(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7046804号
(P7046804)

(45)発行日　令和4年4月4日(2022.4.4)

(24)登録日　令和4年3月25日(2022.3.25)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 16/18 (2006.01)		C07K	16/18	ZNA
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	M
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	39/395	N
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	47/68	
C12N 15/13 (2006.01)		A61P	43/00	111

請求項の数　14　（全92頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-525755(P2018-525755)
(86)(22)出願日　平成28年11月17日(2016.11.17)
(65)公表番号　特表2019-503990(P2019-503990A)
(43)公表日　平成31年2月14日(2019.2.14)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/077973
(87)国際公開番号　WO2017/085172
(87)国際公開日　平成29年5月26日(2017.5.26)
審査請求日　令和1年11月11日(2019.11.11)
(31)優先権主張番号　62/256,841
(32)優先日　平成27年11月18日(2015.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/335,746
(32)優先日　平成28年5月13日(2016.5.13)
最終頁に続く

(73)特許権者　505166225
アブリンクス エン．ヴェー．
ベルギー，ベー－９０５２ ヘントーツ ヴィナールデ，テヒノロギーパルク ２１
(74)代理人　110001508
特許業務法人 津国
(72)発明者　バイセ，マリー－アンジュ
ベルギー国、９８２０ メレルベーケ、ブルゲメーステル・エドモン・ロンセストラート ２３
審査官　北村 悠美子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　改良された血清アルブミン結合剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒト血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであって、５位のアミノ酸残基がＶであり、１１位のアミノ酸残基がＶであり、アミノ酸の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けにより示されており、存在し得るＣ末端伸長を考慮にいれず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異を考慮にいれず、配列番号１の配列に対して７以下のアミノ酸差異を有し、免疫グロブリン単一可変ドメインは、配列番号１の免疫グロブリン単一可変ドメインと比べて干渉因子による結合が低減しており、

ＣＤＲ１は、GFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６)であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLSR（配列番号７）であるか;

ＣＤＲ１は、GFTFRSFGMS（配列番号５）であり、 ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLGR（配列番号５８）であるか;

ＣＤＲ１は、GFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLER（配列番号５７）であるか;

ＣＤＲ１は、GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLSR（配列番号７）であるか;

ＣＤＲ１は、GFTFRDFGMS（配列番号５４）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLSR（配列番号７）であるか;

ＣＤＲ１は、GFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLHR（配列番号５９）であるか; 又は

ＣＤＲ１は、GFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、そしてＣＤＲ３は、GGSLSD（配列番号６０）である、該免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項２】
８９位のアミノ酸残基がＴ、Ａ又はＬから選択され、アミノ酸の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けにより示されている、請求項１記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項３】
－ＣＤＲ１がアミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び
－ＣＤＲ２がアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３がアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）である、請求項１又は２のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項４】
ＣＤＲ３がGGSLSR（配列番号７）であり、１０４位がＧ又はＴであり、アミノ酸の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けにより示されている、請求項１～３のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項５】
－ＣＤＲ１がアミノ酸配列GFTFRSFGMS（配列番号５）であり；及び
－ＣＤＲ２がアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３がアミノ酸配列GGSLER（配列番号５７）である、請求項１又は２のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項６】
－ＣＤＲ１がアミノ酸配列GFTFRDFGMS（配列番号５４）であり；及び
－ＣＤＲ２がアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び
－ＣＤＲ３がアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）である、請求項１又は２のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか一項記載の少なくとも１つの免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、若しくは化学実体。
【請求項８】
少なくとも１つの治療用部分又は実体を含む、請求項７記載のタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、若しくは化学実体。
【請求項９】
融合タンパク質である請求項７又は８記載のタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、若しくは化学実体。
【請求項１０】
請求項７～９のいずれか一項記載のタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、若しくは化学実体を含む、医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～６のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン、又は請求項７～１０のいずれか一項記載のタンパク質、ポリペプチド又は他の構築物をコードする、核酸。
【請求項１２】
請求項１１記載の核酸を含む非ヒト宿主又は宿主細胞。
【請求項１３】
請求項１～６のいずれか一項記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン、又は請求項７～１０のいずれか一項記載のタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、又は化学実体を調製する方法であって、宿主細胞が、該免疫グロブリン単一可変ドメイン又は該タンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物を産生又は発現するような条件下で宿主細胞を培養又は維持すること、場合により、そのように産生された免疫グロブリン単一可変ドメイン又はタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物を単離することを含む、方法。
【請求項１４】

医薬としての使用のための、請求項７～１０のいずれか一項記載のタンパク質、ポリペプチド、又は他の構築物、化合物、分子、又は化学実体、又は請求項１１記載の核酸。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、血清アルブミンに結合するアミノ酸配列に関する。
【０００２】
特に、本発明は、血清アルブミンに結合する改良された免疫グロブリン単一可変ドメイン（本明細書では「ＩＳＶ」又は「ＩＳＶＤ」とも称される）、より特定すると改良された重鎖免疫グロブリン単一可変ドメイン（本明細書では「ＩＳＶ」又は「ＩＳＶＤ」とも称される）、並びに、このような改良された血清アルブミン結合剤を含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、化合物、分子又は化学実体に関する。
【０００３】
特に、本発明は、血清アルブミンに結合する改良されたナノボディ、並びに、このような改良された血清アルブミン結合性ナノボディを含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、化合物、分子、又は化学実体に関する。
【０００４】
本発明によって提供される改良された血清アルブミン結合性ＩＳＶＤはまた本明細書において「本発明のアミノ酸配列」、「本発明の血清アルブミン結合剤」、「本発明のアルブミン結合剤」又は「血清アルブミン結合剤」又は「アルブミン結合剤」とも称される。また、本発明の少なくとも１つの血清アルブミン結合剤を含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、化合物、分子、又は化学実体は本明細書において「本発明の化合物」又は「本発明のポリペプチド」とも称される。
【０００５】
好ましくは、本発明のポリペプチドは、融合タンパク質である。
【０００６】
本発明の他の態様、実施態様、特色、使用、及び利点は、本明細書の開示に基づいて当業者には明らかであろう。
【０００７】
本出願では、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン内のアミノ酸の残基／位置は、Ｋａｂａｔによる番号付けを用いて示されるだろう。簡便性のために、図１は、本明細書において具体的に言及されるだろうアミノ酸位置のいくつか及びいくつかの代替的な番号付け体系によるそれらの番号付けを列挙した表を示す（例えばＡｈｏ及びＩＭＧＴ。注記：特に明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲では、Ｋａｂａｔ番号付けにより決定され；他の番号付け体系は参照のためだけに示されている）。
【０００８】
ＣＤＲに関して、当技術分野において周知であるように、ＶＨ断片又はＶＨＨ断片のＣＤＲを定義及び説明するために、Ｋａｂａｔによる定義（これは配列の変化性に基づき、最も一般的に使用される）及びＣｈｏｔｈｉａによる定義（これは構造ループ領域の位置に基づく）などの複数の慣例がある。例えば、ウェブサイトhttp://www.bioinf.org.uk/abs/に言及されている。本明細書及び特許請求の範囲の目的のために、ＫａｂａｔによるＣＤＲも記載され得るが、ＣＤＲは最も好ましくはＡｂｍによる定義（これはオックスフォードモレキュラー社のＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアに基づく）に基づいて定義される。なぜなら、これが、Ｋａｂａｔ定義とＣｈｏｔｈｉａ定義との間の最適な妥協であると考えられるからである。これも、ウェブサイトhttp://www.bioinf.org.uk/abs/に言及されている。
【０００９】
したがって、本明細書及び特許請求の範囲では、全てのＣＤＲは、本明細書において特に明記されない限り、Ａｂｍによる慣例に従って定義される。
【００１０】

血清アルブミンに結合することのできるＩＳＶＤ（特にナノボディ）及びそれらの使用は当技術分野において、例えば、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、並びに治療用化合物、部分及び実体の血清中半減期（これらの出願に定義されているような）を延長するためのそれらの使用を記載する、国際公開公報第２００４／０４１８６５号、国際公開公報第２００６／１２２７８７号、欧州特許第２１３９９１８号、国際公開公報第２０１１／００６９１５号、国際公開公報第２０１２／１７５４００号及び国際公開公報第２０１４／１１１５５０号から周知である。

【００１１】

国際公開公報第２００６／１２２７８７号は、Ａｌｂ－８と呼ばれるヒト化血清アルブミン結合性ナノボディを配列番号６２として開示している（本明細書における配列番号５０を参照）。国際公開公報第２０１２／１７５４００号は、Ａｌｂ－２３Ｄと呼ばれるヒト化血清アルブミン結合性ナノボディを配列番号６として開示し（本明細書における配列番号１を参照）、そしてまたＡｌｂ－８とＡｌｂ－２３Ｄとの間のアミノ酸差異のいくつか（例えば、特に、７４～７６位におけるＳＫＮモチーフの存在）が、アルブミン結合剤の物理的特性に対して好ましい影響を及ぼし得ることも開示している。Ａｌｂ－８及びＡｌｂ－２３Ｄのアミノ酸配列並びにそれらのＣＤＲ（これはＡｌｂ－８及びＡｌｂ－２３Ｄについて同じである）は、それぞれ、配列番号５０、配列番号１、及び配列番号２～７として以下の表Ａに示されている。表Ａはまた、実験部において使用される基準化合物である「基準Ａ」の配列を配列番号１１９として示す。図３Ａ～３Ｃは、配列番号１、５０及び１１９の様々なアラインメントを示す。図３Ｄは、Ａｌｂ－２３Ｄ、Ａｌｂ－２３（Ａｌｂ－２３Ｄと同じであるがＣ末端アラニンを有していない、国際公開公報第２００６／１２２７８７号における配列番号１）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、基準Ａ、Ｃ末端アラニンを有するＡｌｂ－８、及びＡｌｂ－８に対する、６つの血清アルブミン枯渇血清に由来する既存抗体の結合を示したグラフである。ナノボディをＨＩＳ６－ＦＬＡＧ３タグを用いて固定し、試料中の既存抗体の結合を、ＰｒｏｔｅＯｎを使用して、本質的に以下の実験部に使用されたプロトコールを使用して決定した。図３Ａ～３Ｄの結果は、既存抗体による結合が、Ｃ末端伸長を有さない３つのナノボディ（すなわち、Ａｌｂ２３、基準Ａ、及びＡｌｂ－８）について、及びまたＣ末端伸長を有する３つのナノボディ（すなわち、Ａｌｂ２３Ｄ、基準Ａ－Ａｌａ、及びＡｌｂ－８－Ａｌａ）について同等であったことを示す。また、試験された３つの各々のナノボディについて、Ｃ末端アラニンを付加することにより、既存抗体による結合の同等な減少がもたらされたことを認めることができる。

【００１２】

【表１】

表A：Alb－8、Alb－23D、及びそれらのCDR

配列番号	説明	配列
1	Alb-23D (国際公開公報第2012／175400号;配列番号6)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
50	Alb-8 (国際公開公報第2006／122787号;配列番号62)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
119	基準A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
2	CDR1 (Kabat)	SFGMS
3	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
4	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
5	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
6	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
7	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR

注記：

－配列番号1、50及び119は、Kabatによる同じCDRを共有する。しかしながら、CDRがAbmの慣例下で定義される場合、配列番号50のCDR1は、配列番号1及び119（同じCDRを共有する）とは異なるCDR1を有し：配列番号1及び119と比較して、配列番号50は、30位にRの代わりにSを有する。

－配列番号5及び配列番号7は同一である。

－全てのCDRは、特記されない限り、Ambの慣例に従って定義される。

－本明細書に記載の配列とそれぞれ配列番号1及び／又は50の配列との間のアミノ酸差異について、本明細書のさらなる説明並びに図に示された配列アラインメントに言及されている。

【００１３】

本発明は、特に国際公開公報第２００６／１２２７８７号及び国際公開公報第２０１２／１７５４００号に開示された血清アルブミン結合剤と比較して改良された血清アルブミン結合剤を提供することを目的とする。

【００１４】

より特定すると、本発明は、国際公開公報第２００６／１２２７８７号及び国際公開公報第２０１２／１７５４００号に記載された血清アルブミン結合性ナノボディの変異体であり、かつ、幾人かの健康なヒト被験者並びに患者に由来する血清中に存在し得る干渉因子（一般的には「既存抗体」と称される）による結合の低減した、改良された血清アルブミ

ン結合性ナノボディを提供することを目的とする。国際公開公報第１２／１７５７４１号、国際公開公報第２０１３／０２４０５９号及びまた例えばHolland et al.（J. Clin. Immunol. 2013, 33(7):1192-203）によって、並びに、２０１５年５月１３日に出願され「Improved immunoglobulin variable domains」と題された出願人による同時係属中の事前公開されていないＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０６４３号に言及されている。

【００１５】

本発明によって提供される改良された血清アルブミン結合剤はまた、本明細書において「本発明の血清アルブミン結合剤」とも称される。

【００１６】

表Ａに列挙された血清アルブミン結合剤の中で、Ａｌｂ－２３Ｄは、通常のＣ末端配列VTVSS（Ａｌｂ－８に存在するような、配列番号１１６）と比較してＩＳＶＤ配列のＣ末端に（時に「１１４位」とも称される）Ｃ末端アラニン伸長、すなわち、アラニン残基を有する。国際公開公報第１２／１７５７４１号に記載のように、このＣ末端アラニン伸長は、ＩＳＶのＣ末端領域に位置する推定エピトープに対する、いわゆる「既存抗体」（ＩｇＧであると推定される）の結合を妨げることができる。このエピトープは、他の残基の中でもとりわけ、表面に露出したＣ末端配列VTVSSのアミノ酸残基、並びに、１４位のアミノ酸残基（並びに１１位、１３位及び１５位などの、アミノ酸配列内の同残基の隣／近くのアミノ酸残基）を含むことが想定され、また、８３位のアミノ酸残基（並びに８２位、８２ａ位、８２ｂ位及び８４位などの、アミノ酸配列内の同残基の隣／近くのアミノ酸残基）及び／又は１０８位のアミノ酸残基（及び、１０７位などの、アミノ酸配列内の同残基の隣／近くのアミノ酸残基）を含み得る。

【００１７】

しかしながら、このようなＣ末端アラニン（又は一般的にＣ末端伸長）の存在は、一連の被験者（健康な被験者及び患者の両方）由来の血清中に見られ得る「既存抗体」の結合を大きく低減（多くの場合、本質的に完全に防ぐことさえ）できるが、幾人かの被験者由来の血清（例えば、ＳＬＥなどのいくつかの免疫疾患を有する患者由来の血清）は、ＩＳＶがこのようなＣ末端アラニン（又はより一般的には、このようなＣ末端伸長）を含有している場合でさえも、ＩＳＶのＣ末端領域に（このような領域が露出している場合）結合することのできる既存抗体を含有することができることが見い出されるている。ここでも、２０１５年５月１３日に出願され「Improved immunoglobulin variable domains」と題された出願人による同時係属中の事前公開されていないＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０６４３号に言及されている。

【００１８】

したがって、本発明の１つの特定の目的は、表Ａに列挙された血清アルブミン結合性ナノボディの改良された変異体であり、かつ、いわゆる「既存抗体」、特にＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０６４３号に記載の種類のもの（すなわち、Ｃ末端伸長の存在下でさえＩＳＶの露出したＣ末端領域に結合することのできる既存抗体）による結合が低減し、かつ、樹状細胞－Ｔ細胞増殖アッセイにおいて低い頻度の及び／又は低い程度のＴ細胞応答（並びに／あるいは、配列番号１及び／又は配列番号５０と比較して樹状細胞／Ｔ細胞増殖アッセイにおいて低減した低い頻度の及び／又は低い程度のＴ細胞応答）も示す、血清アルブミン結合剤を提供することである。Ｔ細胞応答の頻度及び程度を測定するこのアッセイは、ヘルパーＴ細胞の増殖を惹起し、それ故、ヘルパーＴ細胞免疫応答の発生をもたらす可能性のあるタンパク質を同定するために設計される。

【００１９】

一般的に、本発明は、配列番号１のアミノ酸配列の変異体（本明細書にさらに記載されているような）でありかつ本明細書においてさらに記載されている通りである（また、図に示されたアラインメントに基づいて及び本明細書のさらなる開示に基づいて当業者には明らかであるように、配列番号１のアミノ酸配列は配列番号５０のアミノ酸配列の変異体であるので（逆も同様である）、本明細書に開示された血清アルブミン結合性ナノボディは

また、配列番号５０の配列の変異体でもある）、血清アルブミン結合性ナノボディであるアミノ酸配列を提供することによってこの目的を達成する。

【００２０】

これらのアミノ酸配列はまた本明細書において、「本発明のアミノ酸配列」又は「本発明の血清アルブミン結合剤」とも称される。本発明のアミノ酸配列のいくつかの好ましいが非限定的な例は、図２に配列番号８～４９（Ｃ末端アラニン伸長を有さない配列）及び配列番号６１～１０２（配列番号８～４９の配列に対応するが、各々がＣ末端アラニン伸長を有するアミノ酸配列を示す）として示され；また、それぞれ図４Ａ及び図４Ｂのアラインメント並びに図２３及び２４のアラインメントも参照されたい。これらのアラインメント並びに本明細書におけるさらなる開示から見い出すことができるように、配列番号１及び／又は配列番号５０の配列と比較して、本発明のアルブミン結合剤は、（ｉ）５位にＶ及び１１位にＶ；並びに／又は（ｉｉ）以下のアミノ酸残基の１つ以上（すなわち、適切な組合せで）（２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ、３１Ｄ、９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ、及び／又は１０４Ｔ）（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらがＦ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、Ｓ３１Ｄ、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）、のいずれかを有する。それらは好ましくは、５位にＶ及び１１位にＶの両方、並びに、１つ以上の前記のアミノ酸の残基／突然変異を有する。また、これらのアラインメント及び本明細書のさらなる開示から明らかであろうように、８９位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｔ、Ａ又はＬから選択される。また、一般的に、本明細書に記載のアルブミン結合性アミノ酸配列は好ましくは、配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）を有し；かつ／又は配列番号１の配列に対して、７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、若しくは１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）を有する。また、本発明のいくつかの態様では、本明細書に開示されたアミノ酸配列は、配列番号５０の配列を参考にして定義され、この場合、本明細書に記載のアルブミン結合性アミノ酸配列は好ましくは、配列番号５０の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（配列番号５０と比較して、存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ１１Ｖ突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）を有し；かつ／又は、配列番号５０の配列に対して、７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、若しくは１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ１１Ｖ突然変異は考慮されない）を有する。また、本発明の態様が、配列番号１（及び／又は場合によっては配列番号５０）と比較した配列同一性及び／又はアミノ酸差異の量の両方を参考にして、並びに、特定の突然変異（すなわちＬ５Ｖ、Ｌ１１Ｖ、及び本発明のその態様のために明記された任意の他の特定の突然変異）の存在を参考にして、及び／又は１つ以上の特定のＣＤＲの存在を参考にして定義される場合、これらの明記された突然変異及び／又はＣＤＲはまた、それぞれ配列同一度及び／又はアミノ酸差異の数を決定する際に考慮されるべきではない。

【００２１】

本発明のアミノ酸配列に存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、２９Ｈ（すなわち配列番号１と比較してＦ２９Ｈ）、１０１Ｄ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｄ）及び１０４Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０４Ｔ）、又はこれらのいずれか２つ、例えばこれらの３つ全ての任意の適切な組合せである。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）、又は代替的には８９位のＬ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｌ）と組合せる。

【００２２】
存在できるいくつかの他の好ましいアミノ酸の残基／突然変異は３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）、又は代替的には８９位のＬ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｌ）と組合せる。
【００２３】
存在できるいくつかの他の好ましいアミノ酸の残基／突然変異は３０Ｓ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｓ）であり、１０４位のＴ、Ａ又はＬ（好ましくはＬ）と及びＧ又はＴと組合せる（好ましくはさらに、本発明のこの態様のために本明細書に記載されたさらなる好ましい突然変異のいくつか又は全てと、例えば８９位のＬ及び１６位のＮと組合せる）。したがって、この態様によるアミノ酸配列は、配列番号５０（これもまた３０位にＳを含有する）と同じＣＤＲ（Ａｂｍによる）を有し得るが；しかしながら、配列番号５０の配列と比較して、本発明のこの態様によるアミノ酸配列は、配列番号５０の配列と比較して少なくとも以下のアミノ酸差異を有する：（ｉ）Ｌ１１Ｖ；（ｉｉ）Ｖ８９Ｔ、Ｖ８９Ａ又はＶ８９Ｌ（特にＶ８９Ｌ）、及び（ｉｉｉ）Ｓ１０４Ｇ又はＳ１０４Ｔ。別の好ましい突然変異は３１Ｄであり：特に、これにより、配列GFTFRDFGMS（配列番号５４）であるＣＤＲ１を有する本発明のアミノ酸配列をもたらし得る。
【００２４】
本発明の血清アルブミン結合剤について本明細書に記載された特定の突然変異のいくつかのさらなる組合せを含む、本発明のいくつかのさらに好ましいアミノ酸配列が、図２に配列番号１２１～１４４として示されている［注記：配列番号１２１と１２２の配列、配列番号１２７と１２８の配列は同一である］。これらの中で、配列番号１２１～１２６は１位にＥ及びＣ末端アラニンを有し、配列番号１２７～１３２は１位にＤ及びＣ末端アラニンを有する。配列番号１３３～１３８及び配列番号１３９～１４３はそれぞれ、配列番号１２１～１２６及び配列番号１２７～１３２にそれぞれ対応するが、Ｃ末端アラニンを有さない。図２３はまた、配列番号１、５０、及び１１９と、配列番号１２１～１３２の配列のアラインメントを示す。本明細書の開示に基づいて、実際に、配列番号１２１～１３２、特に配列番号１２１～１２６のアルブミン結合剤は、それらが存在する構築物のＣ末端として使用される／Ｃ末端に存在することが多く、配列番号１３９～１４４のアルブミン結合剤は、それらが存在する構築物のＮ末端として使用される／Ｎ末端に存在することが多い（同様に、配列番号１３３～１３８のアルブミン結合剤は、「このような構築物の中央」に存在することが多い。また、配列番号１２７～１３２の血清アルブミン結合剤は、例えば研究目的のために一価形で使用するのに特に適している。）ことが当業者には明らかであろう。配列番号１２１～１４４の各アミノ酸配列、並びにそれを含むタンパク質、ポリペプチド及び他の化合物及び構築物（本明細書にさらに記載されているような）は、本発明のさらなる態様を形成する。
【００２５】
本発明の血清アルブミン結合剤について本明細書に記載された特定の突然変異のいくつかのさらなる組合せを含む、本発明のいくつかのさらなる好ましいアミノ酸配列が、図２に配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４として示されている。図２４Ａ～Ｃはまた、配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の配列のアラインメントをそれぞれ示し、いずれの場合も配列番号１、５０及び１１９の配列と共にアラインしている。本明細書に記載の本発明の他のアルブミン結合剤と同様に、Ｃ末端伸長を有する、配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の配列はそれぞれ、通常、それらが存在する本発明の（融合）タンパク質又は構築物のＣ末端に存在するだろう。同様に、１位にＤを有するもの（しかしＣ末端伸長を全く有さない）は好ましくは、それらが存在する本発明の（融合）タンパク質又は構築物のＮ末端に存在し、１位にＥを有するもの（しかし

Ｃ末端伸長を全く有さない）は、それらが存在する本発明の（融合）タンパク質又は構築物のＣ末端又は（三価構築物又はさらに高い結合価を有する構築物の場合）「中央」に存在し得る。それぞれ配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の各アミノ酸配列、並びに、それを含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の化合物及び構築物（本明細書にさらに記載されているような）は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００２６】

また、本明細書に開示された血清アルブミン結合剤のいくつか（に存在する突然変異）は、本明細書に記載のような既存抗体に結合する傾向が（強く）低減した又は本質的に全く結合する傾向を示さないことに加えて、他の好ましい特性（すなわち、例えば配列番号１及び／又は配列番号５０などの先行技術に開示されたアルブミン結合剤と比較して、並びに／あるいは、本明細書に記載の本発明の他の血清アルブミン結合剤のいくつかと比較して）を有することも可能である。例えばであって限定するものではないが、本明細書に開示された血清アルブミン結合剤に存在する突然変異（の組合せ）のいくつかにより、所望の宿主若しくは発現系（例えばＥ．ｃｏｌｉ、ピキア・パストリス（Pichia Pastoris）又は哺乳動物細胞）における上昇した発現レベル、及び／又は二量体を形成する傾向の低下（例えば国際公開公報第２０１０／１００１３５号を参照のこと）、又は低減した免疫原性がもたらされ得る。例えば、本明細書に記載の突然変異のいくつかは、親和性などのアルブミン結合剤の他の特性に対して大きな影響を本質的に及ぼすことなく、免疫原性エピトープ（特にＴ細胞エピトープ）を除去し得る。例えばであって限定するものではないが、３０位にＴを有する（本明細書にさらに記載されているような）本発明の血清アルブミン結合剤（例えば、配列番号２５、４４、４５、７８、９７及び９８、特に配列番号１２１～１４４及び配列番号１４５～１８４の配列）は、特に先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、しかし（もしかすると）また３０位にＴを含有していない本発明の他のアルブミン結合剤と比較しても、低減した免疫原性（すなわち、Ｔ細胞エピトープ候補が除去されているので）を有し得ることが（標準的なコンピューター予測に基づき）予想される。また、３０位にＳ及び１０４位にＧ又はＴを含有している配列番号１８５～２０８の本発明の血清アルブミン結合剤は、特に先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、しかし（もしかすると）また本発明の他のアルブミン結合剤と比較しても、低減した免疫原性（すなわち、Ｔ細胞エピトープ候補が除去されているので）を有し得ることが（ここでも、標準的なコンピューター予測に基づき）予想される。また、本明細書に記載の突然変異のいくつか（例えば３１Ｄ、例えば配列番号２０９～２４４のアミノ酸配列を参照）は、ここでも先行技術の配列番号１及び／又は５０の配列と比較して、並びに／あるいは、３１Ｄ突然変異を含有していない本発明の他のアミノ酸配列と比較して、本発明のアミノ酸配列の（例えば、宿主として使用されるピキア・パストリス又は類似した酵母における）発現及び／又は生産性を向上し得ることが予想される。

【００２７】

本発明の血清アルブミン結合剤は、本明細書に記載の通りであるＣＤＲ（Ａｂｍによる）を有する。本発明の血清アルブミン結合剤に存在し得るＣＤＲ、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３のいくつかの好ましい組合せが、以下の表Ｂに列挙されている。特に好ましい組合せは太文字／下線で示されている。

【００２８】

【表２】

表B.（Abmにより定義された）CDRの好ましい組合せ

CDR1	CDR2	CDR3
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSR (配列番号7)
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGGLSR (配列番号55)
GFTFRSFGMS (配列番号5)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLDR (配列番号56)**
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLER (配列番号57)
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLGR (配列番号58),
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLHR (配列番号59)
GFTFRSFGMS (配列番号5)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSD (配列番号60)
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSR (配列番号7)
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGGLSR (配列番号55)
GFTARSFGMS (配列番号51)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLDR (配列番号56)**
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLER (配列番号57)
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLGR (配列番号58),
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLHR (配列番号59)
GFTARSFGMS (配列番号51)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSD (配列番号60)
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLSR (配列番号7)**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGGLSR (配列番号55)**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLDR (配列番号56)**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLER (配列番号57)**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLGR (配列番号58),**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLHR (配列番号59)**
GFTHRSFGMS (配列番号52)	**SISGSGSDTL (配列番号6)**	**GGSLSD (配列番号60)**

表B（続）

CDR1	CDR2	CDR3
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSR (配列番号7)
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGGLSR (配列番号55)
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLDR (配列番号56)
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLER (配列番号57)
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLGR (配列番号58),
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLHR (配列番号59)
GFTFTSFGMS (配列番号53)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSD (配列番号60)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSR (配列番号7)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGGLSR (配列番号55)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLDR (配列番号56)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLER (配列番号57)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLGR (配列番号58),
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLHR (配列番号59)
GFTFRDFGMS (配列番号54)	SISGSGSDTL (配列番号6)	GGSLSD (配列番号60)

【００２９】
ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。
【００３０】
ＣＤＲの別の特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。
【００３１】
本発明の非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤におけるＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。
【００３２】
ＣＤＲの別の特に好ましい組合せは、GFTFRDFGMS（配列番号５４）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。ＣＤＲの別の好ましい組合せは、GFTFRDFGMS（配列番号５４）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。
【００３３】
本発明のさらに別の態様によると、本明細書に記載のアルブミン結合剤において、ＣＤＲ１はGFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、１０４位のアミノ酸残基はＧ又はＴ

である。これらのアルブミン結合剤において、（ｉ）１６位のアミノ酸残基はＧ又はＮであり、好ましくはＮであり；（ｉｉ）４５位のアミノ酸残基はＰ又はＬであり、好ましくはＬであり；（ｉｉｉ）７４～７６位のアミノ酸残基はＳＫＮ又はＡＫＴモチーフを形成し、好ましくはＡＫＴモチーフを形成し；及び（ｉｖ）８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ、又はＴであり、好ましくはＬである。より好ましくは、本発明のこれらのアルブミン結合剤において、（ｉ）１６位のアミノ酸残基はＮであり；（ｉｉ）４５位のアミノ酸残基はＬであり；（ｉｉｉ）７４～７６位のアミノ酸残基はＡＫＴモチーフを形成し、及び（ｉｖ）８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ、又はＴであり、好ましくはＬである。

【００３４】

本明細書においてさらに記載されているように、本発明の血清アルブミン結合剤が、本発明の化合物又はポリペプチド（本明細書に記載のような）に存在し、本発明の該化合物又はポリペプチドのＣ末端を形成する及び／又はＣ末端に存在する場合、本発明の血清アルブミン結合剤（及び、拡張すると、本発明の化合物又はポリペプチド）は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りであるＣ末端伸長（Ｘｎ）を有する。配列番号６１～１０２は、Ｃ末端伸長（この場合、Ｃ末端アラニン）を有する本発明のアルブミン結合剤のいくつかの非限定的な例を示す。

【００３５】

本発明の血清アルブミン結合剤が、本発明の化合物又はポリペプチド（及び、拡張すると、本発明の化合物又はポリペプチド）のＮ末端を形成する及び／又はＮ末端に存在する場合、本発明の血清アルブミン結合剤は好ましくは、１位にＤを有する（すなわち、配列番号８～４９の配列と比較してＥ１Ｄ突然変異）。

【００３６】

本発明のアミノ酸配列は好ましくは、１００ｎＭより良好な、好ましくは５０ｎＭより良好な親和性で（ヒト）血清アルブミンに結合する。例えば、配列番号１及び／又は配列番号５０のヒト血清アルブミンに対する親和性と同じ大きさである、（ヒト）血清アルブミンに対する親和性を有し得る本発明のアルブミン結合剤。例えば、実施例１に示された動態データに言及されている。

【００３７】

また、本発明によって提供されるアルブミン結合剤並びにそれを含む本発明の化合物及びポリペプチド（本明細書においてさらに記載されているような）は好ましくは、１時間以上、好ましくは２時間以上、より好ましくは６時間以上、例えば１２時間以上、例えば約１日間、２日間、１週間、２週間、及び最大でヒトにおける血清アルブミンの半減期までの時間（約１９日間と推定される）である、ヒトにおける半減期（ｔ１／２βとして定義される）を有するが、後者はあまり重要ではない場合がある。例えば、本発明のアルブミン結合剤は、配列番号１及び／又は配列番号５０の半減期と同等な（好ましくはそれとほぼ同じ）ヒトにおける半減期を有し得る。また、本発明のアルブミン結合剤を含む本発明の化合物又はポリペプチドは、本発明のアルブミン結合剤の代わりに配列番号１及び／又は配列番号５０を含む同化合物又は同ポリペプチドの半減期と同等な（好ましくはそれとほぼ同じ）ヒトにおける半減期を有し得る。

【００３８】

第一の態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、

－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；

－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；

－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択さ

れる場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列は場合により、
－２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は
－９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ及び／又は１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し、
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００３９】

１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、本明細書に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明の血清アルブミン結合剤は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００４０】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち、配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち、配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）又は代替的には８９位のＡ（すなわち、配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【００４１】

本発明のこの第一の態様及び任意の他の（具体的な及び／又は好ましい）態様に関して、本発明のアミノ酸配列が（ｉ）配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は（ｉｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）、のいずれかを有すると言われる場合、これはまた、（ｉ）Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異；（ｉｉ）存在し得るあらゆるＣ末端伸長；及び（ｉｉｉ）前記態様のために記載されている任意の特定のアミノ酸残基／突然変異及び／又はＣＤＲ（すなわち、その態様によると存在することが必要とされるもの）以外の、配列番号１の配列に対するアミノ酸差異を全く有さない配列も含むことが留意されるべきである。また、本明細書に記載の任意の態様による本発明のアミノ酸配列は、（ｉ）Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異；（ｉｉ）存在し得るあらゆるＣ末端伸長；及び（ｉｉｉ）前記態様のために記載されている任意の特定のアミノ酸残基／突然変異及び／又はＣＤＲ（すなわち、その態様によると存在することが必要とされるもの）以外の、配列番号１に対するアミノ酸差異を全く有さない可能性があることも留意されるべきである。本明細書に記載のように、これを、配列番号５０（配列番号１の代わりに）に対するそれらの配列同一度及び／又はアミノ酸差異の数を参考にして、本明細書に定義されている配列について、必要な変更を加えて適用する。

【００４２】

また、本発明の任意の態様による本発明のアミノ酸配列が配列番号１の配列に対して１つ以上のアミノ酸差異を有する場合（Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異、並びに、本明細書に記載のようなその態様によると存在することが必要とされ得る及び／又は存在することが必要とされる特定のアミノ酸残基／突然変異以外の）、存在し得るこのような突然変異／アミノ酸差異（すなわち配列番号１の配列と比較して）のいくつかの具体的であるが非限定的な例は、例えばＥ１Ｄ（すなわち血清アルブミン結合剤が本発明のポリペプチドのＮ末端にある場合）及び例えば１つ以上の適切な「ヒト化」置換（の適切な組合せ）であり；例えば、国際公開公報第０９／１３８５１９号（又は国際公開公報第０９／１３８５１９号に引用された先行技術において）及び国際公開公報第０８／０２００７９号（又は国際公開公報第０８／０２００７９号に引用された先行技術において）、並びに、国際公開公報第０８／０２００７９号の表Ａ－３からＡ－８（これは可能なヒト化置換を示したリストである）において言及されている。本明細書に記載のように、これは、配列番号５０（配列番号１の代わりに）に対するそれらの配列同一度及び／又はアミノ酸差異の数を参考にして、本明細書に定義されている配列について、必要な変更を加えて適用する。

【００４３】

別の態様において、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、

－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；

－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；

－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；

－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；

－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；

該アミノ酸配列において：

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配

列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００４４】

１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００４５】

記載のように、ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。

【００４６】

さらなる態様では、本発明は、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号６５、配列番号６６、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７

７、配列番号７８、配列番号７９、配列番号８０、配列番号８１、配列番号８２、配列番号８３、配列番号８４、配列番号８５、配列番号８６、配列番号８７、配列番号８８、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、配列番号９４、配列番号９５、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１、若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００４７】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１２１、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、配列番号１３１、配列番号１３２、配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１３８、配列番号１３９、配列番号１４０、配列番号１４１、配列番号１４２、配列番号１４３、又は配列番号１４４のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００４８】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１４５、配列番号１４６、配列番号１４７、配列番号１４８、配列番号１４９、配列番号１５０、配列番号１５１、配列番号１５２、配列番号１５３、配列番号１５４、配列番号１５５、配列番号１５６、配列番号１５７、配列番号１５８、配列番号１５９、配列番号１６０、配列番号１６１、配列番号１６２、配列番号１６３、配列番号１６４、配列番号１６５、配列番号１６６、配列番号１６７、又は配列番号１６８のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００４９】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１６９、配列番号１７０、配列番号１７１、配列番号１７２、配列番号１７３、配列番号１７４、配列番号１７５、配列番号１７６、配列番号１７７、配列番号１７８、配列番号１７９、配列番号１８０、配列番号１８１、配列番号１８２、配列番号１８３、又は配列番号１８４のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００５０】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１８５、配列番号１８６、配列番号１８７、配列番号１８８、配列番号１８９、配列番号１９０、配列番号１９１、配列番号１９２、配列番号１９３、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、配列番号１９７、配列番号１９８、配列番号１９９、配列番号２００、配列番号２０１、配列番号２０２、配列番号２０３、配列番号２０４、配列番号２０５、配列番号２０６、配列番号２０７、及び配列番号２０８のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００５１】

さらなる態様では、本発明は、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、配列番号２４３、及び配列番号２４４のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００５２】

具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤであり、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列において、
－ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFRSFGMS（配列番号５）であり；及び
－ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３はアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００５３】

１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００５４】

さらなる態様では、本発明は、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、若しくは配列番号２２のアミノ酸配列の１つ、又は配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号６５、配列番号６６、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、若しくは配列番号７５のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００５５】

さらなる態様では、本発明は、配列番号８又は配列番号６１のアミノ酸配列であるアミノ

酸配列に関する。
【００５６】
さらなる態様では、本発明は、配列番号９又は配列番号６２のアミノ酸配列であるアミノ酸配列に関する。
【００５７】
さらなる態様では、本発明は、配列番号１０又は配列番号６３のアミノ酸配列であるアミノ酸配列に関する。
【００５８】
さらなる態様では、本発明は、配列番号１１又は配列番号６４のアミノ酸配列であるアミノ酸配列に関する。
【００５９】
さらなる態様では、本発明は、配列番号１２又は配列番号６５のアミノ酸配列であるアミノ酸配列に関する。
【００６０】
さらなる態様では、本発明は、配列番号１３又は配列番号６６のアミノ酸配列であるアミノ酸配列に関する。
【００６１】
別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｌ、Ｔ、又はＶから選択され；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列において：
－ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFRSFGMS（配列番号５）であり；及び
－ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３はアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。
【００６２】
１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００６３】
さらなる態様では、本発明は、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号２０、配列番号２１、若しくは配列番号２２のアミノ酸配列の１つ、又は配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号６５、配列番号６６、配列番号７３、配列番号７４、若しくは配列番号７５のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。
【００６４】
別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｎ、又はＳから選択され；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸残基において：
－ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFRSFGMS（配列番号５）であり；及び
－ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３はアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。
【００６５】
１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。
【００６６】
さらなる態様では、本発明は、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、若しくは配列番号１９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１、若しくは配列番号７２のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。
【００６７】
別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列

は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はモチーフＳＫＮであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ又はＴから選択され、；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列において：
－ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFRSFGMS（配列番号５）であり；及び
－ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３はアミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００６８】

１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００６９】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１９、配列番号２０若しくは配列番号２１のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号７２、配列番号７３若しくは配列番号７４のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００７０】

別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され

、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列は、
－２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は
－９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、又は１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、又はＲ１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し、
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００７１】

前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである（しかしまた、例えば、配列番号１２４～１２６及び１３０～１３２の配列によって例示されているようなＡＫＴであってもよい）。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００７２】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲ（該ＣＤＲは３０Ｔ残

基及び１０１Ｅ残基を含有している）の１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。このような血清アルブミン結合剤のいくつかの好ましいが非限定的な例は、配列番号１６９～１８４に示されている。

【００７３】

ＣＤＲ（該ＣＤＲは３０Ｔ残基を含有しているが１０１Ｅ残基は含有していない）の別の特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。本発明のアミノ酸配列がこれらのＣＤＲを含有している場合、アミノ酸配列はまた、１６位にＧ又はＮ、４５位にＰ又はＬ、７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフ、８９位にＬ、Ｔ又はＡも含有し得、好ましくは１０４位にＧも含有し得る（残りについては、本発明のこれらのアミノ酸配列は、本明細書においてさらに定義されている通りであり得る）。本発明のこのようなアミノ酸配列のいくつかの具体的であるが非限定的な例は、配列番号１２１～１４４並びに配列番号１４５～１６８として示される。

【００７４】

別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、

－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；

－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；

－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；

－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；

該アミノ酸配列は、

－２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し；

該アミノ酸配列は、

－９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、又は１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、又はＲ１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し、

該アミノ酸配列は、

－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は

－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）

を有する。

【００７５】

前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非

限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００７６】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【００７７】

別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、

－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；

－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；

－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；

－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；

該アミノ酸配列において、

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；

ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ２はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）、

該アミノ酸配列は、

－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ま

しくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００７８】

前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである（しかしまた、例えば、配列番号１２４～１２６及び１３０～１３２の配列によって例示されているようなＡＫＴであってもよい）。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００７９】

記載のように、ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【００８０】

ＣＤＲの別の特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。本発明のアミノ酸配列がこれらのＣＤＲを含有している場合、該アミノ酸配列はまた、１６位にＧ又はＮ、４５位にＰ又はＬ、７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフ、８９位にＬ、Ｔ又はＡも含有し得、好ましくは１０４位にＧも含有し得る（残りについては、本発明のこれらのアミノ酸配列は、本明細書においてさらに定義されている通りであり得る）。本発明のこのようなアミノ酸配列のいくつかの具体的であるが非限定的な例は配列番号１２１～１３２として示される。

【００８１】

別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択さ

れる場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列において、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列： GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００８２】

前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００８３】

記載のように、ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【００８４】

別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択さ

れ得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸残基は、
－２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は
－９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、又は１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、又はＲ１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し、
該アミノ酸配列において、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。
【００８５】
前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである（しかしまた、例えば、配列番号１２４～１２６及び１３０～１３２の配列によって例示されているようなＡＫＴであってもよい）。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列

は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。また、この態様によると、本発明のアミノ酸配列は、２９位、３０位、３１位、９９位、１０１位又は１０２位のいずれかにおいて本明細書に記載のような少なくとも１つの突然変異（配列番号１の配列と比較して）を含有するはずであり、よって、この態様による本発明のアミノ酸配列において、ＣＤＲ１はGFTFRSFGMS（配列番号５）であるならば、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではあり得ず、逆も同様であることが留意されるべきである。

【００８６】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＬ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。ＣＤＲの別の特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLSR（配列番号７）である。本発明のアミノ酸配列がこれらのＣＤＲを含有している場合、アミノ酸配列はまた、１６位にＧ又はＮ、４５位にＰ又はＬ、７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフ、８９位にＬ、Ｔ又はＡも含有し得、好ましくは１０４位にＧも含有し得る（残りについては、本発明のこれらのアミノ酸配列は、本明細書においてさらに定義されている通りであり得る）。本発明のこのようなアミノ酸配列のいくつかの具体的であるが非限定的な例は、配列番号１２１～１３２として示される。

【００８７】

さらなる態様では、本発明は、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号７８、配列番号７９、配列番号８０、配列番号８１、配列番号８２、配列番号８３、配列番号８４、配列番号８５、配列番号８６、配列番号８７、配列番号８８、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、配列番号９４、配列番号９５、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１、若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００８８】

さらに別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、

－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；

－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；

－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択さ

れる場合、特にＴであり得る）；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列は、
－２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し；
該アミノ酸配列は、
－９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、又は１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、又はＲ１０２Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有し、
該アミノ酸配列において、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列： GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ及びＬ１１Ｖの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００８９】

前の段落に記載のような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくはモチーフＳＫＮである。１つの具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＬ、Ｔ又はＶから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡ、Ｓ又はＮから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＡである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＳである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。別の具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＧ、Ｔ又はＡから選択される、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。より具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。さらにより具体的であるが非限定的な態様によると、本発明のアミノ酸配列は、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＴであり、１０１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）がＤである、前の段落に記載されているようなアミノ酸配列である。

【００９０】
記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。
【００９１】
さらなる態様では、本発明は、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３８、配列番号４０、配列番号４２、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、若しくは配列番号４８のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号７８、配列番号７９、配列番号８０、配列番号８１、配列番号８２、配列番号８３、配列番号８４、配列番号８５、配列番号８６、配列番号８７、配列番号８８、配列番号８９、配列番号９１、配列番号９３、配列番号９５、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、若しくは配列番号１０１のアミノ酸配列の１つである、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。
【００９２】
別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＧ又はＮであり；
－４５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＰ又はＬであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＡ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、又はＶから選択され、特にＡ、Ｌ又はＴであり得；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＧであり；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＴ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＳ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列は、
－GFTFTSFGMS（配列番号５３）であるＣＤＲ１、SISGSGSDTL（配列番号６）であるＣＤＲ２、及びGGSLSR（配列番号７）であるＣＤＲ３
を含有し；
該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ、Ｌ１１Ｖ、Ｒ３０Ｔ、及びＳ１０４Ｇの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ、Ｌ１１Ｖ、Ｒ３０Ｔ、及びＳ１０４Ｇの突然変異は考慮されない）
を有する。
【００９３】
前の段落に記載されているような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくは、モチーフＳＫＮ又はモチーフＡＫＴである。
【００９４】
別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、

血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、
－５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＧ又はＮであり；
－４５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＰ又はＬであり；
－８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＡ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ、又はＶから選択され、特にＡ、Ｌ又はＴであり得；
－１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＧであり；
－１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＴ、Ｋ又はＱから選択され；
－１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＳ、Ｋ又はＱから選択され；
該アミノ酸配列は、
－GFTFTSFGMS（配列番号５３）であるＣＤＲ１、SISGSGSDTL（配列番号６）であるＣＤＲ２、及びGGSLSR（配列番号７）であるＣＤＲ３
を含有し；
該アミノ酸配列は、
－配列番号５０の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度（存在し得るあらゆるＣ末端伸長並びにＬ５Ｖ、Ｌ１１Ｖ、Ｒ３０Ｔ、及びＳ１０４Ｇの突然変異は、配列同一度の決定のために考慮されない）；及び／又は
－配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」（本明細書に定義されている通りであり、存在し得るＣ末端伸長は全く考慮されず、Ｌ５Ｖ、Ｌ１１Ｖ、Ｒ３０Ｔ、及びＳ１０４Ｇの突然変異は考慮されない）
を有する。

【００９５】

前の段落に記載されているような本発明のアミノ酸配列において、７４～７６位のアミノ酸残基は好ましくは、モチーフＳＫＮ又はモチーフＡＫＴである。

【００９６】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１２１、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、配列番号１３１、配列番号１３２、配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号１３８、配列番号１３９、配列番号１４０、配列番号１４１、配列番号１４２、配列番号１４３、又は配列番号１４４のアミノ酸配列の１つであるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【００９７】

別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、該アミノ酸配列は、
－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度；及び／又は
－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」
を有し、該アミノ酸配列において、８９位のアミノ酸残基はＡ、Ｎ及びＳから選択される（Ｋａｂａｔによる）。また、好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉ）１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉｉ）１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＡ、Ｇ、Ｓ若しくはＴから選択され、特にＳであり得るか、又はＡ、Ｇ若しくはＴから選択され得（Ａ、Ｇ及びＴから選択される場合、特にＴであり得る）；（ｉｖ）１１０位のアミノ酸残

基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；及び（ｖ）１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択される。また、この態様によるアミノ酸配列は場合により、（ｉ）２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は（ｉｉ）９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ及び／又は１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有する。最も好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列である。１つの具体的な態様では、ＣＤＲ１はGFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）である。また、８９位のアミノ酸残基がＡ（又は代替的にはＴ）であるこの態様によるアミノ酸配列が特に好ましい。

【００９８】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【００９９】

さらなる態様では、本発明は、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号６７、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１、若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つ（特に、配列番号１４、配列番号１５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号６７、配列番号６８、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つ）であるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【０１００】

さらに別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、該アミノ酸配列は、

－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度；及び／又は

－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」
を有し、該アミノ酸配列において、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＧ、Ｔ又はＡから選択される。また、好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉ）１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉｉ）８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＡ、Ｌ、Ｎ、Ｓ、Ｔ若しくはＶから選択され、特にＬ、Ｖ若しくはＴから選択され得るか、又はＡ、Ｓ若しくはＮから選択され得（Ａ、Ｓ又はＮから選択される場合、特にＡであり得る）；（ｉｖ）１１０位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｔ、Ｋ又はＱから選択され；及び（ｖ）１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択される。また、この態様によるアミノ酸配列において、該アミノ酸配列は場合により、（ｉ）２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は（ｉｉ）９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ及び／又は１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有する。特に、それらは、配列番号１と比較して、Ｓ１０１Ｄ突然変異を含有し得る。最も好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列である。１つの具体的な態様では、ＣＤＲ１はGFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）である。また、８９位のアミノ酸残基がＴ（又は代替的にはＡ）であるこの態様によるアミノ酸配列が特に好ましい。

【０１０１】
記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLER（配列番号５７）である。

【０１０２】
さらなる態様では、本発明は、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号７３、配列番号７４、配列番号８７、配列番号８８、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、配列番号９４、配列番号９５、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１、若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つ（特に、配列番号２１、配列番号３４、配列番号３５、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配

列番号４０、配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６若しくは配列番号４７のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号７４、配列番号８７、配列番号８８、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、配列番号９４、配列番号９５、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９若しくは配列番号１００のアミノ酸配列の１つ）である、アミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。

【０１０３】

さらに別の具体的であるが非限定的な態様では、本発明は、アミノ酸配列（該アミノ酸配列は、血清アルブミン結合性ＩＳＶＤ、特に血清アルブミン結合性ナノボディである）に関し、該アミノ酸配列は、

－配列番号１の配列に対して少なくとも８５％、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９５％の配列同一度；及び／又は

－配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えばたった３、２、又は１個の「アミノ酸差異」

を有し；

該アミノ酸配列において、８９位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ａ、Ｎ及びＳから選択され、好ましくはＡであり、１０４位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｇ、Ｔ又はＡから選択され、好ましくはＴである。また、好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）５位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉ）１１位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）はＬ又はＶであり（より好ましくはＶであり）；（ｉｉｉ）１１０位のアミノ酸残基は、Ｔ、Ｋ、又はＱから選択され；及び（ｉｖ）１１２位のアミノ酸残基（Ｋａｂａｔによる）は、Ｓ、Ｋ又はＱから選択される。また、この態様によるアミノ酸配列において、該アミノ酸配列は場合により、（ｉ）２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ及び／又は３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｆ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、又はＳ３１Ｄから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；及び／又は（ｉｉ）９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ及び／又は１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸残基（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）を含有する。特に、それらは、配列番号１と比較して、Ｓ１０１Ｄ突然変異を含有し得る。最も好ましくは、この態様によるアミノ酸配列において、（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列である。１つの具体的な態様では、ＣＤＲ１はGFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）である。また、８９位のアミノ酸残基がＡであるか又は８９位のアミノ酸残基がＴであるこの態様によるアミノ酸配列が特に好ましい。

【０１０４】

記載のように、存在できるいくつかの好ましいアミノ酸の残基／突然変異は、３０Ｔ（すなわち配列番号１と比較してＲ３０Ｔ）及び１０１Ｅ（すなわち配列番号１と比較してＳ１０１Ｅ）、好ましくはこれらの両方である。また、これらの好ましい突然変異は好ましくは、８９位のＴ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ｔ）、又は代替的には８９位のＡ（すなわち配列番号１と比較してＶ８９Ａ）と組合せる。ＣＤＲの１つの特に好ましい組合せは、GFTFTSFGMS（配列番号５３）、SISGSGSDTL（配列番号６）、及びGGSLE

R（配列番号５７）である。
【０１０５】
さらなる態様では、本発明は、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４８、若しくは配列番号４９のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、配列番号１００、配列番号１０１、若しくは配列番号１０２のアミノ酸配列の１つ（特に、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号３９、配列番号４３、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４６、若しくは配列番号４７のアミノ酸配列の１つ、又は、配列番号８９、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９６、配列番号９７、配列番号９８、配列番号９９、若しくは配列番号１００のアミノ酸配列の１つ）であるアミノ酸配列に関する。本発明のこれらの各アミノ酸配列は、本発明のさらなる態様を形成する。
【０１０６】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；
ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。
【０１０７】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書にさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１０８】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。
【０１０９】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；

ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１１０】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１１１】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。

【０１１２】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択されるアミノ酸配列であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択されるアミノ酸配列であり；

ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１１３】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１１４】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。

【０１１５】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択されるアミノ酸配列であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択されるアミノ酸配列であり；

ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１１６】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１１７】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。
【０１１８】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTHRSFGMS（配列番号５２）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLDR（配列番号５６）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。
【０１１９】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１２０】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。
【０１２１】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１２２】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTHRSFGMS（配列番号５２）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLDR（配列番号５６）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。
【０１２３】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１２４】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。

【０１２５】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列： GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列： GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；

該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１２６】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１２７】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。

【０１２８】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり；

該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１２９】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１３０】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴである。また、１０４位は好ましくはＴである（特に、ＣＤＲ３がGGSLDR（配列番号５６）である場合）。最も好ましくは、８９位はＴであり、１０４位はＴである（ここでも、特にＣＤＲ３が

GGSLDR（配列番号５６）である場合）。また、好ましくは、５位はＶであり、及び／又は１１位はＶであり、好ましくは５位はＶでありかつ１１位はＶである。

【０１３１】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－５位はＶであり；及び

－１１位はＶであり；及び

－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）であり；

該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１３２】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１３３】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。

【０１３４】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－５位はＶであり；及び

－１１位はＶであり；及び

－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び

－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び

－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）であり；

該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１３５】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１３６】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。

【０１３７】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。
【０１３８】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１３９】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。
【０１４０】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLSR（配列番号７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。
【０１４１】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１４２】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。
【０１４３】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFRDFGMS（配列番号５４）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５

）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）又はGGSLER（配列番号５７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１４４】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１４５】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。

【０１４６】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFRDFGMS（配列番号５４）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）又はGGSLER（配列番号５７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位及び１１位におけるアミノ酸差異は考慮されず、ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１４７】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１４８】

この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＬ、Ａ、又はＴであり、１０４位は好ましくはＧである。また、１６位は好ましくはＧ又はＮであり；４５位は好ましくはＰ又はＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフである。

【０１４９】

配列番号５４であるＣＤＲ１を有する、本発明のアミノ酸配列のいくつかの好ましいが非限定的な例は、配列番号２６、４６、４７、７９、９９、１００、及び２０９～２４４のアミノ酸配列、特に配列番号２０９～２４４のアミノ酸配列である。

【０１５０】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶであり、該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は

、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択される。１１位にＶ又は１１位にＬを有する本発明のこれらのアミノ酸配列の１つの具体的であるが非限定的な態様によると、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。

【０１５１】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１５２】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶであり、該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択される。１１位にＶ又は１１位にＬを有する本発明のこれらのアミノ酸配列の１つの具体的であるが非限定的な態様によると、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。また、この態様によるアルブミン結合剤は、配列番号５０のＣＤＲ１（Ａｂｍによる）に存在するように、３０位にＳを含有し得ることが留意されるべきである。

【０１５３】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１５４】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは以下のアミノ酸残基（２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ、３１Ｄ、９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ、及び／又は１０４Ｔ）の少なくとも１つ又は２つ以上の適切な組合せを（すなわち、適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらがＦ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、Ｓ３１Ｄ、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４

Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。

【０１５５】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１５６】

この態様によるアミノ酸配列において、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択され、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。

【０１５７】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは以下のアミノ酸残基（２９Ａ、２９Ｈ、３０Ｔ、３１Ｄ、９９Ｇ、１０１Ｄ、１０１Ｅ、１０１Ｇ、１０１Ｈ、１０２Ｄ、１０４Ａ、１０４Ｇ、及び／又は１０４Ｔ）の少なくとも１つ又は２つ以上の適切な組合せを（すなわち、適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号５０の配列と比較して、それらがＦ２９Ａ、Ｆ２９Ｈ、Ｒ３０Ｔ、Ｓ３１Ｄ、Ｓ９９Ｇ、Ｓ１０１Ｄ、Ｓ１０１Ｅ、Ｓ１０１Ｇ、Ｓ１０１Ｈ、Ｒ１０２Ｄ、Ｓ１０４Ａ、Ｓ１０４Ｇ及び／又はＳ１０４Ｔから選択される少なくとも１つのアミノ酸突然変異を含有するように）；該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。

【０１５８】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１５９】

この態様によるアミノ酸配列において、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択され

、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。また、この態様によるアルブミン結合剤は、配列番号５０のＣＤＲ１（Ａｂｍによる）に存在するように、３０位にＳを含有し得ることが留意されるべきである。

【０１６０】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは以下のアミノ酸残基（２９Ｈ、１０１Ｄ、及び１０４Ｔ）の少なくとも１つ以上を（すなわち、適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが、少なくともＦ２９Ｈ、Ｓ１０１Ｄ、及びＳ１０４Ｔのアミノ酸突然変異を含有するように）；該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。

【０１６１】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１６２】

この態様によるアミノ酸配列において、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択され、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。

【０１６３】

さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは以下のアミノ酸残基（２９Ｈ、１０１Ｄ、及び１０４Ｔ）の少なくとも１つ以上を（すなわち、適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号５０の配列と比較して、それらが、少なくともＦ２９Ｈ、Ｓ１０１Ｄ、及びＳ１０４Ｔのアミノ酸突然変異を含有するように）；該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。

【０１６４】

この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１６５】

この態様によるアミノ酸配列において、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好

ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTHRSFGMS（配列番号５２）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLDR（配列番号５６）から選択され、ＣＤＲ１がGFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。また、この態様によるアルブミン結合剤は、配列番号５０のＣＤＲ１（Ａｂｍによる）に存在するように、３０位にＳを含有し得ることが留意されるべきである。

【０１６６】

本発明のさらに具体的であるが非限定的な態様は、本明細書において定義されているような血清アルブミン結合剤に関し、（ｉ）ＣＤＲ１はGFTFRSFGMS（配列番号５）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、（ｉｉ）５位のアミノ酸残基は好ましくはＶであり、及び／又は１１位のアミノ酸は好ましくはＶである（好ましくは５位はＶでありかつ１１位もＶである）。この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、若しくは０個のアミノ酸差異、及び／又は配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、若しくは０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１６７】

本発明のさらに具体的であるが非限定的な態様は、本明細書において定義されているような血清アルブミン結合剤に関し、（ｉ）ＣＤＲ１は、GFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２は、SISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３は、GGSLSR（配列番号７）であり、（ｉｉ）５位のアミノ酸残基は好ましくはＶであり、及び／又は１１位のアミノ酸は好ましくはＶである（好ましくは５位はＶでありかつ１１位もＶである）。この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、若しくは０個のアミノ酸差異、及び／又は配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、若しくは０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。本発明のこの群の血清アルブミン結合剤（すなわち、５位及び１１位にＶを有し、配列番号１２０であるＣＤＲ１に基づく）のいくつかの好ましいが非限定的な例は、配列番号１８５～２０８によって示される。

【０１６８】

特に、この態様による血清アルブミン結合剤において、１６位はＧ又はＮであり得、好ましくはＮであり；４５位はＰ又はＬであり得、好ましくはＬであり；７４～７６位は好ましくはＳＫＮ又はＡＫＴモチーフであり、好ましくはＡＫＴモチーフであり；８９位はＬ、Ａ又はＴであり得、好ましくはＬであり；１０４位は好ましくはＧ又はＴである。

【０１６９】

ここでも、本発明のこの群の血清アルブミン結合剤（すなわち、５位及び１１位にＶを有し、配列番号１２０であるＣＤＲ１に基づく）のいくつかの好ましいが非限定的な例は、配列番号１８５～２０８によって示される。

【０１７０】

したがって、本発明のさらに具体的であるが非限定的な態様は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、（ｉ）ＣＤＲ１はGFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、
－５位のアミノ酸残基はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基はＧ又はＮであり、好ましくはＮであり；
－４５位のアミノ酸残基はＰ又はＬであり、好ましくはＬであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はＳＫＮ又はＡＫＴモチーフを形成し、好ましくはＡＫＴモチーフを形成し；
－８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ又はＴであり、好ましくはＬであり；及び
－１０４位のアミノ酸残基はＧ又はＴであり；
該アミノ酸配列は好ましくは、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲ及び上記に明記された位置における突然変異は考慮されない）。

【０１７１】

本発明のさらにより具体的であるが非限定的な態様は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、（ｉ）ＣＤＲ１はGFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、
－５位のアミノ酸残基はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基はＮであり；
－４５位のアミノ酸残基はＬであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はＡＫＴモチーフを形成し；
－８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ又はＴであり、好ましくはＬであり；及び
－１０４位のアミノ酸残基はＧ又はＴであり；
該アミノ酸配列は好ましくは、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲ及び上記に明記された位置における突然変異は考慮されない）。

【０１７２】

本発明の別の具体的であるが非限定的な態様は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、（ｉ）ＣＤＲ１はGFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、
－５位のアミノ酸残基はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基はＧ又はＮであり、好ましくはＮであり；
－４５位のアミノ酸残基はＰ又はＬであり、好ましくはＬであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はＳＫＮ又はＡＫＴモチーフを形成し、好ましくはＡＫＴモチーフを形成し；
－８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ又はＴであり、好ましくはＬであり；及び
－１０４位のアミノ酸残基はＧ又はＴであり；
該アミノ酸配列は好ましくは、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲ及び上記に明記された位置における突然変異は考慮されない）。

【０１７３】

本発明のさらにより具体的であるが非限定的な態様は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、（ｉ）ＣＤＲ１はGFTFSSFGMS（配列番号１２０）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６

）であり、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）であり、
－５位のアミノ酸残基はＶであり；
－１１位のアミノ酸残基はＶであり；
－１６位のアミノ酸残基はＮであり；
－４５位のアミノ酸残基はＬであり；
－７４～７６位のアミノ酸残基はＡＫＴモチーフを形成し；
－８９位のアミノ酸残基はＬ、Ａ又はＴであり、好ましくはＬであり；及び
－１０４位のアミノ酸残基はＧ又はＴであり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲ及び上記に明記された位置における突然変異は考慮されない）。

【０１７４】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTFTSFGMS（配列番号５３）から選択されるアミノ酸配列であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり; 及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）及びGGSLER（配列番号５７）から選択されるアミノ酸配列であり；
ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１７５】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１７６】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴ（又は代替的にはＡ）である。

【０１７７】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；及び
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLER（配列番号５７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１７８】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１７９】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴ（又は代替的にはＡ）である。

【０１８０】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロ

ブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTFTSFGMS（配列番号５３）から選択されるアミノ酸配列であり；
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び
－ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）及びGGSLER（配列番号５７）から選択されるアミノ酸配列であり；
ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではなく（逆も同様である）；該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１８１】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１８２】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴ（又は代替的にはＡ）である。

【０１８３】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；
－ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び
－ＣＤＲ３は、アミノ酸配列GGSLER（配列番号５７）であり；
該アミノ酸配列は、配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（ＣＤＲにおけるアミノ酸差異は考慮されない）。

【０１８４】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１８５】
この態様による血清アルブミン結合剤において、８９位は好ましくはＴ（又は代替的にはＡ）である。

【０１８６】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは、以下のアミノ酸残基（３０Ｔ及び／又は１０１Ｅ）の少なくとも１つ以上を（すなわち適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号１の配列と比較して、それらが少なくともアミノ酸突然変異Ｒ３０Ｔ及び／又はＳ１０１Ｅ、好ましくは両方共を含有するように）；
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアミノ酸配列においては、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、８９位は好ましくはＴ又はＡであり、最も好ましくはＴである。

【０１８７】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１８８】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTFTSFGMS（配列番号５３）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLER（配列番号５７）から選択され、ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。最も好ましくは、ＣＤＲ１はGFTFTSFGMS（配列番号５３）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLER（配列番号５７）である。

【０１８９】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、これは、以下のアミノ酸残基（３０Ｔ及び／又は１０１Ｅ）の少なくとも１つ以上を（すなわち適切な組合せで）含有し（すなわち、配列番号５０の配列と比較して、それらが少なくともアミノ酸突然変異Ｓ３０Ｔ及び／又はＳ１０１Ｅ、好ましくは両方共を含有するように）；
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する。この態様によるアミノ酸配列において、５位のアミノ酸残基はＶであり、１１位のアミノ酸残基はＶである。また、８９位は好ましくはＴ又はＡであり、最も好ましくはＴである。

【０１９０】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。

【０１９１】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１は、以下のアミノ酸配列：GFTFRSFGMS（配列番号５）、GFTARSFGMS（配列番号５１）、GFTHRSFGMS（配列番号５２）、GFTFTSFGMS（配列番号５３）及びGFTFRDFGMS（配列番号５４）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGFTFRSFGMS（配列番号５）及びGFTFTSFGMS（配列番号５３）から選択され；（ｉｉ）ＣＤＲ２は、アミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）及びGGSLER（配列番号５７）から選択され、ＣＤＲ１が、GFTFRSFGMS（配列番号５）である場合、ＣＤＲ３はGGSLSR（配列番号７）ではない（逆も同様である）。最も好ましくは、ＣＤＲ１はGFTFTSFGMS（配列番号５３）であり、ＣＤＲ２はSISGSGSDTL（配列番号６）であり、ＣＤＲ３はGGSLER（配列番号５７）である。

【０１９２】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；
－１１位はＶであり；及び

－３０位はＴであり；
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位、１１位及び３０位おける突然変異は考慮されない）。
【０１９３】
この態様による血清アルブミン結合剤は好ましくはまた、１６位にＮ又はＰ；４５位にＰ又はＬ；７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフ；８９位にＡ、Ｌ、又はＴ；及び１０４位にＧを有する。
【０１９４】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１９５】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；（ｉｉ）ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）である。
【０１９６】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－３０位はＴであり；及び
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位、１１位及び３０位おける突然変異は考慮されない）。
【０１９７】
この態様による血清アルブミン結合剤は好ましくはまた、１６位にＮ又はＰ；４５位にＰ又はＬ；７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフ；８９位にＡ、Ｌ、又はＴ；及び１０４位にＧを有する。
【０１９８】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０１９９】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；（ｉｉ）ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）である。
【０２００】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、

－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－３０位はＴであり；及び
－８９位はＡ、Ｌ、又はＴであり；及び
－１０４位はＧであり；及び
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号１の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位、１１位、３０位、８９位、及び１０４位おける突然変異は考慮されない）。
【０２０１】
この態様による血清アルブミン結合剤は好ましくはまた、１６位にＮ又はＰ；４５位にＰ又はＬ；及び７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフを有する。
【０２０２】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０２０３】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；（ｉｉ）ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR（配列番号７）である。
【０２０４】
さらなる態様では、本発明は、（ヒト）血清アルブミンに結合することのできる免疫グロブリン単一可変ドメインであるアミノ酸配列に関し、
－５位はＶであり；及び
－１１位はＶであり；及び
－３０位はＴであり；及び
－８９位はＡ、Ｌ、又はＴであり；及び
－１０４位はＧであり；及び
該アミノ酸配列は、（ｉ）配列番号５０の配列に対して７以下、好ましくは５以下、例えば５、４、３、２、１、又は０個のアミノ酸差異を有する（５位、１１位、３０位、８９位、及び１０４位おける突然変異は考慮されない）。
【０２０５】
この態様による血清アルブミン結合剤は好ましくはまた、１６位にＮ又はＰ；４５位にＰ又はＬ；及び７４～７６位にＳＫＮ又はＡＫＴモチーフを有する。
【０２０６】
この態様によるアルブミン結合剤は好ましくは、本明細書においてさらに記載されている通りである。例えば、それらは好ましくは、本明細書に記載されているような血清アルブミンに対する親和性を有し、及び／又は、それらは、本明細書においてさらに記載されているような血清中半減期（本発明のポリペプチドそのまま又はその一部として）を有する。
【０２０７】
また、この態様によるアミノ酸配列は好ましくは、以下のようなＣＤＲを有する：（ｉ）ＣＤＲ１はアミノ酸配列GFTFTSFGMS（配列番号５３）であり；（ｉｉ）ＣＤＲ２はアミノ酸配列SISGSGSDTL（配列番号６）であり；及び（ｉｉｉ）ＣＤＲ３は、以下のアミノ酸配列：GGSLSR（配列番号７）、GGGLSR（配列番号５５）、GGSLDR（配列番号５６）、GGSLER（配列番号５７）、GGSLGR（配列番号５８）、GGSLHR（配列番号５９）及びGGSLSD（配列番号６０）から選択されるアミノ酸配列であり、好ましくはGGSLSR

（配列番号７）である。
【０２０８】
本発明の血清アルブミン結合剤は、それらが本発明の化合物又はポリペプチドのＣ末端に存在する及び／又はＣ末端を形成している場合（又は、それらがさもなくば、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物において「露出した」Ｃ末端を有する場合、これにより一般的には、ＩＳＶのＣ末端は定常ドメイン（例えばＣＨ１ドメイン）と会合していない又は連結していないことを意味する；ここでも、国際公開公報第１２／１７５７４１号及びＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０４３号に言及されている）、好ましくはまた、式（Ｘ）$_n$で示されるＣ末端伸長も有し、ここでのｎは１～１０であり、好ましくは１～５であり、例えば１、２、３、４又は５（及び好ましくは１又は２、例えば１）であり；各Ｘは、天然アミノ酸残基（好ましい１つの態様によると、それはシステイン残基を全く含まないが）から独立して選択される、好ましくはアラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、バリン（Ｖ）、ロイシン（Ｖ）又はイソロイシン（Ｉ）からなる群より独立して選択される、（好ましくは天然）アミノ酸残基である。
【０２０９】
このようなＣ末端伸長（Ｘ）$_n$のいくつかの好ましいが非限定的な態様によると、Ｘ及びｎは以下の通りであり得る：
（ａ）ｎ＝１及びＸ＝Ａｌａ；
（ｂ）ｎ＝２及び各Ｘ＝Ａｌａ；
（ｃ）ｎ＝３及び各Ｘ＝Ａｌａ；
（ｄ）ｎ＝２及び少なくとも１つのＸ＝Ａｌａ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｅ）ｎ＝３及び少なくとも１つのＸ＝Ａｌａ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｆ）ｎ＝３及び少なくとも２つのＸ＝Ａｌａ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｇ）ｎ＝１及びＸ＝Ｇｌｙ；
（ｈ）ｎ＝２及び各Ｘ＝Ｇｌｙ；
（ｉ）ｎ＝３及び各Ｘ＝Ｇｌｙ；
（ｊ）ｎ＝２及び少なくとも１つのＸ＝Ｇｌｙ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｋ）ｎ＝３及び少なくとも１つのＸ＝Ｇｌｙ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｌ）ｎ＝３及び少なくとも２つのＸ＝Ｇｌｙ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ｍ）ｎ＝２及び各Ｘ＝Ａｌａ又はＧｌｙ；
（ｎ）ｎ＝３及び各Ｘ＝Ａｌａ又はＧｌｙ；
（ｏ）ｎ＝３及び少なくとも１つのＸ＝Ａｌａ又はＧｌｙ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；又は
（ｐ）ｎ＝３及び少なくとも２つのＸ＝Ａｌａ又はＧｌｙ（残りのアミノ酸残基（群）Ｘは、任意の天然アミノ酸から独立して選択されるが、好ましくはＶａｌ、Ｌｅｕ、及び／又はＩｌｅから独立して選択される）；
（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｇ）、（ｈ）、（ｉ）、（ｍ）及び（ｎ）の態様が特に好ま

しく、ｎ＝１又は２である態様が好ましく、ｎ＝１である態様が特に好ましい。
【０２１０】
また、好ましくは、本発明の血清アルブミン結合剤に存在するあらゆるＣ末端伸長は、（遊離）システイン残基を含有していないことが留意されるべきである（該システイン残基がさらなる官能基化のために、例えばＰＥＧ化のために、使用されないか又は意図されない場合）。
【０２１１】
有用なＣ末端伸長のいくつかの具体的であるが非限定的な例は、以下のアミノ酸配列：Ａ、ＡＡ、ＡＡＡ、Ｇ、ＧＧ、ＧＧＧ、ＡＧ、ＧＡ、ＡＡＧ、ＡＧＧ、ＡＧＡ、ＧＧＡ、ＧＡＡ又はＧＡＧである。
【０２１２】
本発明の血清アルブミン結合剤が１１０位又は１１２位において突然変異を含有している場合（場合により本明細書に記載のような１１位及び／又は８９位における突然変異と組合せて）、フレームワーク４のＣ末端アミノ酸残基（１０９位から始まる）は以下の通りであり得る：（ｉ）Ｃ末端伸長が全く存在しない場合：VTVKS（配列番号１０４）、VTVQS（配列番号１０５）、VKVSS（配列番号１０６）又はVQVSS（配列番号１０７）；又は、（ｉｉ）Ｃ末端伸長が存在する場合：$VTVKSX_{(n)}$（配列番号１０８）、$VTVQSX_{(n)}$（配列番号１０９）、VKVSSX(n)（配列番号１１０）若しくは$VQVSSX_{(n)}$（配列番号１１１）、例えばVTVKSA（配列番号１１２）、VTVQSA（配列番号１１３）、VKVSSA（配列番号１１４）若しくはVQVSSA（配列番号１１５）。本発明の血清アルブミン結合剤が１１０位又は１１２位に突然変異を含有していない場合（しかし本明細書に記載のような１１位及び／又は８９位における突然変異のみ）、フレームワーク４のＣ末端アミノ酸残基（１０９位から始まる）は通常、以下であるだろう：（ｉ）Ｃ末端伸長が全く存在しない場合：配列番号８～４９の配列におけるような、VTVSS（配列番号１１６）；又は（ｉｉ）Ｃ末端伸長が存在する場合：$VTVSSX_{(n)}$（配列番号１１７）、例えばVTVSSA（配列番号１１８）（配列番号６１～１０２の配列におけるような）。これらのＣ末端配列において、Ｘ及びｎは、Ｃ末端伸長について本明細書において定義されている通りである。
【０２１３】
また、本発明の血清アルブミン結合剤が本発明の化合物又はポリペプチドのＮ末端に存在する及び／又はＮ末端を形成している場合、血清アルブミン結合剤は好ましくは、１位にＤを有する（すなわち、配列番号１、８～５０、及び６１～１０２に示される配列と比較してＥ１Ｄ突然変異）。
【０２１４】
また、一般的には、本発明の化合物又はポリペプチドがそのＣ末端に重鎖ＩＳＶＤを有する場合（これは、本発明の血清アルブミン結合剤であり得るが、しかしまた例えば、治療標的に結合するＩＳＶＤでもあり得る）、該Ｃ末端ＩＳＶＤ（拡張により、本発明の化合物又はポリペプチド）は好ましくは、本明細書に記載のようなＣ末端伸長Ｘ（ｎ）を有する。同様に、本発明の化合物又はポリペプチドがそのＮ末端に重鎖ＩＳＶＤを有する場合（これは、本発明の血清アルブミン結合剤であり得るが、しかしまた例えば、治療標的に結合するＩＳＶＤでもあり得る）、該Ｎ末端ＩＳＶＤ（拡張により、本発明の化合物又はポリペプチド）は好ましくは１位にＤを有する。
【０２１５】
また、好ましくは、本発明の化合物又はポリペプチドが、本発明のアルブミン結合剤（群）の他に１つ以上の他のＩＳＶＤを含有している場合（他のＩＳＶＤ（群）は例えば治療標的に対する１つ以上のＩＳＶＤであり得る）、好ましくは該化合物又はポリペプチドに存在する全てのＩＳＶＤは、それらの配列内に、既存抗体による結合を低減させる１つ以上のフレームワーク突然変異を含有している。特に、これらの他のＩＳＶＤが、ＶＨドメインであるか、本質的にＶＨドメインからなるか、及び／又はＶＨドメインに由来するナノボディ又は（単一）ドメイン抗体である場合、それらは、本質的にＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０６４３号に記載のような１１位、８９位、１１０位及び／又は１１２位におけ

るアミノの残基／突然変異（の適切な組合せ）を含有し得る。

【０２１６】

記載のように、本発明によって提供されるアミノ酸配列は、ヒト血清アルブミンに結合することのできる、特に特異的に（本明細書に記載のように）結合することのできる、タンパク質である。したがって、それらは、例えば、治療用化合物、部分、又は実体に（本明細書に定義されているような）半減期の延長を付与するために、（ヒト）血清アルブミンへの結合のための結合単位又は結合ドメインとして使用され得る。治療用化合物、部分、又は実体の半減期の延長のための血清アルブミン結合性ドメインの使用については、一般的には国際公開公報第２００４／０４１８６５号、国際公開公報第２００６／１２２７８７号、欧州特許第２１３９９１８号、国際公開公報第２０１１／００６９１５号、国際公開公報第２０１２／１７５４００号及び／又は国際公開公報第２０１４／１１１５５０号に言及されている。本発明のアルブミン結合剤は一般的に、これらの文献に記載の血清アルブミン結合剤と同じように及び同じ目的のために使用され得る。

【０２１７】

本発明はまた、本明細書に記載のような（１つ以上の）本発明の血清アルブミン結合剤を含むか又は本質的にからなるタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、分子、又は化学実体；本発明の改良された重鎖免疫グロブリン可変ドメインを発現／生成するための、並びに／又は、それを含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、分子、若しくは化学実体を発現／生成するための方法；本発明の改良された重鎖免疫グロブリン可変ドメイン、並びに／又は、それを含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、分子、若しくは化学実体を含む、組成物及び製品（例えば医薬組成物及び医薬品）；本発明の改良された重鎖免疫グロブリン可変ドメインをコードする及び／又はそれを含むタンパク質若しくはポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列及び核酸；並びに、本発明の改良された重鎖免疫グロブリン可変ドメイン、並びにそれを含むタンパク質、ポリペプチド、及び他の構築物、分子、又は化学実体の使用（特に治療的使用、予防的使用、及び診断使用）に関する。

【０２１８】

本発明のさらなる態様、実施態様、利点、適用及び使用は、本明細書のさらなる記載から明らかとなろう。

【０２１９】

本明細書において：

－「免疫グロブリン単一可変ドメイン」という用語（「ＩＳＶ」又は「ＩＳＶＤ」とも称される）は一般的に、別の可変ドメインとの相互作用を伴うことなく（例えば、慣用的な４本鎖モノクローナル抗体のＶＨドメインとＶＬドメインとの間に必要とされるようなＶＨ／ＶＬ相互作用を伴わず）、機能的な抗原結合部位を形成することのできる免疫グロブリン可変ドメイン（これは、ＶＨ、ＶＨＨ又はＶＬドメインを含む、重鎖又は軽鎖のドメインであり得る）を指すために使用される。ＩＳＶＤの例は当業者には明らかであり、これには、例えばナノボディ（ＶＨＨ、ヒト化ＶＨＨ及び／又はラクダ化ＶＨ、例えばラクダ化ヒトＶＨを含む）、ＩｇＮＡＲ、ドメイン、ＶＨドメインであるか又はＶＨドメインに由来する（単一ドメイン）抗体（例えばｄＡｂ’ｓ（商標））、及びＶＬドメインであるか又はＶＬドメインに由来する（単一ドメイン）抗体（例えばｄＡｂ’ｓ（商標））が挙げられる。本明細書において特に明記されていない限り、重鎖可変ドメイン（例えばＶＨドメイン又はＶＨＨドメイン）に基づいた及び／又はこれに由来するＩＳＶＤが一般的に好ましい。最も好ましくは、本明細書において特に明記されていない限り、ＩＳＶＤはナノボディであるだろう。

【０２２０】

「ナノボディ」という用語は一般的に国際公開公報第２００８／０２００７９号又は国際公開公報第２００９／１３８５１９号に定義されている通りであり、したがって、具体的な態様では一般的に、ＶＨＨ、ヒト化ＶＨＨ、又はラクダ化ＶＨ（例えばラクダ化ヒトＶＨ）、又は一般的に配列の最適化されたＶＨＨ（例えば、化学的安定性及び／又は溶解性

について最適化、公知のヒトフレームワーク領域との最大限のオーバーラップ、及び最大限の発現など）を示す。ナノボディ又はナノボディーズという用語は、Ablynx N.V.の登録商標であり、したがって、ナノボディ（登録商標）及び／又はナノボディーズ（登録商標）とも称され得ることに留意される。

【０２２１】

一般的に、本明細書において特記されない限り、本明細書において言及されるＩＳＶＤ、ナノボディ、ポリペプチド、タンパク質、並びに他の化合物及び構築物は、ヒト（及び／又は場合によりまた、恒温動物、特に哺乳動物）における疾患又は障害の予防又は治療に使用されることが意図されるだろう。したがって、一般的に、本明細書に記載のＩＳＶＤ、ナノボディ、ポリペプチド、タンパク質、並びに他の化合物及び構築物は好ましくは、（生物学的）薬物又は他の薬学的に若しくは治療的に活性な化合物及び／又は医薬品若しくは医薬組成物として使用され得るか、並びに／あるいは適切にはその一部であり得るようなものである。このような薬物、化合物、又は製品は好ましくは、それがヒトへの投与に、例えばこのような予防若しくは治療の必要のある被験者の予防若しくは治療に、又は例えば臨床試験の一部として適しているようなものである。本明細書においてさらに記載されているように、この目的のために、このような薬物又は化合物は、本発明によって提供されるＩＳＶＤの他に、他の部分、実体、又は結合単位を含有していてもよい（これは、本明細書にも記載のように、例えば、ＩＳＶＤに基づいた又はナノボディに基づいた生物製剤の薬物動態特性又は薬力学特性、例えばその半減期に影響を及ぼす、１つ以上の他のさらなる治療用部分及び／又は１つ以上の他の部分であり得る）。このようなさらなる治療用部分又は他の部分の適切な例は当業者には明らかであり、例えば、一般的には、任意の治療的に有効なタンパク質、ポリペプチド、又は他の結合性ドメイン若しくは結合性単位、並びに、例えば国際公開公報第２００９／１３８１５９号の１４９～１５２頁に記載のような改変物が挙げられ得る。ＩＳＶＤに基づいた生物製剤又はナノボディに基づいた生物製剤は好ましくは治療薬であるか、又は治療薬（これは予防及び診断を含む）としての使用が意図され、この目的のために好ましくは、治療的に妥当な標的（例えば、ＲＡＮＫ－Ｌ、ｖＷＦ、ＩｇＥ、ＲＳＶ、ＣＸＣＲ４、ＩＬ－２３又は他のインターロイキンなど）に対する少なくとも１つのＩＳＶＤを含有する。このようなＩＳＶＤに基づいた生物製剤又はナノボディに基づいた生物製剤のいくつかの具体的であるが非限定的な例については、実施例８～１８、及びまた例えばAblynx N.V.による様々な出願（例えば、国際公開公報第２００４／０６２５５１号、国際公開公報第２００６／１２２８２５号、国際公開公報第２００８／０２００７９号及び国際公開公報第２００９／０６８６２７号であるがこれらに限定されない）、並びに、例えば（以下に限定されない）国際公開公報第２００６／０３８０２７号、国際公開公報第２００６／０５９１０８号、国際公開公報第２００７／０６３３０８号、国際公開公報第２００７／０６３３１１号、国際公開公報第２００７／０６６０１６号及び国際公開公報第２００７／０８５８１４号などの出願に言及されている。また、本明細書にさらに記載されているように、さらなる部分は、（ヒト）血清アルブミンなどの（ヒト）血清タンパク質に対して指向される本明細書に記載のようなＩＳＶＤ又はナノボディであり得、このようなＩＳＶＤ又はナノボディはまた、特に本明細書に記載のＴＮＦ結合剤の半減期の延長において及び／又は延長のための治療的使用を見い出し得る。例えば、半減期延長のための血清アルブミン結合性ナノボディの使用を一般的に記載する、国際公開公報第２００４／０４１８６５号、国際公開公報第２００６／１２２７８７号及び国際公開公報第２０１２／１７５４００号に言及されている。また、本明細書において、本明細書で特に明記されない限り、本明細書に記載の全ての用語は、国際公開公報第２００９／１３８５１９号において（又は国際公開公報第２００９／１３８５１９号に引用された先行技術において）又は国際公開公報第２００８／０２００７９号において（又は国際公開公報第２００８／０２００７９号に引用された先行技術において）示された意味を有する。また、方法又は技術が本明細書に具体的に記載されていない場合、国際公開公報第２００９／１３８５１９号において（又は国際公開公報第２００９／１３８５１９号に引用された先行技術において）又は国際公開公報第２００８／０２

００７９号において（又は国際公開公報第２００８／０２００７９号に引用された先行技術において）記載されている通りに実施され得る。また、本明細書に記載のように、本発明の任意のＩＳＶＤ又は化合物を含む任意の医薬品又は医薬組成物はまた、医薬品又は医薬組成物に使用するためのそれ自体公知である１つ以上のさらなる成分を（すなわち目的とする剤形に応じて）、及び／又は、例えば治療的使用のために意図された１つ以上の他の化合物若しくは活性成分を（すなわち組合せ製品を提供するために）含んでいてもよい。

【０２２２】

また、本明細書又は特許請求の範囲に使用される場合、以下の用語は、国際公開公報第２００９／１３８５１９号の６２～７５頁に示されているのと同じ意味を有する、及び／又は適用可能な場合には、国際公開公報第２００９／１３８５１９号の６２～７５頁に記載されている方法で決定され得る：「アゴニスト」、「アンタゴニスト」、「逆アゴニスト」、「非極性非荷電アミノ酸残基」、「極性非荷電アミノ酸残基」、「極性荷電アミノ酸残基」、「配列同一性」、「正に同じ」及び「アミノ酸差異」（２つのアミノ酸配列の配列比較に言及する場合）、「本質的に単離された（形態）（で）」、「ドメイン」、「結合性ドメイン」、「抗原決定基」、「エピトープ」、（抗原）「に対する」又は「に対して指向される」、「特異性」及び「半減期」。さらに、「調節している」及び「調節すること」、「相互作用部位」、「に対して特異的である」、「交差遮断する」、「交差遮断された」及び「交差遮断している」、並びに「本質的にｐＨに依存していない」という用語は、Ablynx N.V.の国際公開公報第２０１０／１３０８３２号の７４～７９頁に定義された通りである（及び／又はこれに記載の通りに決定され得る）。また、本発明の構築物、化合物、タンパク質、又はポリペプチドに言及する場合、「一価」、「二価」（又は「多価」）、「二重特異的」（又は「多重特異的」）及び「二重パラトープ」（又は「多重パラトープ」）のような用語は、国際公開公報第２００９／１３８５１９号、国際公開公報第２０１０／１３０８３２号又は国際公開公報第２００８／０２００７９号に示された意味を有し得る。

【０２２３】

本明細書において言及されたＩＳＶＤ、ナノボディ、ＩＳＶＤに基づいた生物製剤、ナノボディに基づいた生物製剤、又は任意の他のアミノ酸配列、化合物、若しくはポリペプチドに関連してここで使用される「半減期」という用語は一般的に、国際公開公報第２００８／０２００７９号の５７頁のｏ）段落に記載の通りに定義され得、そこに記載されているように、例えば配列若しくは化合物の分解及び／又は天然機序による配列若しくは化合物の排除若しくは捕捉に因り、アミノ酸配列、化合物又はポリペプチドの血清中濃度が、インビボにおいて５０％減少するのに要する時間を指す。本発明のアミノ酸配列、化合物、又はポリペプチドのインビボにおける半減期は、薬物動態解析によるなどのそれ自体公知である任意の方法で決定され得る。適切な技術は当業者には明らかであり、これは例えば一般的に、国際公開公報第２００８／０２００７９号の５７頁のｏ）段落に記載の通りであり得る。国際公開公報第２００８／０２００７９号の５７頁のｏ）段落にも記載のように、半減期は、ｔ１/２α、ｔ１/２β、及び曲線下面積（ＡＵＣ）などのパラメーターを使用して表現され得る。これに関して、本明細書において使用する「半減期」という用語は特に、ｔ１/２β又は終末相半減期を指す（ｔ１/２α及び／又はＡＵＣ又はその両方共が考慮されない場合がある）ことが留意されるべきである。例えば、以下の実験部、並びに、標準的なハンドブック、例えばKenneth, A et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists及びPeters et al, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach（1996）に言及されている。また、Marcel Dekker によって出版された「Pharmacokinetics」、 M Gibaldi & D Perron、改訂版（1982）にも言及されている。同様に、「半減期の延長」又は「延長された半減期」という用語も、国際公開公報第２００８／０２００７９号の５７頁のｏ）段落に定義されている通りであり、特に、ｔ１/２α及び／又はＡＵＣ又はその両方の増加を伴うか又は伴わないのいずれかである、ｔ１/２βの増加を指す。

【０２２４】

用語が本明細書において具体的に定義されてない場合、それは当技術分野におけるその通常の意味を有し、これは当業者には明らかであろう。例えば、標準的なハンドブック、例えばSambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (第２版), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); F. Ausubel et al, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987); Lewin, “Genes II”, John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985); Old et al., “Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering”,第２版, University of California Press, Berkeley, CA (1981); Roitt et al., “Immunology”(第６版), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001); Roitt et al., Roitt’s Essential Immunology, 第１０版Blackwell Publishing, UK (2001)；及びJaneway et al., “Immunobiology”(第６版), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York（2005）、並びに、本明細書に引用された一般的な背景技術に言及されている。

【０２２５】

また、本明細書においてすでに示されているように、ナノボディのアミノ酸残基は、Riechmann and Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195の論文においてラクダ科由来のＶＨＨドメインに適用されているような；又は本明細書に言及されているような、Kabat et al.（「Sequence of proteins of immunological interest」、アメリカ公衆衛生局、アメリカ国立衛生研究所、ベネスダ、ＭＤ州、出版番号９１）によって示されるＶＨについての一般的な番号付けに従って番号付けされる。この番号付けによると、ナノボディのＦＲ１は１～３０位のアミノ酸残基を含み、ナノボディのＣＤＲ１は３１～３５位のアミノ酸残基を含み、ナノボディのＦＲ２は３６～４９位のアミノ酸を含み、ナノボディのＣＤＲ２は５０～６５位のアミノ酸残基を含み、ナノボディのＦＲ３は６６～９４位のアミノ酸残基を含み、ナノボディのＣＤＲ３は９５～１０２位のアミノ酸残基を含み、ナノボディのＦＲ４は１０３～１１３位のアミノ酸残基を含む。［これに関して、ＶＨドメイン及びＶＨＨドメインについて当技術分野において周知であるように、各ＣＤＲ内のアミノ酸残基の総数は変化し得、Ｋａｂａｔ番号付けによって示されるアミノ酸残基の総数に対応しない場合があることが留意されるべきである（すなわち、Ｋａｂａｔ番号付けによる１つ以上の位置が、実際の配列に占めていない場合があるか、又は実際の配列が、Ｋａｂａｔ番号付けによって可能な数よりも多くのアミノ酸残基を含有している場合がある）。このことは、一般的に、Ｋａｂａｔによる番号付けが、実際の配列におけるアミノ酸残基の実際の番号付けに対応していても対応していなくてもよいことを意味する。しかしながら、一般的に、Ｋａｂａｔの番号付けによると、ＣＤＲ内のアミノ酸残基の番号に関係なく、Ｋａｂａｔの番号付けによる１位はＦＲ１の開始部位に対応し、及びその逆も同様であり、Ｋａｂａｔの番号付けによる３６位はＦＲ２の開始部位に対応し、及びその逆も同様であり、Ｋａｂａｔの番号付けによる６６位はＦＲ３の開始部位に対応し、及びその逆も同様であり、Ｋａｂａｔの番号付けによる１０３位はＦＲ４の開始部位に対応し、及びその逆も同様である］。

【０２２６】

ＶＨドメインのアミノ酸残基の番号付けをするための代替的な方法（この方法はまた、ラクダ科由来のＶＨＨドメイン及びナノボディにも同じように適用され得る）は、Chothia et al. (Nature 342, 877-883（1989)）によって記載された方法、いわゆる「ＡｂＭ定義」及びいわゆる「接触定義」である。しかしながら、特記されない限り、本明細書、態様、及び図面においては、Riechmann及びMuyldermansによってＶＨＨドメインに適用されているようなＫａｂａｔによる番号付けに従うだろう。

【０２２７】

また、図面、任意の配列表、及び実験部／実施例は単に本発明をさらに説明するために示され、いずれにしても、本明細書において特に明記されない限り、本発明の範囲及び／又は添付の特許請求の範囲を制限すると解釈又は捉えられるべきではないことが留意されるべきである。

【０２２８】
本明細書においてさらに記載されているように、本発明の血清アルブミン結合剤は、ポリペプチド、タンパク質、化合物（低分子を含むがこれに限定されない）又は他の治療用実体などの治療用部分の半減期を延長させるための、部分、結合単位、又は融合対として有利に使用され得る。
【０２２９】
したがって、別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上の他のアミノ酸配列、（結合性）ドメイン、結合単位、又は他の部分若しくは化学実体を含むか又は本質的にからなる、ポリペプチド、タンパク質、構築物、化合物、又は他の化学実体を提供する。
【０２３０】
特に、本発明は、直接的に又は１つ以上の適切なリンカー若しくはスペーサーを介して互いに適切に連結されている、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上の（例えば１つ又は２つの）治療用部分（これは、同じでも異なっていてもよく、例えば同じ標的に対して指向されていても異なる標的に対して指向されていてもよく、それらが同じ標的に指向されている場合、該標的の同じ又は異なるエピトープ、部分、ドメイン、又はサブユニットに指向され得る）を含む、ポリペプチド、タンパク質、構築物、化合物、又は他の化学実体を提供する。このようなポリペプチド、タンパク質、又は構築物は例えば、本明細書にさらに記載されているような、融合タンパク質であり得るが、これに限定されない。
【０２３１】
本発明はさらに、このようなポリペプチド、タンパク質、構築物、又は化合物の治療的使用、及び、このようなポリペプチド、タンパク質、構築物、又は化合物を含む医薬組成物に関する。
【０２３２】
１つの態様では、少なくとも１つの治療用部分は、治療用タンパク質、ポリペプチド、化合物、因子、又は他の実体を含むか又は本質的にからなる。好ましい実施態様では、治療用部分は、所望の抗原若しくは標的に対して指向され、所望の抗原に結合することができ（特に、所望の抗原に特異的に結合することができ）、及び／又は、所望の標的と相互作用することができる。別の実施態様では、少なくとも１つの治療用部分は、治療用タンパク質又はポリペプチドを含むか又は本質的にからなる。さらなる実施態様では、少なくとも１つの治療用部分は、結合性ドメイン又は結合単位、例えば免疫グロブリン又は免疫グロブリン配列（免疫グロブリンの断片を含むがこれに限定されない）、例えば抗体又は抗体断片（ＳｃＦｖ断片を含むがこれに限定されない）、又は別の適切なタンパク質骨格、例えばプロテインＡドメイン（例えばアフィボディーズ（商標））、テンダミスタット、フィブロネクチン、リポカリン、ＣＴＬＡ－４、Ｔ細胞受容体、設計アンキリン反復配列、アビマー、及びＰＤＺドメイン（Binz et al., Nat. Biotech 2005, Vol 23:1257）、並びにＤＮＡ又はＲＮＡアプタマーを含むがこれらに限定されないＤＮＡ又はＲＮＡに基づいた結合部分（Ulrich et al., Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32）を含むか又は本質的にからなる。
【０２３３】
さらに別の態様では、少なくとも１つの治療用部分は、抗体可変ドメイン、例えば重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインを含むか又は本質的にからなる。
【０２３４】
好ましい態様では、少なくとも１つの治療用部分は、少なくとも１つの免疫グロブリン単一可変ドメイン、例えばドメイン抗体、単一ドメイン抗体、「ｄＡｂ」又はナノボディ（例えばＶＨＨ、ヒト化ＶＨＨ、又はラクダ化ＶＨＨ）又はＩｇＮＡＲドメインを含むか又は本質的にからなる。
【０２３５】
具体的な実施態様では、少なくとも１つの治療用部分は、少なくとも１つの一価ナノボディ、又は二価、多価、二重特異的、若しくは多重特異的なナノボディ構築物を含むか又は

本質的にからなる。
【０２３６】
本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上の治療用部分を含む、ポリペプチド、（融合）タンパク質、構築物、又は化合物は一般的に、上記（例えば国際公開公報第０４／０４１８６５号及び国際公開公報第０６／１２２７８７号）に引用されている先行技術に記載されている通りであり（調製及び使用され）得るが、前記の先行技術に記載の半減期延長性部分の代わりに、本発明の血清アルブミン結合剤を用いる。
【０２３７】
本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上の治療用部分を含む、ポリペプチド、（融合）タンパク質、構築物、又は化合物は一般的に及び好ましくは、治療用部分又は治療用部分群それ自体と比較して、延長した半減期を有する。
【０２３８】
一般的に、本明細書に記載の化合物、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質は好ましくは、（ヒト又は適切な動物、例えばマウス又はカニクイザルのいずれかで測定したところ）、対応する治療用部分それ自体の半減期の、少なくとも１．５倍、好ましくは少なくとも２倍、例えば少なくとも５倍、例えば少なくとも１０倍、又は２０倍超の半減期を有する。
【０２３９】
また、好ましくは、あらゆるこのような化合物、ポリペプチド、融合タンパク質、又は構築物は、ヒトにおいて、対応する治療用部分それ自体の半減期と比較して、１時間超、好ましくは２時間超、より好ましくは６時間超、例えば１２時間超延長した半減期を有する。
【０２４０】
また、好ましくは、本発明の化合物又はポリペプチドは、ヒトにおいて、１時間超、好ましくは２時間超、より好ましくは６時間超、例えば１２時間超、例えば約１日間、２日間、１週間、２週間、及び最大でヒトにおける血清アルブミンの半減期までの時間（約１９日間と推定される）である半減期（好ましくはｔ１/２βとして定義される）を有する。
【０２４１】
半減期は一般的に、例えばリガンドの分解及び／又は天然機序によるリガンドの排除若しくは捕捉に因り、ポリペプチドの血清中濃度がインビボにおいて５０％減少するのに要する時間として定義され得る。特に、半減期は、国際公開公報第２００９／０６８６２７号に定義されている通りであり得る。
【０２４２】
薬物動態解析法及び半減期の決定法は、当業者にはよく知られている。詳細は、Kenneth, A et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists及びPeters et al, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach（1996）に見られ得る。また、Marcel Dekkerによって出版された「Pharmacokinetics」、M Gibaldi & D Perron、改訂版（1982）にも言及されている。
【０２４３】
記載のように、１つの態様では、本発明の血清アルブミン結合剤は、（１つ以上の）免疫グロブリン単一可変ドメイン、例えばドメイン抗体、単一ドメイン抗体、「ｄＡｂ」、ＶＨＨ、又はナノボディ（例えばＶＨＨ、ヒト化ＶＨＨ、又はラクダ化ＶＨ、例えばラクダ化ヒトＶＨ）の半減期を延長させるために使用され得る。
【０２４４】
したがって、本発明の１つの実施態様は、直接的に又は場合により１つ以上の適切なリンカー若しくはスペーサーを介して互いに適切に連結されている、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上の（例えば１つ又は２つの）免疫グロブリン単一可変ドメイン配列を含む、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質に関する。本明細書に記載のように、このようなポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質に存在する各々のこのような免疫グロブリン単一可変ドメインは独立して、ドメイン抗体、単一ドメイン抗体、「ｄＡｂ」又はナノボディ（例えばＶＨＨ、ヒト化ＶＨＨ、又はラクダ化ＶＨ、例えばラクダ化ヒト

ＶＨ）であり得；１つの具体的であるが非限定的な態様によると、少なくとも１つ（及び最大で全部の）これらの免疫グロブリン単一可変ドメインは、２つ又は３つのジスルフィド橋を含む。

【０２４５】

記載のように、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質が、そのＣ末端に重鎖ＩＳＶＤを有する場合（該ＩＳＶＤは、本発明の血清アルブミン結合剤又は治療標的に対するＩＳＶＤ、例えば治療標的に対するナノボディであり得る）、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質（のＣ末端に存在するＩＳＶＤ）は好ましくは、そのＣ末端にＣ末端伸長を有する。ここでも、該Ｃ末端伸長は式（Ｘ）ｎで示され、ここでのｎは１～１０、好ましくは１～５、例えば１、２、３、４、又は５（好ましくは１又は２、例えば１）であり；各Ｘは、天然アミノ酸残基（好ましい１つの態様によると、それはシステイン残基を全く含まないが）から独立して選択される、好ましくはアラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、バリン（Ｖ）、ロイシン（Ｖ）又はイソロイシン（Ｉ）からなる群より独立して選択される、（好ましくは天然）アミノ酸残基である。

【０２４６】

また、記載のように、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質が、そのＮ末端に重鎖ＩＳＶＤを有する場合（該ＩＳＶＤは、本発明の血清アルブミン結合剤又は治療標的に対するＩＳＶＤ、例えば治療標的に対するナノボディであり得る）、ポリペプチド、構築物、又は融合タンパク質（のＣ末端に存在するＩＳＶＤ）は好ましくは、１位にＤ又はＥ１Ｄの突然変異を有する。

【０２４７】

したがって、別の態様では、本発明は、

－少なくとも１つの（好ましくはたった１つの）本発明の血清アルブミン結合剤及び少なくとも１つの（例えば１つ、２つ又は３つの）治療用部分又は実体を含むか又は本質的にからなり（該血清アルブミン結合剤及び１つ以上の治療用部分若しくは実体は、場合により１つ以上の適切なリンカーを介して適切に連結されている）；

－そのＣ末端に重鎖ＩＳＶＤ（ここでのＣ末端におけるＩＳＶＤはＣ末端伸長（Ｘ）ｎ（本明細書にさらに記載されているような）を有する）を有する、

タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物に関し；

－該タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物はまた、そのＮ末端に重鎖ＩＳＶＤを有していてもよく、この場合、前記のＮ末端のＩＳＶＤ末端は好ましくは、１位にＤ又はＥ１Ｄを有する。

【０２４８】

また、好ましい態様では、本発明の血清アルブミン結合剤の他に、１つ以上の他のＩＳＶＤが存在する場合（すなわち、存在する１つ以上の治療用部分がＩＳＶＤである場合）、（１つ以上の又は全ての）該「治療用」ＩＳＶＤは好ましくはまた、既存抗体による結合を低減させるアミノ酸残基／突然変異（の組合せ）を有する。ＩＳＶＤが重鎖ＩＳＶＤである場合、これらの突然変異は、ＰＣＴ／ＥＰ２０１５／０６０６４３号に記載のように、特に、本発明の血清アルブミン結合剤について本明細書において記載されているのと本質的に同じ種類の突然変異（又は突然変異の組合せ）であり得る、１１位、８９位、１１０位及び１１２位における１つ以上の突然変異（の適切な組合せ）であり得る。好ましくは、このような他のＩＳＶＤがＣ末端に存在する場合、少なくとも前記の治療用ＩＳＶＤは、１１位、８９位、１１０位及び／又は１１２位にこのような突然変異を含む（すなわち、本明細書に記載のようなＣ末端伸長に加えて）。

【０２４９】

１つの具体的な態様によると、構築物、融合タンパク質、又はポリペプチドに存在する全ての治療用部分は、ＩＳＶＤ（すなわち、治療標的に対するＩＳＶＤ）、特に重鎖ＩＳＶＤ、より特定するとナノボディ（すなわち、治療標的に対するナノボディ）である。

【０２５０】

例えばであり限定するものではないが、本発明の血清アルブミン結合剤を含む構築物、融

合タンパク質、又はポリペプチドは、
－１コピーの本発明の血清アルブミン結合剤及び治療標的に対する１つのＩＳＶＤ（好ましくはナノボディ）；又は
－１コピーの本発明の血清アルブミン結合剤及び治療標的に対する２つのＩＳＶＤ（好ましくは２つのナノボディ）（該ＩＳＶＤは同じでも異なっていてもよく、異なっている場合、同じ標的に対して、同じ標的上の異なるエピトープに対して、又は異なる治療標的に対して指向され得る）；又は
－１コピーの本発明の血清アルブミン結合剤及び治療標的に対する３つのＩＳＶＤ（好ましくは３つのナノボディ）（該ＩＳＶＤは同じでも異なっていてもよく、異なっている場合、同じ標的に対して、同じ標的上の異なるエピトープに対して、又は異なる治療標的に対して指向され得る）
を含み得る。

【０２５１】

本発明の構築物、融合タンパク質、又はポリペプチドのいくつかの非限定的な例は、以下のように図で示され得、「［Ａｌｂ］」は本発明の血清アルブミン結合剤を示し、「［治療用部分１］」及び「［治療用部分２］」は治療用部分（これは記載のように、各々独立して、免疫グロブリン単一可変ドメインであり得る）を示し、「－」は適切なリンカー（これは任意選択であり；適切な例は９ＧＳ及び３５ＧＳリンカーである）を示し、Ｎ末端は左手側であり、Ｃ末端は右手側である：

［Ａｌｂ］－［治療用部分１］
［治療用部分１］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［Ａｌｂ］－［治療用部分１］－［治療用部分１］
［治療用部分１］－［治療用部分１］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［治療用部分１］－［Ａｌｂ］－［治療用部分１］
［Ａｌｂ］－［治療用部分１］－［治療用部分２］
［治療用部分１］－［治療用部分２］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［治療用部分１］－［Ａｌｂ］－［治療用部分２］。

【０２５２】

治療用部分が、治療標的に対するＩＳＶＤ（好ましくはナノボディ）である場合、本発明の好ましいが非限定的な構築物、融合タンパク質、又はポリペプチドは、以下のように図で示され得、「［Ａｌｂ］」は本発明の血清アルブミン結合剤を示し、「［治療用ＩＳＶＤ１］」及び「［治療用ＩＳＶＤ２］」は治療標的に対するＩＳＶＤを示し（該ＩＳＶＤは同じであっても異なっていてもよく、異なる場合、同じ標的に対して、同じ標的上の異なるエピトープに対して、又は異なる治療標的に対して指向され得る）、「－」は適切なリンカー（これは任意選択である）を示し、Ｘ（ｎ）は本明細書に記載のようなＣ末端伸長を示し、Ｎ末端は左手側であり、Ｃ末端は右手側である：

［Ａｌｂ］－［治療用ＩＳＶＤ１］－Ｘ（ｎ）
［治療用ＩＳＶＤ１］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［Ａｌｂ］－［治療用ＩＳＶＤ１］－［治療用ＩＳＶＤ１］－Ｘ（ｎ）
［治療用ＩＳＶＤ１］－［治療用ＩＳＶＤ１］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［治療用ＩＳＶＤ１］－［Ａｌｂ］－［治療用ＩＳＶＤ１］－Ｘ（ｎ）
［Ａｌｂ］－［治療用ＩＳＶＤ１］－［治療用ＩＳＶＤ２］－Ｘ（ｎ）
［治療用ＩＳＶＤ１］－［治療用ＩＳＶＤ２］－［Ａｌｂ］－Ｘ（ｎ）
［治療用ＩＳＶＤ１］－［Ａｌｂ］－［治療用ＩＳＶＤ２］－Ｘ（ｎ）。

【０２５３】

したがって、別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤、及び少なくとも１つの他のナノボディ（例えば１つ又は２つの他のナノボディ、これは同じであっても異なっていてもよい）（前記の少なくとも１つの他のナノボディは好ましくは、所望の標的（これは好ましくは治療標的である）に対して指向される）、並びに／又は治療目的、予防目的、及び／若しくは診断目的に有用であるか若しくは適切である別のナノボディを含

む、多重特異的（特に二重特異的）ナノボディ構築物に関する。ここでも、本発明の血清アルブミン結合剤及び他のナノボディは、互いに直接的に又は場合により１つ以上の適切なリンカー若しくはスペーサーを介して適切に連結されていてもよい。

【０２５４】

１つ以上のナノボディを含有している多価及び多重特異的ポリペプチド並びにそれらの調製の一般的な説明については、Conrath et al., J. Biol. Chem., Vol. 276, 10. 7346-7350, 2001; Muyldermans, Reviews in Molecular Biotechnology 74 (2001), 277-302；並びに、例えば、国際公開公報第９６／３４１０３号、国際公開公報第９９／２３２２１号、国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号にも言及されている。

【０２５５】

本発明のいくつかの具体的な多重特異的及び／又は多価ポリペプチドのいくつかの他の例は、本明細書に記載のAblynx N.V.による出願に見られ得る。特に、半減期を延長するための血清タンパク質に対する少なくとも１つのナノボディを含む多価及び多重特異的構築物の、それをコードする核酸の、それを含む組成物の、前記の調製の、及び前記の使用の、一般的な説明については、上記の国際出願の国際公開公報第０４／０４１８６５号及び国際公開公報第０６／１２２７８７号（本明細書に記載の本発明の血清アルブミン結合剤は一般的に、Ａｌｂ－８などのそこに記載されている半減期延長性ナノボディと同じように使用され得る）、並びに、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号に示されたこのような構築物の一般的な説明及び具体例に言及されている。

【０２５６】

１つの態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤ（例えばＶＨドメインを含むか又はそれに由来するナノボディ又は（単一）ドメイン抗体）を含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは、融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：

－１１位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｌ又はＶから選択され；及び

－８９位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｔ、Ｖ、又はＬから適切に選択され；及び

－１１０位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｔ、Ｋ、又はＱから適切に選択され；及び

－１１２位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｓ、Ｋ、又はＱから適切に選択され；

よって、（ｉ）８９位はＴであるか；又は（ｉｉ）８９位はＬであり、１１位はＶであるか；又は（ｉｉｉ）８９位はＬであり、１１０位はＫ若しくはＱであるか；又は（ｉｖ）８９位はＬであり、１１２位はＫ若しくはＱであるか；又は（ｖ）８９位はＬであり、１１位はＶであり、１１０位はＫ若しくはＱであるか；又は（ｖｉ）８９位はＬであり、１１位はＶであり、１１２位はＫ若しくはＱであるか；又は（ｖｉｉ）１１位はＶであり、１１０位はＫ若しくはＱであるか；又は（ｖｉｉ）１１位はＶであり、１１２位はＫ若しくはＱである。

【０２５７】

別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：

－８９Ｔ；又は

－１１Ｖと組合せた８９Ｌ；又は

－１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた８９Ｌ；又は

－１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた８９Ｌ；又は

－１１Ｖ及び１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた８９Ｌ；又は

－１１Ｖ及び１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた８９Ｌ；又は
－１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた１１Ｖ；又は
－１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた１１Ｖ。
【０２５８】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－１１位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｌ又はＶから選択され；及び
－８９位のアミノ酸残基はＴであり；及び
－１１０位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｔ、Ｋ、又はＱから適切に選択され（好ましくはＴであり）；及び
－１１２位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｓ、Ｋ、又はＱから適切に選択され（好ましくはＳである）。
【０２５９】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－１１位のアミノ酸残基はＶであり；及び
－８９位のアミノ酸残基はＬであり；及び
－１１０位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｔ、Ｋ、又はＱから適切に選択され；及び
－１１２位のアミノ酸残基は好ましくは、Ｓ、Ｋ、又はＱから適切に選択される。
【０２６０】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－８９Ｌと組合せた１１Ｖ；又は
－１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた１１Ｖ；
－１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた１１Ｖ；
－８９Ｌ及び１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた１１Ｖ；又は
－８９Ｌ及び１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた１１Ｖ。
【０２６１】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－１１Ｖと組合せた８９Ｌ；又は
－１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた８９Ｌ；又は
－１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた８９Ｌ；又は
－１１Ｖ及び１１０Ｋ又は１１０Ｑと組合せた８９Ｌ；又は
－１１Ｖ及び１１２Ｋ又は１１２Ｑと組合せた８９Ｌ。
【０２６２】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－１１Ｖと組合せた１１０Ｋ又は１１０Ｑ；又は
－８９Ｌと組合せた１１０Ｋ又は１１０Ｑ；又は

－１１Ｖ及び８９Ｌと組合せた１１０Ｋ又は１１０Ｑ。
【０２６３】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、以下のアミノ酸残基を含有している：
－１１Ｖと組合せた１１２Ｋ又は１１２Ｑ；又は
－８９Ｌと組合せた１１２Ｋ又は１１２Ｑ；又は
－１１Ｖ及び８９Ｌと組合せた１１２Ｋ又は１１２Ｑ。
【０２６４】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、８９位にＴを含有している。
【０２６５】
別の態様では、本発明は、本発明の血清アルブミン結合剤及び１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤを含む、タンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物（好ましくは融合タンパク質）に関し、前記の１つ以上のさらなる重鎖ＩＳＶＤは全て、１１位にＶ及び８９位にＬを含有している。
【０２６６】
ここでも、このようなタンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物が、そのＣ末端に（重鎖）ＩＳＶＤを有する場合、それは好ましくはＣ末端伸長Ｘ（ｎ）（本明細書に記載のような）を含有し、このようなタンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物が、そのＮ末端に（重鎖）ＩＳＶＤを有する場合、それは好ましくは１位にＤを有する。このようなタンパク質、ポリペプチド、又は他の化合物若しくは構築物はまた好ましくは、本明細書にさらに記載されているような半減期を有する。
【０２６７】
本発明はまた、本発明のアルブミン結合剤、化合物、又はポリペプチドをコードしているヌクレオチド配列又は核酸にも関する。本発明はさらに、前記のヌクレオチド配列又は核酸及びそれ自体公知である遺伝子構築物のための１つ以上のエレメントを含む、遺伝子構築物を含む。遺伝子構築物は、プラスミド又はベクターの形態であり得る。ここでも、このような構築物は一般的に、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号などのAblynx N.V.の公開特許出願に記載されている通りであり得る。
【０２６８】
本発明はまた、このようなヌクレオチド配列若しくは核酸を含有している、及び／又は本発明のアルブミン結合剤、化合物、若しくはポリペプチドを発現する（又は発現することができる）、宿主又は宿主細胞に関する。ここでも、このような宿主細胞は一般的に、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号などのAblynx N.V.の公開特許出願に記載されている通りであり得る。
【０２６９】
本発明はまた、本発明のアルブミン結合剤、化合物、又はポリペプチドを調製するための方法に関し、該方法は、宿主細胞が、本発明のアルブミン結合剤、化合物、又はポリペプチドを産生又は発現するような条件下で本明細書に記載のような該宿主細胞を培養又は維持する工程を含み、場合によりさらに、このようにして産生された本発明のアルブミン結合剤、化合物、又はポリペプチドを単離する工程を含む。ここでも、このような方法は、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号

、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号などのAblynx N.V.の公開特許出願に一般的に記載されている通りに実施され得る。

【０２７０】

本発明はまた、本発明の少なくとも１つの化合物又はポリペプチド、及び場合により少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む、医薬組成物に関する。このような調製物、担体、賦形剤、及び希釈剤は一般的に、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号などのAblynx N.V.の公開特許出願に記載されている通りである。

【０２７１】

しかしながら、本発明の化合物又はポリペプチドは延長された半減期を有するので、それらは好ましくは、循環中に投与される。したがって、それらは、循環に本発明の化合物又はポリペプチドが進入するのを可能とする任意の適切な様式で、例えば静脈内に、注射若しくは注入を介して、又は任意の他の適切な様式で（経口投与、皮下投与、筋肉内投与、皮膚を通した投与、鼻腔内投与、肺を介した投与などを含む）投与され得る。適切な投与法及び投与経路は、ここでも例えばまた、例えば国際公開公報第０４／０４１８６２号、国際公開公報第２００６／１２２７８６号、国際公開公報第２００８／０２００７９号、国際公開公報第２００８／１４２１６４号、又は国際公開公報第２００９／０６８６２７号などのAblynx N.V.の公開特許出願の教義から当業者には明らかであろう。

【０２７２】

したがって、別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はポリペプチドの使用によって予防又は治療され得る少なくとも１つの疾患又は障害の予防法及び／又は治療法に関し、該方法は、それを必要とする被験者に、薬学的に有効な量の、本発明の化合物若しくはポリペプチド及び／又はそれを含む医薬組成物を投与する工程を含む。本明細書に記載のような本発明の化合物又はポリペプチドの使用によって予防又は治療され得る疾患及び障害は一般的に、本発明の化合物又はポリペプチドである／本発明の化合物又はポリペプチドに存在する治療用部分又は治療部分群の使用によって予防又は治療され得る疾患及び障害と同じであろう。

【０２７３】

本発明の脈絡において、「予防及び／又は治療」という用語は、疾患の予防及び／又は治療を含むだけでなく、一般的に疾患の発症の予防、疾患の進行の緩徐化又は逆行、疾患に関連した１つ以上の症状の発症の予防又は緩徐化、疾患に関連した１つ以上の症状の低減及び／又は寛解、疾患及び／又はそれに関連したあらゆる症状の重症度及び／又は持続時間の低減、並びに／あるいは、疾患及び／又はそれに関連したあらゆる症状の重症度のさらなる増加の予防、疾患によって引き起こされるあらゆる生理学的傷害の予防、低減又は逆行、並びに、一般的に、処置される患者にとって有益であるあらゆる薬理作用も含む。

【０２７４】

処置される被験者は、任意の恒温動物であり得るが、特に、哺乳動物、より特定するとヒトである。当業者には明らかであるように、処置される被験者は特に、本明細書に記載の疾患及び障害を患っているか又はリスクのあるヒトであろう。

【０２７５】

別の実施態様では、本発明は、免疫療法のための、特に受動免疫療法のための方法に関し、該方法は、本明細書に記載の疾患及び障害を患っているか又はリスクのある被験者に、薬学的に有効な量の本発明の化合物若しくはポリペプチド及び／又はそれを含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【０２７６】

本発明の化合物若しくはポリペプチド及び／又はそれを含む組成物は、予防又は治療しようとする疾患又は障害を予防及び／又は治療するのに適した処置計画に従って投与される。臨床医は一般的に、予防又は治療しようとする疾患又は障害、処置しようとする疾患の

重症度及び／又はその症状の重症度、使用しようとする本発明の具体的なポリペプチド、具体的な投与経路、及び使用しようとする医薬製剤又は組成物、患者の年齢、性別、体重、食事、全般的な状態、並びに臨床医には周知である同様な因子などの因子に依存して、適切な処置計画を決定することができるだろう。

【０２７７】

一般的には、処置計画は、本発明の１つ以上の化合物若しくはポリペプチド、又はそれを含む１つ以上の組成物の、１回以上の薬学的に有効な量又は用量での投与を含む。投与しようとする具体的な量（群）又は用量は、ここでも上記に引用されている因子に基づいて臨床医によって決定され得る。

【０２７８】

一般的に、本明細書に記載の疾患及び障害の予防及び／又は治療のために、処置しようとする具体的な疾患又は障害、使用しようとする化合物又はポリペプチドの効力及び／又は半減期、具体的な投与経路、並びに使用される具体的な医薬製剤又は組成物に依存して、本発明の化合物又はポリペプチドは一般的に、１ｇ～０．０１μg/kg（体重）/日、好ましくは０．１ｇ～０．１μg/kg（体重）/日、例えば約１、１０、１００又は１０００μg/kg（体重）/日の量で、連続的に（例えば注入により）、１日１回量で、又は１日の間に複数回の分割用量で、のいずれかで投与されるだろう。臨床医は一般的に、本明細書に記載の因子に依存して、適切な１日量を決定することができるだろう。また、特定の場合では、臨床医は、例えば、上記に引用された因子及び専門的な判断に基づいて、これらの量からの逸脱を選択してよいことが明らかであろう。一般的に、投与される量に関するいくつかの指針は、本質的に同じ経路を介して投与される同じ標的に対する同等な従来の抗体又は抗体断片の通常投与される量から、しかしながら親和性／結合力、有効性、生体分布、半減期、及び当業者には周知である同様な因子の差異を考慮しながら得ることができる。

【０２７９】

また、本発明の化合物は、半減期延長性の本発明の血清アルブミン結合剤を含有するので、それらは本質的に連続的に（例えば注入によって）投与される必要はないが、それらは適切な間隔（当業者によって決定される）で投与され得る。例えば、それらは（適切な用量で）２日間毎に１回、４日間毎に１回、１週間に１回、２週間毎に１回、及び場合によっては４週間毎に１回、又はさらにはより少ない頻度で、例えば注射又は注入によって投与され得る。

【０２８０】

本発明の１つの態様は、本発明の少なくとも１つの化合物又はポリペプチドを含む医薬組成物に関し、該組成物は、１週間に１回から４週間毎に１回、特に７日間毎に１回から２１日間毎に１回、例えば７日間毎又は１４日間毎に１回の間隔で投与されることを意図する。

【０２８１】

通常、上記の方法において、本発明の単一ポリペプチドが使用されるだろう。しかしながら、本発明の２つ以上のポリペプチドを組合せて使用することは本発明の範囲内である。

【０２８２】

本発明のポリペプチドはまた、１つ以上のさらなる薬学的に活性な化合物又は成分と組合せて、すなわち、組合せ処置計画として使用され得、これは相乗作用をもたらす場合もあるがもたらさない場合もある。ここでも、臨床医は、上記に引用された因子及び専門的な判断に基づいて、このようなさらなる化合物又は成分、並びに、適切な組合せ処置計画を選択することができるだろう。

【０２８３】

特に、本発明のポリペプチドは、本発明の融合タンパク質又は構築物を用いて予防又は治療され得る疾患及び障害の予防及び／又は治療のために使用されるか又は使用され得る、他の薬学的に活性な化合物又は成分と組合せて使用され得、その結果として、相乗作用が得られる場合もあるが得られない場合もある。

【０２８４】

本発明に従って使用される処置計画の有効性は、臨床医には明らかであるような、関与する疾患又は障害についてそれ自体公知の任意の方法で決定及び／又は追跡され得る。臨床医はまた、適宜及び又は場合に応じて、特定の処置計画を変更若しくは改変することができ、これにより所望の治療効果を達成し、望ましくない副作用を回避、制限、若しくは低減し、及び／又は、一方で所望の治療効果を達成することと、他方で望ましくない副作用を回避、制限、若しくは低減することの間で適切なバランスをとることができるだろう。

【０２８５】

一般的に、処置計画は、所望の治療効果が達成されるまで及び／又は所望の治療効果を維持したい限り追跡されるだろう。ここでも、これは、臨床医によって決定され得る。

【０２８６】

本発明の他の態様、実施態様、利点及び適用は、本明細書のさらなる説明から明らかとなろう。

【０２８７】

本発明は、これから以下の非限定的な好ましい態様、実施例、及び図面を用いてさらに説明されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【０２８８】

【図１】図１は、本明細書に具体的に言及されているいくつかのアミノ酸位置及びいくつかの代替的な番号付け体系（例えばＡｈｏ及びＩＭＧＴ）によるそれらの番号付けを列挙した表である。

【図２－１】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－２】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－３】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－４】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－５】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－６】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－７】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－８】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－９】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１０】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１１】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１２】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１３】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１４】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１５】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図２－１６】図２は、本明細書において言及されるアミノ酸配列を列挙する；

【図３Ａ】図３Ａ～Ｃは、配列番号１、５０及び１１９のアラインメントを示し、図３Ｄは、６つの血清アルブミン枯渇血清に由来する既存抗体の結合を示す。

【図３Ｂ】図３Ａ～Ｃは、配列番号１、５０及び１１９のアラインメントを示し、図３Ｄは、６つの血清アルブミン枯渇血清に由来する既存抗体の結合を示す。

【図３Ｃ】図３Ａ～Ｃは、配列番号１、５０及び１１９のアラインメントを示し、図３Ｄは、６つの血清アルブミン枯渇血清に由来する既存抗体の結合を示す。

【図３Ｄ】図３Ａ～Ｃは、配列番号１、５０及び１１９のアラインメントを示し、図３Ｄは、６つの血清アルブミン枯渇血清に由来する既存抗体の結合を示す。

【図４Ａ】図４Ａは、配列番号１及び８～５０のアラインメントを示し、図４Ｂは配列番号１、５０及び６１～１０２のアラインメントを示す。

【図４Ｂ】図４Ａは、配列番号１及び８～５０のアラインメントを示し、図４Ｂは配列番号１、５０及び６１～１０２のアラインメントを示す。

【図５】図５は、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含

有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｓ１０４Ｔ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例１で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。

【図６】図６は、ＳＬＥ患者由来の１１個の試料について実施例１で得られた図５のデータを詳細に示す。

【図７－１】図７は、図５で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図７－２】図７は、図５で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図７－３】図７は、図５で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図８】図８は、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０４Ｇ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例２で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。

【図９】図９は、ＳＬＥ患者由来の１１個の試料について実施例２で得られた図８のデータを詳細に示す。

【図１０－１】図１０は、図８で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図１０－２】図１０は、図８で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図１０－３】図１０は、図８で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図１１】図１１は、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０１Ｇ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０４Ａ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０１Ｅ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例３で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化

合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。
【図１２】図１２は、ＳＬＥ患者由来の１１個の試料について実施例３で得られた図１１のデータを詳細に示す。
【図１３－１】図１３は、図１１で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１３－２】図１３は、図１１で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１３－３】図１３は、図１１で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１４】図１４は、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｒ３０Ｔ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｓ３１Ｄ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｓ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例４で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに Ｌ５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。
【図１５】図１５は、ＳＬＥ患者由来の１１個の試料について実施例４で得られた図１４のデータを詳細に示す。
【図１６－１】図１６は、図１４で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１６－２】図１６は、図１４で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１６－３】図１６は、図１４で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１７】図１７は、９６個の血清試料（６９個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１０個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｎ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｎ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｓ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例５で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに Ｌ５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。
【図１８】図１８は、ＳＬＥ患者由来の１０個の試料について実施例５で得られた図１７のデータを詳細に示す。
【図１９－１】図１９は、図１７で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１９－２】図１９は、図１７で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図１９－３】図１９は、図１７で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。
【図２０】図２０は、９６個の血清試料（６９個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清

が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１０個はＳＬＥ患者からのものである）を、［基準Ａ］、［基準Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び３つの本発明の変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０１Ｈ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｒ１０２Ｄ＋Ｃ末端アラニン］及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｃ末端アラニン］）への結合について試験した場合の、実施例６で得られた２つの対応するデータ点のプロットを示す。先行技術の配列番号１及び５０の配列と比較して、基準Ａはすでに５Ｖ突然変異を含有し、よって３つ全ての変異体が、示された特定の突然変異に加えて、５位及び１１位にＶを含有していることが留意されるべきである。各点は、試験された９６個の試料の１つについての結合レベルを示す。右手パネル及び左手パネルに示されるデータ点は同じであり；右手パネルでは、試験される各化合物について各々の個々の試料を用いて測定されたデータ点が、線で繋がれている（結果として、線の下降は、本発明の突然変異及びＣ末端アラニンが導入された場合に、既存抗体による結合が減少する程度を示す）。

【図２１】図２１は、ＳＬＥ患者由来の１０個の試料について実施例６で得られた図２０のデータを詳細に示す。

【図２２－１】図２２は、図２０で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図２２－２】図２２は、図２０で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図２２－３】図２２は、図２０で編集されたデータ点の結合データを列挙した表である。

【図２３】図２３は、配列番号１、５０、１１９及び１２１～１３２の配列のアラインメントを示す。

【図２４Ａ】図２４Ａ～Ｃは、各場合において配列番号１、５０及び１１９の配列とアラインさせた、それぞれ、配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の配列のアラインメントを示す。

【図２４Ｂ】図２４Ａ～Ｃは、各場合において配列番号１、５０及び１１９の配列とアラインさせた、それぞれ、配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の配列のアラインメントを示す。

【図２４Ｃ】図２４Ａ～Ｃは、各場合において配列番号１、５０及び１１９の配列とアラインさせた、それぞれ、配列番号１４５～１８４、配列番号１８５～２０８、及び配列番号２０９～２４４の配列のアラインメントを示す。

【図２５】図２５は、３０位にＳ、Ｒ、又はＴを有するいくつかの代表的なアルブミン結合剤についての結合データを示す。

【０２８９】

実験部

以下の実験部に使用されたヒト試料は、業者又はヒト試験志願者（全ての必要とされる同意及び承認が得られた後）のいずれかから得て、これを適用可能な法律的及び規制的必要条件（医療上の秘匿及び患者のプライバシーに関する必要条件を含むがこれらに限定されない）に従って使用した。

【０２９０】

以下の実施例において、特に明記されない限り、使用される試料（すなわち、健康な試験志願者、関節リウマチ（ＲＡ）患者及びＳＬＥ患者に由来する）に存在する既存抗体の、試験されるナノボディへの結合は、以下のようにＰｒｏｔｅＯｎを使用して決定した。

【０２９１】

ナノボディは、血清アルブミン上に又はモノクローナル抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体を使用してＦＬＡＧ３タグを介してのいずれかで捕捉した。

【０２９２】

ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）上に捕捉されたナノボディ上への既存抗体の結合の場合を、ＰｒｏｔｅＯｎ ＸＰＲ３６（バイオラッドラボラトリーズ社）を使用して評価した。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ（リン酸緩衝食塩水、ｐＨ７．４、０．００５％Ｔｗｅｅｎ２０）をランニング緩衝液として使用し、実験を２５℃で実施した。ＰｒｏｔｅＯｎ ＧＬＣセンサーチップのリガンドのレーンをＥＤＣ／ＮＨＳ（流速３０μl/分）を用いて活性化し、Ｐｒ

ｏｔｅＯｎ酢酸緩衝液（ｐＨ４．５）中１０μg/mlのＨＳＡを注入し（流速１００μl/分）、固定化レベルを約３２００ＲＵとした。固定化後、表面をエタノールアミンＨＣｌ（流速３０μl/分）を用いて失活させた。ナノボディを４５μl/分で２分間かけてＨＳＡ表面上に注入して、ナノボディ捕捉レベルを約２００ＲＵとした。既存抗体を含有している試料を１４，０００rpmで２分間遠心分離にかけ、上清をＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ２０（０．００５％）で１：１０に希釈し、その後、４５μl/分で２分間かけて注入し、その後、４００秒間の解離工程を行なった。各サイクル後（すなわち、新たなナノボディの捕捉工程及び血液試料注入工程の前）、ＨＳＡ表面を、４５μl/分で２分間のＨＣｌ（１００ｍＭ）の注入を用いて再生させた。センサーグラムの処理及びデータ解析は、ＰｒｏｔｅＯｎ Ｍａｎａｇｅｒ３．１．０（バイオラッドラボラトリーズ社）を用いて実施した。既存抗体の結合を示すセンサーグラムは、１）ナノボディ－ＨＳＡの解離、及び２）基準リガンドのレーンへの非特異的結合を差し引くことによって、二回基準化した後に得た。既存抗体の結合レベルは、１２５秒目に報告時点を設定することによって決定した（会合終了から５秒後）。既存抗体の結合の減少率は、１２５秒目における基準ナノボディの結合レベルと比較して計算した。

【０２９３】

モノクローナル抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体（シグマ社）上に捕捉されたＦＬＡＧタグ化ナノボディ上への既存抗体の結合の場合を、ＰｒｏｔｅＯｎ ＸＰＲ３６（バイオラッドラボラトリーズ社）を使用して評価した。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ（リン酸緩衝食塩水、ｐＨ７．４、０．００５％Ｔｗｅｅｎ２０）をランニング緩衝液として使用し、実験を２５℃で実施した。ＰｒｏｔｅＯｎ ＧＬＣセンサーチップのリガンドのレーンをＥＤＣ／ＮＨＳ（流速３０μl/分）を用いて活性化し、ＰｒｏｔｅＯｎ酢酸緩衝液（ｐＨ４．５）中１０μg/mlの抗ＦＬＡＧ Ｍ２ｍＡｂを注入し（流速１００μl/分）、固定化レベルを約４０００ＲＵとした。固定化後、表面をエタノールアミンＨＣｌ（流速３０μl/分）を用いて失活させた。ナノボディを４５μl/分で２分間かけて抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体表面上に注入して、ナノボディ捕捉レベルを約１００ＲＵとした。抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体表面への血液試料の非特異的結合を減少させるために、１００nMの３×ＦＬＡＧペプチド（シグマ社）を血液試料に加えた。既存抗体を含有している試料を１４，０００rpmで２分間遠心分離にかけ、上清をＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ２０（０．００５％）で１：１０に希釈し、その後、４５μl/分で２分間かけて注入し、その後、６００秒間の解離工程を行なった。各サイクル後（すなわち、新たなナノボディの捕捉工程及び血液試料注入工程の前）、抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体表面を、１５０μl/分で１０秒間のグリシン（ｐＨ１．５）（１０ｍＭ）の注入を用いて再生させた。センサーグラムの処理及びデータ解析は、ＰｒｏｔｅＯｎ Ｍａｎａｇｅｒ３．１．０（バイオラッドラボラトリーズ社）を用いて実施した。既存抗体の結合を示すセンサーグラムは、１）ナノボディ－抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体の解離、及び２）基準リガンドのレーンへの非特異的結合を差し引くことによって、二回基準化した後に得た。既存抗体の結合レベルは、１２５秒目に報告時点を設定することによって決定した（会合終了から５秒後）。既存抗体の結合の減少率は、１２５秒目における基準ナノボディの結合レベルと比較して計算した。

【０２９４】

実施例１：

基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｔ＋Ｓ１０４Ｔ＋Ｃ末端アラニン］）（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用

して測定した。

【０２９５】

結果を図５（全ての試料）及び図６（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図７は、図５のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。

【０２９６】

また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｃに列挙する。

【０２９７】

【表３】

表Ｃ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	２．９０ ×１０^{5}	110	２．２０ ×１０$^{-3}$	108	７．６０ ×１０$^{-9}$
基準Ａ＋Ala	３．３０ ×１０^{5}	124	２．３０ ×１０$^{-3}$	121	６．９０ ×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89T＋Ala	３．１０ ×１０^{5}	112	２．３０ ×１０$^{-3}$	112	７．３０ ×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89T＋T110K＋Ala	２．８０ ×１０^{5}	393	２．１０ ×１０$^{-3}$	173	７．６０ ×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89T＋S104T+Ala	２．８０ ×１０^{5}	90	３．３０ ×１０$^{-3}$	126	１．２０ ×１０$^{-8}$

【０２９８】

実施例２：

基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ａ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ａ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０４Ｇ＋Ｃ末端アラニン］（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用して測定した。

【０２９９】

結果を図８（全ての試料）及び図９（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図１０は、図８のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。

【０３００】

また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｄに列挙する。

【０３０１】
【表４】
表Ｄ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	２．５×１０^{5}	165	１．９×１０$^{-3}$	218	７．６×１０$^{-9}$
基準Ａ＋Ala	３．２×１０^{5}	175	２．０×１０$^{-3}$	206	６．４×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89A＋Ala	２．６×１０^{5}	84	１．９×１０$^{-3}$	106	７．３×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89A＋T110K＋Ala	２．７×１０^{5}	134	１．８×１０$^{-3}$	156	６．５×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V＋V89L＋S104G+Ala	２．６×１０^{5}	161	２．２×１０$^{-3}$	207	８．３×１０$^{-9}$

【０３０２】
実施例３：
基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ａ＋Ｓ１０１Ｇ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ａ＋Ｓ１０４Ａ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０１Ｅ＋Ｃ末端アラニン］（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用して測定した。
【０３０３】
結果を図１１（全ての試料）及び図１２（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図１３は、図１１のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。
【０３０４】
また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｅに列挙する。
【０３０５】

【表５】
表Ｅ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	１．１×１０^{5}	88	１．６×１０$^{-3}$	193	１．４×１０$^{-8}$
基準Ａ＋Ala	７．５×１０^{4}	59	１．５×１０$^{-3}$	185	２．０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+V89L＋S101G+Ala	１．１×１０^{5}	131	１．７×１０$^{-3}$	279	１．６×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+V89L＋S104A＋Ala	７．２×１０^{4}	71	２．２×１０$^{-3}$	268	３．０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+V89L＋S101E+Ala	１．５×１０^{5}	128	４．４×１０$^{-3}$	391	３．０×１０$^{-8}$

【０３０６】
実施例４：
基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｒ３０Ｔ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｓ３１Ｄ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｓ＋Ｃ末端アラニン］（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６８個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１１個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用して測定した。
【０３０７】
結果を図１４（全ての試料）及び図１５（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図１６は、図１４のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。
【０３０８】
また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｆに列挙する。
【０３０９】

【表６】

表Ｆ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	１．６０×１０^{5}	147	１．７０×１０$^{-3}$	247	１．１０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋Ala	２．１０×１０^{5}	1259	１．７０×１０$^{-3}$	331	８．００×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V+R30T+V89L+Ala	１．２０×１０^{5}	109	２．６０×１０$^{-3}$	351	２．２０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+S31D+ V89L＋Ala	１．６０×１０^{5}	122	３．２０×１０$^{-3}$	364	２．００×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+V89S +Ala	１．６０×１０^{5}	147	１．７０×１０$^{-3}$	247	１．１０×１０$^{-8}$

【０３１０】

実施例５：

基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｎ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｎ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｓ＋Ｔ１１０Ｋ＋Ｃ末端アラニン］（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６９個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１０個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用して測定した。

【０３１１】

結果を図１７（全ての試料）及び図１８（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図１９は、図１７のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。

【０３１２】

また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｇに列挙する。

【０３１３】

【表７】

表Ｇ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	１．９×１０^{5}	146	１．５×１０$^{-3}$	199	８．１×１０$^{-9}$
基準Ａ＋Ala	２．０×１０^{5}	151	１．７×１０$^{-3}$	215	８．５×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V+V89N+Ala	１．２×１０^{6}	37	３．６×１０$^{-3}$	57	３．１×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V+V89N＋T110K+Ala	２．２×１０^{5}	179	１．６×１０$^{-3}$	223	７．３×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V+V89S +T110K+Ala	２．０×１０^{5}	139	１．５×１０$^{-3}$	172	７．２×１０$^{-9}$

【０３１４】

実施例６：

基準Ａ（配列番号１１９）、Ｃ末端アラニンを有する基準Ａ、及び本発明の３つの変異体（すなわち、それぞれ［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｓ１０１Ｈ＋Ｃ末端アラニン］、［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｖ８９Ｌ＋Ｒ１０２Ｄ＋Ｃ末端アラニン］、及び［基準Ａ＋Ｌ１１Ｖ＋Ｃ末端アラニン］（全てＮ末端ＨＩＳ６タグを備えている）を、９６個の血清試料（６９個は、ヒトの健康な被験者からのものであり、１７個は、Ｃ末端アラニンの存在下でさえ結合することのできる既存抗体をその血清が含有している健康なヒト試験志願者からのものであり、１０個はＳＬＥ患者からのものである）に存在する既存抗体による結合について試験した。該化合物を、固定されたヒト血清アルブミンを使用して捕捉し、結合を、この実験部の序文に示されたプロトコールに従ってＰｒｏｔｅＯｎを使用して測定した。

【０３１５】

結果を図２０（全ての試料）及び図２１（ＳＬＥ試料のみ）に示す。図２２は、図２０のデータ点の１つを形成する各試料についての結果を列挙する。

【０３１６】

また、試験された血清アルブミン結合剤について、固定された血清アルブミンとの結合相互作用の動態解析を実施した（ラングミュアモデル、同時ｋａ／ｋｄモデル）。結果を表Ｈに列挙する。

【０３１７】

【表８】

表Ｈ：

ナノボディ	ka (1/Ms)	T(ka)	kd (1/s)	T(kd)	KD (M)
基準Ａ	１．１０×１０^{5}	107	１．６０×１０$^{-3}$	251	１．５０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋Ala	１．７０×１０^{5}	161	１．６０×１０$^{-3}$	256	９．８０×１０$^{-9}$
基準Ａ＋L11V+ V89L+ S101H+Ala	１．１０×１０^{5}	116	２．６０×１０$^{-3}$	404	２．４０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V+ V89L＋R102D+Ala	６．２０×１０^{4}	96	５．１０×１０$^{-3}$	507	８．２０×１０$^{-8}$
基準Ａ＋L11V	１．５０×１０^{5}	142	１．７０×１０$^{-3}$	243	１．２０×１０$^{-8}$

【０３１８】

実施例７：血清アルブミンに結合している３０位のアミノ酸残基の影響

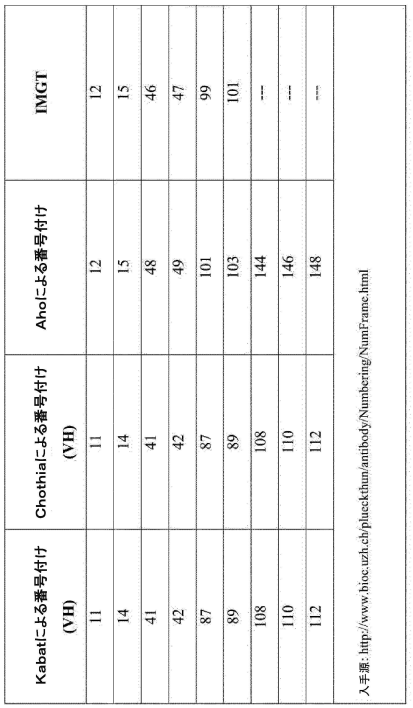
それぞれ、モルモット血清アルブミン、ラット血清アルブミン、マウス血清アルブミン、カニクイザル血清アルブミン、及びヒト血清アルブミンへの結合についていくつかの代表的な血清アルブミン結合剤（全て５位にＶ及び１１位にＶを有する）について得られた動態結合データ（会合速度、解離速度、及び親和性）を、ＰｒｏｔｅＯｎを使用して決定した。配列番号２４５の配列を基準として使用した。結果が図２５に示され、これは、それぞれ３０位にＳ、Ｔ及びＲを有する試験されたアルブミン結合剤が、使用された様々な哺乳動物血清アルブミンに対して同等な親和性（ＫＤ値で表現される）を有していたことを示す（すなわち、モルモット血清アルブミンに対する結合に関して同等、ラット血清アルブミンに対する結合に関して同等など）。

【０３１９】

本出願全体を通して引用された全ての文献（参考文献、発行された特許、公開特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の全内容が、特に本明細書で上記に参照されている教義のために、参照により明確に本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】



【図２－１】

配列番号	説明	配列
1	ALB23-D	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
2	CDR1 (Kabat)	SFGMS
3	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
4	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
5	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
6	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
7	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
8	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
9	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
10	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
11	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
12	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
13	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
14	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
15	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
16	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
17	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
18	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS

【図２－２】

配列番号	説明	配列
19	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
20	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
21	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
22	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSAQGTLVTVSS
23	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTARSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
24	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
25	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
26	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
27	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVKVSS
28	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVTVSS
29	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLDRSSQGTLVTVSS
30	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
31	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLGRSSQGTLVTVSS
32	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLHRSSQGTLVTVSS

【図２－３】

配列番号	説明	配列
33	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSDSSQGTLVTVSS
34	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
35	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
36	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
37	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
38	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
39	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
40	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
41	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
42	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
43	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
44	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS
45	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
46	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSS

【図２－４】

配列番号	説明	配列
47	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSS
48	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSS
49	本発明	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSS
50	ALB-8	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
51	CDR1	GFTARSFGMS
52	CDR1	GFTHRSFGMS
53	CDR1	GFTFTSFGMS
54	CDR1	GFTFRDFGMS
55	CDR3	GGGLSR
56	CDR3	GGSLDR
57	CDR3	GGSLER
58	CDR3	GGSLGR
59	CDR3	GGSLHR
60	CDR3	GGSLSD
61	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
62	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
63	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
64	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
65	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
66	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA

【図２－５】

配列番号	説明	配列
67	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
68	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
69	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
70	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTANYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
71	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
72	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTASYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
73	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
74	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
75	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSAQGTLVTVSSA
76	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTARSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
77	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
78	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
79	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
80	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVKVSSA

【図２－６】

配列番号	説明	配列
81	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGGLSRSSQGTLVTVSSA
82	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLDRSSQGTLVTVSSA
83	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
84	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLGRSSQGTLVTVSSA
85	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLHRSSQGTLVTVSSA
86	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSDSSQGTLVTVSSA
87	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
88	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
89	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
90	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
91	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
92	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
93	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
94	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA

【図２－７】

配列番号	説明	配列
95	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
96	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
97	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
98	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
99	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVTVSSA
100	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSTQGTLVKVSSA
101	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSSA
102	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLDRSGQGTLVTVSSA
103	HIS6－FLAGタグ	HHHHHHGAADYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKGAA
104	C末端	VTVKS
105	C末端	VTVQS
106	C末端	VKVSS
107	C末端	VQVSS
108	C末端	VTVKSX(n)
109	C末端	VTVQSX(n)
110	C末端	VKVSSX(n)
111	C末端	VQVSSX(n)
112	C末端	VTVKSA
113	C末端	VTVQSA
114	C末端	VKVSSA
115	C末端	VQVSSA
116	C末端	VTVSS
117	C末端	$VTVSSX_{(n)}$
118	C末端	VTVSSA
119	基準A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
120	CDR1	GFTFSSFGMS

【図２－８】

配列番号	説明	配列
121	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
122	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
123	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
124	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
125	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
126	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
127	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
128	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
129	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
130	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
131	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
132	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
133	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
134	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
135	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
136	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS

【図２－９】

配列番号	説明	配列
137	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
138	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
139	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
140	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
141	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
142	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
143	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
144	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
145	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
146	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
147	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
148	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
149	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
150	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
151	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS

【図２－１０】

配列番号	説明	配列
152	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
153	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
154	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
155	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
156	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
157	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
158	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
159	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
160	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
161	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
162	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
163	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
164	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
165	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

【図２－１１】

配列番号	説明	配列
166	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
167	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
168	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
169	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
170	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
171	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
172	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
173	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
174	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
175	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
176	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
177	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
178	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
179	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA

【図２－１２】

配列番号	説明	配列
180	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
181	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
182	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
183	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
184	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFTSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
185	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
186	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
187	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
188	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
189	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
190	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
191	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
192	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

【図２－１３】

配列番号	説明	配列
193	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
194	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
195	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
196	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
197	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
198	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
199	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
200	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
201	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
202	本発明（アラニン伸長を有する）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
203	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
204	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS
205	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSSA
206	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSSA
207	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSGQGTLVTVSS
208	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSTQGTLVTVSS

【図２－１４】

配列番号	説明	配列
209	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
210	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
211	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
212	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
213	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
214	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
215	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
216	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
217	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
218	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
219	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
220	本発明（アラニン伸長を有する）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSSA
221	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
222	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

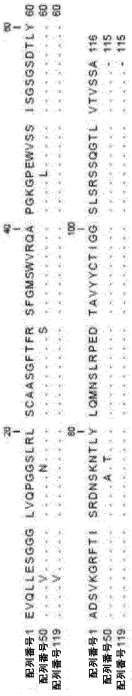
【図２－１５】

配列番号	説明	配列
223	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
224	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
225	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
226	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
227	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
228	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
229	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
230	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
231	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
232	本発明（アラニン伸長を有さない）	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
233	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
234	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
235	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
236	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS

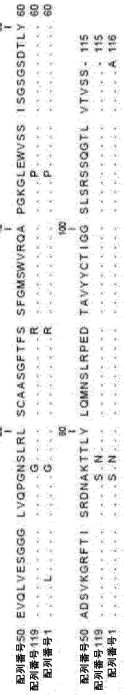
【図２－１６】

配列番号	説明	配列
237	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
238	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
239	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
240	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
241	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
242	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
243	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTATYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
244	本発明（アラニン伸長を有さない）	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRDFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRPEDTAAYYCTIGGSLERSSQGTLVTVSS
245	基準	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

【図３Ａ】



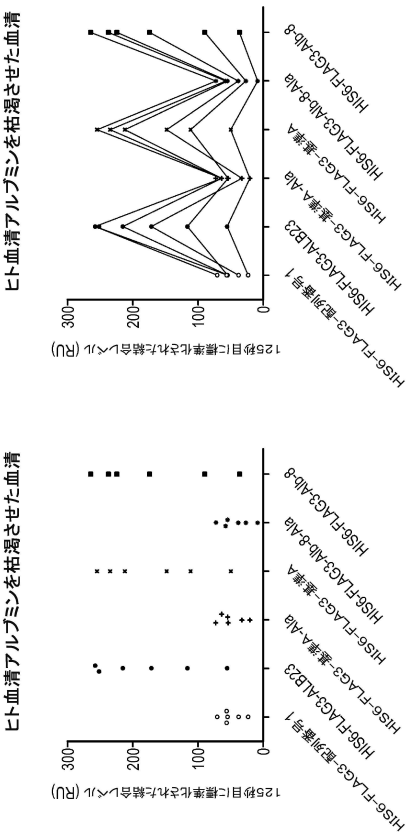
【図３Ｂ】



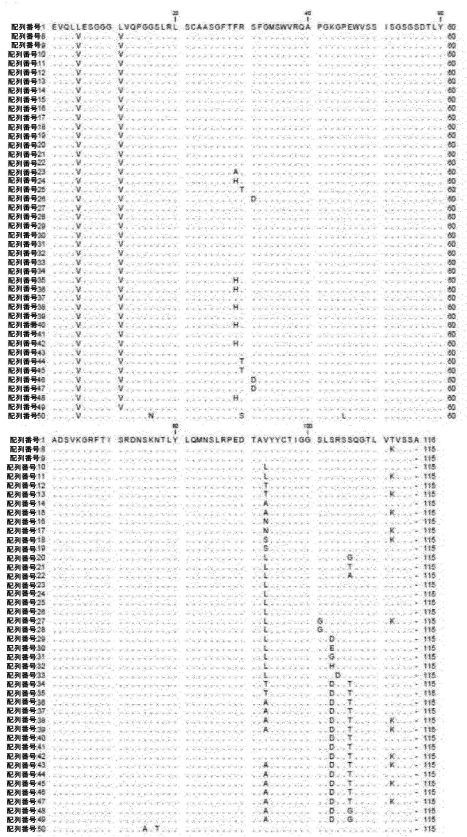
【図３Ｃ】



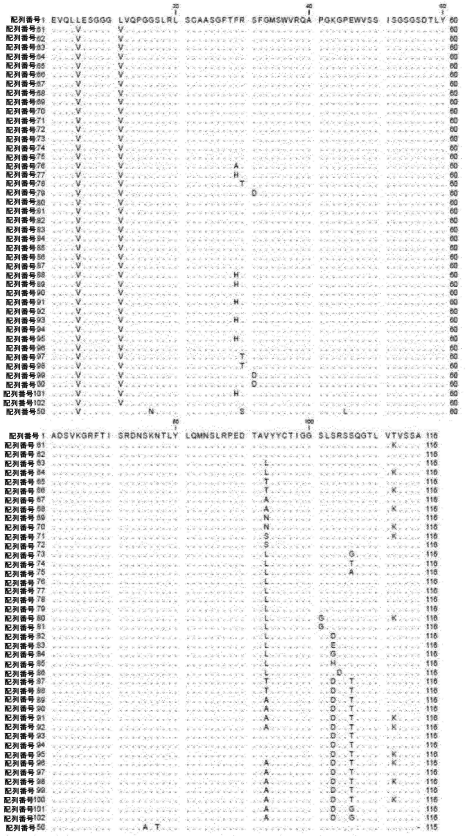
【図３Ｄ】



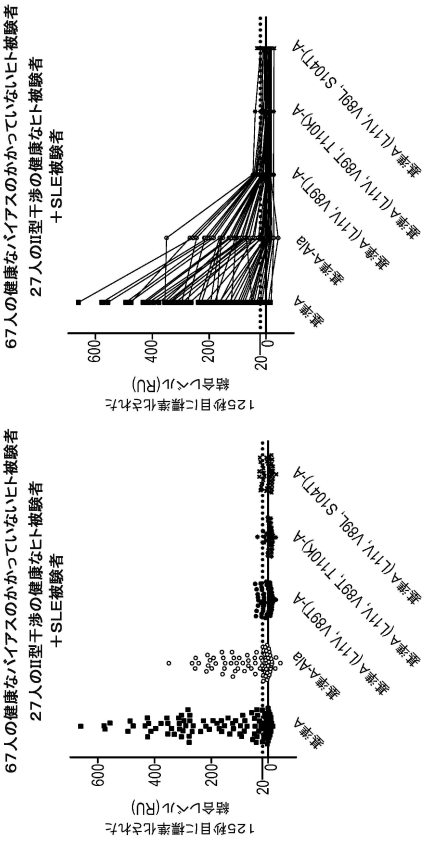
【図４Ａ】



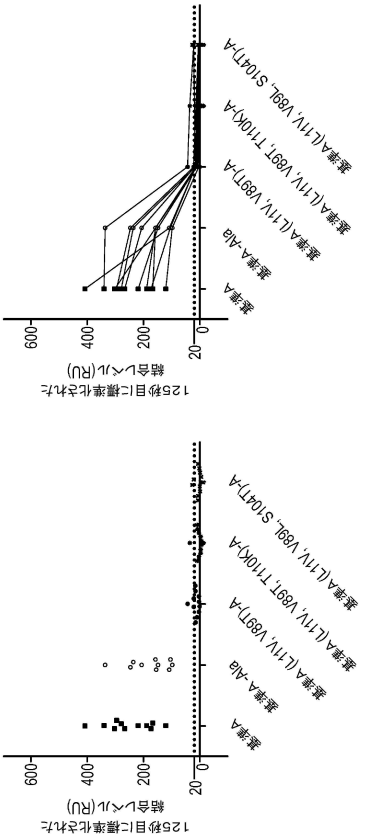
【図４Ｂ】



【図５】



【図６】



【図７－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル(RU)				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89T)-A	基準A(L11V,V89T,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104T)-A
IHuS#ABL-0042-02	0	-13	-18	-13	-15
IHuS#ABL-0088-03	236		9	-6	4
IHuS#ABL-0137-01	46	-2	-11	-12	-16
IHuS#ABL-0138-01	7	-10	-12	-10	-14
IHuS#ABL-0139-01	58	10	-4	-9	-7
IHuS#ABL-0141-01	-10	-42	-12	-9	-16
IHuS#ABL-0149-01	114	-3	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0150-01	32	-13	-18	-14	-17
IHuS#ABL-0151-01	153	7	-8	-13	-11
IHuS#ABL-0152-01	74	-3	-11	-12	-13
IHuS#ABL-0153-01	276	122	34	3	0
IHuS#ABL-0154-01	-15	-25	-11	-11	-16
IHuS#ABL-0159-01	26	-1	-7	-8	-8
IHuS#ABL-0160-01	-3	-13	-19	-16	-18
IHuS#ABL-0161-01	0	-3	-8	-12	-13
IHuS#ABL-0162-01	-7	-2	-9	-10	-13
IHuS#ABL-0148-01	424	11	-5	-5	-12
IHuS#ABL-0163-01	395	18	15	-13	-1
IHuS#ABL-0171-01	7	-3	-5	-7	-7
IHuS#ABL-0172-01	89	16	-18	-17	-17
IHuS#ABL-0218-01	99	10	-11	-19	-14
IHuS#ABL-0040-03	433	40	11	-4	-3
IHuS#ABL-0090-02	574	217	27	-13	21
IHuS#ABL-0173-01	329	16	-8	-4	-14
IHuS#ABL-0188-01	13	0	-7	-5	-11
IHuS#ABL-0006-02	660	256	27	-8	28
IHuS#ABL-0189-01	12	-4	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0190-01	-2	-7	-10	-9	-13
IHuS#ABL-0191-01	-7	-9	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0192-01	5	-29	-27	-25	-29
IHuS#ABL-0198-01	24	1	-9	-10	-11
IHuS#ABL-0165-01	311	20	-10	-15	-13
IHuS#ABL-0199-01	306	46	-1	-17	1
IHuS#ABL-0200-01	19	-4	-11	-10	-13
IHuS#ABL-0201-01	42	-1	-9	-12	-10

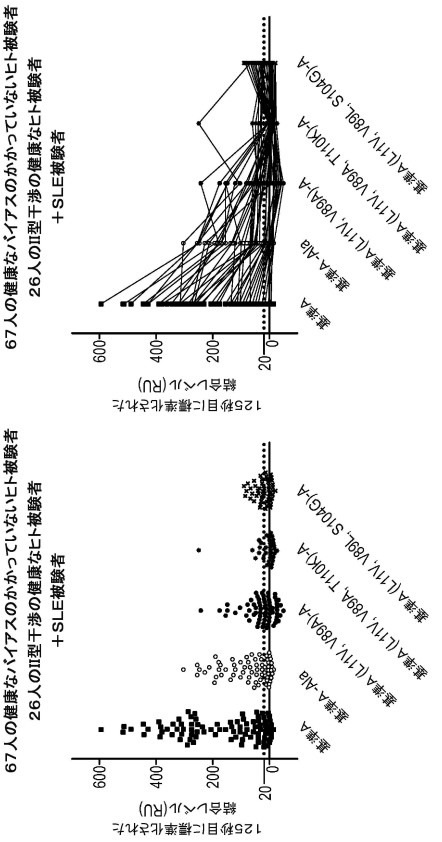
【図７－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89T)-A	基準A(L11V,V89T,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104T)-A
IHuS#ABL-0202-01	165	-6	-12	-14	-5
IHuS#ABL-0044-02	-7	-8	-12	-10	-12
IHuS#ABL-0209-01	21	-1	-9	-6	-12
IHuS#ABL-0210-01	2	-8	-10	-13	-13
IHuS#ABL-0211-01	53	0	-11	-10	-12
IHuS#ABL-0212-01	163	47	23	14	0
IHuS#ABL-0213-01	6	-11	-10	-5	-13
IHuS#ABL-0183-01	412	131	-3	-6	-4
IHuS#ABL-0005-06	9	2	-6	-15	-11
IHuS#ABL-0219-01	15	-4	-7	-9	-12
IHuS#ABL-0221-01	36	2	-17	-17	-18
IHuS#ABL-0222-01	218	20	-1	-4	-9
IHuS#ABL-0223-01	353	151	16	-23	3
IHuS#ABL-0142-01	40	-5	-17	-18	-16
IHuS#ABL-0143-01	39	6	-2	1	-8
IHuS#ABL-0144-01	136	10	-10	-12	-10
IHuS#ABL-0145-01	140	-2	-9	-6	-11
IHuS#ABL-0146-01	97	4	-5	-9	-10
IHuS#ABL-0147-01	277	70	6	1	-5
IHuS#ABL-0031-04	*26*	*-7*	*1*	*-1*	*6*
IHuS#ABL-0047-02	49	-9	-15	-14	-17
IHuS#ABL-0155-01	84	0	-6	-10	-11
IHuS#ABL-0156-01	122	16	-8	-13	-10
IHuS#ABL-0157-01	339	60	5	2	-3
IHuS#ABL-0158-01	296	26	-4	-6	-7
IHuS#ABL-0164-01	0	-2	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0166-01	-5	2	-8	-1	-8
IHuS#ABL-0167-01	355	193	33	-10	19
IHuS#ABL-0168-01	-8	-8	-8	-6	-12
IHuS#ABL-0169-01	31	-10	-8	-14	-13
IHuS#ABL-0170-01	268	11	5	-3	-7
IHuS#ABL-0174-01	20	3	-11	-10	-9
IHuS#ABL-0175-01	49	74	42	17	7
ABL-0039-01_C	578	211	39	0	32
ABL-0041-01_C	82	26	-3	-9	-8
ABL-0045-01_C	556	198	34	-4	30
ABL-0053-01_C	301		3	-7	-2

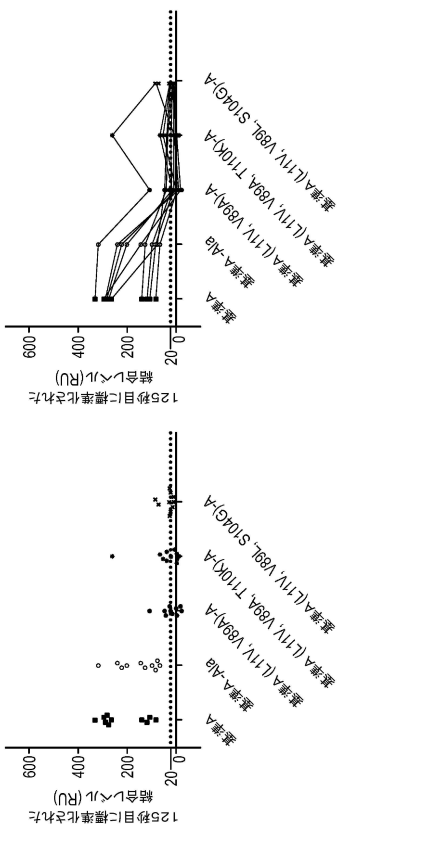
【図７－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89T)-A	基準A(L11V,V89T,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104T)-A
ABL-0054-01_C	421	124	1	-6	6
ABL-0062-01_C	474	266	36	5	25
IHuS#29Sep2011Ind14F	265	70	14	-2	13
IHuS#29Sep2011Ind39F	206	116	14	-8	15
IHuS#29Sep2011Ind43M	92	5	-3	-7	-10
IHuS#29Sep2011Ind44F	492	184	5	-10	17
IHuS#P6012314 A20		45	-3	-5	-8
IHuS#P7012314 A06	275	83	7	2	5
IHuS#P7012314 A12	281	126	5	-4	0
IHuS#ABL-0195-01	377	205	8	-3	6
IHuS#ABL-0208-01	485	158	39	-7	30
IHuS#ABL-0184-01	312	89	23	20	-3
IHuS#04APR2012Ind05m	180	108	15	10	-1
IHuS#04APR2012Ind06m	226	154	18	13	5
IHuS#04APR2012Ind07m	124	102	3	-1	-4
IHuS#04APR2012Ind09m	195	160	6	2	-1
IHuS#04APR2012Ind10m	172	162	5	4	2
IHuS#04APR2012Ind03F	423	111	15	-5	7
IHuS#04APR2012Ind04F	*215*	*-131*	*-161*	*-156*	*-84*
IHuS#04APR2012Ind15F	304	254	22	-3	6
IHuS#04APR2012Ind27F	352	348	45	37	21
IHuS#04APR2012Ind29F	289	244	11	-4	-1
IHuS#04APR2012Ind31F	276	212	22	12	28
IHuS#04APR2012Ind40F	313		1	-6	-6

【図８】



【図９】



【図１０－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル(RU)				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89A)-A	基準A(L11V,V89A,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104G)-A
IHuS#ABL-0042-02	1	-10	2	-9	-5
IHuS#ABL-0088-03	243	65	40	-2	35
IHuS#ABL-0137-01	49	8	-12	-5	-2
IHuS#ABL-0138-01	10	-8	-7	-13	-9
IHuS#ABL-0139-01	59	-3	-41	-17	-9
IHuS#ABL-0141-01	4	-5	-28	-1	5
IHuS#ABL-0149-01	101	-10	-51	-21	-16
IHuS#ABL-0150-01	40	-6	-32	-13	-9
IHuS#ABL-0151-01	145	5	-42	-19	-11
IHuS#ABL-0152-01	70	-3	-33	-20	-12
IHuS#ABL-0153-01	250	107	33	-7	6
IHuS#ABL-0154-01	-5	-9	-28	-5	0
IHuS#ABL-0159-01	14	-10	-26	-14	-5
IHuS#ABL-0160-01	-2	-7	-24	-9	-2
IHuS#ABL-0161-01	0	2	-16	-6	4
IHuS#ABL-0162-01	-7	0	-3	-14	-8
IHuS#ABL-0148-01	405	2	-14	-13	-14
IHuS#ABL-0163-01	381	35	5	-8	32
IHuS#ABL-0171-01	-4	-8	-24	-9	-1
IHuS#ABL-0172-01	109	26	-31	-8	-1
IHuS#ABL-0218-01	96	12	-26	-13	-2
IHuS#ABL-0040-03	401	40	9	4	17
IHuS#ABL-0090-02	515	268	73	-9	69
IHuS#ABL-0173-01	322	33	30	8	6
IHuS#ABL-0188-01	16	1	21	3	-5
IHuS#ABL-0006-02	626	269	185	8	88
IHuS#ABL-0189-01	19	0	14	-7	0
IHuS#ABL-0190-01	-3	-6	1	-12	-5
IHuS#ABL-0191-01	-9	-14	15	-15	-7
IHuS#ABL-0192-01	12	-3	8	-7	3
IHuS#ABL-0198-01	32	4	14	-2	9
IHuS#ABL-0165-01	327	27	0	-2	10
IHuS#ABL-0199-01	302	47	28	-9	27
IHuS#ABL-0200-01	18	-4	2	-14	0
IHuS#ABL-0201-01	41	0	6	-12	6
IHuS#ABL-0202-01	162	11	37	-15	31

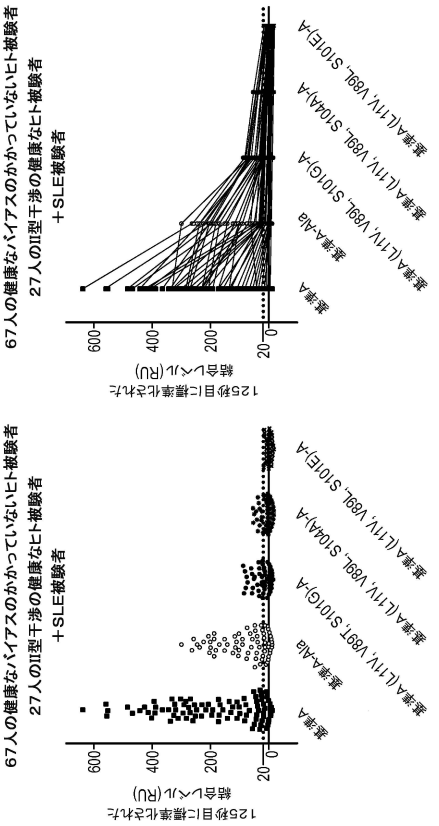
【図１０－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89A)-A	基準A(L11V,V89A,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104G)-A
IHuS#ABL-0044-02	-4	-5	16	1	8
IHuS#ABL-0209-01	25	6	17	7	13
IHuS#ABL-0210-01	4	-4	4	-3	6
IHuS#ABL-0211-01	60	5	6	-4	11
IHuS#ABL-0212-01	186	57	56	34	45
IHuS#ABL-0213-01	10	3	0	3	13
IHuS#ABL-0183-01	405	130	40	-5	1
IHuS#ABL-0005-06	13	9	37	-9	0
IHuS#ABL-0219-01	17	-9	6	-13	-12
IHuS#ABL-0221-01	34	-3	-23	-28	-23
IHuS#ABL-0222-01	218	7	32	-6	-11
IHuS#ABL-0223-01	361	182	127	-13	30
IHuS#ABL-0142-01	40	-10	-28	-22	-13
IHuS#ABL-0143-01	40	10	26	2	3
IHuS#ABL-0144-01	140	13	22	-8	-5
IHuS#ABL-0145-01	133	-2	20	-5	-7
IHuS#ABL-0146-01	102	3	35	-5	-1
IHuS#ABL-0147-01	273	79	67	6	10
IHuS#ABL-0031-04	*-24*	*-33*	*-331*	*-52*	*-13*
IHuS#ABL-0047-02	54	-2	13	-3	7
IHuS#ABL-0155-01	85	2	19	-4	1
IHuS#ABL-0156-01	124	19	39	-12	10
IHuS#ABL-0157-01	336	51	35	4	11
IHuS#ABL-0158-01	289	30	14	-2	11
IHuS#ABL-0164-01	-4	-5	36	-5	-1
IHuS#ABL-0166-01	0	5	19	8	8
IHuS#ABL-0167-01	342	188	255	-1	79
IHuS#ABL-0168-01	1	3	20	-4	-2
IHuS#ABL-0169-01	40	1	22	0	8
IHuS#ABL-0170-01	273	19	23	13	17
IHuS#ABL-0174-01	19	1	12	-9	1
IHuS#ABL-0175-01	47	50	44	12	38
ABL-0039-01_C	545	197	80	1	64
ABL-0041-01_C	90	28	17	-11	-4
ABL-0045-01_C	541	179	86	0	56
ABL-0053-01_C	326	46	19	-7	7
ABL-0054-01_C	411	138	58	-5	15
ABL-0062-01_C	451	261	156	3	57

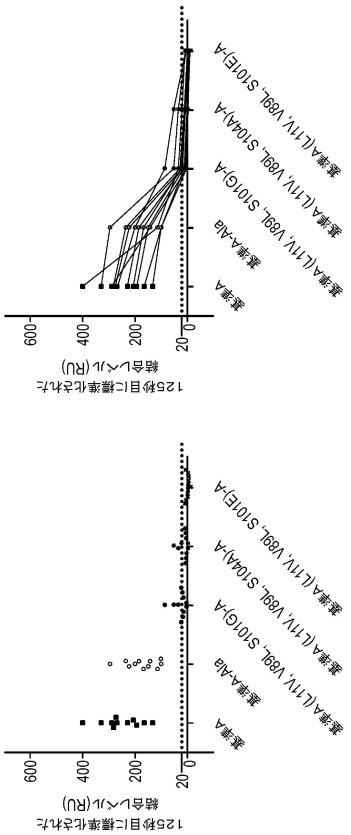
【図１０－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89A)-A	基準A(L11V,V89A,T110K)-A	基準A(L11V,V89L,S104G)-A
IHuS#29Sep2011Ind14F	269	72	36	1	42
IHuS#29Sep2011Ind39F	193	107	161	0	52
IHuS#29Sep2011Ind43M	99	5	27	1	1
IHuS#29Sep2011Ind44F	469	187	76	1	39
IHuS#P6012314 A20	200	47	16	-5	-2
IHuS#P7012314 A06	288	78	43	1	25
IHuS#P7012314 A12	289	134	15	-7	-5
IHuS#ABL-0195-01	358	200	50	4	28
IHuS#ABL-0208-01	466	163	158	2	95
IHuS#ABL-0184-01	304	92	51	31	31
IHuS#04APR2012Ind05m	*108*	*68*	*143*	*73*	*1*
IHuS#04APR2012Ind06m	119	98	24	64	22
IHuS#04APR2012Ind07m	83	67	-1	51	23
IHuS#04APR2012Ind09m	109	84	13	37	9
IHuS#04APR2012Ind10m	141	126	41	38	27
IHuS#04APR2012Ind03F	266	77	47	20	28
IHuS#04APR2012Ind04F	*38*	*-215*	*-650*	*-271*	*-276*
IHuS#04APR2012Ind15F	288	241	-21	-4	22
IHuS#04APR2012Ind27F	332	319	109	261	71
IHuS#04APR2012Ind29F	277	224	-4	-6	14
IHuS#04APR2012Ind31F	284	203	22	7	85
IHuS#04APR2012Ind40F	295	144	-22	-1	8

【図１１】



【図１２】



【図１３－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル(RU)				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101G)-A	基準A(L11V,V89L,S104A)-A	基準A(L11V,V89L,S101E)-A
IHuS#ABL-0042-02	2	-6	-9	-12	-9
IHuS#ABL-0088-03	213	60	36	17	-4
IHuS#ABL-0137-01	45	10	-8	-10	-10
IHuS#ABL-0138-01	11	-8	-10	-11	-10
IHuS#ABL-0139-01	50	5	-4	-7	-4
IHuS#ABL-0141-01	7	-1	-4	-3	-3
IHuS#ABL-0149-01	108	-2	-12	-15	-13
IHuS#ABL-0150-01	42	0	-8	-13	-12
IHuS#ABL-0151-01	139	10	-8	-10	-9
IHuS#ABL-0152-01	65	-6	-9	-13	-11
IHuS#ABL-0153-01	228	91	21	4	-2
IHuS#ABL-0154-01	-1	-4	-7	-7	-5
IHuS#ABL-0159-01	18	-4	-9	-11	-10
IHuS#ABL-0160-01	5	-4	-8	-11	-10
IHuS#ABL-0161-01	3	0	-9	-12	-11
IHuS#ABL-0162-01	-5	-5	-9	-13	-10
IHuS#ABL-0148-01	411	14	-1	-6	-5
IHuS#ABL-0163-01	386	41	25	16	5
IHuS#ABL-0171-01	2	-4	-10	-14	-12
IHuS#ABL-0172-01	98	27	-2	-8	-8
IHuS#ABL-0218-01	99	17	-8	-10	-8
IHuS#ABL-0040-03	422	39	15	3	-4
IHuS#ABL-0090-02	545	255	78	44	11
IHuS#ABL-0173-01	335	41	4	-1	-1
IHuS#ABL-0188-01	12	0	-9	-12	-10
IHuS#ABL-0006-02	630	261	83	52	14
IHuS#ABL-0189-01	17	1	-8	-8	-8
IHuS#ABL-0190-01	2	-7	-11	-13	-10
IHuS#ABL-0191-01	-7	-7	-10	-10	-11
IHuS#ABL-0192-01	14	-2	-7	-6	-4
IHuS#ABL-0198-01	25	2	-6	-12	-10
IHuS#ABL-0165-01	306	29	0	-7	-7
IHuS#ABL-0199-01	291	48	15	6	-2
IHuS#ABL-0200-01	23	-3	-9	-11	-9

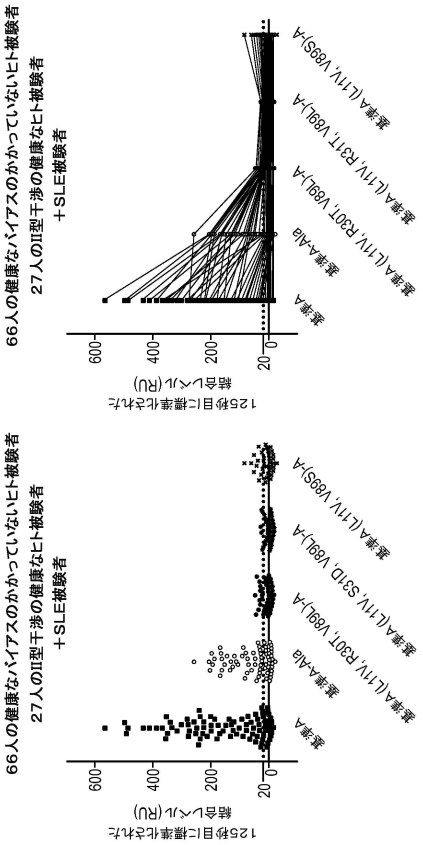
【図１３－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101G)-A	基準A(L11V,V89L,S104A)-A	基準A(L11V,V89L,S101E)-A
IHuS#ABL-0201-01	42	1	-1	-6	-9
IHuS#ABL-0202-01	171	21	34	16	0
IHuS#ABL-0044-02	-4	-6	-12	-14	-11
IHuS#ABL-0209-01	26	4	-5	-10	-8
IHuS#ABL-0210-01	8	-4	-12	-12	-8
IHuS#ABL-0211-01	54	3	-8	-11	-9
IHuS#ABL-0212-01	155	47	21	6	-5
IHuS#ABL-0213-01	6	0	-7	-4	-4
IHuS#ABL-0183-01	385	115	7	-2	-4
IHuS#ABL-0005-06	10	12	0	-7	-8
IHuS#ABL-0219-01	30	11	-1	-10	1
IHuS#ABL-0221-01	39	6	-7	-14	-13
IHuS#ABL-0222-01	171	20	3	-4	-5
IHuS#ABL-0223-01	340	180	48	27	9
IHuS#ABL-0142-01	37	-7	-10	-11	-14
IHuS#ABL-0143-01	30	7	-2	-9	-8
IHuS#ABL-0144-01	127	15	-6	-11	-6
IHuS#ABL-0145-01	122	-1	-7	-9	-7
IHuS#ABL-0146-01	82	4	-4	-8	-7
IHuS#ABL-0147-01	265	74	12	2	-1
IHuS#ABL-0031-04	*37*	*-20*	*20*	*32*	*13*
IHuS#ABL-0047-02	50	0	-7	-13	-8
IHuS#ABL-0155-01	75	4	-8	-12	-7
IHuS#ABL-0156-01	109	13	-3	-9	-7
IHuS#ABL-0157-01	319	56	12	2	-3
IHuS#ABL-0158-01	283	32	4	2	0
IHuS#ABL-0164-01	-6	-7	-12	-15	-12
IHuS#ABL-0166-01	0	4	-3	-10	-8
IHuS#ABL-0167-01	323	186	72	36	7
IHuS#ABL-0168-01	-5	-7	-9	-12	-9
IHuS#ABL-0169-01	23	-7	-8	-11	-8
IHuS#ABL-0170-01	258	11	1	-3	-4
IHuS#ABL-0174-01	17	4	-8	-11	-9
IHuS#ABL-0175-01	43	63	40	5	-4
ABL-0039-01_C	551	205	57	38	16
ABL-0041-01_C	77	24	0	-6	-8
ABL-0045-01_C	551	202	57	39	15

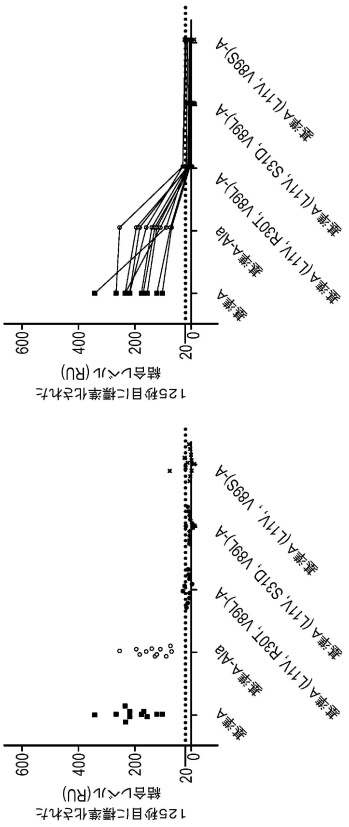
【図１３－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101G)-A	基準A(L11V,V89L,S104A)-A	基準A(L11V,V89L,S101E)-A
ABL-0053-01_C	317	48	8	4	-1
ABL-0054-01_C	390	120	17	6	0
ABL-0062-01_C	437	242	59	30	10
IHuS#29Sep2011Ind14F	251	70	34	23	4
IHuS#29Sep2011Ind39F	191	104	51	23	4
IHuS#29Sep2011Ind43M	83	4	-3	-6	-6
IHuS#29Sep2011Ind44F	479	186	75	32	7
IHuS#P6012314 A20	170	42	-1	-6	-5
IHuS#P7012314 A06	254	75	29	11	2
IHuS#P7012314 A12	246	109	1	-1	-2
IHuS#ABL-0195-01	361	196	32	13	3
IHuS#ABL-0208-01	462	151	81	51	16
IHuS#ABL-0184-01	299	89	24	7	-2
IHuS#04APR2012Ind05m	165	101	13	2	-7
IHuS#04APR2012Ind06m	205	168	22	7	-2
IHuS#04APR2012Ind07m	134	101	4	-2	-4
IHuS#04APR2012Ind09m	193	149	14	3	-2
IHuS#04APR2012Ind10m	227	186	15	5	0
IHuS#04APR2012Ind03F	399	113	34	20	7
IHuS#04APR2012Ind04F	*90*	*-207*	*-184*	*-175*	*-104*
IHuS#04APR2012Ind15F	281	236	22	10	-2
IHuS#04APR2012Ind27F	329	296	55	33	6
IHuS#04APR2012Ind29F	273	222	19	3	-2
IHuS#04APR2012Ind31F	268	198	86	49	10
IHuS#04APR2012Ind40F	288	141	4	-1	-4

【図１４】



【図１５】



【図１６－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル（RU）				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,R30T,V89L)-A	基準A(L11V,S31D,V89L)-A	基準A(L11V,V89S)-A
IHuS#ABL-0042-02	77	-4	-9	-7	-13
IHuS#ABL-0068-03	172	38	14	9	27
IHuS#ABL-0137-01	24	-4	-6	-9	-13
IHuS#ABL-0138-01	1	-8	-10	-7	-12
IHuS#ABL-0139-01	39	2	-11	-7	-15
IHuS#ABL-0141-01	4	-3	-10	-12	-11
IHuS#ABL-0149-01	4	-1	0	0	-3
IHuS#ABL-0150-01	29	-9	0	-1	-4
IHuS#ABL-0151-01	111	0	-3	-6	-10
IHuS#ABL-0152-01	48	-4	-7	-6	-12
IHuS#ABL-0153-01	186	72	1	-1	9
IHuS#ABL-0154-01	-2	-3	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0159-01	9	-6	-8	-5	-9
IHuS#ABL-0160-01	0	-14	-5	-5	-6
IHuS#ABL-0161-01	-4	-12	-8	-9	-11
IHuS#ABL-0162-01	-7	-4	-11	-8	-13
IHuS#ABL-0148-01	360	6	-8	-7	-13
IHuS#ABL-0163-01	333	30	6	-1	8
IHuS#ABL-0171-01	-4	-6	-9	-6	-9
IHuS#ABL-0172-01	71	9	-1	-3	-2
IHuS#ABL-0218-01	65	-2	-8	-9	-12
IHuS#ABL-0040-03	347	28	4	0	3
IHuS#ABL-0090-02	478	200	31	16	42
IHuS#ABL-0173-01	277	28	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0188-01	3	-1	-7	-5	-7
IHuS#ABL-0006-02	554	203	46	29	61
IHuS#ABL-0189-01	5	-11	-8	-9	-15
IHuS#ABL-0190-01	-2	-6	-11	-8	-12
IHuS#ABL-0191-01	-6	-8	-12	-9	-15
IHuS#ABL-0192-01	9	-3	-10	-12	-14
IHuS#ABL-0198-01	13	-1	-3	-2	-3
IHuS#ABL-0165-01	249	9	1	-2	-4
IHuS#ABL-0199-01	234	25	4	-2	-3
IHuS#ABL-0200-01	13	-4	-10	-8	-12
IHuS#ABL-0201-01	33	-2	-8	-7	-13

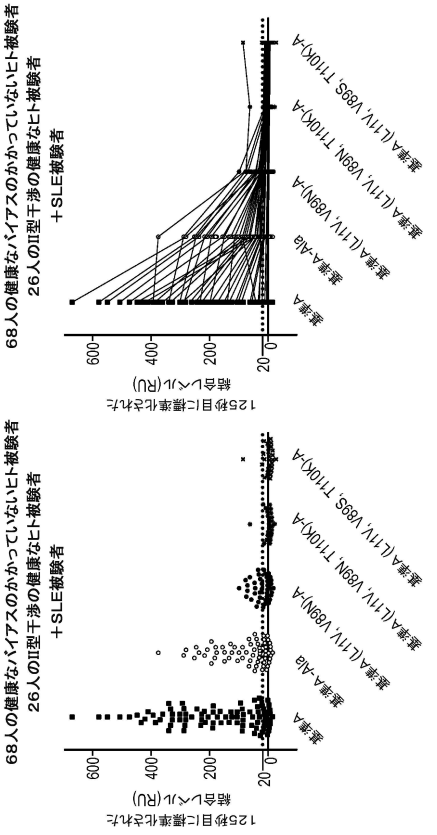
【図１６－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,R30T,V89L)-A	基準A(L11V,S31D,V89L)-A	基準A(L11V,V89S)-A
IHuS#ABL-0202-01	126	13	5	-3	0
IHuS#ABL-0044-02	-9	-7	-7	-4	-8
IHuS#ABL-0209-01	15	-9	-2	-2	3
IHuS#ABL-0210-01	-5	-18	-13	-13	-17
IHuS#ABL-0211-01	41	2	-8	-7	-12
IHuS#ABL-0212-01	119	30	-1	-2	8
IHuS#ABL-0213-01	4	-3	-9	-12	-13
IHuS#ABL-0183-01	348	107	6	3	1
IHuS#ABL-0005-06	8	-3	-2	-3	1
IHuS#ABL-0219-01	5	-16	-12	-14	-16
IHuS#ABL-0221-01	21	-3	-14	-12	-22
IHuS#ABL-0222-01	131	10	-7	-7	-11
IHuS#ABL-0223-01	298	131	15	3	38
IHuS#ABL-0142-01	22	-8	-10	-10	-12
IHuS#ABL-0143-01	21	0	-1	-4	-3
IHuS#ABL-0144-01	89	5	-4	-8	-12
IHuS#ABL-0145-01	93	-2	-7	-6	-12
IHuS#ABL-0146-01	62	-2	-10	-9	-12
IHuS#ABL-0147-01	197	47	-3	-6	4
IHuS#ABL-0031-04	*15*	*7*	*9*	*3*	*24*
IHuS#ABL-0047-02	34	-11	-4	-5	-5
IHuS#ABL-0155-01	46	-12	-10	-12	-17
IHuS#ABL-0156-01	76	11	-4	-4	-3
IHuS#ABL-0157-01	273	42	-1	-1	0
IHuS#ABL-0158-01	244	23	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0164-01	-8	-7	-7	-5	-8
IHuS#ABL-0166-01	-5	-1	0	-2	0
IHuS#ABL-0167-01	273	158	33	17	84
IHuS#ABL-0168-01	-6	-3	-7	-6	-9
IHuS#ABL-0169-01	19	-9	-12	-10	-16
IHuS#ABL-0170-01	238	10	-6	-9	-7
IHuS#ABL-0174-01	7	0	-7	-5	-9
IHuS#ABL-0175-01	23	35	11	2	33
ABL-0039-01_C	481	162	44	25	33
ABL-0041-01_C	53	17	-3	-5	-5
ABL-0045-01_C	486	164	31	19	25

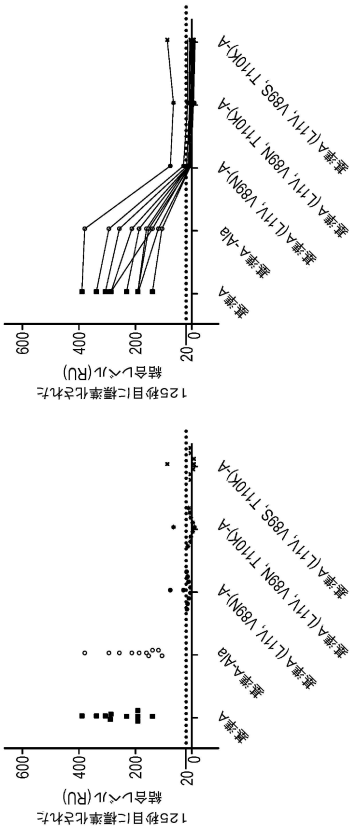
【図１６－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,R30T,V89L)-A	基準A(L11V,S31D,V89L)-A	基準A(L11V,V89S)-A
ABL-0053-01_C	255	33	0	-4	-3
ABL-0054-01_C	329	91	10	6	6
ABL-0062-01_C	380	189	42	21	51
IHuS#29Sep2011Ind14F	196	47	24	10	3
IHuS#29Sep2011Ind39F	146	79	19	12	18
IHuS#29Sep2011Ind43M	56	-2	-8	-7	-8
IHuS#29Sep2011Ind44F	424	152	31	15	17
IHuS#P6012314 A20	134	31	-1	0	0
IHuS#P7012314 A06	209	53	20	8	13
IHuS#P7012314 A12	195	82	7	-2	-2
IHuS#ABL-0195-01	311	166	18	11	11
IHuS#ABL-0208-01	404	118	36	24	52
IHuS#ABL-0184-01	224	59	2	-6	7
IHuS#04APR2012Ind05m	121	74	5	4	7
IHuS#04APR2012Ind06m	168	130	11	6	12
IHuS#04APR2012Ind07m	101	71	-1	-4	-6
IHuS#04APR2012Ind09m	155	123	6	2	3
IHuS#04APR2012Ind10m	177	142	3	2	-2
IHuS#04APR2012Ind03F	343	88	16	7	19
IHuS#04APR2012Ind04F	*0*	*-225*	*-148*	*-142*	*-286*
IHuS#04APR2012Ind15F	233	195	11	5	8
IHuS#04APR2012Ind27F	268	254	25	11	22
IHuS#04APR2012Ind29F	220	183	7	3	1
IHuS#04APR2012Ind31F	220	160	29	18	2
IHuS#04APR2012Ind40F	236	110	-3	-8	-11

【図１７】



【図１８】



【図１９－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル(RU)				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89N)-A	基準A(L11V,V89N,T110K)-A	基準A(L11V,V89S,T110k)-A
IHuS#ABL-0042-02	-1	-10	-11	-12	-11
IHuS#ABL-0088-03	221	70	50	-2	-3
IHuS#ABL-0137-01	50	13	-2	-5	-5
IHuS#ABL-0138-01	13	-7	-8	-9	-9
IHuS#ABL-0139-01	59	9	-3	-3	-7
IHuS#ABL-0141-01	4	-3	-2	1	-1
IHuS#ABL-0149-01	110	-2	-11	-11	-12
IHuS#ABL-0150-01	38	5	-5	-9	-7
IHuS#ABL-0151-01	150	18	-1	-9	-9
IHuS#ABL-0152-01	65	-3	-8	-13	-15
IHuS#ABL-0153-01	248	103	29	4	3
IHuS#ABL-0154-01	-1	-4	-4	-4	-5
IHuS#ABL-0159-01	24	-5	-6	-10	-10
IHuS#ABL-0160-01	4	3	-2	-8	-6
IHuS#ABL-0161-01	6	8	-2	-7	-7
IHuS#ABL-0162-01	-6	-1	-8	-11	-12
IHuS#ABL-0148-01	440	14	1	1	-1
IHuS#ABL-0163-01	417	44	31	-1	-6
IHuS#ABL-0171-01	1	-6	-11	-11	-11
IHuS#ABL-0172-01	92	31	-2	-9	-8
IHuS#ABL-0218-01	99	19	-5	-9	-9
IHuS#ABL-0040-03	427	41	18	-2	-4
IHuS#ABL-0090-02	558	252	79	-2	-8
IHuS#ABL-0173-01	333	39	7	3	4
IHuS#ABL-0188-01	12	0	-9	-6	-3
IHuS#ABL-0006-02	678	286	103	2	-3
IHuS#ABL-0189-01	17	2	-6	-7	-7
IHuS#ABL-0190-01	2	-4	-8	-9	-11
IHuS#ABL-0191-01	-7	-7	-9	-9	-10
IHuS#ABL-0192-01	16	-3	-7	-8	-8
IHuS#ABL-0198-01	24	1	-3	-5	-6
IHuS#ABL-0165-01	298	34	4	-3	-4
IHuS#ABL-0199-01	287	50	9	-9	-11
IHuS#ABL-0200-01	19	-2	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0201-01	43	3	-1	-5	-6

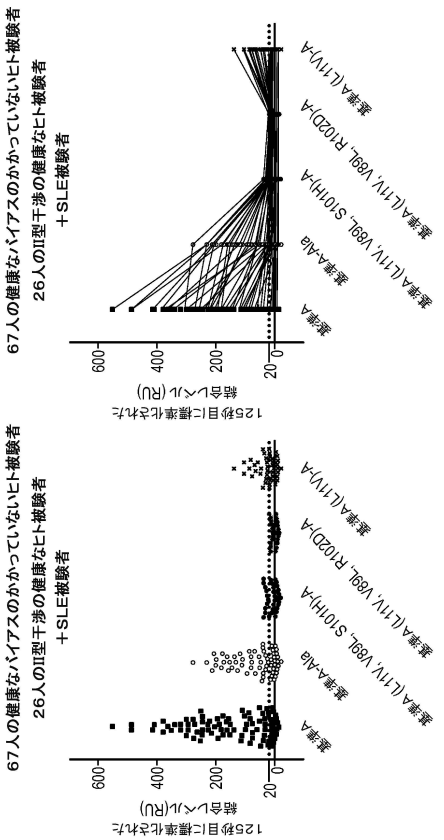
【図１９－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89N)-A	基準A(L11V,V89N,T110K)-A	基準A(L11V,V89S,T110k)-A
IHuS#ABL-0202-01	178	19	37	-3	-6
IHuS#ABL-0044-02	-5	-6	-8	-6	-7
IHuS#ABL-0209-01	26	4	-2	-2	3
IHuS#ABL-0210-01	3	-6	-8	-10	-11
IHuS#ABL-0211-01	51	4	-6	-10	-13
IHuS#ABL-0212-01	169	51	24	16	15
IHuS#ABL-0213-01	10	-4	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0183-01	400	131	8	-1	-4
IHuS#ABL-0005-06	17	21	3	-5	-4
IHuS#ABL-0219-01	15	0	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0221-01	35	2	-16	-19	-21
IHuS#ABL-0222-01	209	23	4	1	0
IHuS#ABL-0223-01	376	181	82	-3	-9
IHuS#ABL-0142-01	40	-6	-14	-17	-23
IHuS#ABL-0143-01	32	9	5	-3	-1
IHuS#ABL-0144-01	128	15	1	-6	-9
IHuS#ABL-0145-01	133	-1	-8	-6	-9
IHuS#ABL-0146-01	88	5	-5	-7	-7
IHuS#ABL-0147-01	267	68	20	1	2
IHuS#ABL-0031-04	*42*	*11*	*-27*	*-57*	*-90*
IHuS#ABL-0047-02	56	7	-2	-7	-6
IHuS#ABL-0155-01	88	11	-2	-9	-10
IHuS#ABL-0156-01	111	16	-1	-11	-12
IHuS#ABL-0157-01	347	64	12	4	6
IHuS#ABL-0158-01	294	29	8	-3	-6
IHuS#ABL-0164-01	-7	-8	-10	-9	-9
IHuS#ABL-0166-01	-1	11	2	0	2
IHuS#ABL-0167-01	333	185	39	-7	-8
IHuS#ABL-0168-01	-6	-5	-8	-8	-8
IHuS#ABL-0169-01	29	-6	-6	-7	-8
IHuS#ABL-0170-01	294	13	7	0	-1
IHuS#ABL-0174-01	16	1	-10	-11	-12
IHuS#ABL-0175-01	40	80	49	10	16
ABL-0039-01_C	108	30	3	-6	-6
ABL-0041-01_C	91	33	4	-8	-11

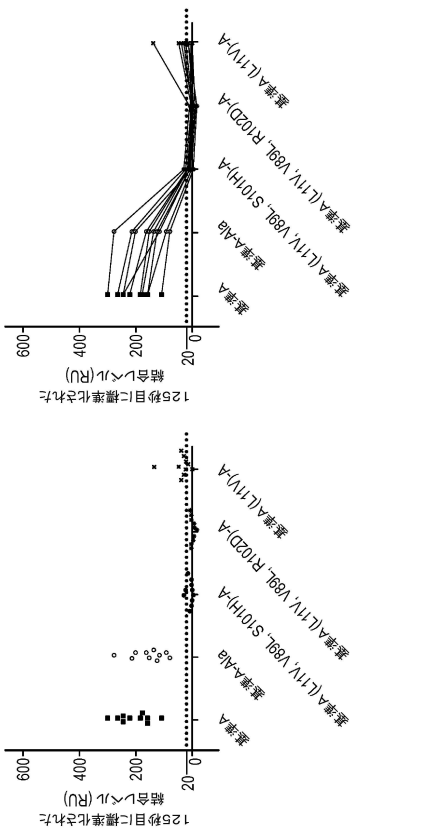
【図１９－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89N)-A	基準A(L11V,V89N,T110K)-A	基準A(L11V,V89S,T110k)-A
ABL-0045-01_C	586	223	61	5	1
ABL-0053-01_C	341	49	12	-3	-6
ABL-0054-01_C	346	91	11	-5	-7
ABL-0062-01_C	454	242	64	2	3
IHuS#29Sep2011Ind14F	230	65	13	0	-1
IHuS#29Sep2011Ind39F	223	127	48	-9	-11
IHuS#29Sep2011Ind43M	92	7	-3	-4	-6
IHuS#29Sep2011Ind44F	514	199	42	-5	-8
IHuS#P6012314 A20	166	39	-1	-5	-5
IHuS#P7012314 A06	192	56	20	-2	-2
IHuS#P7012314 A12	234		9	-6	-9
IHuS#ABL-0195-01	367	200	35	-2	-4
IHuS#ABL-0208-01	481	153	76	0	-3
IHuS#ABL-0184-01	307	91	25	20	24
IHuS#04APR2012Ind05m	192	118	19	14	17
IHuS#04APR2012Ind06m	194	161	17	12	17
IHuS#04APR2012Ind07m	138	108	5	3	4
IHuS#04APR2012Ind09m	192	153	12	6	7
IHuS#04APR2012Ind10m	232	188	10	4	6
IHuS#ABL-0176-01	13	-3	-4	-4	-5
IHuS#04APR2012Ind04F	*26*	*-262*	*-220*	*-248*	*-292*
IHuS#04APR2012Ind15F	339	295	29	-4	-4
IHuS#04APR2012Ind27F	390	381	74	65	87
IHuS#04APR2012Ind29F	307	257	14	-2	-5
IHuS#04APR2012Ind31F	287	213	16	1	2
IHuS#04APR2012Ind40F	291	139	2	-4	-7

【図２０】



【図２１】



【図２２－１】

試料	125秒目に標準化された抗体結合前のレベル(RU)				
	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101H)-A	基準A(L11V,V89L,R102D)-A	基準A(L11V)-A
IHuS#ABL-0042-02	-4	-10	-15	-13	-16
IHuS#ABL-0088-03	194	50	10	-2	34
IHuS#ABL-0137-01	40	7	-7	-7	-10
IHuS#ABL-0138-01	10	-9	-11	-7	-10
IHuS#ABL-0139-01	51	3	-12	-12	-9
IHuS#ABL-0141-01	-2	-7	-13	-12	-10
IHuS#ABL-0149-01	83	-6	-16	-8	-16
IHuS#ABL-0150-01	33	-16	-14	-12	-14
IHuS#ABL-0151-01	139	-1	-9	-4	-10
IHuS#ABL-0152-01	60	-5	-14	-12	-13
IHuS#ABL-0153-01	221	77	-10	-13	13
IHuS#ABL-0154-01	-10	-12	-13	-14	-13
IHuS#ABL-0159-01	20	-7	-14	-7	-9
IHuS#ABL-0160-01	-2	-20	-14	-11	-16
IHuS#ABL-0161-01	2	-12	-12	-9	-8
IHuS#ABL-0162-01	-4	-6	-12	-8	-11
IHuS#ABL-0148-01	366	7	-8	-10	-10
IHuS#ABL-0163-01	344	30	8	0	16
IHuS#ABL-0171-01	2	-8	-15	-10	-13
IHuS#ABL-0172-01	82	10	-4	-11	-14
IHuS#ABL-0218-01	90	7	-5	-7	-6
IHuS#ABL-0040-03	382	40	6	2	10
IHuS#ABL-0090-02	492	231	37	14	82
IHuS#ABL-0173-01	295	26	-3	-6	-5
IHuS#ABL-0188-01	10	-5	-17	-9	-12
IHuS#ABL-0006-02	556	207	36	18	85
IHuS#ABL-0189-01	9	-12	-12	-6	-8
IHuS#ABL-0190-01	4	-7	-14	-7	-11
IHuS#ABL-0191-01	-10	-13	-17	-16	-15
IHuS#ABL-0192-01	11	-9	-12	-10	-12
IHuS#ABL-0198-01	19	-7	-17	-9	-10
IHuS#ABL-0165-01	280	5	-7	-4	-10
IHuS#ABL-0199-01	252	29	-15	3	6
IHuS#ABL-0200-01	18	-6	-12	-9	-13
IHuS#ABL-0201-01	38	-2	-9	-11	-2

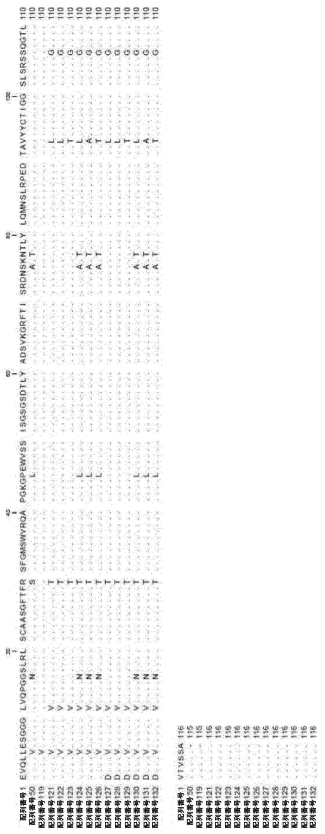
【図２２－２】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101H)-A	基準A(L11V,V89L,R102D)-A	基準A(L11V)-A
IHuS#ABL-0202-01	153	11	6	-7	16
IHuS#ABL-0044-02	-9	-14	-17	-11	-15
IHuS#ABL-0209-01	*17*	*76*	*63*	*29*	*43*
IHuS#ABL-0210-01	-1	-20	-19	-3	-11
IHuS#ABL-0211-01	50	-1	-13	-7	-12
IHuS#ABL-0212-01	151	38	-2	-11	18
IHuS#ABL-0213-01	3	-10	-12	-12	-12
IHuS#ABL-0183-01	352	109	-2	1	3
IHuS#ABL-0005-06	12	-3	-9	-6	-3
IHuS#ABL-0219-01	10	-13	-15	-1	-9
IHuS#ABL-0221-01	33	-1	-16	-11	-16
IHuS#ABL-0222-01	179	13	-8	-11	-7
IHuS#ABL-0223-01	320	158	18	-4	24
IHuS#ABL-0142-01	31	-10	-21	-14	-21
IHuS#ABL-0143-01	25	-7	-6	-6	-6
IHuS#ABL-0144-01	111	3	-9	-2	-7
IHuS#ABL-0145-01	113	-2	-9	-5	-11
IHuS#ABL-0146-01	76	2	-9	-10	-9
IHuS#ABL-0147-01	230	64	4	-3	12
IHuS#ABL-0031-04	*-15*	*-4*	*-40*	*-33*	*-33*
IHuS#ABL-0047-02	47	-12	-5	-5	-9
IHuS#ABL-0155-01	74	-8	-6	-3	-4
IHuS#ABL-0156-01	99	12	-7	-6	-3
IHuS#ABL-0157-01	304	53	1	-5	3
IHuS#ABL-0158-01	250	23	0	-2	-1
IHuS#ABL-0164-01	-9	-12	-16	-12	-12
IHuS#ABL-0166-01	-5	-10	-7	-6	-7
IHuS#ABL-0167-01	274	146	25	14	103
IHuS#ABL-0168-01	-6	-7	-11	-8	-10
IHuS#ABL-0169-01	21	-11	-12	-11	-11
IHuS#ABL-0170-01	248	6	-5	-4	-4
IHuS#ABL-0174-01	13	-7	-16	-11	-11
IHuS#ABL-0175-01	34	37	-2	-5	44
ABL-0039-01_C	100	13	-8	0	-6
ABL-0041-01_C	95	28	-7	-6	-3
ABL-0045-01_C	489	178	38	11	67
ABL-0053-01_C	277	40	3	-8	4

【図２２－３】

試料	基準A	基準A－A	基準A(L11V,V89L,S101H)-A	基準A(L11V,V89L,R102D)-A	基準A(L11V)-A
ABL-0054-01_C	297	80	0	-1	5
ABL-0062-01_C	381	201	28	13	57
IHuS#29Sep2011Ind14F	206	47	15	8	25
IHuS#29Sep2011Ind39F	196	112	22	11	103
IHuS#29Sep2011Ind43M	75	1	-6	-8	-3
IHuS#29Sep2011Ind44F	419	181	31	8	65
IHuS#P6012314 A20	158	40	0	0	-2
IHuS#P7012314 A06	183	42	8	1	15
IHuS#P7012314 A12	215	86	3	6	3
IHuS#ABL-0195-01	324	173	13	3	27
IHuS#ABL-0208-01	412	132	31	9	76
IHuS#ABL-0184-01	257	66	-3	-8	13
IHuS#04APR2012Ind05m	162	94	-2	-4	28
IHuS#04APR2012Ind06m	178	137	10	3	48
IHuS#04APR2012Ind07m	111	79	3	2	22
IHuS#04APR2012Ind09m	162	127	0	-4	30
IHuS#04APR2012Ind10m	188	154	1	-5	22
IHuS#ABL-0176-01	4	-11	-12	-11	-14
IHuS#04APR2012Ind04F	*151*	*-142*	*-54*	*-11*	*-155*
IHuS#04APR2012Ind15F	265	214	15	3	39
IHuS#04APR2012Ind27F	302	280	32	7	138
IHuS#04APR2012Ind29F	248	202	3	-4	17
IHuS#04APR2012Ind31F	225	163	23	1	38
IHuS#04APR2012Ind40F	245	118	2	-1	2

【図２３】



【図２４Ａ】

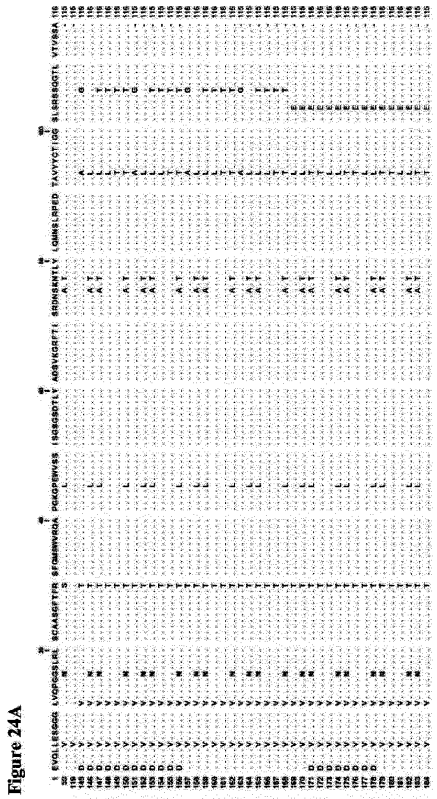


Figure 24A

【図２４Ｂ】

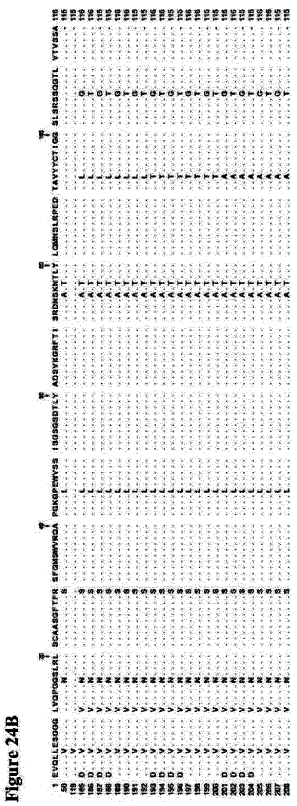


Figure 24B

【図２４Ｃ】

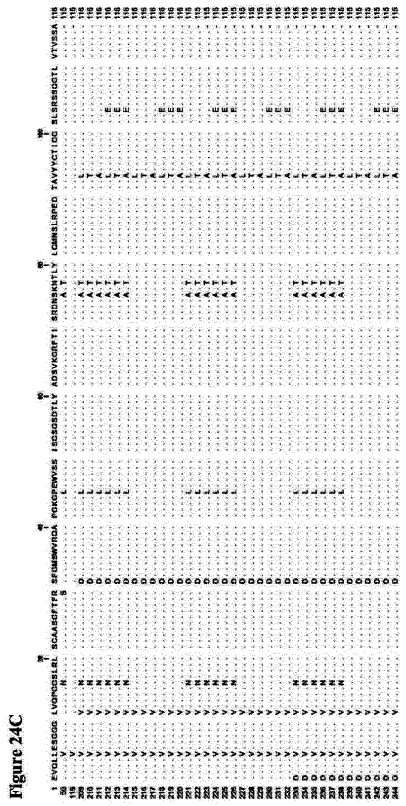


Figure 24C

【図２５】

配列番号	３０位のアミノ酸	Ｌ２モルモット血清アルブミン ka [1/Ms]	Ｌ２モルモット血清アルブミン kd [1/s]	Ｌ２モルモット血清アルブミン KD [M]	Ｌ３ラット血清アルブミン ka [1/Ms]	Ｌ３ラット血清アルブミン kd [1/s]	Ｌ３ラット血清アルブミン KD [M]	Ｌ４マウス血清アルブミン ka [1/Ms]	Ｌ４マウス血清アルブミン kd [1/s]	Ｌ４マウス血清アルブミン KD [M]	Ｌ５カニクイザル血清アルブミン ka [1/Ms]	Ｌ５カニクイザル血清アルブミン kd [1/s]	Ｌ５カニクイザル血清アルブミン KD [M]	Ｌ６ヒト血清アルブミン ka [1/Ms]	Ｌ６ヒト血清アルブミン kd [1/s]	Ｌ６ヒト血清アルブミン KD [M]
245	S	7.1×10^{5}	1.8×10^{-2}	2.6×10^{-8}	3.0×10^{5}	3.6×10^{-1}	1.2×10^{-6}	6.7×10^{5}	2.6×10^{-2}	3.8×10^{-8}	6.0×10^{5}	1.8×10^{-3}	2.9×10^{-9}	6.3×10^{5}	1.8×10^{-3}	2.9×10^{-9}
30	T	7.2×10^{5}	2.7×10^{-2}	3.8×10^{-8}	3.8×10^{5}	4.3×10^{-1}	1.1×10^{-6}	7.0×10^{5}	5.6×10^{-2}	8.0×10^{-8}	5.8×10^{5}	4.6×10^{-3}	7.8×10^{-9}	6.3×10^{5}	4.5×10^{-3}	7.0×10^{-9}
131	T	7.3×10^{5}	3.1×10^{-2}	4.2×10^{-8}	2.1×10^{5}	4.9×10^{-1}	2.4×10^{-6}	7.2×10^{5}	5.5×10^{-2}	7.6×10^{-8}	6.2×10^{5}	3.7×10^{-3}	5.9×10^{-9}	7.1×10^{5}	3.6×10^{-3}	5.1×10^{-9}
132	T	7.7×10^{5}	3.4×10^{-2}	4.4×10^{-8}	1.4×10^{5}	$>5.0\times10^{-1}$	$>3.6\times10^{-6}$	7.5×10^{5}	6.2×10^{-2}	8.3×10^{-8}	6.0×10^{5}	4.0×10^{-3}	6.6×10^{-9}	6.7×10^{5}	3.9×10^{-3}	5.9×10^{-9}
10	R	1.2×10^{6}	6.3×10^{-3}	5.1×10^{-9}	7.1×10^{5}	1.3×10^{-1}	1.8×10^{-7}	1.1×10^{6}	7.3×10^{-3}	6.8×10^{-9}	9.1×10^{5}	8.1×10^{-4}	8.9×10^{-10}	1.0×10^{6}	8.4×10^{-4}	8.3×10^{-10}
127	T	8.7×10^{5}	7.5×10^{-3}	8.6×10^{-9}	4.5×10^{5}	2.2×10^{-1}	4.9×10^{-7}	8.2×10^{5}	1.7×10^{-2}	2.1×10^{-8}	6.9×10^{5}	1.4×10^{-3}	2.1×10^{-9}	7.3×10^{5}	1.4×10^{-3}	2.0×10^{-9}
145	T	7.9×10^{5}	1.0×10^{-2}	1.3×10^{-8}	4.2×10^{5}	2.3×10^{-1}	5.4×10^{-7}	7.5×10^{5}	2.0×10^{-2}	2.7×10^{-8}	6.4×10^{5}	1.5×10^{-3}	2.3×10^{-9}	6.9×10^{5}	1.4×10^{-3}	2.1×10^{-9}
129	T	7.9×10^{5}	9.8×10^{-3}	1.3×10^{-8}	4.3×10^{5}	2.1×10^{-1}	4.9×10^{-7}	7.7×10^{5}	2.1×10^{-2}	2.7×10^{-8}	6.4×10^{5}	1.5×10^{-3}	2.4×10^{-9}	7.1×10^{5}	1.5×10^{-3}	2.1×10^{-9}

【配列表】

0007046804000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ０１Ｋ	*67/027(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ａ０１Ｋ	67/027
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21
Ｃ１２Ｐ	*21/08 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10
		Ｃ１２Ｐ	21/08

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/349,294
(32)優先日 平成28年6月13日(2016.6.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(56)参考文献 特表２００８－５３９７７２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５２０１２９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ １６／１８
Ａ６１Ｋ ３９／３９５
Ａ６１Ｋ ３８／０２
Ａ６１Ｋ ４７／６８
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ｃ１２Ｎ １５／１３
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ