

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7460551号
(P7460551)

(45)発行日 令和6年4月2日(2024.4.2)

(24)登録日 令和6年3月25日(2024.3.25)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13 Z N A
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62 Z
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63 Z
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15
請求項の数 17 (全121頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-565255(P2020-565255)	(73)特許権者	503231882
(86)(22)出願日	平成31年2月12日(2019.2.12)		エージェンシー フォー サイエンス, テ
(65)公表番号	特表2021-513368(P2021-513368 A)		クノロジー アンド リサーチ
(43)公表日	令和3年5月27日(2021.5.27)		シンガポール国, 1 3 8 6 3 2 シンガ
(86)国際出願番号	PCT/SG2019/050077		ポール, フージョノポリス ウェイ 1,
(87)国際公開番号	WO2019/160501	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	令和1年8月22日(2019.8.22)		弁理士 山本 修
審査請求日	令和4年2月14日(2022.2.14)	(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	10201801219V		弁理士 宮前 徹
(32)優先日	平成30年2月13日(2018.2.13)	(74)代理人	100107386
(33)優先権主張国・地域又は機関	シンガポール(SG)		弁理士 泉谷 玲子
前置審査		(72)発明者	ワン, チェン-イ
			シンガポール国 1 3 8 6 4 8 シンガポ
			ール, バイオメディカル・グローブ 8
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗HER2抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

HER2に結合することが可能な抗体または抗原結合断片であって、
以下のCDR：

LC-CDR1：GLSSGSVSTTYYP S（配列番号255）、
LC-CDR2：STNTRSS（配列番号33）、
LC-CDR3：VLYMGNGISV（配列番号256）

を取り込む軽鎖可変領域；および

以下のCDR：

HC-CDR1：SSSYWYG（配列番号24）、
HC-CDR2：SIYYSGSTYYNP SLKS（配列番号25）、
HC-CDR3：YAPDSSGYLVAFDI（配列番号26）

を取り込む重鎖可変領域

を含む、前記抗体または抗原結合断片。

【請求項2】

前記抗体または抗原結合断片が、
配列番号253の軽鎖可変領域に少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域；
および

配列番号254の重鎖可変領域に少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域
を含む、請求項1記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 3】

ヒト、アカゲザルまたはマウス H E R 2 に特異的に結合する、請求項 1 または請求項 2 記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 4】

薬物部分または検出可能な部分にコンジュゲートされた、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 5】

薬物部分が、抗癌薬部分を含む、請求項 4 記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片を含むキメラ抗原受容体 (C A R) 。

10

【請求項 7】

H E R 2 に結合した、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、あるいは、請求項 6 記載の C A R を含む、*i n v i t r o* 複合体。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、あるいは請求項 6 記載の C A R をコードする、核酸。

【請求項 9】

請求項 8 記載の核酸を含むベクター。

【請求項 10】

20

請求項 8 記載の核酸または請求項 9 記載のベクターを含む細胞。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、あるいは請求項 6 記載の C A R を作製する方法であって、請求項 10 記載の細胞を、核酸またはベクターからの抗体、抗原結合断片または C A R の発現に適した条件下で培養する工程を含む、方法。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、または、請求項 10 記載の細胞、および少なくとも 1 つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む組成物。

【請求項 13】

療法における、または医学的治療の方法における使用のための、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、請求項 10 記載の細胞、または、請求項 12 記載の組成物。

30

【請求項 14】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片、請求項 10 記載の細胞、または、請求項 12 記載の組成物の、癌の治療における使用のための医薬の製造における使用。

【請求項 15】

癌が、H E R 2 陽性癌である、請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

癌が、H E R 2 陽性腫瘍細胞を含む、請求項 15 記載の使用。

40

【請求項 17】

H E R 2 を含有するかまたは H E R 2 を含有すると疑われる試料を、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片と *i n v i t r o* で接触させる工程と、抗体または抗原結合断片と H E R 2 を含む複合体の形成を検出する工程とを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年2月13日出願の S G 1 0 2 0 1 8 0 1 2 1 9 V から優先権を請求し、これら出願の内容および要素は、すべての目的のため、本明細書に援用される。

発明の分野

50

本発明は、HER2タンパク質に結合する抗体に関する。

【背景技術】

【0002】

乳癌は、世界全体で1年当たり400,000人を超える死亡を伴う、女性における癌死亡の最も一般的な原因である。シンガポールでは、乳癌は、女性において最も頻発する癌であり、シンガポールでは、2007年から2011年までに、8,000人を超える女性が罹患しており、シンガポール人女性における癌症例の約30%となり、シンガポール人女性における癌死亡の主因である（Singapore Cancer Registry, Interim Annual Registry Report, Trends in Cancer Incidence in Singapore）。

10

【0003】

上皮増殖因子受容体（HER2／HER-2）陽性癌、すなわち、乳癌のおよそ20%～30%の最も侵襲性の癌をターゲティングするモノクローナル抗体であるトラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））の導入により、乳癌治療における転機に至った。HER2は、上皮増殖因子受容体（EGFR／HER1）、HER3およびHER4を含む上皮増殖因子受容体ファミリーの成員である。これらの受容体チロシンキナーゼのホモまたはヘテロ二量体化のいずれかが、細胞内ドメイン残基のリン酸化をもたらして、RAS／Raf経路およびAkt経路を含む下流シグナル伝達カスケードを誘発する。HER2の二量体化は、細胞生存の増加、増殖およびアポトーシスに対する耐性をもたらすことが知られている。

20

【0004】

トラスツズマブは、HER2陽性乳癌の治療に関して、1998年にFDAにより認可されたヒト化抗体である。トラスツズマブは、HER2のドメインIVに結合し、抗体の作用機序が、いまだに十分理解されていない一方で、細胞周期の停止、免疫介在性の細胞溶解および血管新生の阻害を含むいくつかの効果が観察されている。しかしながら、トラスツズマブ治療に対する奏効率はいまだ低く、15%～30%の範囲である。化学療法と併用したトラスツズマブの使用は、応答の持続期間を延ばす一方で、応答者の大部分が、1年以内に耐性を生じる。

【0005】

耐性のメカニズムは、集中的に研究されてきたが、臨床的に確証されてはいない。耐性の考えうる原因として、トラスツズマブ結合の低減、例えば、HER2との会合時のMUC4糖タンパク質によるトラスツズマブ結合部位の遮蔽、代替HER2非依存的経路、例えばインスリン様増殖因子-1受容体（IGF-1R）によるシグナル伝達、およびPTENおよびPI3K等の下流シグナル伝達分子における突然変異の結果としての構造的なHER2シグナル伝達が挙げられる。

30

【0006】

さらに、乳癌発症において、HER3／HER2ヘテロ二量体の重要な役割に関する証拠が存在し、トラスツズマブがこうしたヘテロ二量体化を阻害することができないことが、治療に対する耐性における要因となりうる。

【0007】

このことに対処するために、第二世代HER2ヒト化モノクローナル抗体であるペルツズマブ（パージェタ（登録商標））が開発された。ペルツズマブ（パージェタ（登録商標））は、エピトープであるHER2ドメインIIに結合して、これが受容体の二量体化を妨げる。HER2陽性患者において、トラスツズマブと併用したペルツズマブの使用と、有糸分裂阻害薬ドセタキセル（タキソテール（登録商標））の使用とを比較する第III相臨床研究により、新たなレジメンを用いた場合に全生存において著しい改善が示され、2012年に、HER2陽性転移性乳癌患者の治療のための併用療法を認可するようFDAに促した。

40

【0008】

HER2関連の癌の有病率および現行療法に対する耐性の高いリスクにより、こうした

50

癌を治療するために新たな治療学を開発することの重要性が強調される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、HER2に結合する抗体、または抗原結合断片に関する。重鎖および軽鎖ポリペプチドも開示される。抗体、抗原結合断片およびポリペプチドは、単離および／または精製形態で供給されてもよく、研究、療法および診断における使用に適した組成物へと配合されてもよい。

【0010】

本発明の1つの側面において、抗体、または抗原結合断片が提供され、抗体または抗原結合断片のアミノ酸配列は、アミノ酸配列(i)～(iii)、またはアミノ酸配列(iv)～(vi)、または好ましくはアミノ酸配列(i)～(vi)：

(i) LC-CDR1: GLSSG SVSTX₁X₂YX₃S (配列番号9)；

(ii) LC-CDR2: X₄TNX₅RSS (配列番号10)；

(iii) LC-CDR3: X₆LYX₇GX₈GIX₉V (配列番号11)；

(iv) HC-CDR1: X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (配列番号12)；

(v) HC-CDR2: X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (配列番号13)；

(vi) HC-CDR3: X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (配列番号14)；

あるいは、配列(i)～(vi)の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されている、それらの変異体(式中、X₁=GまたはSであり、X₂=HまたはYであり、X₃=AまたはPであり、X₄=N、SまたはTであり、X₅=T、SまたはIであり、X₆=VまたはMであり、X₇=VまたはMであり、X₈=DまたはSであり、X₉=WまたはSであり、X₁₀=Sであるか、または存在せず、X₁₁=Sであるか、または存在せず、X₁₂=SまたはGであり、X₁₃=YまたはNであり、X₁₄=YまたはWであり、X₁₅=IまたはWであり、X₁₆=H、GまたはSであり、X₁₇=Iであるか、または存在せず、X₁₈=I、SまたはEであり、X₁₉=NまたはIであり、X₂₀=P、YまたはNであり、X₂₁=G、YまたはHであり、X₂₂=NまたはSであり、X₂₃=DまたはSであり、X₂₄=NまたはYであり、X₂₅=AまたはNであり、X₂₆=QまたはPであり、X₂₇=RまたはSであり、X₂₈=FまたはLであり、X₂₉=QまたはKであり、X₃₀=GまたはSであり、X₃₁=Eであるか、または存在せず、X₃₂=I、YまたはMであり、X₃₃=AまたはGであり、X₃₄=S、P、IまたはAであり、X₃₅=Y、DまたはNであり、X₃₆=GまたはSであり、X₃₇=GまたはSであり、X₃₈=Lであるか、または存在せず、X₃₉=VまたはYであり、X₄₀=A、DまたはGであり、X₄₁=F、MまたはYであり、X₄₂=Dであるか、または存在せず、X₄₃=I、Vであるか、または存在しない)

を含む。

【0011】

いくつかの態様において、LC-CDR1は、GLSSG SVSTGHYAS (配列番号15)、GLSSG SVSTGYYPSS (配列番号21)、またはGLSSG SVSTSYYPSS (配列番号27)の1つである。

【0012】

いくつかの態様において、LC-CDR2は、NTNTRSS (配列番号16)、STNSRSS (配列番号22)、TTNIRSS (配列番号28)、またはSTNTRSS (配列番号33)の1つである。

【0013】

いくつかの態様において、LC-CDR3は、VLYVG DGIWV (配列番号17)、VLYMGSG ISV (配列番号23)、MLYMGSG I W V (配列番号29)、またはVLYMGSG I W V (配列番号34)の1つである。

【0014】

いくつかの態様において、HC-CDR1は、SY Y I H（配列番号18）、SS S Y Y W G（配列番号24）、G Y Y W S（配列番号30）、またはS S N W W S（配列番号35）の1つである。

【0015】

いくつかの態様において、HC-CDR2は、I I N P G N G D T N Y A Q R F Q G（配列番号19）、S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S（配列番号25）、E I N H S G S T N Y N P S L K S（配列番号31）、またはE I Y H S G S T N Y N P S L K S（配列番号36）の1つである。

【0016】

いくつかの態様において、HC-CDR3は、E I A S Y S G S Y Y D Y（配列番号20）、Y A P D S S G Y L V A F D I（配列番号26）、M G I N S G G Y L Y G M D V（配列番号32）、またはM G A N S G G Y L Y G M D V（配列番号37）の1つである。

【0017】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：G L S S G S V S T X₁ X₂ Y X₃ S（配列番号9）、

LC-CDR2：X₄ T N X₅ R S S（配列番号10）、

LC-CDR3：X₆ L Y X₇ G X₈ G I X₉ V（配列番号11）

（式中、X₁=GまたはSであり、X₂=HまたはYであり、X₃=AまたはPであり、X₄=N、SまたはTであり、X₅=T、SまたはIであり、X₆=VまたはMであり、X₇=VまたはMであり、X₈=DまたはSであり、X₉=WまたはSである）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を含みうる。

【0018】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：G L S S G S V S T G H Y A S（配列番号15）、

LC-CDR2：N T N T R S S（配列番号16）、

LC-CDR3：V L Y V G D G I W V（配列番号17）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を含みうる。

【0019】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：G L S S G S V S T G Y Y P S（配列番号21）、

LC-CDR2：S T N S R S S（配列番号22）、

LC-CDR3：V L Y M G S G I S V（配列番号23）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を含みうる。

【0020】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：G L S S G S V S T S Y Y P S（配列番号27）、

LC-CDR2：T T N I R S S（配列番号28）、

LC-CDR3：M L Y M G S G I W V（配列番号29）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を含みうる。

【0021】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：G L S S G S V S T S Y Y P S（配列番号27）、

LC-CDR2：S T N T R S S（配列番号33）、

LC-CDR3：V L Y M G S G I W V（配列番号34）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を含みうる。

【0022】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR：

HC-CDR1：X₁₀ X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆（配列番号12）、

HC-CDR2：X₁₇ X₁₈ X₁₉ X₂₀ X₂₁ X₂₂ G X₂₃ T X₂₄ Y X₂₅ X₂₆ X

10

20

30

40

50

27 X₂₈ X₂₉ X₃₀ (配列番号13)、

HC-CDR3: X₃₁ X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ S X₃₆ X₃₇ Y X₃₈ X₃₉ X₄₀ X₄₁ X₄₂ X₄₃ (配列番号14)

(式中、X₁₀=Sであるか、または存在せず、X₁₁=Sであるか、または存在せず、X₁₂=SまたはGであり、X₁₃=YまたはNであり、X₁₄=YまたはWであり、X₁₅=IまたはWであり、X₁₆=H、GまたはSであり、X₁₇=Iであるか、または存在せず、X₁₈=I、SまたはEであり、X₁₉=NまたはIであり、X₂₀=P、YまたはNであり、X₂₁=G、YまたはHであり、X₂₂=NまたはSであり、X₂₃=DまたはSであり、X₂₄=NまたはYであり、X₂₅=AまたはNであり、X₂₆=QまたはPであり、X₂₇=RまたはSであり、X₂₈=FまたはLであり、X₂₉=QまたはKであり、X₃₀=GまたはSであり、X₃₁=Eであるか、または存在せず、X₃₂=I、YまたはMであり、X₃₃=AまたはGであり、X₃₄=S、P、IまたはAであり、X₃₅=Y、DまたはNであり、X₃₆=GまたはSであり、X₃₇=GまたはSであり、X₃₈=Lであるか、または存在せず、X₃₉=VまたはYであり、X₄₀=A、DまたはGであり、X₄₁=F、MまたはYであり、X₄₂=Dであるか、または存在せず、X₄₃=I、Vであるか、または存在しない)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を含みうる。

【0023】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR:

HC-CDR1: S Y Y I H (配列番号18)、

HC-CDR2: I I N P G N G D T N Y A Q R F Q G (配列番号19)、

HC-CDR3: E I A S Y S G S Y Y D Y (配列番号20)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を含みうる。

【0024】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR:

HC-CDR1: S S S Y Y W G (配列番号24)、

HC-CDR2: S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S (配列番号25)、

HC-CDR3: Y A P D S S G Y L V A F D I (配列番号26)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を含みうる。

【0025】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR:

HC-CDR1: G Y Y W S (配列番号30)、

HC-CDR2: E I N H S G S T N Y N P S L K S (配列番号31)、

HC-CDR3: M G I N S G G Y L Y G M D V (配列番号32)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を含みうる。

【0026】

いくつかの態様において、抗体、または抗原結合断片は、以下のCDR:

HC-CDR1: S S N W W S (配列番号35)、

HC-CDR2: E I Y H S G S T N Y N P S L K S (配列番号36)、

HC-CDR3: M G A N S G G Y L Y G M D V (配列番号37)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を含みうる。

【0027】

抗体は、配列番号1、15、16、17;または2、21、22、23;または3、27、28、29;または4、33、34、35の1つのアミノ酸配列、あるいは配列番号1、15、16、17;または2、21、22、23;または3、27、28、29;または4、33、34、35に少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域(V_L)を含みうる。

【0028】

10

20

30

40

50

抗体は、配列番号 5、18、19、20；または 6、24、25、26；または 7、30、31、32；または 8、36、37、38 の 1 つのアミノ酸配列、あるいは配列番号 5、18、19、20；または 6、24、25、26；または 7、30、31、32；または 8、36、37、38 に少なくとも 70%、より好ましくは、少なくとも 75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 (V_H) を含む。

【0029】

抗体は、配列番号 1、15、16、17；または 2、21、22、23；または 3、27、28、29；または 4、33、34、35 の 1 つのアミノ酸配列、あるいは配列番号 1、15、16、17；または 2、21、22、23；または 3、27、28、29；または 4、33、34、35 に少なくとも 70%、より好ましくは、少なくとも 75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 (V_L)、および配列番号 5、18、19、20；または 6、24、25、26；または 7、30、31、32；または 8、36、37、38 の 1 つのアミノ酸配列、あるいは配列番号 5、18、19、20；または 6、24、25、26；または 7、30、31、32；または 8、36、37、38 に少なくとも 70%、より好ましくは、少なくとも 75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 (V_H) を含む。

【0030】

本明細書に提供する抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、HER2 を、所望によりヒトまたはネズミ HER2 を所望により結合しうる。抗体、抗原結合断片、ポリペプチドは、ヒト、アカゲザルおよび／またはネズミ HER2 に特異的に結合しうる。抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、所望により、上述のようなアミノ酸配列構成要素を有しうる。抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、IgG であってもよく、または IgG に由来されてもよい。抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、約 140～160 kDa、好ましくは約 150 kDa の分子量を有しうる。1 つの態様において、HER2 に結合した、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドを含む、所望により単離された *in vitro* 複合体が提供される。

【0031】

本発明の 1 つの側面において、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドが提供され、軽鎖可変領域ポリペプチドは、以下の CDR：

LC-CDR1：GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S（配列番号 9）、

LC-CDR2：X₄TNX₅RSS（配列番号 10）、

LC-CDR3：X₆LYX₇GX₈GIX₉V（配列番号 11）

（式中、X₁=G または S であり、X₂=H または Y であり、X₃=A または P であり、X₄=N、S または T であり、X₅=T、S または I であり、X₆=V または M であり、X₇=V または M であり、X₈=D または S であり、X₉=W または S である）を含む。

【0032】

いくつかの態様において、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドは、本明細書記載の重鎖可変領域ポリペプチドと組み合わせて提供される。

いくつかの態様において、LC-CDR1 は、GLSSGSVSTGHYAS（配列番号 15）、GLSSGSVSTGYYPSS（配列番号 21）、または GLSSGSVSTSYYPSS（配列番号 27）の 1 つである。いくつかの態様において、LC-CDR2 は、NTNTRSS（配列番号 16）、STNSRSS（配列番号 22）、TTNIRSS（配列番号 28）、または STNTRSS（配列番号 33）の 1 つである。いくつかの態

10

20

30

40

50

様において、LC-CDR3は、VLYVGDIWV（配列番号17）、VLYMGSGISV（配列番号23）、MLYMGSGIWV（配列番号29）、またはVLYMGSGIWV（配列番号34）の1つである。いくつかの態様において、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドは、HER2に結合することが可能である。

【0033】

本発明の1つの側面において、軽鎖配列：配列番号1、2、3、または4（図1A～図1D）に少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域ポリペプチドが提供される。いくつかの態様において、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドは、HER2に結合することが可能である。

【0034】

本発明の1つの側面において、単離された重鎖可変領域ポリペプチドが提供され、重鎖可変領域ポリペプチドは、以下のCDR：

HC-CDR1：X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆（配列番号12）、

HC-CDR2：X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀（配列番号13）、

HC-CDR3：X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃（配列番号14）

（式中、X₁₀=Sであるか、または存在せず、X₁₁=Sであるか、または存在せず、X₁₂=SまたはGであり、X₁₃=YまたはNであり、X₁₄=YまたはWであり、X₁₅=IまたはWであり、X₁₆=H、GまたはSであり、X₁₇=Iであるか、または存在せず、X₁₈=I、SまたはEであり、X₁₉=NまたはIであり、X₂₀=P、YまたはNであり、X₂₁=G、YまたはHであり、X₂₂=NまたはSであり、X₂₃=DまたはSであり、X₂₄=NまたはYであり、X₂₅=AまたはNであり、X₂₆=QまたはPであり、X₂₇=RまたはSであり、X₂₈=FまたはLであり、X₂₉=QまたはKであり、X₃₀=GまたはSであり、X₃₁=Eであるか、または存在せず、X₃₂=I、YまたはMであり、X₃₃=AまたはGであり、X₃₄=S、P、IまたはAであり、X₃₅=Y、DまたはNであり、X₃₆=GまたはSであり、X₃₇=GまたはSであり、X₃₈=Lであるか、または存在せず、X₃₉=VまたはYであり、X₄₀=A、DまたはGであり、X₄₁=F、MまたはYであり、X₄₂=Dであるか、または存在せず、X₄₃=I、Vであるか、または存在しない）

を含む。

【0035】

いくつかの態様において、単離された重鎖可変領域ポリペプチドは、本明細書記載の軽鎖可変領域ポリペプチドと組み合わせて提供される。

いくつかの態様において、HC-CDR1は、SY YIH（配列番号18）、SSSY YWG（配列番号24）、GY YWS（配列番号30）、またはSSNWWS（配列番号35）の1つである。いくつかの態様において、HC-CDR2は、IINPGNGDT NYAQRFQG（配列番号19）、SIYYSGSTYYNPSLKS（配列番号25）、EINHSGSTNYNPSLKS（配列番号31）、またはEIYHSGSTNY NPSLKS（配列番号36）の1つである。いくつかの態様において、HC-CDR3は、EIASYSGSYDY（配列番号20）、YAPDSSGYLVAFDI（配列番号26）、MGINSGGYLYGMDV（配列番号32）、またはMGANSGGYLYGMDV（配列番号37）の1つである。いくつかの態様において、単離された重鎖可変領域ポリペプチドは、HER2に結合することが可能である。

【0036】

本発明の1つの側面において、配列番号5、6、7、または8（図2A～図2D）の重鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された重鎖可変領域ポリペプチドが提供される。いくつかの態様において、単離された重鎖可変領域ポリペプチドは、HER2に結合することが可能である。

【0037】

10

20

30

40

50

本発明の1つ態様において、抗体、または抗原結合断片が提供され、該抗体、または抗原結合断片は、重鎖および軽鎖可変領域配列を含み、ここで、

軽鎖は、それぞれ、LC-CDR1: GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (配列番号9)、GLSSGSVSTGHYAS (配列番号15)、GLSSGSVSTGYYP S (配列番号21)、またはGLSSGSVSTSYYP S (配列番号27) の1つ、LC-CDR2: X₄TNX₅RSS (配列番号10)、NTNTRSS (配列番号16)、STNSRSS (配列番号22)、TTNIRSS (配列番号28)、またはSTNTRSS (配列番号33) の1つ、およびLC-CDR3: X₆LYX₇GX₈GIX₉V (配列番号11)、VLYVG DGIWV (配列番号17)、VLYMGSGISV (配列番号23)、MLYMGSGIWV (配列番号29)、またはVLYMGSGIWV (配列番号34) の1つ

10

(式中、X₁=GまたはSであり、X₂=HまたはYであり、X₃=AまたはPであり、X₄=N、SまたはTであり、X₅=T、SまたはIであり、X₆=VまたはMであり、X₇=VまたはMであり、X₈=DまたはSであり、X₉=WまたはSである) に少なくとも85%の全配列同一性を有するLC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3を含み、

重鎖は、それぞれ、HC-CDR1: X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (配列番号12)、SY YIH (配列番号18)、SSSY YWG (配列番号24)、GY YWS (配列番号30)、またはSSNWWS (配列番号35) の1つ、HC-CDR2: X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂G X₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (配列番号13)、IINPGNGDTNYAQR FQG (配列番号19)、SI YYS GSTY YNPS LKS (配列番号25)、EINHSGSTNYNPS LKS (配列番号31)、またはEIYHSGSTNYNPS LKS (配列番号36) の1つ、およびHC-CDR3: X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (配列番号14)、EIASYSGSY YDY (配列番号20)、YAPDSSGYLVAFDI (配列番号26)、MGINSGGYLYGMDV (配列番号32)、またはMGANSGGYLYGMDV (配列番号37) の1つ

20

(式中、X₁₀=Sであるか、または存在せず、X₁₁=Sであるか、または存在せず、X₁₂=SまたはGであり、X₁₃=YまたはNであり、X₁₄=YまたはWであり、X₁₅=IまたはWであり、X₁₆=H、GまたはSであり、X₁₇=Iであるか、または存在せず、X₁₈=I、SまたはEであり、X₁₉=NまたはIであり、X₂₀=P、YまたはNであり、X₂₁=G、YまたはHであり、X₂₂=NまたはSであり、X₂₃=DまたはSであり、X₂₄=NまたはYであり、X₂₅=AまたはNであり、X₂₆=QまたはPであり、X₂₇=RまたはSであり、X₂₈=FまたはLであり、X₂₉=QまたはKであり、X₃₀=GまたはSであり、X₃₁=Eであるか、または存在せず、X₃₂=I、YまたはMであり、X₃₃=AまたはGであり、X₃₄=S、P、IまたはAであり、X₃₅=Y、DまたはNであり、X₃₆=GまたはSであり、X₃₇=GまたはSであり、X₃₈=Lであるか、または存在せず、X₃₉=VまたはYであり、X₄₀=A、DまたはGであり、X₄₁=F、MまたはYであり、X₄₂=Dであるか、または存在せず、X₄₃=I、Vであるか、または存在しない)

30

に少なくとも85%の全配列同一性を有するHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3を含む。

【0038】

いくつかの態様において、配列同一性の度合いは、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つであつてもよい。

【0039】

本発明の別の態様において、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体または抗原結合断片が提供され、ここで、

軽鎖配列は、配列番号1、2、3、または4 (図1A~図1D) の軽鎖配列に少なくと

40

50

も 85 % の配列同一性を有し、

重鎖配列は、配列番号 5、6、7、または 8（図 2 A ～ 図 2 D）の重鎖配列に少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0040】

いくつかの態様において、配列同一性の度合いは、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の 1 つであってもよい。

【0041】

本発明の別の側面において、アミノ酸配列 i) ～ iii)、またはアミノ酸配列 iv) ～ v)、または好ましくはアミノ酸配列 i) ～ v)：

i) LC-CDR1: RSSQSLLHSNGFNLYLD (配列番号 74)、RSSQSLLHSDGNKYLD (配列番号 84)、RSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号 93)、RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 102)、RSSQSLLHSNGNTYLD (配列番号 110)、RASQSVRNLA (配列番号 120)、GSTTGAVTSGHYPS (配列番号 138)、RASQSVSSSYLA (配列番号 161)、RSSQSLQHSNGYQYLD (配列番号 170)、TGRSANIGGF DVQ (配列番号 186)、ALTSGSVSTSYYP (配列番号 194)、TSQSLLVYSDGNTYLN (配列番号 211)、RSSQSLLRSDGYNFVD (配列番号 217)、RASQGISSWLA (配列番号 226)、RASRSVGKYL A (配列番号 247)、GLSSGSVSTTTYYP (配列番号 255)、TLRSGINVGTYRIY (配列番号 261)、RASQSVSSSYLA (配列番号 270)、GLTSGAVSSSYYP (配列番号 279)、TGNNNNVGFAGAA (配列番号 287) の 1 つ、

ii) LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号 75)、KVSNRDS (配列番号 94)、SGSNRAS (配列番号 111)；YASTRAT (配列番号 121)、STSNKHS (配列番号 139)、LGSHRAS (配列番号 146)、LGSNRAP (配列番号 155)、GASSRAT (配列番号 162)、LGSFRAS (配列番号 171)、DNSNRPS (配列番号 187)、STNLRSS (配列番号 195)、KVS DRDS (配列番号 204)、KVS KRDS (配列番号 212)、LGSDRAS (配列番号 218)、AASSLQS (配列番号 227)、YKSDSDKQQGS (配列番号 262)、DASTRAS (配列番号 248)、STNTRSS (配列番号 33)、DASNRRAT (配列番号 271)、NTDIRFS (配列番号 280)、RNNDRPS (配列番号 288) の 1 つ、

iii) LC-CDR3: MQGLQTPYT (配列番号 76)、MLGTHWPPMYI (配列番号 85)、MQGTHWPLT (配列番号 95)、MQALQTPWT (配列番号 103)、MQGTHWPPT (配列番号 112)、QHYGSSRT (配列番号 122)、MAGLQTPRLT (配列番号 130)、LLYYGGARV (配列番号 140)、MQALQTPLT (配列番号 147)、QQYGSSPRT (配列番号 163)、MHALSTPPWT (配列番号 172)、MQGTHWPGT (配列番号 180)、GTWDSYLNIVV (配列番号 188)、ELYMGS GISV (配列番号 196)、MQGTHWPQT (配列番号 205)、MQALQTPRT (配列番号 219)、QQANSFPPT (配列番号 228)、QQYGSSSA (配列番号 233)、MIWHSSAWV (配列番号 263)、QHYGTSPPI (配列番号 249)、VLYMGNGISV (配列番号 256)、QQRSNWPLT (配列番号 272)、VLYMGSGISV (配列番号 23)、SAWDSSSLKVQV (配列番号 289) の 1 つ、

iv) HC-CDR1: SYGMH (配列番号 77)、SAAAAN (配列番号 86)、SYAMH (配列番号 96)、SFAMN (配列番号 113)、SYGIS (配列番号 123)、SYAMS (配列番号 131)、SYAIS (配列番号 148)、TYTMH (配列番号 173)、GYYS (配列番号 30)、SYWIG (配列番号 197)、NYGMH (配列番号 234)、SYAIH (配列番号 241)、SSSYWYG (配列

10

20

30

40

50

番号24)、DYYIH(配列番号281)の1つ、

v) HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、RTY
YRSKWYSEYAVSVKS(配列番号87)、WINAGNGNTKYSQKFQ
G(配列番号104)、TIGGSGDSTFYADPVKG(配列番号114)、WI
SAYNGNTNYAQKLQG(配列番号124)、AISGSGGSTYYADSV
KG(配列番号132)、GIIPIFGTANYAQKFQG(配列番号149)、G
INWNGGSTGYADSVKG(配列番号164)、WITPGNGNTHYSQN
FQG(配列番号174)、EINHSGSTNYNPSLKS(配列番号31)、II
YPGDS DTRYSPSFQG(配列番号198)、AISSNGGSTYYADSV
KG(配列番号206)、VISYDES NKYYADSVKG(配列番号220)、F
ISYDGTNKYYADSVKG(配列番号235)、SIYYSGSTYYNPSL
KS(配列番号25)、VIWYDGSNKYYADSVKG(配列番号264)、SI
SSSSSYIYYADSVKG(配列番号273)、WVSAYNGDTNYAQKF
QG(配列番号282)の1つ、

vi) HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYYGMDV(配列番号79)、GSI
FDV(配列番号88)、SRGYYGMDV(配列番号97)、GGYLVGY(配列
番号105)、AYGSGGHYFFAY(配列番号115)、DWGSSWSDY(配
列番号125)、TTYDFWSGRVGAFDI(配列番号133)、DRGYYGMD
V(配列番号141)、GRGSGYPDTWFWFDP(配列番号150)、SYG
SGSYRSHAFDI(配列番号156)、GLVPAASMDV(配列番号165)
、SRVGALDY(配列番号175)、SRGYSGYDN(配列番号181)、GL
PYYYFDY(配列番号189)、LGYGVPLPEYFDL(配列番号199)、
EPSGWSYLYYYYYYGMDV(配列番号221)、HYGDYYYYYGMD
V(配列番号236)、VYGYGLHYYGMDV(配列番号242)、SYDSSG
YYYFDY(配列番号250)、YAPDSSGYLVAFDI(配列番号26)、M
TTEDY(配列番号265)、DGSAWSRPY(配列番号274)、EIASYS
GSYYDY(配列番号20)、GADWNSDY(配列番号290)の1つ、

あるいは、配列(i)~(vi)の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまた
は3つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されている、それらの変異体を有する、所望によ
り単離されたHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片またはポリペプチドが
提供される。

【0042】

本発明の別の態様において、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離され
たHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドが提供され
、ここで、

軽鎖は、LC-CDR1:RSSQSLLHSNGFNLYLD(配列番号74)、RS
SQSLLHSDGNKYLD(配列番号84)、RSSQSLVYSDGNTYLN(
配列番号93)、RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号102)、RSSQSLL
HSNGNTYLD(配列番号110)、RASQSVRNLA(配列番号120)
、GSTTGAVTSGHYPS(配列番号138)、RASQSVSSSYLA(配列
番号161)、RSSQSLQHSHNGYQYLD(配列番号170)、TGRSANI
GGFDVQ(配列番号186)、ALTSGSVSTSYYP(配列番号194)、
TSSQSLVYSDGNTYLN(配列番号211)、RSSQSLLRSDGYNF
VD(配列番号217)、RASQGIISSWLA(配列番号226)、RASRSVG
KYLA(配列番号247)、GLSSGSVSTTYYP(配列番号255)、TL
RSGINVGTYRIY(配列番号261)、RASQSVSSSYLA(配列番号27
0)、GLTSGAVSSSYYP(配列番号279)、TGNNNNVGFAGAA
(配列番号287)の1つ、

LC-CDR2:LGSNRAS(配列番号75)、KVSNRDS(配列番号94)
、SGSNRAS(配列番号111)；YASTRAT(配列番号121)、STSNK

10

20

30

40

50

HS (配列番号139)、LGSHRAS (配列番号146)、LGSNRAP (配列番号155)、GASSRAT (配列番号162)、LGSFRAS (配列番号171)、DNSNRPS (配列番号187)、STNLRSS (配列番号195)、KVSDRDS (配列番号204)、KVSKRDS (配列番号212)、LGSDRAS (配列番号218)、AASSLQS (配列番号227)、YKSDSDKQQGS (配列番号262)、DASTRAS (配列番号248)、STNTRSS (配列番号33)、DASN RAT (配列番号271)、NTDIRFS (配列番号280)、RNNDRPS (配列番号288) の1つ、

LC-CDR3:MQGLQTPYT (配列番号76)、MLGTHWPPMYI (配列番号85)、MQGTHWPLT (配列番号95)、MQALQTPWT (配列番号103)、MQGTHWPPT (配列番号112)、QHYGSSRT (配列番号122)、MAGLQTPRLT (配列番号130)、LLYYGGARV (配列番号140)、MQALQTPLT (配列番号147)、QQYGSSPRT (配列番号163)、MHALSTPPWT (配列番号172)、MQGTHWPGT (配列番号180)、GTWDSYLNIV (配列番号188)、ELYMGS GISV (配列番号196)、MQGTHWPQT (配列番号205)、MQALQTPRT (配列番号219)、QQANSFPPT (配列番号228)、QQYGSSSA (配列番号233)、MIWHSSAVV (配列番号263)、QHYGTSPPI (配列番号249)、VLYMGNGISV (配列番号256)、QQRSNWPLT (配列番号272)、VLYMGSGISV (配列番号23)、SAWDSSLKVQV (配列番号289) の1つ

に少なくとも85%の全配列同一性を有するLC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3を含み、

重鎖は、HC-CDR1:SYGMH (配列番号77)、SAAAWN (配列番号86)、SYAMH (配列番号96)、SFAMN (配列番号113)、SYGIS (配列番号123)、SYAMS (配列番号131)、SYAIS (配列番号148)、TYTMH (配列番号173)、GYYS (配列番号30)、SYWIG (配列番号197)、NYGMH (配列番号234)、SYAIH (配列番号241)、SSSYWYG (配列番号24)、DYIYH (配列番号281) の1つ、

HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、RTYYRSKWYSEYAVSVKS (配列番号87)、WINAGNGNTKYSQKFQG (配列番号104)、TIGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、WISAYNGNTNYAQKLQG (配列番号124)、AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号132)、GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、GINWNGGSTGYADSVKG (配列番号164)、WITPGNGNTHYSQNFQG (配列番号174)、EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号31)、IITYPGDSDTRYSPSFQG (配列番号198)、AISSNGGSTYYADSVKG (配列番号206)、VISYDESNKYYADSVKG (配列番号220)、FISYDGTNKYYADSVKG (配列番号235)、SIYYSGSTYYNPSLKS (配列番号25)、VIWYDGSNKYYADSVKG (配列番号264)、SISSSSSYIYYADSVKG (配列番号273)、WVSAYNGDTNYAQKFQG (配列番号282) の1つ、

HC-CDR3:DLFAVVGYYYYGYGMDV (配列番号79)、GSIFDV (配列番号88)、SRGYYGMDV (配列番号97)、GGYLVGY (配列番号105)、AYGSGGHYFFAY (配列番号115)、DWGSSWSDY (配列番号125)、TYYDFWSGRVGAFDI (配列番号133)、DRGYYGMDV (配列番号141)、GRGSGYPDTWFWFDP (配列番号150)、SYGSGSYRSHAFDI (配列番号156)、GLVPAASMDV (配列番号165)、SRVGALDY (配列番号175)、SRGYSGYDN (配列番号181)、GLPYYYFDY (配列番号189)、LGYGVPLPEYFDL (配列番号199)、EPSGSWSYLYYYYGYGMDV (配列番号221)、HYGDYGYGYGYGMDV (配

10

20

30

40

50

列番号236)、VYGYGLHYYGMDV(配列番号242)、SYDSSGYYYFDY(配列番号250)、YAPDSSGYLVAFDI(配列番号26)、MTTEDY(配列番号265)、DGSAWSRPY(配列番号274)、EIASYSGSYDY(配列番号20)、GADWNSDY(配列番号290)の1つ、
に少なくとも85%の全配列同一性を有するHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3を含む。

【0043】

いくつかの態様において、配列同一性の度合いは、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%のうちの1つであってもよい。

【0044】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGFNLYLD(配列番号74)、LC-CDR2：LGSNRAS(配列番号75)、LC-CDR3：MQGLQTPYT(配列番号76)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH(配列番号77)、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3：DLFAVVGYYYGYGMDV(配列番号79)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGFNLYLD(配列番号74)、LC-CDR2：LGSNRAS(配列番号75)、LC-CDR3：MQGLQTPYT(配列番号76)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH(配列番号77)、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3：DLFAVVGYYYGYGMDV(配列番号79)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0045】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSDGNKYLD(配列番号84)、LC-CDR2：LGSNRAS(配列番号75)、LC-CDR3：MLGTHWPPMYI(配列番号85)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SAAAAWN(配列番号86)、HC-CDR2：RTYYRSKWYSEYAVSVKS(配列番号87)、HC-CDR3：GSIFDV(配列番号88)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSDGNKYLD(配列番号84)、LC-CDR2：LGSNRAS(配列番号75)、LC-CDR3：MLGTHWPPMYI(配列番号85)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR：HC-CDR1：SAAAAWN(配列番号86)、HC-CDR2：RTYYRSKWYSEYAVSVKS(配列番号87)、HC-CDR3：GSIFDV(配列番号88)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0046】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLVYSDGNTYLN(配列番号93)、LC-CDR2：KVSNRDS(配列番号94)、LC-CDR3：MQGTHWPLT(配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3：SRGYYGMDV(配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLVYSDGNTYLN(配列番号93)

10

20

30

40

50

)、LC-CDR2:KVSNRDS (配列番号94)、LC-CDR3:MQGTHWPLT (配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH (配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、HC-CDR3:SRGYYGMDV (配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0047】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、LC-CDR2:LGSNRAS (配列番号75)、LC-CDR3:MQALQTPWT (配列番号103)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH (配列番号96)、HC-CDR2:WINAGNGNTKYSQKFQG (配列番号104)、HC-CDR3:GGYLVGY (配列番号105)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、LC-CDR2:LGSNRAS (配列番号75)、LC-CDR3:MQALQTPWT (配列番号103)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH (配列番号96)、HC-CDR2:WINAGNGNTKYSQKFQG (配列番号104)、HC-CDR3:GGYLVGY (配列番号105)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0048】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGNTYLD (配列番号110)、LC-CDR2:SGSNRAS (配列番号111)、LC-CDR3:MQGTHWPPT (配列番号112)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SFAMN (配列番号113)、HC-CDR2:TIGGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、HC-CDR3:AYGSGGHYFFAY (配列番号115)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGNTYLD (配列番号110)、LC-CDR2:SGSNRAS (配列番号111)、LC-CDR3:MQGTHWPPT (配列番号112)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR:HC-CDR1:SFAMN (配列番号113)、HC-CDR2:TIGGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、HC-CDR3:AYGSGGHYFFAY (配列番号115)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0049】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RASQSVRNLA (配列番号120)、LC-CDR2:YASTRAT (配列番号121)、LC-CDR3:QHYGSSRT (配列番号122)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYGIS (配列番号123)、HC-CDR2:WISAYNGNTNYAQKLQG (配列番号124)、HC-CDR3:DWGSSWSDY (配列番号125)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RASQSVRNLA (配列番号120)、LC-CDR2:YASTRAT (配列番号121)、LC-CDR3:QHYGSSRT (配列番号122)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR:HC-CDR1:SYGIS (配列番号123)、HC-CDR2:WISAYNGNTNYAQKLQG (配列番号124)、HC-CDR3:DWGSSWSDY (配列番号12

5) を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0050】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAS（配列番号75）、LC-CDR3：MAGLQTPRLT（配列番号130）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：AISGSGGSTYYADSVKG（配列番号132）、HC-CDR3：TYYDFWSGRVGAFDI（配列番号133）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAS（配列番号75）、LC-CDR3：MAGLQTPRLT（配列番号130）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：AISGSGGSTYYADSVKG（配列番号132）、HC-CDR3：TYYDFWSGRVGAFDI（配列番号133）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

10

【0051】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：GSTTGAVTSGHYPS（配列番号138）、LC-CDR2：STSNKHS（配列番号139）、LC-CDR3：LLYYGGARV（配列番号140）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3：DRGYYGMDV（配列番号141）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：GSTTGAVTSGHYPS（配列番号138）、LC-CDR2：STSNKHS（配列番号139）、LC-CDR3：LLYYGGARV（配列番号140）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3：DRGYYGMDV（配列番号141）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

20

30

【0052】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSHRAS（配列番号146）、LC-CDR3：MQALQTPLT（配列番号147）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAIS（配列番号148）、HC-CDR2：GIIPIFGTANYAQKFQG（配列番号149）、HC-CDR3：GRGSGYPDTWFWFDP（配列番号150）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSHRAS（配列番号146）、LC-CDR3：MQALQTPLT（配列番号147）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域、および以下のCDR：HC-CDR1：SYAIS（配列番号148）、HC-CDR2：GIIPIFGTANYAQKFQG（配列番号149）、HC-CDR3：GRGSGYPDTWFWFDP（配列番号150）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

40

【0053】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR

50

：LC-CDR1：RSSQSLHLSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAP（配列番号155）、LC-CDR3：MQGTHWPLT（配列番号95）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMH（配列番号96）、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3：SYGSGSYRSHAFDI（配列番号156）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLHLSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAP（配列番号155）、LC-CDR3：MQGTHWPLT（配列番号95）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMH（配列番号96）、HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3：SYGSGSYRSHAFDI（配列番号156）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0054】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSSYLA（配列番号161）、LC-CDR2：GASSRAT（配列番号162）、LC-CDR3：QQYGSSPRT（配列番号163）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：GINWNGGSTGYADSVKG（配列番号164）、HC-CDR3：GLVPAASMDV（配列番号165）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSSYLA（配列番号161）、LC-CDR2：GASSRAT（配列番号162）、LC-CDR3：QQYGSSPRT（配列番号163）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：GINWNGGSTGYADSVKG（配列番号164）、HC-CDR3：GLVPAASMDV（配列番号165）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0055】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLQHLSNGYQYLD（配列番号170）、LC-CDR2：LGSFRAS（配列番号171）、LC-CDR3：MHALSTPPWT（配列番号172）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：TYTMH（配列番号173）、HC-CDR2：WITPGNGNTHYSQNFQG（配列番号174）、HC-CDR3：SRVGALDY（配列番号175）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLQHLSNGYQYLD（配列番号170）、LC-CDR2：LGSFRAS（配列番号171）、LC-CDR3：MHALSTPPWT（配列番号172）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：TYTMH（配列番号173）、HC-CDR2：WITPGNGNTHYSQNFQG（配列番号174）、HC-CDR3：SRVGALDY（配列番号175）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0056】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLVYSDGNTYLN（配列番号93）、LC-CDR2：KVSNRDS（配列番号94）、LC-CDR3：MQGTHWP GT（配列番号180）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYGM

10

20

30

40

50

H（配列番号77）、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3:SRGYSGYDN（配列番号181）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN（配列番号93）、LC-CDR2:KVSNRDS（配列番号94）、LC-CDR3:MQGTHWPGT（配列番号180）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYGMH（配列番号77）、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、HC-CDR3:SRGYSGYDN（配列番号181）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0057】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TGRSANIGGF DVQ（配列番号186）、LC-CDR2:DNSNRPS（配列番号187）、LC-CDR3:GTWDSYLN IWV（配列番号188）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:GYYSWS（配列番号30）、HC-CDR2:EINHSGSTNYP SLKS（配列番号31）、HC-CDR3:GLPYYYFDY（配列番号189）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TGRSANIGGF DVQ（配列番号186）、LC-CDR2:DNSNRPS（配列番号187）、LC-CDR3:GTWDSYLN IWV（配列番号188）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:GYYSWS（配列番号30）、HC-CDR2:EINHSGSTNYP SLKS（配列番号31）、HC-CDR3:GLPYYYFDY（配列番号189）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0058】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:ALTSGSVSTSYYP S（配列番号194）、LC-CDR2:STNLRSS（配列番号195）、LC-CDR3:ELYMGSGISV（配列番号196）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYWIG（配列番号197）、HC-CDR2:IIYPGDS DTRYSP SFQG（配列番号198）、HC-CDR3:LGYGVPLPEYFDL（配列番号199）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:ALTSGSVSTSYYP S（配列番号194）、LC-CDR2:STNLRSS（配列番号195）、LC-CDR3:ELYMGSGISV（配列番号196）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYWIG（配列番号197）、HC-CDR2:IIYPGDS DTRYSP SFQG（配列番号198）、HC-CDR3:LGYGVPLPEYFDL（配列番号199）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0059】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN（配列番号93）、LC-CDR2:KVS DRDS（配列番号204）、LC-CDR3:MQGTHWPQT（配列番号205）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH（配列番号96）、HC-CDR2:AISSNGGSTYYADSVKG（配列番号206）、HC-CDR3:SRGYYGMDV（配列番号97）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN（配

10

20

30

40

50

列番号93)、LC-CDR2:KVSDRDS(配列番号204)、LC-CDR3:MQGTHWPQT(配列番号205)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:AIS SNGGSTYYADSVKG(配列番号206)、HC-CDR3:SRGYYGMDV(配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0060】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TSSQSLVYSDGNTYLN(配列番号211)、LC-CDR2:KVSKRDS(配列番号212)、LC-CDR3:MQGTHWPQT(配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SRGYYGMDV(配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TSSQSLVYSDGNTYLN(配列番号211)、LC-CDR2:KVSKRDS(配列番号212)、LC-CDR3:MQGTHWPQT(配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SRGYYGMDV(配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0061】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLRSDGYNFVD(配列番号217)、LC-CDR2:LGSDRAS(配列番号218)、LC-CDR3:MQALQTPRT(配列番号219)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDES NKYYADSVKG(配列番号220)、HC-CDR3:EPSGSWSYLYYYGYGMDV(配列番号221)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLRSDGYNFVD(配列番号217)、LC-CDR2:LGSDRAS(配列番号218)、LC-CDR3:MQALQTPRT(配列番号219)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDES NKYYADSVKG(配列番号220)、HC-CDR3:EPSGSWSYLYYYGYGMDV(配列番号221)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0062】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RASQGISSWLA(配列番号226)、LC-CDR2:AASSLQS(配列番号227)、LC-CDR3:QQANSFPPT(配列番号228)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SRGYYGMDV(配列番号97)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RASQGISSWLA(配列番号226)、LC-CDR2:AASSLQS(配列番号227)、LC-CDR3:QQANSFPPT(配列番号228)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SRGYYGMDV(配列番号97)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0063】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSSYLA（配列番号161）、LC-CDR2：GASSRAT（配列番号162）、LC-CDR3：QQYGSSSA（配列番号233）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：NYGMH（配列番号234）、HC-CDR2：FISYDGTNKYYADSVKG（配列番号235）、HC-CDR3：HYGDY Y Y Y Y GMDV（配列番号236）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSSYLA（配列番号161）、LC-CDR2：GASSRAT（配列番号162）、LC-CDR3：QQYGSSSA（配列番号233）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：NYGMH（配列番号234）、HC-CDR2：FISYDGTNKYYADSVKG（配列番号235）、HC-CDR3：HYGDY Y Y Y Y GMDV（配列番号236）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

10

【0064】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAS（配列番号75）、LC-CDR3：MQGTHWPGT（配列番号180）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYA I H（配列番号241）、HC-CDR2：A I S S N G G S T Y Y A D S V K G（配列番号206）、HC-CDR3：V Y G Y G L H Y Y G M D V（配列番号242）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、LC-CDR2：LGSNRAS（配列番号75）、LC-CDR3：MQGTHWPGT（配列番号180）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYA I H（配列番号241）、HC-CDR2：A I S S N G G S T Y Y A D S V K G（配列番号206）、HC-CDR3：V Y G Y G L H Y Y G M D V（配列番号242）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

20

30

【0065】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASRSVGKYLA（配列番号247）、LC-CDR2：DASTRAS（配列番号248）、LC-CDR3：QH Y G T S P P F I（配列番号249）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYA I S（配列番号148）、HC-CDR2：G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G（配列番号149）、HC-CDR3：S Y D S S G Y Y Y F D Y（配列番号250）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASRSVGKYLA（配列番号247）、LC-CDR2：DASTRAS（配列番号248）、LC-CDR3：QH Y G T S P P F I（配列番号249）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYA I S（配列番号148）、HC-CDR2：G I I P I F G T A N Y A Q K F Q G（配列番号149）、HC-CDR3：S Y D S S G Y Y Y F D Y（配列番号250）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

40

【0066】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：GLSSGSVSTTY Y P S（配列番号255）、LC-CDR2

50

：STNTRSS（配列番号33）、LC-CDR3：VLYMGNGISV（配列番号256）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SSSY YWG（配列番号24）、HC-CDR2：SIYYSGSTYYNPSLKS（配列番号25）、HC-CDR3：YAPDSSGYLVAFDI（配列番号26）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：GLSSGSVSTTY YPS（配列番号255）、LC-CDR2：STNTRSS（配列番号33）、LC-CDR3：VLYMGNGISV（配列番号256）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SSSY YWG（配列番号24）、HC-CDR2：SIYYSGSTYYNPSLKS（配列番号25）、HC-CDR3：YAPDSSGYLVAFDI（配列番号26）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

10

【0067】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：TLRSGINVGTYRIY（配列番号261）、LC-CDR2：YKSDSDKQQGS（配列番号262）、LC-CDR3：MIWHSSAWV（配列番号263）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、HC-CDR2：VIWYDGSNKYYADSVKG（配列番号264）、HC-CDR3：MTTEDY（配列番号265）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：TLRSGINVGTYRIY（配列番号261）、LC-CDR2：YKSDSDKQQGS（配列番号262）、LC-CDR3：MIWHSSAWV（配列番号263）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、HC-CDR2：VIWYDGSNKYYADSVKG（配列番号264）、HC-CDR3：MTTEDY（配列番号265）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

20

【0068】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSYLA（配列番号270）、LC-CDR2：DASNRA T（配列番号271）、LC-CDR3：QQR SNWPLT（配列番号272）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：SISSSSSYIYYADSVKG（配列番号273）、HC-CDR3：DGS AWSRPY（配列番号274）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：RASQSVSSYLA（配列番号270）、LC-CDR2：DASNRA T（配列番号271）、LC-CDR3：QQR SNWPLT（配列番号272）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR：HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、HC-CDR2：SISSSSSYIYYADSVKG（配列番号273）、HC-CDR3：DGS AWSRPY（配列番号274）を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

30

40

【0069】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：LC-CDR1：GLTSGAVSSSY YPS（配列番号279）、LC-CDR2：NTDIRFS（配列番号280）、LC-CDR3：VLYMGSGISV（配列番号23）を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR：HC-CDR1：DYYIH（配列番号281）、HC-CDR2：WVSAYNGDTNYAQKFQG（配列番

50

号282)、HC-CDR3:EIASYSGSYDY(配列番号20)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:GLTSGAVSSSYPS(配列番号279)、LC-CDR2:NTDIRFS(配列番号280)、LC-CDR3:VLYMGSGISV(配列番号23)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:DYYIH(配列番号281)、HC-CDR2:WVSAYNGDTNYAQKFQG(配列番号282)、HC-CDR3:EIASYSGSYDY(配列番号20)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0070】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TGNNNNVGFAGAA(配列番号287)、LC-CDR2:RNNDRPS(配列番号288)、LC-CDR3:SAWDSSLKVQV(配列番号289)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAIS(配列番号148)、HC-CDR2:GIIPIFGTANYAQKFQG(配列番号149)、HC-CDR3:GADWNSDY(配列番号290)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:TGNNNNVGFAGAA(配列番号287)、LC-CDR2:RNNDRPS(配列番号288)、LC-CDR3:SAWDSSLKVQV(配列番号289)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAIS(配列番号148)、HC-CDR2:GIIPIFGTANYAQKFQG(配列番号149)、HC-CDR3:GADWNSDY(配列番号290)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0071】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号102)、LC-CDR2:LGSNRAP(配列番号155)、LC-CDR3:MQGTHWPLT(配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI(配列番号156)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下のCDR:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号102)、LC-CDR2:LGSNRAP(配列番号155)、LC-CDR3:MQGTHWPLT(配列番号95)を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、以下のCDR:HC-CDR1:SYAMH(配列番号96)、HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI(配列番号156)を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0072】

本発明の別の側面において、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドが提供され、ここで、

軽鎖配列は、配列番号72、82、91、100、108、118、128、136、144、153、159、168、178、184、192、202、209、215、224、231、239、245、253、259、268、277、285、または293の軽鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有し、

重鎖配列は、配列番号73、83、92、101、109、119、129、137、145、154、160、169、179、185、193、203、210、216、225、232、240、246、254、260、269、278、286、または2

10

20

30

40

50

94の重鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0073】

いくつかの態様において、配列同一性の度合いは、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%のうちの1つであってもよい。

【0074】

いくつかの態様において、以下のCDR：

LC-CDR1：RSSQSLLHSNGFNLYLD（配列番号74）、RSSQSLLHSDGNKYLD（配列番号84）、RSSQSLLVYSDGNTYLN（配列番号93）、RSSQSLLHSNGYNYLD（配列番号102）、RSSQSLLHSNGNTYLD（配列番号110）、RASQSVRNLA（配列番号120）、GSTTGAVTSGHYPS（配列番号138）、RASQSVSSSYLA（配列番号161）、RSSQSLLQHSNGYQYLD（配列番号170）、TGRSANIGGFVQ（配列番号186）、ALTSGSVSTSYYP（配列番号194）、TSSQSLLVYSDGNTYLN（配列番号211）、RSSQSLLRSDGYNFVD（配列番号217）、RASQGISSWLA（配列番号226）、RASRSVGKYLA（配列番号247）、GLSSGSVSTTTYYP（配列番号255）、TLRSGINVGTYRIY（配列番号261）、RASQSVSSSYLA（配列番号270）、GLTSGAVSSSYYP（配列番号279）、または、TGNNNNVGFAGAA（配列番号287）の1つ、

LC-CDR2：LGSNRAS（配列番号75）、KVSNRDS（配列番号94）、SGSNRAS（配列番号111）；YASTRAT（配列番号121）、STSNKHS（配列番号139）、LGSHRAS（配列番号146）、LGSNRAP（配列番号155）、GASSRAT（配列番号162）、LGSFRAS（配列番号171）、DNSNRPS（配列番号187）、STNLRSS（配列番号195）、KVSDRDS（配列番号204）、KVS KRDS（配列番号212）、LGSDRAS（配列番号218）、AASSLQS（配列番号227）、YKSDSDKQQGS（配列番号262）、DASTRAS（配列番号248）、STNTRSS（配列番号33）、DASN RAT（配列番号271）、NTDIRFS（配列番号280）、または、RNND RPS（配列番号288）の1つ、

LC-CDR3：MQGLQTPYT（配列番号76）、MLGTHWPPMYI（配列番号85）、MQGTHWPLT（配列番号95）、MQALQTPWT（配列番号103）、MQGTHWPPT（配列番号112）、QHYGSSRT（配列番号122）、MAGLQTPRLT（配列番号130）、LLYYGGARV（配列番号140）、MQALQTPLT（配列番号147）、QQYGSSPRT（配列番号163）、MHALSTPPWT（配列番号172）、MQGTHWPGT（配列番号180）、GTWDSYLN IWV（配列番号188）、ELYMGSGISV（配列番号196）、MQGTHWPQT（配列番号205）、MQALQTPRT（配列番号219）、QQANSFPPT（配列番号228）、QQYGSSSA（配列番号233）、MIWHSSAWV（配列番号263）、QHYGTSPPI（配列番号249）、VLYMGNGISV（配列番号256）、QQR SNWPLT（配列番号272）、VLYMGSGISV（配列番号23）、または、SAWDSSSLKVQV（配列番号289）の1つ

を含む、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドが提供される。

【0075】

いくつかの態様において、以下のCDR：

HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、SAAA AWN（配列番号86）、SYAMH（配列番号96）、SFAMN（配列番号113）、SYGIS（配列番号123）、SYAMS（配列番号131）、SYAIS（配列番号148）、TYTMH（配列番号173）、GY YWS（配列番号30）、SYWIG（配列番号197）、NYGMH（配列番号234）、SYA IH（配列番号241）、SSSY YWG（配列番号2

10

20

30

40

50

4)、または、DYYIH (配列番号281) の1つ、

VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、RTYYRSKWYSEYA
VSVKS (配列番号87)、WINAGNGNTKYSQKFQG (配列番号104)
、TIGGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、WISAYNGNTNYA
QKLQG (配列番号124)、AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号132)
)、GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、GINWNGGSTGY
ADSVKG (配列番号164)、WITPGNGNTHYSQNFQG (配列番号17
4)、EINHSGSTNYPNPSLKS (配列番号31)、IIYPGDS DTRY S
PSFQG (配列番号198)、AISSNGGSTYYADSVKG (配列番号206)
)、VISYDESNKYYADSVKG (配列番号220)、FISYDGTNKYY
ADSVKG (配列番号235)、SIYYSGSTYYNPSLKS (配列番号25)
、VIWYDGSNKYYADSVKG (配列番号264)、SISSSSSYIYYA
DSVKG (配列番号273)、または、WVSAYNGDTNYAQKFQG (配列番
号282) の1つ、

10

HC-CDR3:DLFAVVGYYYGYGMDV (配列番号79)、GSIFDV
(配列番号88)、SRGYYGMDV (配列番号97)、GGYLVGY (配列番号1
05)、AYGSGGHYFFAY (配列番号115)、DWGSSWSDY (配列番号
125)、TTYDFWSGRVGAFDI (配列番号133)、DRGYYGMDV (配
列番号141)、GRGSGYPDTWFWFDP (配列番号150)、SYGSGS
YRSHAFDI (配列番号156)、GLVPAASMDV (配列番号165)、SR
VGALDY (配列番号175)、SRGYSGYDN (配列番号181)、GLPY
YFDY (配列番号189)、LGYGVPLPEYFDL (配列番号199)、EPS
GSWSYLYYYGYGMDV (配列番号221)、HYGDYGYGYGMDV (配
列番号236)、VYGYGLHYGYGMDV (配列番号242)、SYDSSGY
YFDY (配列番号250)、YAPDSSGYLVAFDI (配列番号26)、MTTE
DY (配列番号265)、DGSAWSRPY (配列番号274)、EIASYSGSY
YDY (配列番号20)、または、GADWNSDY (配列番号290) の1つ
を含む、単離された重鎖可変領域ポリペプチドが提供される。

20

【0076】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、本明細
書記載のCDR配列のいずれか6つを含む。いくつかの態様において、抗体、抗原結合断
片またはポリペプチドは、本明細書記載のいずれか3つの軽鎖(「LC」)CDR配列、
および／または本明細書記載のいずれか3つの重鎖(「HC」)CDR配列を含む。

30

【0077】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、式:LCFR
1-CDR1-LCFR2-CDR2-LCFR3-CDR3-LCFR4にしたがって
CDR間に可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む。フレームワーク配列は、ヒト
コンセンサスフレームワーク配列に由来しうる。

【0078】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、式:LCFR
1-CDR1-LCFR2-CDR2-LCFR3-CDR3-LCFR4にしたがって
CDR間に可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む。フレームワーク配列は、ヒト
コンセンサスフレームワーク配列に由来しうる。

40

【0079】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、例えばIgG
1、IgG2、IgG3およびIgG4の1つから選択されるヒト定常領域をさらに含ん
でもよい。

【0080】

いくつかの態様において、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、例えばIgG
1、IgG2A、IgG2BおよびIgG3の1つから選択されるネズミ定常領域をさら

50

に含んでもよい。

【0081】

本発明の別の側面において、薬物部分または検出可能な部分にコンジュゲート化された抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドが提供される。薬物部分は、抗癌薬部分であってもよい。

【0082】

本発明の別の側面において、組成物が提供される。組成物は、例えば、薬学的組成物または医薬であってもよい。組成物は、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドを含みうる。組成物は、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチド、および少なくとも1つの薬学的に許容されうるキャリアー、賦形剤、アジュバントまたは希釈剤を含みうる。組成物は、所望により少なくとも1つの薬学的に許容されうるキャリアー、賦形剤、アジュバントまたは希釈剤とともに、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチド、および少なくとも1つの抗癌剤を含みうる。

【0083】

本発明の別の側面において、HER2に結合した本明細書に記載の抗体、または抗原結合断片、またはポリペプチドを含む *in vitro* 複合体が提供される。*in vitro* 複合体は、単離されてもよい。

【0084】

本発明の任意の側面において、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、細胞膜破壊により細胞死を誘導しうる。本発明の任意の側面において、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、アポトーシスによって細胞死を誘導しうる。アポトーシスプロセスは、カスパーゼ3/7経路を通じて進行する可能性があり、所望によりPARP切断に関与しうる。本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、カスパーゼ3/7の活性化を誘導して、PARP切断を誘発しうる。細胞膜破壊またはアポトーシスによって引き起こされる細胞死は、HER2に結合している本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドによって誘導されうる。

【0085】

本発明の別の側面において、本明細書に記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドをコードする、所望により単離された核酸が提供される。核酸は、配列番号38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、または69の1つまたはそれより多くの配列、あるいは遺伝子コードの結果として縮重しているコード配列を含んでもよく、またはそれらに少なくとも70%の同一性、所望により75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの同一性を有するヌクレオチド配列を有してもよい。核酸は、配列番号70、71、80、81、89、90、98、99、106、107、116、117、126、127、134、135、142、143、151、152、157、158、166、167、176、177、182、183、190、191、200、201、207、208、213、214、222、223、229、230、237、238、243、244、251、252、257、258、266、267、275、276、283、284、291、または292の1つまたはそれより多くの配列、または遺伝子コードの結果として縮重しているコード配列を含んでもよく、あるいはそれらに少なくとも70%の同一性、所望により75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの同一性を有するヌクレオチド配列を有してもよい。遺伝子コードの結果として縮重しているコード配列は、遺伝子コードの重複性により等価なポリペプチド配列をコードするコード配列を指す。

【0086】

本発明の1つの側面において、本明細書に記載の核酸を含むベクターが提供される。本発

10

20

30

40

50

明の別の側面において、ベクターを含む細胞が提供される。例えば、細胞は、真核生物、または哺乳動物、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、ヒトまたは非ヒトであってもよく、あるいは原核細胞、例えば大腸菌（E. coli）であってもよい。

【0087】

本発明の1つの側面において、本明細書記載の抗体、または抗原結合断片またはポリペプチドを作製する方法が提供され、該方法は、本明細書記載の細胞を、本明細書記載の核酸またはベクターからの抗体、または抗原結合断片またはポリペプチドの発現に適した条件下で培養する工程を含む。

【0088】

本発明の別の側面において、療法における、または医学的治療の方法における使用のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、細胞または組成物が提供される。本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、細胞または組成物は、医学的治療または予防の方法において用いられてもよい。

【0089】

本発明の別の側面において、癌の治療における使用のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、細胞または組成物が提供され、例えば、癌を治療または予防する方法における使用のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、細胞または組成物が提供される。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性（HER2+）癌である。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍細胞を含む。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍を含む。いくつかの態様において、治療は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、治療剤と併用して投与する工程を含む。いくつかの態様において、治療剤は、抗癌剤である。いくつかの態様において、治療剤は、抗HER2抗体である。いくつかの態様において、治療剤は、トラスツズマブまたはペルツズマブであってもよい。

【0090】

本発明の別の側面において、癌の治療における使用のための医薬の製造における本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物の使用が提供される。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性（HER2+）癌である。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍細胞を含む。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍を含む。

【0091】

本発明の別の側面において、癌を治療する方法が提供され、該方法は、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、癌を患う患者に投与する工程を含む。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性（HER2+）癌である。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍細胞を含む。いくつかの態様において、癌は、HER2陽性腫瘍を含む。いくつかの態様において、該方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、治療剤と併用して投与する工程を含む。いくつかの態様において、治療剤は、抗癌剤である。いくつかの態様において、治療剤は、HER2をターゲティングする剤である。いくつかの態様において、治療剤は、抗HER2抗体である。いくつかの態様において、治療剤は、トラスツズマブまたはペルツズマブであってもよい。

【0092】

本発明の別の側面において、腫瘍細胞の成長を阻害する方法であって、該細胞に、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または組成物を投与する工程を含む方法が提供される。該方法は、in vitroで、またはin vivoで実施されうる。いくつかの態様において、被験体において腫瘍細胞の成長を阻害する方法が提供され、該方法は、被験体に、療法的に有効な量の本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または組成物を投与する工程を含む。また、被験体において腫瘍細胞の成長を阻害する方法における使用のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または

組成物が提供される。いくつかの態様において、腫瘍細胞の成長を阻害する方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、本明細書記載の治療剤と併用して投与する工程を含む。

【0093】

また、腫瘍細胞を死滅させる方法が提供され、該方法は、該細胞に、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または組成物を投与する工程を含む。該方法は、*in vitro*で、または*in vivo*で実施されうる。いくつかの態様において、被験体において腫瘍細胞を死滅させる方法が提供され、該方法は、被験体に、療法的に有効な量の本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または組成物を投与する工程を含む。いくつかの態様において、腫瘍細胞を死滅させる方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、本明細書記載の治療剤と併用して投与する工程を含む。腫瘍細胞の死滅は、例えば、膜破壊、細胞溶解、アポトーシスの誘導、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）、補体依存性細胞傷害（CDC）の結果として、または抗体、抗原結合断片またはポリペプチドにコンジュゲート化された薬物の作用を通じて見られうる。また、本明細書記載の、例えば被験体において腫瘍細胞を死滅させる方法における使用のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、または組成物もまた提供される。

10

【0094】

本発明の別の側面において、HER2を含有するか、またはHER2を含有すると疑われる試料を、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドと接触させる工程と、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチド、およびHER2の複合体の形成を検出する工程とを含む方法が提供される。

20

【0095】

本発明の別の側面において、被験体において疾患または状態を診断する方法が提供され、該方法は、被験体由来の試料を、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドと、*in vitro*で接触させる工程と、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチド、およびHER2の複合体の形成を検出する工程とを含む。

【0096】

本発明の別の側面において、HER2にターゲティングされる剤による治療に関して、被験体を選択または階層化する方法が提供され、該方法は、被験体由来の試料を、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドと、*in vitro*で接触させる工程と、抗体、または抗原結合断片、およびHER2の複合体の形成を検出する工程とを含む。

30

【0097】

本発明のさらなる側面において、*in vitro*でのHER2の検出のための、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドの使用が提供される。本発明の別の側面において、*in vitro*診断剤としての本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドの使用が提供される。

【0098】

本発明の方法において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、本明細書記載の組成物として提供されてもよい。

40

本発明はまた、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを含むキメラ抗原受容体（CAR）を提供する。

【0099】

本発明はまた、HER2に結合した本発明によるCARを含む、所望により単離された*in vitro*複合体を提供する。

本発明はまた、本発明によるCARをコードする、所望により単離された核酸を提供する。

【0100】

本発明はまた、本発明による核酸を含む発現ベクターを提供する。

本発明はまた、本発明によるCAR、核酸、または発現ベクターを含む細胞を提供する。

50

【0101】

本発明はまた、本発明によるCAR、核酸、発現ベクターまたは細胞を含む組成物を提供する。

本発明はまた、医学的治療または予防の方法における使用のための、本発明によるCAR、核酸、発現ベクター、細胞または組成物を提供する。本発明はまた、癌を治療するかまたは防止する方法における使用のための、本発明によるCAR、核酸、発現ベクター、細胞または組成物を提供する。

【0102】

任意の側面または態様において、抗体は、本明細書記載のクローンP1A3、P1C5、P1E4、またはP1F1であってもよい。任意の側面または態様において、抗体は、本明細書記載のクローンPFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、またはPFG3であってもよい。任意の側面または態様において、抗体は、本明細書記載のクローンPFA1、PFA2、PFA5、PFB1、PFB2、PFB3、PFC2、PFC4、PFD1、PFD2、PFD3、PFE2、PFE5、PFF2、PFF3、PFF4、PFG1、PFG2、PFG4、またはPFG5であってもよい。

10

【0103】

本発明の原理を例示する態様および実験を、ここで、付随する図を参照しながら論じる。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】抗HER2抗体クローン(A)P1A3、(B)P1C5、(C)P1E4、および(D)P1F1に関する軽鎖可変ドメインアミノ酸配列。CDRには下線を付してある。

20

【図2】抗HER2抗体クローン(A)P1A3、(B)P1C5、(C)P1E4、および(D)P1F1に関する重鎖可変ドメインアミノ酸配列。CDRには下線を付してある。

【図3】抗体ファージディスプレイライブラリーから選択される細菌産生粗製Fabによる固定化HER2タンパク質への結合。

【図4】SPRアッセイにおけるマイクロチップ上に固定化されたHER-2、EGFR、およびHER-3への、P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1の結合。トラスツマブを、HER2陽性結合剤対照として用いた。

30

【図5】HER-2過剰発現細胞(A)、低発現細胞(B)または非発現細胞(C)への、P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1の結合。トラスツマブを、陽性結合剤対照として、二次抗体単独を、陰性対照として用いた。

【図6】HER-2過剰発現細胞SK-BR-3または低発現BT-20およびMCF-7細胞への、P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1の結合の用量効果。種々の濃度の抗体の存在下での細胞のインキュベーション後の平均蛍光強度(MFI)を示し、結合は、フルオロ標識された二次抗体の使用により明らかとなり、トラスツマブを、陽性結合対照として用いた。

【図7】固定化抗体に結合したHER-2への、トラスツマブ、P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1の結合。P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1は、トラスツマブ上に結合したHER-2に結合する(第1のパネル)。トラスツマブは、SIGNの抗体のいずれかに結合したHER-2に結合する(他のすべてのパネル)。

40

【図8】溶解緩衝液(溶解陽性対照)、トラスツマブ、アイソタイプ対照、またはP1A3、P1C5、P1E4もしくはP1F1の存在下でのインキュベーション後のBT-474細胞に対するヨウ化プロピジウムによる染色。ヨウ化プロピジウムによる染色は、細胞溶解の証拠である。

【図9】P1E4により誘導されるアポトーシス。P1E4またはトラスツマブの存在下でのインキュベーション後のBT-474細胞(A)およびSK-BR-3細胞(B)のヨウ化プロピジウムおよびアネキシン-Vによる染色。

【図10】P1E4によるカスパーゼ3/7および切断されたPARPを介したアポトー

50

シスの誘発。(A) トラスツズマブ、ペルツズマブまたはP1E4の存在下でのBT-474細胞のインキュベーション後のヨウ化プロピジウムの取り込み。(B) トラスツズマブ、ペルツズマブまたはP1E4の存在下でのBT-474細胞のインキュベーション後のカスパーゼ3/7の活性化。(C) トラスツズマブ、ペルツズマブまたはP1E4とのインキュベーション後のBT-474細胞における切断されたPARPのレベル。

【図11】 P1E4またはトラスツズマブの存在下でのBT-474細胞のインキュベーション後の細胞溶解の動態。ヨウ化プロピジウム陽性細胞の平均比率±SDを示す。

【図12】 1 μg/mL、5 μg/mLまたは25 μg/mLの抗体とのインキュベーション後のB-474腫瘍細胞成長に対するP1E4、トラスツズマブおよびペルツズマブの細胞増殖抑制効果。MDA-MB-468細胞成長を陰性対照として用いた。いかなる処置の非存在下でのBT-474細胞の成長と比較した平均細胞成長±SDを示す。

【図13】 1 μg/mL、5 μg/mLまたは25 μg/mLの抗体とのインキュベーション後のB-474腫瘍細胞成長に対する、単一抗体と比較したP1E4、トラスツズマブおよびペルツズマブの組み合わせの細胞増殖抑制効果(A)。MDA-MB-468(HER-2陰性細胞)細胞成長を陰性対照として用いた(B)。いかなる処置の非存在下でのBT-474細胞の成長と比較した平均細胞成長±SDを示す。

【図14】 トラスツズマブと比較した、BT-474細胞におけるP1A3、P1C5、P1E4およびP1F1により誘導されるADCC。様々な濃度の抗体の存在下で、エフェクター対ターゲット比10:1で細胞をインキュベートした。平均細胞死±SDを示す。

【図15】 BT-474細胞を注射して、様々な用量の抗体で処置したヌードマウスにおけるP1E4およびトラスツズマブによる腫瘍制御および退縮。1群当たり5匹のマウスの平均腫瘍容積±SEMを示す。黒線は、抗体処置の開始時の腫瘍サイズを表す。

【図16】 抗HER2抗体の組み合わせを用いた長期有効腫瘍制御。HER-2+BT-474細胞を注射したヌードマウスを、10mg/kgの抗体で、P1E4、トラスツズマブまたはペルツズマブ抗体の組み合わせで処置した。1群当たり5匹のマウスの平均腫瘍容積±SEMを示す。黒点線は、抗体処置の開始時の腫瘍サイズを表す。

【図17】 シグナルペプチド(sp)、抗HER2 scFv、IgHヒンジ、CD28膜貫通ドメイン、ならびに4-1BBおよびCD3ζドメインシグナル伝達尾部を示す抗HER2 CARの構築の模式図。

【図18】 クローンA4、B4、B5、D4、E1、F5およびG3を含む抗HER2 CAR T細胞の特徴を示すグラフ。(18A) CAR T細胞によるBT474ヒト乳癌細胞の細胞溶解のパーセント。(18B) CAR T細胞によるサイトカイン(IFNγおよびIL-2)産生。

【図19】 抗HER2 CAR mRNAの模式図。

【図20】 クローンC3を含む抗HER2 CAR T細胞の特徴を示すグラフ。(20A) CAR T細胞によるBT474ヒト乳癌細胞の細胞溶解のパーセント。(20B) CAR T細胞によるサイトカイン(IFNγおよびIL-2)産生。

【発明を実施するための形態】

【0105】

抗体および抗原結合分子

本発明は、HER2に結合することが可能な抗体および抗原結合分子を提供する。

本発明による抗体は、所望により4~23 nMの範囲のK_Dで、HER2(抗原)、好ましくはヒトまたはネズミHER2に結合することが好ましい。

【0106】

本発明による抗体は、単離形態で提供されてもよい。抗体は、実質的に精製された形態で提供されてもよい。

本発明による抗体は、以下の特性の少なくとも1つを示しうる：

a) 1 μM以下、好ましくは≤100 nM、≤75 nM、≤50 nM、≤40 nM、≤30 nM、≤20 nM、≤15 nM、≤12.5 nM、≤10 nM、≤9 nM、≤8 nM、≤7 nM、≤6 nM、≤5 nM、≤4 nM、≤3 nM、≤2 nM、≤1 nM、≤500

10

20

30

40

50

pMのK_D（例えば、SPRによって決定した際）で、ヒトHER2に結合する；

b) HER2過剰発現細胞またはHER2発現細胞に結合して、所望によりHER2陰性細胞に結合しない；

c) トラストズマブ（ハーセプチン（登録商標））が結合するHER2のエピトープとは異なる、HER2、所望によりヒトHER2のエピトープに結合する；

d) 所望により細胞膜の破壊によって、HER2発現細胞の細胞死を誘導する；

e) 所望によりカスパーゼ3／7経路の活性化および切断されたPARPの活性化によるアポトーシスによって、HER2発現細胞の細胞死を誘導する；

f) 適用の40分以内に、HER2発現細胞の細胞死を誘導する；

g) 所望により*in vivo*で腫瘍成長を阻害する；

h) 所望により*in vivo*で、所望によりトラストズマブまたはペルツズマブと併用した際、腫瘍成長の阻害に対して相乗効果を示す。

【0107】

「抗体」とは、本発明者らは、その断片もしくは誘導体、または合成抗体もしくは合成抗体断片を包含する。その断片および誘導体は、「抗原結合分子」または「抗原結合断片」と称されうる。

【0108】

「抗体」または「抗原結合分子」は、ターゲット抗原に結合することが可能な分子を指し、そしてモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性および多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、ならびにこれらが適切なターゲット分子（単数または複数）に結合する限り、抗体断片（例えば、Fv、scFv、Fab、scFab、F(ab')₂、Fab₂、diabodies、triabodies、scFv-Fc、ミニボディ、単一ドメイン抗体（例えばVhH）等）を含む。本発明の抗体／抗原結合分子は、ターゲット抗原（単数または複数）に結合することが可能な部分を含む。いくつかの態様において、ターゲット抗原に結合することが可能な部分は、ターゲット抗原に特異的に結合することが可能な抗体の抗体重鎖可変領域（VH）および抗体軽鎖可変領域（VL）を含む。いくつかの態様において、ターゲット抗原に結合することが可能な部分は、ターゲット抗原に結合することが可能なアプタマー、例えば核酸アプタマーを含むかまたは該アプタマーからなる（例えば、ZhouおよびRossi Nat Rev Drug Discov. 2017 16 (3) : 181-202に概説される）。いくつかの態様において、ターゲット抗原に結合することが可能な部分は、抗原結合ペプチド／ポリペプチド、例えばペプチドアプタマー、チオレドキシン、モノボディ、アンチカリン、クニッツ・ドメイン、アビマー、ノッチン、フィノマー（fynomer）、アトリマー（atrimmer）、DARPin、アフィボディ、ナノボディ（すなわち単一ドメイン抗体（dsAb））、アフィリン、アルマジロリピータンパク質（ArmRP）、OBODYまたはフィブロネクチンを含むかまたはこれらからなり、例えば、本明細書にその全体が援用される、Reverdattoら, Curr Top Med Chem. 2015; 15 (12) : 1082-1101に概説される（例えばまた、Boersmaら, J Biol Chem (2011) 286 : 41273-85およびEmanuelら, Mabs (2011) 3 : 38-48も参照されたい）。

【0109】

モノクローナル抗体技術に関連する今日の技法を考慮すると、ほとんどの抗原に対する抗体を調製することができる。抗原結合部は、抗体の一部（例えば、Fab断片）または合成抗体断片（例えば、単鎖Fv断片[ScFv]）であってもよい。選択された抗原に対する適切なモノクローナル抗体は、既知の技法、例えば「Monoclonal Antibodies: A manual of techniques」, H Zola (CRC Press, 1988) および「Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications」, J G R Hurrell (CRC Press, 1982) に開示される技法によって調製されうる。キメラ抗体は、Neubergerら(1988, 8th Inter

10

20

30

40

50

national Biotechnology Symposium Part 2, 792-799) によって論述されている。

【0110】

モノクローナル抗体 (mAb) は、本発明の方法において有用であり、抗原上の単一エピトープを特異的にターゲティングする抗体の同種集団である。

ポリクローナル抗体は、本発明の方法において有用である。単一特異性ポリクローナル抗体が好ましい。当該技術分野において周知の方法を用いて、適切なポリクローナル抗体を調製することができる。

【0111】

Fab および Fab₂ 断片等の抗体の抗原結合断片を使用および／または提供してもよく、同様に、遺伝子操作された抗体および抗体断片も使用および／または提供することもできる。抗体の可変重鎖 (V_H) および可変軽鎖 (V_L) ドメインは抗原認識に関与し、これは、初期のプロテアーゼ消化実験によって最初に認識された事実である。さらなる確認は、齧歯類抗体の「ヒト化」によって見出された。得られた抗体が、齧歯類を親とする (parented) 抗原特異性を保持するように、齧歯類起源の可変ドメインを、ヒト起源の定常ドメインに融合させることができる (Morrisonら (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855)。

【0112】

すべてが1つまたはそれより多くの可変ドメインを含有する抗原断片の細菌発現を含む実験から知られているように、当該抗原特異性は、可変ドメインによって付与され、定常ドメインとは無関係である。これらの分子として、Fab 様分子 (Betterら (1988) Science 240, 1041); Fv 分子 (Skerraら (1988) Science 240, 1038); V_H および V_L パートナードメインが柔軟なオリゴペプチドを介して連結される単鎖 Fv (ScFv) 分子 (Birdら (1988) Science 242, 423; Hustonら (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 5879) および単離されたVドメインを含む単ドメイン抗体 (dAbs) (Wardら (1989) Nature 341, 544) が挙げられる。特異的結合部位を保持する抗体断片の合成に関与する技法の総説は、Winter & Milstein (1991) Nature 349, 293-299 に見出されうる。

【0113】

「ScFv」分子とは、本発明者らは、V_H および V_L パートナードメインが、例えば柔軟なオリゴペプチドによって共有連結される分子を意味する。

Fab、Fv、ScFv および dAb 断片はすべて、大腸菌 (E. coli) で発現されて、大腸菌から分泌されてもよく、したがって、大量の前記断片の容易な産生を可能にする。HER2 に結合する合成抗体はまた、当該技術分野に周知であるようなファージディスプレイ技術を使用して作製されてもよい。

【0114】

抗体は概して、6つの相補性決定領域 CDR; 重鎖可変 (V_H) 領域の3つ: HC-CDR1、HC-CDR2、および HC-CDR3、ならびに軽鎖可変 (V_L) 領域の3つ: LC-CDR1、LC-CDR2、および LC-CDR3を含む。6つのCDRはともに、ターゲット抗原に結合する抗体の一部である抗体のパラトープを規定する。

【0115】

V_H 領域および V_L 領域は、各 CDR の両側にフレームワーク領域 (FR) を含み、これらが、CDR に対するスカフォールドを提供する。N 末端から C 末端まで、V_H 領域は、以下の構造: N 末端 - [HC-FR1] - [HC-CDR1] - [HC-FR2] - [HC-CDR2] - [HC-FR3] - [HC-CDR3] - [HC-FR4] - C 末端を含み、V_L 領域は、以下の構造: N 末端 - [LC-FR1] - [LC-CDR1] - [LC-FR2] - [LC-CDR2] - [LC-FR3] - [LC-CDR3] - [LC-FR4] - C 末端を含む。

【0116】

Kabatら, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)、Chothiaら, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)に記載されるもの、Retterら, Nucl. Acid Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674に記載されるようなVBASE2、およびLefrancら, Dev. Comp. Immunol. (2003) 27:55-77に記載されるようなIMGT V-DOMAINナンバリング規則を使用する国際IMGT (ImMunoGeneTics) 情報システム (Lefrancら, Nucleic Acids Res. (2015) 43 (Database issue): D413-22)等の抗体CDRおよびFRを定義するいくつかの異なる慣用がある。

10

【0117】

いくつかの態様において、抗体／抗原結合分子は、HER2に結合することが可能な抗原結合分子のCDRを含む。いくつかの態様において、抗体／抗原結合分子は、HER2に結合することが可能な抗原結合分子のFRを含む。いくつかの態様において、抗体結合分子は、HER2に結合することが可能な抗原結合分子のCDRおよびFRを含む。すなわち、いくつかの態様において、抗原結合分子は、HER2に結合することが可能な抗原結合分子のVH領域およびVL領域を含む。

20

【0118】

抗体は、修飾されていない親抗体と比較して、抗原に対する抗体のアフィニティの改善を有する修飾抗体を生成するアフィニティ成熟によって、抗体を産生してもよい。当該技術分野に知られる手順、例えば、Markら, Rio/Technology 10:779-783 (1992); Barbasら Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schierら Gene 169:147-155 (1995); Yeltonら J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jacksonら, J. Immunol. 154(7):3310-159 (1995); およびHawkinsら, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)によって、アフィニティ成熟された抗体を産生してもよい。本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、アフィニティ成熟を受けてもよい。

30

【0119】

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、HER2への特異的結合を示すことが好ましい。ターゲット分子に特異的に結合する抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、それが他のターゲットに結合するよりも、より高いアフィニティで、および／または長い持続期間で、ターゲットを結合することが好ましい。

【0120】

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドが所定の分子に結合することは、ELISA、表面プラズモン共鳴 (SPR、例えば、Heartyら, Methods Mol Biol (2012) 907:411-442を参照されたい)、Bio-Layer干渉法 (例えば、Ladら, (2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507を参照されたい)、フローサイトメトリーを含む当業者に周知の技法によって、またはラジオイムノアッセイ (RIA) 酵素結合免疫吸着アッセイによって測定することができる。こうした分析を通じて、所定のターゲットへの結合を測定し、そして定量化することができる。いくつかの態様において、結合は、所定のアッセイで検出される応答であってもよい。そのターゲットに対する抗体の結合アフィニティは多くの場合、その解離定数 (K_D) に関して記載される。

40

【0121】

抗体の、無関係のターゲットに対する結合の度合いは、例えば、ELISA、SPR、

50

B i o - L a y e r 干渉法によって、または R I A によって測定した際、ターゲットに対する抗体の結合の約 10 % 未満でありうる。あるいは、結合特異性は、本発明の抗 H E R 2 抗体が、別のターゲット分子に向かう抗体の K_D よりも少なくとも 0.1 桁（すなわち、 0.1×10^n 、式中、 n は、桁に相当する整数である）大きい K_D で H E R 2 に結合する結合アフィニティの観点で反映されうる。これは、所望により、少なくとも 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、または 2.0 の 1 つであってもよい。

【0122】

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、S P R、B i o - L a y e r 干渉法にしたがった分析によって、または R I A によって決定した際、 $\leq 25 \text{ nM}$ 、 $\leq 20 \text{ nM}$ 、 $\leq 15 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 5 \text{ nM}$ 、 $\leq 3 \text{ nM}$ 、 $\leq 2 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.5 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.4 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.3 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.25 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.24 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.23 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.22 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.21 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.2 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.15 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 1.05 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 900 \text{ pM}$ 、 $\leq 800 \text{ pM}$ 、 $\leq 700 \text{ pM}$ 、 $\leq 600 \text{ pM}$ 、または $\leq 500 \text{ pM}$ の 1 つの解離定数 (K_D) を有することが好ましい。 K_D は、約 0.1 nM ~ 約 3 nM の範囲でありうる。 K_D は、約 0.1 nM ~ 約 10 nM の範囲でありうる。 K_D は、約 0.1 nM ~ 約 15 nM の範囲でありうる。 K_D は、約 0.1 nM ~ 約 25 nM の範囲でありうる。 K_D は、約 1 nM ~ 約 100 nM の範囲でありうる。 K_D は、約 50 ~ 約 500 nM の範囲でありうる。

【0123】

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、H E R 2 に対して高い結合アフィニティを示しうる。いくつかの態様において、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、4 ~ 25 nM の解離定数 (K_D) を有する。本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、H E R 2 に対して中程度の、または低い結合アフィニティを示しうる。いくつかの態様において、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、12 ~ 350 nM の解離定数 (K_D) を有する。いくつかの態様において、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、14 ~ 310 nM の解離定数 (K_D) を有する。いくつかの態様において、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、25 ~ 310 nM の解離定数 (K_D) を有する。いくつかの態様において、本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、150 ~ 310 nM の解離定数 (K_D) を有する。

【0124】

本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、H E R 2 過剰発現または H E R 2 発現細胞に結合することが好ましい。抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、好ましくは、H E R 2 過剰発現細胞に結合しうる。好ましくは、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、H E R 2 陰性細胞、すなわち、H E R 2 を発現しない細胞に結合しない。

【0125】

本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））が結合するものとは異なる H E R 2 エピトープに結合することが好ましい。トラスツズマブは、H E R 2 細胞外ドメインのサブドメイン I V の C 末端部で結合すると報告されている（Chora, (2003) Nature 421: 756-760）。エピトープ結合アッセイは、当該技術分野に知られる方法によって、例えば、本明細書記載の S P R によって実施されうる（例えば、Heartyら, Methods Mol Biol (2012) 907: 411-442 を参照されたい）。簡潔には、目的の抗体は、S P R マイクロチップ上に固定化され、組換え H E R - 2 流が適用されて、固定化抗体に結合させて、次いで、目的の他の抗体を流して、それらの結合が測定される。デンドログラムの追跡により、目的の抗体が、トラスツズマブと共通のエピトープを共有する（類似の結合プロファイル）か、または本明細書記載の異なるエピトープに結合する（異なる結合プロファイル）かどうか特定されうる。いくつかの態様において、本発明

の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、ペルツズマブ（パージェタ）が結合するものとは異なるHER2エピトープに結合することが好ましい。

【0126】

本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、HER2発現細胞の細胞死を誘導することが好ましい。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、細胞膜を破壊することによって、細胞死を誘導する。細胞死は、当該技術分野に周知の、本明細書記載の方法を使用して、例えば、ヨウ化プロピジウムを用いた染色によって測定されうる。細胞へのヨウ化プロピジウムの挿入は、細胞溶解を示す。

【0127】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、アポトーシスによって、HER2発現細胞の細胞死を誘導する。アポトーシスは、当該技術分野に周知の、本明細書記載の方法を用いて、例えば、アネキシン-Vおよびヨウ化プロピジウムを用いた染色によって測定されうる。アネキシン-Vを用いて染色された細胞は、アポトーシス性である。

【0128】

カスパーゼ3／7経路は、アポトーシスプロセスに関与する。活性化後、カスパーゼ3／7は、核内の切断されたPARPを活性化し、続いて、ミトコンドリアによるアポトーシス促進性因子の放出を誘発することができ、DNA修復のプロセスを阻止しうる。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、カスパーゼ3／7経路の活性化および切断されたPARPの活性化を介したアポトーシスによって、HER2発現細胞の細胞死を誘導する。カスパーゼ3／7経路の活性化および切断されたPARPの活性化は、当該技術分野に周知の方法を用いて測定されうる。

【0129】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、適用の40分以内に、HER2発現細胞の細胞死を誘導する。誘導された細胞死は、ヨウ化プロピジウムの取り込みによって測定されうる。

【0130】

本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、腫瘍成長を阻害することが好ましい。いくつかの態様において、腫瘍成長の阻害は、*in vivo*で行われる。腫瘍成長は、当該技術分野に周知の、本明細書記載の方法によって、例えば、細胞増殖アッセイを用いて測定されうる。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、腫瘍成長の阻害に対して相乗効果を示す。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブと併用された際、腫瘍成長の阻害に対して相乗効果を示す。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブによって誘導される死と類似の効率で、HER2発現細胞の死を誘導することが可能である。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブによって誘導される死に対して増加された効率で、HER2発現細胞の死を誘導することが可能である。いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、例えばPromega Cytotox 96非放射性細胞障害アッセイキットによるLDH放出によって測定される抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）または補体依存性細胞傷害（CDC）を誘導することが可能である。

【0131】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、例えば本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドで処置されていない腫瘍のサイズと比較して、腫瘍サイズを低減させることが可能である。

【0132】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドは、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドの投与が終了した後、癌、癌細胞、腫瘍および／ま

10

20

30

40

50

たは腫瘍細胞に対して長期の防御を付与することが可能である。付与された防御は、当該技術分野に知られる他のHER2療法、例えば、トラスツズマブまたはペルツズマブよりも長期でありうる。本発明は、抗原結合ポリペプチドを提供する。本発明の側面において、抗原結合ポリペプチドは、HER2に結合することが可能である。ポリペプチドは、単離形態または実質的に精製された形態で提供されうる。

【0133】

「抗原結合ポリペプチド」は、ターゲット分子に結合することが可能なポリペプチドを指し、そしてモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性および多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、ならびにこれらが適切なターゲット分子（単数または複数）への結合を示す限り、抗体断片を含む。抗原結合ポリペプチドはまた、本明細書に用いる場合、1つより多いペプチド（例えば、2つ、3つ、4つ、6つ、または8つのポリペプチド）、例えば2つの重鎖ポリペプチドおよび2つの軽鎖ポリペプチドを含む二重特異性抗原結合ポリペプチドの非共有結合または共有結合複合体を指す。

【0134】

本明細書記載の抗原結合ポリペプチドは、好ましくは、適切なターゲット（例えば、HER2）に対して特異的結合を示す。本明細書に用いる場合、「特異的結合」は、抗原に対して選択的であり、そして非ターゲット抗原に対する非特異的結合とは区別可能な結合を指す。ターゲット分子に特異的に結合する抗原結合ポリペプチドは、好ましくは、他の非ターゲット分子に結合するよりも、より高いアフィニティで、および／またはより長い持続期間で、ターゲットを結合することが好ましい。

【0135】

いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、ターゲット分子（すなわち、HER2）に結合することが可能な参照抗原結合ポリペプチドと同じかまたは重複するターゲット分子のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、ターゲット分子に結合することが可能な参照抗原結合ポリペプチドとの競合的結合を示す。所定の抗原結合ポリペプチドがこうした競合的結合を示すかどうかを、競合ELISAを含む、当業者に知られる多様な方法によって決定さしてもよい。

【0136】

いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、ターゲット分子（すなわち、HER2）に結合することが可能な抗原結合ポリペプチドの相補性決定領域（CDR）を含む。抗体は概して、6つのCDR：軽鎖可変領域（VL）の3つ：LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR、および重鎖可変（VH）領域の3つ：HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含む。6つのCDRはともに、ターゲット分子に結合する抗体の一部である抗体のパラトープを規定する。Kabatら、*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)、Chothiaら、*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)に記載されるもの、およびRetterら、*Nucl. Acids Res.* (2005) 33 (suppl 1): D671-D674に記載されるようなVBASE2等の抗体CDRを定義するいくつかの異なる慣用がある。別記しない限り、本明細書記載の抗原結合ポリペプチドのCDRは、Kabatら、*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)にしたがって定義される。

【0137】

ポリペプチドが、1つより多いドメインまたは領域を含む本明細書では、複数のドメイン／領域が、同じポリペプチド鎖中に存在することが好ましいことが理解されよう。すなわち、ポリペプチドは、1つより多いドメインまたは領域を含み、そしてドメイン／領域を含む融合ポリペプチドである。

【0138】

HER2に結合することが可能なモノクローナル抗体(mAb)の配列を用いて、抗原結合ポリペプチドを設計しそして調製してもよい。単鎖可変断片(scFv)、FabおよびFab2断片等の、抗体の抗原結合領域もまた、用いて／提供してもよい。「抗原結合領域」は、所定の抗体が特異的である、ターゲットに結合することが可能な抗体の任意の断片である。

【0139】

いくつかの態様において、本発明の抗原結合ポリペプチドは、HER2結合ポリペプチドである。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、HER2結合ポリペプチドを含むかまたは該ポリペプチドからなる。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含む重鎖可変(VH)領域、あるいはHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、その変異体を含む。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含む軽鎖可変(VL)領域、あるいはLC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、その変異体を含む。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのHC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含むVH領域およびLC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含むVL領域、あるいはHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2またはLC-CDR3の1つまたはそれにより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、その変異体を含む。

【0140】

いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのVH領域に少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなるVH領域を含む。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのVL領域に少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなるVL領域を含む。いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、本明細書記載のHER2結合抗体クローンのVH領域に少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなるVH領域および本明細書記載のHER2結合抗体クローンのVL領域に少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなるVL領域を含む。

【0141】

いくつかの態様において、抗原結合ポリペプチドは、参照VL/VH領域(単数または複数)のアミノ酸配列に関して、例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換を含む参照VL/VH領域の変異体を含んでもよい。いくつかの態様において、置換(単数または複数)は、CDR中に存在しない。いくつかの態様において、置換(単数または複数)は、フレームワーク領域(単数または複数)、すな

10

20

30

40

50

わち、CDR以外のVL／VH領域（単数または複数）のアミノ酸配列に存在する。

【0142】

いくつかの態様において、置換は、例えば以下の表にしたがった保存的置換である。いくつかの態様において、中央列の同じブロックにあるアミノ酸が置換される。いくつかの態様において、もっとも右の列における同じ行のアミノ酸が置換される。

【0143】

【表1】

脂族	無極性	GAP
		ILV
	極性-非荷電	CSTM
		NQ
	極性-荷電	DE
		KR
芳香族		HFWY

【0144】

いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、配列番号1～4の1つに少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなる。いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、配列番号5～8の1つに少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなる。

【0145】

いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、配列番号72、82、91、100、108、118、128、136、144、153、159、168、178、184、192、202、209、215、224、231、239、245、253、259、268、277、285、または293の1つに少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなる。いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、配列番号73、83、92、101、109、119、129、137、145、154、160、169、179、185、193、203、210、216、225、232、240、246、254、260、269、278、286、または294の1つに少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなる。

【0146】

いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、以下の

クローン：P1A3、P1C5、P1E4、およびP1F1の1つまたはそれより多くのHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を欠く。いくつかの態様において、本発明によるHER2結合抗原結合ポリペプチドは、前記クローンの1つまたはそれより多くのVLドメイン配列および／またはVHドメイン配列を欠く。

【0147】

抗体の抗原結合領域のVLおよびVH領域はともに、Fv領域を構成する。いくつかの態様において、本発明による抗原結合ポリペプチドは、HER2に結合するFv領域を含むかまたは該領域からなる。

【0148】

いくつかの態様において、ポリペプチドは、1つまたはそれより多い抗体重鎖定常領域(CH)をさらに含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、1つまたはそれより多い抗体軽鎖定常領域(CL)をさらに含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、免疫グロブリン(Ig)のCH1、CH2領域および／またはCH3領域を含む。

【0149】

抗体の抗原結合領域のVLおよび軽鎖定常(CL)領域、ならびにVH領域および重鎖定常1(VH1)領域はともに、Fab領域を構成する。いくつかの態様において、本明細書記載の抗原結合ポリペプチドの抗原結合ポリペプチドは、HER2に結合するFab領域を含むかまたは該領域からなる。

【0150】

いくつかの態様において、ポリペプチドは、免疫グロブリン重鎖定常配列の1つまたはそれより多い領域を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、本明細書記載のCH1領域を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、本明細書記載のCH1-CH2ヒンジ領域を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、本明細書記載のCH2領域を含む。いくつかの態様において、ポリペプチドは、本明細書記載のCH3領域を含む。

【0151】

いくつかの態様において、ポリペプチドは、免疫グロブリン重鎖定常配列の1つまたはそれより多い領域を欠く。いくつかの態様において、ポリペプチドは、CH2領域を欠如する。いくつかの態様において、ポリペプチドは、CH3領域を欠如する。いくつかの態様において、ポリペプチドは、CH2領域を欠き、またCH3領域も欠く。

【0152】

いくつかの態様において、本発明によるポリペプチドは、以下の：

(i) VH

(ii) VL

(iii) VH-CH1

(iv) VL-CL

(v) VL-CH1

(vi) VH-CL

(vii) VH-CH1-CH2-CH3

(viii) VL-CL-CH2-CH3

(ix) VL-CH1-CH2-CH3

(x) VH-CL-CH2-CH3

の1つにしたがったN末端からC末端への構造を含む。

【0153】

また、本発明のポリペプチドで構成される抗体および抗体結合分子は、本発明によって提供される。いくつかの態様において、本発明の抗体／抗原結合分子は、以下のポリペプチドの組み合わせの1つを含む：

(A) VH+VL

(B) VH-CH1+VL-CL

- (C) VL-CH1+VH-CL
 (D) VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL
 (E) VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1
 (F) VL-CH1-CH2-CH3+VH-CL
 (G) VL-CL-CH2-CH3+VH-CH1
 (H) VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL-CH2-CH3
 (I) VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1-CH2-CH3

いくつかの態様において、抗原結合分子は、上記(A)～(I)に示される組み合わせの1つより多いポリペプチドを含む。例として、上記(D)を参照して、いくつかの態様において、抗原結合分子は、構造VH-CH1-CH2-CH3を含む2つのポリペプチド、および構造VL-CLを含む2つのポリペプチドを含む。

10

【0154】

いくつかの態様において、本明細書記載の抗原結合ポリペプチドは、HER2に結合する全抗体を含むかまたは該全抗体からなる。本明細書に用いる場合、「全抗体」は、免疫グロブリン(Ig)の構造に実質的に類似の構造を有する抗体を指す。多種多様な免疫グロブリンおよびそれらの構造は、例えば、本明細書にその全体が援用される、SchroederおよびCavacini J Allergy Clin Immunol. (2010) 125(202): S41-S52に記載される。

【0155】

タイプGの免疫グロブリン(すなわち、IgG)は、2つの重鎖および2つの軽鎖を含むおよそ150kDaの糖タンパク質である。N末端からC末端まで、重鎖は、VH、続いて3つの定常ドメイン(CH1、CH2、およびCH3)を含む重鎖定常領域を含み、同様に、軽鎖は、VL、続いて、CLを含む。重鎖に応じて、免疫グロブリンは、IgG(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例えば、IgA1、IgA2)、IgD、IgE、またはIgMと分類されうる。軽鎖は、カッパ(κ)またはラムダ(λ)であってもよい。いくつかの態様において、本明細書記載の抗原結合ポリペプチドは、HER2に結合するIgG(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例えば、IgA1、IgA2)、IgD、IgE、またはIgMを含むかまたはこれらからなる。

20

【0156】

本発明による抗原結合ポリペプチドは、任意の適切な方式で提供されうる。

いくつかの側面において、抗体は、クローンP1A3、またはP1A3の変異体である。P1A3は、以下のCDR配列を含む：

30

軽鎖：

LC-CDR1: GLSSGSVSTGHYAS (配列番号15)

LC-CDR2: NTNTRSS (配列番号16)

LC-CDR3: VLYVGDGIWV (配列番号17)

重鎖：

HC-CDR1: SYYIH (配列番号18)

HC-CDR2: IINPGNGDTNYAQRFGG (配列番号19)

HC-CDR3: EIASYSGSYDY (配列番号20)

40

別記しない限り、本明細書記載の抗原結合ポリペプチドのCDRは、Kabatra, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)にしたがって定義される。

【0157】

いくつかの側面において、抗体は、クローンP1C5、またはP1C5の変異体である。P1C5は、以下記のCDR配列を含む：

軽鎖：

50

LC-CDR1: GLSSGSVSTGYYP S (配列番号 21)
LC-CDR2: STNSRSS (配列番号 22)
LC-CDR3: VLYMGSGISV (配列番号 23)

重鎖:

HC-CDR1: SSSYYWG (配列番号 24)
HC-CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS (配列番号 25)
HC-CDR3: YAPDSSGYLVAFDI (配列番号 26)

いくつかの側面において、抗体は、クローンP1E4、またはP1E4の変異体である。
P1E4は、以下のCDR配列を含む:

軽鎖:

LC-CDR1: GLSSGSVSTSYYP S (配列番号 27)
LC-CDR2: TTNIRSS (配列番号 28)
LC-CDR3: MLYMGSGI WV (配列番号 29)

重鎖:

HC-CDR1: GYYWS (配列番号 30)
HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号 31)
HC-CDR3: MGINSGGYLYGMDV (配列番号 32)

いくつかの側面において、抗体は、クローンP1F1、またはP1F1の変異体である。
P1F1は、以下のCDR配列を含む:

軽鎖:

LC-CDR1: GLSSGSVSTSYYP S (配列番号 27)
LC-CDR2: STNTRSS (配列番号 33)
LC-CDR3: VLYMGSGI WV (配列番号 34)

重鎖:

HC-CDR1: SSNWWS (配列番号 35)
HC-CDR2: EIYHSGSTNYNPSLKS (配列番号 36)
HC-CDR3: MGANSGGYLYGMDV (配列番号 37)

本発明による抗体は、P1A3、P1C5、P1E4もしくはP1F1のCDRまたは配列番号1および5; 配列番号2および6; 配列番号3および7; もしくは配列番号4および8の1つを含む。本発明による抗体において、6つのCDR配列の1つまたは2つまたは3つまたは4つは、多様でありうる。変異体は、6つのCDR配列の1つまたは2つにおいて、1つまたは2つのアミノ酸置換を有する。

【0158】

P1A3のVL鎖およびVH鎖(配列番号1および5)、P1C5のVL鎖およびVH鎖(配列番号2および6)、P1E4のVL鎖およびVH鎖(配列番号3および7)およびP1F1のVL鎖およびVH鎖(配列番号4および8)のアミノ酸配列は、図1A~図1D(VL)および図2A~図2D(VH)に示されるように決定されている。コードヌクレオチド配列は、配列番号39および43(P1A3)、配列番号40および44(P1C5)、配列番号41および45(P1E4)、配列番号42および46(P1F1)、ならびに図16および図17に示されている。

【0159】

いくつかの態様において、本発明による抗体は、本明細書記載のアミノ酸配列の1つまたは複数を含む。本発明による抗体は、本明細書記載のヌクレオチド配列の1つまたは複数によってコードされる。いくつかの側面において、抗体は、本明細書記載のクローンA1、A2、A4、A5、B1、B2、B3、B4、B5、C2、C3、C4、D1、D2、D3、D4、E1、E2、E5、F2、F3、F4、F5、G1、G2、G3、G4、もしくはG5、または前記クローンの変異体である。

【0160】

いくつかの側面および態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下の(1)~(31)の1つにしたがった少なくとも1つのVL領域を含む:

10

20

30

40

50

(1) (P1A3) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号15のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号16のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号17のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(2) (P1C5) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号21のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号22のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号23のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(3) (P1E4) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号27のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号28のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号29のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(4) (P1F1) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号27のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号33のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号34のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(5) (PFA1) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号74のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号75のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号76のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(6) (PFA2) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号84のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号75のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号85のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(7) (PFA4) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号93のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号94のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号95のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(8) (PFA5) 以下のCDRを取り込むVL領域:

配列番号 102 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 75 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 103 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(9) (PFB1) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 110 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 111 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 112 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(10) (PFB2) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 120 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 121 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 122 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(11) (PFB3) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 102 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 75 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 130 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(12) (PFB4) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 138 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 139 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 140 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(13) (PFB5) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 102 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 146 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 147 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(14) (PFC2 ; PFG5) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 102 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 155 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 95 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(15) (PFC3) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 161 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

10

20

30

40

50

配列番号 162 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 163 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(16) (PFC4) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 170 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 171 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 172 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

10

(17) (PFD1) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 93 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 94 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 180 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(18) (PFD2) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

20

配列番号 186 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 187 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 188 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(19) (PFD3) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 194 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 195 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 196 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

30

(20) (PFD4) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 93 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 204 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 205 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

40

(21) (PFE1) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 211 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 212 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 95 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(22) (PFE2) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 217 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 218 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

50

配列番号 219 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(23) (PFE5) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 226 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 227 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 228 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

10

(24) (PFF2) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 161 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 162 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 233 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(25) (PFF3) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 102 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 75 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 180 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

20

(26) (PFF4) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 247 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 248 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 249 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

30

(27) (PFF5) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 255 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 33 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 256 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(28) (PFG1) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 261 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 262 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 263 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくは LC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

40

(29) (PFG2) 以下の CDR を取り込む VL 領域：

配列番号 270 のアミノ酸配列を有する LC-CDR1

配列番号 271 のアミノ酸配列を有する LC-CDR2

配列番号 272 のアミノ酸配列を有する LC-CDR3

50

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(30) (PFG3) 以下のCDRを取り込むVL領域：

配列番号279のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号280のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号23のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

10

(31) (PFG4) 以下のCDRを取り込むVL領域：

配列番号287のアミノ酸配列を有するLC-CDR1

配列番号288のアミノ酸配列を有するLC-CDR2

配列番号289のアミノ酸配列を有するLC-CDR3

あるいは、LC-CDR1、LC-CDR2、もしくはLC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

【0161】

いくつかの側面および態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下の(32)～(63)の1つにしたがった少なくとも1つのVL領域を含む：

20

(32) (P1A3) 配列番号1のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(33) (P1C5) 配列番号2のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(34) (P1E4) 配列番号3のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

30

(35) (P1F1) 配列番号4のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(36) (PFA1) 配列番号72のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

40

(37) (PFA2) 配列番号82のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(38) (PFA4) 配列番号91のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(39) (PFA5) 配列番号100のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%

50

(51) (PFD4) 配列番号 202 のアミノ酸配列に少なくとも 70% の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

50

(52) (PFE1) 配列番号209のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(53) (PFE2) 配列番号215のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(54) (PFE5) 配列番号224のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

10

(55) (PFF2) 配列番号231のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(56) (PFF3) 配列番号239のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

20

(57) (PFF4) 配列番号245のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(58) (PFF5) 配列番号253のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(59) (PFG1) 配列番号259のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

30

(60) (PFG2) 配列番号268のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(61) (PFG3) 配列番号277のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

40

(62) (PFG4) 配列番号285のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

(63) (PFG5) 配列番号293のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域。

【0162】

いくつかの側面および態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下

50

の(64)～(92)の1つにしたがった少なくとも1つのVH領域を含む：

(64) (P1A3) 下記のCDRを取り込むVH領域：

配列番号18のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号19のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号20のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(65) (P1C5；PFF5) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号24のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号25のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号26のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(66) (P1E4) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号30のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号31のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号32のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(67) (P1F1) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号35のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号36のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号37のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(68) (PFA1) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号77のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号78のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号79のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(69) (PFA2) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号86のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号87のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号88のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(70) (PFA4) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号96のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号78のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号97のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

10

20

30

40

50

(71) (PFA5) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号96のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号104のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号105のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(72) (PFB1) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号113のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号114のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号115のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(73) (PFB2) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号123のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号124のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号125のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(74) (PFB3) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号131のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号132のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号133のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(75) (PFB4) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号77のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号78のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号141のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(76) (PFB5) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号148のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号149のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号150のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(77) (PFC2 ; PFG5) 以下のCDRを取り込むVH領域：

配列番号96のアミノ酸配列を有するHC-CDR1

配列番号78のアミノ酸配列を有するHC-CDR2

配列番号156のアミノ酸配列を有するHC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくはHC-CDR3の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(78) (PFC3) 以下のCDRを取り込むVH領域：

10

20

30

40

50

配列番号 131 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 164 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 165 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(79) (PFC4) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 173 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 174 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 175 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(80) (PFD1) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 77 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 78 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 181 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(81) (PFD2) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 30 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 31 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 189 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(82) (PFD3) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 197 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 198 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 199 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(83) (PFD4) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 206 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 97 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(84) (PFE1 ; PFE5) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 78 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 97 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(85) (PFE2) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 96 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 220 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 221 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(86) (PFF2) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 234 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 235 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 236 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

10

(87) (PFF3) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 241 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 206 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 242 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(88) (PFF4) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 148 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 149 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 250 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

20

(89) (PFG1) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 77 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 264 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 265 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

30

(90) (PFG2) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 131 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 273 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 274 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

40

(91) (PFG3) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 281 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 282 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

配列番号 20 のアミノ酸配列を有する HC-CDR3

あるいは、HC-CDR1、HC-CDR2、もしくは HC-CDR3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

(92) (PFG4) 以下の CDR を取り込む VH 領域：

配列番号 148 のアミノ酸配列を有する HC-CDR1

配列番号 149 のアミノ酸配列を有する HC-CDR2

50

配列番号 290 のアミノ酸配列を有する H C - C D R 3

あるいは、H C - C D R 1、H C - C D R 2、もしくは H C - C D R 3 の 1 つまたはそれより多くにおける 1 つまたは 2 つまたは 3 つのアミノ酸が、別のアミノ酸で置換される、それらの変異体。

【 0 1 6 3 】

いくつかの側面および態様において、抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、以下の (9 3) ~ (1 2 4) の 1 つにしたがった少なくとも 1 つの V H 領域を含む：

(9 3) (P 1 A 3) 配列番号 5 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 領域。

10

(9 4) (P 1 C 5) 配列番号 6 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(9 5) (P 1 E 4) 配列番号 7 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(9 6) (P 1 F 1) 配列番号 8 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

20

(9 7) (P F A 1) 配列番号 7 3 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(9 8) (P F A 2) 配列番号 8 3 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

30

(9 9) (P F A 4) 配列番号 9 2 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(1 0 0) (P F A 5) 配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(1 0 1) (P F B 1) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

40

(1 0 2) (P F B 2) 配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の 1 つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域。

(1 0 3) (P F B 3) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列に少なくとも 7 0 % の配列同一性、より好ましくは、少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9

50

(116) (PFF2) 配列番号232のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性

50

、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

(117) (PFF3) 配列番号240のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

(118) (PFF4) 配列番号246のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

10

(119) (PFF5) 配列番号254のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

(120) (PFG1) 配列番号260のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

(121) (PFG2) 配列番号269のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

20

(122) (PFG3) 配列番号278のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

(123) (PFG4) 配列番号286のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

30

(124) (PFG5) 配列番号294のアミノ酸配列に少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域。

【0164】

いくつかの態様において、抗原結合分子は、上記(1)～(63)のいずれか1つにしたがった少なくとも1つのV_L領域、および上記(64)～(124)のいずれか1つにしたがった少なくとも1つのV_Hを領域含む：

また、軽鎖および重鎖CDRは、多種多様なフレームワーク領域と併せて、特に有用でありうる。したがって、LC-CDR1～LC-CDR3またはHC-CDR1～HC-CDR3を有する軽鎖および／または重鎖は、代替フレームワーク領域を保有してもよい。適切なフレームワーク領域は、当該技術分野に周知であり、例えば、本明細書に援用される、M. Lefranc & G. Lefranc (2001) "The Immunoglobulin Facts Book", Academic Pressに記載される。

40

【0165】

本明細書において、抗体は、配列番号1および5；配列番号2および6；配列番号3および7；または配列番号4および8のV_Lおよび／またはV_Hアミノ酸配列の1つまたはそれより多くに、および図1および図2に示されるアミノ酸配列の1つに高いパーセント

50

の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Lおよび／またはV_H鎖を有しうる。

【0166】

例えば、本発明による抗体は、HER2を結合し、そして配列番号1～8の1つのV_LもしくはV_H鎖アミノ酸配列に、または図1および図2に示されるアミノ酸配列の1つに少なくとも70%、より好ましくは、少なくとも75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_LまたはV_H鎖を有する抗体を含む。

【0167】

いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、PFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、もしくはPFG3のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、PFA4、PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、もしくはPFG3のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、もしくはPFG3のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、PFB4、PFC3、PFE1、PFF5、もしくはPFG3のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、PFB4、PFC3、PFE1、PFF5、もしくはPFG3のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。

【0168】

いくつかの態様において、本明細書に提供する抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、P1A3、P1C5、P1E4、P1F1、PFA4、PFB4、PFC3、PFD4もしくはPFE1のCDR、V_Lおよび／またはV_H鎖を含む。

【0169】

多価抗体

全抗体、およびF(ab')₂断片は、「二価」である。「二価」とは、本発明者らは、前記抗体およびF(ab')₂断片が、2つの抗原結合部位を有することを意味する。対比して、Fab、Fv、ScFvおよびdAb断片は、一価であり、唯一の抗原結合部位を有する。

【0170】

本出願はまた、HER2に結合することが可能であり、そして二重特異性抗体または二重特異性抗原結合断片である抗体または抗原結合断片を提供する。いくつかの態様において、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合断片が単離されてもよい。「二重特異性」という用語は、抗原結合分子が、少なくとも2つの別個の抗原決定基に特異的に結合することが可能であることを意味する。

【0171】

いくつかの態様において、二重特異性抗体および二重特異性抗原結合断片は、本発明による抗原結合断片またはポリペプチドを含む。いくつかの態様において、二重特異性抗体および二重特異性抗原結合断片は、HER2に結合することが可能な抗原結合断片を含み、ここで、HER2に結合することが可能な抗原結合断片は、本発明による抗原結合断片もしくはポリペプチドを含むかまたはこれらからなる。

【0172】

いくつかの態様において、二重特異性抗体および二重特異性抗原結合断片は、HER2に結合することが可能な抗原結合断片、および別のターゲットタンパク質に結合することが可能な抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、二重特異性抗体／抗原結合断片は、HER2に結合することが可能な抗原結合分子およびHER2以外の抗原に結合することが可能な抗原結合分子を含む。いくつかの態様において、HER2以外の抗原は、免疫細胞表面分子である。いくつかの態様において、HER2以外の抗原は、癌細胞抗原で

ある。いくつかの態様において、HER2以外の抗原は、受容体分子、例えば、細胞表面受容体である。

【0173】

癌細胞抗原は、癌細胞によって、発現されるかまたは過剰発現される抗原である。癌細胞抗原は、任意のペプチド／ポリペプチド、糖タンパク質、リポタンパク質、グリカン、糖脂質、脂質、またはそれらの断片であってもよい。癌細胞抗原の発現は、癌と関連付けられうる。癌細胞抗原は、癌細胞によって異常に発現されうる（例えば、癌細胞抗原は、異常な局在化を伴って発現されうる）か、または癌細胞によって、異常な構造で発現されうる。癌細胞抗原は、免疫応答を誘発することが可能でありうる。いくつかの態様において、抗原は、癌細胞の細胞表面で発現される（すなわち、癌細胞抗原は、癌細胞表面抗原である）。いくつかの態様において、本明細書記載の抗原結合分子が結合する抗原の一部は、癌細胞の外部表面に表示される（すなわち、細胞外である）。癌細胞抗原は、癌関連抗原でありうる。いくつかの態様において、癌細胞抗原は、その発現が、癌の発症、進行または症状の重篤性と関連付けられる抗原である。癌関連抗原は、癌の原因もしくは病理学と関連付けられてもよく、または癌の結果として異常に発現されてもよい。いくつかの態様において、癌細胞抗原は、例えば、比較可能な非癌性細胞（例えば、同じ組織／細胞型に由来する非癌性細胞）による発現のレベルと比較した際、癌の細胞によって、その発現が上方制御される（例えば、RNAおよび／またはタンパク質レベルで）抗原である。いくつかの態様において、癌関連抗原は、癌性細胞によって優先的に発現され、そして比較可能な非癌性細胞（例えば、同じ組織／細胞型に由来する非癌性細胞）によって発現されない場合がある。いくつかの態様において、癌関連抗原は、突然変異された癌遺伝子、または突然変異されたサプレッサー遺伝子の産物でありうる。いくつかの態様において、癌関連抗原は、過剰発現された細胞タンパク質の産物、発癌性ウイルスによって産生される癌抗原、癌胎児性抗原、または細胞表面糖脂質もしくは糖タンパク質であってもよい。

【0174】

免疫細胞表面分子は、免疫細胞の細胞表面で、または免疫細胞の細胞表面上で発現される、任意のペプチド／ポリペプチド、糖タンパク質、リポタンパク質、グリカン、糖脂質、脂質、またはそれらの断片でありうる。いくつかの態様において、本発明の抗原結合分子が結合する免疫細胞表面分子の一部は、免疫細胞の外部表面上に存在する（すなわち、細胞外である）。免疫細胞表面分子は、任意の免疫細胞の細胞表面で発現されうる。いくつかの態様において、免疫細胞は、造血起源の細胞、例えば、好中球、好酸球、好塩基球、樹状細胞、リンパ球、または単球であってもよい。リンパ球は、例えば、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK T細胞または自然リンパ球（ILC）、あるいはその前駆体（例えば、胸腺細胞またはプレB細胞）であってもよい。いくつかの態様において、免疫細胞表面分子は、共刺激分子（例えば、CD28、OX40、4-1BB、ICOSまたはCD27）またはそのリガンドであってもよい。いくつかの態様において、免疫細胞表面分子は、チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGITまたはBTLA）またはそのリガンドであってもよい。

【0175】

いくつかの態様において、二重特異性抗体／抗原結合断片は、本明細書に提供するような抗原結合断片／分子およびHER2に結合することが可能な抗原結合断片／分子を含む。いくつかの態様において、二重特異性抗体／抗原結合断片は、第1のエピトープでHER2を結合することが可能な抗原結合断片／分子および第2のエピトープでHER2に結合することが可能な抗原結合断片／分子を含む。例えば、二重特異性抗体／抗原結合断片は、本明細書に提供するような抗原結合断片／分子およびトラスツズマブおよび／またはペルツズマブに由来する抗原結合断片／分子を含む。

【0176】

別のターゲットタンパク質に結合することが可能な抗原結合断片は、HER2以外の別のタンパク質に結合することが可能でありうる。

本明細書記載の抗体および抗原結合ポリペプチドは、多重特異性であってもよい。多重

10

20

30

40

50

特異性抗体および抗原結合ポリペプチドは、例えば、本明細書にその全体が援用される、Kontermann MABs 2012, 4 (2): 182-197に記載される形式等の任意の適切な形式で提供されうる。例えば、抗原結合ポリペプチドは、二重特異性抗体コンジュゲート（例えば、IgG2、F(ab')₂またはCovX-Body）、二重特異性IgGまたはIgG様分子（例えば、IgG、scFv4-Ig、IgG-scFv、scFv-IgG、DVD-Ig、IgG-sVD、sVD-IgG、2イン1-IgG、mAb2、またはTandemab共通LC）、非対称性二重特異性IgGまたはIgG様分子（例えば、kih IgG、kih IgG共通LC、CrossMab、kih IgG-scFab、mAb-Fv、荷電対またはSEED-body）、小分子二重特異性抗体分子（例えば、Diabody (Db)、dsDb、DART、scDb、tandAbs、タンデムscFv (taFv)、タンデムdAb/VHH、トリプルボディ、トリプルヘッド、Fab-scFv、またはF(ab')₂-scFv2）、二重特異性FcおよびCH₃融合タンパク質（例えば、taFv-Fc、Di-diabody、scDb-CH₃、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、scFv-kih-Fc、またはscFv-kih-CH₃）、または二重特異性融合タンパク質（例えば、scFv2-アルブミン、scDb-アルブミン、taFv-毒素、DNL-Fab3、DNL-Fab4-IgG、DNL-Fab4-IgG-サイトカイン2）であってもよい。特に、Kontermann MABs 2012, 4 (2): 182-19の図2を参照されたい。「多重特異性」とは、抗原結合分子が、1つより多いターゲットへの特異結合を示すことを意味する。

【0177】

当業者は、二重特異性抗体を設計し、そして調製することが可能である。二重特異性抗体を産生する方法には、抗体または抗体断片を、例えば還元可能ジスルフィドまたは還元不能チオエーテル結合で、例えばその全体が本明細書に援用される、SegalおよびBast, 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16に記載されるように、化学的に架橋する工程が含まれる。例えば、N-スクシニミジル-3-(2-ピリジルジチオ)-プロピオネート (SPDP) を用いて、例えばFab断片を、ヒンジ領域SH-基を通じて化学的に架橋して、ジスルフィド連結二重特異性F(ab)₂ヘテロ二量体を生成してもよい。二重特異性抗体を産生する他の方法には、抗体産生ハイブリドーマを、例えばポリエチレングリコールで融合させて、二重特異性抗体を分泌可能なクアドローマ細胞を、例えばD. M. およびBast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16に記載されるように産生する工程が含まれる。

【0178】

また、例えば、どちらもその全内容が本明細書に援用される、Antibody Engineering: Methods and Protocols, 第2版 (Humana Press, 2012), 第40章: Production of Bispecific Antibodies.: Diabodies and Tandem scFv (HornigおよびFarber-Schwarz)、またはFrench, How to make bispecific antibodies, Methods Mol. Med. 2000; 40:333-339に記載されるように、例えば抗原結合分子に関するポリペプチドをコードする核酸構築物からの発現によって、二重特異性抗体を組換え的に産生することができる。例えば、2つの抗原結合断片に関する軽鎖および重鎖可変ドメイン（すなわちHER2を結合することが可能な抗原結合断片に関する軽鎖および重鎖可変ドメイン、ならびに別のターゲットタンパク質に/HER2上の別のエピトープに結合することが可能な抗原結合断片に関する軽鎖および重鎖可変ドメイン）をコードし、そして抗原結合断片間に適切なリンカーまたは二量体化ドメインをコードする

配列を含むDNA構築物を、分子クローニング技法によって調製することができる。その後、組換え二重特異性抗体を、適切な宿主細胞（例えば哺乳動物宿主細胞）における構築物の発現（例えば *in vitro* の）によって産生することができ、そして次いで、発現された組換え二重特異性抗体を所望により精製することができる。

【0179】

抗体コンジュゲート

本発明はまた、化学部分にコンジュゲートされた本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを含む抗体コンジュゲートを提供する。

【0180】

いくつかの態様において、化学部分は、治療効果を提供するための部分であってもよい。いくつかの態様において、化学部分は、薬物部分（例えば、細胞障害剤または細胞増殖抑制剤）であってもよい。細胞傷害剤は、細胞を死滅させる剤である。細胞増殖抑制剤は、細胞の成長を阻害する剤である。

【0181】

抗体-薬物コンジュゲートの使用は、HER2を発現する癌細胞への、薬物部分の送達をターゲティングし、そしてそこでの細胞内蓄積を促進しうる。

いくつかの態様において、化学部分は、少なくとも1つの抗癌剤であってもよい。「少なくとも1つの抗癌剤」は、本明細書記載の癌等の悪性疾患もしくは癌性疾患の治療に有効な1つ、または2つ、または3つ、または4つ、またはそれより多くの剤を指す。抗癌剤はまた、治療剤、さらなる剤、またはさらなる治療剤としても本明細書に記載されうる。

【0182】

いくつかの態様において、薬物部分は、本明細書で以下に記載する化学療法薬であってもよい。いくつかの態様において、薬物部分は、エチニルエストラジオール、メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、メゲストロール、ジエチルスチルベストロール、またはホスフェストロール等の腫瘍成長を制御することが可能なホルモンであってもよい。いくつかの態様において、薬物部分は、タモキシフェン、トレミフェン、アミノグルテチミド、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、トリロスタン、ゴセレリン、ブセレリン、ゴセレリン、リユープロレリン、酢酸シプロテロン、フルタミド、またはピカルタミド等のホルモンアンタゴニストであってもよい。

【0183】

いくつかの態様において、化学部分は、検出可能な部分であってもよい。適切な部分およびそれらの検出手段は、当業者に周知であり、本明細書で上述する放射性同位体または非同位体物体を含む。

【0184】

抗体コンジュゲートは、薬物をターゲット位置で放出するように切断されうるリンカーを含みうる。

キメラ抗原受容体

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、HER2に結合することが可能なキメラ抗原受容体（CAR）に取り込まれうる。したがって、本発明はまた、本発明の抗体、抗原結合分子またはポリペプチドを含むCARを提供する。

【0185】

キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原結合機能およびT細胞活性化機能の両方を提供する組換え受容体である。CAR構造および操作は、例えば、本明細書にその全体が援用される、Dottoら、Immunol Rev（2014）257（1）において概説される。CARは、細胞膜アンカー領域およびシグナル伝達領域に連結された抗原結合領域を含む。所望によるヒンジ領域は、抗原結合領域と、細胞膜アンカー領域との間の分離を提供してもよく、柔軟性リンカーとして作用しうる。

【0186】

本発明による抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、キメラ抗原受容体（CAR）の抗原結合ドメインとして用いられてもよい。いくつかの態様において、CARは、本明

10

20

30

40

50

細書記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドの任意の態様によるV_LドメインおよびV_Hドメインを含む。したがって、本発明によるCARが結合する抗原は、HER2である。

【0187】

また、HER2に結合したCARを含む、所望により単離された*in vitro*複合体が提供される。

CARは、共刺激リガンド、キメラ共刺激受容体またはサイトカインと組み合わせて、T細胞の効力、特異性および安全性をさらに高めうる（Sadela inら, The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548、具体的に、本明細書に援用される）。

10

【0188】

本発明は、本明細書記載のCARをコードする、所望により単離された核酸を提供する。また、核酸を含む発現ベクターも提供される。本発明はまた、本明細書記載するCAR、核酸、または発現ベクターを含む細胞を提供する。本明細書記載のCAR、核酸、発現ベクターまたは細胞を含む組成物もまた、提供される。CARを用いて、腫瘍にターゲティングされるT細胞、例えば、CARが特異的であるHER2を発現するかまたは過剰発現する腫瘍細胞にターゲティングされるT細胞を生成しうる。

【0189】

細胞は、免疫細胞、例えば、T細胞、抗原特異的T細胞（例えばウイルス特異的T細胞）、抗原特異的CD4⁺T細胞、抗原特異的CD8⁺T細胞、エフェクターメモリーCD4⁺T細胞、エフェクターメモリーCD8⁺T細胞、セントラルメモリーCD4⁺T細胞、セントラルメモリーCD8⁺T細胞、細胞傷害性CD8⁺T細胞（すなわちCTL）、NK細胞または抗原特異的NK細胞であってもよい。

20

【0190】

細胞へのCARの操作は、形質導入および拡大のための*in vitro*での培養中に実行してもよく、例えば、養子T細胞療法のためのT細胞の拡大中に起こる。形質導入は、様々な方法を利用しうるが、クローン的に拡大および残留しているT細胞において、持続性のCAR発現を可能にするには、安定な遺伝子トランスファーが必要とされる。

30

【0191】

本明細書記載のHER2特異性決定要素に加えて、CD28および腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9（TNFRSF9; 4-1BB）に由来するもの等の共刺激エンドドメイン（endodomain）を発現するように、CAR分子をさらに操作して、腫瘍細胞に遭遇した際、T細胞増殖および残留を促進しうる（NishioおよびDotti., OncoImmunology 4:2, e988098; February 2015）。

【0192】

CARは通常、単一キメラタンパク質において、抗原結合ドメインを、CD3-ゼータ鎖またはFcγRIタンパク質の細胞内ドメインと組み合わせる。CARの構造的特色は、Sjoukeら（The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Nature Reviews Drug Discovery, 14, 499-509 (2015) doi:10.1038/nrd4597）によって記載される。CARは通常、膜貫通ドメインおよびエンドドメインに連結された細胞外抗原結合ドメインを有する。所望によるヒンジまたはスペーサードメインは、結合部分と、膜貫通ドメインとの間の分離を提供してもよく、可撓性リンカーとして作用しうる。

40

【0193】

本発明によれば、CARの抗原認識ドメインは、本明細書記載のHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片もしくはポリペプチドでありうるかまたはこれらに由来し

50

うる。本発明のCARの抗原結合領域は、任意の適切な方式、例えば、scFv、scFab等で提供されうる。

【0194】

いくつかの態様において、CARの抗原認識ドメインは、本明細書記載のクローンP1A3、P1C5、P1E4、もしくはP1F1でありうるかまたはこれらに由来しうる。

いくつかの態様において、CARは、本明細書記載のHER2に対して中程度またはより低級の結合を示す本明細書記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを含みうる。中程度および／またはより低級のアフィニティ抗原結合領域は、例えば、Liuら、Cancer Res. 2015; (75) (17) 3596-3607に記載されるように、ターゲットタンパク質を過剰発現する癌細胞を、生理学的なターゲットレベルを発現する正常細胞と区別することが可能でありうる。このアプローチは、癌細胞を特異的にターゲティングしつつ非癌細胞を残して、オフターゲット毒性を低減しうる。いくつかの態様において、CARの抗原認識ドメインは、本明細書記載のクローンPFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、もしくはPFG3でありうるか、またはこれらに由来しうる。いくつかの態様において、CARの抗原認識ドメインは、本明細書記載のクローンPFA4、PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5、もしくはPFG3でありうるかまたはこれらに由来しうる。

10

【0195】

ヒンジまたはスペーサー領域は、結合部分を種々の方向に配向させる柔軟性ドメインであってもよい。ヒンジまたはスペーサー領域は、IgG1、IgHまたは免疫グロブリンのCH₂CH₃領域に由来しうる。

20

【0196】

膜貫通ドメインは、細胞膜にまたがる疎水性アルファヘリックスでありうる。エンドドメインが付随した膜貫通ドメインが一般的に用いられる。膜貫通領域は、細胞膜アンカー領域と称されうる。いくつかの態様において、CARは、CD3-ζ、CD4、CD8もしくはCD28の1つに関する膜貫通領域アミノ酸配列を含むか、該配列からなるかまたは該配列に由来するアミノ酸配列を含むかまたは該配列からなる細胞膜アンカー領域を含む。本明細書に用いる場合、参照アミノ酸配列「に由来する」領域は、参照配列に少なくとも60%、例えば少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の1つの配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0197】

エンドドメインは、抗原結合後の受容体クラスター形成／二量体化を、また細胞へのシグナル伝達の開始を担う。一般的に用いられる膜貫通ドメインの1つは、CD3-ゼータ膜貫通およびエンドドメインである。CD28 4-1BB、OX40、ICOS等の1つまたはそれより多くの共刺激タンパク質受容体由来の細胞内ドメインは、さらなる共刺激シグナル伝達を提供するように、CARの細胞質側末端に、所望により取り込まれてもよく、これは、抗腫瘍活性の観点で有益でありうる。

【0198】

本明細書記載のCARは、抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを有する細胞外ドメインを含みうる。CARにおけるドメインの1つと天然において付随している膜貫通ドメインが用いられてもよく、または膜貫通ドメインは、こうしたドメインの、同じかまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへの結合を回避するように、選択されるかまたはアミノ酸置換によって修飾されて、受容体複合体の他の膜との相互作用を最低限に抑えることができる。細胞質ドメインは、それ自体で、CD28および／または4-1BBシグナル伝達ドメインを含むように設計されうるかまたは任意の他の所望の細胞質ドメイン（単数または複数）と組み合わせてもよい。細胞質ドメインは、CD3-ゼータのシグナル伝達ドメインをさらに含むように設計されてもよい。例えば、CARの細胞質ドメインとして、CD3-ゼータ、4-1BBおよびCD28シグナル伝達モジュールおよびそれらの組み合わせが挙げられうるが、これらに限定されない。

40

50

【0199】

また、本明細書記載の、CARとしてHER2に結合することが可能な抗原結合断片を含むCAR T細胞が、本明細書に提供される。

本明細書記載のCAR T細胞は、所望のCAR、例えば、抗HER2、CD8aヒンジおよび膜貫通ドメイン、ならびにヒト4-1BBおよびCD3ゼータシグナル伝達ドメインを含むCARを含むレンチウイルスベクターを、*in vitro*で細胞に導入することによって生成される。本明細書記載のCAR T細胞はまた、所望のCARをコードするmRNAのエレクトロポレーションによって生成されてもよい。本発明のCAR T細胞は、*in vivo*で複製することが可能であり、持続性腫瘍制御を導くことができる長期残留性をもたらす。

10

【0200】

いくつかの態様において、本発明によるCAR Tは、細胞、例えば、癌細胞または腫瘍細胞の細胞溶解を促進する。

本発明は、医学的治療または予防の方法における使用のための、本明細書記載のCAR、核酸、発現ベクター、細胞、または組成物を提供する。また、医学的治療または予防の方法における使用のための、本明細書記載のCAR、核酸または発現ベクターを発現する遺伝子修飾T細胞の投与が、本明細書で提供される。いくつかの態様において、本明細書記載のCARまたはT細胞は、癌を有するかまたは癌を有するリスクがある患者の治療に使用される。いくつかの態様において、治療されるべき癌は、本明細書記載の癌である。いくつかの態様において、癌は、胸部の癌である。いくつかの態様において、治療されるべき癌は、卵巣、子宮、肺、例えば肺の腺癌、または消化管、例えば胃、唾液管の癌である。

20

【0201】

投与は、リンパ球注入によるものであってもよい。好ましくは、自己リンパ球注入が治療で用いられ、すなわち、リンパ球は、それらが導入される患者に由来する。自己PBMC（末梢血単核細胞）を、治療を必要とする患者から収集し、当該技術分野に知られる方法を用いて、T細胞を活性化および拡大し、次いで、患者に戻して注入する。細胞の生成、活性化および拡大は、*in vitro*または*ex vivo*で実施される。いくつかの場合、細胞は、患者ではない個体から得られて、患者に導入されてもよく、すなわち、同種異系細胞療法であってもよい。

30

【0202】

養子T細胞移入は、例えば、本明細書にそれらの全体が援用される、Chia WKら、*Molecular Therapy* (2014), 22(1): 132-139、KalosおよびJune 2013, *Immunity* 39(1): 49-60ならびにCobboldら、(2005) *J. Exp. Med.* 202:379-386に記載される。したがって、当業者は、本明細書記載の免疫細胞の養子移入に関する適切な試薬および手順を決定することが可能である。

【0203】

検出方法

本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞は、検出可能に標識されるか、または少なくとも検出可能でありうる。例えば、抗体は、放射性原子または着色分子または蛍光分子または任意の他の様式で容易に検出される分子で標識される。適切な検出可能な分子として、蛍光タンパク質、ルシフェラーゼ、酵素基質、および放射標識が挙げられる。結合部分は、検出可能な標識で直接標識されてもよく、または結合部分は、間接的に標識されてもよい。例えば、結合部分は、それ自体が標識される別の抗体によって検出される非標識抗体であってもよい。あるいは、二次抗体を、ビオチンに結合させた場合もあり、標識されたストレプトアビジンの、ビオチンへの結合を用いて、第1の抗体を間接的に標識する。

40

【0204】

本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細

50

胞は、抗体または抗原結合断片の、HER2への結合を含む方法において用いられてもよい。こうした方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞、およびHER2の結合複合体の検出を含みうる。したがって、1つの態様において、HER2を含有するかまたはHER2を含有すると疑われる試料を、本明細書記載の抗体、抗原断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞と接触させる工程と、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞、およびHER2の複合体の形成を検出する工程とを含む方法が提供される。

【0205】

サンドイッチアッセイ、例えばELISA等のイムノアッセイを含む適切な方法方式が、当該技術分野に周知である。上記方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARもしくは細胞、またはHER2、あるいはその両方を、検出可能な標識、例えば、蛍光標識、発光標識または放射標識で標識する工程を包含しうる。HER2発現は、免疫組織化学(IHC)または蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)によって、例えば、生検によって得られる組織試料において測定されうる。

【0206】

この種の方法は、HER2の検出および／または定量化を必要とする疾患または状態の診断方法の基礎を提供しうる。こうした方法は、患者の試料で、または患者試料の加工処理後に、in vitroで実施されうる。ひとたび試料が収集されたら、実施されるべき診断のin vitro方法のために、患者が存在する必要はなく、したがって、この方法は、ヒトまたは動物の身体で実施されるものではない。

【0207】

上記方法は、患者試料中に存在するHER2の量を決定する工程を包含しうる。上記方法は、診断に達するプロセスの一部として、決定された量を、基準値または参照値に対して比較する工程をさらに含んでもよい。他の診断試験を本明細書に記載するものと併用して、診断もしくは予後の精度を高めてもよく、または本明細書記載の試験を用いることによって得られる結果を確認してもよい。

【0208】

患者試料中に存在するHER2のレベルは、患者が、抗HER2抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞による治療に対して応答しうることを示しうる。試料中の高レベルのHER2の存在は、抗HER2抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞による治療に関して、患者を選択するのに用いられうる。したがって、本発明の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞は、抗HER2療法を用いた治療に関して、患者を選択するのに使用されうる。

【0209】

試料中のHER2の検出は、患者における癌性状態の診断、癌性状態に対する素因の診断の目的で、または癌性状態の予後(予後判定)を提供するのに用いられてもよい。診断または予後は、既存の(これまで診断された)癌性状態に関連する場合があります。既存の癌性状態は、良性または悪性であってもよく、疑わしい癌性状態に関連してもよく、または患者(これまで未診断である可能性がある)における癌性状態に関するスクリーニングに関しうる。

【0210】

試料は、任意の組織または体液から採取されてもよい。試料は、大量の血液；フィブリン塊および血球を除去した後に得られる血液の液体部分を含んでもよい、個体の血液由来の大量の血清；組織試料または生検；あるいは前記個体から単離された細胞を含んでもよいし、またはこれら組織に由来してもよい。

【0211】

本発明による方法は、好ましくは、in vivoで実施されてもよい。「in vitro」という用語は、培養中の細胞を用いる実験を含むと意図される一方で、「in vivo」という用語は、損なわれていない(intact)多細胞生物を用いる実験を含

10

20

30

40

50

むと意図される。

【0212】

本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞は、例えば、*in vivo*で、癌（例えば、腫瘍）を検出するか、局在化するかまたは画像化する方法において用いられてもよい。

【0213】

抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞は、検出のために、放射性同位体または非同位体物体等の検出可能な標識（例えば、シグナル発生標識）で、直接的にまたは間接的に、適切に標識されうる。放射性同位体として、ヨウ素123、ヨウ素126、ヨウ素131、ヨウ素133、臭素77、テクネチウム99m、インジウム111、インジウム113m、ガリウム67、ガリウム68、ルテニウム95、ルテニウム97、ルテニウム103、ルテニウム105、水銀207、水銀203、レニウム99m、レニウム101、レニウム105、スカンジウム47、テルル121m、テルル122m、テルル125m、ツリウム165、ツリウム167、ツリウム168、銅67、フッ素18、イットリウム90、パラジウム100、ビスマス217およびアンチモン211が挙げられる。非同位体物体は、酵素（例えば、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、ペーダーグルコシダーゼ、ルシフェラーゼ）、色素、ハプテン、放射性発光剤、化学発光剤（例えば、アクリジニウムエステル、ルミノール、イソルミノール）、生物発光剤、蛍光（例えば、フルオレセイン、ローダミン、エオシンおよびNDB、ユウロピウム（Eu）、テルビウム（Tb）およびサマリウム（Sm）等の希土類の緑色蛍光タンパク質（GFP）キレート、テトラメチルローダミン、テキサスレッド、4-メチルウンベリフェロン、7-アミノ-4-メチルクマリン、Cy3、Cy5）またはリン光剤等の発光剤、抗体、受容体およびビオチン、アビジン、ストレプトアビジンまたはジゴキシゲニン等のリガンドから選択されうる。

【0214】

検出技法は、当業者に周知であり、標識剤と調和するように選択されうる。適切な技法として、オリゴヌクレオチドタグのPCR増幅、質量分析法、例えばレポータータンパク質による基質の酵素変換時の蛍光または色彩の検出、あるいは放射能の検出が挙げられる。

【0215】

いくつかの態様において、上記方法は、抗体、抗原断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞を、被験体、例えば、癌を有すると診断されたかまたは癌を有すると疑われる患者に投与する工程と、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞を検出する工程とを含む。いくつかの態様において、上記方法は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞からのシグナルを検出する工程を含む。いくつかの態様において、上記方法は、シグナルの、画像への変換を含む。

【0216】

本発明はまた、本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CAR、または細胞を用いて、HER2にターゲティングされる剤による治療に関して、被験体を選択／階層化する方法を提供する。いくつかの態様において、上記方法は、被験体由来の試料を、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞と接触させる工程を含む。いくつかの態様において、試料は、*in vitro*で接触される。いくつかの態様において、被験体は、本発明による治療に関して選択されるか、または例えば、個体から得られる試料におけるHER2またはHER2をコードする核酸の存在の検出に基づいて、こうした治療から恩恵を受ける被験体として同定される。

【0217】

治療用途

本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARおよび細胞、ならびにこうした剤を含む組成物は、医学的治療の方法における使用のために提供されうる。治療は、治療を必要とする疾患または状態を有する被験体に提供

10

20

30

40

50

されうる。疾患または状態は、癌でありうる。疾患または状態は、HER2が過剰発現される癌でありうる。

【0218】

本発明は、医学的治療または予防の方法における使用のための、本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞を提供する。本発明はまた、疾患もしくは状態を治療するかまたは予防するための医薬の製造における、本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞の使用を提供する。本発明はまた、被験体に、療法的または予防的に有効な量の本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞を投与する工程を含む、疾患もしくは状態を治療するかまたは予防する方法を提供する。

10

【0219】

HER2は、上皮増殖因子受容体ファミリーの成員であり、EGFRファミリーの他の成員（EGFR／HER1、HER3、およびHER4）との優先的なヘテロ二量体化シグナル伝達パートナーとして機能し、細胞増殖および分化を含む細胞発達のすべての段階において重要な役割を果たす（Karunagaranら、（1996）EMBO J. 15: 254-264; Klapperら、（1999）PNAS 96: 4995-5000）。細胞生存に関する重要な遺伝子として、HER2遺伝子増幅およびタンパク質過剰発現は、悪性形質転換を招く（Neveら、（2001）Ann Oncol. 12 Suppl 1(): S9-13）。

20

【0220】

HER2は、乳癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、膀胱癌、肺癌、結腸癌、前立腺癌、および頭頸部癌を含む多数の癌において発現される。HER2の過剰発現は、乏しい臨床成績と直接関連付けられる。HER2過剰発現は、乳癌のおよそ15～30%、および胃癌の10～30%で発生する（Iqbal & Iqbal（2014）Molecular Biology International, vol. 2014, Article ID 852748）。

【0221】

いくつかの態様において、癌は、HER2を過剰発現する細胞を含みうる。いくつかの態様において、癌は、抗体、抗原結合断片、またはポリペプチドが特異的であるHER2を発現する細胞を含みうる。

30

【0222】

本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CARまたは細胞は、HER2を発現するかまたは過剰発現する癌を治療するための使用のために提供されうる。例えば、HER2を過剰発現する腫瘍細胞は、本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、CARまたは細胞による治療によって、例えば、細胞溶解もしくはアポトーシスによって、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）、補体依存性細胞傷害（CDC）によって、または抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを用いて、直接的に死滅されうる。

【0223】

「治療」は、例えば、疾患／状態の発症または進行の低減、疾患／状態の症状の軽減または疾患／状態の病理学の低減でありうる。疾患／状態の治療または軽減は、疾患／状態の進行を防止するのに、例えば、状態の悪化を防止するのに、または発症の速度を遅延させるのに有効でありうる。いくつかの態様において、治療または軽減は、疾患／状態の改善、例えば、疾患／状態の症状の低減、または疾患／状態の重篤性／活性のいくつか他の相関物の低減を導きうる。疾患／状態の防止／予防は、状態の悪化の防止、または疾患／状態の発症の防止、例えば、早期疾患／状態が後期の慢性段階に発達するのを防ぐことを指しうる。

40

【0224】

治療は、癌の発症または進行の防止を目指しうる。したがって、抗体、抗原結合断片、

50

ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CARまたは細胞は、薬学的組成物または医薬を配合するのに用いられてもよく、被験体は、疾患状態の発症に対して予防的に治療されてもよい。このことは、疾患状態の症状の発病前に行われてもよく、および／または癌の発症もしくは進行のより高いリスクがあるとみなされた被験体に施されてもよい。

【0225】

治療は、HER2発現細胞の数を低減すること、HER2発現細胞の細胞死を誘導すること、腫瘍サイズを低減すること、または腫瘍成長を阻害／防止することを目指す。

いくつかの態様において、治療されるべき癌、細胞、腫瘍または被験体は、所望により *in vitro* で、HER2陽性 (HER2+) であると決定されている。いくつかの態様において、本明細書記載の治療または予防の方法は、所望により *in vitro* で、HER2が、治療されるべき被験体の癌、細胞または腫瘍によって発現されるかどうかを決定する工程を含む。決定は、被験体から得られた試料において実施されうる。

10

【0226】

いくつかの態様において、治療されるべき癌、細胞、腫瘍または被験体は、HER2+癌に対する他の療法を受け入れることができないかまたはそれらに応答しないものである。いくつかの態様において、治療されるべき被験体は、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブを受け入れることができず、および／または被験体らがトラスツズマブおよび／またはペルツズマブを受け入れることができない／トラスツズマブおよび／またはペルツズマブで治療することができないことが決定されている。例えば、トラスツズマブは、心毒性作用と関連付けられている (Murray, CMAJ. 2006; 174 (1) : 36-37)。

20

【0227】

いくつかの態様において、治療されるべき癌、細胞、腫瘍または被験体は、HER2+癌に対する別の療法で、すでに治療されているものである。いくつかの態様において、治療されるべき被験体は、トラスツズマブおよび／またはペルツズマブをすでに投与されており、および／またはトラスツズマブおよび／またはペルツズマブですでに治療されている。

【0228】

癌

30

癌は、任意の望ましくない細胞増殖（または望ましくない細胞増殖によって現れる任意の疾患）、新生物もしくは腫瘍、または望ましくない細胞増殖、新生物もしくは腫瘍のリスクまたはそれに対する素因の増加でありうる。癌は、良性または悪性であってもよく、原発性または続発性（転移性）であってもよい。新生物または腫瘍は、細胞の任意の異常な成長または増殖であってもよく、任意の組織に位置していてもよい。組織の例として、副腎、副腎髄質、肛門、虫垂、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、盲腸、中枢神経系（脳を含むかまたは除く）、小脳、子宮頸部、結腸、十二指腸、子宮内膜、上皮細胞（例えば、腎上皮）、胆嚢、食道、グリア細胞、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、咽頭、肝臓、肺、リンパ、リンパ節、リンパ芽球、上顎骨、縦隔、腸間膜、子宮筋、上咽頭、網 (omentum)、口腔、卵巣、膵臓、耳下腺、末梢神経系、腹膜、胸膜、前立腺、唾液腺、S状結腸、皮膚、小腸、軟組織、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃腺、気管、子宮、外陰部、白血球が挙げられる。

40

【0229】

いくつかの態様において、治療されるべき癌は、胸部の癌である。いくつかの態様において、治療されるべき癌は、卵巣、子宮、肺、例えば、肺の腺癌、または消化管、例えば胃、唾液管の癌である。

【0230】

治療されるべき腫瘍は、神経系または非神経系腫瘍であってもよい。神経系腫瘍は、中枢または末梢神経系のいずれかから生じててもよく、例えば、神経膠腫、髄芽腫、髄膜腫、神経線維腫、上衣腫、シュワン腫、神経線維肉腫、星状細胞腫および乏突起神経膠腫であ

50

ってもよい。非神経系癌／腫瘍は、任意の他の非神経組織で生じてもよく、例には、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、骨髄腫、白血病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、肝細胞腫、類表皮癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、結腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胸腺癌、NSCLC、血液学的癌および肉腫が含まれる。

【0231】

いくつかの態様において、癌は、HER2をコードするかまたは発現する癌である。いくつかの態様において、癌は、HER2を過剰発現する癌である。本明細書に用いる場合、「HER2陽性癌」または「HER2+癌」は、HER2遺伝子および／またはタンパク質を発現するかまたは過剰発現する癌である。

10

【0232】

本明細書に用いる場合、「HER2をコードするかまたは発現する癌」または「HER2を過剰発現する癌」は、HER2をコードするかまたは発現する任意の細胞を含む。いくつかの態様において、細胞は、腫瘍の細胞であってもよい。こうした細胞は、HER2陽性細胞またはHER2陽性腫瘍細胞として同定されうる。本明細書に用いる場合、「腫瘍細胞」は、1つまたはそれより多くの腫瘍細胞を含む。

【0233】

HER2を発現するもしくは過剰発現する癌または細胞は、免疫組織化学（IHC）、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）、発色性 *in situ* ハイブリダイゼーション（CISH）および銀増強した *in situ* ハイブリダイゼーション（SISH）を含む方法、ならびに当該技術分野に知られる他の方法（Wolffら, Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(1): 18-43、本明細書にその全体が援用される）によって同定されうる。他の方法として、総HER2ならびにHER2ホモ二量体およびヘテロ二量体を測定して、抗HER2療法の有効性を予測するためのVeraTag系を用いたアッセイであるHERmark（登録商標）試験が挙げられる（Shiら（2009）Diagn Mol Pathol. Mar; 18(1): 11-21、本明細書にその全体が援用される）。

20

【0234】

IHCによるHER2実験結果は、3つのカテゴリー：陽性、多義性および陰性に分類される。陽性ステータスは、スコア3+が付与され、30%より多い浸潤性腫瘍細胞の一樣で強い膜染色を示す。多義性ステータスは、スコア2+が付与され、細胞の少なくとも10%における一樣でないかまたは強度が弱い完全膜染色、あるいは30%以下の腫瘍細胞の強い完全膜染色を示す。陰性ステータスは、スコア1+または0が付与され、それぞれ、任意の比率の腫瘍細胞の弱い染色または不完全膜染色が見られるか、あるいは染色なしを示す（上記Wolffら）。本発明の状況において、スコア3+または2+が、「HER2陽性」であるとみなされる。

30

【0235】

HER2遺伝子増幅に関する蛍光（FISH）または発色性（CISH）*in situ* ハイブリダイゼーションは、乳癌を有する患者に関する診断精密検査の不可欠部分となっている。*in situ* ハイブリダイゼーションの原理は単純である：目的のゲノム配列に相補的なDNAプローブが生成されて、そして標識され、ついでターゲット組織にハイブリダイズされる。FISH/CISH法は、多種多様の試料：細胞株、凍結組織、パラフィンに包埋した組織およびマイクロ組織アレイに適用されうる。FISHは、蛍光顕微鏡法を利用するのに対して、CISHは、光学顕微鏡法を用いる（GutierrezおよびSchiff（2011）Arch Pathol Lab Med. 135(1): 55-62）。CISHは、遺伝子増幅の検出において、FISHを上回るいくつかの利点：1）永続的な染色、試料を保存することができること；2）明視野顕微鏡法の使用；3）ターゲット細胞の容易な同定；4）腫瘍の不均一性が容易に評価されることを有するが、CISHは、実際の遺伝子コピー数の決定を可能にしない（Lambros

40

50

ら、Hum Pathol. 2007 Aug; 38(8):1105-22)。

【0236】

HER2 FISH陽性は、内部対照プローブを伴わない試験系に関して平均6つより多いHER2遺伝子コピー／核または2.2を超えるHER2／CEP17比と定義され、ここで、CEP17は、HER2遺伝子が存在する17番染色体に関するセントロメアプローブである。HER2 FISHアッセイに関する多義性範囲は、1.8～2.2のHER／CEP比または内部対照を伴わない系に関して4.0～6.0の平均遺伝子コピー数と定義される。陰性HER2 FISH増幅は、1.8未満のHER2／CEP17比または内部対照プローブを伴わない系に関して、核1つにつき平均4つ未満のHER2遺伝子のコピーと定義される(上記Wolffら)。本発明の状況において、陽性または多義性のFISHステータスが、「HER2陽性」であるとみなされる。

10

【0237】

薬学的に有用な組成物および医薬の配合

本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARおよび細胞は、臨床用途のための薬学的組成物として配合されてもよく、そして薬学的に許容されうるキャリアー、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含んでもよい。

【0238】

また、本発明によれば、薬学的に有用な組成物の産生方法が提供され、こうした産生方法は、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、または細胞を単離する工程、および／または単離された本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、または細胞を、薬学的に許容されうるキャリアー、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合する工程から選択される1つまたはそれより多くの工程を含んでもよい。

20

【0239】

例えば、本発明のさらなる側面は、癌の治療における使用のための医薬もしくは薬学的組成物を配合または産生する方法であって、本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、または細胞を、薬学的に許容されうるキャリアー、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合することによって、薬学的組成物または医薬を配合する工程を含む方法に関する。

【0240】

本発明の側面による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、細胞、医薬および薬学的組成物は、非経口、静脈内、動脈内、筋内、腫瘍内、経口および経鼻を含むがこれらに限定されない多数の経路による投与用に配合されうる。医薬および組成物は、注射用に配合されてもよく、または固体形態で配合されてもよい。抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、細胞および治療剤は、液体形態または固体形態で配合されてもよい。液体形態は、ヒトまたは動物の身体の選択された領域への注射による投与用に配合されうる。

30

【0241】

抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CARまたは細胞の投与は、好ましくは「療法的に有効な量」であり、これは、個体に対する利益を示すために十分である。投与される実際の量、ならびに投与の速度および時間経過は、治療される疾患の性質および重症度に応じるであろう。治療の処方、例えば、投与量の決定等は、開業医および他の医師の責任の範囲内であり、そして典型的には、治療されるべき障害、個々の患者の状態、送達部位、投与法および医師に知られる他の要因を考慮する。上述の技法およびプロトコルの例は、本明細書に援用される、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, 2000, Lippincott, Williams & Wilkin刊行に見出されうる。

40

【0242】

抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、細胞、医薬および薬学的組成物は、単独で、または他の治療と組み合わせて、治療されるべき

50

状態に応じて、同時にまたは連続して、投与されうる。他の治療は、1つまたはそれより多くの治療剤でありうる。

【0243】

本明細書において、本発明の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CAR、細胞または組成物および治療剤は、同時に、または連続投与されうる。治療剤は、化学療法剤でありうる。

【0244】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CAR、または細胞による治療には、化学療法が付随していてもよい。

【0245】

いくつかの態様において、本発明の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CAR、または細胞による治療には、少なくとも1つの抗癌剤が付随していてもよい。「少なくとも1つの抗癌剤」は、本明細書記載の癌等の悪性疾患または癌性疾患の治療において有効である1つ、または2つ、または3つ、または4つ、またはそれより多い剤を指す。

【0246】

同時投与は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CAR、または細胞の、治療剤または抗癌剤一緒の投与、例えば、両方の剤を含有する薬学的組成物（組み合わせ調製物）としての、あるいは互いの直後の、そして所望により同じ投与経路を通じた、例えば同じ動脈、静脈もしくは他の血管への投与を指す。

【0247】

連続投与は、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、組成物、CAR、もしくは細胞、または治療剤／抗癌剤の1つの投与に続く、所定の時間間隔後の他の剤の別個の投与を指す。2つの剤が同じ経路によって投与される必要はないが、いくつかの態様はこれに当てはまる。時間間隔は、任意の時間間隔であってもよい。

【0248】

本明細書記載の治療剤または抗癌剤は、抗HER2抗体またはHER2をターゲティングする剤でありうる。いくつかの態様において、本明細書記載の治療剤または抗癌剤は、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、トラスツズマブエムタンシン（カドサイラ（登録商標））、ラパチニブ（タイベルブ（登録商標））および／またはペルツズマブ（パージェタ（登録商標））の1つまたはそれより多くである。いくつかの態様において、本明細書記載の抗体、抗原結合分子またはポリペプチドは、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））および／またはペルツズマブ（パージェタ（登録商標））等の上記剤の1つまたはそれより多くと組み合わせて、例えば、同時にまたは連続的に投与される。

【0249】

本明細書記載の治療剤または抗癌剤は、腫瘍もしくは血液への注射または注入に適切であるように配合されうる。

化学療法／放射線療法

化学療法および放射線療法は、それぞれ、薬物によるかまたは電離放射線（例えば、X線またはγ線を用いた放射線療法）による癌の治療を指す。

【0250】

薬物は、化学物体、例えば、小分子医薬品、抗生物質、DNA挿入剤、タンパク質阻害剤（例えばキナーゼ阻害剤）、あるいは生物学的剤、例えば抗体、抗体断片、核酸またはペプチドアプタマー、核酸（例えばDNA、RNA）、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質であってもよい。薬物を、薬学的組成物または医薬として配合してもよい。配合物は1つまたはそれより多い薬物（例えば1つまたはそれより多い活性剤）を、1つまたはそれより多い薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアーと一緒に含んでもよい。

【0251】

治療は、1つより多い薬物の投与を包含してもよい。治療されるべき状態に応じて、薬物を、単独でまたは他の治療と組み合わせて、同時にまたは連続的に投与してもよい。例えば、化学療法は、その1つまたはそれより多くが癌を治療するために意図されてもよい、2つの薬物の投与を含む併用療法であってもよい。

【0252】

化学療法は、1つまたはそれより多い投与経路、例えば非経口、静脈内注射、経口、皮下、皮下または腫瘍内経路によって投与されてもよい。

化学療法は、治療レジメンにしたがって投与されてもよい。治療レジメンは、医者または医師によって準備されてもよく、そして治療を必要とする患者に合わせてあつらえてもよい、化学療法投与のあらかじめ決定されたタイムテーブル、計画、スキームまたはスケジュールであってもよい。

10

【0253】

治療レジメンは：患者に投与する化学療法のタイプ；各薬物または放射線の用量；投与間の時間間隔；各治療の長さ；あるとすれば任意の治療休業日の数および性質の1つまたはそれより多くを示してもよい。併用療法に関して、各薬物をどのように投与するかを示す単一の治療レジメンを提供してもよい。

【0254】

化学療法薬および生物製剤は以下から選択してもよい：アルキル化剤、例えばシスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド；プリンまたはピリミジン代謝拮抗剤、例えばアザチオプリンまたはメルカプトプリン；アルカロイドおよびテルペノイド、例えばビンカアルカロイド（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン）、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タキサン、例えばパクリタキセル（タキソールTM）、ドセタキセル；トポイソメラーゼ阻害剤、例えばI型トポイソメラーゼ阻害剤、カンプトテシン、イリノテカンおよびトポテカン、またはII型トポイソメラーゼ阻害剤、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン抗生物質）、例えばダクチノマイシン、ドキソルビシン（アドリアマイシンTM）、エピルビシン、ブレオマイシン、ラパマイシン；抗体に基づく剤、例えば抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4、抗4-1BB、抗GITR、抗CD27、抗BLTA、抗OX43、抗VEGF、抗TNF α 、抗IL-2、抗Gp11b/IIa、抗CD-52、抗CD20、抗RSV、抗HER2/neu（erbb2）、抗TNF受容体、抗EGFR抗体、モノクローナル抗体または抗体断片、例には：セツキシマブ、パニツムマブ、インフリキシマブ、バシリキシマブ、ベバシズマブ（アバステン（登録商標））、アブシキシマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ（マブテラ（登録商標））、パリビズマブ、トラスツズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ニモツズマブが含まれる；EGFR阻害剤、例えばエルロチニブ、セツキシマブおよびゲフィチニブ；抗血管新生剤、例えばベバシズマブ（アバステン（登録商標））；癌ワクチン、例えばシプリューセル-T（プロベンジ（登録商標））。

20

30

【0255】

さらなる化学療法薬は：13-シス-レチノイン酸、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アブラキサン、アキュタン（登録商標）、アクチノマイシン-D、アドリアマイシン（登録商標）、アドルシル（登録商標）、アフィニトール（登録商標）、アグリリン（登録商標）、Ala-コート（登録商標）、アルデスロイキン、アレムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、アルカバン-AQ（登録商標）、アルケラン（登録商標）、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトブテリン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アナンドロン（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、アラネスブ（登録商標）、アレジア（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、アロマシン（登録商標）、アラノン（登録商標）、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、ATRA アバステン（登録商標）、アザシチジン、BCG、B

40

50

CNU、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、BEXXAR（登録商標）、ビカルタミド、BiCNU、ブレノキサン（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルフェックス（登録商標）、カルシウムロイコボリン、キャンパス（登録商標）、カンプトサル（登録商標）、カンプトテシン-11、カペシタビン、カラックTM、カルボプラチン、カルムスチン、カソデックス（登録商標）、CC-5013、CCIE-779、CCNU、CDDP、CeeNU、セルビジン（登録商標）、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、シトロボルム因子、クラドリビン、コルチゾン、コスメゲン（登録商標）、CPT-11、シクロホスファミド、シタドレン（登録商標）、シタラビン シトサール-U（登録商標）、シトキサン（登録商標）、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノルビシン・リポソーマル、ダウノキソーム（登録商標）、デカドロン、デシタビン、デルターコルテフ（登録商標）、デルタゾン（登録商標）、デニロイキン、ディフチトックス、デポシトTM、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサン、DHAD、DIC、ジオデックス、ドセタキセル、ドキシル（登録商標）、ドキソルビシン、ドキソルビシン・リポソーマル、ドロキシアTM、DTIC、DTIC-Dome（登録商標）、デュラロン（登録商標）、エリガードTM、エレンスTM、エロキサチンTM、エルスパー（登録商標）、エンシット（登録商標）、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルビタックス、エルロチニブ、エルウィニアL-アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチヨルエトポフォス（登録商標）、エトポシド、リン酸エトポシド、ユーレキシシン（登録商標）、エベロリムス、エビスタ（登録商標）、エキセメスタン、ファスロデックス（登録商標）、フェマラ（登録商標）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラ（登録商標）、フルダラビン、フルオロプレックス（登録商標）、フルオロウラシル、フロキシメステロン、フルタミド、フォルリン酸、FUDR（登録商標）、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツツマブ・オゾガマイシン、グリーベックTM、グリアデル（登録商標）ウェハー、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ハーセプチン（登録商標）、ヘキサドロール、ヘキサレン（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、HMM、ヒカムチン（登録商標）、ヒドレア（登録商標）、酢酸ヒドロコルト（登録商標）、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、イダマイシン（登録商標）、イダルビシン、イフェックス（登録商標）、IFN-アルファ、イホスファミド、IL-11、IL-2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2b（PEGコンジュゲート）、インターロイキン-2、インターロイキン-11、イントロンA（登録商標）（インターフェロンアルファ-2b）、イレッサ（登録商標）、イリノテカン、イソトレチノイン、イキサベピロン、イキセンブラTM、キドロラーゼ、ラナコート（登録商標）、ラパチニブ、L-アスパラギナーゼ、LCR、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイケラン、ロイカインTM、リユープロリド、リユーロクリスチン、リウスタチンTM、リポソーマルAra-C、液体ブレド（登録商標）、ロムスチン、L-PAM、L-サルコリシン、リュプロン（登録商標）、リュプロンデポ（登録商標）、マツラン（登録商標）、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン（登録商標）、メドロール（登録商標）、メゲース（登録商標）、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メスネックスTM、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メチルプレドニゾロン、メチコルテン（登録商標）、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトキサントロン、M-プレドニゾール（登録商標）、MTC、MTX、ムスターゲン（登録商標）、ムスチン、ムタマイシン（登録商標）、ミレラン（登録商標）、ミロセルTM、ミロターグ（登録商標）、ナベルピン（登録商標）、ネララビン、ネオサール（登録商標）、ニューラスタTM、ニューメガ（登録商標）、ニューボゲン（登録商標）、ネキサバル（登録商標）、ニランドロン（登録商標）、ニルタミド、ニペント（登録商標）、

10

20

30

40

50

ナイトロジェンマスタード、ノバルデックス（登録商標）、ノバントロン（登録商標）、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オンコスパ（登録商標）、オンコピン（登録商標）、オンタック（登録商標）、オンキサルTM、オブレベルキン、オラブレッド（登録商標）、オラゾン（登録商標）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合型、パミドロネート、パニツムマブ、パンレチン（登録商標）、パラブラチン（登録商標）、ペディアブレド（登録商標）、PEGインターフェロン、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスティム、PEG-イントロンTM、PEG-レーアスパラギナーゼ、PEMETREXED、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、プラチノール（登録商標）、プラチノール-AQ（登録商標）、プレドニゾン、プレドニゾン、プレロン（登録商標）、プロカルバジン、PROCRIIT（登録商標）、プロロイキン（登録商標）、カルムスチンインプラントプリネトール（登録商標）を含むプロリフェプロスパン20、ラロキシフェン、レブリミド（登録商標）、リウマトレックス（登録商標）、リツキサン（登録商標）、リツキシマブ、ロフェロン-A（登録商標）（インターフェロンアルファ-2a）、リューベックス（登録商標）、ルビドマイシン塩酸塩、サンドスタチン（登録商標）、サンドスタチンLAR（登録商標）、サルグラモスチム、ソリューコルテフ（登録商標）、ソリューメドロール（登録商標）、ソラフェニブ、SPRYCELTM、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント（登録商標）、タモキシフェン、タルセバ（登録商標）、タルグレチン（登録商標）、タキソール（登録商標）、タキソテール（登録商標）、テモダール（登録商標）、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、タロミド（登録商標）、テラシス（登録商標）、チオグアニン、チオグアニンタブロイド（登録商標）、チオホスホアミド、チオプレックス（登録商標）、チオテパ、TICE（登録商標）、トポサル（登録商標）、トポテカン、トレミフェン、トリセル（登録商標）、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレアンダ（登録商標）、トレチノイン、トレキサールTM、トリセノックス（登録商標）、TSPA、TYKERB（登録商標）、VCR、ベクチビックスTM、ベルバン（登録商標）、ベルケード（登録商標）、ベペシド（登録商標）、ベサノイド（登録商標）、ピアデュルTM、ビダザ（登録商標）、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、ピンカサルPfs（登録商標）、ピンクリスチン、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、VLB、VM-26、ポリノスタット、VP-16、ブモン（登録商標）、キセロダ（登録商標）、ザノサル（登録商標）、ゼバリンTM、ジネカード（登録商標）、ゾラデックス（登録商標）、ゾレドロン酸、ゾリンザ、ゾメタ（登録商標）より選択されてもよい。

【0256】

いくつかの態様において、本発明による抗体／抗原結合断片は、ドキシソルビシン、エピルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、フルオロウラシル、シクロホスファミド、メトトレキセートおよびカペシタビンの1つまたはそれより多くと組み合わせて投与される。

【0257】

投薬レジメン

多数回の用量の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞を提供してもよい。用量の1つまたはそれより多くまたは各々には、別の療法剤の同時または連続投与が付随していてもよい。

【0258】

多数回用量は、あらかじめ決定した時間間隔によって分かれていてもよく、これは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、または31日、あるいは1、2、3、4、5または6カ月の1つであるように選択されてもよい。例えば、用量を、7、14、21または28日（プラスまたはマイナス3、2、または1日）ごとに1回投与してもよい。

【0259】

キット

10

20

30

40

50

本発明のいくつかの側面において、キットオブパーツが提供される。いくつかの態様において、キットは、あらかじめ決定した量の本明細書記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞を有する少なくとも1つの容器を有してもよい。キットは、医薬または薬学的組成物の形態で、抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞を提供してもよく、明記する疾患または状態を治療するため、患者に投与するための使用説明書とともに提供されてもよい。抗体、抗原結合断片またはポリペプチドは、腫瘍もしくは血液への注射または注入に適切であるように配合されうる。

【0260】

いくつかの態様において、キットはさらに、あらかじめ決定した量の別の療法剤（例えば化学療法剤または抗癌剤）を有する少なくとも1つの容器をさらに含んでもよい。こうした態様において、キットはまた、2つの医薬または薬学的組成物が特定の疾患または状態に対する組み合わせ治療を提供するように、これらを同時にまたは別個に投与可能であるように、第二の医薬または薬学的組成物も含んでもよい。また、治療剤または抗癌剤は、腫瘍もしくは血液への注射または注入に適切であるように配合されうる。

【0261】

被験体

本発明による抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、コンジュゲート、核酸、ベクター、CARまたは細胞で治療される被験体は、任意の動物またはヒトであってもよい。被験体は、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトである。被験体は、非ヒト哺乳動物であってもよいが、より好ましくはヒトである。被験体は、男性または女性であってもよい。被験体は患者であってもよい。被験体は、治療が必要な疾患または状態を有すると診断されていてもよいし、こうした疾患／状態を有すると疑われてもよい。

【0262】

配列同一性

パーセント（％）配列同一性は、配列を整列させて、必要に応じて、ギャップを導入して、最大配列同一性を達成した後に、所定の列挙される配列（配列番号によって言及される）中の残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義され、配列同一性の一部として、いかなる保存的置換も考慮しない。配列同一性は好ましくは、各々の配列の全長にわたって算出される。

【0263】

整列された配列が、種々の長さを有する場合、より短い比較配列の配列同一性が、より長い所定の配列の全長にわたって決定されてもよく、または比較配列が、所定の配列より長い場合、比較配列の配列同一性は、より短い所定の配列の全長にわたって決定されてもよい。

【0264】

パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のため、当業者に知られる多様な方法で、例えば、公的に入手可能なコンピュータソフトウェア、例えばClustalW 1.82.、ClustalO、T-coffeeまたはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアを用いて、整列を達成することができる。こうしたソフトウェアを用いる際、例えばギャップペナルティおよび伸長ペナルティに関して、好ましくはデフォルトパラメータを用いる。ClustalW 1.82のデフォルトパラメータは、Protein Gap Open Penalty = 10.0、Protein Gap Extension Penalty = 0.2、Protein matrix = Gonnet、Protein/DNA ENDGAP = -1、Protein/DNA GAPDIST = 4である。ClustalOのデフォルトパラメータは、Soding, J. (2005) 'Protein homology detection by HMM-HMM comparison'. Bioinformatics 21, 951-960に記載される。

【0265】

組換え産生

本発明による免疫原、抗体、断片、ポリペプチド、コンジュゲートおよびCARは、組換え発現によって産生されてもよい。例えば、その全体が本明細書に援用される、Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第4版), Cold Spring Harbor Press, 2012に示されているもの等の組換え産生に適した分子生物学技法が、当該技術分野に周知である。

【0266】

いくつかの態様において、本明細書記載の核酸は、例えば、他の核酸または天然存在生物学的材料から精製されるかまたは単離される。いくつかの態様において、核酸（単数または複数）は、DNAおよび／またはRNAを含むかまたはそれらからなる。

10

【0267】

発現は、ヌクレオチド配列からであってもよい。ヌクレオチド配列はベクター中に含有されてもよい。「ベクター」は、本明細書に用いる場合、細胞内に外来性遺伝物質をトランスファーするためのビヒクルとして用いられるオリゴヌクレオチド分子（DNAまたはRNA）である。ベクターは、細胞において、外来遺伝物質を発現させるための発現ベクターであってもよい。こうしたベクターには、発現されるべき配列をコードするヌクレオチド配列に機能可能であるように連結されたプロモーター配列が含まれてもよい。ベクターにはまた、終結コドンおよび発現エンハンサーも含まれてもよい。当該技術分野に知られる任意の適切なベクター、プロモーター、エンハンサーおよび終結コドンを用いて、本発明によるベクターからペプチドまたはポリペプチドを発現させてもよい。いくつかの態様において、ベクターは、プラスミド、MAC、ウイルス等であってもよい。いくつかの態様において、ベクターは、真核発現ベクター、例えば真核細胞におけるベクターからのタンパク質発現に必要な要素を含むベクターであってもよい。いくつかの態様において、ベクターは、例えばタンパク質発現を駆動するためのサイトメガロウイルス（CMV）またはSV40プロモーターを含む、哺乳動物発現ベクターであってもよい。

20

【0268】

「機能可能であるように連結される」という用語には、選択されたヌクレオチド配列および制御ヌクレオチド配列（例えばプロモーターおよび／またはエンハンサー）が、制御配列の影響または調節下で、ヌクレオチド配列の発現を達成するような方式で、共有連結される（それによって発現カセットを形成する）状況が含まれる。したがって、制御配列がヌクレオチド配列の転写を達成可能であるならば、制御配列は、選択されたヌクレオチド配列に、機能可能であるように連結されている。生じた転写物は、次いで、望ましいペプチドまたはポリペプチドに翻訳されてもよい。

30

【0269】

本発明による組換え産生のため、ポリペプチドの発現に適した任意の細胞を用いてもよい。細胞は、原核生物または真核生物であってもよい。いくつかの態様において、細胞は、原核細胞、例えば古細菌または細菌の細胞である。いくつかの態様において、細菌は、グラム陰性細菌、例えば腸内細菌科（Enterobacteriaceae）の細菌、例えば大腸菌（Escherichia coli）であってもよい。

40

【0270】

いくつかの態様において、細胞は、真核細胞、例えば酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞または哺乳動物細胞、例えばCHO、HEK、HeLaまたはCOS細胞である。いくつかの態様において、宿主細胞は、非ヒト細胞、例えば非ヒト哺乳動物細胞である。

【0271】

いくつかの場合、原核細胞には、真核細胞と同じフォールディングまたは翻訳後修飾を可能にしないものもあるため、細胞は、原核細胞ではない。さらに、真核生物では非常に高い発現レベルが可能であり、そして適切なタグを用いると、真核生物からタンパク質を精製することがより容易でありうる。培地へのタンパク質の分泌を増進させる特定のプラスミドもまた、利用可能でありうる。

50

【0272】

産生は、ペプチドまたはポリペプチドを発現するように修飾された真核細胞の培養または発酵を伴ってもよい。栄養素、空気／酸素および／または増殖因子の適切な供給を提供されたバイオリアクター中で、培養または発酵を実行してもよい。細胞から、培地／発酵ブロスを分配し、タンパク質内容物を抽出し、そして個々のタンパク質を分離して、分泌されたペプチドまたはポリペプチドを単離することによって、分泌されたタンパク質を収集することができる。培養、発酵および分離技法は、当業者に周知であり、そして例えば、GreenおよびSambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第4版; 本明細書上に援用される)に記載される。

【0273】

バイオリアクターには、その中で細胞を培養可能である1つまたはそれより多い容器が含まれる。バイオリアクター中の培養は、連続して生じてよく、リアクター内への反応物の連続流動、およびリアクターからの培養細胞の連続流動が伴う。あるいは、培養はバッチで生じてよい。バイオリアクターは、培養中の細胞のために最適な条件が提供されるように、pH、酸素、容器内へのおよび容器外への流速、ならびに容器内の攪拌などの環境条件をモニタリングし、そして調節する。

【0274】

免疫原、抗体、断片、ポリペプチド、コンジュゲートまたはCARを発現する細胞の培養後、好ましくは目的のペプチド／ポリペプチドを単離する。当該技術分野に知られる、細胞培養からタンパク質を分離するための任意の適切な方法を用いてもよい。培養からペプチド／ポリペプチドを単離するため、まず、目的のペプチド／ポリペプチドを含有する培地から、培養された細胞を分離する必要がある可能性もある。目的のペプチド／ポリペプチドが細胞から分泌される場合、分泌された目的のペプチド／ポリペプチドを含有する培地から、遠心分離によって細胞を分離してもよい。目的のペプチド／ポリペプチドが細胞内に集積する場合、遠心分離前に、例えば超音波、迅速凍結融解または浸透圧溶解を用いて、細胞を破壊する必要があるであろう。遠心分離は、培養細胞を含有するペレット、または培養細胞の細胞破片、ならびに培地および目的のペプチド／ポリペプチドを含有する上清を生じるであろう。

【0275】

次いで、他のタンパク質および非タンパク質構成要素も含有しうる上清または培地から、目的のペプチド／ポリペプチドを単離することが望ましい可能性もある。上清または培地からタンパク質構成要素を分離するための一般的なアプローチは、沈殿による。異なる溶解度のタンパク質は、硫酸アンモニウムなどの沈殿剤の異なる濃度で沈殿する。例えば、低濃度の沈殿剤では、水溶性タンパク質が抽出される。したがって、異なる、増加する濃度の沈殿剤を添加することによって、異なる溶解度のタンパク質が区別可能である。続いて、透析を用いて、分離されたタンパク質から硫酸アンモニウムを除去することも可能である。

【0276】

異なるタンパク質を区別するための他の方法、例えばイオン交換クロマトグラフィおよびサイズクロマトグラフィが当該技術分野に知られている。これらを沈殿の代替法として用いてもよいし、または沈殿に続いて行ってもよい。

【0277】

目的のペプチド／ポリペプチドが、ひとたび培養から単離されたら、ペプチドまたはポリペプチドを濃縮することが望ましいかまたはその必要がある可能性もある。例えば限外濾過または凍結乾燥等の、タンパク質を濃縮するためのいくつかの方法が当該技術分野に知られている。

【0278】

配列

【0279】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

配列番号	説明	配列
1	P1A3(ラムダ) (軽鎖VD) (図1A)	QAVVTQEP ~~SL~~ SVSPGGTVTL TCGLSSG ~~SVS~~ TGHYASWYQQ TPGQAPRTLF YNTNTRSS ~~GV~~ PDRFSGSIVG NKAALTITGA QADESDYYC <u>VLYVGDGIWV</u> FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTCCS
2	P1C5(ラムダ) (軽鎖VD) (図1B)	QTVVTQEP ~~SF~~ SVSPGGTVTL TCGLSSG ~~SVS~~ TGYYP ~~SWYQQ~~ TPGQAPRTLI YSTNSR ~~SSGV~~ PDRFSGSILG NKAALTITGA QADESDYYC <u>VLYMGSGISV</u> FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTCCS
3	P1E4(ラムダ) (軽鎖VD) (図1C)	QTVVTQEP ~~SF~~ SVSPGGTVTL TCGLSSG ~~SVS~~ TSYYP ~~SWYQQ~~ IPGQAPRTLI YTTNIR ~~SSGV~~ PDRFSGSILG NKAALTITGA QADESDYYC <u>MLYMGSGI~~WV~~</u> FGGGTKLTVL GQPKTAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APAECS
4	P1F1(ラムダ) (軽鎖VD) (図1D)	QTVVTQEP ~~SF~~ SVSPGGTVTL TCGLSSG ~~SVS~~ TSYYP ~~SWYQQ~~ TPGQAPRTLI YSTNTR ~~SSGV~~ PDRFSGSILG NKAALTITGA QADESDYYC <u>VLYMGSGI~~WV~~</u> FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTCCS
5	P1A3(重鎖VD) (図2A)	EVQLVQSGTE VKKPGASVRV SCKSSGYTFT <u>SY~~I~~HWVRQA</u> PGQGLEWMAI <u>INP</u> NGD ~~TNY~~ <u>AQR</u> FQGRVTM TRDTSTSTVY MELRLSRDD TAVYFCAREI <u>AS</u> YSGSYDY WCQCTLTVTS S
6	P1C5(重鎖VD) (図2B)	QVQLQESGPG LVKPS ~~ETLSL~~ TCTVSGSIS <u>SSSY</u> YWG ~~WIR~~ QPPKGLEWIG <u>GS</u> IYYSG ~~STY~~ <u>YNP</u> SLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARY <u>APD</u> SSGYLVA <u>FDI</u> WCQCTMV TVSS
7	P1E4(重鎖VD) (図2C)	QVQLQWAGG LLKPS ~~ETLSL~~ TCAVYGSFS <u>GY</u> WSWIRQP PGKGLEWICE <u>INH</u> SGST ~~NYN~~ <u>PSL</u> KSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVITADT AVYYCARMGI <u>NS</u> GGYLYGMD VWGQCTTVTV SS
8	P1F1(重鎖VD) (図2D)	QVQLVESGPG LVKPS ~~ETLSL~~ TCAVSGSIS <u>SSNW</u> SWVRQ PPGKLEWIG <u>EI</u> YHSGST ~~NYN~~ <u>NPS</u> LKSRVTI SVDTSKNQFS LKLSSVTAA TAVYYCARMG <u>ANS</u> GGYLYGM DVWCQCTTVT VSS
9	LC-CDR1 コンセンサス	GLSSGSVSTX ₁ X ₂ YX ₃ S
10	LC-CDR2 コンセンサス	X ₄ TNX ₅ RSS
11	LC-CDR3 コンセンサス	X ₆ LYX ₇ GX ₈ GIX ₉ V
12	HC-CDR1 コンセンサス	X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆
13	HC-CDR2 コンセンサス	X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ GX ₂₃ TX ₂₄ YX ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀
14	HC-CDR3 コンセンサス	X ₃₁ X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ SX ₃₆ X ₃₇ YX ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁ X ₄₂ X ₄₃
15	P1A3 LC-CDR1	GLSSGSVSTGHYAS
16	P1A3 LC-CDR2	NTNTRSS
17	P1A3 LC-CDR3	VLYVGDGIWV
18	P1A3 HC-CDR1	SY ~~I~~ HH
19	P1A3 HC-CDR2	IINPGNGD ~~TNY~~ AQRFQG
20	P1A3 HC-CDR3 PFG3 HC-CDR3	EIASYSGSYDY
21	P1C5 LC-CDR1	GLSSGSVSTGY ~~YPS~~
22	P1C5 LC-CDR2	STNSR ~~SS~~
23	P1C5 LC-CDR3 PFG3 LC-CDR3	VLYMGSGISV
24	P1C5 HC-CDR1 PFF5 HC-CDR1	SSSY ~~WC~~
25	P1C5 HC-CDR2 PFF5 HC-CDR2	SIIYSGST ~~Y~~ YNP ~~SLKS~~
26	P1C5 HC-CDR3 PFF5 HC-CDR3	YAFDSSGYLVAFOI
27	P1E4 LC-CDR1 P1F1 LC-CDR1	GLSSGSVSTSY ~~YPS~~
28	P1E4 LC-CDR2	TTNIR ~~SS~~
29	P1E4 LC-CDR3	MLYMCSCI ~~WV~~
30	P1E4 HC-CDR1 P1D2 HC-CDR1	GY ~~YWS~~

【 0 2 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

31	P1E4 HC-CDR2 P1D2 HC-CDR2	EINHSGSTNYNPSLKS
32	P1E4 HC-CDR3	MCINSGCYLYGMEV
33	P1F1 LC-CDR2 PFF5 LC-CDR2	STNTRSS
34	P1F1 LC-CDR3	VLYMGSGIWW
35	P1F1 HC-CDR1	SSNWS
36	P1F1 HC-CDR2	EIYHSGSTNYNPSLKS
37	P1F1 HC-CDR3	MGANSGCYLYGMEV
38	P1A3(ラムダ) LCヌクレオチド 配列	CAG GCT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTG TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT CAC TAC GCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC AGC CTC TTC TAC AAC ACA AAC ACT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC GTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAC TAT TAC TGT GTG CTG TAT GTG GGT GAT GGC ATT TGG GTT TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
39	P1C5(ラムダ) LCヌクレオチド 配列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC AGC CTC ATT TAC AGC ACA AAC AGT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAT TAT TAC TGT GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TCG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
40	P1E4(ラムダ) LCヌクレオチド 配列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACC GTC ACA CTC ACT TGT GGC CTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAA CAG ATT CCA GGC CAG GCT CCA CGC AGC CTC ATT TAC ACC ACA AAC ATT CGC TCT TCT CCG GTC CCT GAT CGC TTC GGT CGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAA GAT GAA TCT GAT TAT TAC TGT ATG CTC TAT ATG GGG AGT GGC ATT TGG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG ACT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
41	P1F1(ラムダ) LC VD ヌクレオチド 配列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC AGC CTC ATT TAC AGC ACA AAC ACT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAT TAT TAC TGT GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TGG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
42	P1A3 HC VD ヌクレオチド 配列	CAG GTC CAG CTC GTC CAG TCT CCG ACT GAG GTG AAG AAG CCT CGG GCC TCA GTG AGG GTT TCC TGC AAG TCA TCT GGA TAC ACC TTC ACC AGC TAC TAT ATA CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGA CTT GAG TGG ATG GCA ATA ATC AAC CCT GGT AAT GGT GAC ACA AAC TAC GCA CAG AGG TTC CAG GGC AGA GTC ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG CAG CTG AGG AGC CTG AGA TCT GAC GAC ACG GCC GTC TAT TTC TGT CCG AGA GAG ATT GCC TCC TAT AGT GGG AGC TAC TAC GAC TAC TGG GGC CAG GCA ACC CTG CTC ACC GTC TCA AGC
43	P1C5 HC VD ヌクレオチド 配列	CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GCC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGT AGT TAC TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG AGT ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCC GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT CCG AGA TAC GCG CCT GAT AGT AGT GGT TAC TTG GTG GCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC GTC TCA AGC
44	P1E4 HC VD ヌクレオチド 配列	CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GCC GCA GGA CTG TTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TAT GGT GGG TCC TTC AGT GGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG CAG TGG ATT GGG GAA ATC AAT CAT AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC ACT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGG ATG GGA ATA AAT AGT GGT GGT TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCA AGC

【 0 2 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

45	P1F1 HC VD ヌクレオチド 配列	CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GGG ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGT AAC TGG TGG AGT TGG GTC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC TAT CAT AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGG ATG GGA GCA AAT AGT GGT GGG TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCA AGC
46	P1A3(ラムダ) LC-CDR1 ヌクレオチド 配列	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT CAC TAC GCC AGC
47	P1A3(ラムダ) LC-CDR2 ヌクレオチド 配列	AAC ACA AAC ACT CGC TCT TCT
48	P1A3(ラムダ) LC-CDR3 ヌクレオチド 配列	GTG CTG TAT GTG GGT GAT GGC ATT TGG GTT
49	P1A3 HC-CDR1 ヌクレオチド 配列	AGC TAC TAT ATA CAC
50	P1A3 HC-CDR2 ヌクレオチド 配列	ATA ATC AAC CCT GGT AAT GGT CAC ACA AAC TAC CCA CAG AGG TTC CAG GGC
51	P1A3 HC-CDR3 ヌクレオチド 配列	GAG ATT GCC TCC TAT AGT GGG AGC TAC TAC CAC TAC
52	P1C5(ラムダ) LC-CDR1 ヌクレオチド 配列	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT TAC TAC CCC AGC
53	P1C5(ラムダ) LC-CDR2 ヌクレオチド 配列	AGC ACA AAC AGT CGC TCT TCT
54	P1C5(ラムダ) LC-CDR3 ヌクレオチド 配列	GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TCG GTG
55	P1C5 HC-CDR1 ヌクレオチド 配列	AGT AGT AGT TAC TAC TGG GGC
56	P1C5 HC-CDR2 ヌクレオチド 配列	AGT ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT
57	P1C5 HC-CDR3 ヌクレオチド 配列	TAC GCG CCT GAT AGT AGT GGT TAC TTG GTG GCT TTT GAT ATC
58	P1E4(ラムダ) LC-CDR1 ヌクレオチド 配列	GGC CTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC
59	P1E4(ラムダ) LC-CDR2 ヌクレオチド 配列	ACC ACA AAC ATT CGC TCT TCT
60	P1E4(ラムダ) LC-CDR3 ヌクレオチド 配列	ATG CTC TAT ATG GGG AGT GGC ATT TGG GTG
61	P1E4 HC-CDR1 ヌクレオチド 配列	GGT TAC TAC TGG AGC
62	P1E4 HC-CDR2 ヌクレオチド 配列	GAA ATC AAT CAT AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT
63	P1E4 HC-CDR3 ヌクレオチド 配列	ATG GGA ATA AAT AGT GGT GGT TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC
64	P1F1(ラムダ)	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC

【 0 2 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

	LC-CDR1 ヌクレオチド 配列	
65	P1F1(ラムダ) LC-CDR2 ヌクレオチド 配列	AGC ACA AAC ACT CGC TCT ICT
66	P1F1(ラムダ) LC-CDR3 ヌクレオチド 配列	GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TGG GTG
67	P1F1 HC-CDR1 ヌクレオチド 配列	AGT AGT AAC TGG TGG AGT
68	P1F1 HC-CDR2 ヌクレオチド 配列	GAA ATC TAT CAT AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT
69	P1F1 HC-CDR3 ヌクレオチド 配列	ATG GGA GCA AAT AGT GGT GGG TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC
70	PFA1 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCATTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTCC AGGCTAGTACAGAGCTCTCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTGGATTGGTACCTGCAGAACCCAGGG CAGTCTCCCAACTCCTCATCTATTGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TCCATGCCAGCTCTACACACTCCCTACACTTTTCCCCACGCCACCAACCTCCACATCAAAACCACTCTC GCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCACTTGAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG TCCCTCCTCAATAACTTCTATCCACAGACGCCAACTACACTGCAACCTGCATAACCCCTCCCAATCC GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCTCAGCAGCAGCCTG ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
71	PFA1 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGCTACAGTCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA CCCTCTCCATTCACTTCACTAGCTATGCCATGCCACTCCGTCGCCACGCTCCAGCCAAAGCCCTCGAC TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTCTTTCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACAGCGGT GTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCTTTGCCGTGGTAGGCTACTACTACTACGGTATGGACGCTCTGC GGCCAAAGGAGACCGCTCACCSTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCAGCC TCTCCAAAGAGCACTCTGGGGGACAGCGCCCTGGGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGGAACCG GTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGGCCCTGAGCAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCTCCAGCAGCGTAGTCAAGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGCAGCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
72	PFA1 軽鎖VD	EIVLTQSPFSLPVPGEPAISCRSSQSLHNSGNFYLDWYLKPKQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCMQGLQTPYTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFPYFPEAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHIQGLS SFVTKSFNRGEC
73	PFA1 重鎖VD	EVQLVQSGCCVVQPCRSRLRLSCAASCTFTSSYCMHWVRQAPCKCLEWVAVISYDGSNKYYADSVKRF ISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVVYCARDLFAVVGYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSPVPLAP SSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNIHKPSNTKVDKKVEPKSC
74	PFA1 LC-CDR1	RSSQSLHNSGNFYLD
75	PFA1 LC-CDR2 PFA2 LC-CDR2 PFA5 LC-CDR2 PFB3 LC- CDR2PFF3 LC- CDR2	LCSNRAS
76	PFA1 LC-CDR3	MQCLQTPYT
77	PFA1 HC-CDR1 PFB4 HC-CDR1 PFD1 HC-CDR1 PFG1 HC-CDR1	SYGMH
78	PFA1 HC-CDR2 PFA4 HC-CDR2 PFB4 HC-CDR2 PFC2 HC-CDR2 PFD1 HC-CDR2 PFE1 HC-CDR2 PFE5 HC-CDR2 PFG5 HC-CDR2	VISYDGSNKYYADSVKC
79	PFA1 HC-CDR3	DLFAVVGYYYYGMDV
80	PFA2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GAAATTGTGTTGACGCACTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTCC ACCTCTACTCACACTCTCTCCGCACTGATGCCAACAAATATTCCATTGCTACCTCCACAACCCAGCC CAGTCTCCAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCTAGGTACACACTGGCTCCGATGTACATTTTGGCCAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCT

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

		GTTGTGTGCTGCTCAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTCAGCAAGCAGACTACGACAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTACCCCATCAGGCG CTGAGCTCGCCCTCACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
81	PFA2 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTACAGTGCACGACTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCGCTCACCCTGTGCC ATCTCCGGGGAAAGCGTCTCTAGCGCCGCTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTCACTCGCTCCCAACCACATACTACACCTCCAACCTGCTATATCAATATCCAGTATCTCTCAAACT CGAATAACCATCAACGGAGACATCCCAAGAACAGGCTCTCCCTGCACCTGAACGCTGTGACTCCCGAG CACACCCCTATATATTACTCTCTAACCCGCACTATTTTGTATCTCTCCGCCAAGCCCAATCCTCACC GGTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGCTCTCCCGCTGGCACCCTCCTCCAGAGCAGCTCTGCG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA GCGCCCTCACCACCGCCCTCCACACCTTCCCGCTCTCTTACACTCCTCACCCTCTACTCCCTCACC AGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGGCC AGCAACACCAAGCTGGACAAGAAAGTTGACCCCAATCTTGT
82	PFA2 軽鎖VD	EIVLTQSPLSLPVTGPSPASISCRSSQSLIISDGNKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRNRSVPERFSG SSGSTDFTLKISRVEAEDVGVYVYCMGTHWPFMYIFGQCTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSCNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQCL LSSPVTKSFNRGEC
83	PFA2 重鎖VD	QVQLQQSGPGLVKPQSTLSLTCAISGESVSSAAANWIRQSPFSGLEWLGRTYYRSKWYSEYAVSVKS RITINGDTSKNQVSLHLNAVTPEDTAIYYCVRGSIQFVWGQCTMTVSSASTKCPVFFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSCVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLCTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC
84	PFA2 LC-CDR1	RSSQSLIISDGNKYLD
85	PFA2 LC-CDR3	MLCTHWPFMYI
86	PFA2 HC-CDR1	AAAAAN
87	PFA2 HC-CDR2	RTYYRSKWYSEYAVSVKS
88	PFA2 HC-CDR3	GSIFDV
89	PFA4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCTTGGACAGCGCGCTCCATCTCCTGCG AGGTCTAGTCAAGCCCTCGTATACAGTATGGAACACCTACTTCAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGCGC CAATCTCCAACCCCTTAATTATAAGCTTTCTAACCCGCACTCTCCCTCCAGACACATTACCGCC ACTGGCTCAGGCACTGATTTCACTGAAATCAGCAGGCTCGAGCGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCTCTCCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAACGAACTGTG GCTGCACCATCTGCTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCACTGCAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGCAGCAGCAAGGACAGCACCCTACAGCTCAGCAGCAGCCCT ACCCTCAGCAACAGACTACGACAAACAACTCTACCCCTCCCAACTACCCATCAGCCCTCACC TCGCCCGTCACAAACAGCTTCAACAGGGCAGAGTGT
90	PFA4 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGCTCAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCACTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGCACTAATAATACTACGAGACTCCGTGAAGCGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATCCAAGAACAGCTCTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTCCAGGAGTCGAGGCTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAGGGACACAGGCTCACC GTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCTCCCTCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA GCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGCTGTCTTACACTCCTCAGCACTCTACTCCCTCACC ACCCTACTCACCCTCCCTCCAGCACCTTCCCGCACCACTTACATCTGCAACGTCAATCACAACCC AGCAACACCAAGCTGGACAAGAAAGTTGACCCCAATCTTGT
91	PFA4 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLPVTLCQPASISCRSSQSLVSDCNTYLNWFQRPQSPRRLIYKVSNRDSCVPDRFSC SCSTDFTLKISRVEAEDVGVYVYCMQCTHWLTFGQCTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
92	PFA4 重鎖VD	EVQLVQSGGQVGPGRSLRLSCAASEFTFSSYAMHWVRQAPKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYGYMDVWGQCTTVTVSSASTKCPVFFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSCVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLCTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC
93	PFA4 LC-CDR1 PFD1 LC-CDR1 PFD4 LC-CDR1	RSSQSLVYSDCNTYLN
94	PFA4 LC-CDR2 PFD1 LC-CDR2	KVSNRDS
95	PFA4 LC-CDR3 PFC2 LC-CDR3 PFE1 LC-CDR3 PFG5 LC-CDR3	MQGTHWPLT
96	PFA4 HC-CDR1 PFA5 HC- CDR1PFC2 HC- CDR1 PFD4 HC-CDR1 PFE1 HC-CDR1 PFE2 HC-CDR1 PFE5 HC-CDR1 PFG5 HC-CDR1	SYAMH
97	PFA4 HC-CDR3 PFD4 HC-CDR3	SRCYVCMGV

【 0 2 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

	PFE1 HC-CDR3 PFE5 HC-CDR3	
98	PFA5 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGSCCTCCATCTCCTGC AGGICTAGTCAGAGCCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGATGCAAGCTCTACAACTCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAACGAAGCTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCACTTCAAACTGCAACTGCCTCTGTTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGCAGCTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCCCTC ACGCTCACCACAAACAGACTACCAACAAACAACTCTACGCCCTCCCAACTCACCCATCAGCCCTCAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACACGGGAGAGTGT
99	PFA5 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGGTCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTTCAAG CCTTCTGGATACACCTTCACTAGCTATGCTATGCATTGGGTCCGCCAGGCCCGGACAAAGGCTTGAC TGGATGGGATGATCAACGCTGGCAATGCTAACACAAATATTACACAAAGTTCACGGCAGAGTCAACC ATTACAGGGACACATCCCGAGCAGCCTTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAAGACAGGGCT CTGTATTACTGTCCAGAGGAGGATACCTCGTAGGCTACTCGGCCAGGGCACCTCTGTCACCTCTCA AGGCCCTCCACCAAGGGCCATCGGCTCTCCCGCTGGCACCTCTCCCAAGAGCAGCTCTGGGGCCACA GGGCCCTGGGCTGGCTGCAAGGACTACTTCCCGAAGCCGTTGACGTTGCTGTGGAACTCAGGAGCC CTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTA GTACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGGCCAGCAAC ACCAAGTGGACAAAGATTGAGCCCAAACTCTGT
100	PFA5 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLVPTEPASPISCRSSQSLLSNGNYLDWYLKPKQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSG SGSCTDTLTKISRVEAEDVGVYVCMQALQTPWTFQGTKEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
101	PFA5 重鎖VD	QVQLVQSGAEVKKPKASVKVSKASGYTFISYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFGQRT ITRDTASTAYMELSSLRSEDTAVVYCARCCYLVCYWCQQLTVTVSSASTKCPVFFPLAPSSKSTSCCT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNKHPSN TKVDKKVEPKSC
102	PFA5 LC-CDR1 PFB3 LC-CDR1 PFB5 LC-CDR1 PFC2 LC-CDR1 PFF3 LC-CDR1 PFG5 LC-CDR1	RSSQSLLSNGNYLD
103	PFA5 LC-CDR3	MQALQTPWT
104	PFA5 HC-CDR2	WINAGNGNTKYSQKFG
105	PFA5 HC-CDR3	GGYLVGY
106	PFB1 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CATCTTCTCATCACTCACTCTCCACTCTCCCTCCCGCTCACTCTCGCACAGCCCGCCTCCATCTCCTCT AGGTCTAGTCAGAGCCCTCCTGCATAGTAATGGGAACACCTATTTCGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGC CAGTCTCCACAGGCTCCTGATCTATTGGGTTCTAATCGGGCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAAGCGGC ACTCGCTCAGCCACTGATTTCACACTCAAAATCACCAGCGTCCAGCCTCAGCATCTTCCGCTTTATTAC TGATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAACGAAGTGTG GCTGACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCACAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGCAGCTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTC ACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTTGCAGAGTCAACCATCAGGGGCTGAGC TCGCCCTGCACAAAGAGCTTCAACACGGGAGAGTGT
107	PFB1 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGCAGGACTCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA CCCTCTCCATTCACTTTACACGCTTTGCCATCAACTCCGCTCCGCCAGCCTCCAGCCCAACGCCCTCGAC TCCCTCTCAACTATTCTCTACTCTGATACACATTCTACGCACACCCCTCAACGCCCGCTTCACCC GTCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAGTTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCAGGAGACAGGCC GTATATTACTGTGCCAAGCCTATGCTTCGGGGGTCAATTATTTCTTTGCTACTTGGGCCAGGGAACC CTGCTCAGCGTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGCTTCCCGCTGGCACCTCTCTCAAGAGC ACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTCCCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAAGCCGTTGAGGCTGTCC TGGAACTCAGGGGCCCTGACCAGCGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGATTGAGCCCAAACTCTGT
108	PFB1 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLVPTEPASPISCRSSQSLLSNGNTYLDWYLKPKQSPQVLIYSGSNRASGVPDRFSC SGSCTDTLTKISRVEAEDVGVYVCMQCTHWPFTEQGTKEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
109	PFB1 重鎖VD	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASCTFSSFAMNWVRQAPGKLEWVSTIGESGDSSTFYADPVKGRFT VSRDNSKNTLYLQMNSLRSEDVAVVYCAQYSGGHYFFAYWGQQLTVTVSSASTKCPVFFPLAPSSKS TSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKVEPKSC
110	PFB1 LC-CDR1	RSSQSLLSNGNTYLD
111	PFB1 LC-CDR2	SGSNRAS
112	PFB1 LC-CDR3	MQGTHWFFT
113	PFB1 HC-CDR1	SFAMN
114	PFB1 HC-CDR2	TIGSGSDSTFYADPVKG
115	PFB1 HC-CDR3	AYSGSGHYFFAY
116	PFB2	GAAACGACACTCACCACTCTCCAGCCACCTGTCTCTGTCTCCGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTTC AGGCCAGTCACAGTGTAGGAACAACITAGCCTGGTACCAGCATAAACCTGGCCAGCTCCAGGCTC

【 0 2 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

	軽鎖 ヌクレオチド 配列	CTCATCTATTATCCATCCACCAGCCCACTGGCATCCAGACAGCTTCACTCCCACTGGCTCTCGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACIGTCAGCACTATGGT AGCTCCCGCACTTCGGCCAAGCCACCAACCTCGAAATCAACCAACTCTGGCTGCACCATCTCTCTTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCCTCTGTTGTGTGCTCTGTAATAACTTC TATCCAGAGACGCCAAGTACAGTGAAGCTGGATAACGCCCTCCAATCAGGTAATCCCGAGAGAGT GTACAGAGCAGGACAGCAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTCAGCAAGAGCAGC TACGAGAAACACAAAGTCTAGCGCTCGGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAACAAAGAC TTCAACAGGGGAGACTGT
117	PFB2 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGCTCCAGCTCTCCACTCTCCACCTGACCTCAACAACCTGCCCGCTCACTCAACCTCTCCTGCAAC CCTTCTCCTTACACCTTTACCACCTATGCTATCAGCTCGCTCCACACAGCCCTGCGAAGCCCTTGAC TGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAAC ATGACCACACACATCCACGACACAGCCTACATCGACCTCACCACCTGCATCTGCACCAACCGCC GTGTATTACTGTGCCAGAGATTGGGGCAGCAGCTGGTCCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTCAAC MTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGCTCTTCCCGCTGCGACCCCTCCTCCAAAGCAGCCTCTGCG GGCAGAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGGTCTCGTGGAGCTCA GGCGCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTCACCTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCTGAATACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACAAGAAAGTTGACCCCAATCTGT
118	PFB2 軽鎖VD	ETTLTQSPATLSLSPCERATLSRASQSVRNRLAWYQHKPCQAPRLLIYYASTRATCIPDRFSCSCST DFTLTISRLEPEDFALYYCQHYGSSRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNE YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQCLSSPVTKS FNRCEC
119	PFB2 重鎖VD	EVQLVQSGAEVKKPKASVKVSKASCYFTSYGISWVRQAPCEGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTDSTSTAYMELRSLRSDITAVYYCARDWGSSWSWDYWGQETLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG CTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKKVEPKSC
120	PFB2 LC-CDR1	RASQSVRNRLA
121	PFB2 LC-CDR2	YASTRAT
122	PFB2 LC-CDR3	QHYGSSRT
123	PFB2 HC-CDR1	SYGIS
124	PFB2 HC-CDR2	WISAYNGNTNYAQKLQG
125	PFB2 HC-CDR3	DWGSSWSDY
126	PFB3 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CATCTTCTCATCACTCACTCTCCACTCTCCCTCCCGCTCACCCCTGCAGAGCCCGCTCCATCTCCTCC AGGCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTGGATTGGTACCTGCAGAAAGCCAGGG CAGTCTCCACACCTCCTCATCTATTGGGCTCTAATCGGGCTCCCGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGT AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAACACAGAGTGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTTAC TGATGCGCAGGTTCTACAACTCCTCGGCTCACCTTCGGCCTGGCACCAAGTGGATATCAGACGAAC GTGGCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCCTCTGTT GTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAA TCCGGTAACCTCCACAGCAGTGTACACAGACAGGACAGCAAGCAGACACCTACAGCTCAGCAGCAGC CTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTG AGCTCCCGCTCACAAACAGCTTCAACACCCGACAGCTCT
127	PFB3 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTCAGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA CCCTCTCGCATTCACCTTTACACCTATGCCATCAGCTCGCTCCCGCAGCCTCCAGCCAAAGCCCTCGAC TGGGCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAAC ATCTCCAGAGCAATTCACAGAACACAGTATATCTGCAAAATCAACAGCCTGACAGCTGAGGACAGGCT GTTTATTACTGTGCGAGGAGCTATTACGATTTTGGACTGCCAGGGTTGGGGCTTTTGATATCTGGGGC CAAGGGACCAAGCTCAGCTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGCGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCC TCCAAGACACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGCTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTC ACGGGTGCTGTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCA CGACTCTACTCCTCAGCAGCCTACTCACCTCCCGCTCCACACCTTCCCGCACCACACCTACATCTCC ACAGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTG
128	PFB3 軽鎖VD	DVMTQSPFLSLFVTPCEPASISCRSSQLLHSNCRYLDWYLQKPCQSPQLLIYLCNRRASCVPDRFSC SGSGTDFTLKITRVAEDFVGYVYCMAGLQTPRLTFGPGRVDIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNEYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQCL SSPVTKSFNRGEC
129	PFB3 重鎖VD	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPCKGLEWVSAISCSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTVYLGMSLRAEDTAVYYCARTYDFWSGRVGAFDIWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSS SKSTSCCTAALCCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSCVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNIKPSNTKVDKKVEPKSC
130	PFB3 LC-CDR3	MAGLQTPRLT
131	PFB3 HC-CDR1 PFC3 HC-CDR1 PFG2 HC-CDR1	SYAMS
132	PFB3 HC-CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
133	PFB3 HC-CDR3	TYYDFWSGRVGAFDI
134	PFB4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGCTGTGGTGATCCAGGAGCCCTCACTCACTGTGTCTCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGC TCCACCACTGGAGCTGTCAACGATGGCCATTATCCCTCTCTGTTCCAGCAGAAGCTGGCCAAAGCACCC AGGGCACTGATTATAGTACAAGCAACAACACTCCTGGACCCCTGCCCGTTCTCAGGCTCCCTCCTT GCCGCCAAACCTCCCTCACACTCTCAGCTGTCCAGCTCAGCAGCCTGACGACCCCTCACTATTACTCCCTGCTC TACTATGGTGGTGTCTGAGTGTTCGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCTTAGETCAGCCCAAGGCTGCC CCCTCGCTCACTCTTCCACCTCCTCTGACGACCTTCAAGCCAAACAGCCACACTCCTCTCTCTC ATAACTCACTTCTACCCCGACCCCTCAGCTGCCCTCCAAAGCAGATACACCCCGCTCAAGCCCGCA GTGGAGACCACCACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAGTACGCGGCGAGCAGCTACCTGAGCCTGAGC CCTGAGCAGTGAACCTCCACACAGAACTACAGCTGCCAGGTACCCATGAAGGAGCAGCCTGGAGAAC ACAGTGGCCCTGCAGAATGCTCT

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

【表 2 - 8】

135	PFB4 重鎖 ヌクレオチド 配列	CACGCTCCAGCTCCTACACTCTCGCCGACCGCTGCTCCAGCCTGCCAGCTCCTCAGACTCTCCTCTGCA GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGGCTGGAG TCGCTCCCACTTATATCATATCATCACTAATAAATACTATCCACACTCCTCAACGCCGCTTACACC ATCTCCAGAGACGATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCCAAGATCGCGGTACTACGGTATGACGCTCTGGGGCAAGGCACCGGTCACC CTCTCAACCCCTCCACCAAGCCCAATCCGCTCTCCCTCCGACCCCTCCTCCAAACGACCTCTGCC GGCACAGCGGCCCTGGCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTCTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAACGCCGCTCCACACTTCCCGGCTGTCTACACTCCTCAGGACTCTACTCCCTCACC AGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTCAATCACAAGCCC AGCAACCAAGGTGACCAAGAAAGTTGACCCCAATCTTGT
136	PFB4 軽鎖VD	QAVVIOEPSTVSPGCTVTLTCCSTTCAVTSCHYPSWFQCKPQAPRALIYSTSNKHSWTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCLLYCGARVFGGKTCLTVLQPKAAPSVTLFPPSSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVANKADSPVKAGVETTFPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSRSYSQCVTHEGSTVEK TVAPAECS
137	PFB4 重鎖VD	EVQLVQSGGGVQPCRSRLSCLASCTFTSSYGMHVRQAPCKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDDSKNTLYLQMNSLRSEDITAVYYCAKDRGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFFLPAPSSKSTSC GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSCVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLCTQTYICNVNHKPS SNTKVKDKVEPKSC
138	PFB4 LC-CDR1	GSTTCAVTSCHYPS
139	PFB4 LC-CDR2	STSNKHS
140	PFB4 LC-CDR3	LLYYCGARV
141	PFB4 HC-CDR3	DRGYGMDV
142	PFB5 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GAAATGTGCTCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCGGCCCTCCATCTCCTCC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTGGACTGGTACTCAGAGAGCCAGGC CAGTCTCCACAGCTCCTCATCTATTGGCTTCTCATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGCTC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAACTCAGCAGAGTGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTATTAAC TGATGCAAGCTCTACAACTCCTCTCACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACGAACTGTG GCTGCACCATCTGCTTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACIGGCTCTGTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAACTCG GCTAACTCCACAGCAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCAGCCCTC ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCTCACAAGAGCTTCAACAGGGCAGAGTCT
143	PFB5 重鎖 ヌクレオチド 配列	CACGCTCCAGCTCCTCACTCTCGCCCTGACCTCAACAAACCTGCTCCTCGCTCAACCTCCTCCTCAAC GCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAG TCATGCCAGCCATCATCCTATCTTTGCTACACCAAACTACGACACAACTTCCACGCCACACTCAAC ATTACCCCGCAGCAATCCACGACACAGCCTACATCGACCTACAGCCTCAGATCTGACGACAGCCCTC GTGTATTACTGTGCGAGAGGCCGAGGAGCGGCTATCCCGATACGTGCTTCTGGTTCGACCCCTGGGCG CAGCCCAACCTCCTCAGCCTCTCAACCGCCTCCACCAACGCCCATCCGCTCTTCCCGCTCCACCCCTCC TCCAAGAGCAGCTCTGGGGCAGCAGCGCCCTGGGCTGCTGTGTCAGGACTACTTCCCGCAGCCGCTG ACGCTGTGCTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGCGGCTCCACACTTCCCGGCTGTCTACGATCTCA CCACTCTACTCCTCTCAGCAGCTTCTACCGCTCCCGCTCCACAGCTTCCCGCAGCCACCTACATCTCC AACGTGAATCACAACCCAGCAACACCAAGGTGGACAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
144	PFB5 軽鎖VD	EIVLTQSPFLSLPTPGEPAISICRSSTQLLHISNGYNYLDWYLYKPKQSPQLLIYLGSHRASGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSLTLSKADYVKHKHVAECVTHQGLS SPVTKSFENRGEK
145	PFB5 重鎖VD	EVQLVQSGAEVKKPCSSSVKSKASCGTFSSYASISWVRQAPCGGLEWMMGGIIPFGTANYAQKFGQVRV ITADESTSTAYMELSSLRSEDITAVYYCARCRGSGYPTDFWFDGQGTITVTVSSASTKGPSVFFLPAP SKSTSGGTAAALCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLCTQTYIC NVNHKPSNTKVKDKVEPKSC
146	PFB5 LC-CDR2	LGSHRAS
147	PFB5 LC-CDR3	MQALQTLPT
148	PFB5 HC-CDR1 PFB4 HC-CDR1 PFB4 HC-CDR1	SYAIS
149	PFB5 HC-CDR2 PFB4 HC-CDR2 PFB4 HC-CDR2	GIIPFGTANYAQKFGG
150	PFB5 HC-CDR3	GRGSGYPTDFWFDG
151	PFB2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CATCTTCTCATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTCGACAGCCGCTCCATCTCCTCC AGCTCTACTCACACCCCTCCTCCATATAATGCATACAACTATTCCGATTGCTACCTCCACAAGCCAGCC CAGCTCTCCACACTCCTCATCTACTTGGCTTCTAATCCGCCGCCCGGCTCCCTGACAGCTTCACTGCC ACTGCATCAGCCACAGATTTTACACTCAAAATCACCACAGCTCAGCCCTCAGCATGTTGGCCTTTATTAC TGCAATGCAAGGTACACTGGCTCTCACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACGAACTGTG GCTGCACCATTTGCTTCTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACIGGCTCTGTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAACTCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCCCTG ACGCTCAGCAAAACAGACTACGACAGCAACAACTCTACGCTTCCCACTCACCCTACCGCCCTCAGC TCGCCCTCACAAGAGCTTCAACAGGGCAGAGTGT
152	PFB2 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAAGTGCAGCTGCTCACTCTGGGGCAGCGGTGGTCCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAACAAATAAATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCGGATTACAC ATCTCCAGAGCAATTCAGAACACCGCTGTATCTGCAAAATCAACAGCCTGACAGCTGAGGACACGSGCT GTGTATTACTGTGCGAGATCGTATGCTTCCGGGAGTTATAGTCCCATGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACAAATGGTCAACGCTTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCCGCTCTCCCTCTGCAACCTCCTCC AAGAGCAGCTCTCGGGCAGCAGCGGCCCTGGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGGACCGGTGACG

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

		CTCTCTCTCAACTCAGCGCCCTCACCACCGCCCTCCACACCTTCCCGCTCTCTTACACTCTCTCAGCA CTCTACTCTCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAAC CTCAATCACAACCCCAACACCAACCTCCGACAACAAGTTGACCCCAATCTTCT
153	PFC2 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYLKPGQSPQLLIYLGSNRAPGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGTWPLTFGGGTKEIKRTVAAPFVFIFFPDEQLKSGTASV CLLNNFYFPREKVVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
154	PFC2 重鎖VD	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASCTFSSYAMHWVRQAPCKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSYGSGSYRSHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVEPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSCALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQYIYN VNHKPSNTKVDKKVEPKSC
155	PFC2 LC-CDR2 PFG5 LC-CDR2	LGSNRAP
156	PFC2 HC-CDR3 PFG5 HC-CDR3	SYGSGSYRSHAFDI
157	PFC3 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAACACCACTCACCCTCTCCACCCACCTCTCTTTCTCTCCACCGCAACACCCCTCTCTCTCC ACGCCCACTCACACTCTTACCAACCACTTACCTAGCCTCTTACCACCAAAACCTGGCCAGCGCTCCACCC CTCTCTCATCTATGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACACACTTCACTCTCACCATCAGCACACTCCAGCCTCAAGATTTTCCACTCTATTACTCTCACCAGTAT GTAGCTCACCCTCGGACGTTCCGCCAAGGACCAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCTATCTTCCCCCATCTGATGAGCACTTGAATCTTGAAGTGCCTCTGTGTGTCTGCTGCTGAAT AAGTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCAG CAGAGTGTACAGACAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTCAGCTGAGCAAA CCACACTACCAACAACAACCTTACGCCCTCCCAACTCACCCTCAGCCCTCAGCTCCCGCCCTCACA AAGAGCTTCAACACGGGAGAGTGT
158	PFC3 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGGTCACTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCCTCTGGATTCACTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTCTCTGGTATTATTTGAATGCTGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAACGGCCGATTCAAC ATCTCCAGAGCAATTTCAAGAACACCGCTGTATCTGCAAAATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCCAAGGGCTAGTACCCGCTGCGAGTATGACGCTCTGGGCCAAGGACACCGGTC ACCGTCTCAAGGCGCTCCCAAGAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCCAGAGCAACCTCT GGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCGGTGACGGTGTCTGTGAAC TCAGGCCCTCTACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACACTCTCTCAGCACTCTACTCCCTC AGCAGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGAATACAAAC CCAGCAACACCAAGCTGCACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
159	PFC3 軽鎖VD	ETTLTQSPCTLSPCEERATLSRASQSVSSSYLAWYQQKPCAPRLLIYCASSRATCIPDRFSGSGSC TDFTLTISRLEPEDFVAYYCCQYQSSPRTTGGCTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLIN NFYFPREKVVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
160	PFC3 重鎖VD	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASCTFSSYAMSWVRQAPCKGLEWVSGINWNGSTGYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKCLVPAASMDVWCQGTITVTVSSASTKCPSVFPLAPSSKST GSTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQYICNVNIH PSNTKVDKKVEPKSC
161	PFC3 LC-CDR1 PFF2 LC-CDR1	RAQQSVSSSYLA
162	PFC3 LC-CDR2 PFF2 LC-CDR2	CASSRAT
163	PFC3 LC-CDR3	QQYQSSPRT
164	PFC3 HC-CDR2	CINWNGCSTCYADSVKG
165	PFC3 HC-CDR3	CLVPAASMDV
166	PFC4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCGCCGTACCCCTGGACAGCGGCCCTCCATCTCTTC AGGTCTAGTACAGCCTCCCAACATAGCAACGGATACAGTACTTGGACTGGTACGTGCAAGCCAGGG CAGTCTCCCAACTCTCATCTATTTGGGTTCTTTTCGGGCCCTCCGGGTCCCGGCCAGGTTCACTGGC AGCGGATCAGGCACAGATTTTACACTGACAACTAACAAGTGAGCCTGAGGACGTTGGGGTTTACTAC TGCAATGACCGCTCAAGTACTCTCCGTGCGAGCTTCCGCCAGGGACACAGGTTGGAATCAAAAGCACT GTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGACCACTTGAATCTGGAACTGGCTCTGTT GTGTGCTGTGTAATACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAAGCGCCCTCCAA TCGGGTAAGTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTG AGCTCGCCGCTCACAACAGCTTCAACACGGGAGAGTGT
167	PFC4 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGGTCACTCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGCTCTCTGCAAG CCTTCTCCATACACTTCACTACCTATACATTCCTGCTCCCGCACCCCGCCCAACAGCTCTTTCAG TGGATGGCATGCATCACCCTGGCAATGTAATACACATTATTACAGAACTTCCAGGGCAGAGTACAC ATTACCAGGGACACATCCAGGACACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTATTACTGTCCAGCTCTAGGGTGGGAGCCCTGACTACTGGGGCCAGGCAACCTGGTCAACGCTC TCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTTGGGGGC ACACCGCCCTCTCCCTGCTCTCAAGCACTACTTCCCGCAACCCCTCAGCCTCTCTGCAACTCAGCC GCCTGACAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCTCTCAGCAGC GTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCACG AACACCAAGCTCCACAACAAGCTTACCCCAATCTTCT
168	PFC4 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSRFASGVPARFSG SCSCTDFTLRINKVEPEDVGYYCMHALSTPEWTFQCQTRVELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYFPREKVVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
169	PFC4 重鎖VD	EVQLVQSGAEVRKPCASVKVSKASCYFTTYYTMHWVRQAPCQSLLEWMAWITPENGNTHTSYNQFQGRVT ITRDTSTSTAYMELRSLRSDTAVYYCARSRVGLDYWGQGTILTVSSASTKCPSPVPLAPSSKSTSGC

【 0 2 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

		TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
170	PFC4 LC-CDR1	RSSQSLQIISNGYQYLD
171	PFC4 LC-CDR2	LGSFRAS
172	PFC4 LC-CDR3	MHALSTFPWT
173	PFC4 HC-CDR1	TYTMH
174	PFC4 HC-CDR2	WITPGNGNTHYSQNFQG
175	PFC4 HC-CDR3	SRVGCALDY
176	PFD1 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTATGAGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAGCGCCTCTTTTATAAGGTTTCTAAACGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGGC AGTGGGTCAAGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGCTGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTATTAC TGATGCAAGGTACACACTGGCGGGCCTTTGGCCAGGCGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTG GCTGCACCACTCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCTCTGTGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAAGAGCGCAAGTACACTGCAAGGTGGATAACGCCCTTCAATCC GGTAACCTCCAGCAGACTGTACAGAGCAGGCGGCAAGGACAGCAGCTACAGCTTACAGCAGCAGCCTG ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGCGCTGAGC TCCCGCTCACAACACCTTCAACACCGCAGACTCT
177	PFD1 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGCTGCAGCTCTCCACTCTCCCGCAGCCGTGCTCCAGCCTGCCAGCTCCCTCAGACTCTCCTCTGCA AGCTCTGATTACCTTCACTAGCTATGCCATCCACTCGCTCCCGCAGCCTCCAGCAGCCGCTGAGC TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAACTATGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCAGAGCAATGCCAAGAACTCACTCTATCTGCAAACTCAACAGCCTGACAGCCGAGGACAGCTG GTATATTACTGTGCCAGATCAGCTGGATATAGTGGCTACGACAACCTGGGGCCAGGGCAGCCTGTGTCACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCCGCTCTCCCGCTGGCAGCCTCTCTCAAGAGCAGCCTCTGG GGCAGAGCGCCCTCGGCTGCTGTGTCAGGACTACTTCCCGAACCCTGTGACGCTGTCTGTGGAACCTCA GGCGCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGACTCTTACTCTCTCAGC AGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTCAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
178	PFD1 軽鎖VD	DVVMTQSPSLPVTLGQPASTSCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQRPQSPRRLFYKVSNRDSCVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYVCMQGTHWPGTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPFSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSCNSQESVTEQDCKDSTYLSLSTLTKADYEKKHVKYACEVTHQCLS SPVTKSFNRGEC
179	PFD1 重鎖VD	EVQLVQSGGGEVVPGRSLRLSCAASEFTFSSYGMHWVRQAPCKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSGYDNWGQETLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG CTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSC
180	PFD1 LC-CDR3 PFF3 LC-CDR3	MQGTHWPGT
181	PFD1 HC-CDR3	SRGYSGYDN
182	PFD2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGTCTGCTGTCACCGAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCGGGCGAGAGGGTCACCATCTCCTGCAC GGGAGAAAGCCCAATATCGGGGGTTTGTAGTACAGTGGTACCGACAACCTCCAGGAACAGCGCCCAAA CTCCTCATATATGACAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAGTCTGGC ACCTCAGCCACCTCGGCATCAGCGGACTTCAGACTGGCGACGAGCGCGATTATTTACTGGGGAACATGG GATTCTCAGCTCAATATTTGGGTGTTGGCGGGAGGACCAACCTCAGCGTCTTACTGAGCCCAAGGCT GCCCGCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAACTCACTTCTACCCCGCACCTCAGACTCCCTTCAACCCAGATACACCGCCCTCAACCGCC GGAGTGGAGACCACACACCTTCAAAACAAAGCAACAAGTACGCGGCGCAGCTACCTGAGCCTG ACCGCTCAGCACTTCAACTCCCAAAACCTACAGCTCCCACTCAGCCATCAAGCCAGCAGCCTCCAC AAGCACTCCCGCTACACAATCTTCA
183	PFD2 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTACACCACTGGGGCGCAGCACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCTCCTCAGCTGCGCT GCTATAGTGGGTCTTCACTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCGAGCCCGAGGGAAGGGCTGGAG TGGATTGGGGAATCAATCATAGTGAAGCAGCACTACAAACCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATA TCAGTAGACACCTCCAAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGAGGCTTCCGTATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGCAACCTTGTACCCGTC TCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGCTTCCCGCTGGCAGCCTCTCTCAAGAGCAGCTCTGGGGGC ACAGCGGCTTGGCTGCTGTTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGC CCCTCAGCAGCCCTCCACACCTTCCCGCTCTCTTACTCTCTCAGCTCTACTCTCTCAGCAGCCTC GTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
184	PFD2 軽鎖VD	QSVVTQPPSVSGAPGRVTISCTGRSANIGGFDVQWYRQLPQTAPQLLIYDNSNRPFGVDPDRFSGSKSG TSATLAISGLQTGEADYYCGTWDSYLNIVWFGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVG LISDFYFGAVTVAMKADSSPVKAGVETITPSKQSNKYYASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
185	PFD2 重鎖VD	QVQLQQWGAAGLLKPSSETLSLTCAVYCGSFSGYYWVSWIRQPPCKGLEWIGIEINHSSTNYPNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGLPYYFYFDYWCQETLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGC TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
186	PFD2 LC-CDR1	TCRSANICGFDVQ
187	PFD2 LC-CDR2	DNSNRPS
188	PFD2 LC-CDR3	GTWDSYLNIVV
189	PFD2 HC-CDR3	GLPYYYFDY
190	PFD3 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGCTGTGTGATCCAGGAGCCATCGTTCTCACTGTCCCTGGAGGACAGTCACACTCACTTCTGCC TTGACCTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTACCCAGCTGGTACCAGCAGACCCAGGCCAGCCTCCA CCCACCTCATTTACACCAACAACTTCCCTCTTCCCGCTCCCTCATCCCTTCTCTGCCCTCCATCTCT GGGAACAAAGCTGCCCTCACCATCAGCGGGCCAGGCGGATGATGAATCTGATTATTACTGTGAGTGTG

【 0 2 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

		TATATGCCCTACTCCATTTCCTCTTCGCCGACGCCAACCTCACCCTCCTAGCTCAGCCCAAGCCT GCCCCCTCGGTCACTCTGTTCACCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAACTCACTTCTACCCCGCACCCCTCAGCTCCTCCCAACCCACATACCACCCCTCAACGCC GGAGTGGAGACCACCAACCTCCAAACAAGCAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACGCTGAGCAGCTGCAAGTCCCACAAAACCTACAGCTGCCAAGTACGCATGAAGGAGCAGCCGTGGAG AACACACTGCCCCCTACACAATCTTCA
191	PFD3 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGTCAGCTCTGGAGCAGAGCTGAAAAGGCCGGGAGTCTCTGAACATCTCCTGTAAC GGTCTCGGATACAGCTTTACAGCTACTGATCGGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAGGCCTGGAG TGGATGGGGATCATCTATCTGTGACTCTGATACCAGATACAGCCGCTCTTCCAGGCCAGCTCACC ATCTCAGCCCACTCCATCACCACCCCTTACCTCCACTCCACAGCCTCAACCCCTCCGACACCCGCC ATGTATTACTGTGCGAGACTGGGCTACGGTGTCCCTGCTGAGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGA ACCTCTCTCACCCTCTCAAGCCCTCCACCAAGCCCTCCTCTTCCCTCCGACCTCTCTCCAAAC AGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAAGTACAGCGCCCTGACCAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGCTTACAGCTCTCTGAGACT TACTCCTCAGCAGCTAGTGACCTGCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
192	PFD3 軽鎖VD	QAVVIQEPFSFSVPCCTVTLTCAITSCSVSTSYFSPWYQZTPCPPTLIYSTNLRSSCPDRFSCSIL GNKAALTITGAQADESDYCELYMGSGISVFGGKTVTVLQCPKAAPSVTLFPSPSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAVKADSSPVKAGVETTPSRQNNKYAASSYLSLTPEQNKSHKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
193	PFD3 重鎖VD	EVQLVQSCAEVKKPESLKISKRCSCSYFTSYWICWVRQMFCKCLEWMCIIYPCDSDTRYSPSFQCVT ISADKSISTAYLCWSSLKASDTAMYCARLGYVPLPEYFDLWGRGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQYICNV NIHKFSNTKVDKKVEPKSC
194	PFD3 LC-CDR1	ALTSGSVSTSYFSP
195	PFD3 LC-CDR2	STNLRSS
196	PFD3 LC-CDR3	ELYMGSGISV
197	PFD3 HC-CDR1	SYWIG
198	PFD3 HC-CDR2	IIYPCDSDTRYSPSFQ
199	PFD3 HC-CDR3	LGYSVPLPEYFEL
200	PFD4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CATCTTCTCATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCTCACCCTTCACAGCCCGGCTCCATCTCCTCC AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACACTGATGGAACACCTACTTCAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAACCCCTTAATTTATAACGTTTCTCACCCCGACTCTCCGCTCCACAGACATTCACCCGC AGTGGGTACAGGCATGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATATAC TGATGCAAGGCACACACTGGCCTCAGACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAACGAAGTGTG CCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTG TGCTGCTGAATAACTTCTATCCACAGAGCCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAATCG CCTAACTCCACACACTCTCACAGACCACGACACCAACGACACCACTACACCTCAGCAGCCCTC ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGC TCCCCCTTACAAACACCTTCAACACCCGACACTCT
201	PFD4 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGTCAGCTCTGGGGAGCCTTGGTCCAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTCTCTGTTC CCCTCTCCATTACCTTCACTAGCTATGCTATCCACTCCGCTCCGCCACGCTCCAGCCAGCCACTCGAA TATGTTTCAGCTATTAGTAGTAATGCGGCTAGCACATACTACGAGACTCCGTGAAGCGCAGATTACCC ATCTCCACACAAATTCACAAACACCTCTATCTTCAAATCAGCACTCTCACAGCTGACGACACCCGT GTGATTACTGTGCGAGAAAGTAGGGCTACTACGGTATGGAGCTGTGGGGCAAGGGACACGGGTACCC GTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCTCCAGAGCAGCTCTGGC CCACACCGCCCTCGCTCGCTTCTCAACACTACTTCCCGGAACCGCTCAGCGCTCTCTGCAACTCA GGCGCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACACTCTCAGACTCTACTCCCTCAGC ACCTTACTACCCCTCCCTCCACACCTTCCGCCACCACTTACATCTGCAACCTCAATCACAACCCC AGCAACACCAAGGTGACAAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
202	PFD4 軽鎖VD	DVVMTQSPFLSLFVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSDDRSGVDPDRFSC SGSGTDFILKISRVEAEDVGYVYCMQGTHTWPTFGQGKTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
203	PFD4 重鎖VD	QVQLVQSGGGLVCPGGLRLSCSASCTFSSYAMHWVRQAPCKGLEYSVAISSNNGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSRGYGMDVWGQTTVTIVSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSCVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQYICNVNHP SNTKVDKKVEPKSC
204	PFD4 LC-CDR2	KVSDRDS
205	PFD4 LC-CDR3	MQGTHWPT
206	PFD4 HC-CDR2 PFD3 HC-CDR2	AISSNCGSTYYADSVK
207	PFE1 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCACTCTCCACTCTCCCTGCCCTCACCCTTGGACAGCCGGCTCCATCTCCTGC ACCTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGTGGAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAACCCCTTAATTTATAACGTTTCTAACCCCGACTCTCCGCTCCACAGACATTCACCCGC ACTCGCTCAGCCACTGATTTCACTCAAAATAACAGCGCTCAGCCTCAGCATGTTGCCATTATATAC TGATCAGAGCTACACTCGCTCTCACTTCCCGCGAGCCACCAAGCTCCAGATCAACGAAGTCTCT CTCCACCATCTCTCTTCACTTCCCGCATCTCATGACCACTTCAAATCTCCAACCTCCTCTCTCTC TGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATGC CCTAACTCCACACACTCTCACAGACCACGACACCAACGACACCACTACACCTCAGCAGCCCTC ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAACTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGC TCCCCCTCACAACACCTTCAACACCCGACACTCT
208	PFE1 重鎖 ヌクレオチド	GAGGTCCAGCTGTCAGCTCTGGGGAGCCTTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCACTAGTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGAACATAAATACTACGAGACTCCGTGAAGCGCGGATTACACC ATCTCCACACAAATTCACAACACCCCTCTATCTCCAAATCAACACCTCAGCTCAGCACACCGCT

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

50

【表 2 - 1 2】

	配列	CTGTATTACTCTCCACGACCTGACCCCTACTACCGTATCGACGTCTCGGCCCCAAGCCACACGCTCACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCCTCCAAGAGCACGCTCTGGG CCACACCGCCCTCCGCTCCCTCTCAACGACTACTTCCCCAAGCCCTCAGCCTCTCTCGAACTCA GGCGCCTGACCAGCGCGGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACACAGAAAGTTGACCCCAAATCTTCT
209	PFE1 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLPVTLGPASISCTSSQSLVYSIDNTYLNWFQRPQSPRRLIYKVKSRDSCVPDRFSC SGSGTDFTLKISRVEAEDVAIYYCMQGHWPVLTFFGGGTGKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLS SPVTKSFNRCEC
210	PFE1 重鎖VD	EVQLVQSGCCVQPCRSRLRLSCAASCTFSSYAMHWVRQAPCKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSC
211	PFE1 LC-CDR1	TSSQSLVYSIDNTYLN
212	PFE1 LC-CDR2	KVSKRDS
213	PFE2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GTCAAAAAATTATTATTCGAATTCCTTTAGTTGTTCCCTTCTATTCTCACACTGCAGTTGATGTTGTE ATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGCTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGT CAGAGCCTCTCTCGCAGTGATGGATACAACTTTGTGGATTGGTACCTGCAGAGGAGGAGGAGTCTCCA CAGCTCTCTGATCCATTTGGGTCTCTGATCGCGCCTCCGGGCTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCA GGCAGAGATTTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCCAA CCTCTACAACTCCTCCGACCTTCCCGCAAGCCACCAACCTCGAAATCAAACCAACTCTCCCTCCACCA TCTGCTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATCGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGCTE AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCC CAGCAGACTCTCACAGACCACCAACCAACGACAGCAGCTTACACCTCAGCAGCAGCCTCAGCCTCAGC AAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCGCTG ACAAAGAGCTTCAACAGCGGAGACTG
214	PFE2 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGGTGACTCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCCTCGGATTACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGAAAGCAATAAATACTACGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAACC ATCTCCAGAGCAATTCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGGAGCCAAAGCGGAGCTGGTCTGCTACCTCTACTACTACTACTACGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAAGGACACCGCTCAGCGTCTCAAGCGCCTCCAGCAGGGGCCATCCGTCTTCCCGCTE CCACCCCTCTCCAGAGCAGCTCTGCGGCGCACAGCGCCCTCGCCTCCCTGCTCAAGCACTACTTCTCC GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTA CACTCTCAGCAGCTCTACTCCCTCAGCAGCCTGCTACCGCTCCCGCTCCAGCAGCTTCCGCAAGCAGC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGT G
215	PFE2 軽鎖VD	DVVMTQSPLSLPVTPCEPASISCRSSQSLRLSDCYNFVDWYLQKACQSPQLLIHLCSDRASCVPDRFSC SGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLS SPVTKSFNRCEC
216	PFE2 重鎖VD	EVQLVQSGGVVQPCRSRLRLSCAASGTFSSYAMHWVRQAPCKLEWVAVISYDES NKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPSGSWSLYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
217	PFE2 LC-CDR1	RSSQSLRLSDCYNFVD
218	PFE2 LC-CDR2	LGSDRAS
219	PFE2 LC-CDR3	MQALQTPRT
220	PFE2 HC-CDR2	VISYDES NKYYADSVKG
221	PFE2 HC-CDR3	EPSCGWSLYYYGYCMGV
222	PFE5 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CACATCCACATCACCACCTCTCCATCTCCCTCTCTCCATCTGTACGACACACACTCACCATCACTTCT CGGGCGAGTCAGGCTATTAGCAGCTGGTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGCGAAAGCCCTTAAGCTC CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGACGCTGAAGATTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAAC AGTTCCCTCCCATCTTCCGCGCTGGGACCAAGTGGATATCAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCT TTATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTCAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC TTCTATCCAGAGAGCGCAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAG AGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGSACAGCACTACAGCCTCAGCAGCAGCCTGACCTGAGCAAGCA GACTACGAGAAACACAAGTCTACGCTCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGCTCCCGCTCACAAAG AGCTTCAACAGGCGAGACTGT
223	PFE5 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGCTCAGCTCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCCTCTGATTACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGCTGCCACTTATATCATATCATCCAATAATAAATACTACGACACTCCCTCAACGCCCATTCAC ATCTCCAGAGACAATTCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT CTCTATTACTCTCCACCACTCCACCTTACTACCTATCGACCTCTCCCGCCAAAGCCACCAAGCCTCACC CTCTCAAGCCCTCCACCAAGCCCGCATCCGCTTCCCGCTCCGACCCCTCTCCAACAGCAGCTCTGCC GGCAGAGCGGCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGCTGTCTGGAATCA CGCGCCCTCAGCAGCGGCTCCACACCTTCCCGCTCTCTACACTCTCAACACTCTACTCTCTCACC AGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC ACCAACCAACCTCCACAACAACTTGACCCCAAATCTTCT
224	PFE5 軽鎖VD	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISWLAWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSCT DFTLTISLQPEDFATYYCQANSFPPTFEPGKVDIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTK SFNRCEC
225	PFE5 重鎖VD	EVQLVQSGGVVQPCRSRLRLSCAASGTFSSYAMHWVRQAPCKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG

【0 2 9 1】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

		CTAALCCLVKDYFPEFVTVSWNSCALTSCVHTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFSSSLCTQTYICNVNHIKP SNTKVDKKVEPKSC
226	PFE5 LC-CDR1	RASQCISSWLA
227	PFE5 LC-CDR2	AASSLQS
228	PFE5 LC-CDR3	QQANSFPPT
229	PFF2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAAAATCTCTTCAACCCACTCTCCAGCCACCGCTCTCTTTGTCTCCAGCGCAAAACAGCCACCGCTCTCTCC AGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGC CTCCTCATCTATCTCCATCCAGCAGCCCACTCCGATCCAGACAGCTTCACTGCCACTCGCTCTGCC ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGAGCGCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTAT GGTAGCTCCTCCGCTTTCCGGCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAGCAACTGTGGCTGCACCATCTGTCT TTCACTCTCCCGCCATCTCATGACCACTTCAAAATCTGCAACTCCCTCTCTTCTGTGCTCTCTCAATAAC TTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAG ACTCTCACACACCACGACACCAACGACACCCACTACACCTCAGCAGCAGCCTCAGCTCAGCAAAAGCA CACTACCAAAACACAACTCTACCGCTCCGAAGTCAACCATCAGCGCTCAGCTCCCGCTCAGCAAAAC AGCTTCAACACCCAGACTCT
230	PFF2 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGATGCAGCTCGTCCACTCTGGGGCAGCGGTGCTCCAGCCTGGCAGGTCACTGAGACTCTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTCAGTTTCAAAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCATTATCTCATATGATGGAACATAAATACTATGACAGACTCCGTGAAGCGGCCGATTCAACC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAGGCC GTATATTACTGTGCAAGCACTACGCTGACTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGG ACCACGCTCAGCCTCTCAAGCCGCTCCACCAAGCGCCCATCCGCTCTTCCCGCTGGCAGCCTCCTCCAAC AGCACCTCTGGGGCAGCAGCGCGCTGGGCTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAAGTCAAGCGCGCTGACAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACACTCTCAGAGCTC TACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGGCTCCAGCAGCTTGGGCAAGGACAGACCTCATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAGAAAGTTGACCCCAATCTTCT
231	PFF2 軽鎖VD	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYVYQYVYSSSAFEPGKTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSLTLTSLKADYEHKHKVYACEVTHQGLSPVTK SFNRGEC
232	PFF2 重鎖VD	QMQLVQSGGGVQPGKSLRLSCAASGCFSEKKNYGMHWVRQAPCKGLEWVAFISYDGTNKKYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVYCAKHYGDIYVYVYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGFVFPPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV NHIKPSNTKVDKKVEPKSC
233	PFF2 LC-CDR3	QQYGSSSA
234	PFF2 HC-CDR1	NYGMH
235	PFF2 HC-CDR2	FISYDGTNKKYADSVKG
236	PFF2 HC-CDR3	HYGDYVYVYGMDEV
237	PFF3 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAACCCCTGGAGAGCGCGCTCCATCTCTCTGC AGGCTCTAGTCAGACCGCTCTCTGCATATTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTCAGAAAGCCAGGC CAGTCTCCACAGCTCTCTGATCTACTTGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGCTCAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCCAGGACCTTCCGCCAAGGCAACCAAGGTGGAATCAAAAGCACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTGTCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACACTGCAAGGTGGATAAGCGCTCCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCAGCCTG ACCGTCACCAAGCAGACTACGACAAACACAACTCTACCGCTCCCAACTCAGCCATCAGCGCTCAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
238	PFF3 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGCTCCAGCTCTTACACTCTCGCCGACCGCTTCTCTCAGCGCTCCCGCTCCCTCAGACTCTCTCTTCA GCCTCTGGATTCAACCTTCAGTAGCTATGCTATCCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGAGCTGGAA TATGTTTTCAGCTATTAGTAGTATGGGGGTAGCACATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCAGATTCAAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCGTGTATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGATTACTGTGCGAGAGTCTATGATATGGTCTCCACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGG ACCACCGTCACCGCTCTCAAGCCGCTCCACCAAGCGCCATCCCTCTTCCCGCTCGCACCTCTCTCCAAC AGCACCTCTGGGGCCACAGCGCGCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTG TCCTCCAACTCAGCGCGCTCAGCACCGCGCTCCACACCTTCCCGCTCTCTTACACTCTCAGCACT TACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGGCTCCAGCAGCTTGGGCAAGGACAGCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAGAAAGTTGACCCCAATCTTCT
239	PFF3 軽鎖VD	DVVMTQSPPLSLPVPGEPAISCRSSQSLLSNGYNLYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRLSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYVYCMQGTHTWPGTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSLTLTSLKADYEHKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
240	PFF3 重鎖VD	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSYAIHWVRQAPCKGLEWVSAISSNGGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVYCARVYCYLHYCYMDEVWCGQGTITVTVSSASTKGFVFPPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV NHIKPSNTKVDKKVEPKSC
241	PFF3 HC-CDR1	SYAIH
242	PFF3 HC-CDR3	VYGYGLHYVYGMDEV
243	PFF4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GAAACGACACTACCCAGCTCTCCAGCCAGCGTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCGCTCTCTGC AGGGCCAGTCGAGTGTGGCAAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCACCTTCA GTCAATTATGATGATCAACAGGGCTCCGGCATTCAGACAGGTTCAAGTCCAGTGGCTCTGGGACT GACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGGAAGCTGAAGATTTTGCAGTGTATTCTGTGACACTATGCT ACCTCAGCTCCGTTCAATTTTGGCCAAAGGACACGACTGAGATTAAACGAACGTGCTGTCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCACTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTCTGCTGCTGTAAT AAGCTTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAC GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCCTCAGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCTCAGCTCGCCCGTCACA

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

		AAGAGCTTCAACAGCGGAGAGTGT
244	PFF4 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAACTGCAGCTCTCCACTCTCCGCTGACCTGAACAAACCTCGCTCTCGCTCAACGCTCTCTGCAAC GCTTCTGGAGGACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGCATCCGACCATCATCCCTATCTTTGCTACGCCAAACTACGCACAACTTCCACGGCAGCTCACCC ATTACCCGGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGACATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGATCCTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTTTGACTACTGGGGCAGGGAACC CTGCTCAACCTCTCAACCCCTCCACCAACGCCCATCCGCTCTCCCTCCACCCCTCTCCAAACACC ACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGGTGTCG TCCAACTACGCCCTCCACAGCCCTCCACACCTTCCCGCTGCTCTACACTCTCAGCACTCTAC TCCCTCAGCAGCTAGTACCTGCCCTCCACAGCTTGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACCTGAAT CACAGCCCGACCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
245	PFF4 軽鎖VD	ETTLTQSPGTLSPGERATLSCRASRSVGRYLAWYQQKPGQAPTLVIYDASTRASGIPDRFSASGSGT DFTLTISLLEPDEFVYFCQHYGTSPPFIFGQCTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPRKAKVQWKVDNALQSNQSQSVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYKIKVYACEVTHIQCLSSPVT KSPNRGEC
246	PFF4 重鎖VD	EVQLVQSGAEVKKPKSSVKVKSCASCGTSSYAISWVRQAPCQGLEWMGGIIPFIFTANYAQKFGQVRV ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDSSGYFFDYWGQGLTVIVSSASTKGPSVFPPLAPSSKS TSCTAALCCLVKDYFPEPVTVSWNSCALTSCHVTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFPPSSSLCTQTYICNVN IKPNTKVKDKKVEPKSC
247	PFF4 LC-CDR1	RASRSVGRYLA
248	PFF4 LC-CDR2	DASTRAS
249	PFF4 LC-CDR3	QHYGTSPPFI
250	PFF4 HC-CDR3	SYDSSGYFFDY
251	PFF5 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGCTGTGGTGATCCACGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCTCCCTGGAGGACAGTCACTCACTACTTGTGCC TTGAGCTCTGGCTCAGTCTCTACTACTTACTACCCAGCTGGTACCAGCAGACCCAGGCCAGGCTTCCA CGCAGCTCATCTACAGCACAACACTCGCTCTTCTGGGCTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTT GGGAACAAGCTGCCCTCACCATCAGCGGGGCCAGGCAGATGATGATCTGATTATTACTGTGTGCTG TATATGGGTAAATGCTATTCGGGTGTTCCGCGGAGGACCAAGCTCAGCTCTAGGTACGCCCAAGGCT CCCCCTCGGTCACCTCTTCCCGCCCTCCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAACAGGCCACACTGGTGTCT CTATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCGTGCAGCTGGCTTGAAGCAGATAGCAGCCCGCTCAAGGCC CGAGTGGAGACCCACACCTCCAAACAAGCAACAACTACCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTC ACGCTGAGCAGTGAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAG AACACACTCCCCCTGCACAACTCTCT
252	PFF5 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACTGCAGT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTACTACTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGCT CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCCTCCCTCAGAGTTCGAGTC ACCATATCCCTACACACCTCCAAACAACCACTTCTCCCTCAGCCTCAGCTCTCTCAGCCGCCACACACC CCGCTGTATTACTCTGCGAGATACCGCCCTGATAGTAGTGETTACCTGGTGGCTTTTGATATCTGGGCT CAAGCCACAATCTCACCCTCTCAACCCCTCCACCAAGCCCATCCCTCTTCCCTCCGACCCCTCC TCCAAAGCAGCACTCTGGGGCAGCAGCGCCCTGGGCTGCTGTCAGGAGTACTTCCCGCAACCGGTC ACGGTGTGCTGGAAGTACAGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTA CCACTCTACTCCCTCAGCAGCTTACTCAGCTTCCCTCCACACCTTCCCGCAGCCACCTACATCTCC AAGCTGAATCAACGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGT
253	PFF5 軽鎖VD	QAVVIEQPSFVSFCCTVTLTCLSSCSVSTTYPSWYQQTPTCPARTLIYSTNTRSSCVPRDFSCSIL GNKAALTITGAQADESDYCYCLVMNGISVFGGCTKLTVLGPFKAAPSVTLFPSPSEELQANKATLV LISDFYPGAVTVAMKADSSPVKAGVETITPSKQSNKNKYAASSYLSTLPEQWKSFKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPAECS
254	PFF5 重鎖VD	QVQLQESCPCLVKFSETLSLTCTVSCCSISSSSYYWCWIRQPFKCLEWIGSIYYSCSTYYNPSLRSRV TISVDTSKNQFSLRLSSVSAADTAVYCYARYAPDSSGYLVAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPPLAP SKSTSGGTAALCLVKDYFPEPVTVSWNSCALTSCHVTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFPPSSSLCTQTYIC NVNPKPNTKVKDKKVEPKSC
255	PFF5 LC-CDR1	GLSSGSVSTTYPS
256	PFF5 LC-CDR3	VLYMNGISV
257	PFG1 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGCTGTGCTCACTACCCGCTCTTCCCTCTCTGCTCTCTTGGAGCATCAGCCAGTCTCACTGCACC TTGGCAGTGGCATCAATGTTGGTACCTACAGGATATATGTTACAGCAGAAAGCCAGGAGTCTCTCC CAGTATCTCTCAGCTACAAATCAGACTCAGATAAGCAGCAAGGCTCTGGAGTCCCGAGCCGCTTCTCT GGATCCAAAGATGCTTCGGCAATGCAGGGAATTTTACTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCT GACTATTACTGTATGATTTGGCACAGCAGCGCTTGGGTGTTCCGCGGAGGACCAAGCTGACCTCCTA GGTCAGCCCAAGGCTGCCCTCGGTCACTCTGTTCACCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAG GCCACACTGGTGTCTCTATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCGTGACAGTGGCTTGAAGGAGAGATAGC AGCCCGCTCAAGCGCGGAGTGGAGACCAACACCCCTCCAAACAAGCAACAACACTACCGGCCACCC AGCTACCTGAGCCTCAGCCTGAGCAGTGAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAA CGGAGCAGCTGGACAAGCACTGAGCCCTGCAGAATGCTCT
258	PFG1 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAGGTCCAGCTGTTACAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA CCCTCTCCATTCACTTCACTACTTCCATCCACTCCGCTCCCGCAGCCTCCAGCCAAAGCCCTCGAC TGGTGGCAGTTATATGTTATGATGGAAGTAATAAATACTATGACAGTCCGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCACACAAATCCAAACAACCGCTCTATCTCCAAATCAACAGCTCAGAGTCAACACCGCTC CTATATTACTGTCCCAATGACTACTGAGGACTACTGGGCCAGGCAACCTGGTCAACCTCTCAAGC CCCTCCACCAACCCCCATCGCTCTTCCCTCCGACCCCTCTCCAAAGCAGCCTCTCGCCGCCAGCC CCCTCGCCCTCCCTCTCAAGCACTACTTCCCGCAACCGCTCAGCTCTCTCTCAACTCAGCCGCCCTC ACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTC ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTTACATCTGCAAGCTGAATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTTGT
259	PFG1 軽鎖VD	QAVLTQPSLSASPASASLTCTLRSCINVCTYRIYQYQKPGSPFYLLRYKSDGDKQKQSCVPSRFS GSKDASANAGILLISGLQSEADYYCMIWISSAWVFGGCTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAMKADSSPVKAGVETITPSKQSNKNKYAASSYLSTLPEQWKSFKSYSCQVTHE

【 0 2 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

		GSTVEKTVAPAECS
260	PFG1 重鎖VD	EVQLVQSGCCVQPCRSRLRLSCAASCFTFSSYCMHWVRQAPCKCLEWVAVIWDGSKNYADSVKCRFT ISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVVYCATMTTETDYGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALCCCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSVHTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSC
261	PFG1 LC-CDR1	TLRSGINVTGTYRIY
262	PFG1 LC-CDR2	YKSDSDKQQGS
263	PFG1 LC-CDR3	MIWHSSAWV
264	PFG1 HC-CDR2	VIWYDGSNKYYADSVKG
265	PFG1 HC-CDR3	MTTEDIY
266	PFG2 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GAAATTGTGTTGACGCACTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGACCCACCCCTCTCCTGC AGGGCCAGTCACAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACACAAACCTGCCACGGCTCCAGGCTC CTCATCTATGATGCTCCACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGCGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCCTAGAGCCTGAAGATTTGCAGTTTATTACTGTGACGACGCTAGC AACTGCCCCCTCACTTTCCGCCGACCCACCAACCTCGACATCAAAACCAACTCTCCCTCCACCATCTGCT TTCATCTTCCCCCATCTCATCAGCAGTTCAAATCTGCAACTGCCCTCTCTGCTGCGCTGCTCAATAAC TTCTATCCCGAGAGAGGCCAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAACTCGGGTAACCTCCAGGAG ACTCTCACACACCACGACCAACCACACACCTACACCCCTACACCCACCCCTACCCCTACCCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTCGGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGCTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGACTGT
267	PFG2 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAAGTGCAGCTGGTCACTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCCTCGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTACATATACTACGACAGCTCGGTGAAGGGCCGATTACACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATTCACTCTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGGCCGAGGACAGGCT GTCTATTACTGTGCGAGAGATGGCAGTGGTGGTCAAGGCCCTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAAC GTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCAGCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTCTCTGGAAGTCA GGGCGCTGACCAAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTTCAAGGACTTACTCTCCCTGAGC AGGCTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGGCC AGCAACACCAAGGTGACACAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
268	PFG2 軽鎖VD	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQQKPCQAFRLLIYDASNRATCIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRNWLTFGGGTGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNN FYPREAKVQWKVDNALQSCNSQESVTEQDSKDSYSTLSLSTLTLSKADYEKIKVYACFVTHQCLSSPVTK SFNRGEC
269	PFG2 重鎖VD	EVQLVQSGCCLVQPCGSLRLSCAASCFTFSSYAMSWVRQAPCKCLEWVSSISSSSSYIYADSVKCRFT ISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGSAWSRPYWGQETLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSVHTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
270	PFG2 LC-CDR1	RASQSVSSSYLA
271	PFG2 LC-CDR2	DASNRAT
272	PFG2 LC-CDR3	QQRSNWFLT
273	PFG2 HC-CDR2	SISSSSSYIYADSVKG
274	PFG2 HC-CDR3	DGSAWSRFY
275	PFG3 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGCTGTGGTGCTCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCTGGAGGGACAGTCACTCACTTGTGTC TTGACCTCTGGCGCAGTCTCCAGTCTTACTACCCAGCTGCTTACAGCAGACCCAGGCGAGGCTCTC CGCACTCTCATTATAACACAGACATTGCTTTTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCTT GGGAACAAGCTGCCCTCACCATCAGCGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTGATTATTAATGTGTACTA TATATGGGTAGTGGCATTTCGGTGTTCGGCGGAGGACCAAACTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCT CCCCCTCCCTCACTCTCTCCCAACCTCTCTGACCACTTCAAGCCCAACAGCCACACTGCTGTCT CTCATAGTGACTTCTACCGGGAGCGGTGACAGTGGCTTGAAGGACAGATAGCAGCCCGCTCAAGGCG CGACTCCACACCACACACCTCCAAACAAACCAACAACTACCCGCCACCACTACCTACCTCAACCTC ACGCTGAGCAGTGAAGTCCCAACAAAGCTACAGCTGCCAGGTACCGCATGAAGGAGCACCCTGGAG AAAACAGTGGCCCCGCGAGAATGCTCT
276	PFG3 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAACTCCAGCTCTCCACTCTCGCCCTGACCTCAACAACCTGCCACCTCACTCACTCTCTCTCACC GCTTCTGATTACCTTACCGCACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGGCTTGAG TGCATCGCATCGCTCAGCCCTTACAATGCTGACACAACTATGCCACAACTTCCACGCCACACTCAC GTGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTCAGCAGCTGACATCTGACGACACGGCC GTGTATTCTGTGCGAGAGAGATTGCTCTCTATAGTGGGAGCTACTACGACTACTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCAACGCTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCTCTCAAGAC ACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGCTGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCT TGAAGTCAAGCGCCCTCACCAGCGCGCTCCACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCGACGACCAACCAAGGTGGACACAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
277	PFG3 軽鎖VD	QAVVLQEPFSVSPGGTVTLTCLTSGAVSSSYYPWYQQTTPGQAPRTLIYNTDIRFSGVDPDRFSGSIL GNKAALTITGAQADDESYYCVLYMGSGISVFGGCTKLTVLQCPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVLC LISDFYPGAVTVAAKADSSPVKAGVETITPSKQSNKIAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSIVE KTVAPAECS
278	PFG3 重鎖VD	EVQLVQSCAEVKKPCTSVTVSCRASCFTFSDYYIHWVRQAPCQCLEWMCWVSAYNCDTNYAQKFQCRVT VTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAREIASYSGSYDYWGQETLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSVHTFPAVLQSSCLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC
279	PFG3 LC-CDR1	GLTSGAVSSSYPS
280	PFG3 LC-CDR2	NTDIRFS
281	PFG3 HC-CDR1	DYYIH
282	PFG3 HC-CDR2	WVSAYNCDTNYAQKFQG

【 0 2 9 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 16】

283	PFG4 軽鎖 ヌクレオチド 配列	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTCCAAAGGCCTTCAGACAGACCCGCCACCCCTCACCTGCACCG GGGAACAACAACAATGTTGGCTTCGACGAGCAGCTTGGTTTCTGCAGCACCAGGGCCACCCCTCCCAAG CTCCTGGGCTACAGGAATAACGACCGGCCCTCAGGGATCTCAGAGAGATTTTCTGCTTCCAGGTCAGGC AATACTGCTTCCTGACCATTAAGTCTGAGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTTACTGCTCAGCATGG GACAGCAGTCTCAAAGTTCAGGTGTTTCGCGGAGGGACCAAGCTCAGCGTCTAGGTACGCCCCAAGGCT GCCCCCTCGGTCACTCTCTTCCACCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTCT CTCATAAGTCACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG GGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAGCAACAACAACCTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACGCTGAGCAGTGAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCCTGGAG AACACACTCCCCCTACACAATCTTCA
284	PFG4 重鎖 ヌクレオチド 配列	CAGGTACAGCTGCACGCTCAGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAG CCTTCTCCAGCCACCTTACACACCTATGCTATCAGCTCGCTCCACACCCCTCGCACACCCCTTGAC TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGGTGCCGACTGGAACAGTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC TCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACACCCCGCTCCCTGCTTCAAGCACTACTTCCCGCAACCCCTCAGCCTCTCTCTGCAACTCAGCC CCCCCTCACCACCCCTCCACACCTTCCCGCTCTCCTACACTCTCAGCAGCTTACTCTCTCAGCAGC CTACTACCCCTCCCTCCAGCCTTCCCGCACCACACCTACATCTCCAACCTCAATCAACAAGCCACCC AACACCAAGCTCCACAACAAGCTTACGCCCAATCTTCT
285	PFG4 軽鎖VD	QSVLTQPPSVSKALRQTATLTCTGNNNNVGFAGAAWFLQHGHPPKLLAYRNNDPFSGISERFSASRSC NTASLTITCLQPEEADYYCSAWDSSLKVQVFCCTKLTVLCCFKAAPSVTLEPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVANKADSSPVKAGVETITPSKQSNKYAASSYLSLTPQWKSIIKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
286	PFG4 重鎖VD	QVQLQQSGAEVKKPQSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPCGLEWMMGGIIPFICTANYAQKFQGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARCAGDWNNDYWGQETLVTVSSASTKGPVFPPLAPSSKSTSG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
287	PFG4 LC-CDR1	TGNNNNVGFAGAA
288	PFG4 LC-CDR2	RNNDPFS
289	PFG4 LC-CDR3	SAWDSSLKVQV
290	PFG4 HC-CDR3	CAGDWNNDY
291	PFG5 軽鎖 ヌクレオチド 配列	GATGTTGTGATCACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTEC AGGTCTAGTCAGACCCCTCTGCATAGTAATGGATACAACATATTGATTTGGTACCTGCAGAACCCAGGC CAGTCTCCACAGCTCCTCATCTACTTGGGTCTAATCGGGCCCGCGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGCTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAAGTCCAGGACAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCGCGGAAGTACCCATCAGGGCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
292	PFG5 重鎖 ヌクレオチド 配列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA CCCTCTCCATTCACTTCACTAGCTATGCTATCCACTCGCTCCCGCCAGCCCTCCAGGCAACGCCCTCGAC TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGCAACCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCGCTGTATCTGCAAAATGAACGCTGAGAGCTGAGGACAGCGGT GTGTATTACTGTGCGAGATCGTATGTTTCGGGAGTTATAGCTCCCATGCTTTTATGATCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGCGACCCCTCCTCC AAGACACCTCTCCCGGCACAGCGCCCTCGGCTGCTGCTCAACGACTACTTCCCGCAACCGCTGACC GTGTCGTGGAAGTACAGCGCCCTGACACAGCGGCTCCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGA CTCTACTCCCTCACCAGCCTACTCAGCTCCCTCCAGCACCTTCCGCAACCCACACCTACATCTGCAAC CTCAATCACAACCCACCAACACCAAGCTCGACAACAAGTTGACCCCAATCTTCT
293	PFG5 軽鎖VD	DVVMTQSPSLPVTGPGEFASISCRSSQSLHNSNGYNLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRNPAGVDRFSG SCSCTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQCTHWEPLTFCCTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSTASVV CLLNNFYPRPAKQVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSLTSLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SFVTKSFNRCEC
294	PFG5 重鎖VD	EVQLVQSGGQVVPQPSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCARSGYSGSYRSHAFDIWGQTMVTVSSASTKGPVFPPLAPSS KSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTRKVDKKVEPKSC

【0295】

本発明には、記載する側面および好ましい特徴の組み合わせが含まれるが、こうした組
み合わせが明らかに許容されえないかまたは明らかに回避される場合を除く。

本明細書に用いるセクション見出しは、構成上の目的のみのためであり、そして記載す
る主題を限定するとは見なされないものとする。

【0296】

本発明の側面および態様はここで、例として、付随する図を参照しながら例示されるで
あろう。さらなる側面および態様は、当業者には明らかであろう。本文に言及するすべての
の文書が本明細書に援用される。

【0297】

本明細書全体にわたって、続く請求項を含めて、背景が別であることを必要としない限り、
「含む」という単語、ならびに変形、例えば「含む」および「含んでいる」は、言及

10

20

30

40

50

する整数または工程、あるいは整数または工程群の包含を意味するが、いかなる他の整数または工程、あるいは整数または工程群も排除しないことが理解されるであろう。

【0298】

本明細書および付随する請求項において、単数形「a」、「an」、および「the」には、背景が明らかに別であると示さない限り、複数の指示対象が含まれることに留意しなければならない。範囲は、本明細書において、「約」1つの特定の値から、そして／または「約」別の特定の値までとして表されることも可能である。こうした範囲を示した場合、別の態様には、1つの特定の値から、そして／または他の特定の値までが含まれる。同様に、値を近似値で表した場合、先行する「約」を使用することによって、特定の値が別の態様を形成することが理解されるであろう。

10

【実施例】

【0299】

実施例1：発見

抗ヒトHER-2結合抗体を、3ラウンドのバイオパニングで、ファージディスプレイによってヒトFabライブラリーから単離した。ヒトFabライブラリー由来の単離されたFabおよび固定化HER-2タンパク質の結合を、ELISAによって測定した(図3)。各クローンのHER-2からの解離定数(K_d)は、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された。結果を表1に示す。

【0300】

20

30

40

50

【表 3】

表 1. SPR によって固定化 HER2 タンパク質について測定した解離定数(K_d)

クローン	k_d (1/s)
A1	4.15×10^{-3}
A2	2.18×10^{-3}
A3	4.16×10^{-3}
A4	1.96×10^{-2}
A5	3.26×10^{-3}
B1	5.65×10^{-3}
B2	1.77×10^{-4}
B3	1.02×10^{-2}
B4	3.22×10^{-2}
B5	1.70×10^{-2}
C3	5.28×10^{-2}
C5	4.48×10^{-3}
D1	7.14×10^{-2}
D2	4.86×10^{-3}
D3	2.72×10^{-2}
D4	3.42×10^{-2}
E1	1.30×10^{-2}
E2	1.87×10^{-2}
E4	1.81×10^{-3}
E5	1.52×10^{-3}
F1	5.02×10^{-3}
F2	4.70×10^{-3}
F3	3.24×10^{-3}
F5	1.41×10^{-2}
G1	3.24×10^{-4}
G2	4.99×10^{-4}
G3	1.58×10^{-2}
G4	6.30×10^{-4}

10

20

30

【0301】

4つのクローンを最初に、さらなる特徴に関して選択した：P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1。クローンA4、B4、B5、C3、D4、E1、F5およびG3もまた、CARにおける有用性の特性化および検討に関して選択した。

40

【0302】

実施例2：HER-2への特異的結合HER-2上への結合

4つの抗体クローン（P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1）と、HER-2との間の相互作用を、マイクロチップ上に結合した可溶性HER-2を用いて、そして抗体を流して、SPRによって試験した。また、結合の特異性を評価するために、HER-2に密接に関連した分子、すなわちEGFRおよびHER-3も、結合抗原として用いた。ヒト化抗HER-2抗体トラストズマブを陽性対照として用いた。

【0303】

4つの抗体が、ヒトHER-2への特異的結合を示し、HER-3またはEGFGとの

50

いかなる種の相互作用を示さなかった（図4）。

HER2発現細胞上への結合

HER-2に対する抗体への結合をさらに特徴付けるために、HER-2、BT-474およびSK-BR-3を構成的に過剰発現する細胞と、HER-2、BT-20およびMCF-7を発現するが、過剰発現しない細胞と、または抗原を発現しないトリプルネガティブ癌細胞株MDA-MB-468と、抗体をインキュベートした。BT-474およびSK-BR-3細胞株はともに、HER-2発現に関して3+と分類され、すなわち、過剰発現する。BT-20細胞株は、発現スコア0/1+を有する基底HER-2細胞株と分類され、MCF-7は、同じスコアを提示し、管腔腫瘍細胞株と分類される。MDA-MB-468は、HER-2発現スコア0を有する（Subik Kら 2010, Breast Cancer (Auckl), 4:35-41）。

【0304】

インキュベーション後、二次抗体を添加して、フローサイトメトリーにより細胞への結合を検出した。すべてのアッセイにおいて、トラスツズマブを陽性対照として用いた。

4つの抗HER-2抗体が、トラスツズマブと類似の様式で、HER-2過剰発現細胞（図5A）およびHER-2発現細胞（図5B）に結合した一方で、HER-2陰性細胞では、結合は観察されなかった（図5C）。

【0305】

続いて、抗体を、様々な濃度でHER-2発現細胞とともにインキュベートして、用量効果の結合プロファイル进行研究した。こうしたアッセイにおいて、E4は、トラスツズマブに最も近い結合プロファイルを示した（図6）。

【0306】

実施例3：トラスツズマブとは異なるエピトープへの結合

4つの抗HER-2抗体P1A3、P1C5、P1E4およびP1F1が、トラスツズマブと同じエピトープを結合しているかどうかを評価するために、SPRによって結合アッセイを実施した。簡潔には、目的の抗体を、SPRマイクロチップ上に固定化して、次いで、組換えHER-2流を適用して、固定化抗体に結合させた。のちに、すべての他の抗体を流して、それらの結合を測定した。

【0307】

4つの抗体はすべて、類似のデンドログラムを示し、4つの抗体が、共通のエピトープを共有するかまたは非常に近いエピトープに結合することを示唆した。しかしながら、トラスツズマブは、異なる結合プロファイルを示し、4つの抗体が、トラスツズマブのエピトープを共有しないことを実証した（図7）。

【0308】

クローンA4、B4、B5、C3、D4、E1、F5およびG3の結合エピトープを、上記のようにSPRによって評価する。結合プロファイルを、トラスツズマブの結合プロファイルと比較して、クローンA4、B4、B5、C3、D4、E1、F5およびG3は、トラスツズマブと異なるエピトープに結合することがわかる。

【0309】

実施例4：ヒトHER-2に対するアフィニティ

SPRによって、アフィニティを測定した。E4は、4つのクローンの中でも、HER-2に対して最も高いアフィニティを示した（表2）。

【0310】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 2. HER-2 に対する抗体 P1A3、P1C5、P1E4 および P1F1 のアフィニティ

抗体	アフィニティ(nM での K_d)
トラスツズマブ	0.17
P1A3	21.4
P1C5	12.7
P1E4	5.3
P1F1	11.6

10

【0311】

クローン A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5 および G3 の結合特性もまた、SPR によって決定した。会合の速度定数、解離の速度定数 (k_a 、 k_d) および平衡解離定数 (K_D) を、抗HER2 Fab 分子に関して決定した。ヒトHER2タンパク質 ($50 \mu\text{g}/\text{mL}$) を SPR センサーチップ上に固定化して、フローセルにわたって、2 倍希釈または 3 倍希釈で、5 つの異なる濃度の各 Fab に曝露させた。1 : 1 のラングミュアモデルを使用して、定数を導き出した。

【0312】

結果を表 3 に示す。

【0313】

【表 5】

表 3. HER-2 に対する A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5 および G3 FAb のアフィニティ

抗HER2 クローン			
	k_a [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]	k_d [s^{-1}]	K_D [nM]
A4	2.03E+06	0.042	20.5
B4	4.41E+06	0.078	17.6
B5	1.76E+05	0.020	112
C3	4.11E+06	0.063	15.3
D4	1.99E+06	0.028	14.3
E1	1.59E+06	0.026	16.5
F5	4.45E+04	0.014	305
G3	1.08E+05	0.019	183

30

【0314】

実施例 5：作用機序

膜の破壊

HER2 過剰発現 BT-474 細胞を、P1A3、P1C5、P1E4 または P1F1 およびヨウ化プロピジウムの存在下でインキュベートした。トラスツズマブとは異なり、4 つの抗体は、膜の破壊を誘導し、ヨウ化プロピジウムの挿入を可能にし、そして細胞死の誘導を証明した (図 8)。

【0315】

アポトーシスの誘導

40

50

HER2過剰発現細胞株BT-474およびSK-BR-3を、P1E4またはトラスツズマブの存在下でインキュベートして、アネキシン-Vおよびヨウ化プロピジウムで染色して、アポトーシスおよび死を測定した。

【0316】

P1E4とともにインキュベートして、ヨウ化プロピジウム染色、すなわち、瀕死の細胞／死滅した細胞を示す細胞はまた、アネキシン-Vによる染色も示し、P1E4が、アポトーシスによって細胞死を誘導することを示した（図9）

アポトーシスの誘導をさらに確認するために、BT-474細胞を、プロピジウム摂取、カスパーゼ3／7経路の活性化および切断されたPARPの活性の続く測定のため、P1E4、トラスツズマブまたはペルツズマブ（別の抗HER-2抗体）の存在下でインキュベートした。カスパーゼ3／7経路は、アポトーシスプロセスに関与する。活性化後、カスパーゼ3／7は、核内で、切断されたPARPを活性化して、順番に、ミトコンドリアによってアポトーシス促進因子の放出を誘発することができ、そしてDNA修復のプロセスを阻止することができる。

【0317】

上述するように、P1E4の存在下でのインキュベーションは、ヨウ化プロピジウムの取り込みをもたらした（図10A）。P1E4は、カスパーゼ3／7の活性化を誘導し（図10B）、そして切断されたPARPを誘発した（図10C）。トラスツズマブもペルツズマブも、アッセイにおいて、この経路の誘発を示さず、異なる作用機序であることを示唆した。

【0318】

P1E4に誘導される細胞死の動態を分析した。簡潔には、BT-474およびSK-BR-3細胞を、37℃で、10μg/mLのE4またはトラスツズマとともにインキュベートした。抗体の添加の10、20、30、40、50および60分後に、細胞を収集して、ヨウ化プロピジウムの取り込みによって、細胞死の誘導を分析した。

【0319】

P1E4の添加直後の10分～20分で、細胞は死滅し始めた一方で、トラスツズマとともにインキュベートした細胞は、溶解のいかなる兆候も示さなかった（図11）。

クローンA3、C5、F1、A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5およびG3を、それらの作用機序に関して評価して、例えば、アポトーシスによって、細胞死を誘導することがわかる。

【0320】

実施例6：有効性

in vitro抗腫瘍活性

腫瘍成長に関する抗体の活性を評価するために、BT-474細胞を、様々な濃度のP1E4の存在下で72時間インキュベートした。トラスツズマブおよびペルツズマブを、腫瘍成長を抑制することが可能な陽性対照として用いた。いくつかの細胞は、抗体を用いずに成長している状態であり、成長参照として機能を果たした。HER-2を発現しない細胞株であるMDA-MB-468細胞株を、陰性対照として用いた。72時間後、Promega社のCelltiter 96 Aqueous One Solution細胞増殖アッセイ（MTS）を用いて、細胞数を測定した。

【0321】

P1E4は、トラスツズマブまたはペルツズマブの細胞増殖抑制効果に匹敵する、BT-474腫瘍成長に対する細胞増殖抑制効果を示した（図12）。

類似のアッセイを行い、P1E4およびトラスツズマブの潜在的な相乗効果を評価した。P1E4およびトラスツズマブの組み合わせは、いずれかの抗体単独より高い細胞増殖抑制効果を示し、相乗効果を示唆した（図13）。

【0322】

P1A3、P1C5、P1E4またはP1F1の抗体依存性細胞障害性もまた測定し、トラスツズマブの抗体依存性細胞障害性と比較した。BT-474細胞を、様々な濃度の

10

20

30

40

50

抗体およびP B M Cとともに、エフェクター対ターゲット（E：T）比10：1で平板培養した。37℃で16時間のインキュベート後、上清を収集して、P r o m e g a社のC y t o t o x 96非放射性細胞傷害性アッセイキットによって、L D H放出に関して評価した。

【0323】

4つの抗体はすべて、A D C Cを誘導することが可能であり、P 1 E 4が、最も強力なA D C C効果を示した。高濃度では、P 1 E 4は、トラスツズマブと類似の比率で、細胞毒性を誘発することが可能であったが、より低用量では、あまり有効でなかった（図14）。

【0324】

クローンA 4、B 4、B 5、C 3、D 4、E 1、F 5およびG 3を、腫瘍成長に対するそれらの効果に関して評価し、細胞障害性効果を有することがわかっている。

i n v i v o抗腫瘍有効性

P 1 E 4を、i n v i v oで腫瘍成長を制御するその能力に関して試験した。簡潔には、B T - 4 7 4細胞をヌードマウスにおいて注射した。腫瘍がおよそ125mm³に達したら、すなわち、触知可能になったら、1～17日目に4日毎に、トラスツズマブに関しては10mg/kgで、そしてP 1 E 4に関しては、3.3、10、20または30mg/kgで、抗体を静脈内に注射した。対照群の1つのみに、10mL/kg/注射のビヒクルを付した。続いて、腫瘍成長を、3～4日毎に31日目までモニタリングした。

【0325】

20mg/kgまでの用量は、投与期間中に腫瘍成長を制御するように思われた一方で、20mg/kgまでの用量は、長期の防御を付与せず、腫瘍は、処置の終わりには成長し始めた。最高用量では、P 1 E 4は、腫瘍サイズの感知可能な退縮を可能にただけでなく、長期の保護を付与し、退縮した腫瘍は、投与が終了した後に、元に戻って成長しなかった（図15）。

【0326】

P 1 E 4、トラスツズマブまたはペルツズマブとの組み合わせ処置を、i n v i v oで腫瘍成長制御に対する相乗効果に関して試験した。上述するのと同様に、B T - 4 7 4異種移植片を保有するヌードマウスを、10mg/kgのトラスツズマブ、ペルツズマブまたはP 1 E 4でいずれか2つの抗体の組み合わせで、1～17日目に4日毎に処置して、腫瘍成長を39日目までモニタリングした。

【0327】

トラスツズマブまたはペルツズマブのいずれかと組み合わせたP 1 E 4は、腫瘍成長を制御する上で、トラスツズマブおよびペルツズマブの組み合わせと同程度有効である（図16）。さらに、10mg/kgのP 1 E 4を、トラスツズマブまたはペルツズマブ（ともに、10mg/kgで）のいずれかと組み合わせることは、長期の防御を付与するのに、30mg/kgのP 1 E 4単独（図15）と同程度有効であり、トラスツズマブ単独（図15）よりもはるかに有効であることがわかった（図16）。

【0328】

実施例7：キメラ抗原受容体（C A R）T細胞の生成および活性

図17は、抗H E R 2 C A Rの構築の模式図を示す。C A Rは、シグナルペプチド、抗H E R 2 s c F v、I g Hヒンジ、C D 2 8の膜貫通ドメイン、続いて4-1 B BおよびC D 3 ζシグナル伝達ドメインで構成される第二世代C A Rシグナル伝達尾部からなる。

【0329】

クローンA 4、B 4、B 5、C 3、D 4、E 1、F 5およびG 3を含む抗H E R 2 C A Rを構築して、抗腫瘍活性に関して評価した。

レンチウイルスベースの構築

健常なドナー由来のT細胞を、T r a n s A c t TM（C D 3 / C D 2 8アゴニスト）によって活性化して、50ng/mLのI Lを補充したT e x M A C S TM培地中で48

10

20

30

40

50

時間、 $1 \sim 2 \times 10^6$ 個の細胞/mLの密度で維持した。刺激時に、細胞を、クローン A 4、B 4、B 5、D 4、E 1、F 5 および G 3 の 1 つを含む抗 HER 2 CAR をコードするレンチウイルスで形質導入した。

【0330】

形質導入の 72 時間後、電気インピーダンスベースの腫瘍細胞培養系 (xCELLigence) によって実時間様式で、抗腫瘍活性 (細胞溶解%) を分析した。BT 474 細胞 (ヒト乳癌細胞) を、電極をコーティングした 96 ウェルプレート (e-プレート) において三重反復で、ウェル 1 つ当たり 10,000 個の細胞の密度で播種した。24 時間後、CAR T 細胞 (エフェクター細胞) を、各ターゲット細胞 (BT 474) に対して 3 つのエフェクター細胞の比で添加した。

【0331】

48 時間の同時培養後に培地に分泌されたサイトカイン (IFN- γ および IL-2) を、ELISA によって測定した。三重反復のデータを、平均値 $\pm$ SEM として表す。

結果を図 18A および図 18B に示す。7 つの抗 HER 2 CAR のそれぞれ 1 つを含む CAR T 細胞は、腫瘍細胞の細胞溶解、すなわち抗腫瘍活性 (18A)、ならびに IFN- γ および IL-2 分泌の増加、すなわち T 細胞活性化 (18B) を示した。

【0332】

エレクトロポレーションの構築

図 19 は、抗 HER 2 CAR mRNA の模式図を示す。

CAR T 細胞を、mRNA エレクトロポレーションによって生成した。上述するように、健常なドナー由来の T 細胞を単離して、活性化して、48 時間培養した。活性化された T 細胞を、クローン C 3 を含む CAR mRNA (1×10^6 個の T 細胞につき $2 \mu\text{g}$) を用いてエレクトロポレートして、xCELLigence 系によって、エレクトロポレーションの 20 時間後のそれらの細胞傷害活性 (%) に関して評価した。48 時間の同時培養後に培地に分泌されたサイトカイン (IFN- γ および IL-2) を、ELISA によって測定した。三重反復のデータを、平均値 $\pm$ SEM として表す。

【0333】

結果を図 20A および図 20B に示す。抗 HER 2 CAR (C 3) を含む CAR T 細胞は、腫瘍細胞の細胞溶解、すなわち、抗腫瘍活性 (20A)、ならびに IFN- γ および IL-2 分泌の増加、すなわち T 細胞活性化 (20B) を示した。

【0334】

腫瘍細胞に関する選択

本発明による抗 HER 2 CAR T 細胞を、HER 2 を過剰発現する細胞と、より低レベルまたは生理学的レベルの HER 2 を有する細胞とを区別するそれらの能力に関して評価する。HER 2 に関してより低いまたは中程度のアフィニティを有する CAR T 細胞は、高レベルで HER 2 を発現する細胞と、低レベルで HER 2 を発現する細胞とを区別することが可能でありうる (例えば、Liuら Cancer Res. 2015; (75) (17) 3596-3607 に記載されるように)。

【0335】

本発明の抗 HER 2 CAR T 細胞を、HER 2 過剰発現腫瘍細胞株、例えば、SK-BR3 (乳癌)、SK-OV3 (卵巣癌) および／または BT-474 (乳癌)、または低レベルもしくは検出不可能なレベルで HER 2 を発現する腫瘍細胞株、例えば、MCF7 (乳癌)、293T (胚腎臓)、A549 (肺癌)、624Mel (黒色腫)、PC3 (前立腺癌)、MDA231 (乳癌) および／または MDA468 (乳癌) で刺激する。CD137 (4-1BB) の上方制御、IFN γ および IL-2 の分泌、および／または表面 CD107a 発現の誘導によって、CAR T 細胞活性化を 24 または 48 時間後に評価する。トラスツズマブの抗原結合ドメインを含む CAR (高アフィニティ CAR) を発現する T 細胞および非 HER 2 特異的 CAR を発現する T 細胞を、対照として用いる。CD137 および CD107a 発現を、フローサイトメトリー (例えば、CD3 + ゲーティングされた) によって測定し、培養上清中のサイトカイン分泌を、ELISA によって

10

20

30

40

50

測定する。

【0336】

本発明の抗原結合分子を含むCAR T細胞は、高HER2発現を有する腫瘍細胞に強力に反応性であることがわかるが、低発現のHER2を有するか、またはHER2発現を有さない腫瘍細胞株に対して、低い反応性を有するかまたは反応性を有さないことがわかる。抗HER2 CAR T細胞はまた、高レベルのHER2を発現する細胞に曝露された場合、より高レベルのサイトカインを分泌することがわかっており、低レベルのHER2を発現するかまたはHER2を発現しない細胞を用いた場合に見られるT細胞活性と比較して、より高度なT細胞活性を示す。

【0337】

抗HER2 CAR T細胞が、腫瘍細胞と、非腫瘍細胞を区別することができるかどうかを評価するために、T細胞を、HER2を過剰発現する腫瘍細胞（例えば、BT-474）および生理学的レベルでHER2を発現する細胞株、例えば、原発性臓器細胞株と接触させる。非HER2特異的CARを発現するT細胞および高レベルまたは低レベルでHER2を発現する細胞株を、対照として用いる。CAR T細胞を、HER2発現細胞で4時間刺激する。CAR T細胞認識および活性化は、CD107a上方制御をモニタリングすることによって評価し、CD3+細胞でのゲーティングによるフローサイトメトリーによって分析する。

【0338】

本発明の抗原結合分子を含むCAR-T細胞は、HER2過剰発現細胞に関して選択的であることがわかる。これらの細胞は、HER2過剰発現細胞に対して強力な活性を示すことがわかる一方で、臓器細胞株と接触させた場合、活性を示さないか、または弱い活性を示す。

非限定的に、本発明は、以下の態様を含む。

〔態様1〕

アミノ酸配列i)～iii)、またはアミノ酸配列iv)～vi)、または好ましくはアミノ酸配列i)～vi)：

i) LC-CDR1：GLSSGVSSTX₁X₂YX₃S（配列番号9）；

ii) LC-CDR2：X₄TNX₅RSS（配列番号10）；

iii) LC-CDR3：X₆LYX₇GX₈GIX₉V（配列番号11）；

iv) HC-CDR1：X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆（配列番号12）；

v) HC-CDR2：X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀（配列番号13）；

vi) HC-CDR3：X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃（配列番号14）；

あるいは、配列(i)～(vi)の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されている、それらの変異体（式中、X₁=GまたはSであり、X₂=HまたはYであり、X₃=AまたはPであり、X₄=N、SまたはTであり、X₅=T、SまたはIであり、X₆=VまたはMであり、X₇=VまたはMであり、X₈=DまたはSであり、X₉=WまたはSであり、X₁₀=Sであるか、または存在せず、X₁₁=Sであるか、または存在せず、X₁₂=SまたはGであり、X₁₃=YまたはNであり、X₁₄=YまたはWであり、X₁₅=IまたはWであり、X₁₆=H、GまたはSであり、X₁₇=Iであるか、または存在せず、X₁₈=I、SまたはEであり、X₁₉=NまたはIであり、X₂₀=P、YまたはNであり、X₂₁=G、YまたはHであり、X₂₂=NまたはSであり、X₂₃=DまたはSであり、X₂₄=NまたはYであり、X₂₅=AまたはNであり、X₂₆=QまたはPであり、X₂₇=RまたはSであり、X₂₈=FまたはLであり、X₂₉=QまたはKであり、X₃₀=GまたはSであり、X₃₁=Eであるか、または存在せず、X₃₂=I、YまたはMであり、X₃₃=AまたはGであり、X₃₄=S、P、IまたはAであり、X₃₅=Y、DまたはNであり、X₃₆=GまたはSであり、X₃₇=GまたはSであり、X₃₈=Lであるか、または存在せず、X₃₉=Vまたは

10

20

30

40

50

Yであり、 $X_{40} = A$ 、DまたはGであり、 $X_{41} = F$ 、MまたはYであり、 $X_{42} = D$ であるか、または存在せず、 $X_{43} = I$ 、Vであるか、または存在しない)
を有する、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体または抗原結合断片。

[態様2]

LC-CDR1が、GLSSGSVSTGHYAS (配列番号15)、GLSSGSVSTGYYP (配列番号21)、またはGLSSGSVSTSYYP (配列番号27)の1つである、態様1記載の抗体または抗原結合断片。

[態様3]

LC-CDR2が、NTNTRSS (配列番号16)、STNSRSS (配列番号22)、TTNIRSS (配列番号28)、またはSTNTRSS (配列番号33)の1つである、態様1または2記載の抗体または抗原結合断片。

[態様4]

LC-CDR3が、VLYVG DG IWV (配列番号17)、VLYMGSGISV (配列番号23)、MLYMGSGIWV (配列番号29)、またはVLYMGSGIWV (配列番号34)の1つである、態様1～3のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様5]

HC-CDR1が、SY YIH (配列番号18)、SSSYWG (配列番号24)、GY YWS (配列番号30)、またはSSNWS (配列番号35)の1つである、態様1～4のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様6]

HC-CDR2が、IINPGNGDTNYAQRFG (配列番号19)、SIYYSGSTY YNPSLKS (配列番号25)、EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号31)、またはEIYHSGSTNYNPSLKS (配列番号36)の1つである、態様1～5のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様7]

HC-CDR3が、EIASYSGSYDY (配列番号20)、YAPDSSGYLVAFDI (配列番号26)、MGINSGGYLYGMDV (配列番号32)、またはMGANSGGYLYGMDV (配列番号37)の1つである、態様1～6のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様8]

以下のCDR:

LC-CDR1: GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (配列番号9)、

LC-CDR2: X₄TNX₅RSS (配列番号10)、

LC-CDR3: X₆LYX₇GX₈GIX₉V (配列番号11)

(式中、 $X_1 = G$ またはSであり、 $X_2 = H$ またはYであり、 $X_3 = A$ またはPであり、 $X_4 = N$ 、SまたはTであり、 $X_5 = T$ 、SまたはIであり、 $X_6 = V$ またはMであり、 $X_7 = V$ またはMであり、 $X_8 = D$ またはSであり、 $X_9 = W$ またはSである)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する、態様1～7のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様9]

以下のCDR:

LC-CDR1: GLSSGSVSTGHYAS (配列番号15)、

LC-CDR2: NTNTRSS (配列番号16)、

LC-CDR3: VLYVG DG IWV (配列番号17)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する、態様1～8のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様10]

以下のCDR:

10

20

30

40

50

LC-CDR1: GLSSGSVSTGYYP S (配列番号 21)、
LC-CDR2: STNSRSS (配列番号 22)、
LC-CDR3: VLYMGSGISV (配列番号 23)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ～ 8 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様 11]

以下の CDR:

LC-CDR1: GLSSGSVSTSYYP S (配列番号 27)、
LC-CDR2: TTNIRSS (配列番号 28)、
LC-CDR3: MLYMGSGIWV (配列番号 29)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ～ 8 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様 12]

以下の CDR:

LC-CDR1: GLSSGSVSTSYYP S (配列番号 27)、
LC-CDR2: STNTRSS (配列番号 33)、
LC-CDR3: VLYMGSGIWV (配列番号 34)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ～ 8 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様 13]

以下の CDR:

HC-CDR1: X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (配列番号 12)、
HC-CDR2: X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂G X₂₃T X₂₄Y X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (配列番号 13)、
HC-CDR3: X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅S X₃₆X₃₇Y X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (配列番号 14)

(式中、X₁₀=S であるか、または存在せず、X₁₁=S であるか、または存在せず、X₁₂=S または G であり、X₁₃=Y または N であり、X₁₄=Y または W であり、X₁₅=I または W であり、X₁₆=H、G または S であり、X₁₇=I であるか、または存在せず、X₁₈=I、S または E であり、X₁₉=N または I であり、X₂₀=P、Y または N であり、X₂₁=G、Y または H であり、X₂₂=N または S であり、X₂₃=D または S であり、X₂₄=N または Y であり、X₂₅=A または N であり、X₂₆=Q または P であり、X₂₇=R または S であり、X₂₈=F または L であり、X₂₉=Q または K であり、X₃₀=G または S であり、X₃₁=E であるか、または存在せず、X₃₂=I、Y または M であり、X₃₃=A または G であり、X₃₄=S、P、I または A であり、X₃₅=Y、D または N であり、X₃₆=G または S であり、X₃₇=G または S であり、X₃₈=L であるか、または存在せず、X₃₉=V または Y であり、X₄₀=A、D または G であり、X₄₁=F、M または Y であり、X₄₂=D であるか、または存在せず、X₄₃=I、V であるか、または存在しない)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ～ 12 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様 14]

以下の CDR:

HC-CDR1: SYYIH (配列番号 18)、
HC-CDR2: IINPGNGDTNYAQRFG (配列番号 19)、
HC-CDR3: EIASYSGSYDY (配列番号 20)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ～ 13 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様 15]

以下の CDR:

10

20

30

40

50

H C - C D R 1 : S S S Y Y W G (配列番号 2 4) 、
H C - C D R 2 : S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2 5) 、
H C - C D R 3 : Y A P D S S G Y L V A F D I (配列番号 2 6)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様1～13のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様16]

以下のC D R :

H C - C D R 1 : G Y Y W S (配列番号 3 0) 、
H C - C D R 2 : E I N H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 3 1) 、
H C - C D R 3 : M G I N S G G Y L Y G M D V (配列番号 3 2)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様1～13のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様17]

以下のC D R :

H C - C D R 1 : S S N W W S (配列番号 3 5) 、
H C - C D R 2 : E I Y H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 3 6) 、
H C - C D R 3 : M G A N S G G Y L Y G M D V (配列番号 3 7)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様1～13のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様18]

ヒト、アカゲザルまたはマウスH E R 2に特異的に結合する、態様1～17のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様19]

アポトーシスによって細胞死を誘導する、態様1～18のいずれか一項記載の抗体または抗原結合断片。

[態様20]

下記のC D R :

L C - C D R 1 : G L S S G S V S T X ₁ X ₂ Y X ₃ S (配列番号 9) 、
L C - C D R 2 : X ₄ T N X ₅ R S S (配列番号 1 0) 、
L C - C D R 3 : X ₆ L Y X ₇ G X ₈ G I X ₉ V (配列番号 1 1)

(式中、X ₁ = G または S であり、X ₂ = H または Y であり、X ₃ = A または P であり、X ₄ = N、S または T であり、X ₅ = T、S または I であり、X ₆ = V または M であり、X ₇ = V または M であり、X ₈ = D または S であり、X ₉ = W または S である)

を含む、単離された軽鎖可変領域ポリペプチド。

[態様21]

L C - C D R 1 が、G L S S G S V S T G H Y A S (配列番号 1 5) 、G L S S G S V S T G Y Y P S (配列番号 2 1) 、またはG L S S G S V S T S Y Y P S (配列番号 2 7) の1つである、態様20記載の単離された軽鎖可変領域ポリペプチド。

[態様22]

L C - C D R 2 が、N T N T R S S (配列番号 1 6) 、S T N S R S S (配列番号 2 2) 、T T N I R S S (配列番号 2 8) 、またはS T N T R S S (配列番号 3 3) の1つである、態様20または21記載の単離された軽鎖可変領域ポリペプチド。

[態様23]

L C - C D R 3 が、V L Y V G D G I W V (配列番号 1 7) 、V L Y M G S G I S V (配列番号 2 3) 、M L Y M G S G I W V (配列番号 2 9) 、またはV L Y M G S G I W V (配列番号 3 4) の1つである、態様20～22のいずれか一項記載の単離された軽鎖可変領域ポリペプチド。

[態様24]

軽鎖配列：配列番号1、2、3、または4 (図1A～図1D) に少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された軽鎖可変領域ポリペプチド。

10

20

30

40

50

[態様 25]

以下の CDR :

HC-CDR1 : $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ (配列番号 12) 、
HC-CDR2 : $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}GX_{23}TX_{24}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (配列番号 13) 、
HC-CDR3 : $X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}SX_{36}X_{37}YX_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}$ (配列番号 14)

(式中、 $X_{10}=S$ であるか、または存在せず、 $X_{11}=S$ であるか、または存在せず、 $X_{12}=S$ またはGであり、 $X_{13}=Y$ またはNであり、 $X_{14}=Y$ またはWであり、 $X_{15}=I$ またはWであり、 $X_{16}=H$ 、GまたはSであり、 $X_{17}=I$ であるか、または存在せず、 $X_{18}=I$ 、SまたはEであり、 $X_{19}=N$ またはIであり、 $X_{20}=P$ 、YまたはNであり、 $X_{21}=G$ 、YまたはHであり、 $X_{22}=N$ またはSであり、 $X_{23}=D$ またはSであり、 $X_{24}=N$ またはYであり、 $X_{25}=A$ またはNであり、 $X_{26}=Q$ またはPであり、 $X_{27}=R$ またはSであり、 $X_{28}=F$ またはLであり、 $X_{29}=Q$ またはKであり、 $X_{30}=G$ またはSであり、 $X_{31}=E$ であるか、または存在せず、 $X_{32}=I$ 、YまたはMであり、 $X_{33}=A$ またはGであり、 $X_{34}=S$ 、P、IまたはAであり、 $X_{35}=Y$ 、DまたはNであり、 $X_{36}=G$ またはSであり、 $X_{37}=G$ またはSであり、 $X_{38}=L$ であるか、または存在せず、 $X_{39}=V$ またはYであり、 $X_{40}=A$ 、DまたはGであり、 $X_{41}=F$ 、MまたはYであり、 $X_{42}=D$ であるか、または存在せず、 $X_{43}=I$ 、Vであるか、または存在しない)

を含む、単離された重鎖可変領域ポリペプチド。

[態様 26]

HC-CDR1 が、SY Y I H (配列番号 18) 、S S S Y Y W G (配列番号 24) 、G Y Y W S (配列番号 30) 、またはS S N W W S (配列番号 35) の1つである、態様 25 記載の単離された重鎖可変領域ポリペプチド。

[態様 27]

HC-CDR2 が、I I N P G N G D T N Y A Q R F Q G (配列番号 19) 、S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 25) 、E I N H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 31) 、またはE I Y H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 36) の1つである、態様 25 または 26 記載の単離された重鎖可変領域ポリペプチド。

[態様 28]

HC-CDR3 が、E I A S Y S G S Y Y D Y (配列番号 20) 、Y A P D S S G Y L V A F D I (配列番号 26) 、M G I N S G G Y L Y G M D V (配列番号 32) 、またはM G A N S G G Y L Y G M D V (配列番号 37) の1つである、態様 25 ~ 27 のいずれか一項記載の単離された重鎖可変領域ポリペプチド。

[態様 29]

重鎖配列：配列番号 5、6、7、または 8 (図 2 A ~ 図 2 D) に少なくとも 85 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された重鎖可変領域ポリペプチド。

[態様 30]

重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、HER2 に結合することが可能な抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖が、それぞれ、LC-CDR1 : $GLSSGSVSTX_1X_2YX_3S$ (配列番号 9) 、 $GLSSGSVSTGHYAS$ (配列番号 15) 、 $GLSSGSVSTGYYP S$ (配列番号 21) 、または $GLSSGSVSTSYYP S$ (配列番号 27) の1つ、LC-CDR2 : X_4TNX_5RSS (配列番号 10) 、 $NTNTRSS$ (配列番号 16) 、 $STNSRSS$ (配列番号 22) 、 $TTNIRSS$ (配列番号 28) 、または $STNTRSS$ (配列番号 33) の1つ、およびLC-CDR3 : $X_6LYX_7GX_8GIX_9V$ (配列番号 11) 、 $VLYVG DGIWV$ (配列番号 17) 、 $VLYMGSGGISV$ (配列番号 23) 、 $MLYMGSGGIWV$ (配列番号 29) 、または $VLYMGSGGIWV$ (配列番号 34) の1つ

10

20

30

40

50

(式中、 $X_1 = G$ または S であり、 $X_2 = H$ または Y であり、 $X_3 = A$ または P であり、 $X_4 = N$ 、 S または T であり、 $X_5 = T$ 、 S または I であり、 $X_6 = V$ または M であり、 $X_7 = V$ または M であり、 $X_8 = D$ または S であり、 $X_9 = W$ または S である)
に少なくとも 85% の全配列同一性を有する LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3 を含み、

重鎖が、それぞれ、HC-CDR1: $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ (配列番号 12)、SY Y I H (配列番号 18)、S S S Y Y W G (配列番号 24)、G Y Y W S (配列番号 30)、または S S N W W S (配列番号 35) の 1 つ、HC-CDR2: $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}GX_{23}TX_{24}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (配列番号 13)、I I N P G N G D T N Y A Q R F Q G (配列番号 19)、S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 25)、E I N H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 31)、または E I Y H S G S T N Y N P S L K S (配列番号 36) の 1 つ、および HC-CDR3: $X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}SX_{36}X_{37}YX_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}$ (配列番号 14)、E I A S Y S G S Y Y D Y (配列番号 20)、Y A P D S S G Y L V A F D I (配列番号 26)、M G I N S G G Y L Y G M D V (配列番号 32)、または M G A N S G G Y L Y G M D V (配列番号 37) の 1 つ

(式中、 $X_{10} = S$ であるか、または存在せず、 $X_{11} = S$ であるか、または存在せず、 $X_{12} = S$ または G であり、 $X_{13} = Y$ または N であり、 $X_{14} = Y$ または W であり、 $X_{15} = I$ または W であり、 $X_{16} = H$ 、 G または S であり、 $X_{17} = I$ であるか、または存在せず、 $X_{18} = I$ 、 S または E であり、 $X_{19} = N$ または I であり、 $X_{20} = P$ 、 Y または N であり、 $X_{21} = G$ 、 Y または H であり、 $X_{22} = N$ または S であり、 $X_{23} = D$ または S であり、 $X_{24} = N$ または Y であり、 $X_{25} = A$ または N であり、 $X_{26} = Q$ または P であり、 $X_{27} = R$ または S であり、 $X_{28} = F$ または L であり、 $X_{29} = Q$ または K であり、 $X_{30} = G$ または S であり、 $X_{31} = E$ であるか、または存在せず、 $X_{32} = I$ 、 Y または M であり、 $X_{33} = A$ または G であり、 $X_{34} = S$ 、 P 、 I または A であり、 $X_{35} = Y$ 、 D または N であり、 $X_{36} = G$ または S であり、 $X_{37} = G$ または S であり、 $X_{38} = L$ であるか、または存在せず、 $X_{39} = V$ または Y であり、 $X_{40} = A$ 、 D または G であり、 $X_{41} = F$ 、 M または Y であり、 $X_{42} = D$ であるか、または存在せず、 $X_{43} = I$ 、 V であるか、または存在しない)

に少なくとも 85% の全配列同一性を有する HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3 を含む、抗体または抗原結合断片。

[態様 31]

重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離された HER2 に結合することが可能な抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖配列が、配列番号 1、2、3、または 4 (図 1A ~ 図 1D) の軽鎖配列に少なくとも 85% の配列同一性を有し、

重鎖配列が、配列番号 5、6、7、または 8 (図 2A ~ 図 2D) の重鎖配列に少なくとも 85% の配列同一性を有する、抗体または抗原結合断片。

[態様 32]

アミノ酸配列 i) ~ i i i)、またはアミノ酸配列 i v) ~ v i)、または好ましくはアミノ酸配列 i) ~ v i) :

i) LC-CDR1: R S S Q S L L H S N G F N Y L D (配列番号 74)、R S S Q S L L H S D G N K Y L D (配列番号 84)、R S S Q S L V Y S D G N T Y L N (配列番号 93)、R S S Q S L L H S N G Y N Y L D (配列番号 102)、R S S Q S L L H S N G N T Y L D (配列番号 110)、R A S Q S V R N N L A (配列番号 120)、G S T T G A V T S G H Y P S (配列番号 138)、R A S Q S V S S S Y L A (配列番号 161)、R S S Q S L Q H S N G Y Q Y L D (配列番号 170)、T G R S A N I G G F D V Q (配列番号 186)、A L T S G S V S T S Y Y P S (配列番号 194)、T S S Q S L V Y S D G N T Y L N (配列番号 211)、R S S Q S L L R S D G Y N F V D (配列番号 217)、R A S Q G I S S W L A (配列番号 226)、R A S R S V G K Y

LA (配列番号247)、GLSSGSVSTTYYP S (配列番号255)、TLRS
GINVGTYRIY (配列番号261)、RASQSVSSYLA (配列番号270)
、GLTSGAVSSSYYP S (配列番号279)、TGNNNNVGFAGAA (配
列番号287) の1つ、

i i) LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号75)、KVSNRDS (配列番号
94)、SGSNRAS (配列番号111) ; YASTRAT (配列番号121)、ST
SNKHS (配列番号139)、LGSHRAS (配列番号146)、LGSNRAP (配
列番号155)、GASSRAT (配列番号162)、LGSFRAS (配列番号17
1)、DNSNRPS (配列番号187)、STNLRSS (配列番号195)、KVS
DRDS (配列番号204)、KVS KRDS (配列番号212)、LGSDRAS (配
列番号218)、AASSLQS (配列番号227)、YKSDSDKQQGS (配列番
号262)、DASTRAS (配列番号248)、STNTRSS (配列番号33)、D
ASNRAT (配列番号271)、NTDIRFS (配列番号280)、RNNDRPS
(配列番号288) の1つ、

i i i) LC-CDR3: MQGLQTPYT (配列番号76)、MLGTHWPPM
YI (配列番号85)、MQGTHWPLT (配列番号95)、MQALQTPWT (配
列番号103)、MQGTHWPPT (配列番号112)、QHYGSSRT (配列番号
122)、MAGLQTPRLT (配列番号130)、LLYYGGARV (配列番号1
40)、MQALQTPLT (配列番号147)、QQYGSSPRT (配列番号163
)、MHALSTPPWT (配列番号172)、MQGTHWPGT (配列番号180)
、GTWDSYLNIVV (配列番号188)、ELYMGS GISV (配列番号196
)、MQGTHWPQT (配列番号205)、MQALQTPRT (配列番号219)、
QQANSFPPT (配列番号228)、QQYGSSSA (配列番号233)、MIW
HSSAWV (配列番号263)、QHYGTSPPI (配列番号249)、VLYM
GNGISV (配列番号256)、QQRSNWPLT (配列番号272)、VLYMG
SGISV (配列番号23)、SAWDSSLKVQV (配列番号289) の1つ、

i v) HC-CDR1: SYGMH (配列番号77)、SAAAAN (配列番号86
)、SYAMH (配列番号96)、SFAMN (配列番号113)、SYGIS (配列番
号123)、SYAMS (配列番号131)、SYAIS (配列番号148)、TYTM
H (配列番号173)、GYYS (配列番号30)、SYWIG (配列番号197)、
NYGMH (配列番号234)、SYAIH (配列番号241)、SSSYWYG (配列
番号24)、DYYIH (配列番号281) の1つ、

v) HC-CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、RTY
YRSKWYSEYAVSVKS (配列番号87)、WINAGNGNTKYSQKFQ
G (配列番号104)、TIGGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、WI
SAYNGNTNYAQKLQG (配列番号124)、AISGSGGSTYYADSV
KG (配列番号132)、GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、G
INWNGGSTGYADSVKG (配列番号164)、WITPGNGNTHYSQN
FQG (配列番号174)、EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号31)、II
YPGDS DTRYSPSFQG (配列番号198)、AISSNGGSTYYADSV
KG (配列番号206)、VISYDES NKYYADSVKG (配列番号220)、F
ISYDGTNKYYADSVKG (配列番号235)、SIYYS GSTYYNPSL
KS (配列番号25)、VIWYDGSNKYYADSVKG (配列番号264)、SI
SSSSSYIYYADSVKG (配列番号273)、WVSAYNGDTNYAQKF
QG (配列番号282) の1つ、

v i) HC-CDR3: DLFAVVGYYYYYY GMDV (配列番号79)、GSI
FDV (配列番号88)、SRGYYGMDV (配列番号97)、GGYLVGY (配列
番号105)、AYGSGGHYFFAY (配列番号115)、DWGSSWSDY (配
列番号125)、TYYDFWSGRVGAFDI (配列番号133)、DRGYYGMD
DV (配列番号141)、GRGSGYPDTWFWFDP (配列番号150)、SYG

10

20

30

40

50

SGSYRSHAFDI (配列番号156)、GLVPAASMDV (配列番号165)、SRVGALDY (配列番号175)、SRGYSGYDN (配列番号181)、GLPYYYFDY (配列番号189)、LGYGVPLPEYFDL (配列番号199)、EPSGSWSYLYYYYGMDV (配列番号221)、HYGDYLYYYGMDV (配列番号236)、VYGYGLHYYGMDV (配列番号242)、SYDSSGYYYFDY (配列番号250)、YAPDSSGYLVAFDI (配列番号26)、MTTEDY (配列番号265)、DGSAWSRPY (配列番号274)、EIASYSGSYDY (配列番号20)、GADWNSDY (配列番号290) の1つ、あるいは、配列(i) ~ (vi) の1つまたはそれより多くにおける1つまたは2つまたは3つのアミノ酸が別のアミノ酸で置換されている、それらの変異体を有する、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様33]

重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片またはポリペプチドであって、

軽鎖が、LC-CDR1:RSSQSLLHSNGFNLYLD (配列番号74)、RSSQSLLHSDGNKYLD (配列番号84)、RSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号93)、RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、RSSQSLLHSNGNTYLD (配列番号110)、RASQSVRNLA (配列番号120)、GSTTGAVTSGHYPS (配列番号138)、RASQSVSSSYLA (配列番号161)、RSSQSLQHSNGYQYLD (配列番号170)、TGRSANIGGF DVQ (配列番号186)、ALTSGSVSTSYYP (配列番号194)、TSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号211)、RSSQSLLRSDGYNFVD (配列番号217)、RASQGIISSWLA (配列番号226)、RASRSVGKYLA (配列番号247)、GLSSGSVSTTYYP (配列番号255)、TLRSGINVGTYRIY (配列番号261)、RASQSVSSSYLA (配列番号270)、GLTSGAVSSSYYP (配列番号279)、TGNNNNVGFAGAA (配列番号287) の1つ、

LC-CDR2:LGSNRAS (配列番号75)、KVSNRDS (配列番号94)、SGSNRAS (配列番号111) ; YASTRAT (配列番号121)、STSNKHS (配列番号139)、LGSHRAS (配列番号146)、LGSNRAP (配列番号155)、GASSRAT (配列番号162)、LGSFRAS (配列番号171)、DNSNRPS (配列番号187)、STNLRSS (配列番号195)、KVSDDRDS (配列番号204)、KVS KRDS (配列番号212)、LGSDRAS (配列番号218)、AASSLQS (配列番号227)、YKSDSDKQQGS (配列番号262)、DASTRAS (配列番号248)、STNTRSS (配列番号33)、DASN RAT (配列番号271)、NTDIRFS (配列番号280)、RNNDRPS (配列番号288) の1つ、

LC-CDR3:MQGLQTPYT (配列番号76)、MLGTHWPPMYI (配列番号85)、MQGTHWPLT (配列番号95)、MQALQTPWT (配列番号103)、MQGTHWPPT (配列番号112)、QHYGSSRT (配列番号122)、MAGLQTPRLT (配列番号130)、LLYYGGARV (配列番号140)、MQALQTPLT (配列番号147)、QQYGSSPRT (配列番号163)、MHALSTPPWT (配列番号172)、MQGTHWPGT (配列番号180)、GTWDSYLN IWV (配列番号188)、ELYMGS GISV (配列番号196)、MQGTHWPQT (配列番号205)、MQALQTPRT (配列番号219)、QQAN SFPPT (配列番号228)、QQYGSSSA (配列番号233)、MIWHSSA WV (配列番号263)、QHYGTSPPI (配列番号249)、VLYMGNGISV (配列番号256)、QQRSNWPLT (配列番号272)、VLYMGSGISV (配列番号23)、SAWDSSLKVQV (配列番号289) の1つ

10

20

30

40

50

に少なくとも85%の全配列同一性を有するLC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3を含み、

重鎖が、HC-CDR1:SYGMH(配列番号77)、SAAAAWN(配列番号86)、SYAMH(配列番号96)、SFAMN(配列番号113)、SYGIS(配列番号123)、SYAMS(配列番号131)、SYAIS(配列番号148)、TYTMH(配列番号173)、GYYSWS(配列番号30)、SYWIG(配列番号197)、NYGMH(配列番号234)、SYAIH(配列番号241)、SSSYWYG(配列番号24)、DYIYH(配列番号281)の1つ、

HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、RTYYRSKWYSEYAVSVKS(配列番号87)、WINAGNGNTKYSQKFQG(配列番号104)、TIGGSGDSTFYADPVKG(配列番号114)、WISAYNGNTNYAQKLQG(配列番号124)、AISGSGGSTYYADSVKG(配列番号132)、GIIPIFGTANYAQKFQG(配列番号149)、GINWNGGSTGYADSVKG(配列番号164)、WITPGNGNTHYSQNFQG(配列番号174)、EINHSGSTNYNPSLKS(配列番号31)、IIYPGDS DTRYSPSFQG(配列番号198)、AISSNGGSTYYADSVKG(配列番号206)、VISYDESNKYYADSVKG(配列番号220)、FISYDGTNKYYADSVKG(配列番号235)、SIYYSGSTYYNPSLKS(配列番号25)、VIWYDGSNKYYADSVKG(配列番号264)、SISSSSSYIYYADSVKG(配列番号273)、WVSAYNGDTNYAQKFQG(配列番号282)の1つ、

HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYYGMDV(配列番号79)、GSIFDV(配列番号88)、SRGYYGMDV(配列番号97)、GGYLVGY(配列番号105)、AYGSGGHYFFAY(配列番号115)、DWGSSWS D Y(配列番号125)、TYYDFWSGRVGA FDI(配列番号133)、DRGYYGMDV(配列番号141)、GRGSGYPDTWFWFDP(配列番号150)、SYGSGSYRSHAFDI(配列番号156)、GLVPAASMDV(配列番号165)、SRVGALDY(配列番号175)、SRGYSGYDN(配列番号181)、GLPY YFDY(配列番号189)、LGYGVPLPEYFDL(配列番号199)、EPSGSWSYLYYYYYYGMDV(配列番号221)、HYGDYLYYYYYYGMDV(配列番号236)、VYGYGLHY YGMDV(配列番号242)、SYDSSGY YFDY(配列番号250)、YAPDSSGYLVAFDI(配列番号26)、MTTEDY(配列番号265)、DGSAWSRPY(配列番号274)、EIASYSGSYDY(配列番号20)、GADWNSDY(配列番号290)の1つ、

に少なくとも85%の全配列同一性を有するHC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3を含む、抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様34]

以下のCDR:

LC-CDR1:RSSQSLLHSNGFN YLD(配列番号74)、

LC-CDR2:LGSNRAS(配列番号75)、

LC-CDR3:MQGLQTPYT(配列番号76)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1:SYGMH(配列番号77)、

HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG(配列番号78)、

HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYYGMDV(配列番号79)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様35]

以下のCDR:

LC-CDR1:RSSQSLLHSDGNKYLD (配列番号84)、

LC-CDR2:LGSNRAS (配列番号75)、

LC-CDR3:MLGTHWPPMYI (配列番号85)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1:SAAAAWN (配列番号86)、

HC-CDR2:RTYYRSKWYSEYAVSVKS (配列番号87)、

HC-CDR3:GSIFDV (配列番号88)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様36]

以下のCDR:

LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号93)、

LC-CDR2:KVSNRDS (配列番号94)、

LC-CDR3:MQGTHWPLT (配列番号95)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1:SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、

HC-CDR3:SRGYYGMDV (配列番号97)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様37]

以下のCDR:

LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、

LC-CDR2:LGSNRAS (配列番号75)、

LC-CDR3:MQALQTPWT (配列番号103)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1:SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2:WINAGNGNTKYSQKFQG (配列番号104)、

HC-CDR3:GGYLVGY (配列番号105)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様38]

以下のCDR:

LC-CDR1:RSSQSLLHSNGNTYLD (配列番号110)、

LC-CDR2:SGSNRAS (配列番号111)、

LC-CDR3:MQGTHWPPPT (配列番号112)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1:SFAMN (配列番号113)、

HC-CDR2:TIGSGDSTFYADPVKG (配列番号114)、

HC-CDR3:AYGSGGHYFFAY (配列番号115)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様39]

以下のCDR:

LC-CDR1:RASQSVRNNLA (配列番号120)、

LC-CDR2:YASTRAT (配列番号121)、

10

20

30

40

50

LC-CDR3: QHYGSSRT (配列番号122)
を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、
および／または、以下のCDR:
HC-CDR1: SYGIS (配列番号123)、
HC-CDR2: WISAYNGNTNYAQKLQG (配列番号124)、
HC-CDR3: DWGSSWSDY (配列番号125)
を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様40]

以下のCDR:
LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、
LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号75)、
LC-CDR3: MAGLQTPRLT (配列番号130)
を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、
および／または、以下のCDR:
HC-CDR1: SYAMS (配列番号131)、
HC-CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号132)、
HC-CDR3: TYYDFWSGRVGAFDI (配列番号133)
を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様41]

以下のCDR:
LC-CDR1: GSTTGAVTSGHYPS (配列番号138)、
LC-CDR2: STSNKHS (配列番号139)、
LC-CDR3: LLYYG GARV (配列番号140)
を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、
および／または、以下のCDR:
HC-CDR1: SYGMH (配列番号77)、
HC-CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、
HC-CDR3: DRGYYGMDV (配列番号141)
を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様42]

以下のCDR:
LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、
LC-CDR2: LGS HRAS (配列番号146)、
LC-CDR3: MQALQTPLT (配列番号147)
を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、
および／または、以下のCDR:
HC-CDR1: SYAIS (配列番号148)、
HC-CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、
HC-CDR3: GRGSGYPDTWFWFDP (配列番号150)
を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様43]

以下のCDR:
LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、
LC-CDR2: LGSNRAP (配列番号155)、
LC-CDR3: MQGTHWPLT (配列番号95)
を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

10

20

30

40

50

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SYAMH（配列番号96）、

HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、

HC-CDR3：SYGSGSYRSHAFDI（配列番号156）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様44]

以下のCDR：

LC-CDR1：RASQSVSSSYLA（配列番号161）、

LC-CDR2：GASSRAT（配列番号162）、

LC-CDR3：QQYGSSPRT（配列番号163）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、

HC-CDR2：GINWNGGSTGYADSVKG（配列番号164）、

HC-CDR3：GLVPAASMDV（配列番号165）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様45]

以下のCDR：

LC-CDR1：RSSQSLQHSNGYQYLD（配列番号170）、

LC-CDR2：LGSFRAS（配列番号171）、

LC-CDR3：MHALSTPPWT（配列番号172）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：TYTMH（配列番号173）、

HC-CDR2：WITPGNGNTHYSQNFQG（配列番号174）、

HC-CDR3：SRVGALDY（配列番号175）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様46]

以下のCDR：

LC-CDR1：RSSQSLVYSDGNTYLN（配列番号93）、

LC-CDR2：KVSNRDS（配列番号94）、

LC-CDR3：MQGTHWPGT（配列番号180）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、

HC-CDR2：VISYDGSNKYYADSVKG（配列番号78）、

HC-CDR3：SRGYSGYDN（配列番号181）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様47]

以下のCDR：

LC-CDR1：TGRSANIGGF DVQ（配列番号186）、

LC-CDR2：DNSNRPS（配列番号187）、

LC-CDR3：GTWDSYLN IWV（配列番号188）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：GYYWS（配列番号30）、

HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号31)、

HC-CDR3: GLPYYYFDY (配列番号189)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様48]

以下のCDR:

LC-CDR1: ALTSGSVSTSYYPSS (配列番号194)、

LC-CDR2: STNLRSS (配列番号195)、

LC-CDR3: ELYMGSGISV (配列番号196)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYWIG (配列番号197)、

HC-CDR2: IIYPGDS DTRYSPSFQG (配列番号198)、

HC-CDR3: LGYGVPLPEYFDL (配列番号199)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様49]

以下のCDR:

LC-CDR1: RSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号93)、

LC-CDR2: KVS DRDS (配列番号204)、

LC-CDR3: MQGTHWPQT (配列番号205)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2: AISSNGGSTYYADSVKKG (配列番号206)、

HC-CDR3: SRGYYGMDV (配列番号97)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様50]

以下のCDR:

LC-CDR1: TSSQSLVYSDGNTYLN (配列番号211)、

LC-CDR2: KVS KRDS (配列番号212)、

LC-CDR3: MQGTHWPLT (配列番号95)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2: VISYDGS NKYYADSVKKG (配列番号78)、

HC-CDR3: SRGYYGMDV (配列番号97)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様51]

以下のCDR:

LC-CDR1: RSSQSLLRSDGYNFVD (配列番号217)、

LC-CDR2: LGS DRAS (配列番号218)、

LC-CDR3: MQALQTPRT (配列番号219)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2: VISYDES NKYYADSVKKG (配列番号220)、

HC-CDR3: EPSGSWSYLYYYYGYMDV (配列番号221)

10

20

30

40

50

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様52]

以下のCDR:

LC-CDR1: RASQGIISSWLA (配列番号226)、

LC-CDR2: AASSLQS (配列番号227)、

LC-CDR3: QQANSFPPT (配列番号228)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAMH (配列番号96)、

HC-CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、

HC-CDR3: SRGYYGMDV (配列番号97)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様53]

以下のCDR:

LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号161)、

LC-CDR2: GASSRAT (配列番号162)、

LC-CDR3: QQYGSSSA (配列番号233)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: NYGMH (配列番号234)、

HC-CDR2: FISYDGTNKYYADSVKG (配列番号235)、

HC-CDR3: HYGDY Y Y Y Y GMDV (配列番号236)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様54]

以下のCDR:

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、

LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号75)、

LC-CDR3: MQGTHWPGT (配列番号180)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAIH (配列番号241)、

HC-CDR2: AISSNGGSTYYADSVKG (配列番号206)、

HC-CDR3: VYGYGLHYYGMDV (配列番号242)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様55]

以下のCDR:

LC-CDR1: RASRSVGKYLA (配列番号247)、

LC-CDR2: DASTRAS (配列番号248)、

LC-CDR3: QHYGTSPFFI (配列番号249)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および/または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAIS (配列番号148)、

HC-CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、

HC-CDR3: SYDSSGY Y Y F DY (配列番号250)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

10

20

30

40

50

[態様 56]

以下のCDR：

LC-CDR1：GLSSGSVSTTYYP S（配列番号255）、

LC-CDR2：STNTRSS（配列番号33）、

LC-CDR3：VLYMGNGISV（配列番号256）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SSSYWYG（配列番号24）、

HC-CDR2：SIYYSGSTYYNPSLKS（配列番号25）、

HC-CDR3：YAPDSSGYLVAFDI（配列番号26）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様 57]

以下のCDR：

LC-CDR1：TLRSGINVGTYRIY（配列番号261）、

LC-CDR2：YKSDSDKQQGS（配列番号262）、

LC-CDR3：MIWHSSAWV（配列番号263）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SYGMH（配列番号77）、

HC-CDR2：VIWYDGSNKYYADSVKG（配列番号264）、

HC-CDR3：MTTEDY（配列番号265）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様 58]

以下のCDR：

LC-CDR1：RASQSVSSYLA（配列番号270）、

LC-CDR2：DASNRA T（配列番号271）、

LC-CDR3：QQRSNWPLT（配列番号272）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：SYAMS（配列番号131）、

HC-CDR2：SISSSSSYIYYADSVKG（配列番号273）、

HC-CDR3：DGSAWSRPY（配列番号274）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様 59]

以下のCDR：

LC-CDR1：GLTSGAVSSSYYP S（配列番号279）、

LC-CDR2：NTDIRFS（配列番号280）、

LC-CDR3：VLYMGSGISV（配列番号23）

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR：

HC-CDR1：DYYIH（配列番号281）、

HC-CDR2：WVSAYNGDTNYAQKFQG（配列番号282）、

HC-CDR3：EIASYSGSYDY（配列番号20）

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様 60]

以下のCDR：

10

20

30

40

50

LC-CDR1: TGNNNNVGFAGAA (配列番号287)、
LC-CDR2: RNNDRPS (配列番号288)、
LC-CDR3: SAWDSSLKVQV (配列番号289)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAIS (配列番号148)、
HC-CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号149)、
HC-CDR3: GADWNSDY (配列番号290)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様61]

以下のCDR:

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号102)、
LC-CDR2: LGSNRAP (配列番号155)、
LC-CDR3: MQGTHWPLT (配列番号95)

を取り込む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有し、

および／または、以下のCDR:

HC-CDR1: SYAMH (配列番号96)、
HC-CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号78)、
HC-CDR3: SYGSGSYRSHAFDI (配列番号156)

を取り込む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する、態様32または33記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様62]

重鎖および軽鎖可変領域配列を含む、所望により単離されたHER2に結合することが可能な抗体、抗原結合断片またはポリペプチドであって、

軽鎖配列が、配列番号72、82、91、100、108、118、128、136、144、153、159、168、178、184、192、202、209、215、224、231、239、245、253、259、268、277、285、または293の軽鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有し、

重鎖配列が、配列番号73、83、92、101、109、119、129、137、145、154、160、169、179、185、193、203、210、216、225、232、240、246、254、260、269、278、286、または294の重鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有する、抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様63]

薬物部分または検出可能な部分にコンジュゲートされた、態様1～62のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様64]

薬物部分が、抗癌薬部分を含む、態様63記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド。

[態様65]

態様1～64のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド、および少なくとも1つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む組成物。

[態様66]

態様1～64のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチド、および少なくとも1つの抗癌剤を含む組成物。

[態様67]

少なくとも1つの薬学的に許容可されうるキャリアーをさらに含む、態様66記載の組成物。

[態様68]

10

20

30

40

50

HER2に結合した、態様1～64のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを含む、所望により単離された*in vitro*複合体。

[態様69]

態様1～64のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドをコードする、所望により単離された核酸。

[態様70]

態様69記載の核酸を含むベクター。

[態様71]

態様69記載の核酸または態様70記載のベクターを含む細胞。

[態様72]

態様1～64のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを作製する方法であって、態様71記載の細胞を、核酸またはベクターからの抗体、抗原結合断片またはポリペプチドの発現に適した条件下で培養する工程を含む、方法。

[態様73]

療法における、または医学的治療の方法における使用のための、態様1～67のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様74]

癌の治療における使用のための、態様1～67のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様75]

癌が、HER2陽性癌である、態様74記載の使用のための抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様76]

癌が、HER2陽性腫瘍細胞を含む、態様74または75記載の使用のための抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様77]

治療が、抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、治療剤と組み合わせて投与する工程を含む、態様73～76のいずれか一項記載の使用のための抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様78]

治療剤が、抗HER2抗体である、態様77記載の使用のための抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物。

[態様79]

癌の治療における使用のための医薬の製造における態様1～67のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物の使用。

[態様80]

癌が、HER2陽性癌である、態様79記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物の使用。

[態様81]

癌が、HER2陽性腫瘍細胞を含む、態様79または80記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物の使用。

[態様82]

態様1～67のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、癌を患う患者に投与する工程を含む、癌を治療する方法。

[態様83]

癌が、HER2陽性癌である、態様82記載の癌を治療する方法。

[態様84]

癌が、HER2陽性腫瘍細胞を含む、態様82または83記載の癌を治療する方法。

[態様85]

抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を、治療剤と組み合わせて投与する工

10

20

30

40

50

程を含む、態様 8 2 ～ 8 4 のいずれか一項記載の癌を治療する方法。

[態様 8 6]

治療剤が、抗 H E R 2 抗体である、態様 8 5 記載の癌を治療する方法。

[態様 8 7]

被験体において腫瘍細胞の成長を阻害する方法であって、被験体に、療法的に有効な量の態様 1 ～ 6 7 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を投与する工程を含む、方法。

[態様 8 8]

被験体において腫瘍細胞を死滅させる方法であって、被験体に、療法的に有効な量の態様 1 ～ 6 7 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片、ポリペプチドまたは組成物を投与する工程を含む、方法。

10

[態様 8 9]

H E R 2 を含有するかまたは H E R 2 を含有すると疑われる試料を、態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドと接触させる工程と、抗体、抗原結合断片またはポリペプチド、および H E R 2 の複合体の形成を検出する工程とを含む、方法。

[態様 9 0]

被験体において疾患または状態を診断する方法であって、被験体由来の試料を、態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドと、*in vitro* で接触させる工程と、抗体、抗原結合断片またはポリペプチド、および H E R 2 の複合体の形成を検出する工程とを含む、方法。

20

[態様 9 1]

H E R 2 にターゲティングされる剤による治療に関して、被験体を選択または階層化する方法であって、被験体由来の試料を、態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドと、*in vitro* で接触させる工程と、抗体または抗原結合断片、および H E R 2 の複合体の形成を検出する工程とを含む、方法。

[態様 9 2]

in vitro での H E R 2 の検出のための、態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドの使用。

[態様 9 3]

in vitro 診断剤としての、態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドの使用。

30

[態様 9 4]

態様 1 ～ 6 4 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合断片またはポリペプチドを含むキメラ抗原受容体 (C A R)。

[態様 9 5]

H E R 2 に結合した、態様 9 4 記載の C A R を含む、所望により単離された *in vitro* 複合体。

[態様 9 6]

態様 9 4 記載の C A R をコードする、所望により単離された核酸。

40

[態様 9 7]

態様 9 6 記載の核酸を含む、発現ベクター。

[態様 9 8]

態様 9 4 記載の C A R、態様 9 6 記載の核酸、または態様 9 7 記載の発現ベクターを含む細胞。

[態様 9 9]

態様 9 4 記載の C A R、態様 9 6 記載の核酸、態様 9 7 記載の発現ベクター、または態様 9 8 記載の細胞を含む組成物。

[態様 1 0 0]

医学的治療または予防の方法における使用のための、態様 9 4 記載の C A R、態様 9 6

50

記載の核酸、態様 9 7 記載の発現ベクター、態様 9 8 記載の細胞、または態様 9 9 記載の組成物。

【態様 1 0 1】

癌を治療する方法における使用のための、態様 9 4 記載の C A R、態様 9 6 記載の核酸、態様 9 7 記載の発現ベクター、態様 9 8 記載の細胞、または態様 9 9 に記載の組成物。

【図面】

【図 1】

【図 2】

図 1 A

P1A3(ラムダ)

QAVVTQEPFL SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TGHYASWYQQ TPGQAPRILF YNTNTRSSGV
PDRFSGSILG NKAALTIIGA QADESDYYC VLYVGDGIWV FGGGTLTLV GQPKAAPSVT
LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNKYAASS
YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTACS

P1A3

EVQLVQSGTE VKKPGASVRV SCKSSGYTFT SYIHWVWQA PGQGLEWMAI INPGNGDTNY
AQRFQGRVTM TRDTSTSTVY MELRSLRSDD TAVYFCAREI ASYSGSYDY WGQGTLTIVS
S

Figure 2A

図 1 B

P1C5(ラムダ)

QTVVTQEPFL SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TGYYPWYQQ TPGQAPRILI YSTNTRSSGV
PDRFSGSILG NKAALTIIGA QADESDYYC VLYMGSGIWSV FGGGTLTLV GQPKAAPSVT
LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNKYAASS
YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTACS

P1C5

QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSIS SSSYWGWIR QPPGKLEWII GSIIYSGSTY
YNPSLKSRVIT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYICARY APDSSGYLVA FDIWGQGTMTV
TVSS

Figure 2B

図 1 C

P1E4(ラムダ)

QTVVTQEPFL SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TSYYPWYQQ TPGQAPRILI YSTNTRSSGV
PDRFSGSILG NKAALTIIGA QADESDYYC MLYMGSGIWSV FGGGTLTLV GQPKAAPSVT
LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNKYAASS
YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APAECS

P1E4

QVQLQWAGAG LLKPSSETLSL TCAVYGGSFSS GYWWSWIRQ PGKGLEWIE INHSGSTNYN
PSLKSRVITIS VDTSKNQFSL KLSSVTIADT AVYYCARMGI NSGGYLYGMD VWGQGTITTV
SS

Figure 2C

図 1 D

P1F1(ラムダ)

QTVVTQEPFL SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TSYYPWYQQ TPGQAPRILI YSTNTRSSGV
PDRFSGSILG NKAALTIIGA QADESDYYC VLYMGSGIWSV FGGGTLTLV GQPKAAPSVT
LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNKYAASS
YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTACS

P1F1

QVQLVESGPG LVKPSGTLTL TCAVSGGSIS SSNWWSWVRQ PPGKLEWIG EIYHSGSTNY
NPSLKSRVITII SVDTSKNQFS LKLSSVTIAD TAVYYCARMG ANSGGYLYGM DVWQGQGTITV
VSS

Figure 2D

10

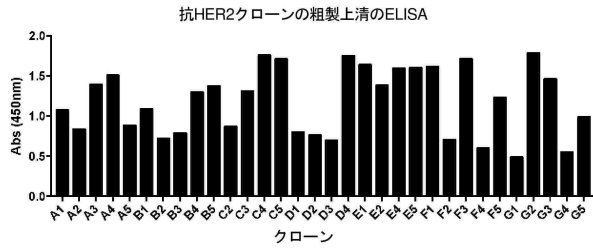
20

30

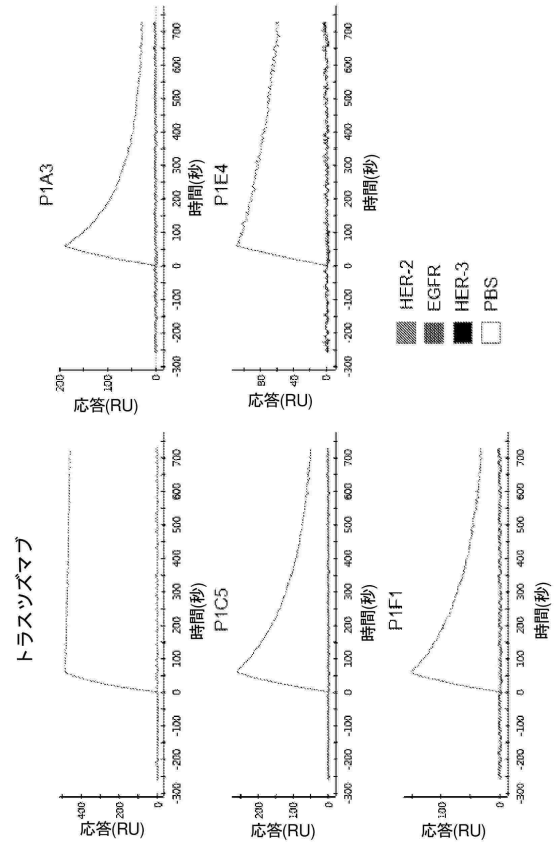
40

50

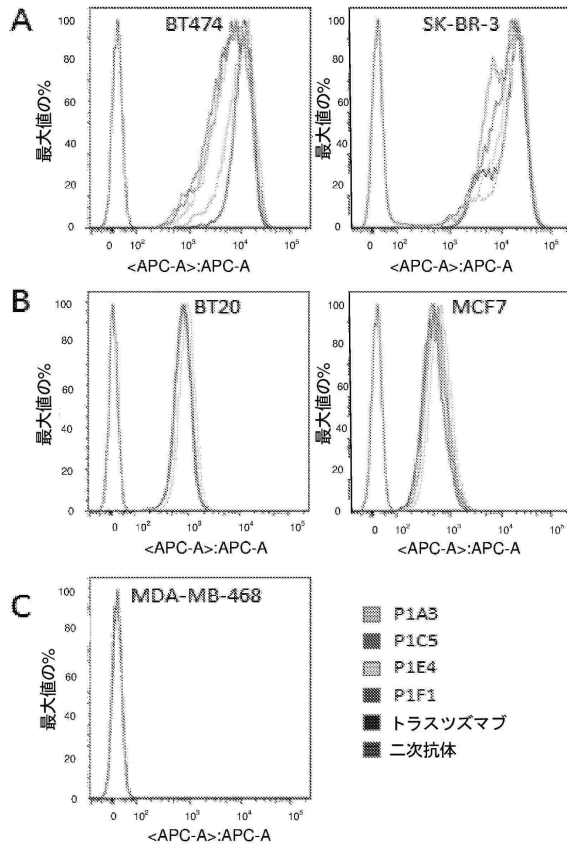
【図 3】



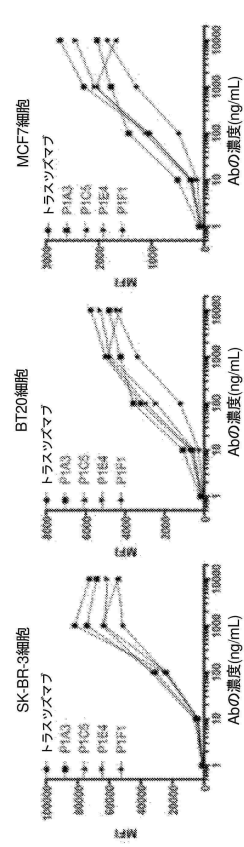
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

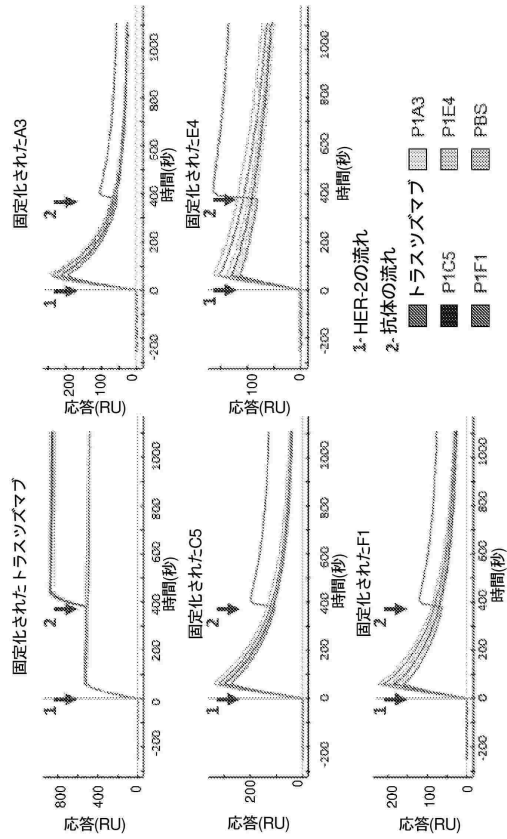
20

30

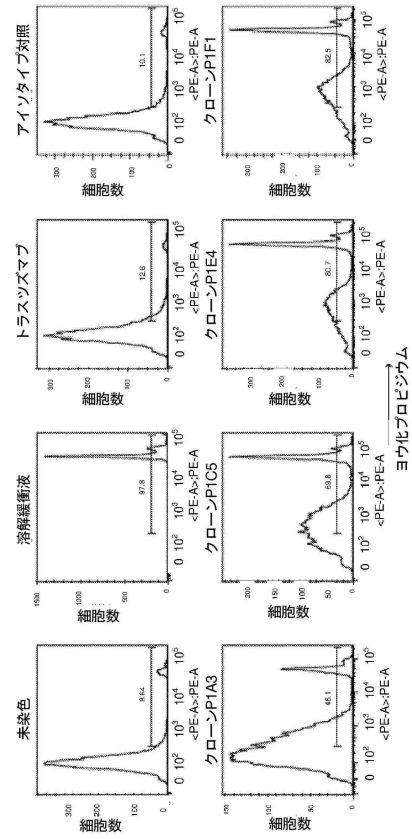
40

50

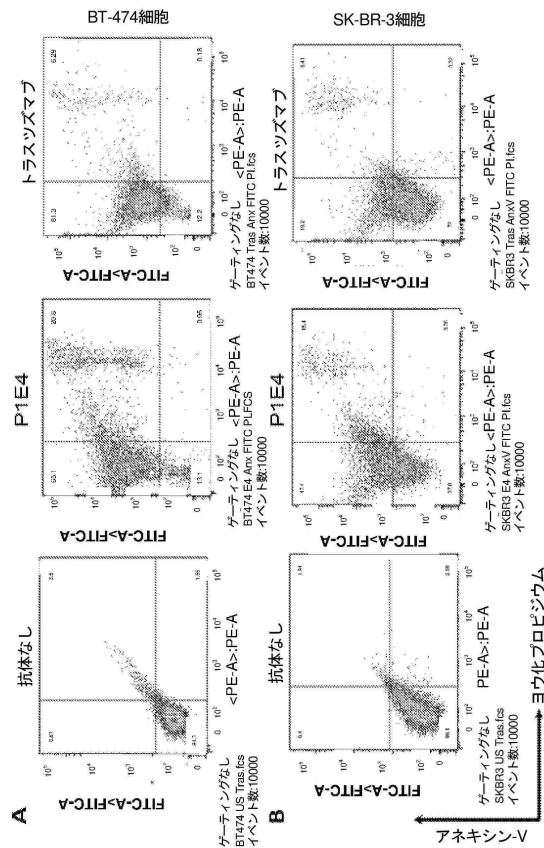
【図 7】



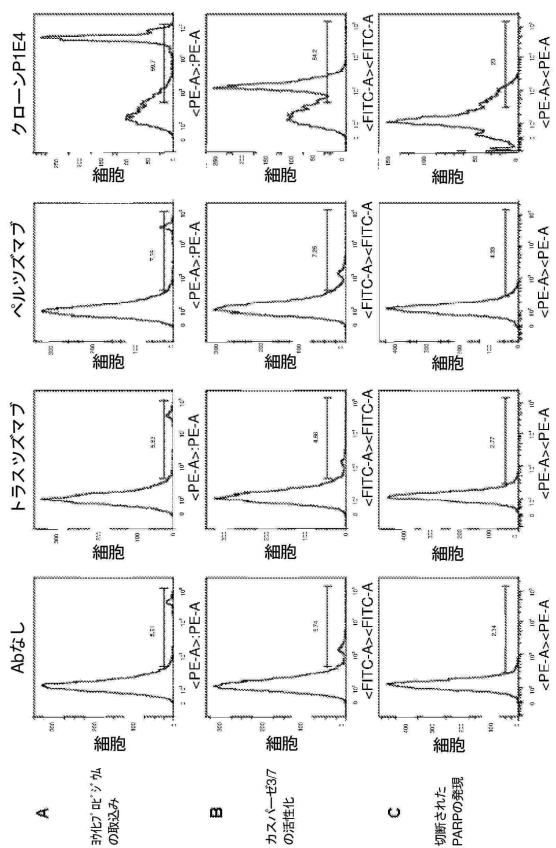
【圖 8】



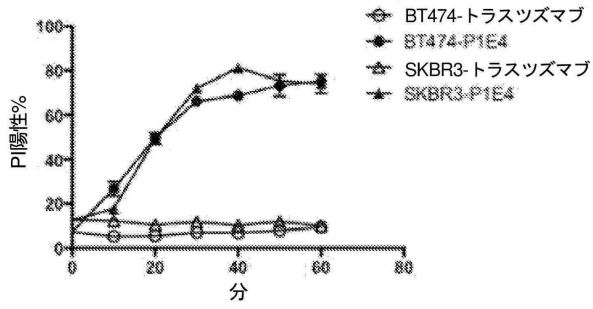
【圖 9】



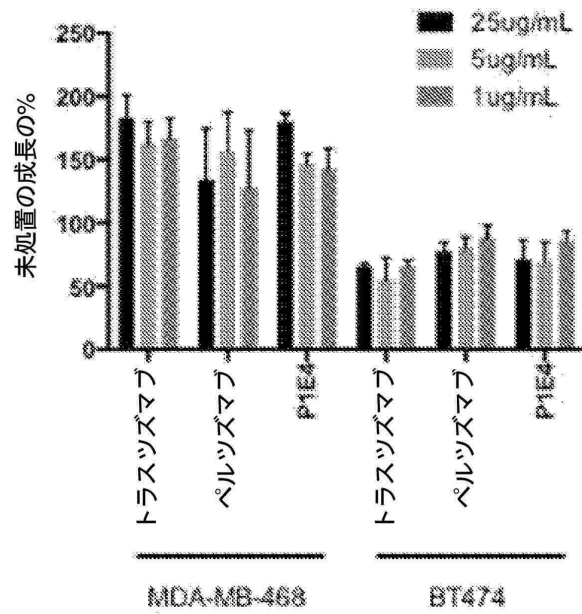
【図 10】



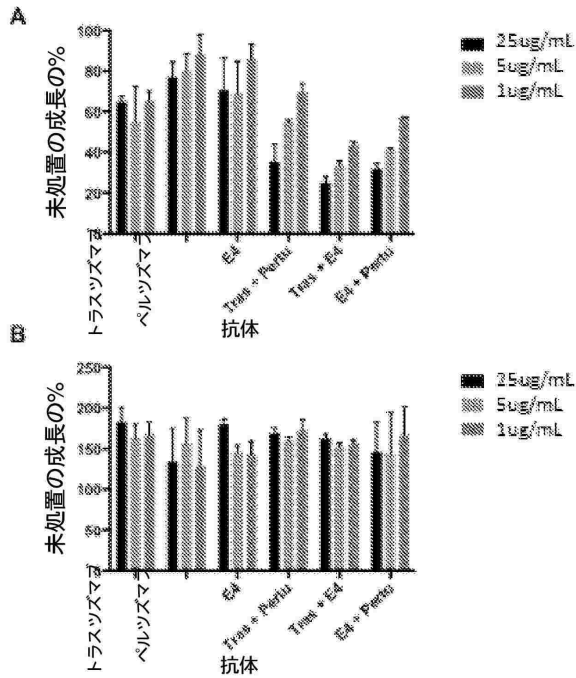
【図 1 1】



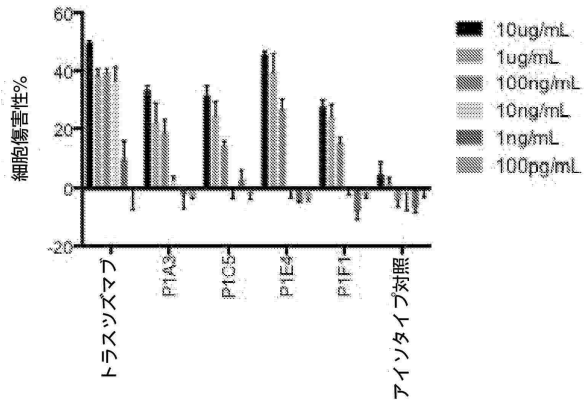
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

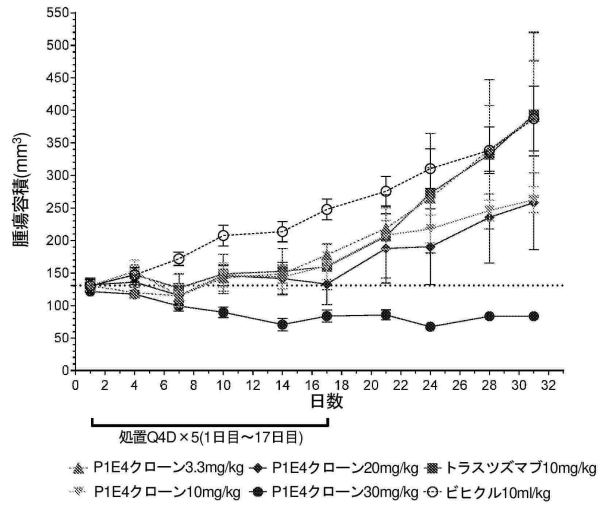
20

30

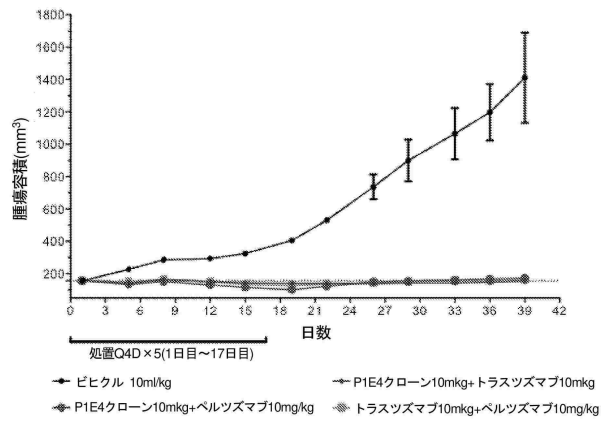
40

50

【図 15】

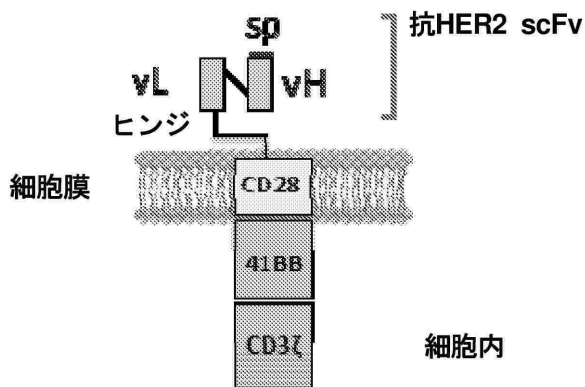


【図 16】



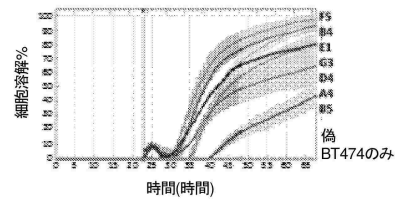
10

【図 17】



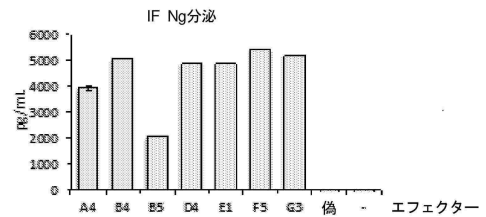
【図 18】

図 18 A

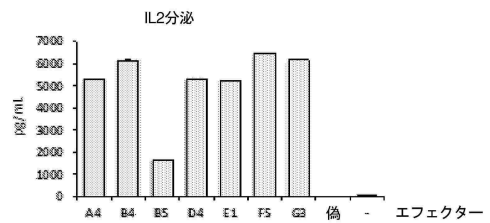


20

図 18 B



30



40

50

【図 19】



【図 20】

図 20 A

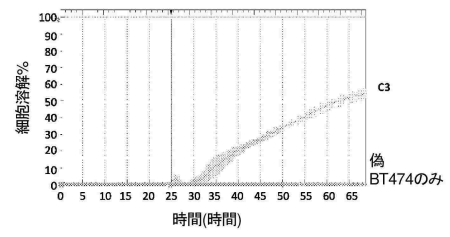
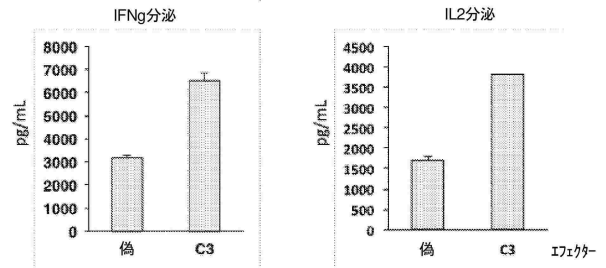


図 20 B



【配列表】

0007460551000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	14/705 (2006.01)	C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	
C 1 2 P	21/02 (2006.01)	C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	35/12	
G 0 1 N	33/574 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		G 0 1 N	33/574	A

エイ, イミユノス・ビルディング, レベル・4, ケア・オブ・シンガポール・イミユノロジー・ネットワーク (エスアイジーエヌ)

(72)発明者 ロウ, ライオネル・ジエンロン

シンガポール国 1 3 8 6 4 8 シンガポール, バイオメディカル・グローブ 8エイ, イミユノス・ビルディング, レベル・4, ケア・オブ・シンガポール・イミユノロジー・ネットワーク (エスアイジーエヌ)

(72)発明者 ゴー, アンジェリナ

シンガポール国 1 3 8 6 4 8 シンガポール, バイオメディカル・グローブ 8エイ, イミユノス・ビルディング, レベル・4, ケア・オブ・シンガポール・イミユノロジー・ネットワーク (エスアイジーエヌ)

(72)発明者 リー, サンディ・ウェンーシン

シンガポール国 1 3 8 6 4 8 シンガポール, バイオメディカル・グローブ 8エイ, イミユノス・ビルディング, レベル・4, ケア・オブ・シンガポール・イミユノロジー・ネットワーク (エスアイジーエヌ)

審査官 小倉 梢

(56)参考文献 中国特許出願公開第106831987 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 6 / 0 0 - 1 6 / 4 6

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

U n i P r o t / G e n e S e q