

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年3月23日(2017.3.23)

【公表番号】特表2016-536342(P2016-536342A)

【公表日】平成28年11月24日(2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-542839(P2016-542839)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 07 K	16/46	(2006.01)
C 07 K	7/00	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 12 P	21/02	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 K	48/00	(2006.01)
A 61 K	31/7088	(2006.01)
A 61 K	51/00	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	31/337	(2006.01)
A 61 K	31/537	(2006.01)
A 61 K	31/519	(2006.01)
A 61 K	31/52	(2006.01)
A 61 K	31/198	(2006.01)
A 61 K	31/17	(2006.01)
A 61 K	31/675	(2006.01)
A 61 K	31/704	(2006.01)
A 61 K	35/74	(2015.01)
A 61 K	35/742	(2015.01)
A 61 K	47/50	(2017.01)
A 61 K	31/4745	(2006.01)
A 61 K	31/513	(2006.01)
A 61 K	47/18	(2006.01)
A 61 K	47/26	(2006.01)
A 61 K	47/10	(2006.01)
A 61 K	47/46	(2006.01)
A 61 K	47/34	(2017.01)
A 61 K	47/14	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/04	(2006.01)
A 61 K	33/24	(2006.01)
A 61 K	31/282	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/42 (2017.01)**

**【 F I 】**

C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	7/00	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/537	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	35/74	D
A 6 1 K	35/742	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/46	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/14	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T

A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 K 49/02 A  
A 6 1 K 47/42

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月16日(2017.2.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントの可変重鎖( $V_H$ )に、配列番号2または7において104位に対応する位置に、グルタミン酸(E)なるアミノ酸置換(Y104E)を含む修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

対応するアミノ酸位置は本抗体の可変重鎖と配列番号2または7に示す可変重鎖のアライメントにより決定され；

該修飾抗EGFR抗体、またはその抗原結合フラグメントが上皮成長因子受容体(EGFR)またはその可溶性フラグメントに特異的に結合し、非修飾抗体またはその抗原結合フラグメント中にY104E置換単独を含むか、またはY104Eに加えて最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸置換を含み；

修飾抗EGFR抗体、またはその抗原結合フラグメントが、pHの差異以外同じ条件で測定したとき、pH7.4の存在下と比較して、pH6.0～6.5(両端を含む)のpHの存在下で2.0を超えるEGFRに対する結合活性比を示し、

該非修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントは、

i) 配列番号2または7に示す可変重鎖と配列番号4、9または11に示す可変軽鎖を含むセツキシマブまたはその抗原結合フラグメント；

ii) 配列番号1に示す重鎖と配列番号3に示す軽鎖を含む抗体またはその抗原結合フラグメント；

iii) 配列番号5に示す重鎖と配列番号3に示す軽鎖を含む抗体またはその抗原結合フラグメント；

iv) 配列番号12に示す重鎖と配列番号13に示す軽鎖を含む抗体またはその抗原結合フラグメント；

v) 配列番号6に示す重鎖と配列番号8に示す軽鎖を含む抗体またはその抗原結合フラグメント；

vi) 配列番号6に示す重鎖と配列番号10に示す軽鎖を含む抗体またはその抗原結合フラグメント；

vii) ヒト化形態のi)～v)のいずれか

から選択されるものである、修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項2】

非修飾抗EGFR抗体が

配列番号2に示す可変重鎖と配列番号4に示す可変軽鎖；または

配列番号7に示す可変重鎖と配列番号9または11に示す可変軽鎖を含む、

請求項1に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項3】

非修飾抗体またはその抗原結合フラグメントがヒト化されており、ヒト化形態の配列番号2に示す可変重鎖と配列番号4に示す可変軽鎖、またはヒト化形態の配列番号7に示す可変重鎖と配列番号9または11に示す可変軽鎖を含む、請求項1または2に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項4】**

ヒト化非修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントが配列番号14に示す可変重鎖と配列番号15に示す可変軽鎖；または配列番号16に示す可変重鎖と配列番号17に示す可変軽鎖を含む、請求項3に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項5】**

完全長抗体である、請求項1～4のいずれか一項に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項6】**

Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、一本鎖Fv(scFv)、Fv、dsFv、二重特異性抗体、FdおよびFd'フラグメントから選択される抗原結合フラグメントである、請求項1～5のいずれか一項に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項7】**

a)配列番号74もしくは75に示すアミノ酸配列、または重鎖における104位に対応する位置でのEでの置換以外に、配列番号74もしくは75に示す可変重鎖中に最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸置換を含む可変重(V<sub>H</sub>)鎖；および

b)配列番号4、9もしくは11に示すアミノ酸配列、または配列番号4、9もしくは11に示す可変軽鎖中に最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸置換を含む可変軽(V<sub>L</sub>)鎖を含むか、または完全長IgG抗体を含み、該修飾抗EGFR抗体が

a)配列番号72に示すアミノ酸配列、または重鎖における104位に対応する位置でのEでの置換以外に、配列番号72に示す重鎖中に最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸置換を含む重鎖；および

b)配列番号3、8、10もしくは13のいずれかに示すアミノ酸配列、または配列番号3、8、10もしくは13のいずれかに示す軽鎖中に最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10アミノ酸置換を含む軽鎖、を含む、

請求項1～6のいずれか一項に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項8】**

a)配列番号74、77、78、80、81、83、84、86、87、89、90、92、93、95、96、98、99、101、102、104、105、107、108、110、111、113、114、116、117、119、120、122もしくは123に示すアミノ酸配列を含む可変重(V<sub>H</sub>)鎖；および

b)配列番号4、9もしくは11に示すアミノ酸配列を含む可変軽(V<sub>L</sub>)鎖；または

a)配列番号76、79、82、85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118もしくは121のいずれかに示す重鎖定常領域；および

b)配列番号3、8、10もしくは13のいずれかに示す軽鎖定常領域；または

a)配列番号74、75、77、78、80、81、83、84、86、87、89、90、92、93、95、96、98、99、101、102、104、105、107、108、110、111、113、114、116、117、119、120、122もしくは123のいずれかに示すアミノ酸配列を含む可変重(V<sub>H</sub>)鎖；および

b)配列番号125、126もしくは127に示すアミノ酸配列を含む可変軽(V<sub>L</sub>)鎖；または

a)配列番号72、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118もしくは121のいずれかに示すアミノ酸配列を含む重鎖；および

b)配列番号124に示すアミノ酸配列を含む軽鎖、を含む、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 9】**

修飾抗体またはその抗原結合フラグメントが、位置 104 位に対応する位置にグルタミン酸(E)でのアミノ酸置換を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 10】**

修飾抗体またはその抗原結合フラグメントがヒト化されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 11】**

(a) 重鎖における 104 位に対応する位置での E での置換以外に、配列番号 61 または 63 に示す、または配列番号 61 または 63 に示す可変重鎖に最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 アミノ酸置換を含む、可変重鎖および配列番号 183、184 または 186 に示す、または配列番号 183、184 または 186 に示す可変軽鎖に最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 アミノ酸置換を含む、可変軽鎖；または

(b) 重鎖における 104 位に対応する位置での E での置換以外に、配列番号 59 に示す、または配列番号 59 に示す重鎖に最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 アミノ酸置換を含む、重鎖および配列番号 181 に示す、または配列番号 181 に示す軽鎖に最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 アミノ酸置換を含む、軽鎖、を含む、請求項 10 に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 12】**

V24E、S25C、S25V、F27R、T30F、S53G、D72L、R97H および Q111P から選択されるアミノ酸置換を非修飾抗体の可変重鎖に含む、請求項 1 ~ 7、10 および 11 のいずれか一項に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 13】**

アミノ酸置換が HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - S25C / HC - Y104E ; HC - Y104E / LC - I29S ; HC - Y104E / HC - Q111P / LC - I29S ; HC - S53G / HC - Y104E ; HC - S53G / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - S25V / HC - Y104E ; HC - S25V / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - T30F / HC - Y104E ; HC - T30F / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - T30F / HC - S53G / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - T30F / HC - S53G / HC - Y104E ; HC - T30F / HC - S53G / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - D72L / HC - Y104E ; HC - D72L / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - D72L / HC - Y104E ; または HC - S53G / HC - D72L / HC - Y104E / HC - Q111P である、請求項 12 に記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項 14】**

次のものから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の修飾抗 E G F R 抗体もしくはその抗原結合フラグメント：

a) 配列番号 131 もしくは 133 に示す可変重鎖および配列番号 155、156 もしくは 158 に示す可変軽鎖；

b) 配列番号 131 もしくは 133 に示す可変重鎖および配列番号 162、163 もしくは 165 に示す可変軽鎖；

c) 配列番号 137 もしくは 139 に示す可変重鎖および配列番号 155、156 もしくは 158 に示す可変軽鎖；

d) 配列番号 131 もしくは 133 に示す可変重鎖および配列番号 169、170 もしくは 172 に示す可変軽鎖；

- e)配列番号 1 3 1 もしくは 1 3 3 に示す可変重鎖および配列番号 1 7 6、1 7 7 もしくは 1 7 9 に示す可変軽鎖；
- f)配列番号 1 3 1 もしくは 1 3 3 に示す可変重鎖および配列番号 1 8 3、1 8 4 もしくは 1 8 6 に示す可変軽鎖；
- g)配列番号 1 3 7 もしくは 1 3 9 に示す可変重鎖および配列番号 1 8 3、1 8 4 もしくは 1 8 6 に示す可変軽鎖；
- h)配列番号 1 3 1 もしくは 1 3 3 に示す可変重鎖および配列番号 1 9 0、1 9 1 もしくは 1 9 3 に示す可変軽鎖；
- i)配列番号 1 4 3 もしくは 1 4 5 に示す可変重鎖および配列番号 1 8 3、1 8 4 もしくは 1 8 6 に示す可変軽鎖；
- j)配列番号 1 4 9 もしくは 1 5 1 に示す可変重鎖および配列番号 1 9 7、1 9 8 もしくは 2 0 0 に示す可変軽鎖；
- k)配列番号 1 4 3 もしくは 1 4 5 に示す可変重鎖および配列番号 1 9 7、1 9 8 もしくは 2 0 0 に示す可変軽鎖；
- l)配列番号 1 4 9 もしくは 1 5 1 に示す可変重鎖および配列番号 2 0 4、2 0 5 もしくは 2 0 7 に示す可変軽鎖；
- m)配列番号 1 4 3 もしくは 1 4 5 に示す可変重鎖および配列番号 2 0 4、2 0 5 もしくは 2 0 7 に示す可変軽鎖；
- n)配列番号 2 1 1 もしくは 2 1 3 に示す可変重鎖および配列番号 2 5 3、2 5 4 もしくは 2 5 6 に示す可変軽鎖；
- o)配列番号 2 1 7 もしくは 2 1 9 に示す可変重鎖および配列番号 2 5 3、2 5 4 もしくは 2 5 6 に示す可変軽鎖；
- p)配列番号 2 2 3 もしくは 2 2 5 に示す可変重鎖および配列番号 2 6 0、2 6 1 もしくは 2 6 3 に示す可変軽鎖；
- q)配列番号 2 2 9 もしくは 2 3 1 に示す可変重鎖および配列番号 2 6 0、2 6 1 もしくは 2 6 3 に示す可変軽鎖；
- r)配列番号 2 3 5 もしくは 2 3 7 に示す可変重鎖および配列番号 2 6 7、2 6 8 もしくは 2 7 0 に示す可変軽鎖；
- s)配列番号 2 4 1 もしくは 2 4 3 に示す可変重鎖および配列番号 2 7 4、2 7 5 もしくは 2 7 7 に示す可変軽鎖；
- t)配列番号 2 2 3 もしくは 2 2 5 に示す可変重鎖および配列番号 2 7 4、2 7 5 もしくは 2 7 7 に示す可変軽鎖；
- u)配列番号 2 2 9 もしくは 2 3 1 に示す可変重鎖および配列番号 2 7 4、2 7 5 もしくは 2 7 7 に示す可変軽鎖；
- v)配列番号 2 3 5 もしくは 2 3 7 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 1、2 8 2 もしくは 2 8 4 に示す可変軽鎖；
- w)配列番号 2 4 7 もしくは 2 4 9 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 1、2 8 2 もしくは 2 8 4 に示す可変軽鎖；
- x)配列番号 2 2 3 もしくは 2 2 5 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 1、2 8 2 もしくは 2 8 4 に示す可変軽鎖；
- y)配列番号 2 2 9 もしくは 2 3 1 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 1、2 8 2 もしくは 2 8 4 に示す可変軽鎖；
- z)配列番号 2 3 5 もしくは 2 3 7 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 8、2 8 9 もしくは 2 9 1 に示す可変軽鎖；
- a a)配列番号 2 4 7 もしくは 2 4 9 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 8、2 8 9 もしくは 2 9 1 に示す可変軽鎖；
- b b)配列番号 2 2 3 もしくは 2 2 5 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 8、2 8 9 もしくは 2 9 1 に示す可変軽鎖；
- c c)配列番号 2 2 9 もしくは 2 3 1 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 8、2 8 9 もしくは 2 9 1 に示す可変軽鎖；

d d )配列番号 2 3 5 もしくは 2 3 7 に示す可変重鎖および配列番号 2 9 5 、 2 9 6 もしくは 2 9 8 に示す可変軽鎖；

e e )配列番号 2 4 7 もしくは 2 4 9 に示す可変重鎖および配列番号 3 0 2 、 3 0 3 もしくは 3 0 5 に示す可変軽鎖；

f f )配列番号 2 1 1 もしくは 2 1 3 に示す可変重鎖および配列番号 3 0 2 、 3 0 3 もしくは 3 0 5 に示す可変軽鎖；

g g )配列番号 2 1 1 もしくは 2 1 3 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 1 、 2 8 2 もしくは 2 8 4 に示す可変軽鎖；

h h )配列番号 2 1 1 もしくは 2 1 3 に示す可変重鎖および配列番号 2 8 8 、 2 8 9 もしくは 2 9 1 に示す可変軽鎖。

#### 【請求項 1 5】

完全長抗体であり、該抗体が次のものから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント：

- a )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 5 3 に示す軽鎖；
- b )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 6 0 に示す軽鎖；
- c )配列番号 1 3 5 に示す重鎖および配列番号 1 5 3 に示す軽鎖；
- d )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 6 7 に示す軽鎖；
- e )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 7 4 に示す軽鎖；
- f )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 8 1 に示す軽鎖；
- g )配列番号 1 3 5 に示す重鎖および配列番号 1 8 1 に示す軽鎖；
- h )配列番号 1 2 9 に示す重鎖および配列番号 1 8 8 に示す軽鎖；
- i )配列番号 1 4 1 に示す重鎖および配列番号 1 8 1 に示す軽鎖；
- j )配列番号 1 4 7 に示す重鎖および配列番号 1 9 5 を示す軽鎖；
- k )配列番号 1 4 1 に示す重鎖および配列番号 1 9 5 を示す軽鎖；
- l )配列番号 1 4 7 に示す重鎖および配列番号 2 0 2 に示す軽鎖；
- m )配列番号 1 4 1 に示す重鎖および配列番号 2 0 2 に示す軽鎖；
- n )配列番号 2 0 9 に示す重鎖および配列番号 2 5 1 に示す軽鎖；
- o )配列番号 2 1 5 に示す重鎖および配列番号 2 5 1 に示す軽鎖；
- p )配列番号 2 2 1 に示す重鎖および配列番号 2 5 8 に示す軽鎖；
- q )配列番号 2 2 7 に示す重鎖および配列番号 2 5 8 に示す軽鎖；
- r )配列番号 2 3 3 に示す重鎖および配列番号 2 6 5 に示す軽鎖；
- s )配列番号 2 3 9 に示す重鎖および配列番号 2 7 2 に示す軽鎖；
- t )配列番号 2 2 1 に示す重鎖および配列番号 2 7 2 に示す軽鎖；
- u )配列番号 2 2 7 に示す重鎖および配列番号 2 7 2 に示す軽鎖；
- v )配列番号 2 3 3 に示す重鎖および配列番号 2 7 9 に示す軽鎖；
- w )配列番号 2 4 5 に示す重鎖および配列番号 2 7 9 に示す軽鎖；
- x )配列番号 2 2 1 に示す重鎖および配列番号 2 7 9 に示す軽鎖；
- y )配列番号 2 2 7 に示す重鎖および配列番号 2 7 9 に示す軽鎖；
- z )配列番号 2 3 3 に示す重鎖および配列番号 2 8 6 に示す軽鎖；
- a a )配列番号 2 4 5 に示す重鎖および配列番号 2 8 6 に示す軽鎖；
- b b )配列番号 2 2 1 に示す重鎖および配列番号 2 8 6 に示す軽鎖；
- c c )配列番号 2 2 7 に示す重鎖および配列番号 2 8 6 に示す軽鎖；
- d d )配列番号 2 3 3 に示す重鎖および配列番号 2 9 3 に示す軽鎖；
- e e )配列番号 2 4 5 に示す重鎖および配列番号 3 0 0 に示す軽鎖；
- f f )配列番号 2 0 9 に示す重鎖および配列番号 3 0 0 に示す軽鎖；
- g g )配列番号 2 0 9 に示す重鎖および配列番号 2 7 9 に示す軽鎖； および
- h h )配列番号 2 0 9 に示す重鎖および配列番号 2 8 6 に示す軽鎖。

#### 【請求項 1 6】

配列番号 6 1 に示す可変重鎖および配列番号 1 8 3 に示す可変軽鎖を含むアミノ酸配列または配列番号 5 9 に示す重鎖および配列番号 1 8 1 に示す軽鎖を含むアミノ酸配列を含

む、請求項1\_1に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項17】**

結合活性比が少なくとも2.0である、請求項1に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【請求項18】**

標的剤に直接的または間接的に結合した請求項1～17のいずれか一項に記載の修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、接合体。

**【請求項19】**

次の成分：

(Ab)、(L)<sub>q</sub>および(標的剤)<sub>m</sub>

を含み、ここで、

接合体が次の式Ab-[ (L)<sub>q</sub>-(標的剤)<sub>m</sub> ]を有し；

AbはEGFRに結合する修飾抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントであり；

LはAbを標的剤に結合するためのリンカーであり；

mが1～8であり；

qが0～8であり；かつ

得られた接合体がEGFRに結合する、請求項1\_8に記載の接合体。

**【請求項20】**

標的剤がタンパク質、ペプチド、核酸、細胞毒性部分、放射性同位体、化学療法剤、溶解性ペプチド、サイトカインまたは小分子である、請求項1\_8または1\_9に記載の接合体。

**【請求項21】**

リンカーLがN-スクシンイミジル-4(2-ピリジルチオ)プロパンオート(SPPD)、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(SMCC)およびN-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノオート(SPP)から選択される、請求項1\_8～2\_0のいずれか一項に記載の接合体。

**【請求項22】**

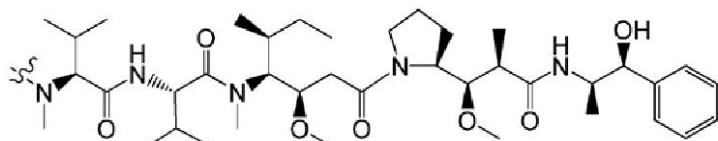
治療部分がアウリストチンまたはその機能的ペプチド類似体またはモノメチルアウリストチンE(MMAE)もしくはF(MMAF)である誘導体である、請求項1\_8～2\_1のいずれか一項に記載の接合体。

**【請求項23】**

治療部分がMMAEであり；

MMAEが構造

**【化1】**



を有するかまたはその薬学的に許容される塩形態である、請求項2\_2に記載の接合体。

**【請求項24】**

請求項1～17のいずれか一項に記載の抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含むか、または請求項1～17のいずれか一項に記載の抗EGFR抗体またはその抗原結合フラグメントのいずれかの重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

**【請求項25】**

請求項2\_4に記載の核酸分子を含む、ベクター。

**【請求項26】**

請求項2 5に記載のベクターを1個または複数個含む、細胞。

【請求項27】

軽鎖もコードする、請求項2 5に記載の細胞を培養し、任意に、產生した抗体または抗原結合フラグメントを回収することを含む、抗E G F R抗体またはその抗原結合フラグメントの製造法方法。

【請求項28】

請求項1～1 7のいずれかに記載の抗E G F R抗体または抗原結合フラグメントまたは請求項1 8～2 3のいずれかに記載の接合体および

薬学的に許容される担体または添加物  
を含む、医薬組成物。

【請求項29】

対象における抗E G F R抗体での処置に応答性である状態の処置のための、請求項1～1 7のいずれかに記載の抗体もしくは抗原結合フラグメント、請求項1 8～2 3のいずれかに記載の接合体、または請求項2 8に記載の医薬組成物であって、抗E G F R抗体での処置に応答性である状態が腫瘍、癌または転移である、抗体もしくは抗原結合フラグメント、接合体または医薬組成物。

【請求項30】

腫瘍が固形腫瘍である、請求項2 9に記載の抗体もしくは抗原結合フラグメント、接合体または医薬組成物。