517のうちのいずれかに対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を示すアミノ酸の配列を含み、かつDLL3と結合する、態様204または態様205の単離されたシングルドメイン抗体。

250. 前記少なくとも1つのDLL3 sdAbが、それぞれSEQ ID NO:333、351、および363；それぞれ334、352、および364；それぞれ320、353、および365；それ334、339、および366；または、それぞれ335、348、および367に示されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、かつDLL3と結合する、態様204、205、および249のいずれかの単離されたシングルドメイン抗体。

251. 態様1～79のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物をコードする、ポリヌクレオチド。

252. 態様80～203のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物をコードする、ポリヌクレオチド。

253. 態様80～203のいずれかの多重特異性構築物の第1のポリペプチドをコードする第1の核酸配列と、該多重特異性構築物の第2のポリペプチドをコードする第2の核酸配列とを含む、ポリヌクレオチドであって、該第1および該第2の核酸配列が、配列内リボソーム進入部位(IRES)によってまたは自己切断ペプチドもしくはリボソームスキッピングを引き起こすペプチドをコードする核酸によって隔てられている、前記ポリヌクレオチド。

254. 前記第1の核酸配列および前記第2の核酸配列が同一のプロモーターに機能的に連結されている、態様253のポリヌクレオチド。

255. 自己切断ペプチドまたはリボソームスキッピングを引き起こすペプチドをコードする前記核酸がT2A、P2A、E2A、またはF2Aより選択される、態様254のポリヌクレオチド。

256. 態様204～250のいずれかのシングルドメイン抗体をコードする、ポリヌクレオチド。

257. 態様251～256のいずれかのポリヌクレオチドを含む、ベクター。

258. 発現ベクターである、態様257のベクター。

259. ウイルスベクターまたは真核生物ベクターであり、任意で、該真核生物ベクターが哺乳動物ベクターである、態様257または態様258のベクター。

10

20

30

40

50

260. 態様251～256のいずれかの1つもしくは複数のポリヌクレオチドまたは態様257～259のいずれかの1つもしくは複数のベクターを含む、細胞。

261. 組換えであるかまたは単離されている、態様260の細胞。

262. 哺乳動物細胞である、態様261の細胞。

263. 態様251～256のいずれかの1つもしくは複数のポリヌクレオチドまたは態様257～259のいずれかの1つもしくは複数のベクターを細胞へ導入する工程、および多重特異性ポリペプチド構築物を產生する条件下で該細胞を培養する工程を含む、ポリペプチドを產生する方法。

264. 前記ポリペプチドを前記細胞から単離するかまたは精製する工程をさらに含む、態様263の方法。
10

265. 態様263または態様264の方法によって產生されたポリペプチド。

266. 態様204～250のいずれかのシングルドメイン抗体を含む細胞外ドメイン；膜貫通ドメイン；および
細胞内シグナル伝達ドメイン

を含むキメラ抗原受容体を含む、操作された免疫細胞。

267. 前記細胞がリンパ球である、態様266の操作された免疫細胞。

268. 前記細胞がT細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞である、態様266または態様267の操作された免疫細胞。

269. 前記細胞内シグナル伝達ドメインが免疫受容体活性化チロシンモチーフ(ITA)シグナル伝達ドメインを含む、態様266～268のいずれかの操作された免疫細胞。
20

270. 前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3シグナル伝達ドメイン、任意で、ヒトCD3シグナル伝達ドメインであるか、またはそれを含む、態様266～269のいずれかの操作された免疫細胞。

271. 前記細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激分子のシグナル伝達ドメインをさらに含む、態様269または態様270の操作された免疫細胞。

272. 前記共刺激分子がCD28、ICOS、41BB、またはOX40、任意で、ヒトCD28、ヒトICOS、ヒト41BB、またはヒトOX40である、態様271の操作された免疫細胞。

273. 態様1～79のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物、態様80～203のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物、態様204～250のいずれかのシングルドメイン抗体、または態様266～272のいずれかの操作された免疫細胞を含む、薬学的組成物。
30

274. 薬学的に許容される担体を含む、態様273の薬学的組成物。

275. 無菌である、態様273または態様274の薬学的組成物。

276. その必要がある対象に、態様1～79のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物、態様80～203のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物、態様204～250のいずれかのシングルドメイン抗体、または態様266～272のいずれかの操作された免疫細胞、または態様273～275のいずれかの薬学的組成物を投与する工程を含む、対象における免疫応答を刺激するかまたは誘導する方法。

277. 腫瘍または癌、任意で、DLL3を発現する腫瘍または癌に対する免疫応答が増加する、態様276の方法。

278. 前記対象における疾患または状態を処置する、態様276または態様277の方法。
40

279. その必要がある対象に、治療有効量の、態様1～79のいずれかのDLL3結合ポリペプチド構築物、態様80～203のいずれかの多重特異性ポリペプチド構築物、態様204～250のいずれかのシングルドメイン抗体、または態様266～272のいずれかの操作された免疫細胞、または態様273～275のいずれかの薬学的組成物を投与する工程を含む、対象における疾患または状態を処置する方法。

280. 前記疾患または状態が腫瘍または癌である、態様278または態様279の方法。

281. 前記対象がヒトである、態様276～277のいずれかの方法。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 6 0 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 6 0 2】

(表 E 2) DLL3 sdAb ヒト化バリアント

クローン名	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
10D9 ヒト化バリアント							
hz10D9v1	GSILSINAMG	319	GFTGDGNTI	336	DVQLFSRDYEFY	354	245
hz10D9v2	GSILSINAMG	319	GFTGDGNTI	336	DVQLFSRDYEFY	354	246
hz10D9v3	GSILSINAMG	319	GFTGEGNTI	337	DVQLFSRDYEFY	354	247
hz10D9v4	GSILSINAMG	319	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	248
hz10D9v5	GSILSINAMG	319	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	249
hz10D9v6	GSILSINAMG	319	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	250
hz10D9v7	GSIFSINAMG	320	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	251

10

20

30

40

50

クローン名	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
hz10D9v8	GFTFSINAMG	321	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	252
hz10D9v9	GFTFSSYAMG	322	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	253
hz10D9v10	GSIFSSNAMG	323	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	254
hz10D9v11	GFIFSSYAMG	324	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	255
hz10D9v12	GSIFSIYAMG	325	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	256
hz10D9v13	GFIFSINAMG	326	GFTGDTNTI	338	DVQLFSRDYEFY	354	257

10

20

30

40

10E5 ヒト化バリアント

hz10E5v1	GFTLDDYTIG	327	CISSSGGSTY	339	YCPVVVGPELGYDY	355	259
hz10E5v2	GFTLDDYTIG	327	CISSSGGSTY	339	YCPVVVGPELGYDY	355	260
hz10E5v3	GFTLDDYTIG	327	CISSSGGSTY	339	YCPVVVGPELGYDY	355	261
hz10E5v4	GFTLDDYTIG	327	CISSSGGSTY	339	YCPVVVGPELGYDY	355	262
hz10E5v5	GFTLDDYTIG	327	CISSSGGSTY	339	YCPVVVGPELGYDY	355	263

8E7 ヒト化バリアント

hz8E7v1	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	265
hz8E7v2	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	266
hz8E7v3	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	267
hz8E7v4	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	268
hz8E7v5	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	416
hz8E7v6	EIIFSDKSVG	329	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	269
hz8E7v8	EIITSDKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	270

50

クローン名	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
hz8E7v9	EIITSKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	271
hz8E7v10	EIITSKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	272
hz8E7v11	EIITSKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	273
hz8E7v12	EIITSKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	274
hz8E7v13	EIITSKSMG	456	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	476
hz8E7v14	EIITSKSVG	328	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	477
hz8E7v15	EIITSKSMG	456	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	478
hz8E7v16	EIITSKSMG	456	GISNVGSTN	340	RDFENEY	356	455

10

20

30

40

3G3 ヒト化バリアント

hz3G3v1	GSIFSINAMG	320	GFTGDGMTK	341	DVFTDRDHVDWY	357	276 479
hz3G3v2	GSIFSINAMG	320	GFTGDGMTK	341	DVFTDRDHVDWY	357	277
hz3G3v3	GSIFSINAMG	320	GFTGDGMTK	341	DVFTDRDHVDWY	357	278
hz3G3v4	GSIFSINAMG	320	GFTGDGMTK	341	DVFTDRDHVDWY	357	279

5A7 ヒト化バリアント

hz5A7v1	GSDFSINAIG	330	GFTGDGVTT	342	DVKIGGDYEW	358	281
hz5A7v2	GSDFSINAIG	330	GFTGDTVTT	343	DVKIGGDYEW	358	282
hz5A7v3	GSDFSINAIG	330	GFTGEGVTT	344	DVKIGGDYEW	358	283
hz5A7v4	GSDFSINAIG	330	GFTGDGVTT	342	DVKIGGDYEW	358	284
hz5A7v5	GSDFSINAIG	330	GFTGDGVTT	342	DVKIGGDYEW	358	285
hz5A7v6	GSDFSINAIG	330	GFTGDGVTT	342	DVKIGGDYEW	358	286

50

クローン名	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
5A8 ヒト化バリアント							
hz5A8v1	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	288
hz5A8v2	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	289
hz5A8v3	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	290
hz5A8v4	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	102
hz5A8v5	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	291
hz5A8v6	GSIFSINAMG	320	VVSSEGRTT	346	REWYSBSDWRDY	359	292
hz5A8v7	GSIFSINAMG	320	VVSSDARTT	347	REWYSBSDWRDY	359	293
hz5A8v8	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSADADWRDY	360	294
hz5A8v9	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSESDWRDY	361	295
hz5A8v10	GSIFSINAMG	320	VVSSDARTT	347	REWYSADADWRDY	360	296
hz5A8v11	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	297
hz5A8v12	GSIFSINAMG	320	VVSSDGRTT	345	REWYSBSDWRDY	359	298
6C5 ヒト化バリアント							
hz6C5v1	EITFSOKTVG	331	VISNVDSTN	348	RDFENEY	356	300
hz6C5v2	EITFSOKTVG	331	VISNVDSTN	348	RDFENEY	356	301 480
hz6C5v3	EITFSOKTVG	331	VISNVDSTN	348	RDFENEY	356	302
hz6C5v4	EITFSOKTVG	331	VISNVDSTN	348	RDFENEY	356	303
hz6C5v5	EITFSOKTVG	331	VISNVESTN	349	RDFENEY	356	304
hz6C5v6	EITFSOKTVG	331	VISNVDATN	350	RDFENEY	356	305

10

20

30

40

50

クローン名	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO	VHH SEQ ID NO
6F1 ヒト化バリアント							
hz6F1v1	EIIFSDKTVG	332	VISNVDSTN	348	RDFESEY	362	307 508
hz6F1v2	EIIFSDKTVG	332	VISNVDSTN	348	RDFESEY	362	308 509
hz6F1v3	EIIFSDKTVG	332	VISNVDSTN	348	RDFESEY	362	309 510
hz6F1v4	EIIFSDKTVG	332	VISNVDSTN	348	RDFESEY	362	310 511
hz6F1v5	EIIFSDKTVG	332	VISNVDSTN	348	RDFESEY	362	311 512
hz6F1v6	EIIFSDKTVG	332	VISNVESTN	349	RDFESEY	362	312 513
hz6F1v7	EIIFSDKTVG	332	VISNVDATN	350	RDFESEY	362	313 514
3C5 ヒト化バリアント							
hz3C5v1	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLNSDYEFY	395	402 481
hz3C5v2	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLNSDYEFY	395	403 482
hz3C5v3	GSIFSINAMG	320	GFTGDTSTK	410	DVQLLNSDYEFY	395	404 483
hz3C5v4	GSIFSINAMG	320	GFTGEGSTK	411	DVQLLNSDYEFY	395	405 484
hz3C5v5	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLSSDYEFY	412	406 485
hz3C5v6	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLTSDYEFY	413	407 486
hz3C5v7	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLQSDYEFY	414	408 487
hz3C5v8	GSIFSINAMG	320	GFTGDGSTK	384	DVQLLNTDYEFY	415	409 488

10

20

30

40

50