

【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】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

20

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

30

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

40

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 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(s d A B D)(s d A B D - HER2)であって、

a) 配列番号504のs d C D R 1、配列番号505のs d C D R 2、及び配列番号506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；

10

20

30

40

50

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；  
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；  
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；  
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；  
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；  
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；  
ae) 配列番号 500 の s d C D R 1、配列番号 501 の s d C D R 2、及び配列番号 502 の s d C D R 3；  
af) 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；  
ag) 配列番号 508 の s d C D R 1、配列番号 509 の s d C D R 2、及び配列番号 510 の s d C D R 3；及び  
ah) 配列番号 512 の s d C D R 1、配列番号 513 の s d C D R 2、及び配列番号 514 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。

10

20

30

#### 【請求項 2】

前記 s d A B D が、配列番号 503、配列番号 193、配列番号 217、配列番号 225、配列番号 237、配列番号 141、配列番号 145、配列番号 149、配列番号 153、配列番号 157、配列番号 161、配列番号 165、配列番号 169、配列番号 173、配列番号 177、配列番号 181、配列番号 185、配列番号 189、配列番号 197、配列番号 201、配列番号 205、配列番号 209、配列番号 213、配列番号 221、配列番号 229、配列番号 233、配列番号 241、配列番号 499、配列番号 507 及び配列番号 511 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 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、

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ピ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。

10

20

30

40

50

## 【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】0386

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0386】

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 ) 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 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、

40

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、

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、
- 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、
- 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、
- 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、
- 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

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 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。

[ 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。

[ 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。

[ 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。

[ 8 ]

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 1 ~ 5 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

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、

( 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、カプテプシン K、カプテシン 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ピ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。

[ 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。

[ 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、

( 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

10

20

30

40

50



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、

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、 10

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、

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、 20

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、

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、 30

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、

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、 40

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 50

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 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、

a ) 腫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、

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、

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、

( 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 ]

前記第 1 の s d A B D - T T A 及び前記第 2 の s d A B D - T T A はそれぞれ s d A B D - L y P D 3 である、前記 20 に記載の融合タンパク質。

[ 2 2 ]

前記第 1 の s d A B D - L P Y D 3 及び前記第 2 の s d A B D - L P Y D 3 は同じである、前記 21 に記載の融合タンパク質。

[ 2 3 ]

前記第 1 の s d A B D - L P Y D 3 及び前記第 2 の s d A B D - L P Y D 3 は異なる、前記 21 に記載の融合タンパク質。

[ 2 4 ]

( a ) 前記第 1 の s d A B D - T T A は s d A B D - H E R 2 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 - 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、 10

( b ) 前記第 1 の s d A B D - T T A 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 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、

( c ) 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 - 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 T T A は s d A B D - H E R 2 であるか、または、 20

( d ) 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 - 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 - L y P D 3 である、前記 20 に記載の融合タンパク質。

[ 2 5 ]

前記 s d A B D - H E R 2 は、

( a ) 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、

( 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 を含む C D R のセット、 30

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、 40

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 1 50

7 2 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、 10

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、 20

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、 30

( 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 を含む C D R のセット、

( 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 を含む C D R のセット、ならびに

( 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 を含む C D R のセット、

( a e ) 配列番号 1 4 1、( a f ) 配列番号 1 4 5、( a g ) 配列番号 1 4 9、( a h ) 配列番号 1 5 3、( a i ) 配列番号 1 5 7、( a j ) 配列番号 1 6 1、( a k ) 配列番号 1 6 5、( a l ) 配列番号 1 6 9、( a m ) 配列番号 1 7 3、( a n ) 配列番号 1 7 7 40  
( a o ) 配列番号 1 8 1、( a p ) 配列番号 1 8 5、( a q ) 配列番号 1 8 9、( a r ) 配列番号 1 9 3、( a s ) 配列番号 1 9 7、( a t ) 配列番号 2 0 1、( a u ) 配列番号 2 0 5、( a v ) 配列番号 2 0 9、( a w ) 配列番号 2 1 3、( a x ) 配列番号 2 1 7、( a y ) 配列番号 2 2 1、( a z ) 配列番号 2 2 5、( b a ) 配列番号 2 2 9、( b b ) 配列番号 2 3 3、( b c ) 配列番号 2 3 7、ならびに ( b d ) 配列番号 2 4 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 2 0 または 2 4 に記載の融合タンパク質。

[ 2 6 ]

前記 s d A B D - L y P D 3 は、

( a ) 配列番号 1 1 8 の s d C D R 1、配列番号 1 1 9 の s d C D R 2 及び配列番号 1 2 0 の s d C D R 3 を含む C D R のセット、 50

(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。

[ 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。

[ 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。

[ 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

10

20

30

40

50

13、ならびに(x)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(x)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。

10

[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。

20

[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。

30

[33]

前記第1的可変重ドメインは前記第1的可変軽ドメインの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。

40

[34]

前記第1的可変重ドメインは前記第1的可変軽ドメインの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的可変軽ドメインは前記第1的可変重ドメインの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。

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 2 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

## [ 3 7 ]

H S A に結合する前記第 3 の s d A B D 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、前記 2 0 ~ 3 6 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 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 2 0 ~ 3 7 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、M M P 2、M M P 9、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、u P A、カレクリエイン 7、マトリプターゼ及びトロンピ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 2 0 ~ 3 8 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 4 5 3、配列番号 4 5 4、配列番号 4 5 5、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7 及び配列番号 4 5 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、前記 2 0 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

## [ 4 1 ]

前記 2 0 ~ 4 0 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 4 1 に記載の核酸を含む発現ベクター。

## [ 4 3 ]

前記 4 2 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 4 3 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。

## [ 4 5 ]

( i ) 配列番号 1 1 7、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 3 及び配列番号 1 3 7 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 1 8 の s d C D R 1、配列番号 1 1 9 の s d C D R 2 及び配列番号 1 2 0 の s d C D R 3、( b ) 配列番号 1 2 2 の s d C D R 1、配列番号 1 2 3 の s d C D R 2 及び配列番号 1 2 4 の s d C D R 3、( c ) 配列番号 1 2 6 の s d C D R 1、配列番号 1 2 7 の s d C D R 2 及び配列番号 1 2 8 の s d C D R 3、( d ) 配列番号 1 3 0 の s d C D R 1、配列番号 1 3 1 の s d C D R 2 及び配列番号 1 3 2 の s d C D R 3、( e ) 配列番号 1 3 4 の s d C D R 1、配列番号 1 3 5 の s d C D R 2 及び配列番号 1 3 6 の s d C D R 3、ならびに ( f ) 配列番号 1 3 8 の s d C D R 1、配列番号 1 3 9 の s d C D R 2 及び配列番号 1 4 0 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、ヒト L y P D 3 と結合する単一ドメイン抗原結合ドメイン ( s d A B D - L y P D 3 )。

40

## [ 4 6 ]

前記 1 9 または 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 を回収することを含む、前記単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 10  
もしくは 4 5 に記載の単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。

[ 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。

20

30

40

50