

【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6年8月22日(2024.8.22)

【国際公開番号】WO2022/040128

【公表番号】特表2023-538366(P2023-538366A)

【公表日】令和5年9月7日(2023.9.7)

【年通号数】公開公報(特許)2023-169

【出願番号】特願2023-511947(P2023-511947)

【国際特許分類】

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

C 07K 19/00(2006.01)

C 07K 16/46(2006.01)

C 07K 16/28(2006.01)

C 07K 16/30(2006.01)

C 12N 15/63(2006.01)

C 12N 1/15(2006.01)

C 12N 1/19(2006.01)

C 12N 1/21(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 12P 21/02(2006.01)

C 12P 21/08(2006.01)

C 07K 16/18(2006.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 47/65(2017.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

10

20

30

40

【F I】

C 12N 15/62 Z Z N A

C 12N 15/13

C 07K 19/00

C 07K 16/46

C 07K 16/28

C 07K 16/30

C 12N 15/63 Z

C 12N 1/15

C 12N 1/19

C 12N 1/21

C 12N 5/10

C 12P 21/02 C

C 12P 21/08

C 07K 16/18

A 61K 47/68

A 61K 47/65

A 61K 39/395 N

A 61K 39/395 L

A 61P 35/00

【手続補正書】

50

【提出日】令和6年8月14日(2024.8.14)

【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】

ヒトHER2に結合する単一ドメイン抗原結合ドメイン(sdABD)(sdABD-  
HER2)であって、

a)配列番号504のsdCDR1、配列番号505のsdCDR2、及び配列番号506のsdCDR3；

b)配列番号218のsdCDR1、配列番号219のsdCDR2、及び配列番号220のsdCDR3；

c)配列番号226のsdCDR1、配列番号227のsdCDR2、及び配列番号228のsdCDR3；

d)配列番号238のsdCDR1、配列番号239のsdCDR2、及び配列番号240のsdCDR3；

e)配列番号142のsdCDR1、配列番号143のsdCDR2、及び配列番号144のsdCDR3；

f)配列番号146のsdCDR1、配列番号147のsdCDR2、及び配列番号148のsdCDR3；

g)配列番号150のsdCDR1、配列番号151のsdCDR2、及び配列番号152のsdCDR3；

h)配列番号154のsdCDR1、配列番号155のsdCDR2、及び配列番号156のsdCDR3；

i)配列番号158のsdCDR1、配列番号159のsdCDR2、及び配列番号160のsdCDR3；

j)配列番号162のsdCDR1、配列番号163のsdCDR2、及び配列番号164のsdCDR3；

k)配列番号166のsdCDR1、配列番号167のsdCDR2、及び配列番号168のsdCDR3；

l)配列番号170のsdCDR1、配列番号171のsdCDR2、及び配列番号172のsdCDR3；

m)配列番号174のsdCDR1、配列番号175のsdCDR2、及び配列番号176のsdCDR3；

n)配列番号178のsdCDR1、配列番号179のsdCDR2、及び配列番号180のsdCDR3；

o)配列番号182のsdCDR1、配列番号183のsdCDR2、及び配列番号184のsdCDR3；

p)配列番号186のsdCDR1、配列番号187のsdCDR2、及び配列番号188のsdCDR3；

q)配列番号190のsdCDR1、配列番号191のsdCDR2、及び配列番号192のsdCDR3；

r)配列番号194のsdCDR1、配列番号195のsdCDR2、及び配列番号196のsdCDR3；

s)配列番号198のsdCDR1、配列番号199のsdCDR2、及び配列番号200のsdCDR3；

t)配列番号202のsdCDR1、配列番号203のsdCDR2、及び配列番号204のsdCDR3；

10

20

30

40

50

u ) 配列番号 2 0 6 の s d C D R 1 、配列番号 2 0 7 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 0 3 の s d C D R 3 ;

v ) 配列番号 2 1 0 の s d C D R 1 、配列番号 2 1 1 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 1 2 の s d C D R 3 ;

w ) 配列番号 2 1 4 の s d C D R 1 、配列番号 2 1 5 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 1 6 の s d C D R 3 ;

x ) 配列番号 2 1 8 の s d C D R 1 、配列番号 2 1 9 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 2 0 の s d C D R 3 ;

y ) 配列番号 2 2 2 の s d C D R 1 、配列番号 2 2 3 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 2 4 の s d C D R 3 ;

z ) 配列番号 2 2 6 の s d C D R 1 、配列番号 2 2 7 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 2 8 の s d C D R 3 ;

a a ) 配列番号 2 3 0 の s d C D R 1 、配列番号 2 3 1 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 3 2 の s d C D R 3 ;

a b ) 配列番号 2 3 4 の s d C D R 1 、配列番号 2 3 5 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 3 6 の s d C D R 3 ;

a c ) 配列番号 2 3 8 の s d C D R 1 、配列番号 2 3 9 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 4 0 の s d C D R 3 ;

a d ) 配列番号 2 4 2 の s d C D R 1 、配列番号 2 4 3 の s d C D R 2 、及び配列番号 2 4 4 の s d C D R 3 ;

a e ) 配列番号 5 0 0 の s d C D R 1 、配列番号 5 0 1 の s d C D R 2 、及び配列番号 5 0 2 の s d C D R 3 ;

a f ) 配列番号 1 9 4 の s d C D R 1 、配列番号 1 9 5 の s d C D R 2 、及び配列番号 1 9 6 の s d C D R 3 ;

a g ) 配列番号 5 0 8 の s d C D R 1 、配列番号 5 0 9 の s d C D R 2 、及び配列番号 5 1 0 の s d C D R 3 ; 及び

a h ) 配列番号 5 1 2 の s d C D R 1 、配列番号 5 1 3 の s d C D R 2 、及び配列番号 5 の s d C D R 3

からなる群から選択される C D R のセットを含むアミノ酸配列を含む、 s d A B D 。

### 【請求項 2】

前記 s d A B D が、配列番号 5 0 3 、配列番号 1 9 3 、配列番号 2 1 7 、配列番号 2 2 5 、配列番号 2 3 7 、配列番号 1 4 1 、配列番号 1 4 5 、配列番号 1 4 9 、配列番号 1 5 3 、配列番号 1 5 7 、配列番号 1 6 1 、配列番号 1 6 5 、配列番号 1 6 9 、配列番号 1 7 3 、配列番号 1 7 7 、配列番号 1 8 1 、配列番号 1 8 5 、配列番号 1 8 9 、配列番号 1 9 7 、配列番号 2 0 1 、配列番号 2 0 5 、配列番号 2 0 9 、配列番号 2 1 3 、配列番号 2 2 1 、配列番号 2 2 9 、配列番号 2 3 3 、配列番号 2 4 1 、配列番号 4 9 9 、配列番号 5 0 7 及び配列番号 5 1 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の s d A B D 。

### 【請求項 3】

融合タンパク質であって、前記融合タンパク質は、 N 末端から C 末端まで、

- a ) H E R 2 に結合する第 1 の s d A B D ( s d A B D - H E R 2 ) と、
- b ) 第 1 のドメインリンカーと、
- c ) i ) v h C D R 1 、 v h C D R 2 及び v h C D R 3 を含む第 1 の可変重ドメイン、  
i i ) 制約性非開裂性リンカー ( C N C L ) ならびに  
i i i ) v 1 C D R 1 、 v 1 C D R 2 及び v 1 C D R 3 を含む第 1 の可変軽ドメインを含む制約性 F v ドメインと、
- d ) 第 2 のドメインリンカーと、
- e ) 第 2 の s d A B D - H E R 2 と、
- f ) 開裂性リンカー ( C L ) と、
- g ) i ) 第 1 の疑似可変軽ドメイン、

10

20

30

40

50

i i ) 非開裂性リンカー( N C L )及び  
 i i i ) 第 1 の疑似可変重ドメインを含む制約性疑似 F v ドメインと、  
 h ) 第 3 のドメインリンカーと、  
 i ) ヒト血清アルブミンに結合する第 3 の s d A B D ( s d A B D - H S A )と、を含み、

ここで、前記制約性 F v ドメインの前記第 1 の可変重ドメイン及び前記第 1 の可変軽ドメインはヒト C D 3 に結合することができるが、前記制約性疑似 F v ドメインは C D 3 に結合せず、

前記第 1 の可変重ドメイン及び前記第 1 の疑似可変軽ドメインは分子内で会合して不活性 F v を形成し、

前記第 1 の可変軽ドメイン及び前記第 1 の疑似可変重ドメインは分子内で会合して不活性 F v を形成し、かつ

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び / または前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は、請求項 1 または 2 に記載の s d A B D である、

前記融合タンパク質。

#### 【請求項 4】

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は同じであるか、  
または前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は異なる、  
請求項 3 に記載の融合タンパク質。

#### 【請求項 5】

前記第 1 の可変重ドメインは前記第 1 の可変軽ドメインの N 末端にあり、前記疑似可変軽ドメインは前記疑似可変重ドメインの N 末端にあるか、

前記第 1 の可変重ドメインは前記第 1 の可変軽ドメインの N 末端にあり、前記疑似可変重ドメインは前記疑似可変軽ドメインの N 末端にあるか、

前記第 1 の可変軽ドメインは前記第 1 の可変重ドメインの N 末端にあり、前記疑似可変軽ドメインは前記疑似可変重ドメインの N 末端にあるか、または

前記第 1 の可変軽ドメインは前記第 1 の可変重ドメインの N 末端にあり、前記疑似可変重ドメインは前記疑似可変軽ドメインの N 末端にある、

請求項 3 または 4 に記載の融合タンパク質。

#### 【請求項 6】

H S A に結合する前記第 3 の s d A B D ( s d A B D - H S A )は、

( a ) ( i ) 配列番号 2 4 6 の s d C D R 1 、配列番号 2 4 7 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 8 の s d C D R 3 ならびに ( i i ) 配列番号 2 5 0 の s d C D R 1 、配列番号 2 5 1 の s d C D R 2 及び配列番号 2 5 2 の s d C D R 3 からなる群から選択される C D R のセット、または、

( b ) 配列番号 2 4 5 及び配列番号 2 4 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有する、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

#### 【請求項 7】

前記開裂性リンカーは、配列番号 3 3 9 ~ 4 0 8 及び配列番号 5 3 2 ~ 5 3 5 からなる群から選択される開裂ドメイン配列を含む、請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

#### 【請求項 8】

前記開裂性リンカーは、M M P 2 、M M P 9 、メプリン A 、メプリン B 、カテプシン S 、カブテプシン K 、カテプシン L 、グランザイム B 、u P A 、カレクリエイン 7 、マトリプターゼ及びトロンビンからなる群から選択されるヒトプロテアーゼによって開裂される、請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

#### 【請求項 9】

前記融合タンパク質は、配列番号 4 5 9 ~ 4 8 4 及び配列番号 4 9 1 ~ 4 9 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

**【請求項 10】**

請求項 3～9のいずれか一項に記載の融合タンパク質または請求項1もしくは2に記載のs d A B Dをコードする、核酸。

**【請求項 11】**

請求項 10に記載の核酸を含む発現ベクター。

**【請求項 12】**

請求項 11に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

**【請求項 13】**

( i ) 請求項 3～9のいずれか一項に記載の融合タンパク質または請求項1もしくは2に記載のs d A B Dが発現される条件下で請求項12に記載の宿主細胞を培養することと、( i i ) 前記融合タンパク質または前記s d A B Dを回収することと、を含む、前記融合タンパク質または前記s d A B Dを作製する方法。

10

**【請求項 14】**

請求項 3～9のいずれか一項に記載の融合タンパク質または請求項1もしくは2に記載の単一ドメイン抗原結合ドメイン(s d A B D)を含む、医薬組成物。

**【請求項 15】**

薬学的に許容される担体または賦形剤を更に含む、請求項 14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

対象のがんを治療するための、請求項 14もしくは15に記載の医薬組成物。

20

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 3 8 6

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 3 8 6】**

更なる態様において、本発明は、プロドラッグ対の第1のタンパク質メンバーをコードする第1の核酸及び対の第2のタンパク質メンバーをコードする第2の核酸、ならびに発現ベクター及び核酸を含有する宿主細胞を含む核酸組成物を提供する。

例えば、本開示は下記の実施態様を提供する。

**[ 1 ]**

30

融合タンパク質であって、前記融合タンパク質は、N末端からC末端まで、

a) HER2に結合する第1のs d A B D(s d A B D - H E R 2)と、

b) 第1のドメインリンカーと、

c) i) v h C D R 1、v h C D R 2及びv h C D R 3を含む第1の可変重ドメイン、

i i) 制約性非開裂性リンカー(C N C L)ならびに

i i i) v l C D R 1、v l C D R 2及びv l C D R 3を含む第1の可変軽ドメインを含む制約性F v ドメインと、

d) 第2のドメインリンカーと、

e) 第2のs d A B D - H E R 2と、

f) 開裂性リンカー(C L)と、

g) i) 第1の疑似可変軽ドメイン、

i i) 非開裂性リンカー(N C L)及び

i i i) 第1の疑似可変重ドメインを含む制約性疑似F v ドメインと、

h) 第3のドメインリンカーと、

40

i) ヒト血清アルブミンに結合する第3のs d A B D(s d A B D - H S A)と、を含み、

ここで、前記制約性F v ドメインの前記第1の可変重ドメイン及び前記第1の可変軽ドメインはヒトC D 3に結合することができるが、前記制約性疑似F v ドメインはC D 3に結合せず、

前記第1の可変重ドメイン及び前記第1の疑似可変軽ドメインは分子内で会合して不活

50

性 F v を形成し、

前記第 1 の可変軽ドメイン及び前記第 1 の疑似可変重ドメインは分子内で会合して不活性 F v を形成する、前記融合タンパク質。

[ 2 ]

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び / または前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は、

a ) 配列番号 1 9 4 の s d C D R 1、配列番号 1 9 5 の s d C D R 2 及び配列番号 1 9 6 の s d C D R 3、

b ) 配列番号 2 1 8 の s d C D R 1、配列番号 2 1 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 2 0 の s d C D R 3、

c ) 配列番号 2 2 6 の s d C D R 1、配列番号 2 2 7 の s d C D R 2 及び配列番号 2 2 8 の s d C D R 3、 10

d ) 配列番号 2 3 8 の s d C D R 1、配列番号 2 3 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 0 の s d C D R 3、

e ) 配列番号 1 4 2 の s d C D R 1、配列番号 1 4 3 の s d C D R 2 及び配列番号 1 4 4 の s d C D R 3、

f ) 配列番号 1 4 6 の s d C D R 1、配列番号 1 4 7 の s d C D R 2 及び配列番号 1 4 8 の s d C D R 3、

g ) 配列番号 1 5 0 の s d C D R 1、配列番号 1 5 1 の s d C D R 2 及び配列番号 1 5 2 の s d C D R 3、

h ) 配列番号 1 5 4 の s d C D R 1、配列番号 1 5 5 の s d C D R 2 及び配列番号 1 5 6 の s d C D R 3、 20

i ) 配列番号 1 5 8 の s d C D R 1、配列番号 1 5 9 の s d C D R 2 及び配列番号 1 6 0 の s d C D R 3、

j ) 配列番号 1 6 2 の s d C D R 1、配列番号 1 6 3 の s d C D R 2 及び配列番号 1 6 4 の s d C D R 3、

k ) 配列番号 1 6 6 の s d C D R 1、配列番号 1 6 7 の s d C D R 2 及び配列番号 1 6 8 の s d C D R 3、

l ) 配列番号 1 7 0 の s d C D R 1、配列番号 1 7 1 の s d C D R 2 及び配列番号 1 7 2 の s d C D R 3、

m ) 配列番号 1 7 4 の s d C D R 1、配列番号 1 7 5 の s d C D R 2 及び配列番号 1 7 6 の s d C D R 3、 30

n ) 配列番号 1 7 8 の s d C D R 1、配列番号 1 7 9 の s d C D R 2 及び配列番号 1 8 0 の s d C D R 3、

o ) 配列番号 1 8 2 の s d C D R 1、配列番号 1 8 3 の s d C D R 2 及び配列番号 1 8 4 の s d C D R 3、

p ) 配列番号 1 8 6 の s d C D R 1、配列番号 1 8 7 の s d C D R 2 及び配列番号 1 8 8 の s d C D R 3、

q ) 配列番号 1 9 0 の s d C D R 1、配列番号 1 9 1 の s d C D R 2 及び配列番号 1 9 2 の s d C D R 3、

r ) 配列番号 1 9 4 の s d C D R 1、配列番号 1 9 5 の s d C D R 2 及び配列番号 1 9 6 の s d C D R 3、 40

s ) 配列番号 1 9 8 の s d C D R 1、配列番号 1 9 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 0 0 の s d C D R 3、

t ) 配列番号 2 0 2 の s d C D R 1、配列番号 2 0 3 の s d C D R 2 及び配列番号 2 0 4 の s d C D R 3、

u ) 配列番号 2 0 6 の s d C D R 1、配列番号 2 0 7 の s d C D R 2 及び配列番号 2 0 3 の s d C D R 3、

v ) 配列番号 2 1 0 の s d C D R 1、配列番号 2 1 1 の s d C D R 2 及び配列番号 2 1 2 の s d C D R 3、

w ) 配列番号 2 1 4 の s d C D R 1、配列番号 2 1 5 の s d C D R 2 及び配列番号 2 1 50

6 の s d C D R 3、

x ) 配列番号 2 1 8 の s d C D R 1、配列番号 2 1 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 2 0 の s d C D R 3、

y ) 配列番号 2 2 2 の s d C D R 1、配列番号 2 2 3 の s d C D R 2 及び配列番号 2 2 4 の s d C D R 3、

z ) 配列番号 2 2 6 の s d C D R 1、配列番号 2 2 7 の s d C D R 2 及び配列番号 2 2 8 の s d C D R 3、

a a ) 配列番号 2 3 0 の s d C D R 1、配列番号 2 3 1 の s d C D R 2 及び配列番号 2 3 2 の s d C D R 3、

a b ) 配列番号 2 3 4 の s d C D R 1、配列番号 2 3 5 の s d C D R 2 及び配列番号 2 3 6 の s d C D R 3、10

a c ) 配列番号 2 3 8 の s d C D R 1、配列番号 2 3 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 0 の s d C D R 3、

a d ) 配列番号 2 4 2 の s d C D R 1、配列番号 2 4 3 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 4 の s d C D R 3、

a e ) 配列番号 5 0 0 の s d C D R 1、配列番号 5 0 1 の s d C D R 2 及び配列番号 5 0 2 の s d C D R 3、

a f ) 配列番号 5 0 4 の s d C D R 1、配列番号 5 0 5 の s d C D R 2 及び配列番号 5 0 6 の s d C D R 3、

a g ) 配列番号 5 0 8 の s d C D R 1、配列番号 5 0 9 の s d C D R 2 及び配列番号 5 1 0 の s d C D R 3、及び、

a h ) 配列番号 5 1 2 の s d C D R 1、配列番号 5 1 3 の s d C D R 2 及び配列番号 5 の s d C D R 3 からなる群から選択される C D R のセットを含むアミノ酸配列を有する、前記 1 に記載の融合タンパク質。20

### [ 3 ]

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び / または前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は、配列番号 1 9 3、配列番号 2 1 7、配列番号 2 2 5、配列番号 2 3 7、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 7、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 7、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 7、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 3、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 3、配列番号 2 4 1、配列番号 4 9 9、配列番号 5 0 3、配列番号 5 0 7 及び配列番号 5 1 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 1 に記載の融合タンパク質。30

### [ 4 ]

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は同じである、前記 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

### [ 5 ]

前記第 1 の s d A B D - H E R 2 及び前記第 2 の s d A B D - H E R 2 は異なる、前記 1 または 3 に記載の融合タンパク質。

### [ 6 ]

前記第 1 の可変重ドメインは前記第 1 の可変軽ドメインの N 末端にあり、前記疑似可変軽ドメインは前記疑似可変重ドメインの N 末端にある、前記 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。40

### [ 7 ]

前記第 1 の可変重ドメインは前記第 1 の可変軽ドメインの N 末端にあり、前記疑似可变重ドメインは前記疑似可变轻ドメインの N 末端にある、前記 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

### [ 8 ]

前記第 1 の可变轻ドメインは前记第 1 の可变重ドメインの N 末端にあり、前记疑似可变轻ドメイン是前记疑似可变重ドメインの N 末端にある、前记 1 ~ 5 のいずれか一項に記载の融合タンパク質。50

の融合タンパク質。

[ 9 ]

前記第1の可変軽ドメインは前記第1の可変重ドメインのN末端にあり、前記疑似可変重ドメインは前記疑似可変軽ドメインのN末端にある、前記1～5のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 10 ]

H S A に結合する前記第3の s d A B D ( s d A B D - H S A ) は、

( a ) ( i ) 配列番号 2 4 6 の s d C D R 1 、配列番号 2 4 7 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 8 の s d C D R 3 ならびに ( i i ) 配列番号 2 5 0 の s d C D R 1 、配列番号 2 5 1 の s d C D R 2 及び配列番号 2 5 2 の s d C D R 3 からなる群から選択される C D R のセット、または、  
10

( b ) 配列番号 2 4 5 及び配列番号 2 4 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を有する、前記1～9のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 11 ]

前記開裂性リンカーは、配列番号 3 3 9 ～ 4 0 8 及び配列番号 5 3 2 ～ 5 3 5 からなる群から選択される開裂ドメイン配列を含む、前記1～10のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 12 ]

前記開裂性リンカーは、M M P 2 、M M P 9 、メプリンA、メプリンB、カテプシンS、カブテプシンK、カブテシンL、グランザイムB、u P A、カレクリエイン7、マトリプターゼ及びトロンビンからなる群から選択されるヒトプロテアーゼによって開裂される、前記1～11のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
20

[ 13 ]

前記融合タンパク質は、配列番号 4 5 9 ～ 4 8 4 及び配列番号 4 9 1 ～ 4 9 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、前記1～12のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 14 ]

前記1～13のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

[ 15 ]

前記14に記載の核酸を含む発現ベクター。  
30

[ 16 ]

前記15に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[ 17 ]

( i ) 融合タンパク質が発現される条件下で前記16に記載の宿主細胞を培養することと、( i i ) 前記融合タンパク質を回収することと、を含む、前記融合タンパク質を作製する方法。

[ 18 ]

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に前記1～13のいずれか一項に記載の融合タンパク質を投与することを含む、前記方法。

[ 19 ]

ヒトH E R 2 に結合する単ードメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D ) ( s d A B D - H E R 2 ) であって、前記 s d A B D - H E R 2 は、  
40

( i ) 配列番号 1 4 1 、配列番号 1 4 5 、配列番号 1 4 9 、配列番号 1 5 3 、配列番号 1 5 7 、配列番号 1 6 1 、配列番号 1 6 5 、配列番号 1 6 9 、配列番号 1 7 3 、配列番号 1 7 7 、配列番号 1 8 1 、配列番号 1 8 5 、配列番号 1 8 9 、配列番号 1 9 3 、配列番号 1 9 7 、配列番号 2 0 1 、配列番号 2 0 5 、配列番号 2 0 9 、配列番号 2 1 3 、配列番号 2 1 7 、配列番号 2 2 1 、配列番号 2 2 5 、配列番号 2 2 9 、配列番号 2 3 3 、配列番号 2 3 7 、配列番号 2 4 1 、配列番号 4 9 9 、配列番号 5 0 3 、配列番号 5 0 7 及び配列番号 5 1 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、

( i i ) a ) 配列番号 1 9 4 の s d C D R 1 、配列番号 1 9 5 の s d C D R 2 及び配列番号 50

番号 196 の s d C D R 3、

- b ) 配列番号 218 の s d C D R 1、配列番号 219 の s d C D R 2 及び配列番号 220 の s d C D R 3、
- c ) 配列番号 226 の s d C D R 1、配列番号 227 の s d C D R 2 及び配列番号 228 の s d C D R 3、
- d ) 配列番号 238 の s d C D R 1、配列番号 239 の s d C D R 2 及び配列番号 240 の s d C D R 3、
- e ) 配列番号 142 の s d C D R 1、配列番号 143 の s d C D R 2 及び配列番号 144 の s d C D R 3、
- f ) 配列番号 146 の s d C D R 1、配列番号 147 の s d C D R 2 及び配列番号 148 の s d C D R 3、
- g ) 配列番号 150 の s d C D R 1、配列番号 151 の s d C D R 2 及び配列番号 152 の s d C D R 3、
- h ) 配列番号 154 の s d C D R 1、配列番号 155 の s d C D R 2 及び配列番号 156 の s d C D R 3、
- i ) 配列番号 158 の s d C D R 1、配列番号 159 の s d C D R 2 及び配列番号 160 の s d C D R 3、
- j ) 配列番号 162 の s d C D R 1、配列番号 163 の s d C D R 2 及び配列番号 164 の s d C D R 3、
- k ) 配列番号 166 の s d C D R 1、配列番号 167 の s d C D R 2 及び配列番号 168 の s d C D R 3、
- l ) 配列番号 170 の s d C D R 1、配列番号 171 の s d C D R 2 及び配列番号 172 の s d C D R 3、
- m ) 配列番号 174 の s d C D R 1、配列番号 175 の s d C D R 2 及び配列番号 176 の s d C D R 3、
- n ) 配列番号 178 の s d C D R 1、配列番号 179 の s d C D R 2 及び配列番号 180 の s d C D R 3、
- o ) 配列番号 182 の s d C D R 1、配列番号 183 の s d C D R 2 及び配列番号 184 の s d C D R 3、
- p ) 配列番号 186 の s d C D R 1、配列番号 187 の s d C D R 2 及び配列番号 188 の s d C D R 3、
- q ) 配列番号 190 の s d C D R 1、配列番号 191 の s d C D R 2 及び配列番号 192 の s d C D R 3、
- r ) 配列番号 194 の s d C D R 1、配列番号 195 の s d C D R 2 及び配列番号 196 の s d C D R 3、
- s ) 配列番号 198 の s d C D R 1、配列番号 199 の s d C D R 2 及び配列番号 200 の s d C D R 3、
- t ) 配列番号 202 の s d C D R 1、配列番号 203 の s d C D R 2 及び配列番号 204 の s d C D R 3、
- u ) 配列番号 206 の s d C D R 1、配列番号 207 の s d C D R 2 及び配列番号 208 の s d C D R 3、
- v ) 配列番号 210 の s d C D R 1、配列番号 211 の s d C D R 2 及び配列番号 212 の s d C D R 3、
- w ) 配列番号 214 の s d C D R 1、配列番号 215 の s d C D R 2 及び配列番号 216 の s d C D R 3、
- x ) 配列番号 218 の s d C D R 1、配列番号 219 の s d C D R 2 及び配列番号 220 の s d C D R 3、
- y ) 配列番号 222 の s d C D R 1、配列番号 223 の s d C D R 2 及び配列番号 224 の s d C D R 3、
- z ) 配列番号 226 の s d C D R 1、配列番号 227 の s d C D R 2 及び配列番号 228 の s d C D R 3、

8 の s d C D R 3、

a a ) 配列番号 2 3 0 の s d C D R 1、配列番号 2 3 1 の s d C D R 2 及び配列番号 2 3 2 の s d C D R 3、

a b ) 配列番号 2 3 4 の s d C D R 1、配列番号 2 3 5 の s d C D R 2 及び配列番号 2 3 6 の s d C D R 3、

a c ) 配列番号 2 3 8 の s d C D R 1、配列番号 2 3 9 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 0 の s d C D R 3、

a d ) 配列番号 2 4 2 の s d C D R 1、配列番号 2 4 3 の s d C D R 2 及び配列番号 2 4 4 の s d C D R 3、

a e ) 配列番号 5 0 0 の s d C D R 1、配列番号 5 0 1 の s d C D R 2 及び配列番号 5 0 2 の s d C D R 3、10

a f ) 配列番号 5 0 4 の s d C D R 1、配列番号 5 0 5 の s d C D R 2 及び配列番号 5 0 6 の s d C D R 3、

a g ) 配列番号 5 0 8 の s d C D R 1、配列番号 5 0 9 の s d C D R 2 及び配列番号 5 1 0 の s d C D R 3、及び、

a h ) 配列番号 5 1 2 の s d C D R 1、配列番号 5 1 3 の s d C D R 2 及び配列番号 5 1 4 の s d C D R 3 からなる群から選択される C D R のセットを含むアミノ酸配列を含む、前記 s d A B D - H E R 2。

[ 2 0 ]

融合タンパク質であって、前記融合タンパク質は、N 末端から C 末端まで、20

a ) 肿瘍標的抗原に結合する第 1 の s d A B D ( s d A B D - T T A ) と、

b ) 第 1 のドメインリンカーと、

c ) i ) v h C D R 1、v h C D R 2 及び v h C D R 3 を含む第 1 の可変重ドメイン、

i i ) 制約性非開裂性リンカー ( C N C L ) ならびに

i i i ) v l C D R 1、v l C D R 2 及び v l C D R 3 を含む第 1 の可変軽ドメインを含む制約性 F v ドメインと、30

d ) 第 2 のドメインリンカーと、

e ) 第 2 の s d A B D - T T A と、

f ) 開裂性リンカー ( C L ) と、

g ) i ) 第 1 の疑似可変軽ドメイン、30

i i ) 非開裂性リンカー ( N C L ) 及び

i i i ) 第 1 の疑似可変重ドメインを含む制約性疑似 F v ドメインと、

h ) 第 3 のドメインリンカーと、

i ) ヒト血清アルブミンに結合する第 3 の s d A B D ( s d A B D - H S A ) と、を含み、

ここで、前記制約性 F v ドメインの前記第 1 の可変重ドメイン及び前記第 1 の可変軽ドメインはヒト C D 3 に結合することができるが、前記制約性疑似 F v ドメインは C D 3 に結合せず、前記第 1 の可変重ドメイン及び前記第 1 の疑似可変軽ドメインは分子内で会合して不活性 F v を形成し、前記第 1 の可変軽ドメイン及び前記第 1 の疑似可変重ドメインは分子内で会合して不活性な F v を形成し、40

( 1 ) 前記第 1 の s d A B D - T T A は s d A B D - H E R 2 もしくは s d A B D - L y P D 3 であり、前記第 2 の s d A B D - T T A は、s d A B D - B 7 H 3、s d A B D - C A 9、s d A B D - E G F R、s d A B D - E p C A M、s d A B D - F O L R 1、s d A B D - H E R 2、s d A B D - L y P D 3 及び s d A B D - T r o p 2 からなる群から選択されるか、または( 2 ) 前記第 1 の s d A B D - T T A は、s d A B D - B 7 H 3、s d A B D - C A 9、s d A B D - E G F R、s d A B D - E p C A M、s d A B D - F O L R 1、s d A B D - H E R 2、s d A B D - L y P D 3 及び s d A B D - T r o p 2 からなる群から選択され、前記第 2 の s d A B D - T T A は s d A B D - H E R 2 もしくは s d A B D - L y P D 3 である、のいずれかである、前記融合タンパク質。

[ 2 1 ]

50

前記第1のsdABD-TTA及び前記第2のsdABD-TTAはそれぞれsdABD-LyPD3である、前記20に記載の融合タンパク質。

[22]

前記第1のsdABD-LPYD3及び前記第2のsdABD-LPYD3は同じである、前記21に記載の融合タンパク質。

[23]

前記第1のsdABD-LPYD3及び前記第2のsdABD-LPYD3は異なる、前記21に記載の融合タンパク質。

[24]

(a) 前記第1のsdABD-TTAはsdABD-HER2であり、前記第2のsdABD-TTAは、sdABD-B7H3、sdABD-CA9、sdABD-EGFR、sdABD-EpCAM、sdABD-FOLR1、sdABD-LyPD3及びsdABD-Trp2からなる群から選択されるか、10

(b) 前記第1のsdABD-TTAはsdABD-LyPD3であり、前記第2のsdABD-TTAは、sdABD-B7H3、sdABD-CA9、sdABD-EGFR、sdABD-EpCAM、sdABD-FOLR1、sdABD-HER2及びsdABD-Trp2からなる群から選択されるか、15

(c) 前記第1のsdABD-TTAは、sdABD-B7H3、sdABD-CA9、sdABD-EGFR、sdABD-EpCAM、sdABD-FOLR1、sdABD-LyPD3及びsdABD-Trp2からなる群から選択され、前記第2のTTAはsdABD-HER2であるか、または、20

(d) 前記第1のsdABD-TTAは、sdABD-B7H3、sdABD-CA9、sdABD-EGFR、sdABD-EpCAM、sdABD-FOLR1、sdABD-LyPD3及びsdABD-Trp2からなる群から選択され、前記第2のsdABD-TTAはsdABD-LyPD3である、前記20に記載の融合タンパク質。25

[25]

前記sdABD-HER2は、

(a) 配列番号194のsdCDR1、配列番号195のsdCDR2及び配列番号196のsdCDR3を含むCDRのセット、1

(b) 配列番号218のsdCDR1、配列番号219のsdCDR2及び配列番号220のsdCDR3を含むCDRのセット、30

(c) 配列番号226のsdCDR1、配列番号227のsdCDR2及び配列番号228のsdCDR3を含むCDRのセット、2

(d) 配列番号238のsdCDR1、配列番号239のsdCDR2及び配列番号240のsdCDR3を含むCDRのセット、25

(e) 配列番号142のsdCDR1、配列番号143のsdCDR2及び配列番号144のsdCDR3を含むCDRのセット、1

(f) 配列番号146のsdCDR1、配列番号147のsdCDR2及び配列番号148のsdCDR3を含むCDRのセット、40

(g) 配列番号150のsdCDR1、配列番号151のsdCDR2及び配列番号152のsdCDR3を含むCDRのセット、1

(h) 配列番号154のsdCDR1、配列番号155のsdCDR2及び配列番号156のsdCDR3を含むCDRのセット、5

(i) 配列番号158のsdCDR1、配列番号159のsdCDR2及び配列番号160のsdCDR3を含むCDRのセット、10

(j) 配列番号162のsdCDR1、配列番号163のsdCDR2及び配列番号164のsdCDR3を含むCDRのセット、15

(k) 配列番号166のsdCDR1、配列番号167のsdCDR2及び配列番号168のsdCDR3を含むCDRのセット、20

(l) 配列番号170のsdCDR1、配列番号171のsdCDR2及び配列番号172のsdCDR3を含むCDRのセット、25

72のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(m) 配列番号174のs d C D R 1、配列番号175のs d C D R 2及び配列番号176のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(n) 配列番号178のs d C D R 1、配列番号179のs d C D R 2及び配列番号180のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(o) 配列番号182のs d C D R 1、配列番号183のs d C D R 2及び配列番号184のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(p) 配列番号186のs d C D R 1、配列番号187のs d C D R 2及び配列番号188のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(q) 配列番号190のs d C D R 1、配列番号191のs d C D R 2及び配列番号192のs d C D R 3を含むC D Rのセット、10

(r) 配列番号194のs d C D R 1、配列番号195のs d C D R 2及び配列番号196のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(s) 配列番号198のs d C D R 1、配列番号199のs d C D R 2及び配列番号200のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(t) 配列番号202のs d C D R 1、配列番号203のs d C D R 2及び配列番号204のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(u) 配列番号206のs d C D R 1、配列番号207のs d C D R 2及び配列番号203のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(v) 配列番号210のs d C D R 1、配列番号211のs d C D R 2及び配列番号212のs d C D R 3を含むC D Rのセット、20

(w) 配列番号214のs d C D R 1、配列番号215のs d C D R 2及び配列番号216のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(x) 配列番号218のs d C D R 1、配列番号219のs d C D R 2及び配列番号220のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(y) 配列番号222のs d C D R 1、配列番号223のs d C D R 2及び配列番号224のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(z) 配列番号226のs d C D R 1、配列番号227のs d C D R 2及び配列番号228のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(aa) 配列番号230のs d C D R 1、配列番号231のs d C D R 2及び配列番号232のs d C D R 3を含むC D Rのセット、30

(ab) 配列番号234のs d C D R 1、配列番号235のs d C D R 2及び配列番号236のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(ac) 配列番号238のs d C D R 1、配列番号239のs d C D R 2及び配列番号240のs d C D R 3を含むC D Rのセット、ならびに

(ad) 配列番号242のs d C D R 1、配列番号243のs d C D R 2及び配列番号244のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(ae) 配列番号141、(af) 配列番号145、(ag) 配列番号149、(ah) 配列番号153、(ai) 配列番号157、(aj) 配列番号161、(ak) 配列番号165、(al) 配列番号169、(am) 配列番号173、(an) 配列番号177、(ao) 配列番号181、(ap) 配列番号185、(aq) 配列番号189、(ar) 配列番号193、(as) 配列番号197、(at) 配列番号201、(au) 配列番号205、(av) 配列番号209、(aw) 配列番号213、(ax) 配列番号217、(ay) 配列番号221、(az) 配列番号225、(ba) 配列番号229、(bb) 配列番号233、(bc) 配列番号237、ならびに(bd) 配列番号241からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20または24に記載の融合タンパク質。40

[26]

前記s d A B D - L y P D 3は、

(a) 配列番号118のs d C D R 1、配列番号119のs d C D R 2及び配列番号120のs d C D R 3を含むC D Rのセット、

(b) 配列番号 122 の s d C D R 1、配列番号 123 の s d C D R 2 及び配列番号 124 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

(c) 配列番号 126 の s d C D R 1、配列番号 127 の s d C D R 2 及び配列番号 128 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

(d) 配列番号 130 の s d C D R 1、配列番号 131 の s d C D R 2 及び配列番号 132 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

(e) 配列番号 134 の s d C D R 1、配列番号 135 の s d C D R 2 及び配列番号 136 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

(f) 配列番号 138 の s d C D R 1、配列番号 139 の s d C D R 2 及び配列番号 140 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

(g) 配列番号 117、(h) 配列番号 121、(i) 配列番号 125、(j) 配列番号 129、(k) 配列番号 133、ならびに(l) 配列番号 137 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 20 ~ 25 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
10

### [ 27 ]

前記 s d A B D - B 7 H 3 は、

(i) 配列番号 34 の s d C D R 1、配列番号 35 の s d C D R 2 及び配列番号 36 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(ii) 配列番号 38 の s d C D R 1、配列番号 39 の s d C D R 2 及び配列番号 40 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iii) 配列番号 42 の s d C D R 1、配列番号 43 の s d C D R 2 及び配列番号 44 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iv) 配列番号 46 の s d C D R 1、配列番号 47 の s d C D R 2 及び配列番号 48 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(v) 配列番号 50 の s d C D R 1、配列番号 51 の s d C D R 2 及び配列番号 52 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(vi) 配列番号 54 の s d C D R 1、配列番号 55 の s d C D R 2 及び配列番号 56 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(vii) 配列番号 58 の s d C D R 1、配列番号 59 の s d C D R 2 及び配列番号 60 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(ix) 配列番号 33、(x) 配列番号 37、(xi) 配列番号 41、(xii) 配列番号 45、(xiii) 配列番号 49、(xiv) 配列番号 53、ならびに(xv) 配列番号 57 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 20 及び 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
20

### [ 28 ]

前記 s d A B D - C A 9 は、

(i) 配列番号 102 の s d C D R 1、配列番号 103 の s d C D R 2 及び配列番号 104 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(ii) 配列番号 106 の s d C D R 1、配列番号 107 の s d C D R 2 及び配列番号 108 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iii) 配列番号 110 の s d C D R 1、配列番号 111 の s d C D R 2 及び配列番号 112 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iv) 配列番号 114 の s d C D R 1、配列番号 115 の s d C D R 2 及び配列番号 116 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(v) 配列番号 101、(vi) 配列番号 105、(vii) 配列番号 109、ならびに(viii) 配列番号 113 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 20 及び 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
30

### [ 29 ]

前記 s d A B D - E G F R は、

(i) 配列番号 2 の s d C D R 1、配列番号 3 の s d C D R 2 及び配列番号 4 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(ii) 配列番号 6 の s d C D R 1、配列番号 7 の s d C D R 2 及び配列番号 8 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iii) 配列番号 10 の s d C D R 1、配列番号 11 の s d C D R 2 及び配列番号 12 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(iv) 配列番号 14 の s d C D R 1、配列番号 15 の s d C D R 2 及び配列番号 16 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(v) 配列番号 18 の s d C D R 1、配列番号 19 の s d C D R 2 及び配列番号 20 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、(vi) 配列番号 1、(vii) 配列番号 5、(viii) 配列番号 9、(ix) 配列番号 50

13、ならびに(×)配列番号17からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20及び24～26のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[30]

前記sdABD-EpCAMは、

(i)配列番号62のsdCDR1、配列番号63のsdCDR2及び配列番号64のsdCDR3を含むCDRのセット、(ii)配列番号66のsdCDR1、配列番号67のsdCDR2及び配列番号68のsdCDR3を含むCDRのセット、(iii)配列番号70のsdCDR1、配列番号71のsdCDR2及び配列番号72のsdCDR3を含むCDRのセット、(iv)配列番号74のsdCDR1、配列番号75のsdCDR2及び配列番号76のsdCDR3を含むCDRのセット、(v)配列番号496のsdCDR1、配列番号497のsdCDR2及び配列番号498のsdCDR3を含むCDRのセット、(vi)配列番号61、(vii)配列番号65、(viii)配列番号69、(ix)配列番号73、ならびに(×)配列番号495からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20及び24～26のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
。

[31]

前記sdABD-FOLR1は、

(i)配列番号22のsdCDR1、配列番号23のsdCDR2及び配列番号24のsdCDR3を含むCDRのセット、(ii)配列番号26のsdCDR1、配列番号27のsdCDR2及び配列番号28のsdCDR3を含むCDRのセット、(iii)配列番号30のsdCDR1、配列番号31のsdCDR2及び配列番号32のsdCDR3を含むCDRのセット、(iv)配列番号21、(v)配列番号25、ならびに(vi)配列番号29からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20及び24～26のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[32]

前記sdABD-Trop2は、

(i)配列番号78のsdCDR1、配列番号79のsdCDR2及び配列番号80のsdCDR3を含むCDRのセット、(ii)配列番号82のsdCDR1、配列番号83のsdCDR2及び配列番号84のsdCDR3を含むCDRのセット、(iii)配列番号86のsdCDR1、配列番号87のsdCDR2及び配列番号88のsdCDR3を含むCDRのセット、(iv)配列番号90のsdCDR1、配列番号91のsdCDR2及び配列番号92のsdCDR3を含むCDRのセット、(v)配列番号94のsdCDR1、配列番号95のsdCDR2及び配列番号96のsdCDR3を含むCDRのセット、(vi)配列番号98のsdCDR1、配列番号99のsdCDR2及び配列番号100のsdCDR3を含むCDRのセット、(vii)配列番号77、(viii)配列番号81、(ix)配列番号85、(x)配列番号89、(xi)配列番号93、ならびに(xii)配列番号97からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20及び24～26のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[33]

前記第1の可変重ドメインは前記第1の可変軽ドメインのN末端にあり、前記疑似可変軽ドメインは前記疑似可変重ドメインのN末端にある、前記20～32のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[34]

前記第1の可変重ドメインは前記第1の可変軽ドメインのN末端にあり、前記疑似可変重ドメインは前記疑似可変軽ドメインのN末端にある、前記20～32のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[35]

前記第1の可変軽ドメインは前記第1の可変重ドメインのN末端にあり、前記疑似可変軽ドメインは前記疑似可変重ドメインのN末端にある、前記20～32のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

10

20

30

30

40

50

[ 3 6 ]

前記第1の可変軽ドメインは前記第1の可変重ドメインのN末端にあり、前記疑似可変重ドメインは前記疑似可変軽ドメインのN末端にある、前記20～32のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 3 7 ]

HSAに結合する前記第3のsdABDは、(a)(i)配列番号246のsdCDR1、配列番号247のsdCDR2及び配列番号248のsdCDR3ならびに(iii)配列番号250のsdCDR1、配列番号251のsdCDR2及び配列番号252のsdCDR3からなる群から選択されるCDRのセット、または(b)配列番号245及び配列番号249からなる群から選択されるアミノ酸配列、を含むアミノ酸配列を有する、前記20～36のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
10

[ 3 8 ]

前記開裂性リンカーは、配列番号339～408及び配列番号532～535からなる群から選択される開裂ドメイン配列を含む、前記20～37のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 3 9 ]

前記開裂性リンカーは、MMP2、MMP9、メブリンA、メブリンB、カテプシンS、カプテプシンK、カプテシンL、グランザイムB、uPA、カレクリエイン7、マトリプターゼ及びトロンビンからなる群から選択されるヒトプロテアーゼによって開裂される、前記20～38のいずれか一項に記載の融合タンパク質。  
20

[ 4 0 ]

配列番号453、配列番号454、配列番号455、配列番号456、配列番号457及び配列番号458からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記20～39のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

[ 4 1 ]

前記20～40のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

[ 4 2 ]

前記41に記載の核酸を含む発現ベクター。

[ 4 3 ]

前記42に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。  
30

[ 4 4 ]

(i)融合タンパク質が発現される条件下で前記43に記載の宿主細胞を培養することと、(ii)前記融合タンパク質を回収することと、を含む、前記融合タンパク質を作製する方法。

[ 4 5 ]

(i)配列番号117、配列番号121、配列番号125、配列番号129、配列番号133及び配列番号137からなる群から選択されるアミノ酸配列、または(ii)(a)配列番号118のsdCDR1、配列番号119のsdCDR2及び配列番号120のsdCDR3、(b)配列番号122のsdCDR1、配列番号123のsdCDR2及び配列番号124のsdCDR3、(c)配列番号126のsdCDR1、配列番号127のsdCDR2及び配列番号128のsdCDR3、(d)配列番号130のsdCDR1、配列番号131のsdCDR2及び配列番号132のsdCDR3、(e)配列番号134のsdCDR1、配列番号135のsdCDR2及び配列番号136のsdCDR3、ならびに(f)配列番号138のsdCDR1、配列番号139のsdCDR2及び配列番号140のsdCDR3からなる群から選択されるCDRのセットを含むアミノ酸配列を含む、ヒトLyP-D3と結合する單一ドメイン抗原結合ドメイン(sdABD-LyP-D3)。  
40

[ 4 6 ]

前記19または45に記載の單一ドメイン抗原結合ドメイン(sdABD)をコードする核酸。  
50

[ 4 7 ]

前記 4 6 に記載の核酸を含む発現ベクター。

[ 4 8 ]

前記 4 7 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

[ 4 9 ]

( a ) 単一ドメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D ) が発現される条件下で前記 4 8 に記載の宿主細胞を培養することと、( b ) 前記 s d A B D を回収することとを含む、前記単一ドメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D ) を作製する方法。

[ 5 0 ]

前記 1 ~ 1 3 及び 2 0 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または前記 1 9 もしくは 4 5 に記載の単一ドメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D ) を含む医薬組成物。 10

[ 5 1 ]

薬学的に許容される担体または賦形剤を更に含む、前記 5 0 に記載の医薬組成物。

[ 5 2 ]

前記 1 ~ 1 3 及び 2 0 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、前記 1 9 もしくは 4 5 に記載の単一ドメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D ) 、または前記 5 0 もしくは 5 1 に記載の医薬組成物を投与することを含む、対象のがんを治療する方法。