

【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1部門第1区分

【発行日】令和6年7月16日(2024.7.16)

【国際公開番号】WO2022/008688

【公表番号】特表2023-533533(P2023-533533A)

【公表日】令和5年8月3日(2023.8.3)

【年通号数】公開公報(特許)2023-145

【出願番号】特願2023-501057(P2023-501057)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/44(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 51/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/44

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 51/10

A 6 1 P 35/00

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月5日(2024.7.5)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗体のセットであって、

i) 標的細胞の表面に発現された抗原に特異的な抗原結合部位を含む抗体断片と、Fcドメインと、放射性標識化合物に対する抗原結合部位のVHドメインを含むポリペプチドとを含む第1の抗体であって、前記抗体断片のC末端が前記Fcドメインの一方の鎖のN末端に融合されており、前記ポリペプチドのC末端が前記Fcドメインの他方の鎖のN末端に融合されており、前記第1の抗体が前記放射性標識化合物に対する抗原結合部位のVLドメインを含まない、第1の抗体、及び

50

i i) 標的細胞の表面に発現された抗原に特異的な抗原結合部位を含む抗体断片と、Fcドメインと、前記放射性標識化合物に対する抗原結合部位のVLドメインを含むポリペプチドとを含む第2の抗体であって、前記抗体断片のC末端が前記Fcドメインの一方の鎖のN末端に融合されており、前記ポリペプチドのC末端が前記Fcドメインの他方の鎖のN末端に融合されており、前記第2の抗体が前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位のVHドメインを含まない、第2の抗体を含み、

前記第1の抗体の前記VHドメイン及び前記第2の抗体の前記VLドメインが共に、前記放射性標識化合物に対する機能的抗原結合部位を形成することができる、抗体のセット

10

【請求項2】

前記抗体断片が、少なくとも1つのFv、scFv、又はFab又はcross-Fab断片から選択され、任意に、前記抗体断片がFabである、請求項1に記載の抗体のセット。

【請求項3】

前記Fcドメインが、エフェクター機能を低減又は排除するように修飾されている、請求項1又は2に記載の抗体のセット。

【請求項4】

前記第1の抗体が、

i) 完全な軽鎖と、

i i) 完全な重鎖と、

i i i) 追加のFc鎖と、

i v) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記VHドメインを含むか又はそれからなるポリペプチドとを含み、

20

(i) の前記軽鎖及び (i i) の前記重鎖が共に、標的抗原に対する抗原結合部位を提供し、かつ前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記VHドメインを含むか又はそれからなる前記ポリペプチドが、そのC末端によってリンカーを介して (i i i) のN末端に融合されており、かつ

前記第2の抗体が、

v) 完全な軽鎖と、

v i) 完全な重鎖と、

V i i) 追加のFc鎖と、

v i i i) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記VLドメインを含むか又はそれからなるポリペプチドとを含み、

30

(v) の前記軽鎖及び (v i) の前記重鎖が共に、標的抗原に対する抗原結合部位を提供し、かつ前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記VLドメインを含むか又はそれからなる前記ポリペプチドが、そのC末端によってリンカーを介して (v i i) のN末端に融合されている、

40

請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項5】

前記放射性標識化合物が、放射性標識されたDOTA、又はその塩若しくは機能的変異体を含み、任意に、放射性標識されたDOTA、又はその塩若しくは機能的変異体が、Lu又はY放射性同位体で標識されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項6】

i) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記VHドメインが、(a) 配列番号35のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、(b) 配列番号36のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、(c) 配列番号37のアミノ酸配列を含むCDR-H3とを含む、

50

i i) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Hドメインが、配列番号41のアミノ酸配列、又は配列番号41と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、

i i i) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Lドメインが、(d) 配列番号38のアミノ酸配列を含むC D R - L 1と、(e) 配列番号39のアミノ酸配列を含むC D R - L 2と、(f) 配列番号40のアミノ酸配列を含むC D R - L 3とを含む、及び/又は

i v) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Lドメインが、配列番号42のアミノ酸配列、又は配列番号42と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含む、

請求項5に記載の抗体のセット。

【請求項7】

前記放射性標識化合物がP b - D O T A Mを含み、任意に、P b - D O T A Mに対する機能的結合部位が、結合親和性の K_D 値100 pM、50 pM、20 pM、10 pM、5 pM、1 pM以下、例えば、0.9 pM以下、0.8 pM以下、0.7 pM以下、0.6 pM以下又は0.5 pM以下で結合し、任意に、P b - D O T A Mに対する機能的結合部位が、P b - D O T A M及びB i - D O T A Mに結合する、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項8】

前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Hドメインが、

a) アミノ酸配列F I G S R G D T Y Y A S W A K G (配列番号2)、又は配列番号2において最大1、2若しくは3個の置換を有するその変異体を含む重鎖C D R 2であって、これらの置換がP h e 5 0、A s p 5 6及び/又はT y r 5 8を含まず、任意にG l y 5 2及び/又はA r g 5 4も含まない、重鎖C D R 2と、

b) アミノ酸配列E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号3)、又は配列番号3において最大1、2若しくは3個の置換を有するその変異体を含む重鎖C D R 3であって、これらの置換がG l u 9 5、A r g 9 6、A s p 9 7、P r o 9 8を含まず、任意に、A l a 1 0 0 C、T y r 1 0 0 D及び/又はP r o 1 0 0 Eも含まず、かつ/又は任意に、T y r 9 9も含まない、重鎖C D R 3と、

重鎖C D R 1と

を含み、重鎖C D R 1が任意に、

c) アミノ酸配列G F S L S T Y S M S (配列番号1)、又は配列番号1において最大1、2若しくは3個の置換を有するその変異体を含む重鎖C D R 1である、重鎖C D R 1であり、

任意に、前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Hドメインが、(a) G F S L S T Y S M S (配列番号1)のアミノ酸配列を含むC D R - H 1と、(b) F I G S R G D T Y Y A S W A K G (配列番号2)のアミノ酸配列を含むC D R - H 2と、(c) E R D P Y G G G A Y P P H L (配列番号3)のアミノ酸配列を含むC D R - H 3とを含む、

請求項7に記載の抗体のセット。

【請求項9】

a) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記V Hドメインが、

i) 配列番号143のアミノ酸配列、又は

i i) 配列番号143と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む配列番号143の変異体であって、任意に、N末端Q残基が不変のままであるか、又はE、K、R、S、T、A、L、Y、D、N及びVからなる群から選択される残基で置換されている変異体、又は

i i i) 1つ以上の置換によってのみ配列番号143と異なり、配列番号143と少な

10

20

30

40

50

くとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 若しくは 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む配列番号 143 の変異体であって、任意に、N 末端 Q 残基が不変のままである、配列番号 143 の変異体を含むか、又は

b) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V H ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列、又は配列番号 7 と少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 若しくは 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含み、任意に、前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V H ドメインが、追加の N 末端残基、例えば Q、又は E、K、R、S、T、A、L、Y、D、N 及び V からなる群から選択される残基を更に含むか、又は

10

c) 前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V H ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列、又は配列番号 9 と少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 若しくは 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含み、任意に、N 末端残基、例えば Q、又は E、K、R、S、T、A、L、Y、D、N 及び V からなる群から選択される残基を更に含む、
請求項 7 又は 8 に記載の抗体のセット。

【請求項 10】

前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V L ドメインが、

d) アミノ酸配列 Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4)、又は配列番号 4 において最大 1、2 若しくは 3 個の置換を有するその変異体を含む軽鎖 C D R 1 であって、これらの置換が T y r 28 及び A s p 32 を含まない、軽鎖 C D R 1 と、

20

e) アミノ酸配列 L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6)、又は配列番号 6 において最大 1、2 若しくは 3 個の置換を有するその変異体を含む軽鎖 C D R 3 であって、これらの置換が G l y 91、T y r 92、A s p 93、T h r 95 c 及び T y r 96 を含まない、軽鎖 C D R 3 と、
軽鎖 C D R 2 と

を含み、軽鎖 C D R 2 が任意に、

f) アミノ酸配列 Q A S K L A S (配列番号 5) 又は配列番号 5 において少なくとも 1、2 若しくは 3 個の置換を有するその変異体を含む軽鎖 C D R 2 であって、任意に、G l n 50 を含まない軽鎖 C D R 2 であり、

30

任意に、前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V L ドメインが、(d) Q S S H S V Y S D N D L A (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 と、(e) Q A S K L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 と、(f) L G G Y D D E S D T Y G (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 とを含む、
請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項 11】

前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V L ドメインが、

i) 配列番号 144 のアミノ酸配列、又は

i i) 配列番号 144 と少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 若しくは 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む配列番号 144 の変異体であって、任意に、N 末端 A 残基が不変のままであるか、又は D、N、E、Q、S、A、V、L、T、Y、K 及び R からなる群から選択される別のアミノ酸によって置換されている、配列番号 144 の変異体、又は

40

i i i) 1 つ以上の置換によってのみ配列番号 144 と異なり、配列番号 144 と少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 若しくは 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む配列番号 144 の変異体であって、任意に、N 末端 A 残基が不変のままである、配列番号 144 の変異体を含むか、又は

前記放射性標識化合物に対する前記抗原結合部位の前記 V L ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列、又は配列番号 8 と少なくとも 90、91、92、93、94、95、96

50

、 97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体を含み、任意に、追加のN末端残基（A等）、又はD、N、E、Q、S、A、V、L、T、Y、K及びRからなる群から選択される残基を更に含む、
請求項7～10のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項12】

前記第1の抗体及び前記第2の抗体が同じ標的抗原に結合し、任意に、前記第1の抗体及び前記第2の抗体が、前記標的抗原の同じエピトープに結合するか、又は前記第1の抗体が、前記第2の抗体とは異なる前記標的抗原のエピトープに結合する、請求項1～11のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項13】

標的細胞の表面に発現する前記抗原が、
i)腫瘍関連抗原である、
ii)癌胎児性抗原（CEA）、CD20、HER2、EGP-1（トロホブラスト-2としても知られる上皮糖タンパク質-1）、結腸特異的抗原-p（CSAp）、膵臓△チンMUC1、GPRC5D及びFAPからなる群から選択される、又は
iii)CEA、GPRC5D及びFAPからなる群から選択される、
請求項1～12のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項14】

標的細胞の表面に発現された前記抗原がCEAである、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体のセット。

【請求項15】

前記第1の抗体が、CEAに結合する抗原結合部位を含み、前記抗原結合部位が、
i)（a）配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び（c）配列番号21のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む、重鎖可変領域、並びに（d）配列番号22のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号23のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び（f）配列番号24のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む、軽鎖可変領域、を含む、かつ/又は
前記第1の抗体が、配列番号25、又は配列番号25と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むVH配列を含む、CEAに対する抗原結合部位を含む、かつ/又は

前記第1の抗体が、配列番号26、又は配列番号26と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むVL配列を含む、CEAに対する抗原結合部位を含む、

又は

ii)（a）配列番号43のアミノ酸配列を含むCDR-H1、（b）配列番号44のアミノ酸配列を含むCDR-H2、及び（c）配列番号45のアミノ酸配列を含むCDR-H3を含む重鎖可変領域、並びに（d）配列番号46のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）配列番号47のアミノ酸配列を含むCDR-L2、及び（f）配列番号48のアミノ酸配列を含むCDR-L3を含む軽鎖可変領域を含む、かつ/又は

前記第1の抗体が、配列番号49、又は配列番号49と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むVH配列を含む、CEAに対する抗原結合部位を含む、かつ/又は

前記第1の抗体が、配列番号50、又は配列番号50と少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むVL配列を含む、CEAに対する抗原結合部位を含む、

又は

10

20

30

40

50

i i i) (a) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、及び (c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖可変領域、並びに (d) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖可変領域を含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、配列番号 1 7、又は配列番号 1 7 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V H 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、配列番号 1 8、又は配列番号 1 8 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V L 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

i v) (a) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、及び (c) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖可変領域、並びに (d) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (f) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖可変領域を含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、配列番号 6 5、又は配列番号 6 5 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V H 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、配列番号 6 6、又は配列番号 6 6 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V L 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

v) (a) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 1 1 7 又は 1 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、(c) 配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む重鎖可変領域、並びに (d) 配列番号 1 2 0、1 2 1 又は 1 2 2 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 1 2 3、1 2 4 又は 1 2 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、配列番号 1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3 若しくは 1 3 4 から選択されるアミノ酸配列、又はそれと 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9 若しくは 1 4 0 から選択されるアミノ酸配列、又はそれと 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む、かつ / 又は

前記第 1 の抗体が、C E A に結合する抗原結合部位を含み、前記抗原結合部位が、

(a) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(b) 配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(c) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(d) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(e) 配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含むV Lドメイン、又は

(f) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含むV Hドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、又は

(g) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含むV Hドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、を含む、

請求項 1 4 に記載の抗体のセット。

【請求項 1 6】

前記第 2 の抗体が、C E A に結合する抗原結合部位を含み、前記抗原結合部位が、

i) (a) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、(b) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、及び(c) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含むC D R - H 3 を含む、重鎖可変領域、並びに(d) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、(e) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、及び(f) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含むC D R - L 3 を含む、軽鎖可変領域を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 2 5、又は配列番号 2 5 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV H配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 2 6、又は配列番号 2 6 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV L配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

i i) (a) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、(b) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、及び(c) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含むC D R - H 3 を含む重鎖可変領域、並びに(d) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、及び(f) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含むC D R - L 3 を含む軽鎖可変領域を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 4 9、又は配列番号 4 9 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV H配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 5 0、又は配列番号 5 0 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV L配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

i i i) (a) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含むC D R - H 1、(b) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含むC D R - H 2、及び(c) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含むC D R - H 3 を含む、重鎖可変領域、並びに(d) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含むC D R - L 1、(e) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含むC D R - L 2、及び(f) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含むC D R - L 3 を含む、軽鎖可変領域を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 1 7、又は配列番号 1 7 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV H配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ/又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 1 8、又は配列番号 1 8 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むV L配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

10

20

30

40

50

i v) (a) 配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、及び (c) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む、重鎖可変領域、並びに (d) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (f) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む、軽鎖可変領域、かつ / 又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 6 5、又は配列番号 6 5 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V H 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、かつ / 又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 6 6、又は配列番号 6 6 と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むその変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む V L 配列を含む、C E A に対する抗原結合部位を含む、

又は

v) (a) 配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1、(b) 配列番号 1 1 7 又は 1 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2、(c) 配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 を含む重鎖可変領域、並びに (d) 配列番号 1 2 0、1 2 1 又は 1 2 2 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1、(e) 配列番号 1 2 3、1 2 4 又は 1 2 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2、及び (f) 配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 を含む軽鎖可変領域、かつ / 又は

前記第 2 の抗体が、配列番号 1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3 若しくは 1 3 4 から選択されるアミノ酸配列、又はそれと 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9 若しくは 1 4 0 から選択されるアミノ酸配列、又はそれと 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 若しくは 9 9 % の同一性を有する配列を含む軽鎖可変領域 (V L) とを含む、かつ / 又は

前記第 2 の抗体が、C E A に結合する抗原結合部位を含み、前記抗原結合部位が、

(a) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(b) 配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(c) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(d) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(e) 配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(f) 配列番号 1 3 1 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、又は

(g) 配列番号 1 2 9 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、

請求項 1 4 又は 1 5 に記載の抗体のセット。

【請求項 1 7】

前記第 1 の抗体が、請求項 1 5 (i) に記載の抗体であり、前記第 2 の抗体が、請求項 1 6 (i) に記載の抗体である、請求項 1 4 に記載の抗体のセット。

【請求項 1 8】

i) 前記第 1 の抗体が、配列番号 1 1 2 の第 1 の重鎖と、配列番号 1 4 6 の第 2 の重鎖と、配列番号 1 1 5 の軽鎖とを含み、かつ

i i) 前記第 2 の抗体が、配列番号 1 1 2 の第 1 の重鎖と、配列番号 1 4 5 の第 2 の重鎖と、配列番号 1 1 5 の軽鎖とを含む、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の抗体のセット。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の抗体のセットを発現する、核酸のセット。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の核酸のセットを含む、発現ベクター又は発現ベクターのセット。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の発現ベクター又は発現ベクターのセットを含む、宿主細胞又は宿主細胞のセット。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の抗体のセットを含む、放射線免疫療法をプレターゲットイングするための薬剤であって、

i) 抗体のセットが対象に投与され、前記第 1 の抗体及び前記第 2 の抗体が同時に又はいずれかの順序で順次投与され、前記抗体が標的抗原に結合して、前記標的抗原を発現している細胞の表面に局在し、かつ前記第 1 の抗体及び前記第 2 の抗体の会合が前記放射性標識化合物に対する機能的結合部位を形成し、

かつ、

ii) 放射性標識化合物が続いて投与され、前記放射性標識化合物が、前記放射性標識化合物に対する機能的結合部位に結合し、

任意に、

a) 前記薬剤が、除去剤又はブロック剤を投与する工程と併用されない、かつ / 又は

b) 前記対象がヒトである、かつ / 又は

c) 前記標的抗原ががん関連抗原又は腫瘍関連抗原であり、前記薬剤が腫瘍又はがんの放射線免疫療法のための薬剤である、

薬剤。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の抗体のセットを含む、放射性同位体を放射線イメージングのために組織又は器官に標的化するための薬剤であって、

i) 抗体のセットが対象に投与され、前記第 1 の抗体及び前記第 2 の抗体が同時に又はいずれかの順序で順次投与され、前記抗体が標的抗原に結合して、前記標的抗原を発現している細胞の表面に局在し、前記第 1 の抗体及び前記第 2 の抗体の会合が前記放射性標識化合物に対する機能的結合部位を形成する、抗体のセットを対象に投与すること、

並びに、

ii) 放射性標識化合物が続いて投与され、前記放射性標識化合物が、前記放射性標識化合物に対する前記機能的結合部位に結合し、

任意に、

a) 前記標的化が、除去剤又はブロック剤の投与の工程を含まない、かつ / 又は

b) 前記薬剤が、イメージングする工程と併用され、任意に、前記標的抗原ががん関連抗原又は腫瘍関連抗原であり、前記イメージングの工程が腫瘍又はがんをイメージングすることである、薬剤。

【請求項 24】

Gly 及び Ser からなる群から選択される y 個の連続する残基からなるペプチドリンカーであって、 $y = 5 \sim 100$ 、 $5 \sim 70$ 、 $5 \sim 60$ 、 $5 \sim 50$ 又は $10 \sim 100$ 、 $10 \sim 70$ 、 $10 \sim 60$ 又は $10 \sim 50$ であり、最後のセリンが $y - 2$ 又は $y - 3$ 位にある、任意に、

i) $y = 10 \sim 50$ である、

ii) $y = 15 \sim 31$ 又は $15 \sim 30$ である、任意に $y = 15$ 、 16 、 17 、 18 、 19 、 20 、 21 、 22 、 23 、 24 又は 25 である、任意に $y = 20$ 又は 21 である、

iii) 配列 $(G \times S)_n (GGSGG)$ 又は $(G \times S)_n (GGSGGG)$ からなり、式中、G = グリシン、S = セリン、 $x = 4$ 及び $n = 1 \sim 20$ 、 $2 \sim 20$ 、 $1 \sim 10$ 又は $2 \sim 10$ であり、任意に $n = 2$ 、 3 、 4 又は 5 であり、任意に $n = 2$ 、 3 又は 4 である、

10

20

30

40

50

又は

i v) 配列 G G G G S G G G G S G G G G S G G S G G (配列番号 1 5 0) 又は G G G G S G G G G S G G G G S G G S G G G (配列番号 1 5 1) からなる、
 ペプチドリンカー。

【請求項 2 5】

マルチドメインタンパク質の第 1 のドメイン及び第 2 のドメインを接合するための、請求項 2 4 に記載のペプチドリンカーの使用。

【請求項 2 6】

少なくとも第 1 のドメイン及び第 2 のドメインを含むマルチドメインタンパク質であって、前記第 1 のドメイン及び前記第 2 のドメインが、請求項 2 4 に記載のペプチドリンカーによって接続されている、マルチドメインタンパク質。

10

【請求項 2 7】

i) 前記マルチドメインタンパク質が抗体である、

i i) 前記マルチドメインタンパク質が二重特異性抗体である、

i i i) 前記第 1 のドメインが抗原結合部分であり、前記第 2 のドメインが V H ドメイン又は V L ドメインであり、任意に、前記抗原結合部分が抗体断片である、又は

i v) 前記第 1 のドメインが F c ドメインであり、前記第 2 のドメインが V H ドメイン又は V L ドメインである、

請求項 2 5 に記載の使用、又は請求項 2 6 に記載のマルチドメインタンパク質。

20

30

40

50