【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】平成30年12月20日(2018.12.20)

【公表番号】特表2018-500049(P2018-500049A)
【公表日】平成30年1月11日(2018.1.11)
【年通号数】公開・登録公報2018-001
【出願番号】特願2017-544574(P2017-544574)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　19/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/21　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　7/06　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/08　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　7/08　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/537　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　47/65　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　38/07　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ａ
Ｃ０７Ｋ　19/00　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　1/15
Ｃ１２Ｎ　1/19
Ｃ１２Ｎ　1/21
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ０７Ｋ　7/06
Ｃ０７Ｋ　5/08
Ｃ０７Ｋ　16/28

Ｃ０７Ｋ　7/08
Ｃ０７Ｋ　14/00
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　31/537
Ａ６１Ｐ　1/04
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　11/06
Ａ６１Ｐ　13/08
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　19/00
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　29/00　１０１
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｋ　47/64
Ａ６１Ｋ　47/65
Ａ６１Ｋ　38/07

【手続補正書】
【提出日】平成30年11月6日(2018.11.6)
【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】
少なくとも６つのアミノ酸残基を含むシステイン含有ドメイン（ＣＣＤ）であって、
ａ．前記ＣＣＤが少なくとも１つのシステイン残基を有し；
ｂ．前記ＣＣＤが少なくとも１つのシステイン以外の残基を有し、前記システイン以外の残基の少なくとも９０％、または少なくとも９１％、または少なくとも９２％、または少なくとも９３％、または少なくとも９４％、または少なくとも９５％、または少なくとも９６％、または少なくとも９７％、または少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または１００％が、グリシン（Ｇ）、アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、グルタミン酸（Ｅ）、およびプロリン（Ｐ）からなる群より選択される、３～６種類のアミノ酸から選択され；
ｃ．アミノ酸がシステインでもセリンでもない限り、３連続アミノ酸が同一でなく；
ｄ．グルタミン酸残基が、システイン残基に隣接しない
ことを特徴とするシステイン含有ドメイン。
【請求項２】
６～約１４４個の間のアミノ酸残基と、１～約１０個の間のシステイン残基とを有する、請求項１に記載のＣＣＤ。
【請求項３】
少なくとも１つのシステイン残基が、前記ＣＣＤのＮまたはＣ末端から９アミノ酸残基

以内に位置する、請求項１または請求項２に記載のＣＣＤ。
【請求項４】
前記ＣＣＤ配列が、表６に明示された配列から選択される配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一である、先行する請求項のいずれか一項に記載のＣＣＤ。
【請求項５】
前記ＣＣＤを、延長組換えポリペプチド（ＸＴＥＮ）に融合させており、前記ＸＴＥＮが、
ａ．前記ＣＣＤの分子量の少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、または少なくとも３０倍である分子量を有し；
ｂ．１００～約１２００個の間のアミノ酸を有し、アミノ酸残基の少なくとも９０％、または少なくとも９１％、または少なくとも９２％、または少なくとも９３％、または少なくとも９４％、または少なくとも９５％、または少なくとも９６％、または少なくとも９７％、または少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または１００％が、グリシン（Ｇ）、アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、グルタミン酸（Ｅ）、およびプロリン（Ｐ）からなる群より選択される、４～６種類のアミノ酸から選択され；
ｃ．（１）アミノ酸がセリンでない限り、前記ＸＴＥＮ配列が、同一である３連続アミノ酸を含有しないか、（２）前記ＸＴＥＮ配列の少なくとも９０％が、それらの各々が１２個のアミノ酸残基を含む非重複配列モチーフからなり、いずれか２連続アミノ酸残基が、前記配列モチーフの各々において、２回を超えて生じないか；または（３）前記ＸＴＥＮ配列が３未満の平均部分配列スコアを有するように、実質的に非反復的であり；
ｄ．ＧＯＲアルゴリズムにより決定される９０％を超えるランダムコイルの形成を有し；
ｅ．チョウ－ファスマンアルゴリズムにより決定される２％未満のアルファヘリックスおよび２％のベータシートを有し；
ｆ．ＴＥＰＩＴＯＰＥアルゴリズムにより解析されると、予測されるＴ細胞エピトープを欠き、前記ＸＴＥＮ配列内のエピトープについての、前記ＴＥＰＩＴＯＰＥアルゴリズムによる予測が、－９の閾値スコアに基づくことを特徴とする、先行する請求項のいずれか一項に記載のＣＣＤを含む融合タンパク質。
【請求項６】
前記配列モチーフが、表９に明示された配列からなる群より選択される、請求項５に記載の融合タンパク質。
【請求項７】
前記ＸＴＥＮが、表１０または表１１に明示された配列の群より選択される配列に対する、少なくとも９０％の配列同一性、もしくは少なくとも９１％、もしくは少なくとも９２％、もしくは少なくとも９３％、もしくは少なくとも９４％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９６％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するか、またはそれと同一である、請求項５または請求項６に記載の融合タンパク質。
【請求項８】
少なくとも第１のターゲティング部分（ＴＭ）をさらに含み、前記ターゲティング部分が、標的組織と会合したリガンドに特異的に結合することが可能である、請求項５から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ＴＭを、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に接合した、請求項８に記載の融合タンパク質。
【請求項１０】
Ｎ末端からＣ末端に、

ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＸＴＥＮ）；または
ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）
として構成された、請求項９に記載の融合タンパク質。
【請求項１１】
前記ＴＭを、組換えにより、前記ＣＣＤに融合させた、請求項９または請求項１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１２】
前記ＴＭを、表１２に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列を使用して、前記ＣＣＤにコンジュゲートさせた、請求項９または請求項１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１３】
前記標的組織の前記リガンドが、腫瘍、がん細胞、または炎症状態を伴う組織と会合している、請求項８から１２のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項１４】
１または複数の薬物または生物活性タンパク質をさらに含み、各薬物または生物活性タンパク質を、前記ＣＣＤのシステイン残基のチオール基にコンジュゲートさせた、請求項１３に記載の融合タンパク質。
【請求項１５】
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記薬物が、表１４および表１５の薬物からなる群より選択される細胞傷害薬である、請求項１４に記載の融合タンパク質。
【請求項１６】
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記薬物が、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、およびＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａからなる群より選択される細胞傷害薬である、請求項１４に記載の融合タンパク質。
【請求項１７】
前記薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）である、請求項１６に記載の融合タンパク質。
【請求項１８】
前記薬物が、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）である、請求項１６に記載の融合タンパク質。
【請求項１９】
前記薬物が、メルタンシン（ＤＭ１）である、請求項１６に記載の融合タンパク質。
【請求項２０】
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記生物活性タンパク質が、ＴＮＦα、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より

選択される、請求項１４に記載の融合タンパク質。
【請求項２１】
少なくとも前記第１のＴＭが、ＩｇＧ抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ、ｓｃＦａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、および単一ドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される、請求項８から２０のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２２】
少なくとも前記第１のターゲティング部分が、ｓｃＦｖである、請求項２１に記載の融合タンパク質。
【請求項２３】
前記ｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、請求項２２に記載の融合タンパク質。
【請求項２４】
前記ｓｃＦｖを、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成した、請求項２３に記載の融合タンパク質。
【請求項２５】
前記ｓｃＦｖが、表１９に明示された抗体の群より選択される抗体に由来する、重鎖ＣＤＲセグメントである、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲセグメントである、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３、およびフレームワーク領域（ＦＲ）を含み、前記重鎖ＣＤＲと、ＦＲとを、ＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させ、かつ、前記軽鎖ＣＤＲと、ＦＲとを、ＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させており、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列であって、前記軽鎖セグメントを、前記重鎖セグメントに融合させるリンカー配列をさらに含み、ここで前記ｓｃＦｖが、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成された、請求項２２に記載の融合タンパク質。
【請求項２６】
第２のｓｃＦｖを含み、前記第２のｓｃＦｖが、第１のｓｃＦｖと同一であり、前記第１のｓｃＦｖおよび前記第２のｓｃＦｖを、組換えにより、ＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＳ、およびＧＳＰからなる群より選択されるリンカーにより、直列に融合させており、前記ｓｃＦｖを、組換えにより、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に融合させた、請求項２２から２５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２７】
第２のｓｃＦｖを含み、前記第２のｓｃＦｖが、前記標的組織と会合した第２のリガンドに特異的に結合することが可能であり、（ｉ）前記第２のリガンドが、前記第１のｓｃＦｖが結合するリガンドと異なり、（ｉｉ）前記第１のｓｃＦｖおよび前記第２のｓｃＦｖを、組換えにより、ＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＳ、およびＧＳＰからなる群より選択されるリンカーにより、直列に融合させており、（ｉｉｉ）前記ｓｃＦｖを、組換えにより、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に融合させた、請求項２２から２５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２８】
前記第２のｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配

列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、請求項２７に記載の融合タンパク質。
【請求項２９】
前記第２のｓｃＦｖを、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成した、請求項２７に記載の融合タンパク質。
【請求項３０】
前記第２のｓｃＦｖが、表２０に明示された抗体の群より選択される抗体に由来する、重鎖ＣＤＲセグメントである、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲセグメントである、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３、および会合させたフレームワーク領域（ＦＲ）を含み、前記重鎖ＣＤＲおよびＦＲセグメントを、ＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させ、かつ、前記軽鎖ＣＤＲおよびＦＲセグメントを、ＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させており、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列であって、前記軽鎖セグメントを、前記重鎖セグメントに融合させるリンカー配列をさらに含む、請求項２８に記載の融合タンパク質。
【請求項３１】
少なくとも前記第１のＴＭが、ホレート、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト、アスパラギニルグリシルアルギニン（ＮＧＲ）、およびアルギニルグリシルアスパラギン酸（ＲＧＤ）からなる群より選択される、請求項８から２０のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３２】
少なくとも前記第１のＴＭが、非タンパク質性である、請求項８から２０に記載の融合タンパク質。
【請求項３３】
少なくとも前記第１のＴＭが、ホレートである、請求項３１に記載の融合タンパク質。
【請求項３４】
ａ．前記標的組織が、炎症状態を有し；
ｂ．前記薬物が、デキサメタゾン、インドメタシン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸ハロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、およびデスオキシメタゾンからなる群より選択され；
ｃ．前記ターゲティング部分が、ＴＮＦ、ＩＬ－１受容体、ＩＬ－６受容体、α４インテグリンサブユニット、ＣＤ２０、およびＩＬ－２１受容体からなる群より選択されるリガンドに特異的に結合することが可能なモノクローナル抗体に由来するｓｃＦｖである、請求項１４に記載の融合タンパク質。
【請求項３５】
前記ｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、請求項３４に記載の融合タンパク質。
【請求項３６】
ペプチド切断部分（ＰＣＭ）をさらに含み、前記ＰＣＭを、１つ、２つ、またはそれを超える哺乳動物プロテアーゼにより切断することが可能である、請求項５から３５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３７】
ペプチド切断部分（ＰＣＭ）をさらに含み、前記ＰＣＭを、１つ、２つ、またはそれを超える哺乳動物プロテアーゼにより切断することが可能であり、前記融合タンパク質が、

Ｎ末端からＣ末端に、
ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）；
ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）；
ｃ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＴＭ）－（ＣＣＤ）；または
ｄ．（ＣＣＤ）－（ＴＭ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）
として構成された、請求項８から３６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３８】
第１のＸＴＥＮと同一な第２のＸＴＥＮをさらに含み、前記第１のＸＴＥＮおよび前記第２のＸＴＥＮのいずれも、三量体の架橋剤を使用して、前記ＰＣＭのＮまたはＣ末端にコンジュゲートさせた、請求項３６または請求項３７に記載の融合タンパク質。
【請求項３９】
前記ＰＣＭが、表８に明示された配列の群より選択される配列に対する、少なくとも９０％の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるペプチド配列を含む、請求項３６から３８のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項４０】
前記哺乳動物プロテアーゼが、前記標的組織と共局在化している、請求項３６から３９のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項４１】
前記哺乳動物プロテアーゼが、前記標的組織により分泌される細胞外プロテアーゼであるか、または腫瘍細胞外マトリックスの成分である、請求項４０に記載の融合タンパク質。
【請求項４２】
前記哺乳動物プロテアーゼが、表７に明示されたプロテアーゼからなる群より選択される、請求項３６から４１のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項４３】
前記哺乳動物プロテアーゼが、メプリン、ネプリリシン（ＣＤ１０）、ＰＳＭＡ、ＢＭＰ－１、ＡＤＡＭ８、ＡＤＡＭ９、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ＡＤＡＭ１５、ＡＤＡＭ１７（ＴＡＣＥ）、ＡＤＡＭ１９、ＡＤＡＭ２８（ＭＤＣ－Ｌ）、トロンボスポンジンモチーフを伴うＡＤＡＭ（ＡＤＡＭＴＳ）、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＭＭＰ－１（コラゲナーゼ１）、ＭＭＰ－２（ゼラチナーゼＡ）、ＭＭＰ－３（ストロメリシン１）、ＭＭＰ－７（マトリリシン１）、ＭＭＰ－８（コラゲナーゼ２）、ＭＭＰ－９（ゼラチナーゼＢ）、ＭＭＰ－１０（ストロメリシン２）、ＭＭＰ－１１（ストロメリシン３）、ＭＭＰ－１２（マクロファージエラスターゼ）、ＭＭＰ－１３（コラゲナーゼ３）、ＭＭＰ－１４（ＭＴ１－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－１５（ＭＴ２－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－１９、ＭＭＰ－２３（ＣＡ－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－２４（ＭＴ５－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－２６（マトリリシン２）、ＭＭＰ－２７（ＣＭＭＰ）、レグマイン、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カテプシンＳ、カテプシンＸ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、セクレターゼ、ウロキナーゼ（ｕＰＡ）、組織型プラスミノーゲン活性化因子（ｔＰＡ）、プラスミン、トロンビン、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ、ＫＬＫ３）、ヒト好中球エラスターゼ（ＨＮＥ）、エラスターゼ、トリプターゼ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、ＤＥＳＣ１、ヘプシン（ＨＰＮ）、マトリプターゼ、ナトリプターゼ２、ＴＭＰＲＳＳ２、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４（ＣＡＰ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、カリクレイン関連ペプチダーゼ（ＫＬＫファミリー）、ＫＬＫ４、ＫＬＫ５、ＫＬＫ６、ＫＬＫ７、ＫＬＫ８、ＫＬＫ１０、ＫＬＫ１１、ＫＬＫ１３、およびＫＬＫ１４からなる群より選択される、請求項３６から４１のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項４４】
前記融合タンパク質の、前記薬物分子と、前記ＣＣＤの前記システイン残基との間のコンジュゲーション反応を実施すると、コンジュゲート生成物の異質な集団が得られるが、この場合、完全にコンジュゲートしたＣＣＤ－薬物コンジュゲート生成物が、ピーク分離

≧６を達成することが可能であり、ａ）前記融合タンパク質が、３つ～９つの間のシステイン残基を伴うＣＣＤを含む、６００個またはそれを超える累積アミノ酸残基を有するポリペプチドを含み；ｂ）前記異質なコンジュゲート生成物が、前記ＣＣＤに連結された、少なくとも１つ、２つ、および３つ、またはそれを超えるペイロードの混合物を有し；ｃ）前記コンジュゲーション生成物が、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー条件下で解析される、請求項１４から４３のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項４５】

前記ＣＣＤが、３つのシステイン残基を有する、表６の配列であり、前記融合タンパク質が、少なくとも８００個の累積アミノ酸残基を有する、請求項４４に記載の融合タンパク質。

【請求項４６】

前記ＣＣＤが、９つのシステイン残基を有する、表６の配列であり、前記融合タンパク質が、少なくとも８００個の累積アミノ酸残基を有する、請求項４４に記載の融合タンパク質。

【請求項４７】

前記標的組織のプロテアーゼにより前記ＰＣＭが切断されると、前記ＸＴＥＮが、前記融合タンパク質から放出されるが、この場合、薬物または生物活性タンパク質を連結した、前記ターゲティング部分および前記ＣＣＤが、放出ターゲティング組成物として、一体に接合されたままである、請求項４０から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項４８】

前記放出ターゲティング組成物の分子量が、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、最大で４分の１、最大で５分の１、最大で６分の１、最大で７分の１、最大で８分の１、最大で１０分の１である分子量を有する、請求項４７に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項４９】

前記放出ターゲティング組成物の流体力学半径が、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、最大で４分の１、最大で５分の１、最大で６分の１、最大で７分の１、最大で８分の１、最大で１０分の１である、請求項４７に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項５０】

切断されていない前記融合タンパク質と比較して、前記標的組織のリガンドに対して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍である結合アフィニティーを有する、請求項４７から４９のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項５１】

約10^{-4}Ｍ未満、または約10^{-5}Ｍ未満、または約10^{-6}Ｍ未満、または約10^{-7}Ｍ未満、または約10^{-8}Ｍ未満、または約10^{-9}Ｍ未満、または約10^{-10}Ｍ未満、または約10^{-11}Ｍ未満、または約10^{-12}Ｍ未満の前記リガンドに対する結合アフィニティー定数（K_d）を有する、請求項４７から４９のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項５２】

前記結合アフィニティーが、ｉｎ ｖｉｔｒｏ ＥＬＩＳＡアッセイにおいて測定される、請求項５０または請求項５１に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項５３】

前記放出ターゲティング組成物の細胞傷害が、切断されていない前記融合タンパク質の細胞傷害と比較して、ｉｎ ｖｉｔｒｏ哺乳動物細胞細胞傷害アッセイにおいて前記リガンドを保有する標的細胞に対して少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍であり、ここで細胞傷害は、IC_{50}の計算により決定される、請求項４７から５２のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

【請求項５４】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ哺乳動物細胞細胞傷害アッセイにおいて、増殖阻害を、前記放出ターゲティング組成物または前記融合タンパク質への曝露後、２４～７２時間の間に、同等の条件下で決定する場合に、前記リガンドを保有する標的細胞の増殖を、切断されていない前記融合タンパク質による増殖の阻害と比較して、少なくとも２０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％強く阻害する、請求項４７から５３のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。
【請求項５５】
前記リガンドと、前記ＰＣＭを切断することが可能な共局在化プロテアーゼとを保有する標的組織を有する対象への、治療有効量の前記融合タンパク質のボーラス用量の投与後に、前記プロテアーゼにより放出された前記放出ターゲティング組成物が、前記標的組織内に、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍である濃度まで蓄積することが可能である、請求項４７に記載の融合タンパク質。
【請求項５６】
前記標的組織が、腫瘍である、請求項５５に記載の融合タンパク質。
【請求項５７】
前記投与が、投与の７～２１日後に、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％の、前記腫瘍の体積の低減を結果としてもたらす、請求項５６に記載の融合タンパク質。
【請求項５８】
前記投与が、投与の７～２１日後に、前記ＰＣＭを含まず、同等の用量で投与された融合タンパク質と比較して、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％大きな、前記腫瘍の体積の低減を結果としてもたらす、請求項５６に記載の融合タンパク質。
【請求項５９】
前記対象が、マウス、ラット、ウサギ、サル、およびヒトからなる群より選択される、請求項５５から５８のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項６０】
表５のコンジュゲートからなる群より選択される、ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６１】
Ｎ末端からＣ末端に、
ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）；または
ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）
として構成されており；薬物分子を、前記ＣＣＤの各システイン残基に連結した、請求項６０に記載のターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６２】
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式Ｉ
【化１０１】



［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。

【請求項６３】
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＩ
【化１０２】



II

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６４】
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＩＩ
【化１０３】



III

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６５】
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＶ
【化１０４】



IV

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６６】
化学式Ｉ：
【化１０５】



I

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９

に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；

ｄ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、

ターゲティングコンジュゲート組成物。

【請求項６７】

化学式ＩＩ：

【化１０６】



II

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＰＣＭは、表８に明示された配列からなる群より選択され；

ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６

％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項６８】
化学式ＩＩＩ：
【化１０７】



III

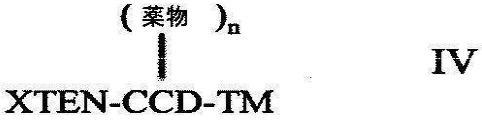
の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｃ．ＰＣＭは、表８に明示された配列からなる群より選択され；
ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテ

カン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。

【請求項６９】

化学式ＩＶ：

【化１０８】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；

ｄ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－ア

マニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項７０】
化学式Ｖ：
【化１０９】



Ｖ

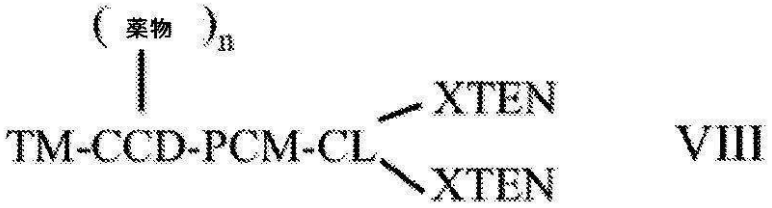
の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、

ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項７１】
化学式ＶＩ：
【化１１０】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｄ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；
ｅ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。

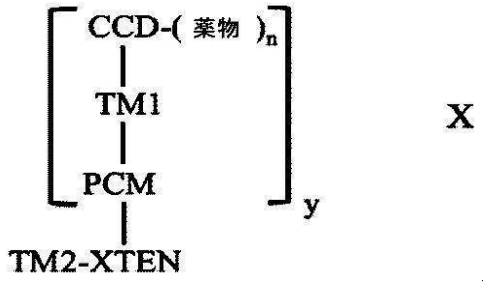
【請求項７２】
化学式ＶＩＩＩ：
【化１１１】



VIII

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｃ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；
ｄ．ＣＬは、表２５の架橋剤からなる群より選択される架橋剤であり；
ｅ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項７３】
化学式Ｘ：

【化１１２】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｄ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；

ｅ．ＸＴＥＮは、表１１に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一である、システイン操作ＸＴＥＮであり；

ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーターアマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数であり；

ｇ．ｙは、前記ＸＴＥＮのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
【請求項７４】
請求項１４から４７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または請求項６０から７３のいずれか一項に記載のターゲティングコンジュゲート組成物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。
【請求項７５】
乳がん、ＥＲ／ＰＲ＋乳がん、Ｈｅｒ２＋乳がん、トリプルネガティブ乳がん、肝臓癌、肺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、食道癌、線維肉腫、絨毛癌、卵巣がん、子宮頸癌、喉頭癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、胃がん、前立腺がん、腎細胞癌、カポジ肉腫、星状細胞腫、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞癌、頭頸部がん、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、尿路癌、卵胞膜細胞腫、男性胚細胞腫、神経膠芽腫、膵臓がん、白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＰＣＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病、リンパ芽球性疾患、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、尋常性座瘡、喘息、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏性反応、炎症性腸疾患、クローン病、骨盤腹膜炎、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植片拒絶、血管炎、乾癬、線維筋痛症、過敏性腸症候群、エリテマトーデス、変形性関節症、強皮症、および潰瘍性大腸炎からなる群より選択される対象における疾患を処置するための、請求項７４に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
前記医薬組成物を含む前記対象を処置するための医薬レジメンにおける使用のための、請求項７５に記載の医薬組成物。
【請求項７７】
前記医薬レジメンが、前記疾患を有する前記対象において、有益な効果を達成するのに必要とされる、医薬組成物の量を決定するステップをさらに含む、請求項７６に記載の医薬組成物。
【請求項７８】
対象における疾患を処置するための、請求項７４に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が１、または２、または３、または４回、またはそれを超える治療有効用量として投与されることを特徴とする、医薬組成物。
【請求項７９】
前記疾患が、乳がん、ＥＲ／ＰＲ＋乳がん、Ｈｅｒ２＋乳がん、トリプルネガティブ乳がん、肝臓癌、肺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、食道癌、線維肉腫、絨毛癌、卵巣がん、子宮頸癌、喉頭癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、胃がん、前立腺がん、腎細胞癌、カポジ肉腫、星状細胞腫、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞癌、頭頸部がん、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、尿路癌、卵胞膜細胞腫、男性胚細胞腫、神経膠芽腫、および膵臓がんからなる群より選択される、請求項７８に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
投与される前記医薬組成物が、ターゲティング部分を含み、前記ターゲティング部分が、前記疾患の腫瘍に対する特異的結合アフィニティーを有する、請求項７９に記載の医薬組成物。
【請求項８１】
投与される前記医薬組成物が、ターゲティング部分を含み、前記ターゲティング部分が、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的の群より選択される標的に対する特異的結合アフィニティーを有する、請求項７９に記載の医薬組成物。
【請求項８２】
前記投与が、がんと関連する、少なくとも１つ、２つ、または３つのパラメータの、非処置対象と比較して、少なくとも１０％、または２０％、または３０％、または４０％、または５０％、または６０％、または７０％、または８０％、または９０％大きな改善を

結果としてもたらし、前記パラメータが、前記がんの進行までの時間、再発までの時間、局所再発の発見までの時間、限局転移の発見までの時間、遠隔転移の発見までの時間、症状の発症までの時間、疼痛、体重、入院、疼痛薬物適用要件の増大までの時間、サルベージ化学療法の要請までの時間、サルベージ手術の要請までの時間、サルベージ放射線治療の要請までの時間、処置失敗までの時間、および生存時間からなる群より選択される、請求項７９に記載の医薬組成物。

【請求項８３】

投与された前記用量が、前記対象における腫瘍サイズの減少を結果としてもたらす、請求項８０または請求項８１に記載の医薬組成物。

【請求項８４】

腫瘍サイズの前記減少が、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％、またはそれを超える、請求項８３に記載の医薬組成物。

【請求項８５】

腫瘍サイズの前記減少を、投与後少なくとも約１０日、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、または投与後少なくとも約３０日以内に達成する、請求項８４に記載の医薬組成物。

【請求項８６】

投与された前記用量が、前記対象における腫瘍の静止を結果としてもたらす、請求項８０または請求項８１に記載の医薬組成物。

【請求項８７】

腫瘍の静止を、投与後少なくとも約１０日、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、または投与後少なくとも約３０日以内に達成する、請求項８６に記載の医薬組成物。

【請求項８８】

前記医薬組成物が、７日ごと、または１０日ごと、または１４日ごと、または２１日ごと、または３０日ごとに、治療有効用量として投与されることを特徴とする、請求項７８から８７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８９】

前記医薬組成物を、対象における治療有効用量レジメンを使用して投与することを特徴とし、前記治療有効用量レジメンが、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的の群より選択される標的を保有する腫瘍細胞に対する、増殖阻害効果を結果としてもたらす、請求項８０または請求項８１に記載の医薬組成物。

【請求項９０】

前記医薬組成物の、融合タンパク質またはターゲティングコンジュゲート組成物が、対象に投与されると、少なくとも少なくとも約７２時間、または少なくとも約９６時間、または少なくとも約１２０時間、または少なくとも約１４４時間、または少なくとも約１０日間、または少なくとも約２１日間、または少なくとも約３０日間より長い終末半減期を呈示する、請求項７８に記載の医薬組成物。

【請求項９１】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいてがん細胞を処置する方法であって、がん細胞の細胞培養物に、有効量の、請求項１４から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または請求項６０から７３のいずれか一項に記載の標的コンジュゲート組成物を投与するステップを含み、前記投与が、前記がん細胞に対する細胞傷害効果を結果としてもたらす、方法。

【請求項９２】

前記がん細胞が、標的を有し、前記コンジュゲート組成物のＴＭが、これに対する結合アフィニティーを有する、請求項９１に記載の方法。

【請求項９３】

前記標的が、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的からなる群より選択される、請求項９２に記載の方法。

【請求項９４】

前記培養物が、前記コンジュゲート組成物のＰＣＭを切断することが可能なプロテアーゼを含む、請求項９１から９３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９５】
前記がん細胞が、表１８の細胞系からなる群より選択される、請求項９１から９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９６】
前記コンジュゲート組成物の前記細胞傷害効果が、前記コンジュゲート組成物の前記ＴＭに対するリガンドを有さないがん細胞を使用して認められる細胞傷害効果と比較して大きい、請求項９１から９５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
（ａ）請求項５から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド、または（ｂ）（ａ）のポリヌクレオチドの相補体から選択されるポリヌクレオチド配列を含む単離核酸。
【請求項９８】
請求項９７に記載のポリヌクレオチド配列と、前記ポリヌクレオチド配列に作動可能に連結した組換え調節配列とを含む発現ベクター。
【請求項９９】
請求項９８に記載の発現ベクターを含む単離宿主細胞。
【請求項１００】
原核生物である、請求項９９に記載の宿主細胞。
【請求項１０１】
Ｅ．ｃｏｌｉである、請求項１００に記載の宿主細胞。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３２】
参照による組込み
本明細書で言及される、全ての刊行物、特許、および特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが、具体的かつ個別に指し示された場合と同程度に参照により本明細書に組み込まれる。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
（項目１）
少なくとも６つのアミノ酸残基を含むシステイン含有ドメイン（ＣＣＤ）であって、
ａ．前記ＣＣＤが少なくとも１つのシステイン残基を有し；
ｂ．前記ＣＣＤが少なくとも１つのシステイン以外の残基を有し、前記システイン以外の残基の少なくとも９０％、または少なくとも９１％、または少なくとも９２％、または少なくとも９３％、または少なくとも９４％、または少なくとも９５％、または少なくとも９６％、または少なくとも９７％、または少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または１００％が、グリシン（Ｇ）、アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、グルタミン酸（Ｅ）、およびプロリン（Ｐ）からなる群より選択される、３～６種類のアミノ酸から選択され；
ｃ．アミノ酸がシステインでもセリンでもない限り、３連続アミノ酸が同一でなく；
ｄ．グルタミン酸残基が、システイン残基に隣接しない
ことを特徴とするシステイン含有ドメイン。
（項目２）
６～約１４４個の間のアミノ酸残基と、１～約１０個の間のシステイン残基とを有する、項目１に記載のＣＣＤ。

（項目３）
少なくとも１つのシステイン残基が、前記ＣＣＤのＮまたはＣ末端から９アミノ酸残基以内に位置する、項目１または項目２に記載のＣＣＤ。
（項目４）
前記ＣＣＤ配列が、表６に明示された配列から選択される配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一である、先行する項目のいずれか一項に記載のＣＣＤ。
（項目５）
前記ＣＣＤを、延長組換えポリペプチド（ＸＴＥＮ）に融合させており、前記ＸＴＥＮが、
ａ．前記ＣＣＤの分子量の少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、または少なくとも３０倍である分子量を有し；
ｂ．１００～約１２００個の間のアミノ酸を有し、アミノ酸残基の少なくとも９０％、または少なくとも９１％、または少なくとも９２％、または少なくとも９３％、または少なくとも９４％、または少なくとも９５％、または少なくとも９６％、または少なくとも９７％、または少なくとも９８％、または少なくとも９９％、または１００％が、グリシン（Ｇ）、アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、グルタミン酸（Ｅ）、およびプロリン（Ｐ）からなる群より選択される、４～６種類のアミノ酸から選択され；
ｃ．（１）アミノ酸がセリンでない限り、前記ＸＴＥＮ配列が、同一である３連続アミノ酸を含有しないか、（２）前記ＸＴＥＮ配列の少なくとも９０％が、それらの各々が１２個のアミノ酸残基を含む非重複配列モチーフからなり、いずれか２連続アミノ酸残基が、前記配列モチーフの各々において、２回を超えて生じないか；または（３）前記ＸＴＥＮ配列が３未満の平均部分配列スコアを有するように、実質的に非反復的であり；
ｄ．ＧＯＲアルゴリズムにより決定される９０％を超えるランダムコイルの形成を有し；
ｅ．チョウ－ファスマンアルゴリズムにより決定される２％未満のアルファヘリックスおよび２％のベータシートを有し；
ｆ．ＴＥＰＩＴＯＰＥアルゴリズムにより解析されると、予測されるＴ細胞エピトープを欠き、前記ＸＴＥＮ配列内のエピトープについての、前記ＴＥＰＩＴＯＰＥアルゴリズムによる予測が、－９の閾値スコアに基づくことを特徴とする、先行する項目のいずれか一項に記載のＣＣＤを含む融合タンパク質。
（項目６）
前記配列モチーフが、表９に明示された配列からなる群より選択される、項目５に記載の融合タンパク質。
（項目７）
前記ＸＴＥＮが、表１０または表１１に明示された配列の群より選択される配列に対する、少なくとも９０％の配列同一性、もしくは少なくとも９１％、もしくは少なくとも９２％、もしくは少なくとも９３％、もしくは少なくとも９４％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９６％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するか、またはそれと同一である、項目５または項目６に記載の融合タンパク質。
（項目８）
少なくとも第１のターゲティング部分（ＴＭ）をさらに含み、前記ターゲティング部分が、標的組織と会合したリガンドに特異的に結合することが可能である、項目５から７のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
（項目９）
前記ＴＭを、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に接合した、項目８に記載の融合タンパク質。

（項目１０）
Ｎ末端からＣ末端に、
ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＸＴＥＮ）；または
ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）
として構成された、項目９に記載の融合タンパク質。
（項目１１）
前記ＴＭを、組換えにより、前記ＣＣＤに融合させた、項目９または項目１０に記載の融合タンパク質。
（項目１２）
前記ＴＭを、表１２に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列を使用して、前記ＣＣＤにコンジュゲートさせた、項目９または項目１０に記載の融合タンパク質。
（項目１３）
前記標的組織の前記リガンドが、腫瘍、がん細胞、または炎症状態を伴う組織と会合している、項目８から１２のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
（項目１４）
１または複数の薬物または生物活性タンパク質をさらに含み、各薬物または生物活性タンパク質を、前記ＣＣＤのシステイン残基のチオール基にコンジュゲートさせた、項目１３に記載の融合タンパク質。
（項目１５）
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記薬物が、表１４および表１５の薬物からなる群より選択される細胞傷害薬である、項目１４に記載の融合タンパク質。
（項目１６）
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記薬物が、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、およびＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａからなる群より選択される細胞傷害薬である、項目１４に記載の融合タンパク質。
（項目１７）
前記薬物が、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）である、項目１６に記載の融合タンパク質。
（項目１８）
前記薬物が、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）である、項目１６に記載の融合タンパク質。
（項目１９）
前記薬物が、メルタンシン（ＤＭ１）である、項目１６に記載の融合タンパク質。
（項目２０）
前記標的組織が、腫瘍またはがん細胞であり、前記生物活性タンパク質が、ＴＮＦα、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ

、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択される、項目１４に記載の融合タンパク質。

（項目２１）

少なくとも前記第１のＴＭが、ＩｇＧ抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ、ｓｃＦａｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、および単一ドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される、項目８から２０のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目２２）

少なくとも前記第１のターゲティング部分が、ｓｃＦｖである、項目２１に記載の融合タンパク質。

（項目２３）

前記ｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、項目２２に記載の融合タンパク質。

（項目２４）

前記ｓｃＦｖを、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成した、項目２３に記載の融合タンパク質。

（項目２５）

前記ｓｃＦｖが、表１９に明示された抗体の群より選択される抗体に由来する、重鎖ＣＤＲセグメントである、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲセグメントである、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３、およびフレームワーク領域（ＦＲ）を含み、前記重鎖ＣＤＲと、ＦＲとを、ＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させ、かつ、前記軽鎖ＣＤＲと、ＦＲとを、ＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させており、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列であって、前記軽鎖セグメントを、前記重鎖セグメントに融合させるリンカー配列をさらに含み、ここで前記ｓｃＦｖが、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成された、項目２２に記載の融合タンパク質。

（項目２６）

第２のｓｃＦｖを含み、前記第２のｓｃＦｖが、第１のｓｃＦｖと同一であり、前記第１のｓｃＦｖおよび前記第２のｓｃＦｖを、組換えにより、ＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＳ、およびＧＳＰからなる群より選択されるリンカーにより、直列に融合させており、前記ｓｃＦｖを、組換えにより、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に融合させた、項目２２から２５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目２７）

第２のｓｃＦｖを含み、前記第２のｓｃＦｖが、前記標的組織と会合した第２のリガンドに特異的に結合することが可能であり、（ｉ）前記第２のリガンドが、前記第１のｓｃＦｖが結合するリガンドと異なり、（ｉｉ）前記第１のｓｃＦｖおよび前記第２のｓｃＦｖを、組換えにより、ＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＳ、およびＧＳＰからなる群より選択されるリンカーにより、直列に融合させており、（ｉｉｉ）前記ｓｃＦｖを、組換えにより、前記ＣＣＤのＮ末端またはＣ末端に融合させた、項目２２から２５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目２８）

前記第２のｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、

もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、項目２７に記載の融合タンパク質。

（項目２９）

前記第２のｓｃＦｖを、Ｎ末端からＣ末端に、ＶＨ－リンカー－ＶＬまたはＶＬ－リンカー－ＶＨとして構成した、項目２７に記載の融合タンパク質。

（項目３０）

前記第２のｓｃＦｖが、表２０に明示された抗体の群より選択される抗体に由来する、重鎖ＣＤＲセグメントである、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲセグメントである、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３、および会合させたフレームワーク領域（ＦＲ）を含み、前記重鎖ＣＤＲおよびＦＲセグメントを、ＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させ、かつ、前記軽鎖ＣＤＲおよびＦＲセグメントを、ＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で一体に融合させており、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列であって、前記軽鎖セグメントを、前記重鎖セグメントに融合させるリンカー配列をさらに含む、項目２８に記載の融合タンパク質。

（項目３１）

少なくとも前記第１のＴＭが、ホレート、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト、アスパラギニルグリシルアルギニン（ＮＧＲ）、およびアルギニルグリシルアスパラギン酸（ＲＧＤ）からなる群より選択される、項目８から２０のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目３２）

少なくとも前記第１のＴＭが、非タンパク質性である、項目８から２０に記載の融合タンパク質。

（項目３３）

少なくとも前記第１のＴＭが、ホレートである、項目３１に記載の融合タンパク質。

（項目３４）

ａ．前記標的組織が、炎症状態を有し；

ｂ．前記薬物が、デキサメタゾン、インドメタシン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸ハロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、およびデスオキシメタゾンからなる群より選択され；

ｃ．前記ターゲティング部分が、ＴＮＦ、ＩＬ－１受容体、ＩＬ－６受容体、α４インテグリンサブユニット、ＣＤ２０、およびＩＬ－２１受容体からなる群より選択されるリガンドに特異的に結合することが可能なモノクローナル抗体に由来するｓｃＦｖである、項目１４に記載の融合タンパク質。

（項目３５）

前記ｓｃＦｖが、モノクローナル抗体のＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨが、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択されるＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させた、項目３４に記載の融合タンパク質。

（項目３６）

ペプチド切断部分（ＰＣＭ）をさらに含み、前記ＰＣＭを、１つ、２つ、またはそれを超える哺乳動物プロテアーゼにより切断することが可能である、項目５から３５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目３７）

ペプチド切断部分（ＰＣＭ）をさらに含み、前記ＰＣＭを、１つ、２つ、またはそれを超える哺乳動物プロテアーゼにより切断することが可能であり、前記融合タンパク質が、Ｎ末端からＣ末端に、

ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）；

ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）；

ｃ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＴＭ）－（ＣＣＤ）；または

ｄ．（ＣＣＤ）－（ＴＭ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）

として構成された、項目８から３６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目３８）

第１のＸＴＥＮと同一な第２のＸＴＥＮをさらに含み、前記第１のＸＴＥＮおよび前記第２のＸＴＥＮのいずれも、三量体の架橋剤を使用して、前記ＰＣＭのＮまたはＣ末端にコンジュゲートさせた、項目３６または項目３７に記載の融合タンパク質。

（項目３９）

前記ＰＣＭが、表８に明示された配列の群より選択される配列に対する、少なくとも９０％の配列同一性を有するか、またはそれと同一であるペプチド配列を含む、項目３６から３８のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４０）

前記哺乳動物プロテアーゼが、前記標的組織と共局在化している、項目３６から３９のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４１）

前記哺乳動物プロテアーゼが、前記標的組織により分泌される細胞外プロテアーゼであるか、または腫瘍細胞外マトリックスの成分である、項目４０に記載の融合タンパク質。

（項目４２）

前記哺乳動物プロテアーゼが、表７に明示されたプロテアーゼからなる群より選択される、項目３６から４１のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４３）

前記哺乳動物プロテアーゼが、メプリン、ネプリリシン（ＣＤ１０）、ＰＳＭＡ、ＢＭＰ－１、ＡＤＡＭ８、ＡＤＡＭ９、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ＡＤＡＭ１５、ＡＤＡＭ１７（ＴＡＣＥ）、ＡＤＡＭ１９、ＡＤＡＭ２８（ＭＤＣ－Ｌ）、トロンボスポンジンモチーフを伴うＡＤＡＭ（ＡＤＡＭＴＳ）、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＭＭＰ－１（コラゲナーゼ１）、ＭＭＰ－２（ゼラチナーゼＡ）、ＭＭＰ－３（ストロメリシン１）、ＭＭＰ－７（マトリリシン１）、ＭＭＰ－８（コラゲナーゼ２）、ＭＭＰ－９（ゼラチナーゼＢ）、ＭＭＰ－１０（ストロメリシン２）、ＭＭＰ－１１（ストロメリシン３）、ＭＭＰ－１２（マクロファージエラスターゼ）、ＭＭＰ－１３（コラゲナーゼ３）、ＭＭＰ－１４（ＭＴ１－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－１５（ＭＴ２－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－１９、ＭＭＰ－２３（ＣＡ－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－２４（ＭＴ５－ＭＭＰ）、ＭＭＰ－２６（マトリリシン２）、ＭＭＰ－２７（ＣＭＭＰ）、レグマイン、カテプシンＢ、カテプシンＣ、カテプシンＫ、カテプシンＬ、カテプシンＳ、カテプシンＸ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、セクレターゼ、ウロキナーゼ（ｕＰＡ）、組織型プラスミノーゲン活性化因子（ｔＰＡ）、プラスミン、トロンビン、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ、ＫＬＫ３）、ヒト好中球エラスターゼ（ＨＮＥ）、エラスターゼ、トリプターゼ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼ（ＴＴＳＰ）、ＤＥＳＣ１、ヘプシン（ＨＰＮ）、マトリプターゼ、ナトリプターゼ２、ＴＭＰＲＳＳ２、ＴＭＰＲＳＳ３、ＴＭＰＲＳＳ４（ＣＡＰ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、カリクレイン関連ペプチダーゼ（ＫＬＫファミリー）、ＫＬＫ４、ＫＬＫ５、ＫＬＫ６、ＫＬＫ７、ＫＬＫ８、ＫＬＫ１０、ＫＬＫ１１、ＫＬＫ１３、およびＫＬＫ１４からなる群より選択される、項目３６から４１のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４４）

前記融合タンパク質の、前記薬物分子と、前記ＣＣＤの前記システイン残基との間のコンジュゲーション反応を実施すると、コンジュゲート生成物の異質な集団が得られるが、

この場合、完全にコンジュゲートしたＣＣＤ－薬物コンジュゲート生成物が、ピーク分離≧６を達成することが可能であり、ａ）前記融合タンパク質が、３つ～９つの間のシステイン残基を伴うＣＣＤを含む、６００個またはそれを超える累積アミノ酸残基を有するポリペプチドを含み；ｂ）前記異質なコンジュゲート生成物が、前記ＣＣＤに連結された、少なくとも１つ、２つ、および３つ、またはそれを超えるペイロードの混合物を有し；ｃ）前記コンジュゲーション生成物が、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー条件下で解析される、項目１４から４３のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４５）

前記ＣＣＤが、３つのシステイン残基を有する、表６の配列であり、前記融合タンパク質が、少なくとも８００個の累積アミノ酸残基を有する、項目４４に記載の融合タンパク質。

（項目４６）

前記ＣＣＤが、９つのシステイン残基を有する、表６の配列であり、前記融合タンパク質が、少なくとも８００個の累積アミノ酸残基を有する、項目４４に記載の融合タンパク質。

（項目４７）

前記標的組織のプロテアーゼにより前記ＰＣＭが切断されると、前記ＸＴＥＮが、前記融合タンパク質から放出されるが、この場合、薬物または生物活性タンパク質を連結した、前記ターゲティング部分および前記ＣＣＤが、放出ターゲティング組成物として、一体に接合されたままである、項目４０から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

（項目４８）

前記放出ターゲティング組成物の分子量が、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、最大で４分の１、最大で５分の１、最大で６分の１、最大で７分の１、最大で８分の１、最大で１０分の１である分子量を有する、項目４７に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目４９）

前記放出ターゲティング組成物の流体力学半径が、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、最大で４分の１、最大で５分の１、最大で６分の１、最大で７分の１、最大で８分の１、最大で１０分の１である、項目４７に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目５０）

切断されていない前記融合タンパク質と比較して、前記標的組織のリガンドに対して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍である結合アフィニティーを有する、項目４７から４９のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目５１）

約10^{-4}Ｍ未満、または約10^{-5}Ｍ未満、または約10^{-6}Ｍ未満、または約10^{-7}Ｍ未満、または約10^{-8}Ｍ未満、または約10^{-9}Ｍ未満、または約10^{-10}Ｍ未満、または約10^{-11}Ｍ未満、または約10^{-12}Ｍ未満の前記リガンドに対する結合アフィニティー定数（K_d）を有する、項目４７から４９のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目５２）

前記結合アフィニティーが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＥＬＩＳＡアッセイにおいて測定される、項目５０または項目５１に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目５３）

前記放出ターゲティング組成物の細胞傷害が、切断されていない前記融合タンパク質の細胞傷害と比較して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ哺乳動物細胞細胞傷害アッセイにおいて前記リガンドを保有する標的細胞に対して少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍であり、ここで細胞傷害は、IC_{50}の計算により決定される、項目４７から５２のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。

（項目５４）
ｉｎ ｖｉｔｒｏ哺乳動物細胞細胞傷害アッセイにおいて、増殖阻害を、前記放出ターゲティング組成物または前記融合タンパク質への曝露後、２４～７２時間の間に、同等の条件下で決定する場合に、前記リガンドを保有する標的細胞の増殖を、切断されていない前記融合タンパク質による増殖の阻害と比較して、少なくとも２０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％強く阻害する、項目４７から５３のいずれか一項に記載の放出ターゲティング組成物。
（項目５５）
前記リガンドと、前記ＰＣＭを切断することが可能な共局在化プロテアーゼとを保有する標的組織を有する対象への、治療有効量の前記融合タンパク質のボーラス用量の投与後に、前記プロテアーゼにより放出された前記放出ターゲティング組成物が、前記標的組織内に、切断されていない前記融合タンパク質と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、または１００倍である濃度まで蓄積することが可能である、項目４７に記載の融合タンパク質。
（項目５６）
前記標的組織が、腫瘍である、項目５５に記載の融合タンパク質。
（項目５７）
前記投与が、投与の７～２１日後に、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％の、前記腫瘍の体積の低減を結果としてもたらす、項目５６に記載の融合タンパク質。
（項目５８）
前記投与が、投与の７～２１日後に、前記ＰＣＭを含まず、同等の用量で投与された融合タンパク質と比較して、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％大きな、前記腫瘍の体積の低減を結果としてもたらす、項目５６に記載の融合タンパク質。
（項目５９）
前記対象が、マウス、ラット、ウサギ、サル、およびヒトからなる群より選択される、項目５５から５８のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
（項目６０）
表５のコンジュゲートからなる群より選択される、ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６１）
Ｎ末端からＣ末端に、
ａ．（ＴＭ）－（ＣＣＤ）－（ＰＣＭ）－（ＸＴＥＮ）；または
ｂ．（ＸＴＥＮ）－（ＰＣＭ）－（ＣＣＤ）－（ＴＭ）
として構成されており；薬物分子を、前記ＣＣＤの各システイン残基に連結した、項目６０に記載のターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６２）
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式Ｉ
【化１０１】



Ｉ

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。

（項目６３）
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＩ
【化１０２】



II

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６４）
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＩＩ
【化１０３】



III

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６５）
（ａ）表５の構築物であって、前記構築物のアミノ酸配列を含む構築物、または（ｂ）変異体配列を含む変異体構築物であって、前記変異体配列は、前記構築物の前記アミノ酸配列と少なくとも９０％同一である、変異体構築物を含み、前記構築物が、化学式ＩＶ
【化１０４】



IV

［式中、ｎは、ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である］の構造を有する、ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６６）
化学式Ｉ：
【化１０５】



I

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９

に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；

ｄ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、

ターゲティングコンジュゲート組成物。

（項目６７）

化学式ＩＩ：

【化１０６】



II

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＰＣＭは、表８に明示された配列からなる群より選択され；

ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６

％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目６８）
化学式ＩＩＩ：
【化１０７】



III

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｃ．ＰＣＭは、表８に明示された配列からなる群より選択され；
ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテ

カン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。

（項目６９）

化学式ＩＶ：

【化１０８】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｃ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；

ｄ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－ア

マニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目７０）
化学式Ｖ：
【化１０９】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｄ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｅ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、

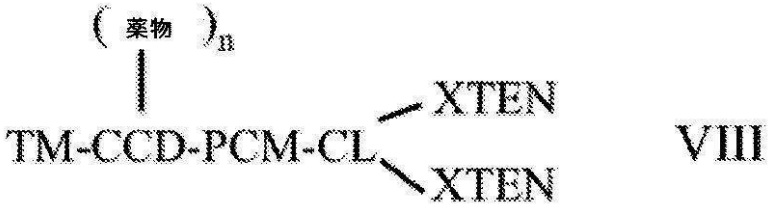
ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目７１）
化学式ＶＩ：
【化１１０】



VI

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｄ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；
ｅ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。

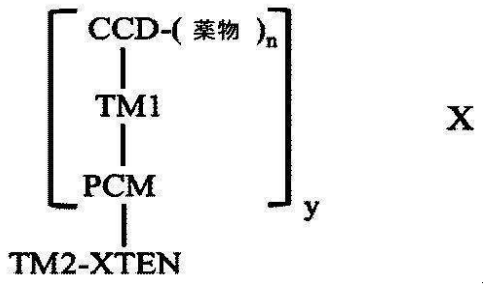
（項目７２）
化学式ＶＩＩＩ：
【化１１１】



VIII

の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで
ａ．ＴＭは、ＶＬおよびＶＨ配列を含むｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；
ｂ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；
ｃ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；
ｄ．ＣＬは、表２５の架橋剤からなる群より選択される架橋剤であり；
ｅ．ＸＴＥＮは、表１０に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一であり；
ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベータ－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目７３）
化学式Ｘ：

【化１１２】



の構造に従い構成された、ターゲティングコンジュゲート組成物であって、ここで

ａ．ＴＭ１は、ＶＬおよびＶＨ配列を含む第１のｓｃＦｖであり、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０に明示された配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｂ．ＴＭ２は、前記第１のｓｃＦｖと異なる、第２のｓｃＦｖであり、前記ＴＭ２は、ＶＬおよびＶＨ配列を含み、各ＶＬおよびＶＨは、表１９に明示されたＶＬおよびＶＨ配列からなる群より選択される抗体に由来するＶＬおよびＶＨに対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれらと同一であり、表２０内の配列からなる群より選択されるリンカー配列をさらに含み、前記リンカーを、組換えにより、前記ＶＬと前記ＶＨとの間に融合させており；

ｃ．ＣＣＤは、表６のＣＣＤからなる群より選択され；

ｄ．ＰＣＭは、表８のＰＣＭからなる群より選択され；

ｅ．ＸＴＥＮは、表１１に明示された配列に対する、少なくとも９０％、もしくは９１％、もしくは９２％、もしくは９３％、もしくは９４％、もしくは９５％、もしくは９６％、もしくは９７％、もしくは９８％、もしくは９９％の同一性を有するか、またはそれと同一である、システイン操作ＸＴＥＮであり；

ｆ．薬物は、ドキソルビシン、ネモルビシン、ＰＮＵ－１５９６８２、パクリタキセル、ドセタキセル、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、ドラスタチン１０、ドラスタチン１５、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、モノメチルアウリスタチンＤ（ＭＭＡＤ）、メイタンシン、メルタンシン（ＤＭ１）、メイタンシノイドＤＭ４、カリケアマイシン、Ｎ－アセチル－カリケアマイシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２、デュオカルマイシンＤ、デュオカルマイシンＳＡ、デュオカルマイシンＴＭ、デュオカルマイシンＭＢ、デュオカルマイシンＤＭ、マイトマイシンＣ、ラケルマイシン、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、ツブリシンＢ、ツブリシンＭ、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、ボルテゾミブ、ｈＴＮＦ、Ｉｌ－１２、ランピルナーゼ、ｈＴＮＦ、ＩＬ－１２、ランピルナーゼ、ヒトリボヌクレアーゼ（ＲＮアーゼ）、ウシ膵臓ＲＮアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素Ａ、ゲロニン、リシンＡ、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－ラムダ、ウレアーゼ、アマトキシン、アルファ－アマニチン、ベーター－アマニチン、ガンマ－アマニチン、イプシロン－アマニチン、ブーガニン、およびブドウ球菌エンテロトキシンからなる群より選択され；ｎは、前記ＣＣＤのシステイン残基の数と等しい整数であり；

ｇ．ｙは、前記ＸＴＥＮのシステイン残基の数と等しい整数である、
ターゲティングコンジュゲート組成物。
（項目７４）
項目１４から４７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または項目６０から７３のいずれか一項に記載のターゲティングコンジュゲート組成物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。
（項目７５）
乳がん、ＥＲ／ＰＲ＋乳がん、Ｈｅｒ２＋乳がん、トリプルネガティブ乳がん、肝臓癌、肺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、食道癌、線維肉腫、絨毛癌、卵巣がん、子宮頸癌、喉頭癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、胃がん、前立腺がん、腎細胞癌、カポジ肉腫、星状細胞腫、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞癌、頭頸部がん、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、尿路癌、卵胞膜細胞腫、男性胚細胞腫、神経膠芽腫、膵臓がん、白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＰＣＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病、リンパ芽球性疾患、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、尋常性座瘡、喘息、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏性反応、炎症性腸疾患、クローン病、骨盤腹膜炎、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植片拒絶、血管炎、乾癬、線維筋痛症、過敏性腸症候群、エリテマトーデス、変形性関節症、強皮症、および潰瘍性大腸炎からなる群より選択される対象における疾患を処置するための、項目７４に記載の医薬組成物。
（項目７６）
前記医薬組成物を含む前記対象を処置するための医薬レジメンにおける使用のための、項目７５に記載の医薬組成物。
（項目７７）
前記医薬レジメンが、前記疾患を有する前記対象において、有益な効果を達成するのに必要とされる、医薬組成物の量を決定するステップをさらに含む、項目７６に記載の医薬組成物。
（項目７８）
対象における疾患を処置する方法であって、１、または２、または３、または４回、またはそれを超える治療有効用量の項目７４に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するレジメンを含む、方法。
（項目７９）
前記疾患が、乳がん、ＥＲ／ＰＲ＋乳がん、Ｈｅｒ２＋乳がん、トリプルネガティブ乳がん、肝臓癌、肺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、食道癌、線維肉腫、絨毛癌、卵巣がん、子宮頸癌、喉頭癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、胃がん、前立腺がん、腎細胞癌、カポジ肉腫、星状細胞腫、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞癌、頭頸部がん、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、尿路癌、卵胞膜細胞腫、男性胚細胞腫、神経膠芽腫、および膵臓がんからなる群より選択される、項目７８に記載の方法。
（項目８０）
投与される前記医薬組成物が、ターゲティング部分を含み、前記ターゲティング部分が、前記疾患の腫瘍に対する特異的結合アフィニティーを有する、項目７９に記載の方法。
（項目８１）
投与される前記医薬組成物が、ターゲティング部分を含み、前記ターゲティング部分が、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的の群より選択される標的に対する特異的結合アフィニティーを有する、項目７９に記載の方法。
（項目８２）
前記投与が、がんと関連する、少なくとも１つ、２つ、または３つのパラメータの、非処置対象と比較して、少なくとも１０％、または２０％、または３０％、または４０％、または５０％、または６０％、または７０％、または８０％、または９０％大きな改善を結果としてもたらし、前記パラメータが、前記がんの進行までの時間、再発までの時間、

局所再発の発見までの時間、限局転移の発見までの時間、遠隔転移の発見までの時間、症状の発症までの時間、疼痛、体重、入院、疼痛薬物適用要件の増大までの時間、サルベージ化学療法の要請までの時間、サルベージ手術の要請までの時間、サルベージ放射線治療の要請までの時間、処置失敗までの時間、および生存時間からなる群より選択される、項目７９に記載の方法。

（項目８３）

投与された前記用量が、前記対象における腫瘍サイズの減少を結果としてもたらす、項目８０または項目８１に記載の方法。

（項目８４）

腫瘍サイズの前記減少が、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％、またはそれを超える、項目８３に記載の方法。

（項目８５）

腫瘍サイズの前記減少を、投与後少なくとも約１０日、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、または投与後少なくとも約３０日以内に達成する、項目８４に記載の方法。

（項目８６）

投与された前記用量が、前記対象における腫瘍の静止を結果としてもたらす、項目８０または項目８１に記載の方法。

（項目８７）

腫瘍の静止を、投与後少なくとも約１０日、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、または投与後少なくとも約３０日以内に達成する、項目８６に記載の方法。

（項目８８）

前記レジメンが、７日ごと、または１０日ごと、または１４日ごと、または２１日ごと、または３０日ごとの、前記治療有効用量の投与を含む、項目７８から８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目８９）

前記医薬組成物を、対象における治療有効用量レジメンを使用して投与し、前記治療有効用量レジメンが、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的の群より選択される標的を保有する腫瘍細胞に対する、増殖阻害効果を結果としてもたらす、項目８０または項目８１に記載の方法。

（項目９０）

前記医薬組成物の、融合タンパク質またはターゲティングコンジュゲート組成物が、対象に投与されると、少なくとも少なくとも約７２時間、または少なくとも約９６時間、または少なくとも約１２０時間、または少なくとも約１４４時間、または少なくとも約１０日間、または少なくとも約２１日間、または少なくとも約３０日間より長い終末半減期を呈示する、項目７８に記載の方法。

（項目９１）

がん腫瘍を伴う対象における処置の頻度を低減する方法であって、項目７４に記載の医薬組成物を、前記医薬組成物のための治療有効用量レジメンを使用して、前記対象に投与するステップを含む、方法。

（項目９２）

前記投与が、前記対象における腫瘍サイズの減少を結果としてもたらし、腫瘍サイズの前記減少が、少なくとも１０％、または少なくとも２０％、または少なくとも３０％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％、またはそれを超える、項目９１に記載の方法。

（項目９３）

がん腫瘍サイズの減少を結果としてもたらす前記レジメンが、７日ごと、または１０日ごと、または１４日ごと、または２１日ごと、または３０日ごと、または毎月の、治療有効用量の前記医薬組成物の投与である、項目９２に記載の方法。

（項目９４）

がん腫瘍サイズの減少を結果としてもたらす前記レジメンが、コンジュゲート組成物に連結されていない、対応するペイロード薬物の治療有効用量レジメンと比較して、３倍、または４倍、または５倍、または６倍、または７倍、または８倍、または９倍、または１０倍である対象における投与間隔を有する、項目９２または項目９３に記載の方法。
（項目９５）
ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいてがん細胞を処置する方法であって、がん細胞の細胞培養物に、有効量の、項目１４から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質、または項目６０から７３のいずれか一項に記載の標的コンジュゲート組成物を投与するステップを含み、前記投与が、前記がん細胞に対する細胞傷害効果を結果としてもたらす、方法。
（項目９６）
前記がん細胞が、標的を有し、前記コンジュゲート組成物のＴＭが、これに対する結合アフィニティーを有する、項目９５に記載の方法。
（項目９７）
前記標的が、表２、表３、表４、表１８、および表１９に明示された標的からなる群より選択される、項目９６に記載の方法。
（項目９８）
前記培養物が、前記コンジュゲート組成物のＰＣＭを切断することが可能なプロテアーゼを含む、項目９５から９７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９９）
前記がん細胞が、表１８の細胞系からなる群より選択される、項目９５から９８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１００）
前記コンジュゲート組成物の前記細胞傷害効果が、前記コンジュゲート組成物の前記ＴＭに対するリガンドを有さないがん細胞を使用して認められる細胞傷害効果と比較して大きい、項目９５から９９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０１）
（ａ）項目５から４６のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド、または（ｂ）（ａ）のポリヌクレオチドの相補体から選択されるポリヌクレオチド配列を含む単離核酸。
（項目１０２）
項目１０１に記載のポリヌクレオチド配列と、前記ポリヌクレオチド配列に作動可能に連結した組換え調節配列とを含む発現ベクター。
（項目１０３）
項目１０２に記載の発現ベクターを含む単離宿主細胞。
（項目１０４）
原核生物である、項目１０３に記載の宿主細胞。
（項目１０５）
Ｅ．ｃｏｌｉである、項目１０４に記載の宿主細胞。