

【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 E G F R 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 1 0 4 位に対応する位置に、グルタミン酸(E)なるアミノ酸置換(Y 1 0 4 E)を含む修飾抗 E G F R 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 E G F R 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(E G F R)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 Y 1 0 4 E 置換単独を含むか、または Y 1 0 4 E に加えて最大 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 1 0 アミノ酸置換を含み；

修飾抗 E G F R 抗体、またはその抗原結合フラグメントが、p H の差異以外同じ条件で測定したとき、p H 7.4 の存在下と比較して、p H 6.0 ~ 6.5 (両端を含む)の p H の存在下で 2.0 を超える E G F R に対する結合活性比を示し、

該非修飾抗 E G F R 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 1 1 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；

i i) 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；

i i i) 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；

i v) 配列番号 1 2 に示す重鎖と配列番号 1 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；

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；

v i) 配列番号 6 に示す重鎖と配列番号 1 0 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 i i) ヒト化形態の i) ~ v i) のいずれか

から選択されるものである、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 2】

非修飾抗 E G F R 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 1 1 に示す可変軽鎖を含む、

請求項 1 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 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 1 1 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 E G F R 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 E G F R 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 E G F R 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 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 6】

F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖 F v (s c F v)、F v、d s F v、二重特異性抗体、F d および F d' 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 E G F R 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_H) 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_L) 鎖を含むか、または完全長 I g G 抗体を含み、
 該修飾抗 E G F R 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 E G F R 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_H) 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_L) 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_H) 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_L) 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 - S25V / HC - S53G / HC - Y104E ; HC - S25V / HC - S53G / HC - Y104E / HC - Q111P ; HC - T30F / HC - Y104E ; HC - T30F / 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 - S53G / 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

む、請求項 1 1 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 1 7】

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 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 1 8】

標的剤に直接的または間接的に結合した請求項 1 ~ 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を含む、接合体。

【請求項 1 9】

次の成分：

(A b)、(L)_q および (標的剤)_m

を含み、ここで、

接合体が次の式 A b - [(L)_q - (標的剤)_m] を有し；

A b は E G F R に結合する修飾抗 E G F R 抗体またはその抗原結合フラグメントであり；

L は A b 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 E G F R に結合する、請求項 1 8 に記載の接合体。

【請求項 2 0】

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 2 1】

リンカー L が N - スクシンイミジル - 4 (2 - ピリジルチオ)プロパノエート (S P D P)、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 (S M C C) および N - スクシンイミジル - 4 - (2 - ピリジルチオ)ペンタノエート (S P P) 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 2 2】

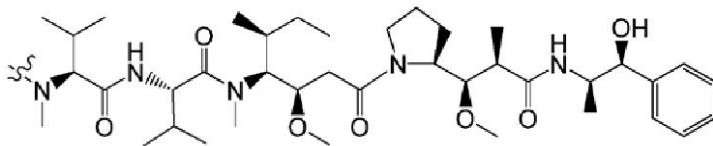
治療部分がアウリスタチンまたはその機能的ペプチド類似体またはモノメチルアウリスタチン E (M M A E) もしくは F (M M A F) である誘導体である、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 一項 に記載の接合体。

【請求項 2 3】

治療部分が M M A E であり；

M M A E 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 2 4】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 一項 に記載の抗 E G F R 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 ~ 1 7 のいずれか 一項 に記載の抗 E G F R 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 2 5】

請求項 2 4 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 2 6】

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 2 7】

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、産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 2 8】

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 2 9】

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 3 0】

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。