

【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】令和3年6月17日(2021.6.17)

【公開番号】特開2020-169173(P2020-169173A)

【公開日】令和2年10月15日(2020.10.15)

【年通号数】公開・登録公報2020-042

【出願番号】特願2020-83291(P2020-83291)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 5/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/12

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 51/10

G 0 1 N 33/543 5 1 1 A

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月21日(2021.4.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0416

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0416】

他の実施態様は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

(i) 配列番号25のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号26のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体によって認識されるヒト クロトー及びカニクイザル ク

ロトーのエピトープに結合するか;又は(ii)ヒト クロトーに対する結合について配列番号25のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び配列番号26のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む抗体と競合する抗体又はその断片。

(構成2)

クロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体又はその結合断片が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1:

(i) 配列番号1、27、53、79、105、131、157、183、209、もしくは235、

(ii) 配列番号7、33、59、85、111、137、163、189、215、もしくは241、

(iii) 配列番号12、38、64、90、116、142、168、194、220、もしくは246、

(iv) 配列番号13、39、65、91、117、143、169、195、221、もしくは247、及び

(v) 配列番号18、44、70、96、122、148、174、200、226、もしくは252;

(2) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2:

(i) 配列番号2、28、54、80、106、132、158、184、210、もしくは236、

(ii) 配列番号8、34、60、86、112、138、164、190、216、もしくは242、

(iii) 配列番号14、40、66、92、118、144、170、196、222、もしくは248、

(iv) 配列番号19、45、71、97、123、149、175、201、227、もしくは253、及び

(v) 配列番号24、50、76、102、128、154、180、206、232、もしくは258;並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR3:

(i) 配列番号3、29、55、81、107、133、159、185、211、もしくは237、

(ii) 配列番号9、35、61、87、113、139、165、191、217、もしくは243、

(iii) 配列番号15、41、67、93、119、145、171、197、223、もしくは249、及び

(iv) 配列番号20、46、72、98、124、150、176、202、228、もしくは254;

並びに/又は

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR1:

(i) 配列番号4、30、56、82、108、134、160、186、212、もしくは238、

(ii) 配列番号10、36、52、88、114、140、166、192、218、もしくは244、

(iii) 配列番号16、42、68、94、120、146、172、198、224、もしくは250、及び

(iv) 配列番号21、47、73、99、125、151、177、203、229、もしくは255;

(2) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR2:

(i) 配列番号5、31、57、83、109、135、161、187、213、もしくは239、

(ii) 配列番号11、37、63、89、115、141、167、193、219、もしくは245、及び

(iii) 配列番号22、48、74、100、126、152、178、204、230、もしくは256;並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR3:

(i) 配列番号6、32、58、84、110、136、162、188、214、もしくは240、

(ii) 配列番号17、43、69、95、121、147、173、199、225、もしくは251、及び

(iii) 配列番号23、49、75、101、127、153、179、205、231、もしくは257

を含む、前記抗体又はその断片。

(構成3)

クロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体又はその結合断片が:

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1:

(i) 配列番号1、27、53、79、105、131、157、183、209、もしくは235、

(ii) 配列番号7、33、59、85、111、137、163、189、215、もしくは241、

(iii) 配列番号12、38、64、90、116、142、168、194、220、もしくは246、

(iv) 配列番号13、39、65、91、117、143、169、195、221、もしくは247、及び

(v) 配列番号18、44、70、96、122、148、174、200、226、もしくは252;

(2) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2:

(i) 配列番号2、28、54、80、106、132、158、184、210、もしくは236、

(ii) 配列番号8、34、60、86、112、138、164、190、216、もしくは242、

(iii) 配列番号14、40、66、92、118、144、170、196、222、もしくは248、

(iv) 配列番号19、45、71、97、123、149、175、201、227、もしくは253、及び

(v) 配列番号24、50、76、102、128、154、180、206、232、もしくは258;並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3:

(i) 配列番号3、29、55、81、107、133、159、185、211、もしくは237、

(ii) 配列番号9、35、61、87、113、139、165、191、217、もしくは243、

(iii) 配列番号15、41、67、93、119、145、171、197、223、もしくは249、及び

(iv) 配列番号20、46、72、98、124、150、176、202、228、もしくは254

を含む重鎖可変(V_H)領域を含む、前記抗体又はその断片。

(構成4)

クロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体又はその結合断片が:

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1:

(i) 配列番号4、30、56、82、108、134、160、186、212、もしくは238、

(ii) 配列番号10、36、52、88、114、140、166、192、218、もしくは244、

(iii) 配列番号16、42、68、94、120、146、172、198、224、もしくは250、及び

(iv) 配列番号21、47、73、99、125、151、177、203、229、もしくは255;

(2) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2:

(i) 配列番号5、31、57、83、109、135、161、187、213、もしくは239、

(ii) 配列番号11、37、63、89、115、141、167、193、219、もしくは245、及び

(iii) 配列番号22、48、74、100、126、152、178、204、230、もしくは256;並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3:

(i) 配列番号6、32、58、84、110、136、162、188、214、もしくは240、

(ii) 配列番号17、43、69、95、121、147、173、199、225、もしくは251、及び

(iii) 配列番号23、49、75、101、127、153、179、205、231、もしくは257

を含む軽鎖可変(V_L)領域を含む、前記抗体又はその断片。

(構成5)

前記抗体又はその結合断片が:

(a) 以下をさらに含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号278、279、280、及び378からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR1;

(2) 配列番号281、282、及び283からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR2;

(3) 配列番号284、285、286、287、及び379~381からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR3;並びに

(4) 配列番号288のアミノ酸配列を有するFR4;

並びに/又は

(b) 以下をさらに含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号289、290、及び382~384からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR1;

(2) 配列番号291、292、及び385~392からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR2;

(3) 配列番号293、294、295、及び393~404からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR3;並びに

(4) 配列番号296及び405~407からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR4を含む、構成2~4のいずれか一項記載の抗体又はその断片。

(構成6)

前記抗体又はその結合断片が、配列番号269、270、271、272、273、274、320、321、もしくは322であるV_H配列及び/又は配列番号275、276、277、もしくは325~352であるV_L配列を含む、構成1記載の抗体又はその断片。

(構成7)

クロトーに結合する抗体又はその断片であって:

配列番号25であるVH配列及び配列番号26であるVL配列を含む5H23と表記された抗体；
 配列番号51であるVH配列及び配列番号52であるVL配列を含む1C17と表記された抗体；
 配列番号77であるVH配列及び配列番号78であるVL配列を含む1D19と表記された抗体；
 配列番号103であるVH配列及び配列番号104であるVL配列を含む2L12と表記された抗体；
 配列番号129であるVH配列及び配列番号130であるVL配列を含む3L3と表記された抗体；
 配列番号155であるVH配列及び配列番号156であるVL配列を含む3N20と表記された抗体；
 配列番号181であるVH配列及び配列番号182であるVL配列を含む4P5と表記された抗体；
 配列番号207であるVH配列及び配列番号208であるVL配列を含む5C23と表記された抗体；
 配列番号233であるVH配列及び配列番号234であるVL配列を含む5F7と表記された抗体；又は

配列番号259であるVH配列及び配列番号260であるVL配列を含むIG19と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖相補性決定領域(CDR)及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、前記抗体又はその断片。

(構成8)

前記抗体又はその断片が、5H23と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成9)

前記抗体又はその断片が、1C17と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成10)

前記抗体又はその断片が、1D19と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成11)

前記抗体又はその断片が、2L12と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成12)

前記抗体又はその断片が、3L3と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成13)

前記抗体又はその断片が、3N20と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成14)

前記抗体又はその断片が、4P5と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成15)

前記抗体又はその断片が、5C23と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成16)

前記抗体又はその断片が、5F7と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成17)

前記抗体又はその断片が、IG19と表記された抗体に由来する3つ全ての重鎖CDR及び/又は3つ全ての軽鎖CDRを含む、構成7記載の抗体。

(構成18)

クロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1：

(i)

(化1)

GYTFTX₁YDIN (配列番号：261)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化2)

GYSITSGYYWN (配列番号：27),

及び

(iii)

(化3)

GYIFTNYGIS (配列番号：131);

(2)以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2:

(i)

(化4)

WIYPGDX₁STKYNEKFKG (配列番号：262)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化5)

YINYX₁GX₂X₃NYX₄PSLKN (配列番号：264)

(ここで、X₁、X₂、X₃、及びX₄は、天然のアミノ酸である)、並びに

(iii)

(化6)

EIYPRSGNTYYNEKFKG (配列番号：132);

(3)以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3:

(i)

(化7)

SDYYGSRsFX₁Y (配列番号：263)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化8)

X₁GAYYSNYDSFDV (配列番号：265)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、並びに

(iii)

(化9)

HWdGVLDYFDY (配列番号：133);

並びに/又は

(b)以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1)以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1:

(i)

(化10)

RASKSVSTSGYSYX₁H (配列番号:266)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)(化 1 1)

KASQDINSYLS (配列番号 : 30),

及び

(iii)(化 1 2)

KSSQSLLNSGNQKNYLA (配列番号 : 134);

(2) 以下のアミノ酸配列を有するV_L CDR2:(i)(化 1 3)

LASNLES (配列番号 : 57),

(ii)(化 1 4)

RANRLVD (配列番号 : 31),

及び

(iii)(化 1 5)

GASTRES (配列番号 : 135);

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3:(i)(化 1 6)X₁HSX₂ELPYT (配列番号 : 267)(ここで、X₁及びX₂は、天然のアミノ酸である)、(ii)(化 1 7)LQYDEFPX₁T (配列番号 : 268)(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、並びに(iii)(化 1 8)

LNDHSYPFT (配列番号 : 136)

を含む、前記抗体又はその断片。(構成 1 9)前記その抗体断片が:(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1:(i)(化 1 9)GYTFTX₁YDIN (配列番号 : 261)(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、(ii)(化 2 0)

GYSITSGYYWN (配列番号 : 27),

及び

(iii)

(化 2 1)

GYIFTNYGIS (配列番号 : 131);

(2) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2:

(i)

(化 2 2)

WIYPGDX₁STKYNEKFKG (配列番号 : 262)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化 2 3)

YINYX₁GX₂X₃NYX₄PSLKN (配列番号 : 264)

(ここで、X₁、X₂、X₃、及びX₄は、天然のアミノ酸である)、並びに

(iii)

(化 2 4)

EIYPRSGNTYYNEKFKG (配列番号 : 132);

並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3:

(i)

(化 2 5)

SDYYGSRSFY₁Y (配列番号 : 263)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化 2 6)

X₁GAYYSNYDSFDV (配列番号 : 265)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、及び

(iii)

(化 2 7)

HWDGVLDYFDY (配列番号 : 133)

を含む重鎖可変(V_H)領域を含む、構成18記載の抗体又はその断片。

(構成 2 0)

前記抗体又はその断片が:

(1) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1:

(i)

(化 2 8)

RASKSVSTSGYSYX₁H (配列番号 : 266)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化 2 9)

KASQDINSYLS (配列番号 : 30),

及び

(iii)

(化 3 0)

KSSQSLLNSGNQKNYLA (配列番号 : 134);

(2) 以下のアミノ酸配列を有するV_L CDR2:

(i)

(化 3 1)

LASNLES (配列番号 : 57),

(ii)

(化 3 2)

RANRLVD (配列番号 : 31),

及び

(iii)

(化 3 3)

GASTRES (配列番号 : 135);

並びに

(3) 以下からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3:

(i)

(化 3 4)

X₁HSX₂ELPYT (配列番号 : 267)

(ここで、X₁及びX₂は、天然のアミノ酸である)、

(ii)

(化 3 5)

LQYDEFPX₁T (配列番号 : 268)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)、並びに

(iii)

(化 3 6)

LNDHSPFT (配列番号 : 136)

を含む軽鎖可変(V_L)領域を含む、構成18記載の抗体又はその断片。

(構成 2 1)

前記抗体又はその断片が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1)

(化 3 7)

GYTFTX₁YDIN (配列番号 : 261)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2)

(化 3 8)

WIYPGDX₁STKYNEKFKG (配列番号 : 262)

(ここで、 X_1 は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有する V_H CDR2;及び
(3)
(化39)

SDYYGSR SFX_1 Y (配列番号: 263)

(ここで、 X_1 は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有する V_H CDR3
並びに
(b)以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:
(1)
(化40)

RASKSVSTSGYSY X_1 H (配列番号: 266)

(ここで、 X_1 は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
(2)
(化41)

LASNLES (配列番号: 57)

のアミノ酸配列を有する V_L CDR2;並びに
(3)
(化42)

X_1 HS X_2 ELPYT (配列番号: 267)

(ここで、 X_1 及び X_2 は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有する V_L CDR3
を含む、構成18記載の抗体又はその断片。
(構成22)
前記抗体又はその断片が:
(a)以下を含む重鎖可変(V_H)領域:
(1)
(化43)

GYTFT X_1 YDIN (配列番号: 261)

(ここで、 X_1 は、R又はSである)のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
(2)
(化44)

WIYPGD X_1 STKYNEKFKG (配列番号: 262)

(ここで、 X_1 は、G、D、S、又はIである)のアミノ酸配列を有する V_H CDR2;及び
(3)
(化45)

SDYYGSR SFX_1 Y (配列番号: 263)

(ここで、 X_1 は、V、T、又はAである)のアミノ酸配列を有する V_H CDR3
並びに
(b)以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:
(1)
(化46)

RASKSVSTSGYSY X_1 H (配列番号: 266)

(ここで、 X_1 は、M、L、又はVである)のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
(2)

(化 4 7)

LASNLES (配列番号 : 57)

のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3)

(化 4 8)

X₁HSX₂ELPYT (配列番号 : 267)

(ここで、X₁は、Q又はHであり、X₂は、R又はGである)のアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成21記載の抗体又はその断片。

(構成 2 3)

前記抗体又はその断片が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号1及び配列番号53からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1

、

(2) 配列番号2、配列番号80、配列番号54、及び配列番号210からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2、

(3) 配列番号81、配列番号55、配列番号3からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号4、配列番号82、配列番号108からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1、

(2)

(化 4 9)

LASNLES (配列番号 : 57)

のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号6、配列番号84からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成22記載の抗体又はその断片。

(構成 2 4)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1)

(化 5 0)

GYSITSGYYWN (配列番号 : 27)

のアミノ酸配列を有するV_H CDR1、

(2)

(化 5 1)

YINYX₁GX₂X₃NYX₄PSLKN (配列番号 : 264)

(ここで、X₁、X₂、X₃、及びX₄は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有するV_H CDR2、並びに

(3)

(化 5 2)

X₁GAYYSNYDSFDV (配列番号 : 265)

(ここで、X₁は、天然のアミノ酸である)のアミノ酸配列を有するV_H CDR3

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域:

(1)

(化 5 3)

KASQDINSYLS (配列番号 : 30)

のアミノ酸配列を有する V_L CDR1、

(2)

(化 5 4)

RANRLVD (配列番号 : 31)

のアミノ酸配列を有する V_L CDR2、及び

(3)

(化 5 5)

LQYDEFPX₁T (配列番号 : 268)

(ここで、 X_1 は、天然のアミノ酸である) のアミノ酸配列を有する V_L CDR3
を含む、構成18記載の抗体。

(構成 2 5)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変 (V_H) 領域:

(1)

(化 5 6)

GYSITSGYYWN (配列番号 : 27)

のアミノ酸配列を有する V_H CDR1、

(2)

(化 5 7)

YINYX₁GX₂X₃NYX₄PSLKN (配列番号 : 264)

(ここで、 X_1 は、D又はGであり、 X_2 は、N又はSであり、 X_3 は、S又はNであり、 X_4 は、T又は
Nである) のアミノ酸配列を有する V_H CDR2、

(3)

(化 5 8)

X₁GAYYSNYDSFDV (配列番号 : 265)

(ここで、 X_1 は、K又はRである) のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域:

(1)

(化 5 9)

KASQDINSYLS (配列番号 : 30)

のアミノ酸配列を有する V_L CDR1、

(2)

(化 6 0)

RANRLVD (配列番号 : 31)

のアミノ酸配列を有する V_L CDR2、及び

(3)

(化 6 1)

LQYDEFPX₁T (配列番号 : 268)

(ここで、X₁は、F又はYである)のアミノ酸配列を有するV_L CDR3
を含む、構成24記載の抗体。

(構成 2 6)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1)

(化 6 2)

GYSITSGYYWN (配列番号 : 27)

のアミノ酸配列を有するV_H CDR1、

(2) 配列番号28、配列番号263からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2

、

(3) 配列番号29、配列番号237からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3；
並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1)

(化 6 3)

KASQDINSYLS (配列番号 : 30)

のアミノ酸配列を有するV_L CDR1、

(2)

(化 6 4)

RANRLVD (配列番号 : 31)

のアミノ酸配列を有するV_L CDR2、及び

(3) 配列番号32、配列番号240からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3
を含む、構成25記載の抗体。

(構成 2 7)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1)

(化 6 5)

GYIFTNYGIS (配列番号 : 131)

のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2)

(化 6 6)

EIYPRSGNTYYNEKFKG (配列番号 : 132)

のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3)

(化 6 7)

HWDGVLDYFDY (配列番号 : 133)

のアミノ酸配列を有するV_H CDR3

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1)(化 6 8)KSSQSLLNSGNQKNYLA (配列番号 : 134)の アミノ酸配列を有するV_L CDR1;(2)(化 6 9)GASTRES (配列番号 : 135)の アミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び(3)(化 7 0)LNDHSPFT (配列番号 : 136)の アミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成18記載の抗体。(構成 2 8)クロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が:(a) 表1~10に示されるV_H CDR1、V_H CDR2、及びV_H CDR3 アミノ酸配列を含む重鎖可変(V_H)領域;並びに/又は(b) 表1~10に示されるV_L CDR1、V_L CDR2、及びV_L CDR3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変(V_L)領域を含む、前記抗体又はその断片。(構成 2 9)前記抗体が、表1~10に示されるV_H CDR1、V_H CDR2、及びV_H CDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変(V_H)領域を含む、構成28記載の抗体。(構成 3 0)前記抗体が、表1~10に示されるV_L CDR1、V_L CDR2、及びV_L CDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変(V_L)領域を含む、構成28記載の抗体。(構成 3 1)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:(1) 配列番号1、7、12、13、及び18からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1;(2) 配列番号2、8、14、19、及び24からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2;(3) 配列番号3、9、15、及び20からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:(1) 配列番号4、10、16、及び21からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1;(2) 配列番号5、11、及び22からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 並びに(3) 配列番号6、17、及び23からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成28記載の抗体。(構成 3 2)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号1のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号2のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号3のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号4のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号5のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号6のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成 3 3)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号7のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号8のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号9のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号10のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号11のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号6のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成31記載の抗体。

(構成 3 4)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号12のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号2のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号3のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号4のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号5のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号6のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成31記載の抗体。

(構成 3 5)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号13のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号14のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号15のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号16のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号11のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号17のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成31記載の抗体。

(構成 3 6)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号18のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号19のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び

(3) 配列番号20のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;
並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号21のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号22のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号23のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成31記載の抗体。

(構成37)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号1のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号24のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号3のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号4のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号5のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号6のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成31記載の抗体。

(構成38)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号27、33、38、39、及び44からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号28、34、40、45、及び50からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 並びに

(3) 配列番号29、35、41、及び46からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号30、36、42、及び47からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号31、37、及び48からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2、
並びに

(3) 配列番号32、43、及び49からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3
を含む、構成28記載の抗体。

(構成39)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号27のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号28のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号29のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号30のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号31のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号32のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成40)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号33のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号34のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号35のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号36のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号37のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号32のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成41)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号38のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号28のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号29のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号30のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号31のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号32のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成42)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号39のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号40のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号41のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号42のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号37のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号43のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成43)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号44のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号45のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号46のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号47のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号48のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号49のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成44)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号27のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号50のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号29のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号30のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号31のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号32のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成38記載の抗体。

(構成45)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号53、59、64、65、及び70からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号54、60、66、71、及び76からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 並びに

(3) 配列番号55、61、67、及び72からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号56、62、68、及び73からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号57、63、及び74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2;

並びに

(3) 配列番号58、59、及び75からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3
を含む、構成28記載の抗体。

(構成46)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号53のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号54のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号55のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号56のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号57のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号58のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成47)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号59のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号60のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号61のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号62のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号63のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号58のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成48)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号64のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号54のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号55のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号56のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号57のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号58のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成49)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号65のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号66のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号67のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号68のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号63のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号69のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成50)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号70のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号71のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号72のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号73のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号74のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号75のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成51)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号53のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号76のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号55のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号56のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号57のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号58のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成45記載の抗体。

(構成52)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号79、85、90、91、及び96からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号80、86、92、97、及び102からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 並びに

(3) 配列番号81、87、93、及び98からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号82、88、94、及び99からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号83、89、及び100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 並びに

(3) 配列番号84、95、及び101からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成28記載の抗体。

(構成53)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号79のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号80のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号81のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号82のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号83のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号84のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。

(構成54)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号85のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号86のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号87のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号88のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号89のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号84のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。

(構成55)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号90のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号80のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号81のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号82のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号83のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号84のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。

(構成 5 6)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号91のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号92のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号93のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号94のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号89のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号95のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。(構成 5 7)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号96のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号97のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び
- (3) 配列番号98のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号99のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号100のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号101のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。(構成 5 8)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号79のアミノ酸配列を有する V_H CDR1
- (2) 配列番号102のアミノ酸配列を有する V_H CDR2、及び
- (3) 配列番号81のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号82のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号83のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び
- (3) 配列番号84のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成52記載の抗体。(構成 5 9)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

- (1) 配列番号105、111、116、117、及び122からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1；
- (2) 配列番号106、112、118、123、及び128からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2；並びに
- (3) 配列番号107、113、119、及び124からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR3；

並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

- (1) 配列番号108、114、120、及び125からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR1；
- (2) 配列番号109、115、及び126からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR

2;並びに

(3) 配列番号110、121、及び127からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR

3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成60)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号105のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号106のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号107のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号108のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号109のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号110のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成61)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号111のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号112のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号113のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号114のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号115のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号110のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成62)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号116のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号106のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号107のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号108のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号109のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号110のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成63)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号117のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号118のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号119のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号120のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号115のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号121のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成64)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号122のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号123のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号124のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号125のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号126のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号127のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成65)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号105のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号128のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号107のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号108のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号109のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号110のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成59記載の抗体。

(構成66)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号131、137、142、143、及び148からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号132、138、144、149、及び154からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 並びに

(3) 配列番号133、139、145、及び150からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号134、140、146、及び151からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR1;

(2) 配列番号135、141、及び152からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 並びに

(3) 配列番号136、147、及び153からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成67)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号131のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号132のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号133のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号134のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号135のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び

(3) 配列番号136のアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成66記載の抗体。

(構成68)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号137のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号138のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号139のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号140のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号141のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号136のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成66記載の抗体。

(構成69)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号142のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号132のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号133のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号134のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号135のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号136のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成66記載の抗体。

(構成70)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号143のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号144のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号145のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号146のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号141のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号147のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成66記載の抗体。

(構成71)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号148のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号149のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号150のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号151のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号152のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号153のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成66記載の抗体。

(構成 7 2)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:(1) 配列番号131のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;(2) 配列番号154のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び(3) 配列番号133のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:(1) 配列番号134のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;(2) 配列番号135のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び(3) 配列番号136のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成66記載の抗体。(構成 7 3)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:(1) 配列番号157、163、168、169、及び174からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1;(2) 配列番号158、164、170、175、及び180からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 並びに(3) 配列番号159、165、171、及び176からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR3;並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:(1) 配列番号160、166、172、及び177からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR1;(2) 配列番号161、167、及び178からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 並びに(3) 配列番号162、173、及び179からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成28記載の抗体。(構成 7 4)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:(1) 配列番号157のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;(2) 配列番号158のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び(3) 配列番号159のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:(1) 配列番号160のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;(2) 配列番号161のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び(3) 配列番号162のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成73記載の抗体。(構成 7 5)前記抗体が:(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:(1) 配列番号163のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;(2) 配列番号164のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び(3) 配列番号165のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;並びに(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号166のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;
- (2) 配列番号167のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号162のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成73記載の抗体。

(構成76)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号168のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;
- (2) 配列番号158のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号159のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号160のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;
- (2) 配列番号161のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号162のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成73記載の抗体。

(構成77)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号169のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;
- (2) 配列番号170のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号171のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号172のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;
- (2) 配列番号167のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号173のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成73記載の抗体。

(構成78)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号174のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;
- (2) 配列番号175のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号176のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号177のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;
- (2) 配列番号178のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号179のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成73記載の抗体。

(構成79)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号157のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;
- (2) 配列番号180のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号159のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号160のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;
- (2) 配列番号161のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号162のアミノ酸配列を有するV_L CDR3を含む、構成73記載の抗体。

(構成 8 0)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号183、189、194、195、及び200からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号184、190、196、201、及び206からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2；並びに

(3) 配列番号185、191、197、及び202からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号186、192、198、及び203からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号187、193、及び204からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2；並びに

(3) 配列番号188、199、及び205からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成 8 1)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号183のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号184のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号185のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号186のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号187のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号188のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 2)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号189のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号190のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号191のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域：

(1) 配列番号192のアミノ酸配列を有するV_L CDR1；

(2) 配列番号193のアミノ酸配列を有するV_L CDR2；及び

(3) 配列番号188のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 3)

前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域：

(1) 配列番号194のアミノ酸配列を有するV_H CDR1；

(2) 配列番号184のアミノ酸配列を有するV_H CDR2；及び

(3) 配列番号185のアミノ酸配列を有するV_H CDR3；

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号186のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;

(2) 配列番号187のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び

(3) 配列番号188のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 4)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号195のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号196のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び

(3) 配列番号197のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号198のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;

(2) 配列番号193のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び

(3) 配列番号199のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 5)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号200のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号201のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び

(3) 配列番号202のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号203のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;

(2) 配列番号204のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び

(3) 配列番号205のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 6)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号183のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号206のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び

(3) 配列番号185のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号186のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;

(2) 配列番号187のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び

(3) 配列番号188のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成80記載の抗体。

(構成 8 7)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号209、215、220、221、及び226からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR1;

(2) 配列番号210、216、222、227、及び232からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H CDR2;

(3) 配列番号211、217、223、及び228からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V

H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号212、218、224、及び229からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV

L CDR1;

(2) 配列番号213、219、及び230からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR

2;並びに

(3) 配列番号214、225、及び231からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR

3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成88)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号209のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号210のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号211のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号212のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号213のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号214のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成89)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号215のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号216のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号217のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号218のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号219のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号214のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成90)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号220のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号210のアミノ酸配列を有するV_H CDR2;及び

(3) 配列番号211のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号212のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号213のアミノ酸配列を有するV_L CDR2;及び

(3) 配列番号214のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成91)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号221のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号222のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号223のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号224のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号219のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号225のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成92)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号226のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号227のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号228のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号229のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号230のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号231のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成93)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号209のアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号232のアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 及び

(3) 配列番号211のアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号212のアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号213のアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 及び

(3) 配列番号214のアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成87記載の抗体。

(構成94)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号235、241、246、247、及び252からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR1;

(2) 配列番号236、242、248、253、及び258からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR2; 並びに

(3) 配列番号237、243、249、及び254からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号238、244、250、及び255からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR1;

(2) 配列番号239、245、及び256からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR2; 並びに

(3) 配列番号240、251、及び257からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するV_L CDR3

を含む、構成28記載の抗体。

(構成 9 5)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変 (V_H) 領域：(1) 配列番号235のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；(2) 配列番号236のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び(3) 配列番号237のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；並びに(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域：(1) 配列番号238のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；(2) 配列番号239のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び(3) 配列番号240のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成94記載の抗体。(構成 9 6)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変 (V_H) 領域：(1) 配列番号241のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；(2) 配列番号242のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び(3) 配列番号243のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；並びに(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域：(1) 配列番号244のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；(2) 配列番号245のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び(3) 配列番号240のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成94記載の抗体。(構成 9 7)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変 (V_H) 領域：(1) 配列番号246のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；(2) 配列番号236のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び(3) 配列番号237のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；並びに(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域：(1) 配列番号238のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；(2) 配列番号239のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び(3) 配列番号240のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成94記載の抗体。(構成 9 8)前記抗体が：(a) 以下を含む重鎖可変 (V_H) 領域：(1) 配列番号247のアミノ酸配列を有する V_H CDR1；(2) 配列番号248のアミノ酸配列を有する V_H CDR2；及び(3) 配列番号249のアミノ酸配列を有する V_H CDR3；並びに(b) 以下を含む軽鎖可変 (V_L) 領域：(1) 配列番号250のアミノ酸配列を有する V_L CDR1；(2) 配列番号245のアミノ酸配列を有する V_L CDR2；及び(3) 配列番号251のアミノ酸配列を有する V_L CDR3を含む、構成94記載の抗体。(構成 9 9)前記抗体が：

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号252のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号253のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号254のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号255のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号256のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号257のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成94記載の抗体。

(構成100)

前記抗体が:

(a) 以下を含む重鎖可変(V_H)領域:

- (1) 配列番号235のアミノ酸配列を有する V_H CDR1;
- (2) 配列番号258のアミノ酸配列を有する V_H CDR2; 及び
- (3) 配列番号237のアミノ酸配列を有する V_H CDR3;

並びに

(b) 以下を含む軽鎖可変(V_L)領域:

- (1) 配列番号238のアミノ酸配列を有する V_L CDR1;
- (2) 配列番号239のアミノ酸配列を有する V_L CDR2; 及び
- (3) 配列番号240のアミノ酸配列を有する V_L CDR3

を含む、構成94記載の抗体。

(構成101)

前記 V_H 領域及び/又は V_L 領域がヒトフレームワーク配列をさらに含む、構成28~100のいずれか一項記載の抗体。

(構成102)

前記 V_H 領域及び/又は V_L 領域が、フレームワーク1(FR1)、フレームワーク2(FR2)、フレームワーク3(FR3)、及び/又はフレームワーク4(FR4)配列をさらに含む、構成28~100のいずれか一項記載の抗体。

(構成103)

前記抗体又はその結合断片が:

(a) 以下をさらに含む重鎖可変(V_H)領域:

(1) 配列番号278、279、280、及び378からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR1;

(2) 配列番号281、282、及び283からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR2;

(3) 配列番号284、285、286、287、及び379~381からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR3; 並びに

(4) 配列番号288のアミノ酸配列を有するFR4;

並びに/又は

(b) 以下をさらに含む軽鎖可変(V_L)領域:

(1) 配列番号289、290、及び382~384からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR1;

(2) 配列番号291、292、及び385~392からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR2;

(3) 配列番号293、294、295、及び393~404からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR3; 並びに

(4) 配列番号296及び405~407からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するFR4
を含む、構成28~100のいずれか一項記載の抗体。

(構成104)

前記抗体がモノクローナル抗体である、構成1~103のいずれか一項記載の抗体又は断片

°

(構成 1 0 5)

前記モノクローナル抗体が、ヒト化、ヒト、又はキメラ抗体である、構成104記載の抗体又は断片。

(構成 1 0 6)

前記断片が、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、単鎖抗体分子、二重可変領域抗体、単一可変領域抗体、直鎖抗体、V領域、又は抗体断片から形成された多重特異性抗体である、構成1～105のいずれか一項記載の抗体又はその断片。

(構成 1 0 7)

前記抗体又は断片が検出可能マーカーにコンジュゲートされている、構成1～106のいずれか一項記載の抗体又は断片。

(構成 1 0 8)

前記検出可能マーカーが、放射性同位体、金属キレーター、酵素、蛍光化合物、生体発光化合物、及び化学発光化合物から選択される、構成107記載の抗体又は断片。

(構成 1 0 9)

構成1～108のいずれか一項記載の抗体と本質的に同じエピトープに結合する結合物質。

(構成 1 1 0)

前記結合物質が、クロトー及びFGF受容体を発現する細胞でFGF19及び/又はFGF21媒介性シグナル伝達を誘導する、構成109記載の結合物質。

(構成 1 1 1)

抗体又はその断片である、構成109記載の結合物質。

(構成 1 1 2)

アンチカリン、アドネクチン、アフィボディ、DARPin、フィノマー、アフィチン、アフイリン、アビマー、システインリッチノッチンペプチド、又は人工クニッツ型インヒビターである、構成109記載の結合物質。

(構成 1 1 3)

クロトーに結合することができる結合物質であって、構成1～108のいずれか一項記載の抗体が競合結合アッセイで該結合物質に置き換わる、前記結合物質。

(構成 1 1 4)

クロトーに結合することができる結合物質であって、該結合物質が競合結合アッセイで構成1～108のいずれか一項記載の抗体に置き換わる、前記結合物質。

(構成 1 1 5)

前記結合物質が、抗体又はその断片である、構成114記載の結合物質。

(構成 1 1 6)

前記結合物質が、抗体又はその断片である、構成114記載の結合物質。

(構成 1 1 7)

構成1～108のいずれか一項記載のモノクローナル抗体を産生するトランスジェニック動物。

(構成 1 1 8)

構成1～108のいずれか一項記載のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ。

(構成 1 1 9)

構成1～108のいずれか一項記載の抗体又はその断片をコードするポリヌクレオチドを含むベクター。

(構成 1 2 0)

構成1～108のいずれか一項記載の抗体又はその断片、及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物。

(構成 1 2 1)

クロトー及びFGF受容体を発現する細胞でFGF19様及び/又はFGF21様シグナル伝達を誘導する方法であって、該細胞を構成1～108のいずれか一項記載の抗体又は断片と接触させることを含む、前記方法。

(構成 1 2 2)

クロトー及びFGF受容体を発現する細胞で クロトー/FGF受容体複合体を活性化する方法であって、該細胞を構成1～108のいずれか一項記載の抗体又は断片と接触させることを含む、前記方法。

(構成 1 2 3)

前記細胞が、ヒト クロトー及びヒトFGF受容体ICを発現する、構成121又は122記載の方法。

(構成 1 2 4)

対象におけるグルコース代謝を改善する方法であって、該対象に、構成1～108のいずれか一項記載の抗体もしくはその断片又は構成120記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(構成 1 2 5)

前記グルコース代謝の改善が、グルコースレベルの低下、インスリン感受性の増加、インスリン抵抗性の低下、グルカゴンの低下、グルコース耐性の向上、及び/又は膵臓機能の向上である、構成124記載の方法。

(構成 1 2 6)

前記対象に、前記抗体又はその断片と組み合わせた1以上の治療剤を投与し、ここで、該治療剤が、鎮痛剤、麻酔剤、抗生物質、又は免疫調節剤である、構成124記載の方法。

(構成 1 2 7)

前記1以上の治療剤が、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナム酸誘導体、ピフェニルカルボン酸誘導体、オキシカム、サリチレート、又はピラゾロンから選択される、構成126記載の方法。

(構成 1 2 8)

前記1以上の治療剤が、ピグアニド及びスルホニルウレア、チアゾリジンジオン、GLP-1類似体、PPAR アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤、プロモクリプチン製剤、胆汁酸隔離剤、インスリン、 グルコシダーゼ阻害剤、メトホルミン、SGLT-2阻害剤、食欲抑制薬、又は減量薬から選択される、構成126記載の方法。

(構成 1 2 9)

前記グルコース代謝の改善が血液グルコースレベルの低下と関連している、構成124記載の方法。

(構成 1 3 0)

生体試料中の クロトーの存在を検出する方法であって、該生体試料を、構成1～108のいずれか一項記載の抗体と、 クロトーに対する該抗体の結合が可能な条件下で接触させ、複合体が該抗体と クロトーの間で形成されるかどうかを検出することを含む、前記方法。

(構成 1 3 1)

前記生体試料が、2型糖尿病、肥満、脂質異常症、NASH、心血管疾患、又はメタボリックシンドロームを有するか又はこれらを有することが疑われる哺乳動物に由来するものである、構成130記載の方法。

(構成 1 3 2)

対象の疾患、障害、又は疾病において使用するためのものである医薬の製造における、構成1～108のいずれか一項記載の抗体又はその断片の使用であって、該抗体又は断片を該対象に投与することを含む、前記使用。

(構成 1 3 3)

対象の疾患、障害、又は疾病において使用するためのものである医薬の製造における、構成120記載の医薬組成物の使用であって、該方法が該医薬組成物を該対象に投与することを含む、前記使用。

(構成 1 3 4)

生体試料中の クロトーの存在を検出する方法で使用するための組成物の製造における、構成1～108のいずれか一項記載の抗体又はその断片の使用であって、該方法が、該生体

試料を、該抗体と、クロトーに対する該抗体の結合が可能な条件下で接触させること、及び、複合体が該抗体とクロトーの間で形成されるかどうかを検出することを含む、前記使用。

(構成135)

ヒトクロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が、配列番号297のアミノ酸残基509～1044を含むヒトクロトーのKLB2ドメインに結合する、前記抗体又はその断片。

(構成136)

ヒトクロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が、配列番号297のアミノ酸残基517～967を含むヒトクロトーのKLB2ドメインのグリコシルヒドロラーゼ1領域に結合する、前記抗体又はその断片。

(構成137)

ヒトクロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が、配列番号297のアミノ酸残基657～703を含むヒトクロトーの領域に結合する、前記抗体又はその断片。

(構成138)

カニクイザルクロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が、配列番号299のアミノ酸残基657～703を含むカニクイザルクロトーの領域に結合する、前記抗体又はその断片。

(構成139)

ヒトクロトーに結合する抗体又はその断片であって、該抗体が、配列番号297のアミノ酸残基657、701、及び/もしくは703のうちの少なくとも1つを含むヒトクロトーのエピトープに結合するか、該抗体が、ヒトクロトー及びFGF受容体を発現する細胞でFGF19様シグナル伝達及び/もしくはFGF21様シグナル伝達を誘導するか、又は該抗体が、ヒトクロトー及びFGF受容体を発現する細胞でクロトー/FGF受容体複合体を活性化する、前記抗体又はその断片。

(構成140)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基657を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成141)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基701を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成142)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基703を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成143)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基657及び701を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成144)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基657及び703を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成145)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基701及び703を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成146)

前記ヒトクロトーのエピトープが、配列番号297の少なくともアミノ酸残基657、701、及び703を含む、構成139記載の抗体又はその断片。

(構成147)

前記抗体又はその断片がモノクローナル抗体である、構成135～146のいずれか一項記載の抗体又はその断片。

(構成148)

前記抗体又はその断片が、ヒト化、ヒト、又はキメラモノクローナル抗体である、構成135～147のいずれか一項記載の抗体又はその断片。

(構成149)

前記抗体又はその断片がアゴニスト抗体である、構成135～148のいずれか一項記載の抗体又はその断片。

(構成150)

前記アゴニスト抗体又はその断片が、FGF受容体のFGF19様シグナル伝達及び/又はFGF21様シグナル伝達を誘導する、構成149記載の抗体又はその断片。

(構成151)

前記アゴニスト抗体が、クロトー/FGF受容体複合体を活性化する、構成149記載の抗体又はその断片。

(構成152)

構成135～151のいずれか一項記載の抗体又はその断片、及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物。

(構成153)

対象の2型糖尿病、肥満、脂質異常症、NASH、心血管疾患、又はメタボリックシンドロームを治療する方法であって、対象に、構成1～108及び135～151のいずれか一項記載の抗体又はその断片又は構成120もしくは152記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(構成154)

代謝パラメータを改善する方法であって、対象に、構成1～108及び135～151のいずれか一項記載の抗体又はその断片又は構成120もしくは152記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(構成155)

前記代謝パラメータの改善が、体重、体格指数、腹囲、皮下脂肪厚、グルコース、インスリン、及び/又はトリグリセリドの減少である、構成154記載の方法。

(構成156)

前記対象に、前記抗体又はその断片と組み合わせた1以上の治療剤を投与し、ここで、該治療剤が、鎮痛剤、麻酔剤、抗生物質、又は免疫調節剤である、構成153～155のいずれか一項記載の方法。

(構成157)

前記1以上の治療剤が、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナム酸誘導体、ピフェニルカルボン酸誘導体、オキシカム、サリチレート、又はピラゾロンから選択される、構成153～155のいずれか一項記載の方法。

(構成158)

前記1以上の治療剤が、ピグアニド及びスルホニルウレア、チアゾリジンジオン、GLP-1類似体、PPAR アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤、プロモクリプチン製剤、胆汁酸隔離剤、インスリン、グルコシダーゼ阻害剤、メトホルミン、SGLT-2阻害剤、食欲抑制薬、又は減量薬から選択される、構成153～155のいずれか一項記載の方法。