(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-534892
(P2024-534892A)
(43)公表日　令和6年9月26日(2024.9.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/30	*(2006.01)*	C07K	16/30	ZNA	4B064
C07K 16/46	*(2006.01)*	C07K	16/46		4B065
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		4C076
C12N 15/62	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4C084
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C085

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全189頁）　最終頁に続く

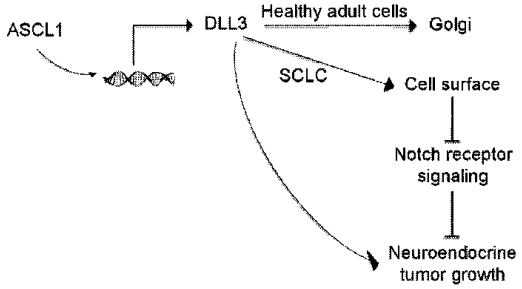
(21)出願番号　特願2024-513940(P2024-513940)
(86)(22)出願日　令和4年9月2日(2022.9.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月30日(2024.4.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/042451
(87)国際公開番号　WO2023/034566
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　63/240,216
(32)優先日　令和3年9月2日(2021.9.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500213834
メモリアル スローン ケタリング キャンサー センター
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５ ニューヨーク ヨーク アベニュー １２７５ オフィス オブ ジェネラル カウンセル ボックス ２０８
(71)出願人　399026731
スローン － ケタリング・インスティテュート・フォー・キャンサー・リサーチ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 １００６５、ニューヨーク、ヨーク・アベニュー １２７５
(71)出願人　522023761
メモリアル ホスピタル フォー キャン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＤＬＬ３抗体及びその使用

(57)【要約】
本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３に結合する抗体又はその抗原結合断片、及びそのような抗体又はその抗原結合断片を使用する方法を提供する。ある特定の実施形態では、ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。
【選択図】図１Ａ

FIGURE 1A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２】
配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３】
ａ）配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
ｂ）配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４】
重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片であって、前記重鎖可変領域及び前記軽鎖可変領域が、
ａ）配列番号７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７

％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２５に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｄ）配列番号３４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３５に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｅ）配列番号４２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｆ）配列番号５２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号５３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｇ）配列番号６０に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｈ）配列番号６６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｉ）配列番号７６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるア

ミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｊ）配列番号８３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｋ）配列番号９２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号９３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｌ）配列番号１０２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｍ）配列番号１０８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｎ）配列番号１０８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｏ）配列番号１１９に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｐ）配列番号１２６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載のアミノ酸配列と少なくと

も約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｑ）配列番号１３１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｒ）配列番号１４１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｓ）配列番号１４７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｔ）配列番号１５３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｕ）配列番号１５７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｖ）配列番号１６３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに、

ｗ）配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくと

も約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５】

配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６】

配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７】

ａ）配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。

【請求項８】

ａ）前記重鎖可変領域が、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｂ）前記重鎖可変領域が、配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｃ）前記重鎖可変領域が、配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｄ）前記重鎖可変領域が、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｅ）前記重鎖可変領域が、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｆ）前記重鎖可変領域が、配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｇ）前記重鎖可変領域が、配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｈ）前記重鎖可変領域が、配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｉ）前記重鎖可変領域が、配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｊ）前記重鎖可変領域が、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｋ）前記重鎖可変領域が、配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含むか、
ｌ）前記重鎖可変領域が、配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むか、
ｍ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｎ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｏ）配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｐ）配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｑ）配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｒ）配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｓ）配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｔ）配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｕ）配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｖ）配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、又は
ｗ）配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域である、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９】

ａ）前記重鎖可変領域が、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むか、
ｂ）前記重鎖可変領域が、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むか、又は
ｃ）前記重鎖可変領域が、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１０】

ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片であって、前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ３ドメインが、
ａ）配列番号３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｂ）配列番号１３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｃ）配列番号２２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｄ）配列番号３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域Ｃ

ＤＲ３、並びに配列番号３３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｅ）配列番号３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号４１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｆ）配列番号４８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｇ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｈ）配列番号６４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｉ）配列番号７２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号７５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｊ）配列番号８１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｋ）配列番号８９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｌ）配列番号９８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｍ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｎ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｏ）配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｐ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｑ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｒ）配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｓ）配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｔ）配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｕ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｖ）配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、又は
ｗ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１】
前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインが、
ａ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｂ）配列番号１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｃ）配列番号２９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号３２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｄ）配列番号３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｅ）配列番号４７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｆ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｇ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｈ）配列番号７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｉ）配列番号８０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｊ）配列番号８８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｋ）配列番号９７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｌ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｍ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、

ｎ）配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｏ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｐ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｑ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｒ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
ｓ）配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される、請求項１０に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１２】

前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ１ドメインが、
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｈ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｉ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｊ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可

変領域ＣＤＲ１、
ｋ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｌ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｍ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｎ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｏ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに
ｐ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される、請求項１０又は１１に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１３】
前記ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約５個のアミノ酸置換を有する、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１４】
前記ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約３個のアミノ酸置換を有する、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１５】
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ

３を含む重鎖可変領域、
ｉ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｎ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｏ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｐ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｒ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｓ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｔ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１６】
ａ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｄ）配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート、

ｅ）配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｆ）配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｇ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｈ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｉ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｊ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｋ）配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｌ）配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｍ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｎ）配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｏ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｐ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｑ）配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｒ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｓ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｔ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｕ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含

むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１７】
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｉ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１

、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｎ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｏ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｐ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｒ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｓ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｔ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１

、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｕ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｖ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｗ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｘ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１８】

ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１７に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１９】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１５に記載されるアミノ酸配列又はその断片を含むＤＬＬ３に結合する、請求項１～１８のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２０】

前記抗体が、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２１】

完全ヒト又はその抗原結合断片である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２２】
キメラ抗体又はその抗原結合断片である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２３】
ヒト化抗体又はその抗原結合断片である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２４】
前記抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、可変断片（Ｆｖ）、又は単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２５】
前記抗原抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、請求項２４に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項２６】
ＤＬＬ３への結合について、請求項１～２５のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２７】
請求項１～２５のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と同じＤＬＬ３上のエピトープ領域に結合する、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２８】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、組成物。
【請求項２９】
薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
治療剤に連結された、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項３１】
前記治療剤が、薬物、細胞毒素、又は放射性同位体である、請求項３０に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３２】
キレート剤を更に含む、請求項３０又は３１に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３３】
前記キレート剤が、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ　ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項３２に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３４】
前記キレート剤が、ＤＦＯである、請求項３２又は３３に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３５】
前記放射性同位体が、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３６】
前記放射性同位体が、^{177}Ｌｕである、請求項３５に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３７】

前記放射性同位体が、^{89}Ｚｒである、請求項３５に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項３８】
請求項３０～３６のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲートを含む、組成物。
【請求項３９】
薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項３８に記載の組成物。
【請求項４０】
１つ以上の機能部分に連結された、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、多重特異性分子。
【請求項４１】
前記１つ以上の機能部分が、前記抗体又はその抗原結合断片とは異なる結合特異性を有する、請求項４０に記載の多重特異性分子。
【請求項４２】
請求項４０又は４１に記載の多重特異性分子を含む、組成物。
【請求項４３】
薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４４】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片をコードする、核酸。
【請求項４５】
請求項４４に記載の核酸分子を含む、ベクター。
【請求項４６】
請求項４５に記載のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項４７】
全細胞、組織、又は血液試料中でＤＬＬ３を検出するための方法であって、
ａ）細胞、組織、又は血液試料を、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と接触させることであって、前記抗体又はその抗原結合断片が、検出可能な標識を含む、接触させることと、
ｂ）前記細胞又は組織に関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、前記細胞、組織、又は血液試料に結合した標識された前記抗体又はその抗原結合断片の量を決定することであって、結合した抗体又はその抗原結合断片の前記量が、前記細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む、方法。
【請求項４８】
対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善する方法であって、前記対象に、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項３０～３６のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、請求項４０若しくは４１に記載の多重特異性分子、又は請求項２８、２９、３７、３８、４２、及び４３のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。
【請求項４９】
前記疾患又は障害が、腫瘍である、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記腫瘍が、がんである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、請求項４８～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】

前記対象が、ヒトである、請求項４８～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項３０～３６のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、請求項４０若しくは４１に記載の多重特異性分子、又は請求項２８、２９、３７、３８、４２、及び４３のいずれか一項に記載の組成物を含む、キット。
【請求項５５】
前記キットが、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、前記抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を使用するための書面による説明書を更に含む、請求項５４に記載のキット。
【請求項５６】
対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、請求項１～２７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項３０～３６のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、請求項４０若しくは４１に記載の多重特異性分子、又は請求項２８、２９、３７、３８、４２、及び４３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５７】
前記疾患又は障害が、腫瘍である、請求項５６に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【請求項５８】
前記腫瘍が、がんである、請求項５７に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【請求項５９】
前記疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、請求項５６～５８のいずれか一項に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【請求項６０】
前記肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、請求項５９に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【請求項６１】
前記対象が、ヒトである、請求項５６～６０のいずれか一項に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【請求項６２】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項６３】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【請求項６４】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項６５】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに
ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項６６】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【請求項６７】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項６８】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項６９】
ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに
ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、請求項６２～６８のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７０】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ３ドメインが、
ａ）配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｂ）配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｃ）配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに
ｄ）配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される、免疫コンジュゲート。
【請求項７１】
前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインが、
ａ）配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｂ）配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｃ）配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可

変領域ＣＤＲ２、並びに
ｄ）配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される、請求項７０に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７２】
前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ１ドメインが、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される、請求項７０又は７１に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７３】
前記ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約５個のアミノ酸置換を有する、請求項７０～７２のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７４】
前記ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約３個のアミノ酸置換を有する、請求項７０～７２のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７５】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項７６】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるア

ミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項７７】
治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、前記抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【請求項７８】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１５に記載されるアミノ酸配列又はその断片を含むＤＬＬ３に結合する、請求項６２～７７のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項７９】
前記抗体が、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む、請求項６２～７８のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８０】
前記抗体又はその抗原結合断片が、完全ヒト又はその抗原結合断片である、請求項６２～７９のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８１】
前記抗体又はその抗原結合断片が、キメラ抗体又はその抗原結合断片である、請求項６２～７９のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８２】
前記抗体又はその抗原結合断片が、ヒト化抗体又はその抗原結合断片である、請求項６２～７９のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８３】
前記抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、可変断片（Ｆｖ）、又は単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である、請求項６２～８２のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８４】

前記抗原抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、請求項８３に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８５】
前記治療剤が、放射性同位体である、請求項６２～８４のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８６】
キレート剤を更に含む、請求項６２～８４のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８７】
前記キレート剤が、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ　ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項８６に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８８】
前記キレート剤が、ＤＦＯである、請求項８６又は８７に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項８９】
前記放射性同位体が、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される、請求項８５～８８のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項９０】
前記放射性同位体が、^{177}Ｌｕである、請求項８９に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項９１】
前記放射性同位体が、^{89}Ｚｒである、請求項８９に記載の免疫コンジュゲート。
【請求項９２】
請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲートを含む、組成物。
【請求項９３】
薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項９２に記載の組成物。
【請求項９４】
全細胞、組織、又は血液試料中でＤＬＬ３を検出するための方法であって、
ａ）細胞、組織、又は血液試料を、請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲートと接触させることと、
ｂ）前記細胞又は組織に関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、前記細胞、組織又は血液試料に結合された前記免疫コンジュゲートの量を決定することであって、結合された免疫コンジュゲートの前記量が、前記細胞、組織又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む、方法。
【請求項９５】
対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善する方法であって、請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、又は請求項９２若しくは９３に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項９６】
前記疾患又は障害が、腫瘍である、請求項９５に記載の方法。
【請求項９７】
前記腫瘍が、がんである、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
前記疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱が

ん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、請求項９５～９７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
前記肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
前記対象が、ヒトである、請求項９５～９９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０１】
対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、又は請求項９２若しくは９３に記載の組成物を含む、キット。
【請求項１０２】
前記キットが、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、前記抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を使用するための書面による説明書を更に含む、請求項１０１に記載のキット。
【請求項１０３】
対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲート、又は請求項９２若しくは９３に記載の組成物。
【請求項１０４】
前記疾患又は障害が、腫瘍である、請求項１０３に記載の使用のための免疫コンジュゲート又は組成物。
【請求項１０５】
前記腫瘍が、がんである、請求項１０４に記載の使用のための免疫コンジュゲート又は組成物。
【請求項１０６】
前記疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、請求項１０３～１０５のいずれか一項に記載の使用のための免疫コンジュゲート又は組成物。
【請求項１０７】
前記肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、請求項１０６に記載の使用のための免疫コンジュゲート又は組成物。
【請求項１０８】
前記対象が、ヒトである、請求項１０３～１０７のいずれか一項に記載の使用のための免疫コンジュゲート又は組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年９月２日に出願された米国仮特許出願第６３／２４０，２１６号に対する優先権を主張し、その内容は、その全体が参照により組み込まれ、それに対する優先権が主張される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２２年８月３０日に作成された当該配列表は、０７２７３４１３８８．ｘｍｌという名称であり、２１２，４２２バイトのサイズである。

【０００３】
１．技術分野
本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３に結合する抗体、及びそのような抗体を使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
２．背景技術
ＤＬＬ３は、高悪性度の肺の神経内分泌腫瘍（ＬＵ－ＮＥＴ）において選択的に発現される。Ｌｕ－ＮＥＴは、４つの組織学的バリアント、すなわち、典型的なカルチノイド（ＴＣ）、非定型カルチノイド（ＡＣ）、大細胞神経内分泌がん（ＬＣＮＥＣ）及び小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）に分類される異種の腫瘍ファミリーを包含する。ＤＬＬ３の発現の増加は、ＳＣＬＣ及びＬＣＮＥＣ患者由来の異種移植片腫瘍において観察され、原発腫瘍においても確認された。Ｓａｕｎｄｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（３０２）：３０２ｒａ１３６（２０１５）を参照されたい。ＳＣＬＣ及び肺ＬＣＮＥＣの両方は、高悪性度及び予後不良の腫瘍であり、喫煙者においてより高い発生率を有する。肺ＬＣＮＥＣは、ＳＣＬＣと同様に、生物学的に攻撃的な挙動を示す。ステージ毎に、肺ＬＣＮＥＣ及びＳＣＬＣの生存曲線が重なり、更に、生存率は他のＮＳＣＬＣよりも低い。予後は、切除可能な可能性のあるステージＩの肺がんを有する患者であっても不良であり、５年生存率は２７％から６７％の範囲である。Ｉｙｏｄａ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．１３８：４４６－４５３（２００９）を参照されたい。
様々な疾患又は障害におけるＤＬＬ３の重要な役割を考えると、ＤＬＬ３を認識する抗体、及びそのような薬剤を使用する方法が望ましい。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Ｓａｕｎｄｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（３０２）：３０２ｒａ１３６（２０１５）
【非特許文献２】Ｉｙｏｄａ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．１３８：４４６－４５３（２００９）
【発明の概要】
【０００６】
３．発明の概要
本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び抗体又はその抗原結合断片を使用する方法を提供する。
【０００７】
ある特定の実施形態では、ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。
【０００８】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号

１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０００９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、（ａ）配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び（ｂ）配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００１０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、

（ａ）配列番号７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｃ）配列番号２４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２５に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号３４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３５に記載されるアミノ酸配列と少

なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｅ）配列番号４２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｆ）配列番号５２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号５３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｇ）配列番号６０に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６１に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｈ）配列番号６６に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｉ）配列番号７６に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｊ）配列番号８３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｋ）配列番号９２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号９３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少

なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｌ）配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｍ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｎ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｏ）配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｐ）配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｑ）配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｒ）配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少

なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｓ）配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｔ）配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｕ）配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｖ）配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに
（ｗ）配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される。

【００１１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００１２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列

番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【００１３】
ある特定の実施形態では、ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【００１４】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、
（ａ）配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｄ）配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｅ）配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｆ）配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｇ）配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｈ）配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｉ）配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｊ）配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｋ）配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｌ）配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｍ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｎ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｏ）配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｐ）配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｑ）配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

（ｒ）配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｓ）配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｔ）配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｕ）配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｖ）配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに
（ｗ）配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される。

【００１５】

ある特定の実施形態では、
（ａ）重鎖可変領域は、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むか、
（ｂ）重鎖可変領域は、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むか、又は
（ｃ）重鎖可変領域は、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含む。

【００１６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ３ドメインは、
（ａ）配列番号３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｂ）配列番号１３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｃ）配列番号２２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号３３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｅ）配列番号３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号４１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｆ）配列番号４８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｇ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｈ）配列番号６４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｉ）配列番号７２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域

ＣＤＲ３、並びに配列番号７５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｊ）配列番号８１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｋ）配列番号８９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｌ）配列番号９８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｍ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｎ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｏ）配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｐ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｑ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｒ）配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｓ）配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｔ）配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｕ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｖ）配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに
（ｗ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される。

【００１７】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインは、
（ａ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、

（ｂ）配列番号１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号２９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号３２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｄ）配列番号３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｅ）配列番号４７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｆ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｇ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｈ）配列番号７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｉ）配列番号８０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｊ）配列番号８８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｋ）配列番号９７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｌ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｍ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｎ）配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｏ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｐ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｑ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｒ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽

鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
（ｓ）配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される。
【００１８】
ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片の抗ＤＬＬ３重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ１ドメインは、
（ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｈ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｉ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｊ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｋ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｌ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｍ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｎ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｏ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域

ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに

（ｐ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される。

【００１９】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲ配列のうちの１つ以上は、最大約５個のアミノ酸置換を有する。ある特定の実施形態では、ＣＤＲ配列のうちの１つ以上は、最大約３個のアミノ酸置換を有する。

【００２０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

（ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｉ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、

（ｎ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｏ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｐ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｒ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｓ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
（ｔ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む。

【００２１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｄ）配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｅ）配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｆ）配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｇ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｈ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｉ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｊ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｋ）配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｌ）配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｍ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｎ）配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｏ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｐ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｑ）配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｒ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｓ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｔ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｕ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｉ）配列番号７０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含

むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｎ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｏ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｐ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｒ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｓ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｔ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｕ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｖ）配列番号１１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｗ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含

むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２３】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、

（ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

（ｂ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は

（ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２４】

ある特定の実施形態では、抗体の配列は、軽－重可変鎖配向（V_L-V_H）にある。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む。

【００２５】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、完全ヒト又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、キメラ抗体又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト化抗体又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗体の抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、可変断片（Ｆｖ）、又は単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である。

【００２６】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片の抗原結合断片は、ｓｃＦｖである。

【００２７】

更に、本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３への結合について、上述の抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれかと交差競合する、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【００２８】

本明細書に開示される主題は、上述の抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれかと同じＤＬＬ３上のエピトープ領域に結合する、抗体又はその抗原結合断片を更に提供する。

【００２９】

本明細書に開示される主題はまた、治療剤に連結された、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片を含む、免疫コンジュゲートを提供する。ある特定の実施形態では、治療剤は、薬物、細胞毒素、又は放射性同位体である。ある特定の実施形態では、免疫コンジュゲートは、キレート剤を更に含む。ある特定の実施形態では、キレート剤は、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ　ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、Ｈ

ＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、キレート剤は、ＤＦＯである。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{177}Ｌｕである。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{89}Ｚｒである。

【００３０】

更に、本明細書に開示される主題は、１つ以上の機能的部分に連結した、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片を含む多重特異性分子を提供する。ある特定の実施形態では、１つ以上の機能部分は、抗体又はその抗原結合断片とは異なる結合特異性を有する。

【００３１】

追加的に、本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片、本明細書に開示される免疫コンジュゲート、又は本明細書に開示される多重特異性分子を含む、組成物を提供する。ある特定の実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である。

【００３２】

加えて、本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片をコードする核酸、かかる核酸分子を含むベクター、及びかかるベクターを含む宿主細胞を提供する。

【００３３】

本明細書に開示される主題は、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３を検出するための方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、細胞、組織、又は血液試料を、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片と接触させることであって、抗体又はその抗原結合断片が検出可能な標識を含む、接触させることと、細胞、組織、又は血液試料と関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、細胞、組織、血液試料に結合した標識された抗体又はその抗原結合断片の量を決定することであって、結合した抗体又はその抗原結合断片の量が、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む。

【００３４】

更に、本明細書に開示される主題は、対象における疾患又は障害を治療又は改善する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、抗体又はその抗原結合断片、その免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＤＬＬ３を発現する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＤＬＬ３の過剰発現に関連する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、がんである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、肺の神経内分泌腫瘍は、肺神経内分泌がん（定型カルチノイド腫瘍、及び非定型カルチノイド腫瘍を含む）、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される。

【００３５】

更に、本明細書に開示される主題は、対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、本明細書に開示される抗体若しくはその抗原結合断片、その免疫コンジュゲート、その多重特異性分子、又は組成物を含む、キットを提供する。ある特定の実施形態では、キットは、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、本明細書に開示される抗体若しくはその抗原結合断片、その免疫コンジュゲート、その多重特異

性分子、又はその組成物を使用するための書面による説明書を更に含む。

【００３６】

更に、本明細書に開示される主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、本明細書に開示される抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を提供する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、がんである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、肺の神経内分泌腫瘍は、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【００３７】

本明細書に開示される主題は、治療剤に連結された、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む、免疫コンジュゲートを提供する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００３８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【００３９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列と

少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに

ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

【００４０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００４１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【００４２】

特定の実施形態では、

ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに

ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域。

【００４３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ３ドメインは、

ａ）配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｂ）配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽

鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｃ）配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに
ｄ）配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される、免疫コンジュゲート。
【００４４】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインは、
ａ）配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｂ）配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｃ）配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
ｄ）配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される。
【００４５】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ１ドメインは、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される。
【００４６】
ある特定の実施形態では、ＣＤＲ配列のうちの１つ以上は、最大約５個のアミノ酸置換を有する。ある特定の実施形態では、ＣＤＲ配列のうちの１つ以上は、最大約３個のアミノ酸置換を有する。
【００４７】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、又は

ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【００４８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

ａ）配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は

ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【００４９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、

ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は

ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【００５０】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１５に記載されるアミノ酸配列又はその断片を含むＤＬＬ３に結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、完全ヒト又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、キメラ抗体又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト化抗体又はその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、可変断片（Ｆｖ）、又は単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である。ある特定の実施形態では、抗原の抗原結合断片は、ｓｃＦｖである。ある特定の実施形態では、治療剤は、放射性同位体である。

【００５１】

ある特定の実施形態では、免疫コンジュゲートは、キレート剤を更に含む。ある特定の実施形態では、キレート剤は、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、キレート剤は、ＤＦＯである。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{177}Ｌｕである。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{89}Ｚｒである。

【００５２】

本明細書に開示される主題はまた、本明細書に開示される免疫コンジュゲートを含む、組成物も提供する。ある特定の実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である。

【００５３】

本明細書に開示される主題は、全細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３を検出するための方法であって、ａ）細胞、組織、又は血液試料を、本明細書に開示される免疫コンジュゲートと接触させることと、ｂ）当該細胞又は組織に関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、細胞、組織、又は血液試料に結合した免疫コンジュゲートの量を決定することであって、結合した免疫コンジュゲートの量が、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む、方法を更に提供する。

【００５４】

本明細書に開示される主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善する方法であって、本明細書に開示される免疫コンジュゲート又は組成物を対象に投与することを含む、方法を更に提供する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、がんである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、肺の神経内分泌腫瘍は、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【００５５】

本明細書に開示される主題は、対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、本明細書に開示される免疫コンジュゲート又は組成物を含む、キットを更に提供する。ある特定の実施形態では、キットは、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を使用するための書面による説明書を更に含む。

【００５６】

最後に、本明細書に開示される主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、本明細書に開示される免疫コンジュゲート又は組成物を更に提供する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、がんである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低

悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、肺の神経内分泌腫瘍は、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【００５７】

４．図面の簡単な説明

以下の詳細な説明は、例として与えられるが、本発明を記載される特定の実施形態に限定することを意図するものではなく、添付の図面と併せて理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【００５８】

【図１Ａ】ＳＣＬＣにおけるＤＬＬ３の役割を示す。ＤＬＬ３を含む分子機構の概略図を示す。

【図１Ｂ】ＳＣＬＣにおけるＤＬＬ３の役割を示す。ＳＣＬＣ細胞の細胞膜上でのＤＬＬ３の発現レベルを示す。

【図２Ａ】ＤＬＬ３がＳＣＬＣにおいて細胞膜上に選択的に発現されることを示す。異なる組織におけるＤＬＬ３の発現を示す。

【図２Ｂ】ＤＬＬ３がＳＣＬＣにおいて細胞膜上に選択的に発現されることを示す。膜性Ｈスコアを示す。ＬＣＮＥＣ＝大細胞神経内分泌がん、肺がん。

【図３】本明細書に開示される免疫コンジュゲートの概略図を示す。

【図４】Ｆａｂ－Ｚａｐ内在化アッセイの結果を示す。ＲＬＵ＝相対光単位。

【図５】本明細書に開示される免疫コンジュゲートの概略図を示す。

【図６Ａ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の効果を示す。Ｅ２３クローンのバイオコンジュゲーションの概略図を示す。

【図６Ｂ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の効果を示す。インビボ実験設定の概略図を示す。

【図６Ｃ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の効果を示す。Ｈ８２　ＳＣＬＣモデルにおける注射の１２０時間後のＥ２３ｂｉｖのＺｒ－８９免疫ＰＥＴイメージングからの代表的な画像の最大値投影法を示す（３００μＣｉ、３０μｇ、尾静脈を介する、コホート当たりｎ＝３～４）。

【図６Ｄ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の効果を示す。ＰＥＴ／ＣＴを使用した、マウスにおける^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の生体内分布を示す。

【図７】本明細書に開示される主題を分析するために実施された線量測定研究の概略図を示す。

【図８】ＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ６６０雄のヌードマウスにおける^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の生体内分布を示す。

【図９Ａ】線量測定研究のＥ２３分析を示す。^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－ＢｉｖＥ２３の生体内分布実験からのヒト吸収線量（ＡＤ）の外挿を示す。

【図９Ｂ】線量測定研究のＥ２３分析を示す。^{Lu}１７７－ＤＴＰＡ－ＢｉｖＥ２３　Ｈ６６０腫瘍モデルマウス線量測定を示す。

【図１０】雌のヌードマウスにおけるＨ８２についての完全経過生体内分布研究を示す。

【図１１Ａ】Ｃ８クローンについての細胞結合アッセイの放射性標識後の品質管理を示す。Ｃ８　ＩｇＧ１クローンの結果を示す。

【図１１Ｂ】Ｃ８クローンについての細胞結合アッセイの放射性標識後の品質管理を示す。Ｃ８　ＩｇＧ４クローンの結果を示す。

【図１２Ａ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の効果を示す。Ｃ８クローンのバイオコンジュゲーション及びインビボ実験設定の概略図を示す。

【図１２Ｂ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の効果を示す。Ｈ８２　ＳＣＬＣモデルにおける注射の１２０時間後のＣ８　ＩｇＧ１のＺｒ－８９免疫ＰＥＴイメージングからの代表的な画像の最大値投影法を示す（１２０μＣｉ、３０μｇ、尾静脈を介する、コホート当たりｎ＝３～４）。

【図１２Ｃ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の効果を示す。Ｈ８２　ＳＣＬＣモデルにおける注射の１２０時間後のＣ８　ＩｇＧ４のＺｒ－８９免疫ＰＥＴイメージングからの代表的な画像の最大値投影法を示す（１２０μＣｉ、３０μｇ、尾静脈を介する、コホート当たりｎ＝３～４）。
【図１２Ｄ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の効果を示す。注射の１２０時間後のＣ８　ＩｇＧ１の生体内分布研究結果を示す。
【図１２Ｅ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の効果を示す。注射の１２０時間後のＣ８　ＩｇＧ４の生体内分布研究結果を示す。
【図１３】Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４を分析するために実施された線量測定研究の概略図を示す。
【図１４Ａ】Ｃ８クローンについての品質管理データを示す。Ｃ８　ＩｇＧ１クローンの放射化学的収率を示す。
【図１４Ｂ】Ｃ８クローンについての品質管理データを示す。Ｃ８　ＩｇＧ４クローンの放射化学的収率を示す。
【図１５Ａ】及びＢは、ＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ８２雌のヌードマウスにおけるＣ８クローンの生体内分布を示す。^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１の生体内分布を示す。
【図１５Ｂ】ＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ８２雌のヌードマウスにおけるＣ８クローンの生体内分布を示す。^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の生体内分布を示す。
【図１６Ａ】ＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ８２雌のヌードマウスにおけるＣ８クローンの遮断研究を示す。^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１の遮断を示す。
【図１６Ｂ】ＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ８２雌のヌードマウスにおけるＣ８クローンの遮断研究を示す。^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の遮断を示す。
【図１７】７２時間でのＰＥＴ／ＣＴを使用した、Ｈ８２雌のヌードマウスにおける対照ＳＣ１６の生体内分布を示す。
【図１８Ａ】^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ４の生体内分布実験からのヒト吸収線量（ＡＤ）の外挿を示す。
【図１８Ｂ】線量測定研究のＣ８分析を示す。Ｈ８２腫瘍モデルマウス線量測定における^{Lu}１７７－ＤＴＰＡ－Ｃ８　ＩｇＧ１及び^{Lu}１７７－ＤＴＰＡ－Ｃ８　ＩｇＧ４を示す。
【発明を実施するための形態】
【００５９】
５．発明を実施するための形態
　本明細書に開示される主題は、抗ＤＬＬ３抗体を提供する。本開示の非限定的な実施形態は、本明細書及び実施例によって説明されている。
【００６０】
　制限のためではなく、開示を明確にする目的で、この詳細な説明は、以下のサブセクションに分けられる。
　５．１．定義、
　５．２．ＤＬＬ３、
　５．３．抗ＤＬＬ３抗体、
　５．４．抗体又は抗原結合断片をコードする核酸、
　５．５．医薬組成物及び治療方法、
　５．６．診断及び予後方法、
　５．７．キット、並びに
　５．８．例示的な実施形態。
【００６１】
５．１　定義
　以下の説明では、用語の使用に関してある特定の規則に従う。一般に、本明細書で使用される用語は、それらが当業者に既知であるように、それらの用語の意味と一貫して解釈されることが意図される。
【００６２】

当該技術分野で知られている「抗体」及び「抗体」という用語は、免疫系の抗原結合タンパク質を指す。本明細書で言及される「抗体」という用語は、抗原結合領域を有する全長抗体、及び「抗原結合断片」若しくは「抗原結合領域」が保持されているその任意の断片、又はその単鎖、例えば、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含む。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互に接続された少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書でV_Hと略される）及び重鎖定常領域（ＣＨ）からなる。重鎖定常領域は、ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３の３つのドメインで構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではV_Lと略される）及び軽鎖定常C_L領域で構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメインC_Lで構成される。V_H領域及びV_L領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる、より保存された領域が点在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる、超可変性の領域へと更に細分することができる。各V_H及びV_Lは、アミノ末端からカルボキシ末端まで以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４で配置された、３つのＣＤＲ及び４つのＦＲで構成される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）、及び古典的な補体系の第１の構成成分（Ｃ１　ｑ）を含む、宿主組織又は因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

【００６３】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、フレームワーク領域とＣＤＲ領域の両方がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を含むことが意図される。更に、抗体が定常領域を含む場合、定常領域はまた、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する。本明細書に開示される主題のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異誘発によって、又はインビボでの体細胞変異によって導入される変異）を含み得る。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、例えば、天然に存在する変異を含むか、又はモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる可能なバリアント抗体（かかるバリアントは、一般に少量で存在する）を除いて、同一であり、かつ／又は同じエピトープを結合する。更に、典型的には異なる決定基（エピトープ）に対して指向性である異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向性である。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものとして解釈されるべきではない。例えば、本明細書に開示される主題に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全て又は一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない、様々な技術によって作製されてもよく、かかる方法及びモノクローナル抗体を作製するための他の例示的な方法が本明細書に記載される。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「組換えヒト抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作製、又は単離された全てのヒト抗体、例えば、（ａ）ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニック又はトランス染色体である動物（例えば、マウス）又はそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体（以下に更に記載される）、（ｂ）形質転換されてヒト抗体を発現する宿主細胞から、例えば、トランスフェクトーマから単離された抗体、（ｃ）組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体、及び（ｄ）ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングを伴う任意の他の手段によって調製、発現、作製、又は単離された抗体を含む。そのような組換えヒト抗体は、フレームワーク領域及びＣＤＲ領域がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に

由来する可変領域を有する。しかしながら、ある特定の実施形態では、かかる組換えヒト抗体は、インビトロ変異誘発（又は、ヒトＩｇ配列に対してトランスジェニックな動物が使用される場合、インビボ体細胞変異誘発）に供され得、それ故に、組換え抗体のＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列Ｖ$_H$配列及びＶ$_L$配列に由来し、かつそれに関連している一方で、インビボでヒト抗体生殖系列レパートリー中に天然に存在しない場合がある配列である。

【００６６】

「ヒト化抗体」という用語は、マウスなど別の哺乳動物種の生殖系列に由来するＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を指すことが意図される。追加のフレームワーク領域の修飾は、ヒトフレームワーク配列内で行われ得る。

【００６７】

「キメラ抗体」という用語は、可変領域配列が１つの種に由来し、定常領域配列が別の種に由来する抗体、例えば、可変領域配列がマウス抗体に由来し、定常領域配列がヒト抗体に由来する抗体を指すことが意図される。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「ＤＬＬ３に特異的に結合する」抗体は、約１×１０$^{-8}$Ｍ以下、約５×１０$^{-9}$Ｍ以下、約１×１０$^{-9}$Ｍ以下、約５×１０$^{-10}$Ｍ以下、約１×１０$^{-10}$Ｍ以下、約５×１０$^{-11}$Ｍ以下、約１×１０$^{-11}$Ｍ以下、約５×１０$^{-12}$Ｍ以下、又は約１×１０$^{-12}$Ｍ以下の解離定数（Ｋ$_D$）で、ＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する抗体を指すことが意図される。

【００６９】

抗原、例えば、ＤＬＬ３に結合するための参照抗体との「結合について競合する抗体」又は「結合について交差競合する抗体」は、競合アッセイで参照抗体の抗原（例えば、ＤＬＬ３）への結合を５０％以上遮断し、逆に、参照抗体は、競合アッセイで抗原（例えば、ＤＬＬ３）への抗体の結合を５０％以上遮断する抗体を指す。例示的な競合アッセイは、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）に記載されている。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、ＩｇＭ又はＩｇＧ１）を指す。

【００７１】

「抗原を認識する抗体」及び「抗原に特異的な抗体」という語句は、本明細書で「抗原に特異的に結合する抗体（例えば、ＤＬＬ３ポリペプチド）」という用語と同義に使用され得る。

【００７２】

本明細書で使用される場合、抗体の「抗原結合断片」、又は「抗原結合領域」という用語は、抗原に結合し、抗体に抗原特異性を付与する抗体の領域又は断片を指し、抗原結合タンパク質の断片、例えば、抗体は、抗原（例えば、ＤＬＬ３ポリペプチド）に特異的に結合する能力を保持する抗体の１つ以上の断片を含む。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片によって発揮され得ることが示されている。抗体の「抗体断片」という用語に包含される抗原結合断片の例としては、Ｖ$_L$ドメイン、Ｖ$_H$ドメイン、Ｃ$_L$ドメイン及びＣＨ１ドメインからなる一価断片であるＦａｂ断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結される２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ）$_2$断片、Ｖ$_H$ドメイン及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、抗体の単一アームのＶ$_L$ドメイン及びＶ$_H$ドメインからなるＦｖ断片、Ｖ$_H$ドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ １９８９；３４１：５４４－５４６）、並びに単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）が挙げられる。

【００７３】

更に、Ｆｖ断片の２つのドメインＶ$_L$及びＶ$_H$が、別々の遺伝子によってコードされて

いるが、これらを、V_L領域及びV_H領域が対形成して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖として作製されることを可能にする合成リンカーによって、組換え方法を使用して接続することができる。これらは、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られており、例えば、Ｂｉｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９８８）；２４２：４２３－４２６；及びＨｕｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ（１９９８）；８５：５８７９－５８８３を参照されたい。これらの抗体断片は、当業者に既知の従来の技術を使用して得られ、断片は、無傷の抗体と同じ方法で、有用性についてスクリーニングされる。

【００７４】

「抗体」又は「抗原結合タンパク質」は、その天然環境の構成成分から特定され、分離され、かつ／又は回収されたものである。「合成抗体」又は「組換え抗体」は、一般に、組換え技術を使用して、又は当業者に既知のペプチド合成技術を使用して生成される。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「単鎖可変断片」又は「ｓｃＦｖ」という用語は、V_H::V_Lヘテロ二量体を形成するように共有結合される免疫グロブリン（例えば、マウス又はヒト）の重鎖（V_H）及び軽鎖（V_L）の可変領域の融合タンパク質である。重鎖（V_H）及び軽鎖（V_L）は、直接的に接続されるか、又はペプチドをコードするリンカー（例えば、１０、１５、２０、２５個のアミノ酸）によって接続されるかのいずれかであり、V_HのＮ末端をV_LのＣ末端に接続するか、又はV_HのＣ末端をV_LのＮ末端に接続する。リンカーは通常、可撓性のためにグリシンが豊富であり、溶解性のためにセリン又はトレオニンが豊富である。リンカーは、細胞外抗原結合ドメインの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を連結し得る。

【００７６】

リンカーの非限定的な例は、Ｓｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎａｌ　Ｃｈｅｍ（２００８）；８０（６）：１９１０－１９１７及びＷＯ２０１４／０８７０１０に記載されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、リンカーは、Ｇ４Ｓリンカーである。ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１７６に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ　［配列番号１７６］

【００７７】

ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１７７に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ　［配列番号１７７］

【００７８】

ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ　［配列番号１７８］

【００７９】

ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ　［配列番号１７９］

【００８０】

ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１８０に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳ　［配列番号１８０］

【００８１】

ある特定の実施形態では、リンカーは、以下に提供される配列番号１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる、

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ　［配列番号１８１］

【００８２】

定常領域の除去及びリンカーの導入にもかかわらず、ｓｃＦｖタンパク質は、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。単鎖Ｆｖポリペプチド抗体は、Ｈｕｓｔｏｎ，ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１９８８；８５：５８７９－５８８３）によって記載されるように、V_H及びV_Lをコードする配列を含む核酸から発現することができる。また、米国特許第５，０９１，５１３号、同第５，１３２，４０５号、及び同第４，９５６，７７８号、並びに米国特許公開第２００５／０１９６７５４号及び同第２００５／０１９６７５４号を参照されたい。阻害活性を有する拮抗性ｓｃＦｖが記載されている（例えば、を参照されたい）。刺激活性を有する作動性ｓｃＦｖが記載されている（例えば、Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｒｂｉｄｏｍａ（Ｌａｒｃｈｍｔ） ２００８；２７（６）：４５５－５１；Ｐｅｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃａｃｈｅｘｉａ Ｓａｒｃｏｐｅｎｉａ Ｍｕｓｃｌｅ ２０１２ Ａｕｇｕｓｔ １２；Ｓｈｉｅｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｕｎｏｌ ２００９；１８３（４）：２２７７－８５；Ｇｉｏｍａｒｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ２００７；９７（６）：９５５－６３；Ｆｉｆｅ ｅｔａ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｓｔ ２００６；１１６（８）：２２５２－６１；Ｂｒｏｃｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １９９７；３（３）：１７３－８４；Ｍｏｏｓｍａｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９５；２（１０：３１－４０を参照されたい）。刺激活性を有する作動性ｓｃＦｖが記載されている（例えば、Ｐｅｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｉ Ｃｈｅｒｎ ２００３；２５２７８（３８）：３６７４０－７；Ｘｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈ １９９７；１５（８）：７６８－７１；Ｌｅｄｂｅｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９７；１７（５－６）：４２７－５５；Ｈｏ ｅｔ ａｌ．，ＢｉｏＣｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２００３；１６３８（３）：２５７－６６を参照されたい）。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「Ｆ（ａｂ）」は、抗原に結合するが、一価であり、Ｆｃ部分を有しない抗体構造の断片を指し、例えば、酵素パパインによって消化される抗体は、２つのＦ（ａｂ）断片及びＦｃ断片（重（Ｈ）鎖定常領域、抗原に結合しないＦｃ領域）を生成する。

【００８４】

本明細書で使用される場合、「$F(ab')_2$」は、全ＩｇＧ抗体のペプシン消化によって生成される抗体断片を指し、この断片は、２つの抗原結合（ａｂ’）（二価）領域を有し、各（ａｂ’）領域は、抗原を結合するためにＳ－Ｓ結合によって連結されるＨ鎖の一部及び軽（Ｌ）鎖の２つの別個のアミノ酸鎖を含み、残りのＨ鎖部分が、一緒に連結される。「$F(ab')_2$」断片は、２つの個々のＦａｂ’断片に分けることができる。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、適切な制御要素と関連する場合に複製することができ、かつ遺伝子配列を細胞に移入することができる、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ウイルス、ビリオンなどの任意の遺伝子要素を指す。したがって、この用語は、クローニング及び発現ビヒクル、並びにウイルスベクター及びプラスミドベクターを含む。

【００８６】

「ＣＤＲ」は、免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の超可変領域である抗体の相補性決定領域アミノ酸配列として定義される。例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，４ｔｈ Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（１９８７）、又はＩＭＧＴ番号付けシステム（Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ（１９９９）；７：１３２－１３６、Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００３）；２７：５５－７７）を参照されたい。本明細書で使用される「超可変領域」又は「ＨＶＲ」という用語は、配列が超可変であり（「相補

性決定領域」又は「ＣＤＲ」）、かつ／又は構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ／又は抗原接触残基（「抗原接触」）を含有する、抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般に、抗体は、可変領域中に３つの重鎖及び３つの軽鎖のＣＤＲ又はＣＤＲ領域を含む。ＣＤＲは、抗原又はエピトープ領域に対する抗体の結合のために接触残基の大部分を提供する。ある特定の実施形態では、ＣＤＲは、ＩＭＧＴシステムに従って特定される。ある特定の実施形態では、ＣＤＲは、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／ＩＭＧＴ＿ｖｑｕｅｓｔ／ｉｎｐｕｔでアクセス可能なＩＭＧＴ番号付けシステムを使用して識別される。

【００８７】

「単離された」という用語は、元の供給源又は周囲からの分離の程度を示す。

【００８８】

「単離された抗体」は、その天然環境の構成成分から分離されたものである。ある特定の実施形態では、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）又はクロマトグラフィー（例えば、イオン交換若しくは逆相ＨＰＬＣ）によって決定される、９５％又は９９％を超える純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の概説については、例えば、Ｆｌａｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ（２００７）；Ｂ ８４８：７９－８７を参照されたい。

【００８９】

「単離された核酸」は、その天然環境の構成成分から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、通常、核酸分子を含有する細胞内に含有された核酸分子を含むが、核酸分子は、染色体外に、又はその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【００９０】

「抗体をコードする単離された核酸」（特異的抗体、例えば、抗ＫＬＢ抗体への言及を含む）は、単一のベクター別個のベクター内のそのような核酸分子を含む、抗体重鎖及び軽鎖（又はその断片）をコードする１つ以上の核酸分子を指し、そのような核酸分子は、宿主細胞内の１つ以上の位置に存在する。

【００９１】

「ベクター」という用語は、本明細書で使用される場合、それが連結されている別の核酸を伝搬することができる核酸分子を指すことを意図している。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、及びそれが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが作動可能に連結される遺伝子の発現を指示することができる。かかるベクターは、本明細書において「発現ベクター」と称される。

【００９２】

「免疫コンジュゲート」は、細胞傷害性剤を含むが、これに限定されない、１つ以上の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、いくつかの他の化合物に由来し、その一般的な構造を維持する化合物を指す。例えば、いかなる限定もされないが、トリクロロメタン（クロロホルム）は、メタンの誘導体である。

【００９４】

「有効量」（又は「治療有効量」）は、治療時に有益又は所望の臨床結果をもたらすのに十分な量である。有効量は、１回以上の用量で対象に投与され得る。治療の観点から、有効量は、疾患を緩和するか、改善するか、安定化するか、逆行させるか、又はその進行を遅らせる、あるいは疾患の病理学的結果をその他の方法で減少させるのに十分な量である。有効量は、一般に、症例毎に医師によって決定され、当業者の技能の範囲内である。いくつかの因子は、典型的には、有効量を達成するために適切な投薬量を決定する際に考慮される。これらの因子としては、対象の年齢、性別、及び体重、治療される状態、状態の重症度、並びに投与される細胞の形態及び有効濃度が挙げられる。

【００９５】

本明細書における「個体」又は「対象」は、脊椎動物、例えば、ヒト又は非ヒト動物、

例えば、哺乳動物である。哺乳動物には、ヒト、霊長類、家畜、スポーツ動物、げっ歯類、及びペットが含まれるが、これらに限定されない。非ヒト動物対象の非限定的な例としては、マウス、ラット、ハムスターなどのげっ歯類、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、並びに類人猿及びサルなどの非ヒト霊長類が挙げられる。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」又は「治療すること」などの文法上のバリエーション）は、治療される個体の自然経過を改変しようとする試みにおける臨床介入を指し、予防のために、又は臨床病理学の経過中のいずれかで実行することができる。治療の望ましい効果としては、疾患の発生又は再発を予防すること、症状の緩和（ａｌｌｅｖｉａｔｉｏｎ）、疾患の任意の直接的又は間接的な病理学的結果の軽減、転移を予防すること、疾患進行の速度を低減すること、疾患状態の改善（ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｏｎ）又は緩和（ｐａｌｌｉａｔｉｏｎ）、及び寛解又は改善された（ｉｍｐｒｏｖｅｄ）予後が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題の抗体は、疾患の発症を遅延させるために、又は疾患、例えば、腫瘍、例えば、ＤＬＬ３に関連する腫瘍の進行を遅らせるために使用される。

【００９７】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、米国特許法においてそれらに起因する広範な意味を有することが意図され、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などを意味し得る。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差範囲内であることを意味し、それは、部分的には、その値がどのように測定又は決定されるか、すなわち、測定システムの限界に依存する。例えば、「約」は、当該技術分野における慣例に従って、３以内又は３を超える標準偏差を意味し得る。代替的に、「約」は、所与の値の２０％まで、好ましくは１０％まで、より好ましくは５％まで、及び更により好ましくは１％までの範囲を意味し得る。代替的に、特に生体系又はプロセスに関して、この用語は、値の１桁以内、好ましくは５倍以内、及びより好ましくは２倍以内であることを意味し得る。

【００９９】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、又は整数範囲は、別段の指示がない限り、列挙した範囲内の任意の整数の値、及び適切な場合、その分数（整数の１０分の１及び１００分の１など）を含むと理解されるべきである。

【０１００】

本明細書に開示される主題の他の態様は、以下の開示に記載され、本明細書に開示される主題の範囲内である。

【０１０１】

５．２　ＤＬＬ３

ＤＬＬ３は、高悪性度の肺の神経内分泌腫瘍（ＬＵ－ＮＥＴ）において選択的に発現される。Ｌｕ－ＮＥＴは、４つの組織学的バリアント、すなわち、典型的なカルチノイド（ＴＣ）、非定型カルチノイド（ＡＣ）、大細胞神経内分泌がん（ＬＣＮＥＣ）及び小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）に分類される異種の腫瘍ファミリーを包含する。ＤＬＬ３の発現の増加は、ＳＣＬＣ及びＬＣＮＥＣ患者由来の異種移植片腫瘍において観察され、原発腫瘍においても確認された。Ｓａｕｎｄｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ　Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（３０２）：３０２ｒａ１３６（２０１５）を参照されたい。ＳＣＬＣ及び肺ＬＣＮＥＣの両方は、高悪性度及び予後不良の腫瘍であり、喫煙者においてより高い発生率を有する。肺ＬＣＮＥＣは、ＳＣＬＣと同様に、生物学的に攻撃的な挙動を示す。ステージ毎に、肺ＬＣＮＥＣ及びＳＣＬＣの生存曲線が重なり、更に、生存率は他のＮＳＣＬＣよりも低い。予後は、切除可能な可能性のあるステージＩの肺がんを有する患者であっても不良であり、５年生存率は２７％から６７％の範囲である。Ｉｙｏｄ

ａ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｓｕｒｇ．１３８：４４６－４５３（２００９）を参照されたい。

【０１０２】

Ｄｅｌｔａは、隣接細胞におけるシグナル伝達を活性化するＮｏｔｃｈのショウジョウバエ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）リガンドのうちの１つである。ヒトは、４つの既知のＮｏｔｃｈ受容体（ＮＯＴＣＨ１～ＮＯＴＣＨ４）、及びＤｅｌｔａ様リガンドと称されるＤｅｌｔａの３つの相同体：ＤＬＬ１、ＤＬＬ３、及びＤＬＬ４を有する。ＤＬＬ１及びＤＬＬ４とは異なり、ＤＬＬ３は、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達を活性化するよりもむしろ阻害することが報告されている。

【０１０３】

ＤＬＬ３（Ｄｅｌｔａ様３又はＳＣＤＯ１としても知られる）は、Ｎｏｔｃｈ ＤＳＬリガンドのＤｅｌｔａ様ファミリーのメンバーである。異常なＤＬＬ３発現（遺伝子型及び／又は表現型）は、がん幹細胞及び腫瘍開始細胞などの様々な腫瘍発生細胞亜集団と関連している。

【０１０４】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ヒトＤＬＬ３に結合する。ある特定の実施形態では、ヒトＤＬＬ３は、ＵｎｉＰｒｏｔ参照番号：Ｑ９ＮＹＪ７－１（配列番号１８２）若しくはその断片を有するアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。配列番号１８２を以下に提供する。特定の実施形態では、ＤＬＬ３は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインを含む。特定の実施形態では、細胞外ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸２７～４９２を含むか又はそれらからなる。特定の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸４９３～５１３を含むか又はそれらからなる。特定の実施形態では、細胞質ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸５１４～６１８を含むか、又はそれらからなる。

【０１０５】

特定の実施形態では、ＤＬＬ３の細胞外ドメインは、ＤＳＬドメイン、ＥＧＦ様１ドメイン、ＥＧＦ様２ドメイン、ＥＧＦ様３ドメイン、ＥＧＦ様４ドメイン、及びＥＧＦ様５ドメイン、並びにＥＧＦ様６ドメインを含む。ある特定の実施形態では、ＤＳＬドメインは、配列番号１８２のアミノ酸１７６～２１５を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様１ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸２１６～２４９を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様２ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸２７４～３１０を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様３ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸３１２～３５１を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様４ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸３５３～３８９を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様５ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸３９１～４２７を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、ＥＧＦ様６ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸４２９～４６５を含むか、又はそれからなる。

ＭＶＳＰＲＭＳＧＬＬＳＱＴＶＩＬＡＬＩＦＬＰＱＴＲＰＡＧＶＦＥＬＱＩＨＳＦＧＰＧ
ＰＧＰＧＡＰＲＳＰＣＳＡＲＬＰＣＲＬＦＦＲＶＣＬＫＰＧＬＳＥＥＡＡＥＳＰＣＡＬＧ
ＡＡＬＳＡＲＧＰＶＹＴＥＱＰＧＡＰＡＰＤＬＰＬＰＤＧＬＬＱＶＰＦＲＤＡＷＰＧＴＦ
ＳＦＩＩＥＴＷＲＥＥＬＧＤＱＩＧＧＰＡＷＳＬＬＡＲＶＡＧＲＲＲＬＡＡＧＧＰＷＡＲ
ＤＩＱＲＡＧＡＷＥＬＲＦＳＹＲＡＲＣＥＰＰＡＶＧＴＡＣＴＲＬＣＲＰＲＳＡＰＳＲＣ
ＧＰＧＬＲＰＣＡＰＬＥＤＥＣＥＡＰＬＶＣＲＡＧＣＳＰＥＨＧＦＣＥＱＰＧＥＣＲＣＬ
ＥＧＷＴＧＰＬＣＴＶＰＶＳＴＳＳＣＬＳＰＲＧＰＳＳＡＴＴＧＣＬＶＰＧＰＧＰＣＤＧ
ＮＰＣＡＮＧＧＳＣＳＥＴＰＲＳＦＥＣＴＣＰＲＧＦＹＧＬＲＣＥＶＳＧＶＴＣＡＤＧＰ
ＣＦＮＧＧＬＣＶＧＧＡＤＰＤＳＡＹＩＣＨＣＰＰＧＦＱＧＳＮＣＥＫＲＶＤＲＣＳＬＱ
ＰＣＲＮＧＧＬＣＬＤＬＧＨＡＬＲＣＲＣＲＡＧＦＡＧＰＲＣＥＨＤＬＤＤＣＡＧＲＡＣ
ＡＮＧＧＴＣＶＥＧＧＧＡＨＲＣＳＣＡＬＧＦＧＧＲＤＣＲＥＲＡＤＰＣＡＡＲＰＣＡＨ
ＧＧＲＣＹＡＨＦＳＧＬＶＣＡＣＡＰＧＹＭＧＡＲＣＥＦＰＶＨＰＤＧＡＳＡＬＰＡＡＰ

ＰＧＬＲＰＧＤＰＱＲＹＬＬＰＰＡＬＧＬＬＶＡＡＧＶＡＧＡＡＬＬＬＶＨＶＲＲＲＧＨＳＱＤＡＧＳＲＬＬＡＧＴＰＥＰＳＶＨＡＬＰＤＡＬＮＮＬＲＴＱＥＧＳＧＤＧＰＳＳＳＶＤＷＮＲＰＥＤＶＤＰＱＧＩＹＶＩＳＡＰＳＩＹＡＲＥＶＡＴＰＬＦＰＰＬＨＴＧＲＡＧＱＲＱＨＬＬＦＰＹＰＳＳＩＬＳＶＫ［配列番号１８２］

【０１０６】

ある特定の実施形態では、ＤＬＬ３は、配列番号１８２に記載のアミノ酸配列又はその断片と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、又は少なくとも約９９％、少なくとも約１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、又はそれからなる。

【０１０７】

ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、ＤＬＬ３のＥＧＦ様３ドメインに結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、配列番号１８２のアミノ酸３１２～３５１に結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、ＤＬＬ３のＥＧＦ様４ドメインに結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、配列番号１８２のアミノ酸３５３～３８９に結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、ＤＬＬ３のＥＧＦ様５ドメインに結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、配列番号１８２のアミノ酸３９１～４２７に結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、ＤＬＬ３のＥＧＦ様６ドメインに結合する。ある特定の実施形態では、抗原認識受容体は、配列番号１８２のアミノ酸４２９～４６５に結合する。

【０１０８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ヒトＤＬＬ３の一部に結合する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＤＬＬ３の細胞外ドメインに結合する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８２のアミノ酸２７～４９２に結合する。

【０１０９】

５．３　抗ＤＬＬ３抗体

本明細書に開示される主題の抗体は、抗体の特定の機能的特徴又は特性によって特徴付けられる。例えば、抗体は、ＤＬＬ３に特異的に結合する（例えば、ヒトＤＬＬ３に結合する）。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約1×10^{-8}Ｍ以下、約5×10^{-9}Ｍ以下、約1×10^{-9}Ｍ以下、約5×10^{-10}Ｍ以下、約1×10^{-10}Ｍ以下、約5×10^{-11}Ｍ以下、又は約1×10^{-11}Ｍ以下、約5×10^{-12}Ｍ以下、又は約1×10^{-12}Ｍ以下の解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約5×10^{-9}Ｍ以下の解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約1×10^{-9}Ｍ以下の解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約3.5×10^{-9}Ｍの解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約1.5×10^{-9}Ｍの解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片は、結合親和性、例えば、約1×10^{-12}Ｍの解離定数（K_D）でＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に結合する。

【０１１１】

本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片の重鎖及び軽鎖は、全長であり得る（例えば、抗体は、少なくとも１つ（例えば、１つ若しくは２つ）の完全な重鎖、及び少なくとも１つ（例えば、１つ若しくは２つ）の完全な軽鎖を含むことができる）、又は抗原結合

断片（Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ若しくは単鎖Ｆｖ断片（「ｓｃＦｖ」））を含むことができる。ある特定の実施形態では、抗体重鎖定常領域は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、及びＩｇＥから選択され、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４から選択される。ある特定の実施形態では、免疫グロブリンアイソタイプは、ＩｇＧ１（例えば、ヒトＩｇＧ１）である。抗体アイソタイプの選択は、抗体が誘発するように設計されている免疫エフェクター機能に依存し得る。ある特定の実施形態では、抗体軽鎖定常領域は、例えば、カッパ又はラムダ、特にカッパから選択される。

【０１１２】

組換え免疫グロブリンを構築する際に、様々な免疫グロブリンアイソタイプの定常領域に適切なアミノ酸配列、及び広範囲の抗体群を産生するための方法は、当業者に公知である。

【０１１３】

５．３．１　単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、ｓｃＦｖ配列が１つ以上の定常ドメインに融合してヒト免疫グロブリンのＦｃ領域を有する抗体を形成して二価タンパク質を産生し、抗体の全体的な親和性及び安定性を増加させる、抗体又はその抗原結合断片を含む。加えて、Ｆｃ部分は、例えば、抗原定量研究での使用のために、蛍光染料、細胞毒素、放射性同位体などを含むがこれらに限定されない他の分子を抗体に直接コンジュゲートさせて、親和性測定のために、治療剤の標的送達のために、免疫エフェクター細胞及び多くの他の用途を使用してＦｃ媒介性細胞毒性を試験するために、抗体を固定化する。

【０１１４】

本明細書に提示される結果は、ＤＬＬ３ポリペプチド（例えば、ヒトＤＬＬ３ポリペプチド）を標的とする本明細書に開示される抗体又は抗原結合断片の特異性、感受性及び有用性を強調する。

【０１１５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１０に記載する。配列番号７～１０を表１に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｊ８」と称される。

【０１１６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１～３を表１に提供する。

【０１１７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４～６を表１に提供する。

【０１１８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修

飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１１９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号３に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１２０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１２１】

ある特定の実施形態では、可変領域は、重鎖可変領域（V_H）がＮ末端に位置するように、次々に連結されている。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１】

表１

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTIY [配列番号 1]	NPSGGS [配列番号 2]	NDYVDYVTTDYYGMDV [配列番号 3]
V_L	RASQGISNYLA [配列番号 4]	AASSLQS [配列番号 5]	QQYNSSPYT [配列番号 6]
完全 V_H	QVHLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTIYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCSGNDYVDYVTTDYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 7]		
完全 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSSPYTFGQGTKLEIK [配列番号 8]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCATCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCATCTACTATATTCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATATTACTGTTCGGGTAATGACTACGTTGACTACGTAACTACTGACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 9]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGATAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACACTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTCCCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 10]		

【０１２２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表２から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表２に示されるように、配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１７～２０を表２に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｌ２２」と称される。

【０１２３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１１～１３を表２に提供する。

【０１２４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１４～１６を表２に提供する。

【０１２５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１２６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１３に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１２７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１２８】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表２】

表２

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFSSY [配列番号 11]	SGRGGD [配列番号 12]	ERGLGFDY [配列番号 13]
V_L	RSSQSLLDSDDGNTYLD [配列番号 14]	TLSYRAS [配列番号 15]	MQHLEFPLT [配列番号 16]
完全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMGWVRQTPGKGLEWVSTISGRGGDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKERGLGFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 17]		
完全 V_L	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEFPLTFGGGTKVEIK [配列番号 18]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGGGCTGGGTCCGCCAGACTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTGGTCGTGGTGGTGACACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCATATATTACTGTGCGAAAGAGAGGGGACTGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 19]		
完全 V_L の DNA	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTTGGATAGTGATGATGGAAACACCTATTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACATCTAGAGTTTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 20]		

【０１２９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表３から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表３に示されるように、配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号２４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２６に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号２５のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２７に記載する。配列番号２４～２７を表３に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｂ２」と称される。

【０１３０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１３１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２、２１及び２２を表３に提供する。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４、５及び２３を表３に提供する。

【０１３３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１３４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号２２に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H

【表３】

表３

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	GDYDILTDYYYNMDV [配列番号 22]
V_L	RASQGISNYLA [配列番号 4]	AASSLQS [配列番号 5]	LQHNSYPYT [配列番号 23]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYDILTDYYYNMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 24]		
完全 V_L	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKVPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPYTFGQGTKLEIK [配列番号 25]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCGGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGGGATTACGATATTTTGACGGACTACTACTACAATATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 26]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTGCCATGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTACACTTTCGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 27]		

【０１３７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表４から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表４に示されるように、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号３４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号３６に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号３５のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号３７に記載する。配列番号３４～３７を表４に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ａ１８」と指定されている

【０１３８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号３４及び３５は、表４に提供される。

【０１３９】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２８、２９及び３０を表４に提供する。
【０１４０】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号３１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号３１、３２及び３３を表４に提供する。
【０１４１】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号３１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１４２】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号３０に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号３１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１４３】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。
【０１４４】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表４】

表４

CDRs	1	2	3
V_H	GFSLSTSGM [配列番号 28]	DWDDN [配列番号 29]	IRGYSGSYDAFDI [配列番号 30]
V_L	RSSQSLLHSNGYNYLD [配列番号 31]	LGSNRAP [配列番号 32]	MQALQTPFT [配列番号 33]
完全 V_H	QVTLRESGPALVKSTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMCVSWIRQTPGKALEWLALIDWDDNKYYSTSLKTRLIISKDTSKNQVVLTMTNMEPVDTATYYCARIRGYSGSYDAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 34]		
完全 V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPHILLYLGSNRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGPGTKVDIK [配列番号 35]		
完全 V_H の DNA	CAGGTCACCTTGAGGGAGTCTGGTCCTGCGCTGGTGAAATCCACACAGACCCTCACACTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGTACTAGTGGAATGTGTGTGAGCTGGATCCGTCAGACCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTGATTGGGATGATAATAAATACTACAGCACATCTCTGAAGACCAGGCTCATCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAATATGGAACCTGTGGACACAGCCACGTATTATTGTGCACGGATACGGGGGTATAGTGGGAGCTACGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 36]		
完全 V_L の DNA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACACATCCTGCTCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCCCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA [配列番号 37]		

【０１４５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表５から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表５に示されるように、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号４２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号４４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号４３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号４５に記載する。配列番号４２～４５を表５に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｅ９」と称される。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。

【０１４７】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、３８及び－３９を表５に提供する。
【０１４８】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４０、５及び４１を表５に提供する。
【０１４９】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１５０】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号３９に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１５１】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。
【０１５２】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表５】

表５

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NSSGGS [配列番号 38]	GYCTNGVYYDEDFDY [配列番号 39]
V_L	RASQGISHYLA [配列番号 40]	AASSLQS [配列番号 5]	QQYNSYPLT [配列番号 41]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGYCTNGVYYDEDFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 42]		
完全 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPTSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK [配列番号 43]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTAATCAATTCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGTATTGTACTAATGGTGTTTACTATGATGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 44]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCCATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTACGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 45]		

【０１５３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表６から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表６に示されるように、配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号５２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号５４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号５３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号５５に記載する。配列番号５２～５５を表６に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｇ３」と称される。

【０１５４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１５５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号４６～４８を表６に提供する。

【０１５６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４９、５０及び５１を表６に提供する。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号４８に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１６０】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：　V_L-V_H

【表６】

表６

CDRs	1	2	3
V_H	GGSISSY [配列番号 46]	YTSGS [配列番号 47]	EDWESWTFDI [配列番号 48]
V_L	RSGQSLVYSDGDTYLN [配列番号 49]	KVSNRDS [配列番号 50]	MQGTHWPLS [配列番号 51]
完全 V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLFLTCTVSGGSISSYYWTWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDWESWTFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 52]		
完全 V_L	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSGQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLSFGGGTKVEIK [配列番号 53]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTTCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGCCCGCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGACTGGGAATCGTGGACTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 54]		
完全 V_L の DNA	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTGGTCAAAGCCTCGTTTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCGCTCTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 55]		

【０１６１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表７から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表７に示されるように、配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号６０のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列は、配列番号６２に記載されている。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号６１のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号６３に記載する。配列番号６０～６３を表７に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｍ１１」と指定されている。

【０１６２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１６３】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２、２１及び５６を表７に提供する。
【０１６４】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７～５９を表７に提供する。
【０１６５】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１６６】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号５６に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０１６７】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。
【０１６８】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表７】

表７

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	QLELLGNAFDI [配列番号 56]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGSSPYT [配列番号 59]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSKSYAQKFQGRVTMTRDTSTGTVYMELSSLRSEDTAVYYC AGQLELLGNAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 60]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPYTFGQG TKLEIK [配列番号 61]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGTAAAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGGGAACAGT CTATATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGGGACAACTGGAACTTTTGGGGAATGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 62]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTC ACCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 63]		

【０１６９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表８から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表８に示されるように、配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号６６のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号６８に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号６７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号６９に記載する。配列番号６６～６９を表８に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｏ２４」と称される。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配

列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、２及び６４を表８に提供する。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４、５及び６５を、表８に提供する。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号６４に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１７５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表８】

表８

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	ERQQLDYYYFAMDV [配列番号 64]
V_L	RASQGISNYLA [配列番号 4]	AASSLQS [配列番号 5]	QQYNSYPPT [配列番号 65]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYLHWVRQAPGHGLEW MAIINPSGGSTSYAQKFLGRVTMTRDTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARERQQLDYYYFAMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 66]		
完全 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYA ASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQG TKVEIK [配列番号 67]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATTTGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACACGGGCTTGAGTGGA TGGCAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGTACAAGCTACGCACAGAAG TTCCTGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAACACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGAGAACGGCAGCAGCTGGACTACTACTACTTCGCTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 68]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTA TTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCT CCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA [配列番号 69]		

【０１７７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表９から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表９に示されるように、配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号７６のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号７８に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号７７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号７９に記載する。配列番号７６～７９を表９に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｐ４」と称される。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１７９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７０に記載のアミノ酸配

列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号７０～７２を表９に提供する。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号７３～７５を表９に提供する。

【０１８１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１８２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号７２に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７８に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表９】

表９

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFSFY [配列番号 70]	SSSSSY [配列番号 71]	NYDFWRGAFDI [配列番号 72]
V_L	RASQSVSSNLA [配列番号 73]	GASTRAT [配列番号 74]	QQYNNWPTWT [配列番号 75]
完全 V_H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSFYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR NYDFWRGAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 76]		
完全 V_L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPTWTFG QGTKVEIK [配列番号 77]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCCTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTTCT ATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTC AGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAAATTACGATTTTTGGAGAGGTGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 78]		
完全 V_L の DNA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGC CCACGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA [配列番号 79]		

【０１８５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１０から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１０に示されるように、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号８３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号８５に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号８４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号８６に記載する。配列番号８３～８６を表１０に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｊ２３」と称される。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配

列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、８０及び８１を表１０に提供する。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７、５８及び８２を表１０に提供する。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号８１に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１０】

表１０

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NYSGGS [配列番号 80]	QGRYSGSYLDY [配列番号 81]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGSSP [配列番号 82]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINYSGGSKSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTGVYYC ARQGRYSGSYLDYWGQGTLVTVSS [配列番号 83]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGQGTK LEIK [配列番号 84]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACTATAGTGGTGGTAGCAAAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCCGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGGCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGGCGGTATAGTGGGAGCTACCTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 85]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTC ACCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 86]		

【０１９３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１１から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１に示されるように、配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号９２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号９４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号９３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号９５に記載する。配列番号９２～９５を表１１に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｋ１９」と称される。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８７に記載のアミノ酸配

列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号８７～８９を表１１に提供する。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＤＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号９０、３２及び９１を表１１に提供する。

【０１９７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号９０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１９８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号８７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号８９に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号２１６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２００】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１１】

表１１

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFNSY [配列番号 87]	NPSGGT [配列番号 88]	DWGEQYGMDV [配列番号 89]
V_L	RSSQSLLHSNGYNYLD [配列番号 90]	LGSNRAS [配列番号 216]	MQALQTPLT [配列番号 91]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKTSGYTFNSYYMHWVRQAPGQGLEWMGINNPSGGTTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDWGEQYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 92]		
完全 V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK [配列番号 93]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCACTGAAGGTTTCCTGCAAGACATCTGGATACACCTTCAACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAAACAACCCTAGTGGTGGTACCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTGGGGGGAGCAGTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 94]		
完全 V_L の DNA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 95]		

【０２０１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１２から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１２に示されるように、配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１０２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１０４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１０３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１０５に記載する。配列番号１０２～１０５を表１２に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｎ１０」と指定されている。

【０２０２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。

【０２０３】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号９６～９８を表１２に提供する。
【０２０４】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号９９～１０１を表１２に提供する。
【０２０５】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号９９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０２０６】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号９８に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号９９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０２０７】
ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。
【０２０８】
ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１２】

表１２

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTGY [配列番号 96]	NPHSGA [配列番号 97]	DSSGWYGDAFDI [配列番号 98]
V_L	RSSQSLVHSDGNTYLS [配列番号 99]	KISNRFS [配列番号 100]	MQATQFPLT [配列番号 101]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLE WMGWINPHSGAPNSAQKFQVRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVY YCARDSSGWYGDAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 102]		
完全 V_L	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPR LLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFP LTFGGGTKVEIK [配列番号 103]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATCAACCCTCACAGTGGTGCCCCAAACTCTGCACAGAAG TTTCAGGTCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGGGATAGCAGCGGCTGGTACGGTGATGCTTTTGATATC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 104]		
完全 V_L の DNA	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGA CAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGT GATGGCAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCC TCCAAGACTCCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCACACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCA AGCTACACAATTTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAA [配列番号 105]		

【０２０９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１３から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１３に示されるように、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１０８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１１０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１０９のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１１１に記載する。配列番号１０８～１１１を表１３に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｂ１６－ｖ１」と称される。

【０２１０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。

【０２１１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１０５～１０７を表１３に提供する。

【０２１２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、配列番号８２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＶ$_{L}$ＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７、５８及び８２を表１３に提供する。

【０２１３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２１４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１０７に記載のアミノ酸配列を含むＶ$_{H}$　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_{H}$、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_{L}$を含む。ある特定の実施形態では、Ｖ$_{H}$及びＶ$_{L}$は、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２１６】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（Ｖ$_{H}$）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：Ｖ$_{H}$－Ｖ$_{L}$。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（Ｖ$_{L}$）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：Ｖ$_{L}$－Ｖ$_{H}$。

【表１３】

表１３

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	DPSGGS [配列番号 106]	QGRYVGSYLDY [配列番号 107]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGSSP [配列番号 82]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIIDPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTNTVYMDLSSLRSEDTAVYYC ARQGRYVGSYLDYWGQGTLVTVSS [配列番号 108]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGQGTK LEIK [配列番号 109]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCGACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAACACAGT CTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGGCGGTATGTTGGGAGCTACCTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 110]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTC ACCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 111]		

【０２１７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１４から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１４に示されるように、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１０８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１１０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１１３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１１４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１０８、１１３、１１０、及び１１４を表１４に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｂ１６－ｖ２」と称される。

【０２１８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列又はその保

存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、１０６及び１０７を表１４に提供する。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号４、５及び１１２を表１４に提供する。

【０２２０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２２１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１０７に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２２２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２２３】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１４】

表１４

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	DPSGGS [配列番号 106]	QGRYVGSYLDY [配列番号 107]
V_L	RASQGISNYLA [配列番号 4]	AASSLQS [配列番号 5]	QQYNSYPYT [配列番号 112]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIIDPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTNTVYMDLSSLRSEDTAVYYC ARQGRYVGSYLDYWGQGTLVTVSS [配列番号 108]		
完全 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSVIYA ASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSMQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQ GTKLEIK [配列番号 113]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCGACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAACACAGT CTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGGCGGTATGTTGGGAGCTACCTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 110]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTA TTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCGTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCATGCAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 114]		

【０２２４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１５から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１５に示されるように、配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１１９のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１２１に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１２０のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１２２に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１１９～１２２を表１５に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｅ２３」と称される。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載のアミノ酸配列又はその保

存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号９６、１１５及び１１６を表１５に提供する。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１１７、１００及び１１８を表１５に提供する。

【０２２７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１１７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２２８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１１６に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１１７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２２９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２３０】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１５】

表１５

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTGY [配列番号 96]	NSYSGG [配列番号 115]	DGSGWYGSYFDF [配列番号 116]
V_L	RSSQSLVHSDGNTYLS [配列番号 117]	KISNRFS [配列番号 100]	IQTTQFPLT [配列番号 118]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEW MGWINSYSGGANYAQKFQDRVTMTRDTSVSTASMELSRLRSDDTAVYY CARDGSGWYGSYFDFWGQGTLVTVSS [配列番号 119]		
完全 V_L	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPR LLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCIQTTQFPLT FGGGTKVEIK [配列番号 120]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATCAACTCTTACAGTGGTGGCGCAAACTATGCACAGAAG TTTCAGGACAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCGTCAGCACAGC CTCCATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGAGATGGCAGTGGCTGGTACGGGTCCTACTTTGACTTCT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 121]		
完全 V_L の DNA	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGA CAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGT GATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCC TCCAAGACTCCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCC AGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCACACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGTTTTATTACTGCATACA AACTACACAATTTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAA [配列番号 122]		

【０２３１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１６から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１６に示されるように、配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１２６のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１２８に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１２７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１２９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１２６～１２９を表１６に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｆ９」と称される。

【０２３２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配

列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、２及び１２３を表１６に提供する。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１２４、５８及び１２５を表１６に提供する。

【０２３４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１２４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２３５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１２３に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１２４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２３７】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１６】

表１６

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	QGGAQWLVLAFDI [配列番号 123]
V_L	RASQSVSSYLA [配列番号 124]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYDSSPYT [配列番号 125]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVQVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARQGGAQWLVLAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 126]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQPPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSSPYTFGQGT KLEIK [配列番号 127]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGCAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGGGGAGCCCAGTGGCTGGTACTTGCTTTTGAT ATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 128]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGCCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGT GGCGGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATAGCTCACC GTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 129]		

【０２３８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１７から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１７に示されるように、配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１３１のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１３３に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１３２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１３４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１３１～１３４を表１７に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｌ１２」と称される。

【０２３９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的

修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、２及び５６を表１７に提供する。

【０２４０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７、５８及び１３０を表１７に提供する。

【０２４１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２４２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号５６に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２４３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２４４】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１７】

表１７

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	QLELLGNAFDI [配列番号 56]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGNSPYT [配列番号 130]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSRSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARQLELLGNAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 131]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGNSPYTFGQG TKLEIK [配列番号 132]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGTAGAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACTATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAACTGGAACTTTTGGGGAATGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 133]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAACTC GCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 134]		

【０２４５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１８から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１８に示されるように、配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１４１のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１４３に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１４２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１４４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１４１～１４４を表１８に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｂ２２」と称される。

【０２４６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列又はその

保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１３５～１３７を表１８に提供する。

【０２４７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１３８～１４０を表１８に提供する。

【０２４８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１３８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２４９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１３５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１３７に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１３８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２５０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２５１】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１８】

表１８

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFNNF [配列番号 135]	KQDGSE [配列番号 136]	ESYFDL [配列番号 137]
V_L	RSSTGAVTTSNYAN [配列番号 138]	GTNNRAP [配列番号 139]	ALWYSNRWV [配列番号 140]
完全 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNFWMSWVRQAPGKGLEW VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARESYFDLWGRGTLVTVSS [配列番号 141]		
完全 V_L	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGL IGGTNNRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNRW VFGGGTKLTVL [配列番号 142]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAATAACTT TTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGG TGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGAGAGTTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTG GTCACTGTCTCCTCA [配列番号 143]		
完全 V_L の DNA	CAGGCTGTTGTGACTCAGGAATCTGCACTCACCACATCACCTGGTGA AACAGTCACACTCACTTGTCGCTCAAGTACTGGGGCTGTTACAACTA GTAACTATGCCAACTGGGTCCAAGAAAAACCAGATCATTTATTCACT GGTCTAATAGGTGGTACCAACAACCGAGCTCCAGGTGTTCCTGCCAG ATTCTCAGGCTCCCTGATTGGAGACAAGGCTGCCCTCACCATCACAG GGGCACAGACTGAGGATGAGGCAATATATTTCTGTGCTCTATGGTAC AGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA [配列番号 144]		

【０２５２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表１９から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表１９に示されるように、配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１４７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１４９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１４８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１５０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１４７～１５０を表１９に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｃ２２」と称される。

【０２５３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的

修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、２及び１４５を表１９に提供する。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７、１４６及び１２５を表１９に提供する。

【０２５５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２５６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１４５に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２５７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２５８】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表１９】

表１９

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	VADIVGATFDY [配列番号 145]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSWAT [配列番号 146]	QQYDSSPYT [配列番号 125]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVADIVGATFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 147]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSWATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSSPYTFGQ GTKLEIK [配列番号 148]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACTAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGAGTGGCGGACATAGTGGGAGCTACTTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 149]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCTGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAACCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATAGCTC ACCCTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 150]		

【０２５９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表２０から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表２０に示されるように、配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１５３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１５５に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１５４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１５６に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１５３～１５６を表２０に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｄ８」と称される。

【０２６０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存

的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１５１、２及び１５２を表２０に提供する。

【０２６１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号５７、５８及び８２を表２０に提供する。

【０２６２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２６３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１５２に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号５７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２６４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２６５】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表２０】

表２０

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTTY [配列番号 151]	NPSGGS [配列番号 2]	QGHYIGNYLDY [配列番号 152]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGSSP [配列番号 82]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARQGHYIGNYLDYWGQGTLVTVSS [配列番号 153]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGQGTK LEIK [配列番号 154]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCACCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGCCATTATATTGGGAACTACCTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 155]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTC ACCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 156]		

【０２６６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表２１から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表２１に示されるように、配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１５７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１５９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１５８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１６０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１５７～１６０を表２１に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｇ１６」と称される。

【０２６７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的

修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号２１、２及び１２３を表２１に提供する。

【０２６８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１２４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１２４、５８及び５９を表２１に提供する。

【０２６９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１２４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２７０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１２３に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１２４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２７１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２７２】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表２１】

表２１

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	NPSGGS [配列番号 2]	QGGAQWLVLAFDI [配列番号 123]
V_L	RASQSVSSYLA [配列番号 124]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGSSPYT [配列番号 59]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVQVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARQGGAQWLVLAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 157]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPYTFGQG TKLEIK [配列番号 158]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGCAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGACAGGGGGGAGCCCAGTGGCTGGTACTTGCTTTTGAT ATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [配列番号 159]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGT GGCGGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACC GTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA [配列番号 160]		

【０２７３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表２２から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表２２に示されるように、配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１６３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１６５に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１６４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１６６に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１６３～１６６を表２２に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｆ２１」と称される。

【０２７４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列又はその保

存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号１１、１３６及び１６１を表２２に提供する。

【０２７５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号７３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号７３、７４及び１６２を表２２に提供する。

【０２７６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２７７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１６１に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号７３に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２７８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１６４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表２２】

表２２

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFSSY [配列番号 11]	KQDGSE [配列番号 136]	EWLRFGGLVY [配列番号 161]
V_L	RASQSVSSNLA [配列番号 73]	GASTRAT [配列番号 74]	QQYNNWPLT [配列番号 162]
完全 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWV ANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AREWLRFGGLVYWGQGTLVTVSS [配列番号 163]		
完全 V_L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGG GTKVEIK [配列番号 164]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTA TTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGG TGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGAGTGGCTACGATTTGGGGGCTTAGTGTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 165]		
完全 V_L の DNA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGC CGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 166]		

【０２８０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、ｓｃＦｖ－Ｆｃ融合タンパク質、又は表２３から選択されるV_H領域及びV_L領域若しくはＣＤＲを有する全長ヒトＩｇＧである。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、表２３に示されるように、配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１７２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１７４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１７３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１７５に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１７２～１７５を表２３に提供する。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、「Ｎ１２」と称される。

【０２８１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載のアミノ酸配列又はその保

存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨを含む。配列番号９６、１６７及び１６８を表２３に提供する。

【０２８２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１６９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。配列番号１６９～１７１を表２３に提供する。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１６９に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載のアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２８４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号９６に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３を含むＶＨ、並びに配列番号１６９に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０２８５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３　ｓｃＦｖは、配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、リンカーを介して連結されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域（V_H）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_H-V_L。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域（V_L）は、Ｎ末端に配置される。ある特定の実施形態では、可変領域は、Ｎ末端からＣ末端へと配置される：V_L-V_H。

【表２３】

表２３

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTGY [配列番号 96]	NPNSGG [配列番号 167]	DGVITSFDY [配列番号 168]
V_L	KSSQSVLYSSNIKTYL A [配列番号 169]	WASTRES [配列番号 170]	QQYYSAPYT [配列番号 171]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVY YCARDGVITSFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 172]		
完全 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNIKTYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGGGSGTDFTLTITSLQAEDVAVYYCQQYYS APYTFGQGTKLEIK [配列番号 173]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACTTTCACCGGCTA CTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAG TTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATT ACTGTGCGAGAGACGGGGTGATTACGTCTTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 174]		
完全 V_L の DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGC GAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAG CTCCAACATTAAGACCTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGAC AGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGA GTCCCTGACCGATTCAGTGGCGGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTC ACCATCACCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTATTATAGTGCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAA [配列番号 175]		

【０２８７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２４から選択されるV_H領域及びV_L領域又はＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２４に示されるように、配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号１８７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１８９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１８８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１９０に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号１８７～１９０を表２４に提供する。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｇ２３」として指定される。

【０２８８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Hを含む。配列番号２１、１８３及び１８４を表２４に提供する。

【０２８９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。配列番号５０、１８５及び１８６を表２４に提供する。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【表２４】

表２４

CDRs	1	2	3
V_H	GYTFTSY [配列番号 21]	DPSDGS [配列番号 183]	DREYNYYGLDV [配列番号 184]
V_L	RSSQSLVYRDGNTYL N [配列番号 185]	KVSNRDS [配列番号 50]	MQGTHWPPT [配列番号 186]
完全 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEW MGIIDPSDGSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDREYNYYGLDVWGQGTTVTVSS [配列番号 187]		
完全 V_L	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLNWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRDSGVPDRFRGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTH WPPTFGQGTKVEIK [配列番号 188]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC CTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTA CTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCGACCCAAGTGATGGTAGCACAAACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAG TCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCGAGAGATCGGGAATATAACTACTACGGTTTGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 189]		
完全 V_L の DNA	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGA CAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACCGT GATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATC TCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCC AGACAGATTCCGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAA TCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAA GGTACACACTGGCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAAT CAAA [配列番号 190]		

【０２９２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２５から選択されるＶ$_H$領域及びＶ$_L$領域又はＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２５に示されるように、配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$を含む。配列番号１９７のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号１９９に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１９８のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２００に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。配列番号１９７～２００を表２５に提供する。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｉ１」として指定される。

【０２９３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Hを含む。配列番号１９１～１９３を表２５に提供する。

【０２９４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。配列番号１９４～１９６を表２５に提供する。

【０２９５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【０２９６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【表２５】

表２５

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFSNTW [配列番号 191]	IKSKSDGGTT [配列番号 192]	TQYYWNSFDY [配列番号 193]
V_L	QASQDISNYLN [配列番号 194]	DASNLET [配列番号 195]	QQYDNLPLT [配列番号 196]
完全 V_H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNTWMSWVRQAPGKGLEWV GRIKSKSDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CTQYYWNSFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 197]		
完全 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLPLTFGGG TKVEIK [配列番号 198]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCTTGGTAAAGCCTGGGG GGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACA CCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTTGGCCGTATTAAAAGCAAATCTGATGGTGGGACAACAGACTACGC TGCACCCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAA ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCC GTGTATTACTGTACCCAGTATTATTGGAACTCCTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 199]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTA TTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGT GGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCTCCC GCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 200]		

【０２９７】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２６から選択されるV_H領域及びV_L領域又はＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２６に示されるように、配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号２０４のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２０６に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号２０５のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２０７に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号２０４～２０７を表２６に提供する。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｃ８」として指定される。

【０２９８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載される

アミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Hを含む。配列番号１１、２０１及び２０２を表２６に提供する。

【０２９９】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。配列番号４、５及び２０３を表２６に提供する。

【０３００】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【表２６】

表２６

CDRs	1	2	3
V_H	GFTFSSY [配列番号 11]	KEDGSE [配列番号 201]	DPGWAPFDY [配列番号 202]
V_L	RASQGISNYLA [配列番号 4]	AASSLQS [配列番号 5]	QQYNSFPYT [配列番号 203]
完全 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDPGWAPFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 204]		
完全 V_L	DIQMSQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYA ASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLAISSLQPEDFATYYCQQYNSFPYTFGQG TTLEIK [配列番号 205]		
完全 V_H の DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCAGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTA TTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGG TGGCCAACATAAAGGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATT ACTGTGCGAGAGATCCGGGCTGGGCTCCCTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 206]		
完全 V_L の DNA	GACATCCAGATGTCCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTA TTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCGCCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTTCCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGGAGATCAAA [配列番号 207]		

【０３０２】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２７から選択されるV_H領域及びV_L領域又はＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、表２７に示されるように、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含むV_Hを含む。配列番号２１２のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２１４に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号２１３のアミノ酸配列をコードする例示的なヌクレオチド配列を、配列番号２１５に記載する。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。配列番号２１２～２１５を表２７に提供する。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｏ１８」として指定される。

【０３０３】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載され

るアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Hを含む。配列番号２０８～２１０を表２７に提供する。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５７に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。配列番号５７、５８及び２１１を表２７に提供する。

【０３０５】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列又はその保存的修飾を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列又は保存的修飾を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【０３０６】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む。

【表２７】

表２７

CDRs	1	2	3
V_H	GGSINSY [配列番号 208]	FYSGI [配列番号 209]	IGVAGFYFDY [配列番号 210]
V_L	RASQSVSSSYLA [配列番号 57]	GASSRAT [配列番号 58]	QQYGTSPLT [配列番号 211]
完全 V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY IFYSGITNYNPSLKSRVTISLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARIGVA GFYFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 212]		
完全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPLTFGGG TKVEIK [配列番号 213]		
完全 V_H の DNA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAATAGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGG ATTGGGTATATCTTTTACAGTGGGATCACCAACTACAACCCCTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCATTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAATCGGCGTGGCTGGTTTTTACTTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [配列番号 214]		
完全 V_L の DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTACCTC ACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA [配列番号 215]		

【０３０７】

５．３．２　モノクローナル抗体

本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）に特異的に結合する抗体（例えば、ヒト抗体、例えば、ヒトモノクローナル抗体）を提供する。抗ＤＬＬ３抗体Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_Hアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号７、１７、２４、３４、４２、５２、６０、６６、７６、８３、９２、１０２、１０８、１１９、１２６、１３１、１４１、１４７、１５３、１５７、１６３、１７２、１８７、１９７、２０４、及び２１２に記載される。Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_Lアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号８、１８、２５、３５、４３、５３、６１、６７、７７、８４、９３、１０３、１０９、１１３、１２０、１２７、１３２、１４２、１４８、１５４、１５８、１６４、１７３、１８８、１９８

、２０５、及び２１３に記載される。
【０３０８】
Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体の各々が、ＤＬＬ３に結合することができることを考慮すると、V_H配列及びV_L配列は、「混合及び適合され」て、他の抗ＤＬＬ３結合分子を作製することができる。そのような「混合及び適合された」抗体のＤＬＬ３結合は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ウエスタンブロット、ＲＩＡ、Ｂｉａｃｏｒｅ分析を含む、当該技術分野で既知の結合アッセイを使用して試験することができる。好ましくは、V_H鎖及びV_L鎖が混合され、かつマッチングされる場合、特定のV_H／V_L対合からのV_H配列は、構造的に類似したV_H配列に置き換えられる。同様に、特定のV_H／V_L対合からのV_L配列は、構造的に類似したV_L配列に置き換えられる。
【０３０９】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、（ａ）配列番号７、１７、２４、３４、４２、５２、６０、６６、７６、８３、９２、１０２、１０８、１１９、１２６、１３１、１４１、１４７、１５３、１５７、１６３、１７２、１８７、１９７、２０４、及び２１２から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（V_H）、並びに（ｂ）配列番号８、１８、２５、３５、４３、５３、６１、６７、７７、８４、９３、１０３、１０９、１１３、１２０、１２７、１３２、１４２、１４８、１５４、１５８、１６４、１７３、１８８、１９８、２０５、及び２１３から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（V_L）を含む、抗体又はその抗原結合断片であって、抗体又は抗原結合断片が、ＤＬＬ３、例えば、ヒトＤＬＬ３に特異的に結合する、抗体又はその抗原結合断片を提供する。ある特定の実施形態では、V_H及びV_Lは、
（ａ）配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｂ）配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｃ）配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｄ）配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｅ）配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｆ）配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｇ）配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｈ）配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｉ）配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｊ）配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｋ）配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｌ）配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｍ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｎ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１

１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｏ）配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｐ）配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｑ）配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｒ）配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｓ）配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｔ）配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｕ）配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｖ）配列番号１６３に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｗ）配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｘ）配列番号１８７に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｙ）配列番号１９７に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ｚ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、
（ａａ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される。

【０３１０】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８の重鎖及び軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０３１１】

Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_H ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号１、１１、２１、２８、４６、７０、８７、９６、１３５、１５１、１９１、及び２０８に示される。Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体のV_H ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号２、１２、２９、３８、４７、７１、８０、８８、９７、１０６、１１５、１３６、１６７、１８３、１９２、２０１、及び２０９に記載される。Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_H ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号３、１３、２２、３０、３９、４８、５６、６４、７２、８１、８９、９８、１０７、１１６、１２３、１３７、１４５、１５２、１６１、１６８、１８４、１９３、２０２、及び２１０に記載される。

【０３１２】
Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_L　ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号４、１４、３１、４０、４９、５７、７３、９０、９９、１１７、１２４、１３８、１６９、１８５、及び１９４に記載される。Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_L　ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号５、１５、３２、５０、５８、７４、１００、１３９、１４６、１７０、１９５、及び２１６に記載される。Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のV_L　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号６、１６、２３、３３、４１、５１、５９、６５、７５、８２、９１、１０１、１１２、１１８、１２５、１３０、１４０、１６２、１７１、１８６、１９６、２０３、及び２１１に記載される。ＣＤＲ領域は、ＩＭＧＴシステムを使用して描写される。ある特定の実施形態では、ＣＤＲ領域は、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／ＩＭＧＴ＿ｖｑｕｅｓｔ／ｉｎｐｕｔでアクセス可能なＩＭＧＴ番号付けシステムを使用して描写される。

【０３１３】
これらの抗体又はその抗原結合断片の各々がＤＬＬ３に結合することができ、抗原結合特異性が主にＣＤＲ１領域、ＣＤＲ２領域、及びＣＤＲ３領域によって提供されることを考えると、V_H　ＣＤＲ１配列、V_H　ＣＤＲ２配列、及びV_H　ＣＤＲ３配列並びにV_L　ＣＤＲ１配列、V_L　ＣＤＲ２配列、及びV_L　ＣＤＲ３配列は、他の抗ＤＬＬ３結合分子を作製するために「混合及び適合され」得る（すなわち、異なる抗体由来のＣＤＲが混合及び適合され得るが、各抗体は、V_H　ＣＤＲ１、V_H　ＣＤＲ２、及びV_H　ＣＤＲ３並びにV_L　ＣＤＲ１、V_L　ＣＤＲ２、及びV_L　ＣＤＲ３を含有しなければならない）。そのような「混合及び適合された」抗体のＤＬＬ３結合は、上述の結合アッセイを使用して試験され得る。V_H　ＣＤＲ配列が混合及び適合される場合、特定のV_H配列からのＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及び／又はＣＤＲ３配列は、構造的に類似したＣＤＲ配列（複数可）で置き換えられる。同様に、V_L　ＣＤＲ配列を混合し、かつマッチングさせる場合、特定のV_L配列由来のＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及び／又はＣＤＲ３配列は、好ましくは、構造的に類似したＣＤＲ配列で置き換えられる。当業者には、新規のV_H配列及びV_L配列が、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のＣＤＲ配列由来の構造的に類似した配列で、１つ以上のV_H　ＣＤＲ領域配列及び／又はV_L　ＣＤＲ領域配列を置換することによって作製することができることが容易に明らかであろう。

【０３１４】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、
（ａ）配列番号１、１１、２１、２８、４６、７０、８７、９６、１３５、１５１、１９１、及び２０８から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２、１２、２９、３８、４７、７１、８０、８８、９７、１０６、１１５、１３６、１６７、１８３、１９２、２０１、及び２０９から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号３、１３、２２、３０、３９、４８、５６、６４、７２、８１、８９、９８、１０７、１１６、１２３、１３７、１４５、１５２、１６１、１６８、１８４、１９３、２０２、及び２１０から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４、１４、３１、４０、４９、５７、７３、９０、９９、１１７、１２

４、１３８、１６９、１８５、及び１９４から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５、１５、３２、５０、５８、７４、１００、１３９、１４６、１７０、１９５、及び２１６から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
（ｆ）配列番号６、１６、２３、３３、４１、５１、５９、６５、７５、８２、９１、１０１、１１２、１１８、１２５、１３０、１４０、１６２、１７１、１８６、１９６、２０３、及び２１１から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０３１５】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３１６】

ある特定の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３１７】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３１８】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３１９】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２０】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、

（ａ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２１】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号２１６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２６】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、

（ｃ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２７】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２８】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号９５に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３２９】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３１】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３２】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、

（ｅ）配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３４】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３６】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３８】

ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。

【０３３９】
ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。
【０３４０】
ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、
（ａ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３を含む。
【０３４１】
本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体の定常領域／フレームワーク領域は、例えば、アミノ酸置換によって、抗体の特性を改変する（例えば、抗原結合親和性、Ｆｃ受容体結合、抗体炭水化物、例えば、グリコシル化、フコシル化など、システイン残基の数、エフェクター細胞機能、エフェクター細胞機能、補体機能、又はコンジュゲーション部位の導入のうちの１つ以上を増加又は減少させる）ことができる。
【０３４２】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体は、完全ヒト抗体、例えば、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８のうちのいずれか１つである。完全ヒトｍＡｂは、ヒトに投与されると、アナフィラキシー反応及び過敏反応を含む重篤な副作用を引き起こす。
【０３４３】
ファージディスプレイライブラリの使用により、非常に明確なエピトープに対する独自の希少なＡｂに対して多数の抗体レパートリーを選択することが可能になった（ファージディスプレイの更なる詳細については、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｆｉｌａｍｅｎｔｏｕｓ ｐｈａｇｅ ｄｉｓｐｌａｙｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ．Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４を参照されたい。）したがって、腫瘍抗原由来ペプチド－ＭＨＣ複合体分子に非常に特異的なヒトＦａｂ又は単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片の迅速な識別が可能になった。加えて、Ｆａｂ断片を使用して完全長モノクローナル抗体（ｍＡｂ）を操作することにより、通常、治療用ｍＡｂの開発に必要な数ヶ月の時間がかかる作業を回避して、治療用ヒトｍＡｂを直接生成することが可能である。本明細書に開示される主題は、がん治療のために、例えば、ヒトＤＬＬ３ポリペプチド（例えば、配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を有するポリペプチド）を認識する完全ヒトｍＡｂの開発を含む。
【０３４４】
５．３．３　相同抗体
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載の抗体（例えば、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体）のアミノ酸配列と相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域を含み、抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗

原結合断片の所望の機能特性を保持する。

【０３４５】

例えば、本明細書に開示される主題は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、抗体又はその抗原結合断片であって、

（ａ）重鎖可変領域が、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、配列番号１７２、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、若しくは約９９％相同又は同一であるアミノ酸配列を含み、

（ｂ）軽鎖可変領域が、配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、配列番号１７３、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、若しくは約９９％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０３４６】

ある特定の実施形態では、V_Hアミノ酸配列及び／又はV_Lアミノ酸配列は、上述の配列と少なくとも約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、又は約９９％相同又は同一であり得る。上述の配列のV_H領域及びV_L領域と高い（すなわち、８０％以上の）相同性又は同一性を有するV_H領域及びV_L領域を有する抗体は、変異誘発（例えば、部位特異的又はＰＣＲ媒介性変異誘発）、続いて、本明細書に記載の結合アッセイを使用して、コードされた改変抗体の、保持された機能（すなわち、結合親和性）についての試験によって得ることができる。

【０３４７】

本明細書で使用される場合、２つのアミノ酸配列間の相同性パーセントは、２つの配列間の同一性パーセントに相当する。２つの配列間の同一性又は相同性パーセントは、それらの２つの配列の最適アライメントのために導入される必要のあるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮して、それらの配列によって共有された同一の位置の数の関数（すなわち、相同性％＝同一の位置の数／位置の総数×１００）である。２つの配列間の配列の比較及び同一性パーセントの決定は、以下の非限定的な例に記載されるように、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。

【０３４８】

２つのアミノ酸配列間の相同性又は同一性パーセントは、ＰＡＭ１２０重み残基表、ギャップ長ペナルティ１２、及びギャップペナルティ４を使用した、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれたＥ．Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ（Ｃｏｍｐｕｔ Ａｐｐｌ Ｂｉｏｓｃｉ （１９８８）；ｌ４：１１－１７）のアルゴリズムを使用して決定され得る。加えて、２つのアミノ酸配列間の相同性パーセントは、Ｂｌｏｓｓｕｍ６２行列又はＰＡＭ２５０行列のいずれか、及びギャップ重み１６、１４、１２、１０、８、６、又は４、及び長さ重み１、２、３、４、５、又は６を使用した、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで利用可能）内のＧＡＰプログラム

に組み込まれたＮｅｅｄｌｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｗｕｎｓｃｈ（Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ（１９７０）；４８：４４４－４５３）のアルゴリズムを使用して決定され得る。

【０３４９】

追加的に又は代替的に、本明細書に記載される主題のタンパク質配列は、例えば、関連配列を特定するために、公開データベースに対する検索を行うための「問い合わせ配列」として更に使用され得る。かかる検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ（１９９０）；２１５：４０３－１０のＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実行され得る。本発明の抗体分子と相同のアミノ酸配列を得るために、ＢＬＡＳＴタンパク質検索が、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３で実行され得る。比較目的のためにギャップドアライメントを得るために、ギャップドＢＬＡＳＴがＡｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ（１９９７）；２５（１７）：３３８９－３４０２に記載されるように利用され得る。ＢＬＡＳＴ、Ｇａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用することができる。

【０３５０】

５．３．４　保存的修飾を有する抗体

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体又はその抗原結合断片は、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域を含み、これらのＣＤＲ配列のうちの１つ以上は、本明細書に記載の好ましい抗体（例えば、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体）に基づく特定のアミノ酸配列又はその保存的修飾を含み、抗体は、本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片の所望の機能特性を保持する。本明細書に開示される主題は、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗体又はその抗原結合断片であって、

（ａ）重鎖可変領域ＣＤＲ３配列が、配列番号３、１３、２２、３０、３９、４８、５６、６４、７２、８１、８９、９８、１０７、１１６、１２３、１３７、１４５、１５２、１６１、１６８、１８４、１９３、２０２、及び２１０のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含み、

（ｂ）軽鎖可変領域ＣＤＲ３配列が、配列番号６、１６、２３、３３、４１、５１、５９、６５、７５、８２、９１、１０１、１１２、１１８、１２５、１３０、１４０、１６２、１７１、１８６、１９６、２０３、及び２１２のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含む、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０３５１】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域ＣＤＲ３配列は、配列番号３、１３、２２、３０、３９、４８、５６、６４、７２、８１、８９、９８、１０７、１１６、１２３、１３７、１４５、１５２、１６１、１６８、１８４、１９３、２０２、及び２１０のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含み、軽鎖可変領域ＣＤＲ３配列は、配列番号６、１６、２３、３３、４１、５１、５９、６５、７５、８２、９１、１０１、１１２、１１８、１２５、１３０、１４０、１６２、１７１、１８６、１９６、２０３、及び２１２のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含む。

【０３５２】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域ＣＤＲ２配列は、配列番号２、１２、２９、３８、４７、７１、８０、８８、９７、１０６、１１５、１３６、１６７、１８３、１９２、２０１、及び２０９のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含み、軽鎖可変領域ＣＤＲ２配列は、配列番号５、１５、３２、５０、５８、７４、１００、１３９、１４６、１７０、１９５、及び２１６のアミノ酸配列から選択されるア

ミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含む。

【０３５３】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域のＣＤＲ１配列は、配列番号１、１１、２１、２８、４６、７０、８７、９６、１３５、１５１、１９１、及び２０８のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含み、軽鎖可変領域のＣＤＲ１配列は、配列番号４、１４、３１、４０、４９、５７、７３、９０、９９、１１７、１２４、１３８、１６９、１８５、及び１９４のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列、並びにその保存的修飾を含む。

【０３５４】

本明細書で使用される場合、「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特徴に著しく影響しないか、又はその結合特徴を著しく改変しないアミノ酸修飾を指すことが意図される。かかる保存的修飾は、アミノ酸置換、付加、及び欠失を含む。修飾は、部位特異的変異誘発及びＰＣＲ媒介性変異誘発などの当該技術分野で既知の標準的な技術によって、本開示の抗体に導入することができる。

【０３５５】

保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられたものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野で定義されている。代表的な保存的アミノ酸置換を表２４に示す。アミノ酸置換は、目的の抗体に導入され得、生成物は、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、又は改善されたＡＤＣＣ若しくはＣＤＣについてスクリーニングされる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される配列、例えば、ＣＤＲ配列、V_H配列、又はV_L配列は、修飾及び／又は置換される最大約１個、最大約２個、最大約３個、最大約４個、最大約５個、最大約６個、最大約７個、最大約８個、最大約９個、又は最大約１０個のアミノ酸残基を有し得る。

【表２４－２】

表２４

元の残基	例示的な保存的アミノ酸置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

【０３５６】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る：

●疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、

●中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、

●酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、

●塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、

●鎖の配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、

●芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０３５７】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスのメンバーと交換することを必然的に伴う。

【０３５８】

５．３．５　ＤＬＬ３との結合について、本発明の抗ＤＬＬ３抗体と交差競合する抗ＤＬＬ３抗体

本明細書に開示される主題は、ＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）への結合について、開示される抗ＤＬＬ３抗体のいずれかと交差競合する抗体又はその抗原結合断片を提供す

る。例えば、限定するものではなく、交差競合抗体は、本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のいずれかと同じエピトープ領域、例えば、同じエピトープ、隣接するエピトープ、又は重複に結合することができる。ある特定の実施形態では、交差競合研究のための参照抗体又はその参照抗原結合断片は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれか１つ、例えば、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体であり得る。

【０３５９】

かかる交差競合抗体は、標準的なＤＬＬ３結合アッセイにおいて、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のいずれか１つと交差競合する能力に基づいて特定することができる。例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ分析、ＥＬＩＳＡアッセイ又はフローサイトメトリーを使用して、本明細書に開示される主題の抗体との交差競合を実証することができる。試験抗体が、例えば、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体（例えば、Ｊ８、Ｌ２２、Ｂ２、Ａ１８、Ｅ９、Ｇ３、Ｍ１１、Ｏ２４、Ｐ４、Ｊ２３、Ｋ１９、Ｎ１０、Ｂ１６－ｖ１、Ｂ１６－ｖ２、Ｅ２３、Ｆ９、Ｌ１２、Ｂ２２、Ｃ２２、Ｄ８、Ｇ１６、Ｆ２１、Ｎ１２、Ｇ２３、Ｉ１、Ｃ８、及びＯ１８抗体）のうちのいずれか１つの、ＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）への結合を阻害する能力は、試験抗体が、ＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）への結合について、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれか１つと競合することができ、したがって、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれか１つと同じＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）上のエピトープ領域に結合することができることを実証する。ある特定の実施形態では、交差競合抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片のうちのいずれか１つと同じＤＬＬ３（例えば、ヒトＤＬＬ３）上のエピトープに結合する。

【０３６０】

５．３．６　抗原への抗体結合の特性評価

本明細書に開示される対象の抗体又はその抗原結合断片は、例えば、標準ＥＬＩＳＡによってＤＬＬ３への結合について試験することができる。選択された抗ＤＬＬ３抗体が独自のエピトープに結合するかどうかを判定するために、各抗体は、市販の試薬（Ｐｉｅｒｃｅ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）を使用してビオチン化することができる。非標識モノクローナル抗体及びビオチン化モノクローナル抗体を使用する競合研究は、上述のＤＬＬ３コーティングＥＬＩＳＡプレートを使用して実施され得る。ビオチン化ｍＡｂ結合は、ｓｔｒｅｐ－アビジン－アルカリホスファターゼプローブを用いて検出することができる。

【０３６１】

精製された抗体のアイソタイプを判定するために、アイソタイプＥＬＩＳＡは、特定のアイソタイプの抗体に特異的な試薬を使用して実行することができる。抗ＤＬＬ３ヒトＩｇＧは、ウエスタンブロッティングによって、ＤＬＬ３抗原との反応性について更に試験することができる。

【０３６２】

ある特定の実施形態では、K_Dは、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。ある特定の実施形態では、ＲＩＡは、目的の抗体のＦａｂバージョン及びその抗原で実行される。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、非標識抗原の滴定シリーズの存在下で、最小濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原でＦａｂを平衡化し、次いで、抗Ｆａｂ抗体コーティングプレートで結合した抗原を捕捉することによって測定される（例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ（１９９９）；２９３：８６５－８８１を参照されたい）。

【０３６３】

ある特定の実施形態では、K_Dは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００又はＢＩ

ＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用したアッセイである。

【０３６４】

５．３．７　免疫コンジュゲート

本明細書に開示される対象は、細胞毒素、薬物（例えば、免疫抑制剤）又は放射性毒素などの、治療部分にコンジュゲートされた抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。このようなコンジュゲートは、本明細書において「免疫コンジュゲート」と称される。１つ以上の細胞毒素を含む免疫コンジュゲートは、「免疫毒素」と称される。細胞毒素又は細胞毒性薬剤には、細胞に有害な（例えば、細胞を死滅させる）任意の薬剤が含まれる。細胞毒素の非限定的な例としては、タキソール（リシン、ジフテリア、ゲロニンなど）、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びピューロマイシン、並びにそれらの類似体又は相同体が挙げられる。また、治療薬としては、例えば、カリチアマイシン、アウレアスタチン、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）及びロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、並びにシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前のダウノマイシン）及びドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前のアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ））、低メチル化剤（アザシチジン及びデシタビン）、及び抗分裂剤（例えば、ビンクリスチン及びビンブラスチン）が挙げられる。

【０３６５】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体にコンジュゲートされ得る治療用細胞毒素の他の例としては、デュオカルマイシン、カリケアマイシン、メイタンシン及びオーリスタチン、並びにそれらの誘導体が挙げられる。細胞毒素は、当該技術分野で利用可能なリンカー技術を使用して、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片にコンジュゲートされ得る。細胞毒素を抗体にコンジュゲートするために使用されたリンカータイプの例としては、ヒドラゾン、チオエーテル、エステル、ジスルフィド、及びペプチド含有リンカーが挙げられるが、これらに限定されない。リンカーは、例えば、リソソーム区画内の低ｐＨによる切断の影響を受けやすい、又はプロテアーゼ、例えば、カテプシン（例えば、カテプシンＢ、Ｃ、Ｄ）などの腫瘍組織内で優先的に発現されるプロテアーゼによる切断の影響を受けやすい、リンカーを選択することができる。細胞毒素のタイプ、リンカー、及び治療剤を抗体にコンジュゲートするための方法についての更なる考察については、Ｓａｉｔｏ，Ｇ．ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５５：１９９－２１５、Ｔｒａｉｌ，Ｐ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：３２８－３３７、Ｐａｙｎｅ，Ｇ．（２００３）Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　３：２０７－２１２、Ａｌｌｅｎ，Ｔ．Ｍ．（２００２）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ　２：７５０－７６３、Ｐａｓｔａｎ，Ｉ．ａｎｄ　Ｋｒｅｉｔｍａｎ，Ｒ．Ｊ．（２００２）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ　３：１０８９－１０９１、Ｓｅｎｔｅｒ，Ｐ．Ｄ．ａｎｄ　Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，Ｃ．Ｊ．（２００１）Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５３：２４７－２６４も参照されたい。

【０３６６】

本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片はまた、放射性同位体にコンジュゲートされて、放射性免疫コンジュゲートとも称される、細胞傷害性放射性

医薬品を生成することができる。例示的なグラフィカル表現を図３に示す。診断的又は治療的に使用するために抗体にコンジュゲートすることができる放射性同位体の非限定的な例としては、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈが挙げられる。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{177}Ｌｕ放射性同位体である。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{89}Ｚｒ放射性同位体である。放射性免疫コンジュゲートを調製するための方法は、当該技術分野において確立される。放射性免疫コンジュゲートの例は、Ｚｅｖａｌｉｎ（商標）（ＩＤＥＣ医薬品）及びＢｅｘｘａｒ（商標）（Ｃｏｒｉｘａ医薬品）を含む市販のものであり、同様の方法を使用して、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体を使用して放射性免疫コンジュゲートを調製することができる。

【０３６７】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を放射性同位体にコンジュゲートし、キレート剤を使用することによって放射性免疫コンジュゲートを生成することができる。本明細書で使用される場合、「キレート剤」という用語は、少なくとも２つの非金属イオンに配位結合によって結合された金属イオンを含有する複素環又は周囲の構造の形態の化合物を指す。キレート剤の非限定的な例としては、１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４，７－三酢酸（ＮＯＴＡ）、２，２’－（７－（１－カルボキシ－４－（（４－イソチオシアナトベンジル）アミノ）－４－オキソブチル）－１，４，７－トリアゾナン－１，４－ジイル）二酢酸（ＮＯＤＡ）、２，２’，２’’，２’’’－（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトライル）四酢酸（ＤＯＴＡ）、ジエチレントリアミン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ，Ｎ－ペンタ酢酸、ペンテト酸、（カルボキシメチル）イミノ］ビス（エチレンニトリロ）－テトラ酢酸（ＤＴＰＡ）、１－ヒドロキシ－２－ピリドン；２－ピリジノール－１－オキシド（ＨＯＰＯ）、Ｎ－（５－（３－（（５－アミノペンチル）ヒドロキシカルバモイル）プロピオンアミド）ペンチル）－３－（（５－Ｎ－ヒドロキシアセトアミド）ペンチル）カルバモイル）プロピオノヒドロキサム酸（ＤＦＯ）、及び２－［１，４，７－トリアザシクロノナン－１－イル－４，７－ビス（ｔＢｕ－エステル）］－１，５－ペンタン二酸（ＮＯＤＡＧＡ）が挙げられる。本明細書に開示される主題に包含される追加の例示的なキレート剤としては、ＡＡＺＴＡ及びその誘導体、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ及びその誘導体、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ，ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ及びその誘導体（例えば、Ａｃ－ＤＯＴＡ、ベンゾ－ＤＯＴＡ、ジベンゾ－ＤＯＴＡ、ＣＢ－ＤＯ２Ａ、３ｐ－Ｃ－ＤＥＰＡ、オキソ－ＤＯ３Ａ）、そのＤＯＴＭＡ誘導体（例えば、ベンゾ－ＤＯＴＭＡ）、ＤＴＰＡ及びその誘導体（例えば、ベンゾ－ＤＴＰＡ、ジベンゾ－ＤＴＰＡ、フェニル－ＤＴＰＡ、ジフェニル－ＤＴＰＡ、ベンジル－ＤＴＰＡ、ジベンジル－ＤＴＰＡ、１Ｂ４Ｍ－ＤＴＰＡ、ＣＨＸ－Ａ’’－ＤＴＰＡ）、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ及びその誘導体（例えば、５－Ｃｌ－ＥＨＰＧ、５－Ｂｒ－ＥＨＰＧ、５－Ｍｅ－ＥＨＰＧ、５ｔ－Ｂｕ－ＥＨＰＧ、５－ｓｅｃ－Ｂｕ－ＥＨＰＧ）、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ，Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ及びその誘導体、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ及びその誘導体、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ及びその誘導体（例えば、ベンゾ－ＮＯＴＡ）、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ及びその誘導体（例えば、ベンゾ－ＴＥＴＡ）、ＴＥＴＭＡ及び誘導体（例えば、ベンゾ－ＴＥＴＭＡ）、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ及びその誘導体が挙げられる。

【０３６８】

本明細書に開示される主題の抗体コンジュゲートを使用して、所与の生物学的応答を修飾することができ、薬物部分は、古典的な化学療法剤に限定されるものとして解釈されるべきではない。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を有するタンパク質又はポリペプチドであり得る。かかるタンパク質には、例えば、酵素的に活性な毒素、又はその活性

断片（例えば、アブリン、リシンＡ、ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素、若しくはジフテリア毒素）、タンパク質（例えば、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）若しくはインターフェロン－γ）、又は生物学的応答調整因子（例えば、リンホカイン、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、若しくは他の成長因子）が含まれ得る。

【０３６９】

かかる治療的部分を抗体にコンジュゲートするための技法が周知であり、例えば、Ａｒｎｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｏｆ Ｄｒｕｇｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ”，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｒｅｉｓｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ｐｐ．２４３－５６（Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．１９８５）；Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，“Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ”，ｉｎ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（２ｎｄ Ｅｄ．），Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ｐｐ．６２３－５３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．１９８７）；Ｔｈｏｒｐｅ，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ”，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｐｉｎｃｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ｐｐ．４７５－５０６（１９８５）；“Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，Ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｏｆ Ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ Ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ”，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂａｌｄｗｉｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ｐｐ．３０３－１６（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ １９８５），及びＴｈｏｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ Ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｔｏｘｉｎ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ”，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．，６２：１１９－５８（１９８２）を参照されたい。

【０３７０】

５．３．７．１　例示的な免疫コンジュゲート

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題の放射性免疫コンジュゲートは、配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_H、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むV_Lを含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含むV_H、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含むV_Lを含む。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｃ８」として指定される。ある特定の実施形態では、放射性免疫コンジュゲートは、キレート剤を含む。ある特定の実施形態では、キレート剤は、Ｎ－（５－（３－（（５－アミノペンチル）ヒドロキシカルバモイル）プロピオンアミド）ペンチル）－３－（（５－（Ｎ－ヒドロキシアセトアミド）ペンチル）カルバモイル）プロピオノヒドロキサム酸（ＤＦＯ）である。ある特定の実施形態では、放射性免疫コンジュゲートは、放射性同位体を含む。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{89}Ｚｒ放射性同位体である。

【０３７１】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される主題の放射性免疫コンジュゲートは、配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ

３を含むＶ$_H$、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含むＶ$_L$を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む。ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_H$、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含むＶ$_L$を含む。ある特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、「Ｃ８」として指定される。ある特定の実施形態では、放射性免疫コンジュゲートは、キレート剤を含む。ある特定の実施形態では、キレート剤は、Ｎ－（５－（３－（（５－アミノペンチル）ヒドロキシカルバモイル）プロピオンアミド）ペンチル）－３－（（５－（Ｎ－ヒドロキシアセトアミド）ペンチル）カルバモイル）プロピオノヒドロキサム酸（ＤＦＯ）である。ある特定の実施形態では、放射性免疫コンジュゲートは、放射性同位体を含む。ある特定の実施形態では、放射性同位体は、^{177}Ｌｕ放射性同位体である。

【０３７２】

５．３．８　多重特異性分子

本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体、又はその断片を含む多重特異性分子を提供する。本明細書に開示される又はその抗原結合断片は、１つ以上の機能分子、例えば、１つ以上のペプチド又はタンパク質（例えば、受容体に対する１つ以上の抗体又はリガンド）に誘導体化されるか、又は連結されて、２つ以上の異なる結合部位又は標的分子に結合する多重特異性分子を生成することができる。本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、実際には、２つより多い異なる結合部位及び／又は標的分子に結合する多重特異性分子を生成するために、２つ以上の他の機能分子に誘導体化又は連結することができる。多重特異性分子を作製するために、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片は、別の抗体、抗体断片、ペプチド若しくは結合模倣物などの１つ以上の他の結合分子に（例えば、化学的結合、遺伝的融合、非共有結合性会合、又は他の方法により）機能的に連結されて、二重特異性分子となるようにすることができる。

【０３７３】

ある特定の実施形態では、多重特異性分子は、二重特異性分子である。ある特定の実施形態では、二重特異性分子は、ＤＬＬ３に対する少なくとも第１の結合特異性及び第２の標的エピトープ領域に対する第２の結合特異性を含む。第２の標的エピトープ領域は、ＤＬＬ３エピトープ、又は非ＤＬＬ３エピトープ、例えば、異なる抗原であり得る。ある特定の実施形態では、多重特異性分子は、ＤＬＬ３に対する第１の結合特異性、第２の標的に対する第２の結合特異性、及び第３の標的に対する第３の結合特異性を含む。ある特定の実施形態では、第２の標的は、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、又はヒト免疫エフェクター細胞）の表面上に発現される抗原である。ある特定の実施形態では、多重特異性分子は、ヒト免疫エフェクター細胞上のエフェクター抗原に特異的に結合することによって、その免疫エフェクター細胞の活性を動員し、それによって、エフェクター機能を増強することができる。ある特定の実施形態では、第３の標的は、老化細胞上で発現される抗原である。

【０３７４】

本明細書に開示される主題の多重特異性分子は、当該技術分野で既知の方法を使用して、構成要素の結合特異性をコンジュゲートすることによって調製することができる。例えば、多重特異性分子に対する各結合特異性は、別々に生成され、次いで互いにコンジュゲートされ得る。結合特異性がタンパク質又はペプチドである場合、様々なカップリング又は架橋剤が共有コンジュゲーションに使用され得る。架橋剤の非限定的な例としては、プロテインＡ、カルボジイミド、Ｎ－スクシンイミジル－Ｓ－アセチル－チオアセテート（ＳＡＴＡ）、５，５’－ジチオビス（２－ニトロ安息香酸）（ＤＴＮＢ）、ｏ－フェニレンジマレイミド（ｏＰＤＭ）、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、及びスルホスクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（スルホ－ＳＭＣＣ）（例えば、Ｋａｒｐｏｖｓｋ

ｙ　ｅｔ　ａｌ．（１９８４）Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６０：１６８６；Ｌｉｕ，　ＭＡ　ｅｔ　ａｌ．（１９８５）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８２：８６４８）を参照されたい）が挙げられる。他の方法としては、Ｐａｕｌｕｓ（１９８５）Ｂｅｈｒｉｎｇ　Ｉｎｓ．Ｍｉｔｔ．Ｎｏ．７８，１１８－１３２；Ｂｒｅｎｎａｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：８１－８３）、及びＧｌｅｎｎｉｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９８７）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：２３６７－２３７５）に記載されるものが挙げられる。コンジュゲート剤は、ＳＡＴＡ及びスルホ－ＳＭＣＣであってもよく、いずれもＰｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）から入手可能である。

【０３７５】

結合特異性が抗体である場合、それらは、２つの重鎖のＣ末端ヒンジ領域のスルフヒドリル結合を介してコンジュゲートされ得る。ある特定の実施形態では、ヒンジ領域は、コンジュゲーションの前に、奇数個のスルフヒドリル残基、好ましくは１個を含むように修飾される。

【０３７６】

代替的に、両方の結合特異性を同じベクターにコードし、同じ宿主細胞内で発現させ、組み立てることができる。この方法は、多重特異性分子が、ｍＡｂ×ｍＡｂ、ｍＡｂ×Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、又はリガンド×Ｆａｂ融合タンパク質である場合に特に有用である。

【０３７７】

多重特異性分子のそれらの特異的標的への結合は、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ＦＡＣＳ分析、バイオアッセイ（例えば、成長阻害）、又はウエスタンブロットアッセイによって確認することができる。これらのアッセイの各々は、一般に、目的の複合体に特異的な標識された試薬（例えば、抗体）を使用することによって、特定の目的のタンパク質－抗体複合体の存在を検出する。代替的に、複合体は、様々な他のイムノアッセイのうちのいずれかを使用して検出され得る。例えば、抗体を放射性標識し、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）で使用することができる（例えば、（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。放射性同位体は、γカウンター若しくはシンチレーションカウンターの使用、又は自己放射線検査のような手段によって検出され得る。

【０３７８】

５．４　抗体又は抗原結合断片をコードする核酸

本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片をコードする核酸を提供する。

【０３７９】

更に、本明細書に開示される核酸を含む、ベクターが提供される。いくつかの実施形態では、ベクターは、発現ベクターである。本明細書に開示される主題は、本明細書に開示されるベクターを含む、宿主細胞を更に提供する。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、Ｔ細胞である。

【０３８０】

５．５　医薬組成物及び治療方法

本明細書に開示される主題は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片、本明細書に開示される免疫コンジュゲート、又は本明細書に開示される多重特異性分子を含む組成物を提供する。ある特定の実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である。

【０３８１】

本明細書に開示される主題の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、薬学的に許容される担体を更に含む組成物の形態で投与され得る。好適な薬学的に許容される担体としては、例えば、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど、並びにこれらの組み合わせのうちの１つ以上が挙げられる。

【０３８２】
薬学的に許容される担体は、結合タンパク質の保存寿命又は有効性を高める、湿潤剤若しくは乳化剤、保存剤、又は緩衝剤などの少量の補助物質を更に含んでもよい。注射の組成物は、当業者に周知のように、哺乳動物への投与後に活性成分の迅速放出、持続放出又は遅延放出を提供するように製剤化することができる。
【０３８３】
本明細書に開示される主題は、療法において、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、及び組成物を使用する様々な方法を提供する。本明細書に開示される主題は、対象における疾患又は障害を治療又は改善するための方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を対象に投与することを含む。
【０３８４】
ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＤＬＬ３に関連する。特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＤＬＬ３の過剰発現に関連する。ある特定の実施形態では、疾患又は障害は、腫瘍である。ある特定の実施形態では、腫瘍は、がんである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、肺の神経内分泌腫瘍は、肺神経内分泌がん（定型カルチノイド腫瘍、及び非定型カルチノイド腫瘍を含む）、大細胞神経内分泌がん（ＬＣＮＥＣ）、及び小細胞肺がんからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、黒色腫は、ブドウ膜黒色腫である。ある特定の実施形態では、乳がんは、トリプルネガティブ乳がんである。
【０３８５】
本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物は、ＤＬＬ３関連疾患又は障害の治療に有用な他の治療剤と組み合わせて利用されてもよい。例えば、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物は、少なくとも１つの追加の治療剤と別々に、連続的に、若しくは同時に投与されてもよいか、又は少なくとも１つの追加の治療剤にコンジュゲートされてもよい。更なる治療剤の非限定的な例としては、海洋由来化合物（例えば、ドラスタチン１０、アウリスタチン、タシドチン、ドラスタチン１５又はそのバリアント、モノメチルアウリスタチンＥ（ＭＮＩＡＥ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＮＩＡＦ））（Ｎｅｗｍａｎ　＆　Ｃｒａｇｇ，Ｍａｒ　Ｄｒｕｇｓ．２０１７　Ａｐｒ；１５（４）：９９を参照されたい）、ビンカ剤、抗エストロゲン薬物、アロマターゼ阻害剤、卵巣抑制剤、ＶＥＧＦ／ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、細胞増殖抑制アルカロイド、細胞傷害性抗生物質、代謝拮抗剤、内分泌／ホルモン剤、ビスホスホネート治療剤及び標的生物学的治療剤（例えば、ＵＳ６３０６８３２、ＷＯ２０１２００７１３７、ＷＯ２００５０００８８９、ＷＯ２０１００９６６０３などに記載されている治療用ペプチド）、アルキル化剤、アルキルスルホネート、アマニチン、アジリジン、エチレンイミン及びメチルアメラミン、アセトゲニン、カンプトテシン、ブリオスタチン、カリスタチン、ＣＣ－１０６５、クリプトフィシン、ドラスタチン、デュオカルマイシン、エレウテロビン、パンクラチスタチン、サルコディクチン、スポンジスタチン、ナイトロジェンマスタード、抗生物質、エンジイン抗生物質、ダイネマイシン、ビスホスホネート、エスペラマイシン、色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン＊）ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボ

マイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン、代謝拮抗剤、葉酸類似体、プリン類似体、アンドロゲン、抗副腎、フロリン酸などの葉酸補充剤、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ビサントレン、エダトラキサート、デフォファミン、デメコルシン、ジアジクオン、エルフォルニチン、酢酸エリプチニウム、エポチロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシノイド、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ロソキサントロン、ポドフィリン酸、２－エチルヒドラジド、プロカルバジン、ＰＳＫ多糖類複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ及びアングイジン）、ウレタン、ビンデシン、ベムラフェニブ、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン、アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）、シクロホスファミド、チオテパ、タキソイド、クロランブシル、ＧＥＭＺＡＲ’ゲムシタビン、６－チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、白金類似体、ビンブラスチン、白金、エトポシド（ＶＰ－１６）、イホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）ビノレルビン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、イリノテカン（カンプトサール、ＣＰＴ－１１）、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００、ジフルオロメチルヒロルニチン、レチノイド、カペシタビン、コンブレタスタチン、ロイコボリン、オキサリプラチン、細胞増殖を低減させるＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、ＥＧＦＲ及びＶＥＧＦ－Ａの阻害剤、並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩又は溶媒和物、酸又は誘導体が挙げられる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療剤は、化学療法剤である。特定の化学療法剤としては、シクロホスファミド、フルオロウラシル（又は５－フルオロウラシル若しくは５－ＦＵ）、メトトレキサート、エダトレキサート（１０－エチル－１０－デアザ－アミノプテリン）、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク質結合パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタビン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾルミド、トポテカン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタビン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリックス、ブセルリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン及びドキソルビシン）、ベバシズマブ、オキサリプラチン、メルファラン、エトポシド、メクロレタミン、ブレオマイシン、微小管毒、バンレイシ科アセトゲニン、アウリスタチン、メイタンシノイド、チューブリシン、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ベンゾジアゼピン、及びカンプトテシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８６】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物とともに使用することができる他の適合性抗がん剤は、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍ.）、ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）、５－ＦＵ（フィウオロウラシル、５－フルオロウラシル、ＣＡＳ Ｎｏ．５１－２１－８）、ＰＤ－０３２５９０１（ＣＡＳ Ｎｏ．３９１２１０－１０－９、Ｐｆｉｚｅｒ）、シスプラチン（シス－ジアミン、ジクロロ白金（ＩＩ）、ＣＡＳ Ｎｏ．１５６６３－２７－１）、カルボプラチン（ＣＡＳ Ｎｏ．４１５７５－９４－４）、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、

Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、テモゾロミド（４－メチル－５－オキソ－２，３，４，６，８－ペンタザビシクロ［４．３．０］ノナ－２，７，９－トリエン－９－カルボキサミド、ＣＡＳ Ｎｏ．８５６２２－９３－１、ＴＥＭＯＤＡＲ（登録商標）、ＴＥＭＯＤＡＬ（登録商標）、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｐｌｏｕｇｈ）、タモキシフェン（（Ｚ）－２－［４－（１，２－ジフェニルブト－１－エニル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン、ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）、ＩＳＴＵＢＡＬ（登録商標）、ＶＡＬＯＤＥＸ（登録商標））、及びドキソルビシン（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標））などの商業的又は臨床的に利用可能な化合物を含む。追加の商業的又は臨床的に利用可能な抗がん剤は、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍ．）、スーテント（ＳＵＮＩＴＩＮＩＢ（登録商標）、ＳＵ１１２４８、Ｐｆｉｚｅｒ）、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＸＬ－５１８（Ｍｅｋ阻害剤、Ｅｘｅｌｉｘｉｓ、ＷＯ２００７／０４４５１５）、ＡＲＲＹ－８８６（Ｍｅｋ阻害剤、ＡＺＤ６２４４、Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａ、Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）、ＳＦ－１１２６（ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｓｅｍａｆｏｒｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＢＥＺ－２３５（ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＸＬ－１４７（ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｅｘｅｌｉｘｉｓ）、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）、Ａｓｔｒａ７ｅｎｅｃａ）、ロイコボリン（フォリン酸）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）、ロナファルニブ（ＳＡＲＡＳ ＡＲＴＭ、ＳＣＨ ６６３３６、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｐｌｏｕｇｈ）、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標）、ＢＡＹ４３－９００６、Ｂａｙｅｒ Ｌａｂｓ）、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、Ａｓｔｒａ７ｅｎｅｃａ）、イリノテカン（ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標）、ＣＰＴ－１１、Ｐｆｉｚｅｒ）、チピファルニブ（ＺＡＲＮＥＳＴＲＡＴＭ、Ｊｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｊｏｈｎｓｏｎ）、ＡＢＲＡＸＡＮＥＴＭ（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ－ｆｒｅｅ）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ、Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ、ＩＩ）、バンデタニブ（ｒＩＮＮ、ＺＤ６４７４、ＺＡＣＴＩＭＡ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、クロランブシル、ＡＧ１４７８、ＡＧ１５７１（ＳＵ５２７１；Ｓｕｇｅｎ）、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、パゾパニブ（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、カンホスファミド（ＴＥＬＣＹＴＡ（登録商標）、Ｔｅｌｉｋ）、チオテパ及びシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）、ＮＥＯＳＡＲ（登録商標））、ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））、カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標）、Ｒｏｃｈｅ）、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）を含む、クエン酸タモキシフェン、ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）（クエン酸トレミフェム）、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）（エキセメスタン、Ｐｆｉｚｅｒ）、ホルミスタニー、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）（ボロゾール）、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）（アナストロゾール、Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）、ダブラフミブ（ＴＡＦＩＮＬＡＲ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ダサチニブ（ＳＰＲＹＣＥＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、トラメチニブ（ＭＥＫＩＮＩＳＴ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、トロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＶＥＧＦ発現阻害剤及びＨＥＲ２発現阻害剤などのリボザイム、ワクチン、ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）ｒＩＬ－２、ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤、ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｒｎＲＨ、ビノレルビン及びエスペラミシン、並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体を含む。

【０３８７】
本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物は、任意選択で、単一のボーラスとして、それを必要とする対象に投与されてもよい。あるいは、投与レジメンは、腫瘍の出現後に様々な時間に行われる複数回の投与を含み得る。投与は、経口、鼻腔内、非経口（静脈内、筋肉内、腹腔内、若しくは皮下）、直腸、頭蓋内、腫瘍内、髄腔内、又は局所を含む、任意の好適な経路によって実施することができる。投与は、自己投与及び他者による投与を含む。また、記載されるような医学的状態の様々な治療様式は、「実質的な」を意味するように意図されており、これには、全治療が含まれるが、また、全治療未満も含まれ、いくつかの生物学的又は医学的に関連する結果が達成されることも理解されるべきである。

【０３８８】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物は、それを必要とする対象に１回以上の用量で投与され得る薬学的製剤を含む。投薬レジメンは、所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整することができる。

【０３８９】
典型的には、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は治療効果を達成するのに十分な組成物の有効量は、１日当たり体重１キログラム当たり約０．０００００１ｍｇ～１日当たり体重１キログラム当たり約１０，０００ｍｇの範囲である。典型的には、投薬量の範囲は、１日当たり体重１キログラム当たり約０．０００１ｍｇ～１日当たり体重１キログラム当たり約１００ｍｇである。抗ＤＬＬ３抗体の投与について、投薬量は、毎週、２週間毎又は３週間毎に、対象の体重の約０．０００１～１００ｍｇ／ｋｇ、より通常は０．０１～５ｍｇ／ｋｇの範囲である。例えば、投薬量は、毎週、２週間毎若しくは３週間毎に、１ｍｇ／ｋｇ体重若しくは１０ｍｇ／ｋｇ体重、又は毎週、２週間毎若しくは３週間毎に、１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲内であり得る。ある特定の実施形態では、抗体の単回投薬量は、体重１ｋｇ当たり０．１～１０，０００マイクログラムの範囲である。ある特定の実施形態では、担体中の抗体濃度は、送達されたミリリットル当たり０．２～２０００マイクログラムの範囲である。例示的な治療レジメンは、２週間毎、又は月毎、又は３～６ヶ月毎に投与を必要とする。抗ＤＬＬ３抗体は、複数回で投与され得る。１回の投薬間の間隔は、毎時、毎日、毎週、毎月、又は毎年であり得る。間隔はまた、対象における抗体の血中レベルを測定することによって示されるように、不定期であってもよい。いくつかの方法では、投薬量は、約２０μｇ／ｍＬ～約１２５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ～約１５０μｇ／ｍＬ、約１２５μｇ／ｍＬ～約１７５μｇ／ｍＬ、又は約１５０μｇ／ｍＬ～約２００μｇ／ｍＬの対象における血清抗体濃度を達成するように調整される。

【０３９０】
あるいは、抗ＤＬＬ３抗体は、徐放性製剤として投与することができ、その場合、より低い頻度の投与が必要とされる。投薬量及び頻度は、対象における抗体の半減期に応じて変化する。投薬量及び投与頻度は、治療が予防的であるか、又は治療的であるかに応じて変化し得る。予防用途では、比較的低い投薬量が、長期間にわたって比較的低頻度の間隔で投与される。治療用途では、疾患の進行が低減若しくは終了するまで、又は対象が疾患の症状の部分的若しくは完全な改善を示すまで、比較的短い間隔で比較的高い投薬量が必要とされることがある。その後、患者は、予防レジームを投与され得る。

【０３９１】
本開示の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、投与に好適な医薬組成物に組み込まれ得る。医薬組成物は、概して、組換え抗体又は実質的に精製された抗体、及び対象への投与に好適な形態の薬学的に許容される担体を含む。薬学的に許容可能な担体は、投与される特定の組成物によって、並びに組成物を投与するために使用される特定の方法によって部分的に決定される。したがって、抗体組成物を投与するための医薬組成物の多種多様な好適な製剤が存在する。医薬組成物は、無菌で、実質的に等張なものとして、また、米

国食品医薬品局の全ての適正製造規範（ＧＭＰ）の規制に完全に準拠して製剤化され得る。

【０３９２】

「薬学的に許容される」、「生理学的に許容される」という用語、及びそれらの文法的変形は、組成物、担体、希釈剤、及び試薬を指すので、互換的に使用され、組成物の投与を禁止する程度まで、望ましくない生理学的効果を生じることなく、対象に、又は対象上に投与することが可能である材料を表す。例えば、「薬学的に許容される賦形剤」は、一般に、安全、非毒性の望ましい医薬組成物の調製において有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用及びヒト医薬的使用が許容される賦形剤を含む。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体、又はエアロゾル組成物の場合は気体であり得る。「薬学的に許容される塩及びエステル」という用語は、薬学的に許容可能であり、所望の薬理学的特性を有する塩及びエステルを意味する。そのような塩は、組成物中に存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応することができる場所で形成され得る塩を含む。適切な無機塩には、アルカリ金属、例えば、ナトリウム及びカリウム、マグネシウム、カルシウム、並びにアルミニウムで形成されるものが含まれる。適切な有機塩には、アミン塩基などの有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどで形成されたものが含まれる。そのような塩には、無機酸（例えば、塩酸及び臭化水素酸）、及び有機酸（例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、並びにメタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸などのアルカン－及びアレン－スルホン酸）で形成された酸付加塩も含まれる。薬学的に許容されるエステルには、抗ＤＬＬ３抗体に存在するカルボキシ、スルホニルオキシ、及びホスホノキシ基、例えば、Ｃ１－６アルキルエステルから形成されるステルス（ｓｔｅｒｓ）が含まれる。２つの酸性基が存在する場合、薬学的に許容される塩又はエステルは、一酸一塩若しくはエステル、又はジ塩若しくはエステルであり得、同様に、２つを超える酸性基が存在する場合、そのような基の一部又は全てを塩化又はエステル化することができる。この技術で命名される抗ＤＬＬ３抗体は、非塩化若しくは非エステル化形態で、又は塩化及び／若しくはエステル化形態で存在することができ、そのような抗ＤＬＬ３抗体の命名は、元の（非塩化及び非エステル化）化合物並びにその薬学的に許容される塩及びエステルの両方を含むように意図される。

【０３９３】

本技術の医薬組成物は、その意図される及び／又は好適な投与経路と適合するように製剤化される。本開示の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片又は組成物は、非経口、局所、静脈内、経口、皮下、動脈内、皮内、経皮、直腸、頭蓋内、くも膜下腔内、腹腔内、鼻腔内、若しくは筋肉内経路によって、又は吸入剤として投与することができる。

【０３９４】

本技術の抗体は、活性成分の持続的又は脈動的放出を可能にするような方法で製剤化され得るデポ注射剤又はインプラント製剤の形態で投与され得る。経口組成物は、一般に、不活性希釈剤又は可食性担体を含む。それらは、ゼラチンカプセル内に封入され得るか、又は錠剤に圧縮され得る。経口治療投与の目的のために、抗ＤＬＬ３抗体は、賦形剤とともに組み込まれ、錠剤、トローチ、又はカプセルの形態で使用することができる。経口組成物は、マウスウォッシュとして使用するための流体担体を使用して調製することもでき、流体担体中の化合物は、経口的に適用され、揺動され、放出されるか、又は飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合化合物、及び／又はアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分：微結晶性セルロース、トラガカントガム、若しくはゼラチンなどの結合剤；デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、若しくはトウモロコシデンプンなどの分散化合物；ステアリン酸マグネシウム若しくはステロテスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味化合物；又はペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香味料などの香味化合物と同様の性質の化合物のうちのいずれかを含有することができる。

【０３９５】

吸入による投与のために、抗ＤＬＬ３抗体は、好適な推進剤、例えば、二酸化炭素などのガス、又はネブライザーを含有する加圧容器又はディスペンサーからのエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。

【０３９６】

全身投与はまた、経粘膜又は経皮的手段によって行うことができる。経粘膜又は経皮投与のために、透過されるバリアに適切な透過剤を製剤に使用する。このような透過剤は、当該技術分野で一般に既知であり、例えば、経粘膜投与のために、洗剤、胆汁塩、及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻スプレー又は坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与の場合、抗ＤＬＬ３抗体は、当該技術分野で一般に知られているように、軟膏、膏薬、ゲル、又はクリームに製剤化される。

【０３９７】

抗ＤＬＬ３抗体はまた、坐剤（例えば、ココアバター及び他のグリセリドなどの従来の坐剤塩基）又は直腸送達のための保持浣腸剤の形態で医薬組成物として調製することができる。

【０３９８】

ある特定の実施形態では、抗ＤＬＬ３抗体は、抗ＤＬＬ３抗体を体内からの迅速な排出から保護する担体、例えば、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤を用いて調製される。生分解性の生体適合性ポリマー、例えば、酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸を使用することができる。このような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。

【０３９９】

５．６　診断及び予後方法

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体、その抗原結合断片、多重特異性分子、及びそれらをコードする核酸は、診断及び予後応用、並びに生体試料、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の検出のための研究ツールとして使用することができる。本明細書に開示される主題は、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３を検出するための方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、細胞、組織、又は血液試料を、本明細書に開示される抗体、その抗原結合断片、又は多重特異性分子と接触させることであって、抗体、その抗原結合断片、又は多重特異性分子が検出可能な標識を含む、接触させることと、細胞、組織、又は血液試料と関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、細胞、組織、又は血液試料に結合した標識された抗体、その抗原結合断片、又は多重特異性分子の量を決定することであって、結合した抗体、その抗原結合断片、又は多重特異性分子の量が、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む。細胞又は組織は、任意の正常、健常、又はがん性細胞及び組織を含む任意の細胞又は組織であり得る。ある特定の実施形態では、血液試料は、末梢血試料である。

【０４００】

本明細書に開示される主題は、インビボで対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を検出するための方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、（ａ）対象に、ＤＬＬ３を発現する疾患又は障害に局在化するように構成され、放射性同位体で標識される、有効量の本開示の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を投与することと、（ｂ）抗体によって放出される参照値よりも高い放射性レベルを検出することによって、対象における疾患又は障害の存在を検出することと、を含む。ある特定の実施形態において、参照値は、グラム当たりの注射用量（％ＩＤ／ｇ）として表される。参照値は、正常／対照組織に存在する放射性レベルを測定し、正常／対照組織に存在する平均放射性レベル±標準偏差を計算することによって計算され得る。ある特定の実施形態では、疾患／障害と正常組織との間の放射性レベルの比は、約２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１５：１、２０：１、２５：１、３０：１、３５：１、４０：１、４５：１、５０：１、５５：１、６０：１、６５：１、７０：１、７５：１、８０：１、８５：１、９０：１、９５：１、又は１００：１である。

【０４０１】

ある特定の実施形態では、対象は、ＤＬＬ３に関連する疾患又は障害と診断されているか、又はその疑いがある。抗体によって放出される放射性レベルは、陽電子放出断層撮影又は単一光子放出コンピュータ断層撮影を使用して検出され得る。

【０４０２】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＤＬＬ３ポリペプチドの局在化及び／又は定量化に関連する当該技術分野で既知の方法で使用することができる（例えば、適切な生理学的試料内のＤＬＬ３タンパク質のレベルの測定に使用するため、診断方法に使用するため、ポリペプチドのイメージングに使用するためなど）。本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を使用して、親和性クロマトグラフィー又は免疫沈降などの標準技術によってＤＬＬ３ポリペプチドを単離することができる。

【０４０３】

本開示の抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、生体試料、例えば、哺乳動物の血清又は細胞、並びに宿主系において発現される組換え産生免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質からの天然免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の精製を促進することができる。更に、本技術の抗ＤＬＬ３抗体は、免疫反応性ポリペプチドの存在量及び発現パターンを評価するために、免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質（例えば、血漿中、細胞溶解物又は細胞上清液中）を検出するために使用することができる。本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を診断的に使用して、臨床試験手順の一部として組織中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質レベルをモニタリングし、例えば、所与の治療レジメンの有効性を決定することができる。上述のように、検出は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を検出可能な物質にカップリングする（すなわち、物理的に連結する）ことによって容易にすることができる。

【０４０４】

生体試料中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の存在又は非存在を検出するための例示的な方法は、対象からの生体試料を、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片と接触させることを含み、免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の存在は、生体試料中で検出される。検出は、抗体に付着した検出可能な標識によって達成することができる。

【０４０５】

抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片に関して「標識される」という用語は、検出可能な物質を抗体にカップリングする（すなわち、物理的に連結する）ことによる抗体の直接標識、並びに二次抗体などの、直接標識される別の化合物との反応による抗体の間接的標識を包含するよう意図されている。間接標識の例としては、蛍光標識された二次抗体を使用した一次抗体の検出、及び蛍光標識されたストレプトアビジンで検出することができるように、ビオチンを用いたＤＮＡプローブの末端標識が挙げられる。

【０４０６】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、１つ以上の検出可能な標識にコンジュゲートされる。そのような使用のために、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、発色性、酵素、放射性同位体、同位体、蛍光性、毒性、化学発光性、核磁気共鳴造影剤又は他の標識の共有結合又は非共有結合によって検出可能に標識され得る。

【０４０７】

好適な発色性標識の例としては、ジアミノベンジジン及び４－ヒドロキシアゾ－ベンゼン－２－カルボン酸が挙げられる。好適な酵素標識の例としては、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、スタフィロコッカルヌクレアーゼ、Ａ－５－ステロイドイソメラーゼ、酵母－アルコールデヒドロゲナーゼ、ａ－グリセロールホスフェートデヒドロゲナーゼ、トリオースホスフェートイソメラーゼ、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、ｒ３－ガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコース－６－ホスフェートデヒドロゲナーゼ、グルコアミラーゼ、及びアセチルコリンエステラーゼが挙げられる。

【０４０８】

好適な放射性同位体標識の例としては、^{3}Ｈ、^{111}ＩＮ、^{125}Ｉ^{131}Ｉ^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{51}Ｃｒ、^{57}Ｔｏ、^{58}Ｃｏ、^{59}Ｆｅ、^{75}Ｓｅ、^{152}Ｅｕ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{217}Ｃｃｉ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{47}Ｓｅ、^{109}Ｐｄなどが挙げられる。肝臓による^{125}Ｉ又は^{131}Ｉ標識されたＤＬＬ３結合抗体の脱ハロゲン化の問題を回避するために、インビボイメージングが使用される例示的な同位体である。加えて、この同位体は、イメージングのためのより好ましいガンマ放出エネルギーを有する。例えば、Ｉ－（Ｐ－イソチオシアナトベンジル）－ＤＰＴＡをモノクローナル抗体に結合させると、非腫瘍組織、特に肝臓ではほとんど取り込まれず、腫瘍局在の特異性が高まる。好適な非放射性同位体標識の例としては、^{157}Ｇｄ、^{55}Ｍｎ、^{162}Ｄｙ、^{52}Ｔｒ、及び^{56}Ｆｅが挙げられる。

【０４０９】

好適な蛍光性標識の例としては、^{152}Ｅｕ標識、フルオレセイン標識、イソチオシアネート標識、ローダミン標識、フィコエリスリン標識、フィコシアニン標識、アロフィコシアニン標識、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）標識、ｏ－フタアルデヒド（ｐｈｔｈａｌｄｅｈｙｄｅ）標識、及びフルオレスカミン標識が挙げられる。適切な毒素標識の例としては、ジフテリア毒素、リシン、及びコレラ毒素が挙げられる。

【０４１０】

化学発光性標識の例としては、ルミノール標識、イソルミノール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム塩標識、シュウ酸エステル標識、ルシフェリン標識、ルシフェラーゼ標識、及びエクオリン標識が挙げられる。核磁気共鳴造影剤の例としては、Ｇｄ、Ｍｎ、及び鉄などの重金属核が挙げられる。

【０４１１】

本明細書に開示される検出方法を使用して、生体試料中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質をインビトロ及びインビボで検出することができる。免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質を検出するためのインビトロ技術の非限定的な例としては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット、免疫沈降、ラジオイムノアッセイ、及び免疫蛍光が挙げられる。更に、免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質を検出するためのインビボ技術は、標識された抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を対象に導入することを含む。例えば、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、対象におけるその存在及び位置が標準的なイメージング技術によって検出され得る放射性マーカーで標識され得る。ある特定の実施形態では、生体試料は、試験対象由来のＤＬＬ３タンパク質分子を含む。

【０４１２】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を使用して、抗体ベースの技術を使用して、生体試料（例えば、ヒト血漿）中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質レベルをアッセイすることができる。例えば、組織におけるタンパク質発現は、古典的な免疫組織学的方法で研究することができる。タンパク質遺伝子発現を検出するのに有用な他の抗体ベースの方法としては、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）及びラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）が挙げられる。好適な抗体アッセイ標識は、当該技術分野において既知であり、酵素標識、例えば、グルコースオキシダーゼ、及び放射性同位体、又は他の放射性剤、例えば、ヨウ素（^{125}Ｉ、^{121}Ｉ、^{131}Ｉ）、炭素（^{14}Ｃ）、硫黄（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、及びテクネチウム（^{99m}Ｔｃ）、並びに蛍光性標識、例えば、フルオレセイン、ローダミン、及び緑色蛍光性タンパク質（ＧＦＰ）、並びにビオチンが挙げられる。

【０４１３】

生体試料中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質レベルをアッセイすることに加えて、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＤＬＬ３のインビボイメージングのために使用され得る。この方法に有用な抗体としては、Ｘ線撮影、ＮＭＲ又はＥＳＲによって検出可能な抗体が挙げられる。Ｘ線撮影の場合、好適な標識には、検出可能な放射線を放出するが、対象に明らかに有害ではないバリウム又はセシウムなどの放射性同位体が含まれる。ＮＭＲ及びＥＳＲに好適なマーカーには、例えば、関連ｓｃＦｖクロー

ンの栄養素の標識によって抗ＤＬＬ３抗体に組み込まれ得る重水素などの検出可能な特徴的スピンを有するものが含まれる。

【０４１４】

適切な検出可能なイメージング部分（例えば、放射性同位体（例えば、^{131}Ｉ、^{111}ＩＮ、^{99m}Ｔｃ、^{18}Ｆ、^{89}Ｚｒ）、放射性不透明物質、又は核磁気共鳴によって検出可能な物質）で標識された本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、対象に（例えば、非経口、皮下、又は腹腔内に）導入される。対象のサイズ及び使用されるイメージングシステムにより、診断的画像を生成するのに必要なイメージング部分の量が決定されることは当該技術分野において理解されるであろう。放射性同位体部分の場合、ヒト対象について、注射される放射活性の量は、通常、約５～２０ミリキュリーの範囲の^{99m}Ｔｃである。次いで、標識された抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、特異的標的ポリペプチドを含有する細胞の位置に蓄積する。例えば、標識された抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、ＤＬＬ３タンパク質が局在している細胞及び組織内で対象内に蓄積する。

【０４１５】

したがって、本明細書に開示される主題は、医学的状態の診断方法を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、（ａ）個体の細胞又は体液中の本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片の結合を測定することによって、免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の発現をアッセイすることと、（ｂ）試料中に存在する免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の量を標準基準と比較することであって、標準と比較した免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質レベルの増加又は減少が医学的状態を示す、比較することと、を含む。

【０４１６】

更に、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を使用して、試料から免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質を精製してもよい。ある特定の実施形態では、抗体は、固体支持体上に固定される。そのような固体支持体の非限定的な例としては、ポリカーボネートなどのプラスチック、アガロース及びセファロースなどの複合炭水化物、アクリル樹脂、並びにポリアクリルアミド及びラテックスビーズなどが挙げられる。そのような固体支持体に抗体をカップリングさせるための技術は、当該技術分野で周知である。

【０４１７】

抗原を抗体支持体マトリックスに結合させる最も簡単な方法は、カラム内のビーズを収集し、抗原溶液をカラムに通すことである。この方法の効率は、固定化された抗体と抗原との間の接触時間に依存し、これは、低流速を使用することによって延長することができる。固定化された抗体は、それが通過すると抗原を捕捉する。あるいは、抗原溶液を支持体（例えば、ビーズ）と混合し、スラリーを回転させることによって、抗原を抗体－支持体マトリックスと接触させ、抗原と固定化された抗体との間の最大の接触を可能にすることができる。結合反応が完了した後、スラリーをカラムに通してビーズを収集する。ビーズは、好適な洗浄緩衝液を使用して洗浄され、次いで、純粋又は実質的に純粋な抗原が溶出される。

【０４１８】

目的の抗体又はポリペプチドは、ビーズなどの固体支持体にコンジュゲートされ得る。更に、ビーズなどの第１の固体支持体はまた、必要に応じて、ポリペプチドの支持体へのコンジュゲーションのための本明細書に開示されるものを含む任意の好適な手段によって、第２の固体支持体（第２のビーズ又は他の支持体であり得る）にコンジュゲートされ得る。したがって、ポリペプチドの固体支持体へのコンジュゲーションに関して本明細書に開示されるコンジュゲーション方法及び手段のうちのいずれも、第１の支持体と第２の支持体とのコンジュゲーションに適用することができ、第１及び第２の固体支持体は、同じであっても異なっていてもよい。

【０４１９】

ポリペプチドを固体支持体にコンジュゲートするために使用するための架橋剤であり得る適切なリンカーとして、支持体の表面に存在する官能基、又はポリペプチド、又はその

両方と反応し得る様々な薬剤が挙げられる。架橋剤として有用な試薬としては、ホモ－二－官能性、及び特にヘテロ－二－官能性試薬が挙げられる。有用な二官能性架橋剤としては、Ｎ－ＳＩＡＢ、ジマレイミド、ＤＴＮＢ、Ｎ－ＳＡＴＡ、Ｎ－ＳＰＤＰ、ＳＭＣＣ、及び６－ＨＹＮＩＣが挙げられるが、これらに限定されない。架橋剤は、ポリペプチドと固体支持体との間に選択的に切断可能な結合を提供するように選択され得る。例えば、３－アミノ－（２－ニトロフェニル）プロピオン酸などの光不安定性架橋剤を、ポリペプチドを固体支持体から切断するための手段として用いることができる。（Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｄｉｖｅｒｓ，ｐｐ，４－１２（１９９５）、Ｒｏｔｈｓｃｈｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２４：３５１－６６（１９９６）、及び米国特許第５，６４３，７２２号）。他の架橋試薬は、当該技術分野で周知である。（例えば、Ｗｏｎｇ（１９９１）、上記、及びＨｅｒｍａｎｓｏｎ（１９９６）、上記を参照されたい）。

【０４２０】

抗体又はポリペプチドは、カルボキシル基官能化ビーズとポリペプチドのアミノ末端との間に形成された共有結合を介して、又は逆に、アミノ基官能化ビーズとポリペプチドのカルボキシル末端との間に形成された共有結合を介して、ビーズなどの固体支持体上に固定化することができる。加えて、二官能性トリチルリンカーは、アミノ樹脂を介して、支持体、例えば、Ｗａｎｇ樹脂などの樹脂上の４－ニトロフェニル活性エステルに、樹脂上のアミノ基又はカルボキシル基を介して結合することができる。二官能性トリチルアプローチを使用して、固体支持体は、ポリペプチドが切断され、除去され得ることを確実にするために、ギ酸又はトリフルオロ酢酸などの揮発性酸による処理を必要とし得る。このような場合、ポリペプチドは、固体支持体のウェルの底部又は固体支持体の平坦な表面上にビーズのないパッチとして堆積させることができる。マトリックス溶液を添加した後、ポリペプチドをＭＳに脱着させることができる。

【０４２１】

疎水性トリチルリンカーはまた、揮発性酸又は適切なマトリックス溶液、例えば、３－ＨＰＡを含有するマトリックス溶液を使用して、ポリペプチドからアミノ結合トリチル基を切断することによって、酸不安定性リンカーとして利用され得る。酸不安定性も変えることができる。例えば、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル又はトリメトキシトリチルは、ポリペプチドの適切なｐ－置換、又はより酸不安定なトリチルアミン誘導体に変更することができ、すなわち、トリチルエーテル及びトリチルアミン結合を、ポリペプチドに対して作製することができる。したがって、ポリペプチドは、例えば、疎水性吸引を破壊することによって、又は酸性条件下でトリチルエーテル又はトリチルアミン結合を切断することによって、疎水性リンカーから除去することができ、所望の場合、典型的なＭＳ条件下では、３－ＨＰＡなどのマトリックスが酸として作用する。

【０４２２】

直交切断可能なリンカーは、第１の固体支持体、例えば、ビーズを第２の固体支持体に結合するため、又は目的のポリペプチドを固体支持体に結合するためにも有用であり得る。そのようなリンカーを使用して、第１の固体支持体、例えば、ビーズは、支持体からポリペプチドを切断することなく、第２の固体支持体から選択的に切断することができ、次いで、ポリペプチドは、後でビーズから切断することができる。例えば、ＤＴＴなどの還元剤を使用して切断することができるジスルフィドリンカーを使用して、ビーズを第２の固体支持体に結合することができ、酸切断可能な二官能性トリチル基を使用して、ポリペプチドを支持体に固定化することができる。所望に応じて、ポリペプチドの固体支持体への結合は、最初に切断することができ、例えば、第１の支持体と第２の支持体との間の結合を無傷のままにすることができる。トリチルリンカーは、共有結合又は疎水性コンジュゲーションを提供することができ、コンジュゲーションの性質にかかわらず、トリチル基は酸性条件下で容易に切断される。

【０４２３】

例えば、ビーズは、固体支持体へのビーズの高密度結合、又はビーズへのポリペプチド

の高密度結合が促進されるように、長さ及び化学的性質を有するように選択され得る連結基を介して第２の支持体に結合され得る。そのような連結基は、例えば、「ツリーのような」構造を有し得、それによって、固体支持体上の付着部位毎に複数の官能基を提供する。そのような連結基の例としては、ポリリジン、ポリグルタミン酸、ペンタ－エリスロール及びトリス－ヒドロキシ－アミノメタンが挙げられる。

【０４２４】

非共有結合性会合。抗体又はポリペプチドは、固体支持体にコンジュゲートされ得るか、又は第１の固体支持体は、非共有結合相互作用を通じて、第２の固体支持体にコンジュゲートされ得る。例えば、強磁性材料で作製された磁気ビーズは、磁化されることが可能であり、磁気固体支持体に引き寄せられることが可能であり、磁場の除去によって支持体から解放されることが可能である。代替的に、固体支持体は、イオン性又は疎水性部分を有することができ、これは、それぞれ、ポリペプチド、例えば、結合されたトリチル基を含むポリペプチド、又は疎水性特性を有する第２の固体支持体との相互作用を可能にすることができる。

【０４２５】

固体支持体は、特異的結合対のメンバーとともに提供することもでき、したがって、相補的結合部分を含有するポリペプチド又は第２の固体支持体にコンジュゲートすることができる。例えば、アビジン又はストレプトアビジンでコーティングされたビーズは、その中に組み込まれたビオチン部分を有するポリペプチド、又はビオチン若しくはビオチンの誘導体、例えば、イミノビオチンでコーティングされた第２の固体支持体に結合することができる。

【０４２６】

本明細書に開示されるか、又はその他の点で、当該技術分野で既知である結合メンバーのいずれも逆転させることができることを認識されたい。したがって、ビオチンは、例えば、ポリペプチド又は固体支持体のいずれかに組み込まれ得、逆に、アビジン又は他のビオチン結合部分は、それぞれ、支持体又はポリペプチドに組み込まれるであろう。本明細書で使用することが企図される他の特異的結合対としては、ホルモン及びその受容体、酵素、並びにそれらの基質、ヌクレオチド配列及びその相補配列、抗体及びそれが特異的に相互作用する抗原、並びに当業者に既知の他のそのような対が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４２７】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、診断方法に有用である。したがって、本明細書に開示される主題は、対象におけるＤＬＬ３活性の診断に本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を使用する方法を提供する。本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、それらがＤＬＬ３ポリペプチドに対する任意のレベルのエピトープ結合特異性及び高い結合親和性を有するように選択されてもよい。

【０４２８】

本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を使用して、様々な標準アッセイフォーマットで免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質を検出することができる。そのようなフォーマットには、免疫沈降、ウエスタンブロッティング、ＥＬＩＳＡ、ラジオイムノアッセイ、及び免疫測定アッセイが含まれる。生体試料は、対象の任意の組織又は体液から得ることができる。ある特定の実施形態では、対象は、がんの初期段階にある。ある特定の実施形態では、がんの初期段階は、対象から得られた試料中のＤＬＬ３タンパク質のレベル又は発現パターンによって決定される。ある特定の実施形態では、試料は、尿、血液、血清、血漿、唾液、羊水、脳脊髄液（ＣＳＦ）、及び生検された体組織からなる群から選択される。

【０４２９】

免疫測定又はサンドイッチアッセイは、本技術の診断方法のための１つのフォーマットである。そのようなアッセイは、１つの抗体、例えば、固相に固定化された抗ＤＬＬ３抗

体又は抗ＤＬＬ３抗体の集団、及び溶液中の別の抗ＤＬＬ３抗体又は抗ＤＬＬ３抗体の集団を使用する。典型的には、溶液抗ＤＬＬ３抗体又は抗ＤＬＬ３抗体の集団は、標識される。抗体集団が使用される場合、集団は、標的ポリペプチド内の異なるエピトープ特異性に結合する抗体を含有し得る。したがって、同じ集団を固相抗体及び溶液抗体の両方に使用することができる。抗ＤＬＬ３モノクローナル抗体を使用する場合、異なる結合特異性を有する第１及び第２のＤＬＬ３モノクローナル抗体を固相及び溶液相に使用する。固相（「捕捉」とも称される）及び溶液（「検出」とも称される）抗体は、いずれかの順序で、又は同時に標的抗原と接触させることができる。固相抗体が最初に接触される場合、アッセイはフォワードアッセイと称される。逆に、溶液抗体が最初に接触される場合、アッセイはリバースアッセイと称される。標的が両方の抗体と同時に接触する場合、アッセイは同時アッセイと称される。ＤＬＬ３タンパク質を抗ＤＬＬ３抗体と接触させた後、試料は、通常、約１０分～約２４時間、及び通常、約１時間で変化する期間インキュベートされる。次いで、洗浄ステップを実施して、診断試薬として使用される抗ＤＬＬ３抗体に特異的に結合していない試料の成分を除去する。固相抗体及び溶液抗体が別々のステップで結合される場合、いずれか又は両方の結合ステップの後に洗浄を行うことができる。洗浄後、結合は、典型的には、標識された溶液抗体の結合を通じて固相に連結された標識を検出することによって定量化される。通常、所与の抗体対又は抗体集団及び所与の反応条件について、標的抗原の既知の濃度を含有する試料から較正曲線を調製する。次いで、試験される試料中の免疫反応性ＤＬＬ３タンパク質の濃度を、検量線（すなわち、標準曲線）からの補間によって読み取る。分析対象物は、平衡状態で結合した標識された溶液抗体の量から、又は平衡状態に達する前の一連の時点での結合された標識された溶液抗体の動態測定によって測定することができる。そのような曲線の傾きは、試料中のＤＬＬ３タンパク質の濃度の尺度である。

【０４３０】

上記の方法で使用するための好適な支持体としては、例えば、ニトロセルロース膜、ナイロン膜、及び誘導体化ナイロン膜、並びにアガロース、デキストランベースのゲル、ディップスティック、微粒子、ミクロスフェア、磁性粒子、試験管、マイクロタイターウェル、ＳＥＰＨＡＤＥＸＴＭ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ　Ｎ．Ｊ．）などの粒子が挙げられる。固定化は、吸収によるものであってもよいか、又は共有結合によるものであってもよい。任意選択で、抗ＤＬＬ３抗体は、アビジンなどの表面結合リンカーに結合するためのビオチンなどのリンカー分子に結合することができる。

【０４３１】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片は、診断剤にコンジュゲートされる。診断剤は、放射性又は非放射性標識、造影剤（磁気共鳴イメージング、コンピュータ断層撮影、又は超音波用など）を含み得、放射性標識は、ガンマ、ベータ、アルファ、オーガー電子、又は陽電子放出性同位体であり得る。診断剤は、抗体部分、すなわち、抗体若しくは抗体断片、又はサブ断片にコンジュゲートして投与される分子であり、抗原を含む細胞の位置決めをすることによって疾患を診断又は検出するのに有用である。

【０４３２】

有用な診断剤としては、限定されないが、放射性同位体、色素（ビオチン－ストレプトアビジン複合体を含むものなど）、造影剤、蛍光性化合物又は分子、及び磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）のための増強剤（例えば、常磁性イオン）が挙げられる。ある特定の実施形態では、診断剤は、放射性同位体、磁気共鳴イメージングにおける使用のための増強剤、及び蛍光性化合物からなる群から選択される。キレート剤は、標準的な化学物質を使用して、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片に結合してもよい。キレート剤は、通常、免疫反応性の損失が最小限であり、凝集及び／又は内部架橋が最小限であり、分子への結合の形成を可能にする基によって抗体に連結される。

【０４３３】

５．７　キット

本明細書に開示される主題は、疾患又は障害を治療又は改善するための、及び／又はＤＬＬ３を検出するためのキットを提供する。ある特定の実施形態では、キットは、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は本明細書に開示される組成物を含む。ある特定の実施形態では、キットは、治療用又は予防用ワクチンを収容する滅菌容器を含み、そのような容器は、箱、アンプル、ボトル、バイアル、チューブ、バッグ、パウチ、ブリスターパック、又は当該技術分野で既知の他の好適な容器形態であり得る。そのような容器は、プラスチック、ガラス、積層紙、金属ホイル、又は医薬品を保持するのに適した他の材料で作製することができる。

【０４３４】

ある特定の実施形態では、キットは、治療を必要とする対象に、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を投与するための説明書を更に含む。説明書は、概して、疾患又は障害を治療又は改善するための、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、及び本明細書に開示される組成物の使用に関する情報を含むことができる。ある特定の実施形態では、説明書は、治療剤の説明、腫瘍若しくは新生物若しくはその症状の治療及び／若しくは予防のための投薬スケジュール及び投与、予防措置、警告、適応症、対抗適応症、過剰投与情報、有害反応、動物薬理学、臨床研究、並びに／又は参考事項のうちの少なくとも１つを含む。説明書は、容器に直接（存在する場合）、又は容器に適用されるラベルとして、又は容器内若しくは容器とともに供給される別個のシート、パンフレット、カード、若しくはフォルダとして印刷され得る。

【０４３５】

５．８　例示的な実施形態

Ａ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４３６】

Ａ２．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４３７】

Ａ３．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、

ａ）配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少

なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４３８】

Ａ４．特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片であって、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が、

ａ）配列番号７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２５に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｄ）配列番号３４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号３５に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｅ）配列番号４２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号４３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｆ）配列番号５２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号５３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｇ）配列番号６０に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｈ）配列番号６６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号６７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｉ）配列番号７６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｊ）配列番号８３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号８４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｋ）配列番号９２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号９３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｌ）配列番号１０２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｍ）配列番号１０８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％

、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｎ）配列番号１０８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｏ）配列番号１１９に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｐ）配列番号１２６に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｑ）配列番号１３１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｒ）配列番号１４１に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

Ｓ）配列番号１４７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｔ）配列番号１５３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％

、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｕ）配列番号１５７に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｖ）配列番号１６３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６４に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに、

ｗ）配列番号１７２に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載のアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４３９】

Ａ５．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４４０】

Ａ６．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４４１】

Ａ７．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は

ａ）配列番号７、配列番号１７、配列番号２４、配列番号３４、配列番号４２、配列番号５２、配列番号６０、配列番号６６、配列番号７６、配列番号８３、配列番号９２、配列番号１０２、配列番号１０８、配列番号１１９、配列番号１２６、配列番号１３１、配列番号１４１、配列番号１４７、配列番号１５３、配列番号１５７、配列番号１６３、又は配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号８、配列番号１８、配列番号２５、配列番号３５、配列番号４３、配列番

号５３、配列番号６１、配列番号６７、配列番号７７、配列番号８４、配列番号９３、配列番号１０３、配列番号１０９、配列番号１１３、配列番号１２０、配列番号１２７、配列番号１３２、配列番号１４２、配列番号１４８、配列番号１５４、配列番号１５８、配列番号１６４、又は配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４４２】

Ａ８．

ａ）重鎖可変領域が、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｂ）前記重鎖可変領域が、配列番号１７に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号１８に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｃ）前記重鎖可変領域が、配列番号２４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号２５に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｄ）前記重鎖可変領域が、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｅ）前記重鎖可変領域が、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｆ）前記重鎖可変領域が、配列番号５２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号５３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｇ）前記重鎖可変領域が、配列番号６０に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号６１に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｈ）前記重鎖可変領域が、配列番号６６に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号６７に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｉ）前記重鎖可変領域が、配列番号７６に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号７７に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｊ）前記重鎖可変領域が、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号８４に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｋ）前記重鎖可変領域が、配列番号９２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号９３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｌ）前記重鎖可変領域が、配列番号１０２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号１０３に記載されるアミノ酸配列を含むか、

ｍ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１０９に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｎ）配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｏ）配列番号１１９に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２０に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｐ）配列番号１２６に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１２７に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｑ）配列番号１３１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１３２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｒ）配列番号１４１に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４２に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｓ）配列番号１４７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１４８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｔ）配列番号１５３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｕ）配列番号１５７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｖ）配列番号１６３に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１６

４に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、又は
ｗ）配列番号１７２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域である、Ａ１～Ａ７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。
【０４４３】
Ａ９．
ａ）重鎖可変領域が、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号８に記載されるアミノ酸配列を含むか、
ｂ）前記重鎖可変領域が、配列番号３４に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号３５に記載されるアミノ酸配列を含むか、又は
ｃ）前記重鎖可変領域が、配列番号４２に記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号４３に記載されるアミノ酸配列を含む、Ａ１～Ａ７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。
【０４４４】
Ａ１０．特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片であって、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域ＣＤＲ３ドメインが、
ａ）配列番号３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｂ）配列番号１３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｃ）配列番号２２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｄ）配列番号３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号３３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｅ）配列番号３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号４１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｆ）配列番号４８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｇ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｈ）配列番号６４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号６５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｉ）配列番号７２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号７５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｊ）配列番号８１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｋ）配列番号８９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可

変領域ＣＤＲ３、
ｌ）配列番号９８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｍ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｎ）配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｏ）配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｐ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｑ）配列番号５６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｒ）配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｓ）配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｔ）配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号８２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｕ）配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号５９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、
ｖ）配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、又は
ｗ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【０４４５】
Ａ１１．重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインが、
ａ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｂ）配列番号１２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｃ）配列番号２９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号３２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｄ）配列番号３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変

領域ＣＤＲ２、
ｅ）配列番号４７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｆ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｇ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｈ）配列番号７１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｉ）配列番号８０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｊ）配列番号８８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号３２　２１６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｋ）配列番号９７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｌ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｍ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｎ）配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１００に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｏ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｐ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｑ）配列番号２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、
ｒ）配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号７４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
ｓ）配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される、Ａ１０に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４４６】

Ａ１２．重鎖可変領域及び軽鎖可変領域ＣＤＲ１ドメインが、
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤ

ＲＬ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｈ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｉ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｊ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｋ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｌ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｍ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｎ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｏ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに
ｐ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される、請求項１０又は１１に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４４７】

Ａ１３．ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約５つのアミノ酸置換を有する、Ａ１０

～Ａ１２のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。
【０４４８】
Ａ１４．ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約３つのアミノ酸置換を有する、Ａ１０～Ａ１２のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。
【０４４９】
Ａ１５．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｉ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｎ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｏ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤ

ＲＳを含む重鎖可変領域、
ｐ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｒ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｓ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｔ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【０４５０】
Ａ１６．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、
ａ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｄ）配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート、
ｅ）配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｆ）配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｇ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｈ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｉ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｊ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｋ）配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含

むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｌ）配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｍ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｎ）配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｏ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｐ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｑ）配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｒ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｓ）配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｔ）配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｕ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片。
【０４５１】
Ａ１７．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、
ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｄ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤ

ＲＳを含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｅ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｆ）配列番号４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号４７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｇ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｈ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｉ）配列番号７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号７５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｊ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｋ）配列番号８７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号８８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２２１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｌ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号９７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号９８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号９９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｍ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｎ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１０７に記載されるアミノ酸配列を含む

ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｏ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１１５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１１７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１００に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１１８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｐ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｑ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｒ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｓ）配列番号１３５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１３７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｔ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１４５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１４６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｕ）配列番号１５１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１５２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号８２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｖ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１２３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１２４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号５９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｗ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１３６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号７３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号７４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は

ｘ）配列番号９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１６７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含む

ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４５２】

Ａ１８．

ａ）配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号２８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号３１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は

ｃ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号３８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号３９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号４１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、Ａ１７に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５３】

Ａ１９．抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１５に記載されるアミノ酸配列又はその断片を含むＤＬＬ３に結合する、Ａ１～Ａ１８のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５４】

Ａ２０．抗体が、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む、Ａ１～Ａ１９のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５５】

Ａ２１．完全ヒト又はその抗原結合断片である、Ａ１～Ａ２０のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５６】

Ａ２２．キメラ抗体又はその抗原結合断片である、Ａ１～Ａ２０のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５７】

Ａ２３．ヒト化抗体又はその抗原結合断片である、Ａ１～Ａ２０のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５８】

Ａ２４．抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、可変断片（Ｆｖ）、又は単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である、Ａ１～Ａ２３のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４５９】

Ａ２５．抗原抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、Ａ２４に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【０４６０】

Ａ２６．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、ＤＬＬ３への結合について、Ａ１～Ａ２５のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４６１】

Ａ２７．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、Ａ１～Ａ２５のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片と同じＤＬＬ３上のエピトープ領域に結合する、抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０４６２】

Ｂ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を提供する。

【０４６３】

Ｂ２．薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、Ｂ１に記載の組成物。

【０４６４】

Ｃ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートを提供する。

【０４６５】

Ｃ２．治療剤が、薬物、細胞毒素、又は放射性同位体である、Ｃ１に記載の免疫コンジュゲート。

【０４６６】

Ｃ３．キレート剤を更に含む、Ｃ１又はＣ２に記載の免疫コンジュゲート。

【０４６７】

Ｃ４．キレート剤が、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ　ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、Ｃ３に記載の免疫コンジュゲート。

【０４６８】

Ｃ５．キレート剤が、ＤＦＯである、Ｃ３又はＣ４に記載の免疫コンジュゲート。

【０４６９】

Ｃ６．放射性同位体が、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される、Ｃ２～Ｃ５に記載の免疫コンジュゲート。

【０４７０】

Ｃ７．放射性同位体が、^{177}Ｌｕである、Ｃ６に記載の免疫コンジュゲート。

【０４７１】

Ｃ８．放射性同位体が、^{89}Ｚｒである、Ｃ６に記載の免疫コンジュゲート。

【０４７２】

Ｄ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、Ｃ１～Ｃ８のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲートを含む、組成物を提供する。

【０４７３】

Ｄ２．薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、Ｄ１に記載の組成物。

【０４７４】

Ｅ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、１つ以上の機能部分に連結された、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、多重特異性分子を提供する。

【０４７５】

Ｅ２．１つ以上の機能部分が、抗体又はその抗原結合断片とは異なる結合特異性を有する、Ｅ１に記載の多重特異性分子。

【０４７６】

Ｆ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本明細書に開示される主題は、Ｅ１又はＥ２に記載の多重特異性分子を含む組成物を提供する。

【０４７７】

Ｆ２．薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、Ｆ１に記載の組成物。

【０４７８】

Ｇ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片をコードする核酸を提供する。

【０４７９】

Ｇ２．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、Ｇ１の核酸分子を含む、ベクターを提供する。

【０４８０】

Ｇ３．ある特定の非限定的な実施形態では、本明細書に開示される主題は、Ｇ２に記載のベクターを含む宿主細胞を提供する。

【０４８１】

Ｇ４．ある特定の非限定的な実施形態では、本明細書に開示される主題は、全細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３を検出するための方法であって、

ａ）細胞、組織又は血液試料を、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片と接触させることであって、抗体又はその抗原結合断片が、検出可能な標識を含む、接触させることと、

ｂ）細胞又は組織に関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、細胞、組織、又は血液試料に結合した標識された抗体又はその抗原結合断片の量を決定することであって、結合した抗体又はその抗原結合断片の量が、細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む、方法を提供する。

【０４８２】

Ｈ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患若しくは障害を治療又は改善する方法であって、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体又はその抗原結合断片、Ｃ１～Ｃ８のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、Ｅ１若しくはＥ２に記載の多重特異性分子、又はＢ１、Ｂ２、Ｄ１、Ｄ２、Ｆ１、及びＦ２のいずれか１つに記載の組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０４８３】

Ｈ２．疾患又は障害が、腫瘍である、前述のＨ１の方法。

【０４８４】

Ｈ３．腫瘍が、がんである、Ｈ２に記載の方法。

【０４８５】

Ｈ４．疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、Ｈ１～Ｈ３のいずれか１つに記載の方法。

【０４８６】

Ｈ５．肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、Ｈ５に記載の方法。

【０４８７】

Ｈ６．対象が、ヒトである、Ｈ１～Ｈ５のいずれか１つに記載の方法。

【０４８８】

Ｉ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体若しくはその抗原結合断片、Ｃ１～Ｃ８のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、Ｅ１若しくはＥ２に記載の多重特異性分子、又は請求項Ｂ１、Ｂ２、Ｄ１、Ｄ２、Ｆ１、及びＦ２のいずれか１つに記載の組成物を含む、キットを提供する。

【０４８９】
Ｉ２．キットが、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を使用するための書面による説明書を更に含む、Ｉ１に記載のキット。
【０４９０】
Ｊ１．特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、請求項Ａ１～Ａ２７のいずれか１つに記載の抗体若しくはその抗原結合断片、Ｃ１～Ｃ８のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、Ｅ１若しくはＥ２に記載の多重特異性分子、又は請求項Ｂ１、Ｂ２、Ｄ１、Ｄ２、Ｆ１、及びＦ２のいずれか１つに記載の組成物を提供する。
【０４９１】
Ｊ２．疾患又は障害が、腫瘍である、Ｊ１に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【０４９２】
Ｊ３．腫瘍が、がんである、Ｊ２に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【０４９３】
Ｊ４．疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、Ｊ１～Ｊ３のいずれか１つに記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【０４９４】
Ｊ５．肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、Ｊ４に記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【０４９５】
Ｊ６．対象が、ヒトである、Ｊ１～Ｊ５のいずれか１つに記載の使用のための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物。
【０４９６】
Ｋ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。
【０４９７】
Ｋ２．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。
【０４９８】
Ｋ３．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載さ

れるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【０４９９】

Ｋ４．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、

ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに

ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約１００％相同又は同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からなる群から選択される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。

【０５００】

Ｋ５．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。

【０５０１】

Ｋ６．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬ

Ｌ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。

【０５０２】

Ｋ７．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、

ａ）配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２０４、又は配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び

ｂ）配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０５、又は配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。

【０５０３】

Ｋ８．

ａ）配列番号１８７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１８８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｂ）配列番号１９７に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１９８に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、

ｃ）配列番号２０４に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２０５に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、並びに

ｄ）配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、Ｋ１～Ｋ７のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。

【０５０４】

Ｋ９．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、ＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む重鎖可変領域、並びにＣＤＲ１ドメイン、ＣＤＲ２ドメイン、及びＣＤＲ３ドメインを含む軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ３ドメインが、

ａ）配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｂ）配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、

ｃ）配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに

ｄ）配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３、並びに配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３からなる群から選択される、免疫コンジュゲートを提供する。

【０５０５】

Ｋ１０．重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ２ドメインが、

ａ）配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５０に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、

ｂ）配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、

ｃ）配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域

ＣＤＲ２、並びに配列番号５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに
ｄ）配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２、並びに配列番号５８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２からなる群から選択される、Ｋ９に記載の免疫コンジュゲート。
【０５０６】
Ｋ１１．重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のＣＤＲ１ドメインが、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列及びその保存的修飾を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１からなる群から選択される、Ｋ９又はＫ１０に記載の免疫コンジュゲート。
【０５０７】
Ｋ１２．ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約５個のアミノ酸置換を有する、Ｋ９～Ｋ１１のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５０８】
Ｋ１３．ＣＤＲ配列のうちの１つ以上が、最大約３個のアミノ酸置換を有する、Ｋ９～Ｋ１１のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５０９】
Ｋ１４．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【０５１０】
７６．治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含

むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲート。
【０５１１】
Ｋ１５．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、治療剤に連結した抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片を含む免疫コンジュゲートであって、抗ＤＬＬ３抗体又はその抗原結合断片が、
ａ）配列番号２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１８３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１８５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１８６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｂ）配列番号１９１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１９４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号１９５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号１９６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、
ｃ）配列番号１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０２に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号４に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２０３に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域、又は
ｄ）配列番号２０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号２０９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号５７に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、配列番号５８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、免疫コンジュゲートを提供する。
【０５１２】
Ｋ１６．抗体又はその抗原結合断片が、配列番号２１５に記載されるアミノ酸配列又はその断片を含むＤＬＬ３に結合する、請求項Ｋ１～Ｋ１５のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５１３】
Ｋ１７．抗体が、ヒト可変領域フレームワーク領域を含む、Ｋ１～Ｋ１６のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５１４】
Ｋ１８．抗体又はその抗原結合断片が、完全ヒト又はその抗原結合断片である、Ｋ１～Ｋ１７のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５１５】
Ｋ１９．抗体又はその抗原結合断片が、キメラ抗体又はその抗原結合断片である、Ｋ１～Ｋ１７のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５１６】
Ｋ２０．抗体又はその抗原結合断片が、ヒト化抗体又はその抗原結合断片である、Ｋ１～Ｋ１７のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。
【０５１７】
Ｋ２１．抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、可変断片（Ｆｖ）、又は

単鎖可変領域（ｓｃＦｖ）である、Ｋ１～Ｋ２０のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。

【０５１８】

Ｋ２２．抗原の抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、Ｋ２１に記載の免疫コンジュゲート。

【０５１９】

Ｋ２３．治療剤が、放射性同位体である、Ｋ１～Ｋ２３のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。

【０５２０】

Ｋ２４．キレート剤を更に含む、Ｋ１～Ｋ２３のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。

【０５２１】

Ｋ２５．キレート剤が、ＡＡＺＴＡ、ＢＡＴ、ＢＡＲＡＣ、ＢＰＣＡ、ＴＥ２Ａ、ＣＢ－ＴＥ２Ａ、ＣＢ０ＴＥ１Ａ１Ｐ、ＣＢ－ＴＥ２Ｐ、ＭＭ－ＴＥ２Ａ、ＤＭ　ＴＥ－２Ａ、ＣＰ３５６、ＤＡＴＡ、ＤＢＣＯ、ＤｉＡｍＳａｒ、ＤＩＢＯ、ＤＩＭＡ、ＤＦＯ、ＤＧＯ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、ＥＨＰＧ、Ｈ２ｄｅｄｐａ、Ｈ４ｏｃｔａｐａ、Ｈ２ａｚａｐａ、Ｈ５ｄｅｃａｐａ、Ｈ６ｐｈｏｓｐａ、ＨＢＥＤ、ＳＨＢＥＤ、ＨＥＨＡ、ＨＹＮＩＣ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＮＯＤＡＳＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＰＯ、ＮＯＴＡ、ＮＥＴＡ、ＰＥＰＡ、ＰＣＴＡ、ＰＤＴＡ、ＴＡＣＮ－ＴＭ、ＴＣＭＣ、ＴＥＴＡ、ＴＥＴＭＡ、ＴＲＡＰ（ＰＲＰ９）、ＴＲＩＴＡ、ＴＴＨＡ、及びそれらの誘導体からなる群から選択される、Ｋ２４に記載の免疫コンジュゲート。

【０５２２】

Ｋ２６．キレート剤が、ＤＦＯである、Ｋ２４又はＫ２５に記載の免疫コンジュゲート。

【０５２３】

Ｋ２７．放射性同位体が、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{89}Ｚｒ、及び^{227}Ｔｈからなる群から選択される、Ｋ２３～Ｋ２６のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート。

【０５２４】

Ｋ２８．放射性同位体が、^{177}Ｌｕである、Ｋ２７に記載の免疫コンジュゲート。

【０５２５】

Ｋ２９．放射性同位体が、^{89}Ｚｒである、Ｋ２７に記載の免疫コンジュゲート。

【０５２６】

Ｌ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、請求項６２～９１のいずれか一項に記載の免疫コンジュゲートを含む、組成物を提供する。

【０５２７】

Ｌ２．薬学的に許容される担体を更に含む医薬組成物である、請求項９２に記載の組成物。

【０５２８】

Ｍ１．全細胞、組織、又は血液試料中のＤＬＬ３を検出するための方法であって、

ａ）細胞、組織、又は血液試料を、Ｋ１～Ｋ２９のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲートと接触させることと、

ｂ）当該細胞又は組織に関連付けられた検出可能な標識の量を測定することによって、細胞、組織又は血液試料に結合した免疫コンジュゲートの量を決定することであって、結合した免疫コンジュゲートの量が、細胞、組織又は血液試料中のＤＬＬ３の量を示す、決定することと、を含む、方法。

【０５２９】

Ｎ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善する方法であって、対象に、Ｋ１～Ｋ２９のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、又はＬ１若しくはＬ２に記載の組成物を投与するこ

とを含む、方法を提供する。
【０５３０】
Ｎ２．疾患又は障害が、腫瘍である、前述のＮ１の方法。
【０５３１】
Ｎ３．腫瘍が、がんである、Ｎ２に記載の方法。
【０５３２】
Ｎ４．疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、Ｎ１～Ｎ３のいずれか１つに記載の方法。
【０５３３】
Ｎ５．肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、Ｎ４に記載の方法。
【０５３４】
Ｎ６．対象が、ヒトである、Ｎ１～Ｎ５のいずれか１つに記載の方法。
【０５３５】
Ｏ１．ある特定の非限定的な実施形態では、本開示の主題は、対象において疾患又は障害を治療又は改善するためのキットであって、Ｋ１～Ｋ２９のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、又はＬ１若しくはＬ２に記載の組成物を含む、キットを提供する。
【０５３６】
Ｏ２．キットが、対象において疾患又は障害を治療又は改善するための、抗体若しくはその抗原結合断片、免疫コンジュゲート、多重特異性分子、又は組成物を使用するための書面による説明書を更に含む、Ｏ１に記載のキット。
【０５３７】
Ｐ１．対象においてＤＬＬ３に関連する疾患又は障害を治療又は改善することにおける使用のための、Ｋ１～Ｋ２９のいずれか１つに記載の免疫コンジュゲート、又はＬ１若しくはＬ２に記載の組成物。
【０５３８】
Ｐ２．疾患又は障害が、腫瘍である、Ｐ１に記載の使用のための、免疫コンジュゲート、又は組成物。
【０５３９】
Ｐ３．腫瘍が、がんである、Ｐ２に記載の使用のための、免疫コンジュゲート、又は組成物。
【０５４０】
Ｐ４．疾患又は障害が、肺の神経内分泌腫瘍、肺外神経内分泌がん、黒色腫、神経内分泌前立腺がん、乳がん、胃腸管の神経内分泌腫瘍、膵がん、甲状腺髄様がん、小細胞膀胱がん、卵巣小細胞がん、低悪性度神経膠腫、膠芽腫、及び神経芽腫からなる群から選択される、Ｐ１～Ｐ３のいずれか１つに記載の使用のための、免疫コンジュゲート、又は組成物。
【０５４１】
Ｐ５．肺の神経内分泌腫瘍が、肺神経内分泌がん、大細胞神経内分泌がん、及び小細胞肺がんからなる群から選択される、Ｐ４に記載の使用のための、免疫コンジュゲート、又は組成物。
【０５４２】
Ｐ６．対象が、ヒトである、Ｐ１～Ｐ５のいずれか１つに記載の使用のための、免疫コンジュゲート、又は組成物。
【実施例】
【０５４３】
６．実施例
以下の実施例は、当業者に、本明細書に開示される主題の抗体、多重特異性抗体、それ

らを含む組成物、スクリーニング、及び治療方法をどのように作製及び使用するかに関する完全な開示及び説明を提供するために提示されており、発明者らが本明細書に開示される主題とみなすことの範囲を限定することを意図するものではない。上記に提供される一般的な説明を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることが理解される。

【０５４４】

６．１　実施例１－本開示の抗ＤＬＬ３抗体及びｓｃＦｖの生成

全長ＤＬＬ３を安定して発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞で産生されるＣ末端６ｘＨｉｓタグを有するアミノ酸Ａｌａ２７－Ａｌａ４７９に対応するＤＬＬ３（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｑ９ＮＹ　Ｊ７－１）の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を免疫原として使用した。ヒト免疫グロブリンレパートリーを有するＡｂｌｅｘｉｓ　ＡｌｉｖａＭＡｂカッパマウス（Ａｂｌｅｘｉｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を、３週間の期間にわたって標準的な免疫化技術に従って、可溶性ＤＬＬ３－ＥＣＤのいずれかで免疫化した。ＤＬＬ３に特異的な高い血清力価を有するマウスから脾細胞及び流入領域リンパ節細胞を採取し、マウス骨髄腫細胞と融合して、電気融合を使用してハイブリドーマを生成した。次いで、これらのハイブリドーマをスクリーニングして、ＥＬＩＳＡによって可溶性ＤＬＬ３－ＥＣＤに特異的に結合した抗体、及び親２９３細胞に対するフローサイトメトリーによって２９３細胞を安定的に発現する全長ＤＬＬ３タンパク質の存在を特定した。加えて、これらのハイブリドーマを、カニクイザルＤＬＬ３又はマウスＤＬＬ３を安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞との反応性についてスクリーニングした。ハイブリドーマを、抗体の内在化を評価するために、４℃／３７℃の染色とともに、２９３個のＤＬＬ３トランスフェクタント上での染色強度についてのフローサイトメトリーでランク付けすることによって、更なる調査のために選択した。

【０５４５】

６．２ 実施例２－本開示の抗ＤＬＬ３モノクローナル抗体のパネルのエピトープビニング

精製した抗ＤＬＬ３モノクローナル抗体のパネル及び参照モノクローナル抗体を、Ｃａｒｔｅｒｒａ（登録商標）アレイ表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイプラットフォーム（Ｃａｒｔｅｒｒａ＊Ｉｎｃ．、Ｓａｌｔ　Ｌａｋｅ　Ｃｉｔｙ　ＵＴ）上でペアワイズエピトープビニングに供し、各モノクローナル抗体を、ヒスチジン標識ＤＬＬ３抗原（ＤＬＬ３－Ｈｉｓ）の捕捉について、及びまた、ＤＬＬ３－Ｈｉｓへの結合についてパネル内の他の全ての抗体との競合について試験した。抗体を、プリントアレイ法による標準的なアミンカップリング技法を介して、ＨＣ２００Ｍチップ（リガンド）上に固定化した。次いで、各サイクルにおいて、抗原をアレイ全体にわたって注入し、続いて単一の抗体（分析物）を注入した。各サイクルの終わりに、表面を再生して、新しいサイクルが開始される前に抗原及び分析物を除去した。以下の表２５に示されるように。これらの結果は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体が、ＤＬＬ３タンパク質に存在する異なるエピトープに結合することを実証する。したがって、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体は、ＤＬＬ３を発現する腫瘍細胞に複数の治療薬剤を送達するために、互いに組み合わせて使用され得る

【表２５－２】

表２５

モノクローナル抗体	エピトープビン
E23	7
F9	4
E9	4
B22	2
N12	8
N10	7
B16-v1	4
B16-v2	4
L22	8
A18	6
D8	2
G16	4
K19	5
G3	1
J23	2
J8	4
L12	4
B2	4
C22	9
F21	5
O24	4
M11	2
P4	5

【０５４６】

６．３　実施例３－本開示の抗ＤＬＬ３抗体の結合親和性

本明細書に開示される抗ＤＤＬ３抗体の結合親和性を、結合緩衝液としてＰＢＳ　０．１％　ＢＳＡ　０．０２％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０、及び再生緩衝液として１０ｍＭのグリシンｐＨ１．７を使用して、２５℃でＯｃｔｅｔ　ＨＴＸ機器を使用して生体層干渉法（ＢＬＩ）によって決定した。２３個の精製したモノクローナル抗体（各々５μｇ／ｍＬ）を、抗マウスＦｃセンサー上にロードした。ロードしたセンサーを、組換えヒトＤＬＬ３タンパク質、（アミノ酸Ａｌａ２７－Ａｌａ４７９、カタログ番号９７４９－ＤＬ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）の連続希釈液中に、２００ｎＭの開始濃度で、７連続１：３の希釈で浸した。全てのモノクローナル抗体の結合親和性を、以下の表２６に示す。

【０５４７】

これらの結果は、本明細書に開示される抗ＤＬＬ３抗体が、高親和性でＤＬＬ３に特異的に結合することを実証する。

【表２６－２】

表２６

モノクローナル抗体	Kd (nM)
E23	0.511
F9	3.010
E9	0.300
B22	1.840
N12	0.467
N10	1.940
L22	3.550
A18	0.236
D8	0.438
G16	4.880
K19	1.890
G3	0.908
J23	0.998
J8	0.001
L12	3.100
B2	1.460
C22	0.431
F21	6.120
O24	1.280
M11	2.760
P4	6.500

【０５４８】

次に、Ｊ８、Ｂ２、及びＬ２２として指定されるｓｃＦｖを含む抗体の親和性、結合ドメイン、及び特異性を分析した。新規のヒト抗ＤＬＬ３抗体の親和性、結合ドメイン、及び特異性を、以下の表３０に示す。

【表３０】

表３０

名称	親和性 hDLL3	結合ドメイン	ELISA hDLL3	ELISA hDLL1	ELISA hDLL4
B2	3.55 nM	EGF 様 5 及び EGF 様 6	1.205	0.4	0.043
J8	<0.001 nM	EGF 様 5 及び EGF 様 6	1.377	0.095	0.085
L22	1.46 nM	EGF 様 3 及び EGF 様 4	1.639	0.105	0.056

【０５４９】

６．４　実施例４－イメージング及び放射線免疫療法のための新規抗ＤＬＬ３抗体Ｅ２３及びＣ８のスクリーニング

小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）は、特に致死型の肺がんであり、新規肺がん症例の約１５％を占める（Ｓａｕｎｄｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ　Ｔｒａｎｓｌ　Ｍｅｄ　２０１５；７（３０２）：３０２ｒａ１３６）。部分的に、ＤＬＬ３細胞表面発現が悪性組織にほ

ほ限定されているために、デルタ様リガンド３（ＤＬＬ３）がＳＣＬＣにおける治療標的として最近出現した。図１Ａ及び１Ｂに示されるように、ＤＬＬ３は、小細胞肺がん生物学において非常に重要である転写因子ＡＳＣＬ１の下流にあることが知られている。特に、ＤＬＬ３は、健康な成体細胞ではゴルジ装置内で細胞内に局在し、一方、ＳＣＬＣでは著しく過剰発現され、細胞表面に異常に輸送されるため、抗体ベースの治療のための優れた標的である。最近の研究では、ＳＣＬＣにおけるＤＬＬ３の役割が、Ｎｏｔｃｈ受容体シグナル伝達を阻害することであることが決定されている。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、神経内分泌腫瘍の増殖を阻害するため、ＤＬＬ３の過剰発現の正味の効果は、神経内分泌腫瘍の増殖の促進である（Ｓａｕｎｄｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７，ｎｏ．３０２（２０１５）、Ｒｕｄｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ １９，ｎｏ．５（２０１９）：２８９－２９７、Ｙａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ １８，ｎｏ．３（２０１９）：２２５４－２２６１、及びＦｕｒｕｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ ｓｃｉｅｎｃｅ １１０，ｎｏ．５（２０１９）：１５９９－１６０８）。

【０５５０】

本明細書に開示される主題は、膜発現の高い腫瘍対組織比に依存する、抗体ベースのイメージング及び治療の標的としてのＤＬＬ３に焦点を当てている。図２Ａ及び２Ｂに示されるように、ＲＮＡｓｅｑデータは、ＤＬＬ３が健康な成体組織で発現されておらず、小細胞で過剰発現された場合、その膜性Ｈスコアが有意に高いことを示した。

【０５５１】

臨床的に試験されている現在利用可能な２つの主要な異なるＤＬＬ３標的化治療選択肢が存在する：ｉ）抗体－薬物コンジュゲートのロバルピツズマブテシリン（ＲｏｖａＴ）であるステムセントルクス、及びｉｉ）ＤＬＬ３に対するＣＡＲ Ｔ細胞と組み合わせて使用される二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーであるＡＭＧ１１９。重要なことに、ＲｏｖａＴは、弾頭に関連する用量制限毒性のために臨床試験に失敗したが、ＡＭＧ１１９についての第１相臨床データはまだ公開されていない。

【０５５２】

直接標的アプローチ及び治療のための高い内在化を有する高親和性抗ＤＬＬ３抗体を生成するために、抗ＤＬＬ３抗体を、殺傷能力を決定するためのＦａｂ－Ｚａｐアッセイを含むいくつかの内在化アッセイに供した。図４及び以下の表に示されるように、いくつかの抗体は、対照として使用されたロバルピツズマブテシリン（ＳＣ１６ＬＤ６．５）と同様の内在化プロファイルを示した。

【表２８】

表２８

ウェルID	最大殺傷パーセント
1-N10-B (10ug/ml)	74.0
2-B16-A (10ug/ml)	80.5
2-E23-A (10ug/ml)	88.7
2-F9-C (10ug/ml)	70.0
5-B17-D (10ug/ml)	1.0
5-B22-A (10ug/ml)	61.9
5-E9-C (10ug/ml)	61.4
6-G23-F (10ug/ml)	94.0
7-I1-B (10ug/ml)	97.0
9-N12-F (10ug/ml)	88.0
10-G3-A (10ug/ml)	86.0
10-O18-A (10ug/ml)	88.0
1-A18-C (10ug/ml)	67.0
1-K19-D (10ug/ml)	71.0
2-C8-A (10ug/ml)	89.0
6-D8-D (10ug/ml)	68.0
8-G16-C (10ug/ml)	46.0
9-L22-A (10ug/ml)	82.0
10-M11-A (10ug/ml)	65.2
10-O24-D (10ug/ml)	80.3
10-P4-E (10ug/ml)	68.0
1-J23-A (10ug/ml)	59.5
2-J8-A (10ug/ml)	64.0
2-L12-A (10ug/ml)	61.0
3-B2-A (10ug/ml)	71.4
6-C22-A (10ug/ml)	69.1
9-F21-A (10ug/ml)	20.0
SC16LD6.5 (10ug/ml)	96.0

【０５５３】

試験される最初の候補は、Ｅ２３であった。図５は、イソチオシアネート基を含むＤＦＯキレート剤を、８．５～９．０のｐＨで抗体と組み合わせたことを示す。次いで、混合物を３０℃に１．５時間加熱した。反応物に、Ｚｒ－８９及びキレキシド（ｃｈｅｌｅｘｅｄ）ＰＢＳを添加し、得られた混合物を、７．４のｐＨで１時間３７℃に加熱した。次いで、所望のＺｒ－８９放射性標識抗体を、ＰＤ１０サイズ排除カラムを使用して単離した。

【０５５４】

図６Ａは、Ｅ２３二価抗体を、ｍＡｂ上のリジン残基を介してｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＦＯにバイオコンジュゲートし、次いでＺｒ－８９で放射性標識したことを示す。広範な品質管理アッセイは、抗体が経時的にヒト血清中で安定であり、放射性標識されていることを示した。インビボで特性を決定するために、皮下Ｈ８２（ＳＣＬＣ）又はＨ６６０（ＮＥＰＣ）異種移植片を有するマウスに、^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｅ２３ｂｉｖ放射性コンジュゲートを注入し、注射後２４、４８、７２、９６、及び１２０時間で撮像した（図６Ｂ）。図６Ｃ及び６Ｄに示されるように、腫瘍取り込みは、いくらかの血液及び骨取り込みも存在する全てのマウスで観察された。更に、骨取り込みは高かったが、腫瘍取り込みは他

の組織と比較して有意に増加した。

【０５５５】

最初の研究の後、Ｅ２３クローンの潜在的な毒性プロファイルを評価するために、４つの時点で完全な長さの生体内分布研究を実施した。Ｅ２３二価を、ｍＡｂ上のリジン残基を介してｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＦＯにバイオコンジュゲートし、次いでＺｒ－８９で放射性標識した。次に、皮下Ｈ８２（ＳＣＬＣ）及びＨ６６０（ＮＥＰＣ）異種移植片を有するマウスに、^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｅ２３ｂｉｖ放射性コンジュゲートを注射し、注射後１時間、４時間、７２時間、及び１４４時間に　殺し、その時点で最も関連性の高い臓器を分析した（図７）。使用した投薬量は、Ｈ６６０モデルにおいて２μｇ及び２０μＣｉであった。

【０５５６】

結果は、Ｈ６００　ＮＥＰＣ腫瘍モデルについての腫瘍取り込みが約５％の注射用量／グラムであることを示し、Ｅ２３がほとんどの非腫瘍臓器から迅速に除去されたことを示した（図８）。更に、ヒトに外挿されたＥ２３線量測定分析はまた、Ｚｒ８９で放射性標識された他の抗体と比較して、Ｅ２３が低い平均有効用量を示したことを示した（図９Ａ及び９Ｂ）。これらの結果は、Ｅ２３が、他のＦＤＡによって承認された抗体（例えば、［^{89}Ｚｒ］Ｚｒ－トラスツズマブ＝０．４８ｍＳｖ／ＭＢｑ；［^{89}Ｚｒ］Ｚｒ－ＨＪ５９１＝０．３６ｍＳｖ／ＭＢｑ；［^{89}Ｚｒ］Ｚｒ－ＩＡＢ２ミニボディ＝０．４１ｍＳｖ／ＭＢｑ；及び［８９Ｚｒ］Ｚｒ－セツキシマブ＝０．４１ｍＳｖ／ＭＢｑ）と同等であるため、Ｅ２３が全身に重大な害を及ぼさないことを示す。加えて、雄マウスにおける治療用放射性同位体^{Lu}１７７に外挿されたＥ２３線量測定分析は、治療指数（ＴＩ）が、２つの最も重要な用量制限臓器である肝臓及び骨髄について約２（ＴＩ＝２）であることを示した（図９Ａ及び９Ｂ）。比較するために、ＳＣ１６は、肝臓については約４のＴＩを有し、骨髄については更に高いＴＩを有した。

【０５５７】

次に、Ｈ８２腫瘍モデルにおいて、５μｇ及び５０μＣｉ／マウスを使用して、同じ実験を行った。しかしながら、生体内分布結果は骨の蓄積を示した（図１０）。このデータに対する１つの考えられる説明は、キレート剤が抗体からはがれ落ち、Ｚｒ８９放射性同位体が骨に蓄積した可能性があることである。全体として、Ｅ２３はイメージング剤として使用することができるが、治療指標は、治療剤としてのその使用についての制限を示した。

【０５５８】

次に、別の候補（Ｃ８）を試験した。Ｃ８は、ＩｇＧ１及びＩｇＧ４として調製した。品質管理分析は、Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４の両方が、Ｈ８２腫瘍細胞に良好な結合を有することを示した（図１１Ａ及び１１Ｂ）。

【０５５９】

Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４を、ｍＡｂ上のリジン残基を介してｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＦＯにバイオコンジュゲートし、次いでＺｒ－８９で放射性標識し、皮下Ｈ８２（ＳＣＬＣ）又はＨ６６０（ＮＥＰＣ）異種移植片を有するマウスに注射した（図１２Ａ）。図１２Ｂ～１２Ｅに示されるように、Ｃ８　ＩｇＧ１クローン及びＣ８　ＩｇＧ４クローンは、７２時間後に腫瘍臓器と非腫瘍臓器との間の明確な線引きを伴う腫瘍取り込みを示した。特に、Ｃ８　ＩｇＧ４の腫瘍取り込みは、Ｃ８　ＩｇＧ１クローンと比較して高かったようである。

【０５６０】

重要なことに、生体内分布分析は、ＰＥＴ／ＣＴ画像を反映し、約１５～２０％ＩＤ／ｇの腫瘍取り込みを示した。ＰＥＴ／ＣＴ画像についての評価と同様に、腫瘍取り込みは、Ｃ８－ＩｇＧ４クローンについてより高かった。

【０５６１】

次に、Ｈ８２細胞がより速く増殖するため、Ｈ８２細胞における完全な生体内分布研究を実施した。実験設定は、上記に概説したように、Ｅ２３クローンについてと同じであっ

た。簡潔に述べると、Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４を、ｍＡｂ上のリジン残基を介してｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＦＯにバイオコンジュゲートし、次いでＺｒ－８９で放射性標識した。次に、皮下Ｈ８２（ＳＣＬＣ）異種移植片を有するマウスに、^{89}Ｚｒ－ＤＦＯ－Ｃ８　ＩｇＧ１及びＩｇＧ４放射性コンジュゲートを注射し、注射後１、４、７２、及び１４４時間で　殺した（図１３）。最も関連性の高い臓器を分析した。更に、各コホートについて、Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４についてのブロックを含めた。

【０５６２】

品質管理は、放射化学的収率が両方のクローンについて非常に良好であることが示され、精製は必要とされなかったことを示した（図１４Ａ及び１４Ｂ）。更に、図１５Ａ及び１５Ｂに示されるように、完全経過生体内分布研究は、直近の時点（すなわち、１４４ｈ）で強調された非常に高い腫瘍取り込みを示した。非腫瘍保有臓器は、クローンの取り込みが時間の経過とともに減少し、Ｅ２３と比較してＴＩが高いことを示した。更に、７２時間におけるブロックは、腫瘍取り込みが、Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４群よりも低いことも示した（図１６Ａ及び１６Ｂ）。重要なことに、ＳＣ１６対照群は、以前の研究と同様の結果を示した（図１７）。

【０５６３】

次に、線量測定データをヒト成人に外挿した。図１８Ａ及び１８Ｂに見られるように、平均有効用量は、約０．４ｍＧｙ／ＭＢｑであるが、マウスにおける治療指数（ＴＩ）は、Ｃ８　ＩｇＧ１及びＣ８　ＩｇＧ４について、Ｅ２３と比較して高かった。

【０５６４】

結論として、これらのデータは、Ｃ８クローンが、非常に高いＤＬＬ３標的結合を示し、非腫瘍臓器描写に対して非常に強い腫瘍を示し、画像化剤及び治療剤の両方として翻訳のための優れた候補であることを実証する。

【０５６５】

本明細書に開示される主題の実施形態

上記の説明から、様々な用途及び条件にそれを採用するために、本明細書に開示される主題に対して変形及び修正が行われ得ることが明らかになるであろう。このような実施形態もまた、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

【０５６６】

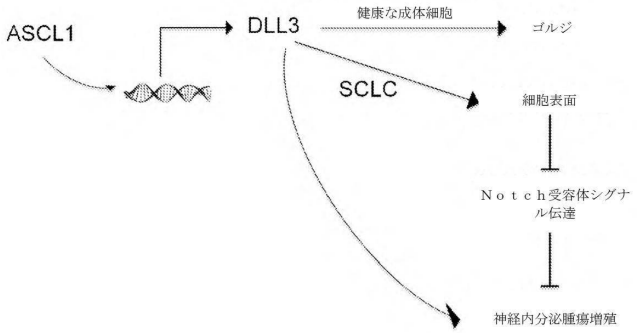
本明細書における変数の任意の定義における要素のリストの記載は、列挙された要素の任意の単一の要素若しくは組み合わせ（又はサブコンビネーション）としてのその変数の定義を含む。本明細書における実施形態の記載は、任意の単一の実施形態として、又は任意の他の実施形態若しくはその一部分と組み合わせて、その実施形態を含む。

【０５６７】

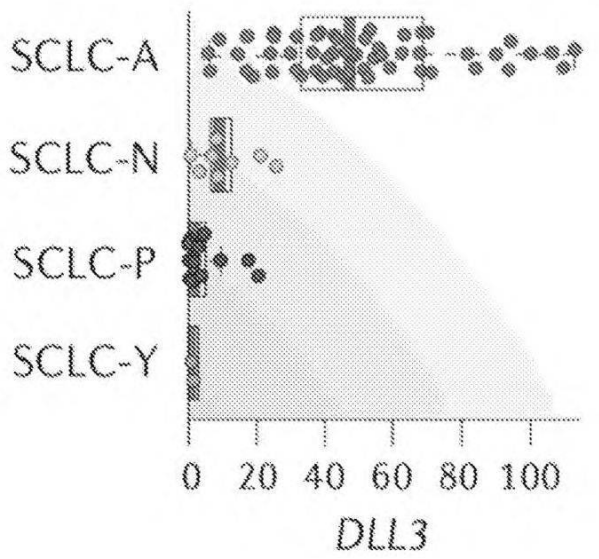
本明細書に記載されている全ての特許及び刊行物は、それぞれの独立した特許及び刊行物が参照により組み込まれることが具体的及び個別に示された場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

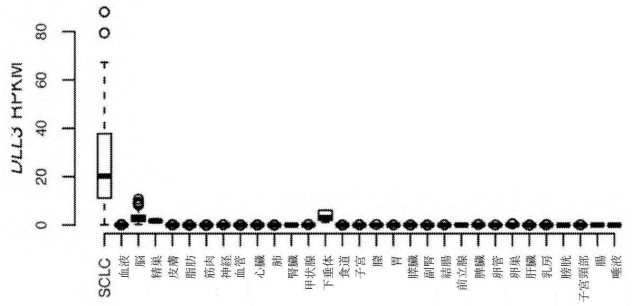
【図１Ａ】



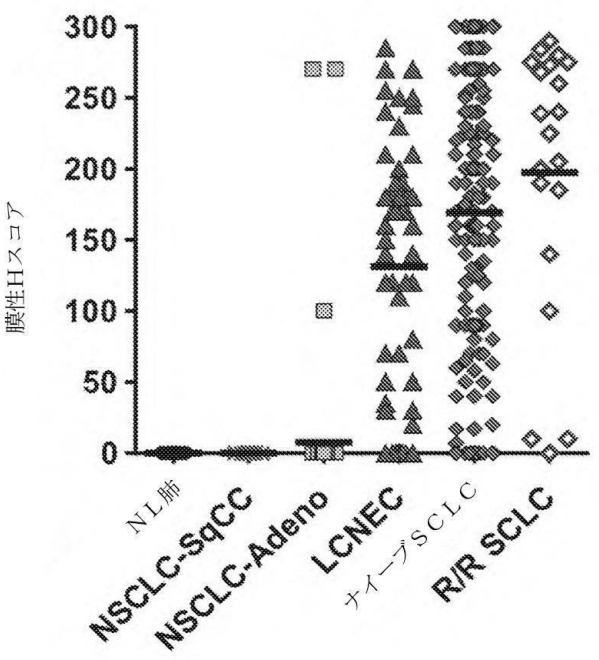
【図１Ｂ】



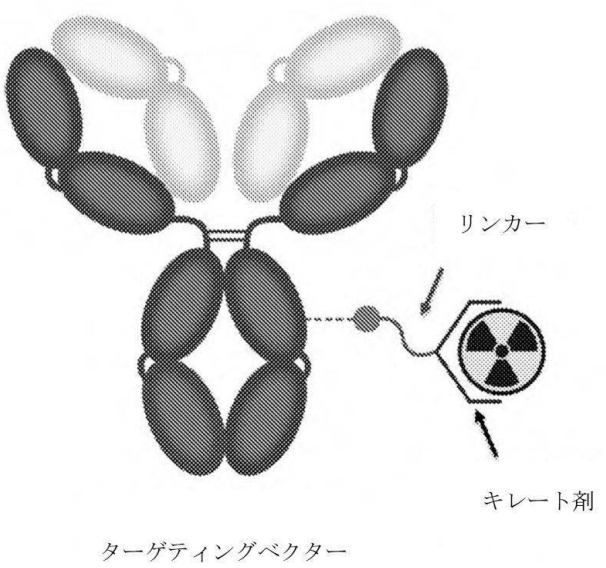
【図２Ａ】



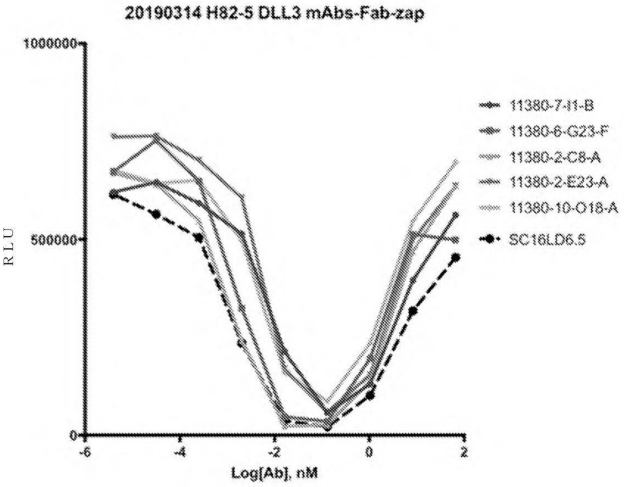
【図２Ｂ】



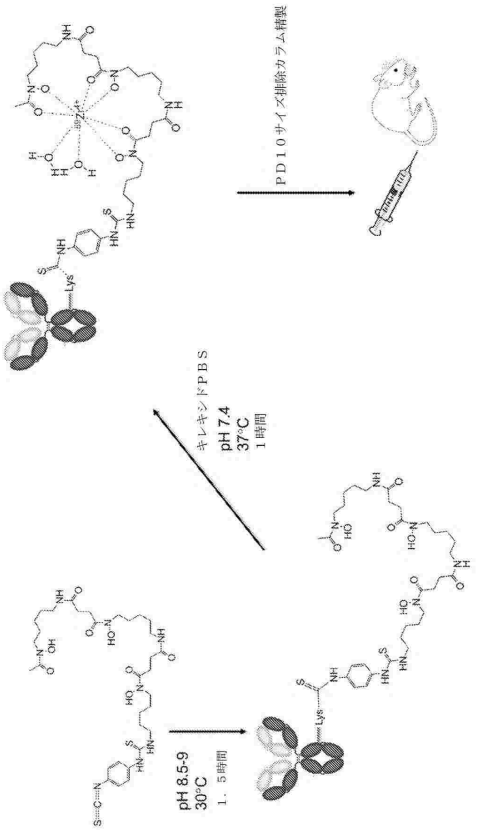
【図３】


リンカー
キレート剤
ターゲティングベクター

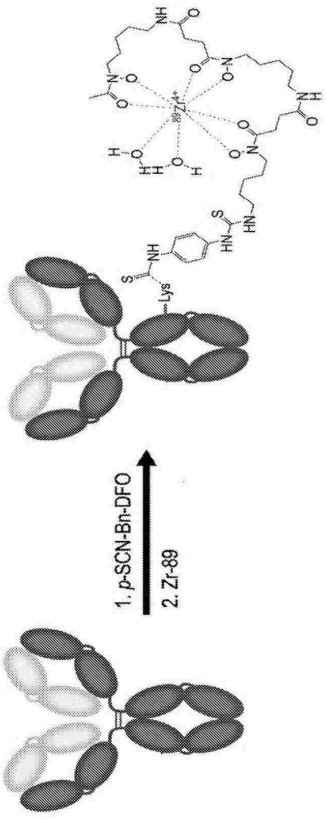
【図４】


20190314 H82-5 DLL3 mAbs-Fab-zap
1000000
500000
0
RLU
-6
-4
-2
0
2
Log[Ab], nM
11380-7-I1-B
11380-6-G23-F
11380-2-C8-A
11380-2-E23-A
11380-10-O18-A
SC16LD6.5

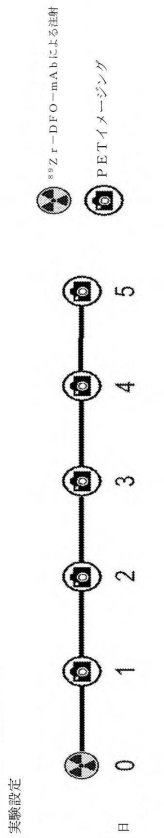
【図５】


PD10サイズ排除カラム精製
キレキシドPBS
pH 7.4
37°C
1時間
pH 8.5-9
30°C
1．5時間

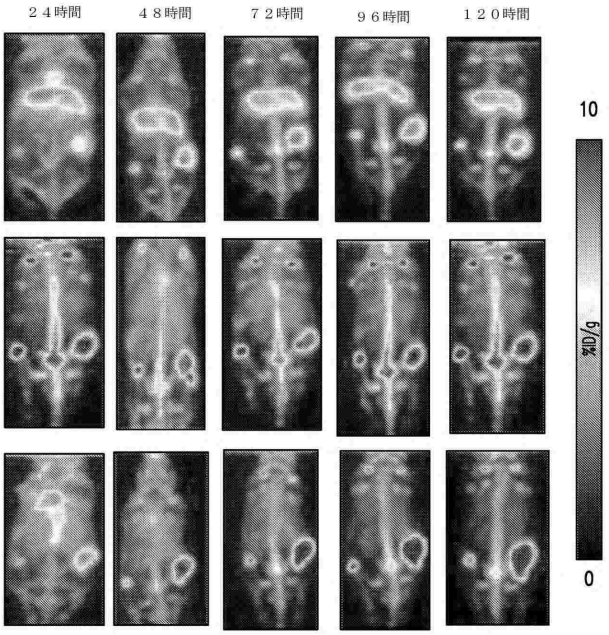
【図６Ａ】


1. p-SCN-Bn-DFO
2. Zr-89

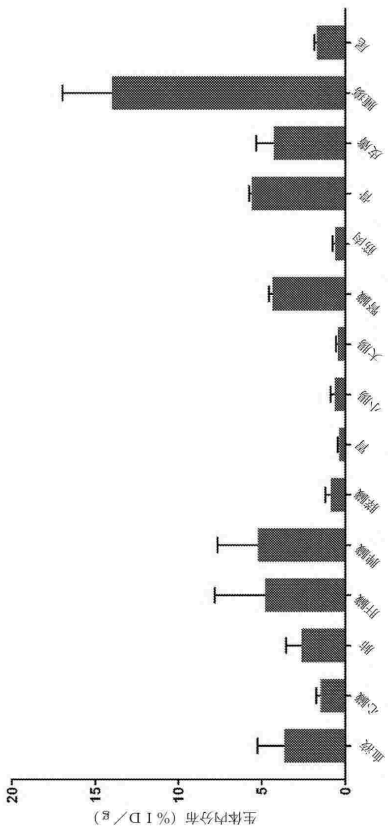
【図６Ｂ】



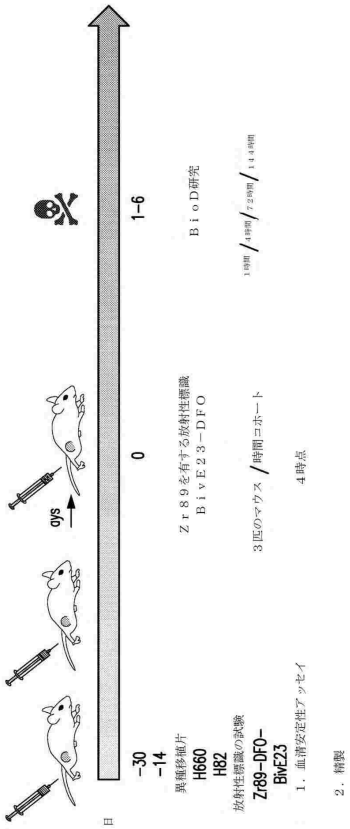
【図６Ｃ】



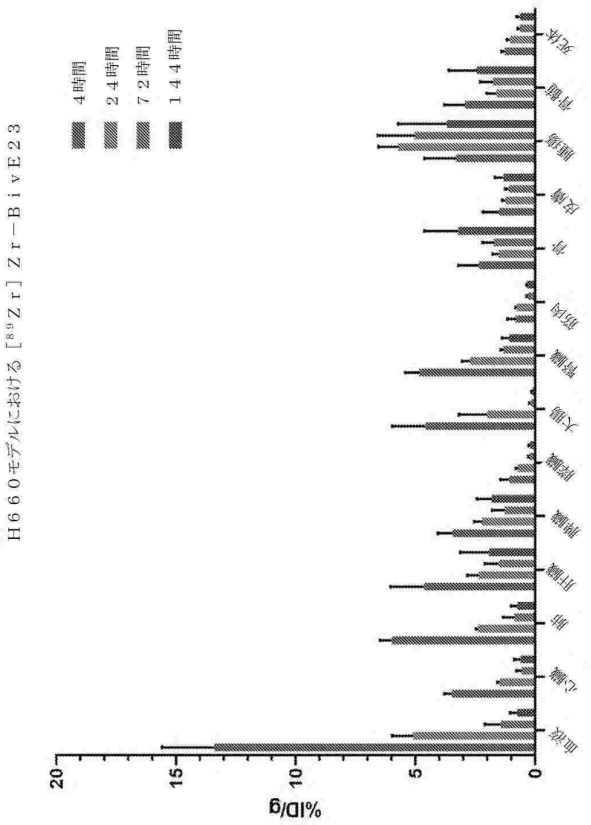
【図６Ｄ】



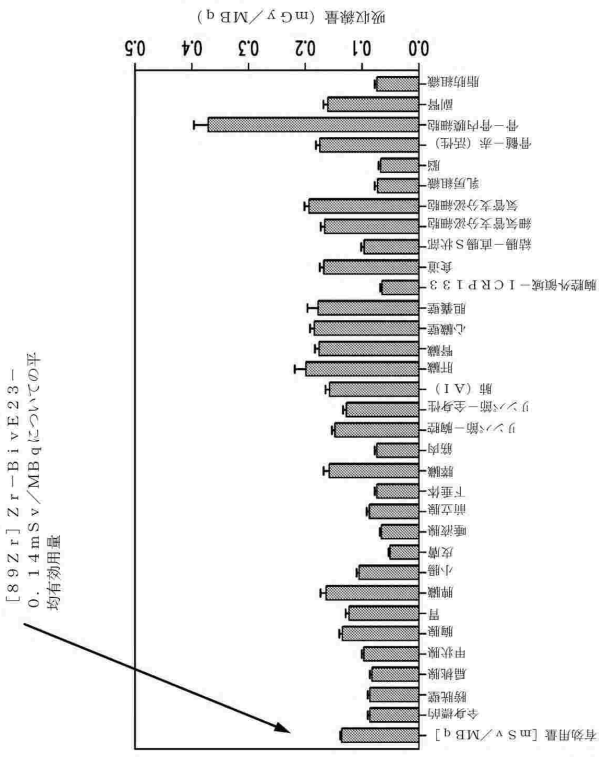
【図７】



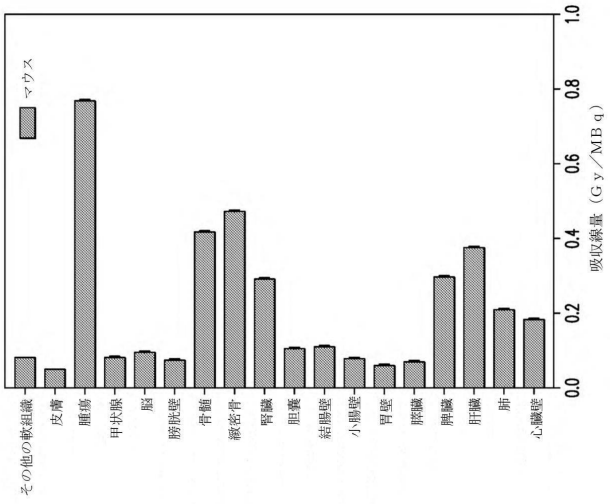
【図８】



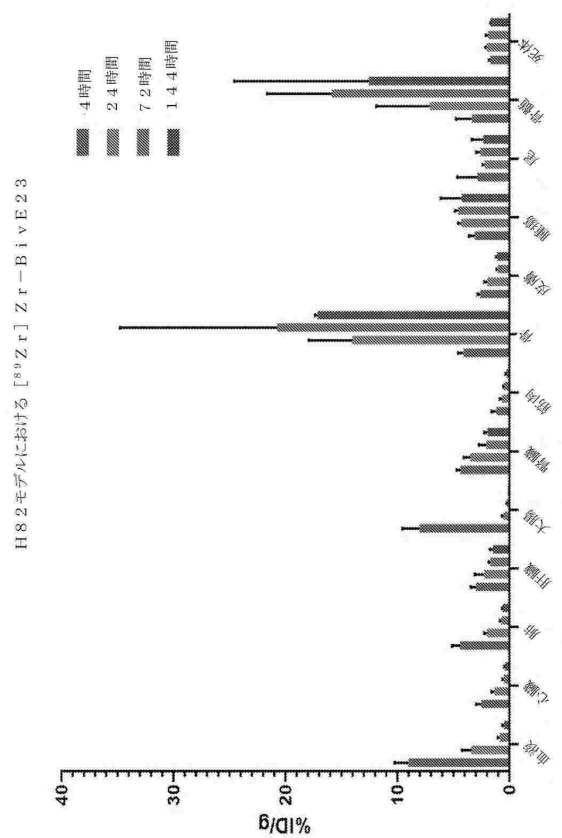
【図９Ａ】



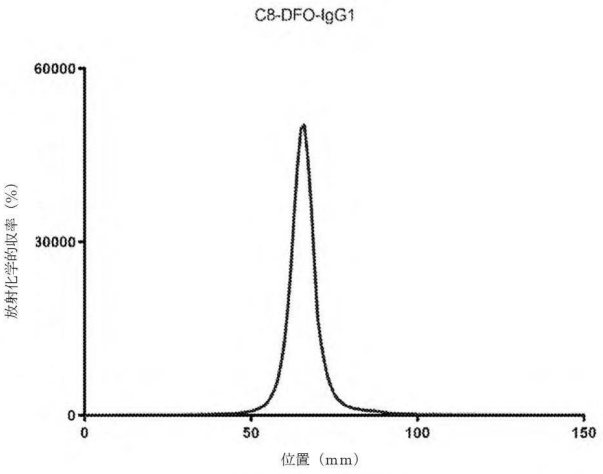
【図９Ｂ】



【図１０】



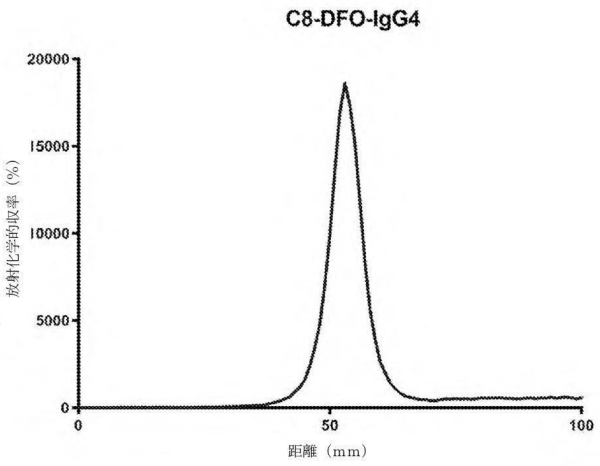
【図１１Ａ】



RCY >95%

Ｈ８２ｓに対する細胞結合１１％

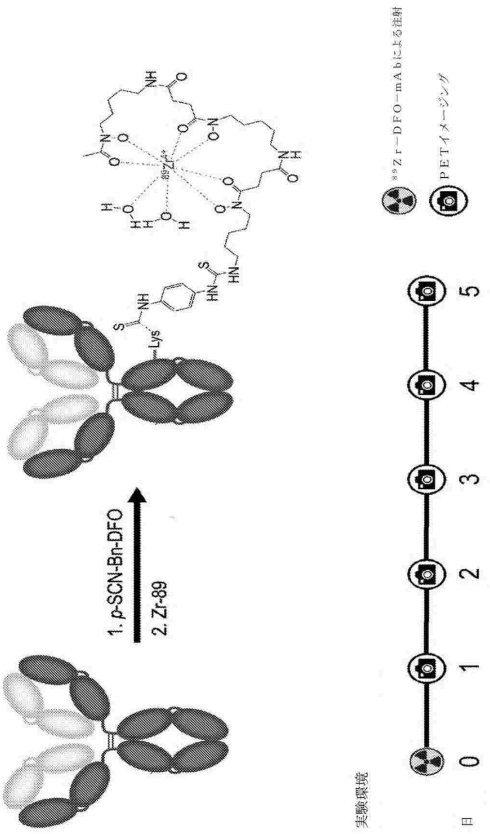
【図１１Ｂ】



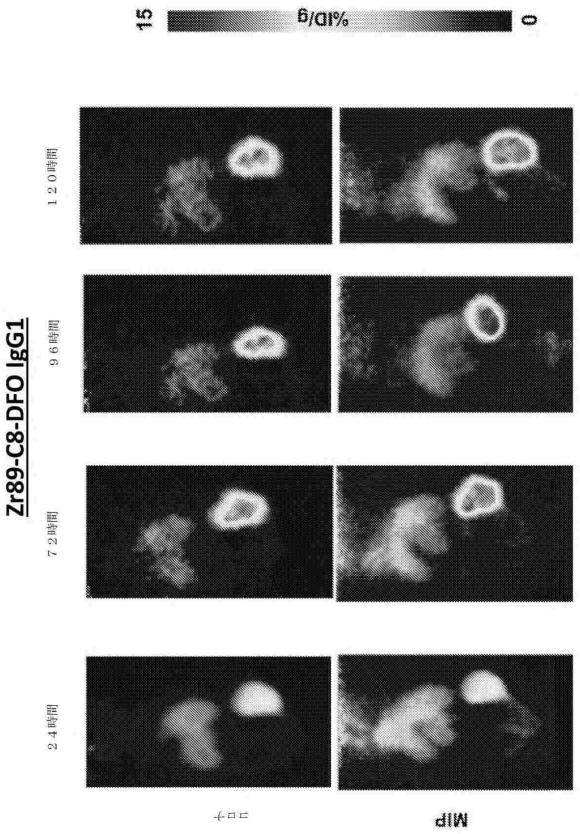
RCY >95%

Ｈ８２ｓに対する細胞結合２１％

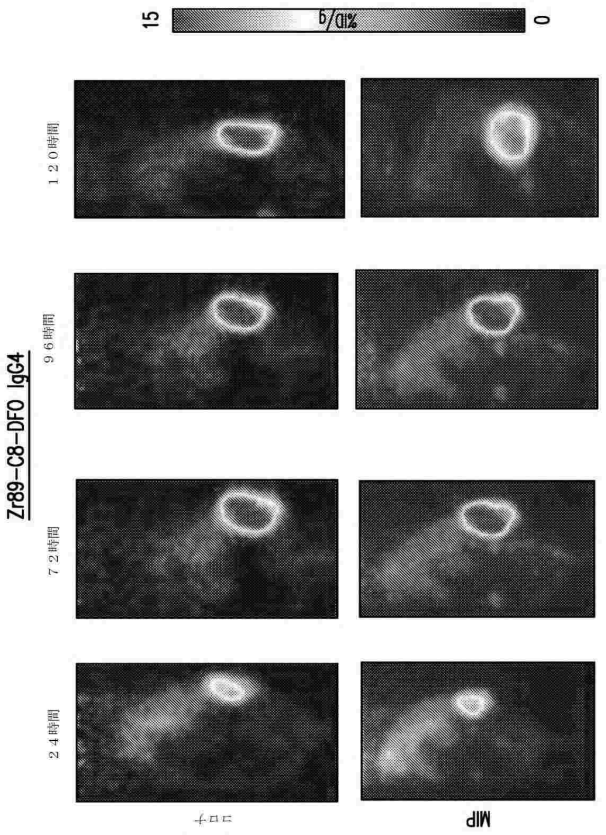
【図１２Ａ】



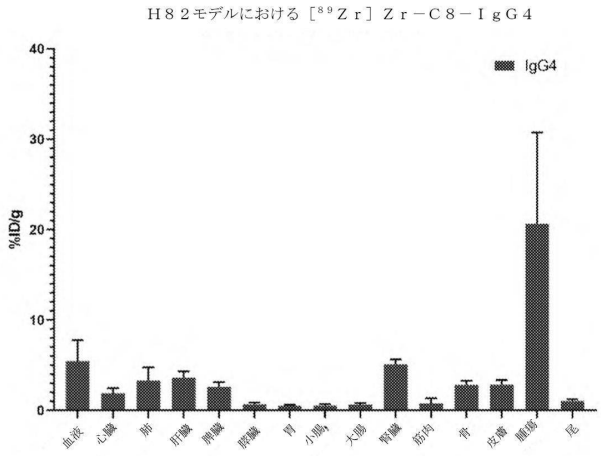
【図１２Ｂ】



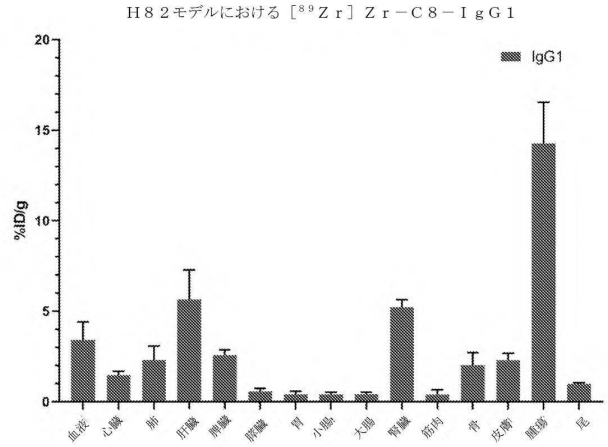
【図１２Ｃ】



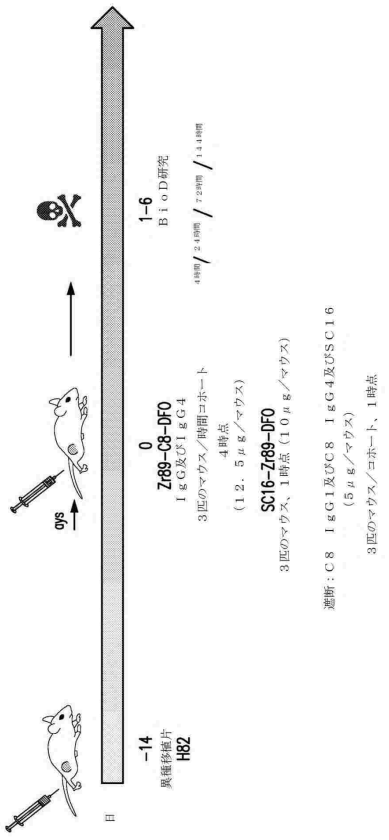
【図１２Ｄ】



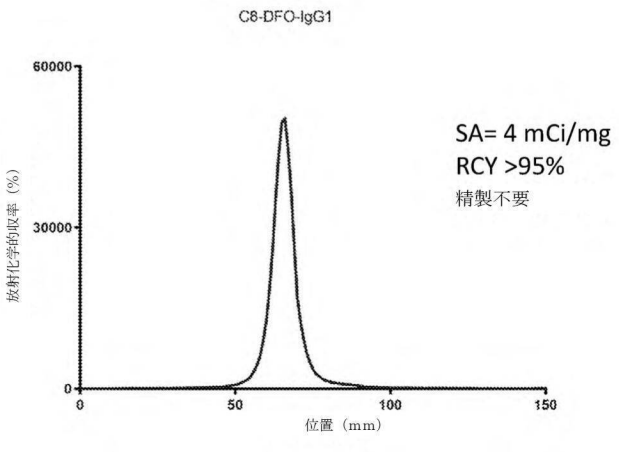
【図１２Ｅ】



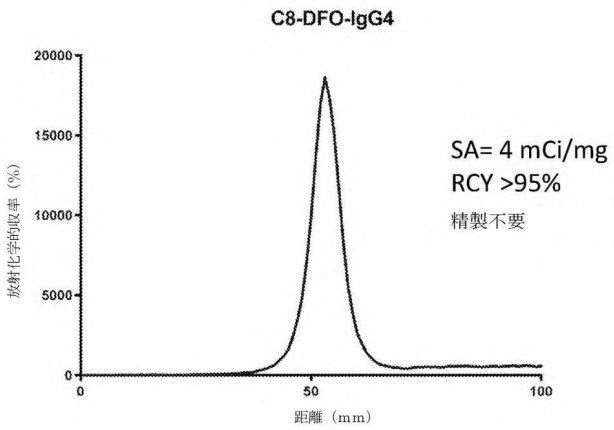
【図１３】



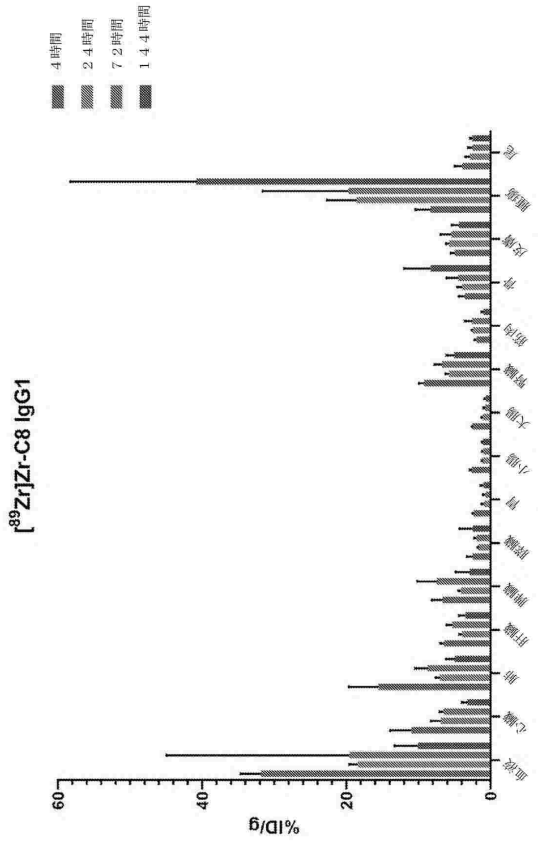
【図１４Ａ】



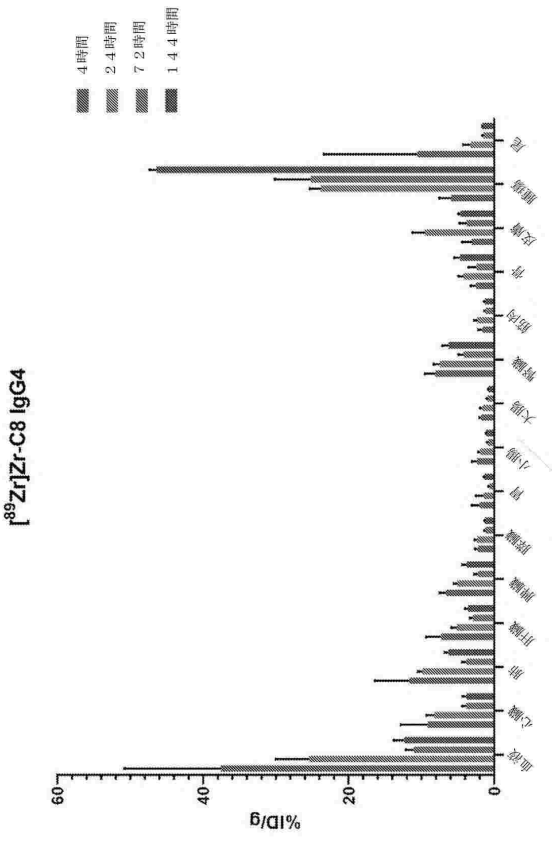
【図１４Ｂ】



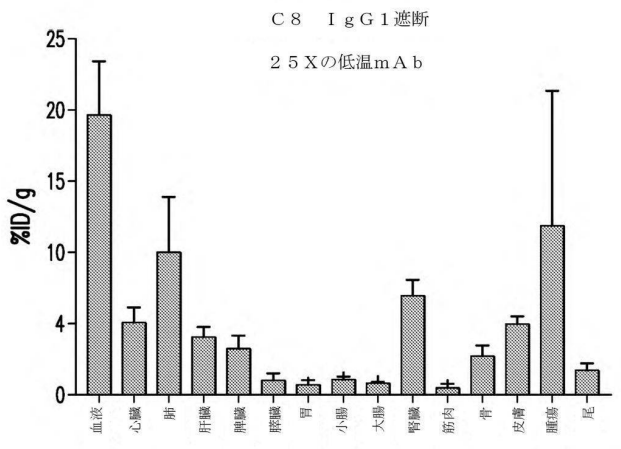
【図１５Ａ】



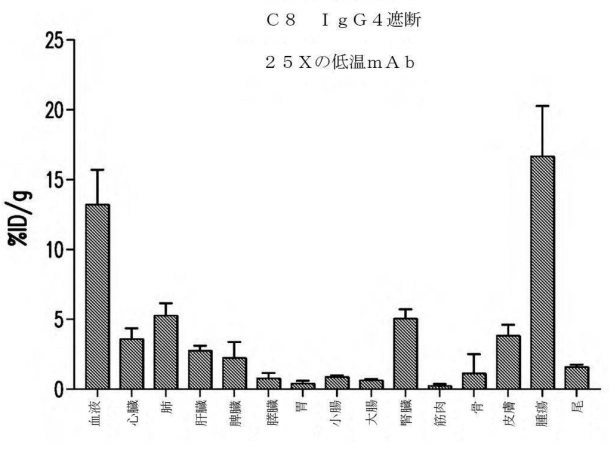
【図１５Ｂ】



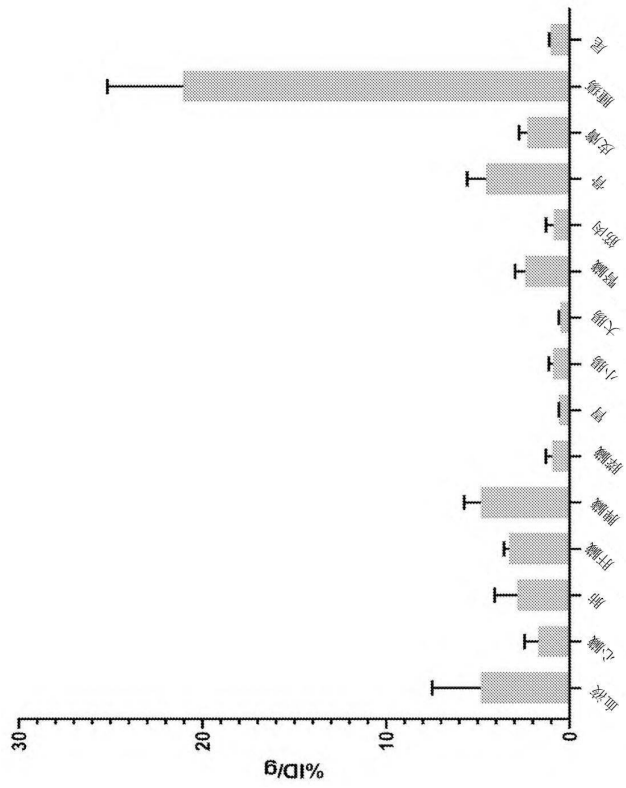
【図１６Ａ】



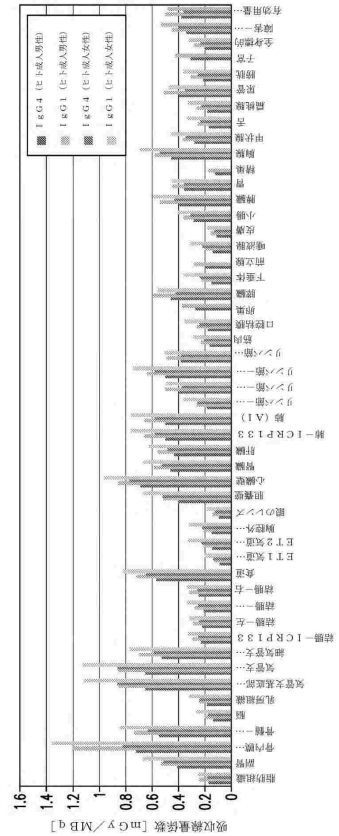
【図１６Ｂ】



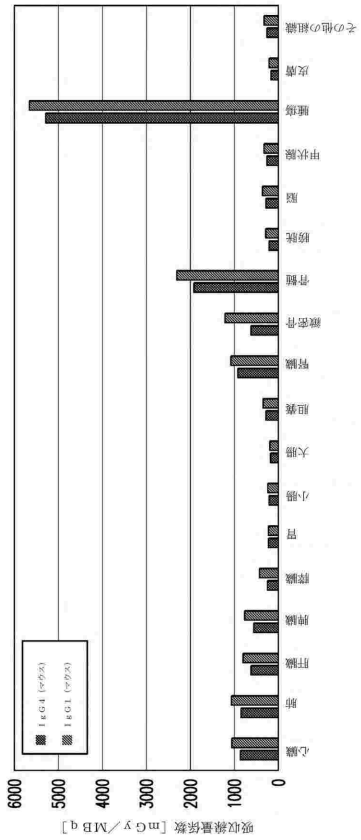
【図１７】



【図１８Ａ】



【図１８Ｂ】



【配列表】

20245348920000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/18, A61K 39/395 (2022.01)
ADD. C07K 14/47 (2022.01)
CPC - INV. C07K 16/18, A61K 39/395
ADD. C07K 14/47
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0257759 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS, INC.) 8 September 2016 (08.09.2016); especially para [0015]; SEQ ID NO: 57	1, 3-5, 7, (8-9)/(1, 3-5, 7), 15, 17-18
A	US 2019/0248902 A1 (AMGEN INC.) 15 August 2019 (15.08.2019); especially SEQ ID NO: 32277	1, 3-5, 7, (8-9)/(1, 3-5, 7)
A	US 2013/0130268 A1 (MORONCINI et al.) 23 May 2013 (23.05.2013); especially para [0017]; SEQ ID NO: 8	2-4, 6-7, (8-9)/(2-4, 6-7), 16-18
A	WO 2020/140088 A1 (GIGAGEN, INC.) 02 July 2020 (02.07.2020); especially para [0016], [00292]; SEQ ID NOs: 8001, 10589	2-4, 6-7, (8-9)/(2-4, 6-7), 10-12, 16-18
A	WO 2019/079762 A1 (CHILDREN'S NATIONAL MEDICAL CENTER) 25 April 2019 (25.04.2019); especially SEQ ID NO: 1080	10-12, 15, 17-18
A	WO 2021/108448 A1 (MABLOC, LLC) 3 June 2021 (03.06.2021); especially SEQ ID NO: 148	10-12, 15, 17-18
A	US 2018/0222976 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 9 August 2018 (09.08.2018); especially para [0014]; SEQ ID NO: 4	15, 17-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 January 2023	JAN 31 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42451

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42451

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 13-14, 19-61, 73-74, 78-108
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Continued on Supplemental Page

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-12, 15-18, limited to SEQ ID NOs: 1-8

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/42451

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Group I+: Claims 1-12, 15-18, directed to an anti-DLL3 antibody or an antigen-binding fragment thereof. The anti-DLL3 antibody or an antigen-binding fragment thereof will be searched to the extent that the antibody encompasses a heavy chain variable region comprising SEQ ID NO: 7, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 1, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 2, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 3; and a light chain variable region comprising SEQ ID NO: 8, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 4, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 5, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 6. The first named invention was determined based on the first VH and VL regions listed in claim 1, CDRs listed in claims 10-16, and specification pg 51, Table 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-12 and 15-18 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a heavy chain variable region comprising SEQ ID NO: 7, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 1, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 2, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 3; and a light chain variable region comprising SEQ ID NO: 8, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 4, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 5, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 6.Additional VH, VL, and CDR sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be where the variable heavy domain comprises SEQ ID NO: 17, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 11, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 12, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 13 (claims 1, 3, 5, 7, 15).

Group II+: Claims 62-72 and 75-77, directed to an immunoconjugate comprising an anti-DLL3 antibody or antigen-binding fragment thereof linked to a therapeutic agent. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The immunoconjugate may be searched for an additional fee and election as such, for example, to the extent that the antibody encompasses a heavy chain variable region comprising SEQ ID NO: 187, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 12, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 183, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 184; and a light chain variable region comprising SEQ ID NO: 188, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 185, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 50, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 186 (claims 62-72, 75-77). Additional VH, VL, and CDR sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected sequences. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be where the variable heavy domain comprises SEQ ID NO: 197, comprising a CDR1 comprising SEQ ID NO: 191, a CDR2 comprising SEQ ID NO: 192, and a CDR3 comprising SEQ ID NO: 193 (claims 62, 64, 66, 68, 75).

The inventions listed as Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Groups I+ requires an anti-DLL3 antibody or antigen-binding fragment thereof comprising a particular sequence, not required by Groups II+.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share technical features, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

Groups II+ requires an immunoconjugate comprising an anti-DLL3 antibody or antigen-binding fragment thereof comprising a particular sequence linked to a therapeutic agent, not required by Groups I+.

Additionally, even if Groups II+ were considered to share technical features, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

Common Technical Features

The feature shared by Groups I+ and II+ is an anti-DLL3 antibody.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is taught by US 2017/0274094 A1 to Abbvie Stemcentrx LLC (hereinafter 'Abbvie').

Abbvie discloses anti-DLL3 antibodies and antibody-drug conjugates thereof (para [0007] - "In preferred embodiments the DLL3 modulators of the instant invention comprise anti-DLL3 antibodies, or fragments or derivatives thereof, that have unexpectedly been found to silence, neutralize, reduce, decrease, deplete, moderate, diminish, reprogram, eliminate, or otherwise inhibit the ability of tumor inhaling cells to propagate, maintain, expand, proliferate or otherwise facilitate the survival, recurrence, regeneration and/or metastasis of neoplastic cells. In particularly preferred embodiments the antibodies or immunoreactive fragments may be associated with, or conjugated to, one or more anti-cancer agents (e.g., cytotoxic agent).").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I+ and II+ therefore lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued)
Claims 13-14, 19-61, 73-74, and 78-108 are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ	*51/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ｇ０１Ｎ	*33/53 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/10	１００	
Ｃ１２Ｐ	*21/08 (2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
		Ｃ１２Ｐ	21/08		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

サー アンド アライド ディジージズ
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５
(71)出願人 522099135
トライ－インスティテューショナル セラピューティクス ディスカバリー インスティテュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００２１， ニューヨーク， イースト ６９ティーエイチ ストリート ４１３， ボックス ３００
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ポワリエ， ジョン ティー.
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５， メモリアル スローン－ケタリング キャンサー センター 気付
(72)発明者 ルーディン， チャールズ
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５， メモリアル スローン－ケタリング キャンサー センター 気付
(72)発明者 ルイス， ジェイソン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５， メモリアル スローン－ケタリング キャンサー センター 気付
(72)発明者 カーン， アブドゥル
アメリカ合衆国 テキサス ７８６１３， シーダー パーク， リッジライン ブールバード ３０１０ ナンバー２２０６
(72)発明者 アンドリュー， デイビッド
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４８２， サンディフック， バック トレイル ５
(72)発明者 チェン， シンレイ

アメリカ合衆国 コネチカット ０６８９７， ウィルトン， ウィルトン クレスト ７６
(72)発明者 ロレンツ， イボ シー．
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００２１， ニューヨーク， イースト ６９ティーエイチ ストリート ４１３， ボックス ３００
(72)発明者 タリー， キャスリン エム．
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５， メモリアル スローン－ケタリング キャンサー センター 気付
(72)発明者 テンドラー， サロモン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５， メモリアル スローン－ケタリング キャンサー センター 気付

Ｆターム（参考） 4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 DA01
4B065 AA92X AB05 AC14 CA25 CA44
4C076 AA95 CC27 CC41 DD52E EE59 FF70
4C084 AA12 MA05 NA13 NA14 ZB26
4C085 AA14 AA16 AA21 BB01 BB41 BB43 BB44 CC23 EE01
4H045 AA11 AA30 DA76 EA22 EA28 FA72 FA74