

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年10月9日(2014.10.9)

【公表番号】特表2013-537546(P2013-537546A)

【公表日】平成25年10月3日(2013.10.3)

【年通号数】公開・登録公報2013-054

【出願番号】特願2013-524461(P2013-524461)

【国際特許分類】

C 07 K	16/28	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	38/55	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/28	Z N A
A 61 K	39/395	T
A 61 K	39/395	E
A 61 K	45/00	
A 61 K	37/64	
A 61 P	35/00	
A 61 P	35/02	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	43/00	1 2 1
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月21日(2014.8.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

H E R受容体の不活性化状態に結合する単離された抗体またはその断片であって、該抗体はリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項2】

不活性化状態におけるH E R受容体を安定化する、請求項1に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項3】

H E R受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むH E R受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、リガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項4】

H E R受容体の不活性化状態に結合する、請求項3に記載の単離された抗体またはその断

片。

【請求項 5】

不活性化状態における H E R 受容体を安定化する、請求項 4 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6】

H E R 受容体が H E R 1、H E R 2、H E R 3 および H E R 4 からなる群から選択される、請求項 2 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 7】

抗体がモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および合成抗体からなる群から選択される、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 8】

H E R 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、抗体の結合は、不活性化状態における H E R 受容体を安定化し、H E R リガンドは、H E R 受容体上のリガンド結合部位に同時に結合することができる、抗体またはその断片。

【請求項 9】

リガンド結合部位への H E R リガンド結合が、活性状態への H E R 受容体における構造変化を誘導しない、請求項 8 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 10】

リガンド結合部位への H E R リガンド結合がシグナル変換を活性化しない、請求項 8 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 11】

H E R リガンドが、ニューレグリン 1 (N R G)、ニューレグリン 2、ニューレグリン 3、ニューレグリン 4、ベタセルリン、ヘパリン結合上皮細胞増殖因子、エピレグリン、上皮細胞増殖因子、アンフィレグリンおよび形質転換増殖因子アルファからなる群から選択される、請求項 8 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 12】

H E R 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、抗体の結合は、H E R 受容体が共受容体と二量体化して、受容体 - 受容体複合体を形成することができないように、不活性化状態において H E R 受容体を安定化する、抗体またはその断片。

【請求項 13】

受容体 - 受容体複合体を形成できないことが、シグナル変換の活性化を防止する、請求項 12 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 14】

シグナル変換がリガンド非依存性シグナル変換である、請求項 12 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 15】

シグナル変換がリガンド依存性シグナル変換である、請求項 12 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 16】

H E R 3 受容体の不活性な立体構造に結合する単離された抗体またはその断片であって、該抗体はリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項 17】

不活性化状態における H E R 3 受容体を安定化する、請求項 16 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 18】

H E R 3 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、リガンド依存

性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項 19】

H E R 3 受容体の不活性化状態に結合する、請求項 18 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 20】

不活性化状態における H E R 3 受容体を安定化する、請求項 18 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 21】

抗体がモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および合成抗体からなる群から選択される、請求項 18 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 22】

H E R 3 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、抗体の結合は、不活性化状態における H E R 3 受容体を安定化し、H E R 3 リガンドは、H E R 3 受容体上のリガンド結合部位に同時に結合する、抗体またはその断片。

【請求項 23】

リガンド結合部位への H E R 3 リガンド結合が、活性状態への H E R 3 受容体における構造変化を誘導しない、請求項 22 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 24】

リガンド結合部位への H E R 3 リガンド結合が、シグナル変換を活性化しない、請求項 22 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 25】

H E R 3 リガンドが、ニューレグリン 1 (N R G)、ニューレグリン 2、ベタセルリン、ヘパリン結合上皮細胞増殖因子およびエピレグリンからなる群から選択される、請求項 22 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 26】

H E R 3 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、リガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項 27】

H E R 3 受容体の不活性化状態に結合する、請求項 26 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 28】

不活性化状態における H E R 3 受容体を安定化する、請求項 27 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 29】

H E R 3 受容体のドメイン 2 およびドメイン 4 内のアミノ酸残基を含む H E R 3 受容体の立体構造的エピトープに結合する単離された抗体またはその断片であって、不活性な H E R 3 受容体に結合し、リガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル変換の両方を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項 30】

不活性化状態における H E R 3 受容体を安定化する、請求項 28 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 31】

立体構造的エピトープがアミノ酸残基 265 - 277、315 (ドメイン 2 の)、571、582 - 584、596 - 597、600 - 602、609 - 615 (ドメイン 4 の) またはそれらのサブセットを含む、請求項 29 に記載の単離された抗体。

【請求項 32】

抗体またはそれらの断片の V H が、少なくとも 1 つの以下の H E R 3 残基 : A s n 266、L y s 267、L e u 268、T h r 269、G l n 271、G l u 273、P r o 2

74、Asn275、Pro276、His277、Asn315、Asp571、Pro583、His584、Ala596、Lys597に結合する、請求項29に記載の単離された抗体。

【請求項33】

抗体またはそれらの断片のVLが、少なくとも1つの以下のHER3残基：Tyr265、Lys267、Leu268、Phe270、Gly582、Pro583、Lys597、Ile600、Lys602、Glu609、Arg611、Pro612、Cys613、His614、Glu615に結合する、請求項29に記載の単離された抗体。

【請求項34】

第1のHER受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含む第1のHER受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、HER受容体リガンドの非存在下で第1のHER受容体への抗体またはその断片の結合は、第1のHER受容体および第2のHER受容体を発現する細胞中の第1のHER受容体-第2のHER受容体タンパク質複合体のリガンド非依存性形成を減少させる、抗体またはその断片。

【請求項35】

第1のHER受容体が、第2のHER受容体と二量体化して、第1のHER受容体-第2のHER受容体タンパク質複合体を形成することができないように、不活性化状態において第1のHER受容体を安定化する、請求項34に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項36】

第1のHER受容体-第2のHER受容体タンパク質複合体を形成できないことがシグナル変換の活性化を防止する、請求項35に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項37】

第1のHERが、HER1、HER2、HER3およびHER4からなる群から選択される、請求項35に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項38】

第2のHERが、HER1、HER2、HER3およびHER4からなる群から選択される、請求項35に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項39】

HER3受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むHER3受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、HER3リガンドの非存在下でHER3受容体への抗体またはその断片の結合は、HER2およびHER3を発現する細胞中のHER2-HER3タンパク質複合体のリガンド非依存性形成を減少させる、抗体またはその断片。

【請求項40】

HER3受容体が、HER2受容体と二量体化して、HER2-HER3タンパク質複合体を形成することができないように、不活性化状態においてHER3受容体を安定化する、請求項39に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項41】

HER2-HER3タンパク質複合体を形成できないことがシグナル変換の活性化を防止する、請求項40に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項42】

第1のHER受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含む第1のHER受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、HERリガンドの存在下で第1のHER受容体への抗体またはその断片の結合は、第1のHER受容体および第2のHER受容体を発現する細胞中の第1のHER受容体-第2のHER受容体タンパク質複合体のリガンド依存性形成を減少させる、抗体またはその断片。

【請求項43】

H E R 受容体が、第1のH E R リガンドの存在下で第2のH E R 受容体と二量体化して、第1のH E R 受容体 - 第2のH E R 受容体タンパク質複合体を形成することができないように、不活性化状態において第1のH E R 受容体を安定化する、請求項4 2に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項4 4】

第1のH E R 受容体 - 第2のH E R 受容体タンパク質複合体を形成できないことが、シグナル変換の活性化を防止する、請求項4 3に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項4 5】

H E R リガンドが、ニューレグリン1 (N R G)、ニューレグリン2、ニューレグリン3、ニューレグリン4、ベタセルリン、ヘパリン結合上皮細胞増殖因子、エピレグリン、上皮細胞増殖因子、アンフィレグリンおよび形質転換増殖因子アルファからなる群から選択される、請求項4 2に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項4 6】

第1のH E R が、H E R 1、H E R 2、H E R 3およびH E R 4からなる群から選択される、請求項4 2に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項4 7】

第2のH E R が、H E R 1、H E R 2、H E R 3およびH E R 4からなる群から選択される、請求項4 2に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項4 8】

H E R 3 受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むH E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、H E R リガンドの存在下でH E R 3 受容体への抗体またはその断片の結合は、H E R 2 およびH E R 3 を発現する細胞中のH E R 2 - H E R 3 タンパク質複合体のリガンド依存性形成を減少させる、抗体またはその断片。

【請求項4 9】

H E R 3 受容体が、H E R リガンドの存在下でH E R 2 受容体と二量体化して、H E R 2 - H E R 3 タンパク質複合体を形成することができないように、不活性化状態においてH E R 3 受容体を安定化する、請求項4 8に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項5 0】

H E R 2 - H E R 3 タンパク質複合体を形成できないことがシグナル変換の活性化を防止する、請求項4 9に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項5 1】

リガンドが、ニューレグリン1 (N R G)、ニューレグリン2、ベタセルリン、ヘパリン結合上皮細胞増殖因子およびエピレグリンからなる群から選択される、請求項4 8に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項5 2】

H E R 3 受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むH E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、H E R 3 リガンド非依存性リン酸化アッセイにより評価されるとき、H E R 3 のリン酸化を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項5 3】

H E R 3 リガンド非依存性リン酸化アッセイにH E R 2 増幅細胞を使用し、H E R 2 增幅細胞がS K - B r - 3 細胞である、請求項5 2に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項5 4】

H E R 3 受容体のドメイン2およびドメイン4内のアミノ酸残基を含むH E R 3 受容体の立体構造的エピトープを認識する単離された抗体またはその断片であって、H E R 3 リガンド依存性リン酸化アッセイにより評価されるとき、H E R 3 のリン酸化を阻害する、抗体またはその断片。

【請求項5 5】

H E R 3 リガンド依存性リン酸化アッセイにニューレグリン (N R G) の存在下で刺激M

C F 7 細胞を使用する、請求項 5 4 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 5 6】

少なくとも $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 、 10^8 M^{-1} 、 10^9 M^{-1} 、 10^{10} M^{-1} 、 10^{11} M^{-1} 、 10^{12} M^{-1} 、 10^{13} M^{-1} の解離 (K D) を有する、H E R 3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 5 7】

ホスホ - H E R 3 およびホスホ - A k t からなる群から選択されるインビトロリン酸化アッセイにより測定されるとき、H E R 3 のリン酸化を阻害する、請求項 5 6 に記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 5 8】

表 1 に記載されている抗体と交差競合する、H E R 3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 5 9】

表 1 に記載されている抗体と同じ立体構造的エピトープに結合する単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 0】

抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、F a b および s c F v からなる群から選択される、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 1】

抗体がヒトである、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 2】

ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域を含む、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 3】

ヒト H E R 3 およびカニクイザル H E R 3 の両方に結合する、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 4】

I g G アイソタイプである、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 5】

アミノ酸がそれぞれのヒト V H または V L 生殖細胞系列配列由来の抗体フレームワークに置換されているフレームワークを含む、上記請求項のいずれかに記載の単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 6】

表 1 におけるいずれかの抗体の K a b a t または C h o t h i a により計算された 1、2、3、4、5 または 6 つの C D R を含む H E R 3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 7】

配列番号：4、配列番号：10、配列番号：22、配列番号：28、配列番号：40、配列番号：46、配列番号：58、配列番号：64、配列番号：76、配列番号：82、配列番号：94、配列番号：100、配列番号：112、配列番号：118、配列番号：130、配列番号：136、配列番号：148、配列番号：166、配列番号：184、配列番号：202、配列番号：220、配列番号：238、配列番号：256、配列番号：274、配列番号：292、配列番号：310、配列番号：328、配列番号：346 および配列番号：364 からなる群から選択される重鎖 C D R 3 を含む H E R 3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 8】

抗体が、配列番号：15 を含む V H および配列番号：14 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、H E R 3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 6 9】

抗体が、配列番号：3 3 を含む V H および配列番号：3 2 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 0】

抗体が、配列番号：5 1 を含む V H および配列番号：5 0 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 1】

抗体が、配列番号：6 9 を含む V H および配列番号：6 8 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 2】

抗体が、配列番号：8 7 を含む V H および配列番号：8 6 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 3】

抗体が、配列番号：1 0 5 を含む V H および配列番号：1 0 4 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 4】

抗体が、配列番号：1 2 3 を含む V H および配列番号：1 2 2 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 5】

抗体が、配列番号：1 4 1 を含む V H および配列番号：1 4 0 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 6】

抗体が、配列番号：1 5 9 を含む V H および配列番号：1 5 8 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 7】

抗体が、配列番号：1 7 7 を含む V H および配列番号：1 7 6 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 8】

抗体が、配列番号：1 9 5 を含む V H および配列番号：1 9 4 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 7 9】

抗体が、配列番号：2 1 3 を含む V H および配列番号：2 1 2 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 0】

抗体が、配列番号：2 3 1 を含む V H および配列番号：2 3 0 を含む V L、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 1】

抗体が、配列番号：2 4 9 を含む V H および配列番号：2 4 8 を含む V L、またはそれら

と 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 2】

抗体が、配列番号：267 を含む VH および配列番号：266 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 3】

抗体が、配列番号：285 を含む VH および配列番号：284 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 4】

抗体が、配列番号：303 を含む VH および配列番号：302 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 5】

抗体が、配列番号：321 を含む VH および配列番号：320 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 6】

抗体が、配列番号：339 を含む VH および配列番号：338 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 7】

抗体が、配列番号：357 を含む VH および配列番号：356 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 8】

抗体が、配列番号：375 を含む VH および配列番号：374 を含む VL、またはそれらと 97 - 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片。

【請求項 8 9】

配列番号：493 を有する可変重鎖配列を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 0】

配列番号：494 を有する可変軽鎖配列を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 1】

配列番号：493 を有する可変重鎖配列および配列番号：494 を有する可変軽鎖配列を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 2】

CDR1、CDR2 および CDR3 を含む変異体重鎖可変領域を有する HER3 受容体に対する単離された抗体またはその断片であって、該変異体は、CDR1、CDR2 または CDR3 の 1 つにおいて少なくとも 1 から 4 つのアミノ酸変化を有する、抗体またはその断片。

【請求項 9 3】

配列番号：2 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号：3 の CDR2；配列番号：4 の CDR3；配列番号：5 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号：6 の CDR2；および配列番号：7 の CDR3 を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 4】

配列番号：20 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号：21 の CDR2；配列番号：22 の CDR3；配列番号：23 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号：24 の CDR2；および配列番号：25 の CDR3 を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 5】

配列番号：38の重鎖可変領域CDR1；配列番号：39のCDR2；配列番号：40のCDR3；配列番号：41の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：42のCDR2；および配列番号：43のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 6】

配列番号：56の重鎖可変領域CDR1；配列番号：57のCDR2；配列番号：58のCDR3；配列番号：59の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：60のCDR2；および配列番号：61のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 7】

配列番号：74の重鎖可変領域CDR1；配列番号：75のCDR2；配列番号：76のCDR3；配列番号：77の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：78のCDR2；および配列番号：79のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 8】

配列番号：92の重鎖可変領域CDR1；配列番号：93のCDR2；配列番号：94のCDR3；配列番号：95の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：96のCDR2；および配列番号：97のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 9 9】

配列番号：110の重鎖可変領域CDR1；配列番号：111のCDR2；配列番号：112のCDR3；配列番号：113の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：114のCDR2；および配列番号：115のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 0】

配列番号：128の重鎖可変領域CDR1；配列番号：129のCDR2；配列番号：130のCDR3；配列番号：131の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：132のCDR2；および配列番号：133のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 1】

配列番号：146の重鎖可変領域CDR1；配列番号：147のCDR2；配列番号：148のCDR3；配列番号：149の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：150のCDR2；および配列番号：151のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 2】

配列番号：164の重鎖可変領域CDR1；配列番号：165のCDR2；配列番号：166のCDR3；配列番号：167の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：168のCDR2；および配列番号：169のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 3】

配列番号：182の重鎖可変領域CDR1；配列番号：183のCDR2；配列番号：184のCDR3；配列番号：185の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：186のCDR2；および配列番号：187のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 4】

配列番号：200の重鎖可変領域CDR1；配列番号：201のCDR2；配列番号：202のCDR3；配列番号：203の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：204のCDR2；および配列番号：205のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 5】

配列番号：218の重鎖可変領域CDR1；配列番号：219のCDR2；配列番号：220のCDR3；配列番号：221の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：222のCDR2；および配列番号：223のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 6】

配列番号：236の重鎖可変領域CDR1；配列番号：237のCDR2；配列番号：238のCDR3；配列番号：239の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：240のCDR2；および配列番号：241のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項 1 0 7】

配列番号：254の重鎖可変領域CDR1；配列番号：255のCDR2；配列番号：2

56のCDR3；配列番号：257の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：258のCDR2；および配列番号：259のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項108】

配列番号：272の重鎖可変領域CDR1；配列番号：273のCDR2；配列番号：274のCDR3；配列番号：275の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：276のCDR2；および配列番号：277のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項109】

配列番号：290の重鎖可変領域CDR1；配列番号：291のCDR2；配列番号：292のCDR3；配列番号：293の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：294のCDR2；および配列番号：295のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項110】

配列番号：308の重鎖可変領域CDR1；配列番号：309のCDR2；配列番号：310のCDR3；配列番号：311の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：312のCDR2；および配列番号：313のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項111】

配列番号：326の重鎖可変領域CDR1；配列番号：327のCDR2；配列番号：328のCDR3；配列番号：329の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：330のCDR2；および配列番号：331のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項112】

配列番号：344の重鎖可変領域CDR1；配列番号：345のCDR2；配列番号：346のCDR3；配列番号：347の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：348のCDR2；および配列番号：349のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項113】

配列番号：362の重鎖可変領域CDR1；配列番号：363のCDR2；配列番号：364のCDR3；配列番号：365の軽鎖可変領域CDR1；配列番号：366のCDR2；および配列番号：367のCDR3を含む単離された抗体またはその断片。

【請求項114】

Fab、F(ab₂)'、F(ab)₂'、scFv、VHH、VH、VL、dAbからなる群から選択されるHER3に結合する、前記請求項のいずれかに記載の抗体の断片。

【請求項115】

前記請求項のいずれかに記載の抗体またはその断片および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項116】

さらなる治療剤をさらに含む、請求項115に記載の医薬組成物。

【請求項117】

さらなる治療剤が、HER1阻害剤、HER2阻害剤、HER3阻害剤、HER4阻害剤、mTOR阻害剤およびPI3キナーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項116に記載の医薬組成物。

【請求項118】

さらなる治療剤が、マツズマブ(EMD72000)、アービタックス(登録商標)／セツキシマブ、ベクチビックス(登録商標)／パニツムマブ、mAb 806、ニモツズマブ、イレッサ(登録商標)／ゲフィチニブ、CI-1033(PD183805)、ラパチニブ(GW-572016)、タイケルブ(登録商標)／トシリ酸ラパチニブ、タルセバ(登録商標)／エルロチニブHCL(OSI-774)、PKI-166およびTovok(登録商標)からなる群から選択されるHER1阻害剤；ペルツズマブ、トラスツマブ、MM-111、ネラチニブ、ラパチニブまたはトシリ酸ラパチニブ／タイケルブ(登録商標)からなる群から選択されるHER2阻害剤；MM-121、MM-111、IB4C3、2DID12(U3 Pharma AG)、AMG888(Amgen)、AV-203(Aveo)、MEHD7945A(Genentech)およびHER3を阻害する小分子からなる群から選択されるHER3阻害剤；ならびにHER4阻害剤であ

る、請求項 117 に記載の医薬組成物。

【請求項 119】

さらなる治療剤が、テムシロリムス / Torisel (登録商標)、リダフォロリムス / デフォロリムス、AP23573、MK8669、エバロリムス / Affinitor (登録商標) からなる群から選択されるmTOR阻害剤である、請求項 117 に記載の医薬組成物。

【請求項 120】

さらなる治療剤が、GDC 0941、BEZ235、BMK120 および BYL719 からなる群から選択されるPI3キナーゼ阻害剤である、請求項 117 に記載の医薬組成物。

【請求項 121】

薬物としての使用のための、前記請求項のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 122】

HER3リガンド依存性シグナル変換またはリガンド非依存性シグナル変換経路が介在する癌の処置における使用のための、前記請求項のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 123】

HER3リガンド依存性シグナル変換またはリガンド非依存性シグナル変換経路が介在する癌の処置のための薬物の製造のための、前記請求項のいずれかに記載の抗体またはその断片の使用。