

【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 4 年 11 月 24 日(2022.11.24)

【国際公開番号】WO2020/135674

【公表番号】特表 2022-515487(P2022-515487A)

【公表日】令和 4 年 2 月 18 日(2022.2.18)

【年通号数】公開公報(特許)2022-030

【出願番号】特願 2021-537771(P2021-537771)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

20

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 16/28

30

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

【手続補正書】

40

【提出日】令和 4 年 11 月 15 日(2022.11.15)

【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】

(a) (1) X₄₇ Y G V X₄₈ (X₄₇ は T、S、または R、X₄₈ は H または S、配列番号：180 である) を備える V H C D R 1 と、(2) V I W X₄₉ X₅₀ G X₅₁ T X

50

5 2 Y X 5 3 X 5 4 X 5 5 X 5 6 X 5 7 S (X 4 9 は A、G、または S、X 5 0 は G または D、X 5 1 は S または N、X 5 2 は N または D、X 5 3 は N または H、X 5 4 は S または A、X 5 5 は A または T、X 5 6 は L または F、X 5 7 は M または I、配列番号：1 8 1 である) を備える V H C D R 2 と、(3) X 5 8 X 5 9 X 6 0 X 6 1 G N X 6 2 X 6 3 D Y (X 5 8 は A または ヌル、X 5 9 は A、G、または V、X 6 0 は Y または R、X 6 1 は Y、F、または ヌル、X 6 2 は A、G、または S、X 6 3 は L、F、または M、配列番号：1 8 2 である) を備える V H C D R 3 とを含んでいる V H、

および / または

(b) (1) K S S Q X 6 4 L L N S G N Q K X 6 5 Y L T (X 6 4 は T または S、X 6 5 は N または S、配列番号：1 9 2 である) を備える V L C D R 1 と、(2) W A S T X 6 6 X 6 7 S (X 6 6 は G または R、X 6 7 は E または D、配列番号：1 9 3 である) を備える V L C D R 2 と、(3) Q N X 6 8 Y X 6 9 X 7 0 P X 7 1 T (X 6 8 は、A、D、N、または V、X 6 9 は F、S、または I、X 7 0 は Y または F、X 7 1 は F または L、配列番号：1 9 4 である) を備える V L C D R 3 とを含んでいる V L を備える、クロロ
ディン 1 8 . 2 に特異的に結合する結合部分。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

(a) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 7 7、1 0 2、および 1 2 4 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 7 9、1 0 4、および 1 2 6 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 5、および 1 2 7 のアミノ酸配列、もしくは

(5) 配列番号がそれぞれ 2 0 9、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または

(b) 前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 8、および 1 6 1 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 9、および 1 6 3 のアミノ酸配列、もしくは

(4) 配列番号がそれぞれ 1 4 2、1 4 3、および 1 6 4 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、請求項 1 に記載の結合部分。

【請求項 3】

(1) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 7、1 0 2、および 1 2 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 8、および 1 6 1 のアミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 のアミノ酸配列を備え、

(3) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 9、1 0 4、および 1 2 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 9、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

(4) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 5、および 1 2 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 2、1 4 3、および 1 6 4 のアミノ酸配列を備え、または、

(5) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 9、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2

のアミノ酸配列を備える、請求項 2 に記載の結合部分。

【請求項 4】

前記 V H および V L は、

- (1) 配列番号がそれぞれ 3 7 および 3 8 のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号が 3 7 2 ~ 3 7 4 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 7 5 ~ 3 7 7 のいずれかのアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ 3 9 および 4 0 のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ 4 1 および 4 2 のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ 4 3 および 4 4 のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号が 3 5 5 ~ 3 6 2 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 6 3 または 3 6 4 のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ 5 2 1 および 5 2 2 のアミノ酸配列、
- (8) 配列番号がそれぞれ 5 2 3 および 5 2 4 のアミノ酸配列、または
- (9) 配列番号がそれぞれ 5 2 5 および 5 2 6 のアミノ酸配列を備える、請求項 1 に記載の結合部分。

【請求項 5】

- (a) (1) S Y X₂₇ X₂₈ H (X₂₇ は N または Y、X₂₈ は M または I、配列番号：1 7 7 である) を備える V H C D R 1 と、(2) Y I X₂₉ P X₃₀ N G G X₃₁ X₃₂ Y X₃₃ X₃₄ K F X₃₅ X₃₆ (X₂₉ は Y、S、または D、X₃₀ は G または F、X₃₁ は T または S、X₃₂ は N、Y、または R、X₃₃ は S または N、X₃₄ は Q または L、X₃₅ は K、R、または E、X₃₆ は G または D、配列番号：1 7 8 である) を備える V H C D R 2 と、(3) X₃₇ R X₃₈ X₃₉ X₄₀ Y (X₃₇ は G または L、X₃₈ は G または F、X₃₉ は F または L、X₄₀ は A または T、配列番号：1 7 9 である) を備える V H C D R 3 とを含んでいる V H、
 および / または
- (b) (1) K S S Q S L X₄₁ N X₄₂ G N Q X₄₃ N Y L X₄₄ (X₄₁ は F または L、X₄₂ は T または S、X₄₃ は K または E、X₄₄ は T または I、配列番号：1 8 9 である) を備える V L C D R 1 と、(2) R A S T R X₄₅ S (X₄₅ は E、D、または Q、配列番号：1 9 0 である) を備える V L C D R 2 と、(3) Q N D X₄₆ S Y P L T (X₄₆ は F または Y、配列番号：1 9 1 である) を備える V L C D R 3 とを含んでいる V L を備える、クローディング 1 8 . 2 に特異的に結合する結合部分。

【請求項 6】

- (a) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、
 - (1) 配列番号がそれぞれ 7 5、9 9、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 - (2) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 7、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 - (3) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 8、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 - (4) 配列番号がそれぞれ 7 5、1 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 - (5) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 0、および 1 2 1 のアミノ酸配列、
 - (6) 配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 2 のアミノ酸配列、
 - (7) 配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 3 のアミノ酸配列、
 - (8) 配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列、もしくは
 - (9) 配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 2、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または
- (b) 前記 V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 は、
 - (1) 配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 - (2) 配列番号がそれぞれ 1 3 8、1 4 5、および 1 5 9 のアミノ酸配列、
 - (3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 - (4) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 - (5) 配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、もしくは
 - (6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、請求項 5 に記載の結合部分。

【請求項 7】

(1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号が 7 5、9 9、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を備えた V L は、配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 7、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 8、1 4 5、および 1 5 9 のアミノ酸配列を備え、

(3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 8、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 5、1 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 0、および 1 2 1 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 2 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 3 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、または、

(9) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 2、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備える、請求項 6 に記載の結合部分。

【請求項 8】

前記 V H および V L は、

(1) 配列番号がそれぞれ 2 7 および 2 8 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号が 3 3 7 ~ 3 4 5 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 4 6 または 3 4 7 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 2 3 および 2 4 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 2 5 および 2 6 のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ 2 9 および 3 0 のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ 3 1 および 3 2 のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ 3 3 および 3 4 のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ 3 5 および 3 6 のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

(9) 配列番号がそれぞれ 2 6 3 および 2 6 4 のアミノ酸配列、または
 (1 0) 配列番号がそれぞれ 2 6 5 および 2 6 6 のアミノ酸配列を備える、請求項 5 に記載の結合部分。

【請求項 9】

- (a) (1) 配列番号がそれぞれ 8 6、1 1 4、および 1 3 4 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 8 5、1 1 3、および 1 3 3 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 8 7、1 1 5、および 1 3 1 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 8 8、1 1 6、および 1 3 5 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 2 0 3、2 1 1、および 2 2 5 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 2 0 4、2 1 2、および 2 2 6 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、2 1 3、および 2 2 7 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 2 0 6、2 1 4、および 1 3 1 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 2 0 7、2 1 5、および 2 2 8 のアミノ酸配列、
 (1 0) 配列番号がそれぞれ 2 0 8、2 1 6、および 2 2 9 のアミノ酸配列、
 (1 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 2 3 0 のアミノ酸配列、
 (1 2) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 7、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 3) 配列番号がそれぞれ 2 0 9、2 1 8、および 2 3 1 のアミノ酸配列、
 (1 4) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 5) 配列番号がそれぞれ 7 5、2 2 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (1 6) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 2 1、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 7) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 2 2、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (1 8) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 2 3、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (1 9) 配列番号がそれぞれ 2 1 0、2 2 4、および 2 3 2 のアミノ酸配列、
 (2 0) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 1 7、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (2 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (2 2) 配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 3、および 3 9 4 のアミノ酸配列、
 (2 3) 配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 5、および 3 9 6 のアミノ酸配列、
 (2 4) 配列番号がそれぞれ 3 9 7、3 9 8、および 3 9 9 のアミノ酸配列、
 (2 5) 配列番号がそれぞれ 7 5、4 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (2 6) 配列番号がそれぞれ 7 0、4 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (2 7) 配列番号がそれぞれ 4 0 2、4 0 3、および 4 0 4 のアミノ酸配列、
 (2 8) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (2 9) 配列番号がそれぞれ 7 1、4 0 5、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (3 0) 配列番号がそれぞれ 4 0 6、4 0 7、および 4 0 8 のアミノ酸配列、
 (3 1) 配列番号がそれぞれ 4 0 9、4 1 0、および 4 1 1 のアミノ酸配列、
 (3 2) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 4 1 6 のアミノ酸配列、
 (3 3) 配列番号がそれぞれ 7 6、4 1 2、および 4 1 1 のアミノ酸配列、
 (3 4) 配列番号がそれぞれ 4 1 3、4 1 4、および 4 1 5 のアミノ酸配列、
 (3 5) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 4 1 6 のアミノ酸配列、
 (3 6) 配列番号がそれぞれ 4 1 7、4 1 8、および 2 3 2 のアミノ酸配列、
 (3 7) 配列番号がそれぞれ 6 9、4 1 9、および 4 2 0 のアミノ酸配列、
 (3 8) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 1、および 4 2 2 のアミノ酸配列、
 (3 9) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 3、および 4 2 4 のアミノ酸配列、
 (4 0) 配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 1) 配列番号がそれぞれ 8 8、4 2 5、および 1 3 5 のアミノ酸配列、
 (4 2) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 2 6、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 3) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
 (4 4) 配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 5) 配列番号がそれぞれ 4 3 0、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列、
 (4 6) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 2 9 のアミノ酸配列、

(4 7) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 2、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 8) 配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 9) 配列番号がそれぞれ 4 3 4、4 3 5、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 0) 配列番号がそれぞれ 4 3 6、4 2 8、および 4 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 1) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 2) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 8、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 3) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 9、および 4 4 1 のアミノ酸配列、
 (5 4) 配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列、
 (5 5) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 2、および 4 4 3 のアミノ酸配列、
 (5 6) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 0、および 4 4 1 のアミノ酸配列、
 (5 7) 配列番号がそれぞれ 4 4 4、4 4 5、および 4 4 6 のアミノ酸配列、
 (5 8) 配列番号がそれぞれ 4 4 7、4 4 8、および 4 4 9 のアミノ酸配列、
 (5 9) 配列番号がそれぞれ 4 5 0、4 5 1、および 4 5 2 のアミノ酸配列、
 (6 0) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 5 3、および 1 2 9 のアミノ酸配列、もしくは
 (6 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、8 9、および 4 5 4 のアミノ酸配列、
 または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、V H C D R 1、
 V H C D R 2、および V H C D R 3 を備えた V H、および / または

10

(b) (1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 3 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 2 2 3、2 4 1、および 2 4 2 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 3 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 2 3 4、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 2 3 5、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 2 3 6、1 4 3、および 2 4 6 のアミノ酸配列、
 (1 0) 配列番号がそれぞれ 2 3 7、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列、
 (1 1) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 2 4 7 のアミノ酸配列、
 (1 2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 8 のアミノ酸配列、
 (1 3) 配列番号がそれぞれ 2 3 8、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列、
 (1 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (1 5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 0 のアミノ酸配列、
 (1 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列、
 (1 7) 配列番号がそれぞれ 2 3 9、1 4 3、および 2 4 9 のアミノ酸配列、
 (1 8) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸配列、
 (1 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 5 0 のアミノ酸配列、
 (2 0) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 3 のアミノ酸配列、
 (2 1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
 (2 2) 配列番号がそれぞれ 4 5 6、4 5 7、および 2 5 0 のアミノ酸配列、
 (2 3) 配列番号がそれぞれ 4 5 8、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (2 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (2 5) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、
 (2 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列、
 (2 7) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 9 のアミノ酸配列、
 (2 8) 配列番号がそれぞれ 4 6 0、4 6 1、および 4 6 2 のアミノ酸配列、
 (2 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、4 6 3、および 4 6 4 のアミノ酸配列、
 (3 0) 配列番号がそれぞれ 4 6 5、4 6 6、および 1 6 2 のアミノ酸配列、
 (3 1) 配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (3 2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 7 のアミノ酸配列、
 (3 3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、

20

30

40

50

(3 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 8 のアミノ酸配列、
 (3 5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 9 のアミノ酸配列、
 (3 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 4 のアミノ酸配列、
 (3 7) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (3 8) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 0 のアミノ酸配列、
 (3 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 0) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 1 のアミノ酸配列、
 (4 1) 配列番号がそれぞれ 4 7 2、4 7 3、および 4 7 4 のアミノ酸配列、
 (4 2) 配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 3) 配列番号がそれぞれ 4 7 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 7 のアミノ酸配列、
 (4 5) 配列番号がそれぞれ 4 7 8、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 6) 配列番号がそれぞれ 4 7 9、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
 (4 7) 配列番号がそれぞれ 4 8 0、1 4 3、および 4 8 1 のアミノ酸配列、
 (4 8) 配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 3 のアミノ酸配列、
 (4 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (5 0) 配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 4 のアミノ酸配列、
 (5 1) 配列番号がそれぞれ 4 8 5、4 8 6、および 4 8 7 のアミノ酸配列、
 (5 2) 配列番号がそれぞれ 4 8 8、4 8 9、および 4 9 0 のアミノ酸配列、
 (5 3) 配列番号がそれぞれ 4 9 1、4 9 2、および 4 9 3 のアミノ酸配列、もしくは
 (5 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 9 4 のアミノ酸配列、
 または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、V L C D R 1
 、V L C D R 2、および V L C D R 3 を備えた V L を備える、クローディング 1 8 . 2 に
 特異的に結合する結合部分。

【請求項 1 0】

(1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 6、1
 1 4、および 1 3 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配
 列を備え、
 (2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 5、1
 1 3、および 1 3 3 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配
 列を備え、
 (3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 7、1
 1 5、および 1 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配
 列を備え、
 (4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 8、1
 1 6、および 1 3 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 3 のアミノ酸配
 列を備え、
 (5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 3、
 2 1 1、および 2 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
 R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 2 3、2 4 1、および 2 4 2 のアミノ酸
 配列を備え、
 (6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 4、
 2 1 2、および 2 2 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
 R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 3 のアミノ酸
 配列を備え、
 (7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 5、

213、および227のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ234、143、および244のアミノ酸配列を備え、

(8) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ206、214、および131のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ235、143、および245のアミノ酸配列を備え、

(9) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ207、215、および228のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および163のアミノ酸配列を備え、 10

(10) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ208、216、および229のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ236、143、および246のアミノ酸配列を備え、

(11) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、90、および230のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ237、143、および151のアミノ酸配列を備え、

(12) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、217、および117のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ137、143、および247のアミノ酸配列を備え、 20

(13) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ209、218、および231のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および248のアミノ酸配列を備え、

(14) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ72、219、および117のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ238、143、および157のアミノ酸配列を備え、 30

(15) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ75、220、および120のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ137、145、および160のアミノ酸配列を備え、

(16) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、221、および117のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および150のアミノ酸配列を備え、

(17) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ72、222、および118のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および151のアミノ酸配列を備え、 40

(18) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、223、および118のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ239、143、および249のアミノ酸配列を備え、

(19) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ210、224、および232のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ240、143、および245のアミノ 50

酸配列を備え、

(20) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 2、2 1 7、および 1 1 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 5 0 のアミノ酸配列を備え、または、

(21) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 3 のアミノ酸配列を備え、

(22) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 5、1 1 3、および 1 3 3 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配列を備え、

(23) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 3、および 3 9 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

(24) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 5、および 3 9 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

(25) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 7、3 9 8、および 3 9 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 5 6、4 5 7、および 2 5 0 のアミノ酸配列を備え、

(26) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 5、4 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 5 8、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(27) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、4 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(28) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 0 2、4 0 3、および 4 0 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列を備え、

(29) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列を備え、

(30) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 1、4 0 5、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 9 のアミノ酸配列を備え、

(31) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 0 6、4 0 7、および 4 0 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 6 0、4 6 1、および 4 6 2 のアミノ酸配列を備え、

(32) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、

90、および117のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ137、463、および464のアミノ酸配列を備え、

(33) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ409、410、および411のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ465、466、および162のアミノ酸配列を備え、

(34) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ69、219、および416のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ137、143、および157のアミノ酸配列を備え、 10

(35) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ76、412、および411のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ140、147、および160のアミノ酸配列を備え、

(36) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ413、414、および415のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および467のアミノ酸配列を備え、

(37) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ417、418、および232のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および244のアミノ酸配列を備え、 20

(38) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ69、419、および420のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および468のアミノ酸配列を備え、

(39) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ205、421、および422のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および469のアミノ酸配列を備え、 30

(40) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ205、423、および424のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および154のアミノ酸配列を備え、

(41) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ81、391、および129のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ240、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(42) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ88、425、および135のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および470のアミノ酸配列を備え、 40

(43) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ81、426、および129のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ136、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(44) 前記V H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号がそれぞれ80、109、および130のアミノ酸配列を備え、および/または前記V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3は、配列番号が136、143、および471のアミノ酸配列を備 50

438、および129のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(58) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、391、および129のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ480、143、および481のアミノ酸配列を備え、

(59) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、439、および441のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ482、143、および483のアミノ酸配列を備え、 10

(60) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ433、391、および431のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(61) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、442、および443のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および160のアミノ酸配列を備え、

(62) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、440、および441のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ482、143、および484のアミノ酸配列を備え、 20

(63) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ444、445、および446のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ485、486、および487のアミノ酸配列を備え、

(64) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ447、448、および449のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ488、489、および490のアミノ酸配列を備え、 30

(65) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ450、451、および452のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ491、492、および493のアミノ酸配列を備え、

(66) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、453、および129のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および166のアミノ酸配列を備え、または、

(67) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、89、および454のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および494のアミノ酸配列を備える、請求項9に記載の結合部分。 40

【請求項11】

前記VHおよびVLは、

(1) 配列番号がそれぞれ45および46のアミノ酸配列、(2) 配列番号が365～369のいずれかおよび370または371のアミノ酸配列、(3) 配列番号がそれぞれ63および64のアミノ酸配列、(4) 配列番号がそれぞれ65および66のアミノ酸配列、(5) 配列番号がそれぞれ67および68のアミノ酸配列、(6) 配列番号がそれぞれ251および252のアミノ酸配列、(7) 配列番号がそれぞれ253および254のア 50

ミノ酸配列、(8)配列番号がそれぞれ255および256のアミノ酸配列、(9)配列
 番号がそれぞれ257および258のアミノ酸配列、(10)配列番号がそれぞれ259
 および260のアミノ酸配列、(11)配列番号がそれぞれ261および262のアミノ
 酸配列、(12)配列番号がそれぞれ267および268のアミノ酸配列、(13)配列
 番号がそれぞれ269および270のアミノ酸配列、(14)配列番号がそれぞれ271
 および272のアミノ酸配列、(15)配列番号がそれぞれ273および274のアミノ
 酸配列、(16)配列番号がそれぞれ275および276のアミノ酸配列、(17)配列
 番号がそれぞれ277および278のアミノ酸配列、(18)配列番号がそれぞれ279
 および280のアミノ酸配列、(19)配列番号がそれぞれ283および284のアミノ
 酸配列、(20)配列番号がそれぞれ285および286のアミノ酸配列、(21)配列
 番号がそれぞれ287および288のアミノ酸配列、(22)配列番号がそれぞれ289
 および290のアミノ酸配列、(23)配列番号がそれぞれ563および564のアミノ
 酸配列、(24)配列番号がそれぞれ565および566のアミノ酸配列、(25)配列
 番号がそれぞれ567および568のアミノ酸配列、(26)配列番号がそれぞれ569
 および570のアミノ酸配列、(27)配列番号がそれぞれ571および572のアミノ
 酸配列、(28)配列番号がそれぞれ573および574のアミノ酸配列、(29)配列
 番号がそれぞれ575および576のアミノ酸配列、(30)配列番号がそれぞれ577
 および578のアミノ酸配列、(31)配列番号がそれぞれ579および580のアミノ
 酸配列、(32)配列番号がそれぞれ581および582のアミノ酸配列、(33)配列
 番号がそれぞれ583および584のアミノ酸配列、(34)配列番号がそれぞれ585
 および586のアミノ酸配列、(35)配列番号がそれぞれ587および588のアミノ
 酸配列、(36)配列番号がそれぞれ589および590のアミノ酸配列、(37)配列
 番号がそれぞれ591および592のアミノ酸配列、(38)配列番号がそれぞれ593
 および594のアミノ酸配列、(39)配列番号がそれぞれ595および596のアミノ
 酸配列、(40)配列番号がそれぞれ597および598のアミノ酸配列、(41)配列
 番号がそれぞれ599および600のアミノ酸配列、(42)配列番号がそれぞれ601
 および602のアミノ酸配列、(43)配列番号がそれぞれ603および604のアミノ
 酸配列、(44)配列番号がそれぞれ605および606のアミノ酸配列、(45)配列
 番号がそれぞれ607および608のアミノ酸配列、(46)配列番号がそれぞれ60
 9および610のアミノ酸配列、(47)配列番号がそれぞれ611および612のアミ
 ノ酸配列、(48)配列番号がそれぞれ613および614のアミノ酸配列、(49)配
 列番号がそれぞれ615および616のアミノ酸配列、(50)配列番号がそれぞれ61
 7および618のアミノ酸配列、(51)配列番号がそれぞれ619および620のアミ
 ノ酸配列、(52)配列番号がそれぞれ621および622のアミノ酸配列、(53)配
 列番号がそれぞれ623および624のアミノ酸配列、(54)配列番号がそれぞれ62
 5および626のアミノ酸配列、(55)配列番号がそれぞれ627および628のアミ
 ノ酸配列、(56)配列番号がそれぞれ629および630のアミノ酸配列、(57)配
 列番号がそれぞれ631および632のアミノ酸配列、(58)配列番号がそれぞれ63
 3および634のアミノ酸配列、(59)配列番号がそれぞれ635および636のアミ
 ノ酸配列、(60)配列番号がそれぞれ637および638のアミノ酸配列、(61)配
 列番号がそれぞれ639および640のアミノ酸配列、(62)配列番号がそれぞれ64
 1および642のアミノ酸配列、(63)配列番号がそれぞれ643および644のアミ
 ノ酸配列、(64)配列番号がそれぞれ645および646のアミノ酸配列、(65)配
 列番号がそれぞれ647および648のアミノ酸配列、(66)配列番号がそれぞれ64
 9および650のアミノ酸配列、(67)配列番号がそれぞれ651および652のアミ
 ノ酸配列、(68)配列番号がそれぞれ653および654のアミノ酸配列、(69)配
 列番号がそれぞれ655および656のアミノ酸配列、(70)配列番号がそれぞれ65
 7および658のアミノ酸配列、(71)配列番号がそれぞれ659および660のアミ
 ノ酸配列、(72)配列番号がそれぞれ661および662のアミノ酸配列、(73)配
 列番号がそれぞれ663および664のアミノ酸配列、(74)配列番号がそれぞれ66

10

20

30

40

50

5 および 6 6 6 のアミノ酸配列、(7 5) 配列番号がそれぞれ 6 6 7 および 6 6 8 のアミノ酸配列、(7 6) 配列番号がそれぞれ 6 6 9 および 6 7 0 のアミノ酸配列、(7 7) 配列番号がそれぞれ 6 7 1 および 6 7 2 のアミノ酸配列、(7 8) 配列番号がそれぞれ 6 7 3 および 6 7 4 のアミノ酸配列、(7 9) 配列番号がそれぞれ 6 7 5 および 6 7 6 のアミノ酸配列、(8 0) 配列番号がそれぞれ 6 7 7 および 6 7 8 のアミノ酸配列、または (8 1) 配列番号がそれぞれ 6 7 9 および 6 8 0 のアミノ酸配列に記載されるアミノ酸配列を備える、請求項 9 に記載の結合部分。

【請求項 1 2】

F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、s c F v、(s c F v)₂、または完全長抗体である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の結合部分。

10

【請求項 1 3】

マウス、キメラ、ヒト化またはヒト結合部分である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の結合部分。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の治療的有効量の結合部分、および薬学的に許容できる担体を備える、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 0

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0 4 8 0】

本発明によれば以下の発明が提供される。

[1] (a) (1) X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ (X₁ は S または N、X₂ は H、Y、または F、X₃ は N または G、X₄ は M、I、または L、X₅ は H または N、配列番号：1 7 4 である) を備える重鎖 C D R 1 (V H C D R 1) と、(2) X₆ I X₇ P G X₈ G X₉ X₁₀ X₁₁ Y N X₁₂ X₁₃ F X₁₄ X₁₅ (X₆ は Y または W、X₇ は Y または F、X₈ は N または D、X₉ は G、R、または N、X₁₀ は T、N、または S、X₁₁ は K、N、または Y、X₁₂ は Q または E、X₁₃ は K または N、X₁₄ は T または K、X₁₅ は G または A、配列番号：1 7 5 である) を備える重鎖 C D R 2 (V H C D R 2) と、(3) X₁₆ Y Y G N S F X₁₇ X₁₈ (X₁₆ は D または F、X₁₇ は A または V、X₁₈ は Y または N、配列番号：1 7 6 である) を備える重鎖 C D R 3 (V H C D R 3) とを含んでいる重鎖可変領域 (V H)、

30

および / または

(b) (1) K S S Q S L X₁₉ N S G N Q K N Y L T (X₁₉ は L または F、配列番号：1 8 6 である) を備える軽鎖 C D R 1 (V L C D R 1) と、(2) W A X₂₀ T R E S (X₂₀ は S または A、配列番号：1 8 7 である) を備える軽鎖 C D R 2 (V L C D R 2) と、(3) Q N X₂₁ X₂₂ X₂₃ X₂₄ P X₂₅ X₂₆ (X₂₁ は、D、G、または N、X₂₂ は Y または F、X₂₃ は、M、R、S、W、Y、または F、X₂₄ は F または Y、X₂₅ は F または L、X₂₆ は T または P、配列番号：1 8 8 である) を備える軽鎖 C D R 3 (V L C D R 3) とを含んでいる軽鎖可変領域 (V L) を備える、クローデイン 1 8 . 2 に特異的に結合する結合部分。

40

[2] 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 7 2、9 3、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(2) 配列番号がそれぞれ 6 9、8 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(3) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(4) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(5) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 1、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(6) 配列番号がそれぞれ 7 1、9 2、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(7) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 4、および 1 1 8 のアミノ酸配列、

50

- (8) 配列番号がそれぞれ 7 3、9 5、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
(9) 配列番号がそれぞれ 7 4、9 6、および 1 1 9 のアミノ酸配列、
(1 0) 配列番号がそれぞれ 7 4、9 6、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
(1 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 0 2、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
(1 2) 配列番号がそれぞれ 7 2、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列、もしくは
(1 3) 配列番号がそれぞれ 6 9、3 9 0、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または
(b) 前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、
(1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 5 のアミノ酸配列、
(2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 0 のアミノ酸配列、
(3) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列、
(4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 2 のアミノ酸配列、
(5) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 3 のアミノ酸配列、
(6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 4 のアミノ酸配列、
(7) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 6 のアミノ酸配列、
(8) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列、
(9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 4、および 1 5 8 のアミノ酸配列、
(1 0) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 5 のアミノ酸配列、もしくは
(1 1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 9 のアミノ酸配列、
または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、上記 [1] に記
載の結合部分。
[3] (1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7
2、9 3、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C
D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 5 のアミノ
酸配列を備え、
(2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、8
9、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 0 のアミノ酸配列
を備え、
(3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、9
0、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列
を備え、
(4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9
0、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 2 のアミノ酸配列
を備え、
(5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、9
1、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 3 のアミノ酸配列
を備え、
(6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 1、9
2、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 4 のアミノ酸配列
を備え、
(7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、9
4、および 1 1 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2
、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 6 のアミノ酸配列
を備え、
(8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 3、9

5、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 137、143、および 157 のアミノ酸配列を備え、

(9) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 74、96、および 119 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 136、144、および 158 のアミノ酸配列を備え、

(10) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 74、96、および 130 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 136、144、および 158 のアミノ酸配列を備え、

(11) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 69、202、および 118 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 455 のアミノ酸配列を備え、

(12) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 72、90、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 137、143、および 153 のアミノ酸配列を備え、または、

(13) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 69、390、および 118 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 249 のアミノ酸配列を備える、上記 [2] に記載の結合部分。

[4] 前記 V H は、奇数の配列番号 1 ~ 22 および 495 ~ 520 と、配列番号 281 および 348 ~ 352 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L は、偶数の配列番号 1 ~ 22 および 495 ~ 520 と、配列番号 282、353 および 354 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [1] に記載の結合部分。

[5] 前記 V H および V L は、

(1) 配列番号がそれぞれ 13 および 14 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号が 348 ~ 352 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 353 または 354 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 1 および 2 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 3 および 4 のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ 5 および 6 のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ 7 および 8 のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ 9 および 10 のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ 11 および 12 のアミノ酸配列、

(9) 配列番号がそれぞれ 15 および 16 のアミノ酸配列、

(10) 配列番号がそれぞれ 17 および 18 のアミノ酸配列、

(11) 配列番号がそれぞれ 19 および 20 のアミノ酸配列、

(12) 配列番号がそれぞれ 21 および 22 のアミノ酸配列、

(13) 配列番号がそれぞれ 281 および 282 のアミノ酸配列、

(14) 配列番号がそれぞれ 495 および 496 のアミノ酸配列、

(15) 配列番号がそれぞれ 497 および 498 のアミノ酸配列、

(16) 配列番号がそれぞれ 499 および 500 のアミノ酸配列、

(17) 配列番号がそれぞれ 501 および 502 のアミノ酸配列、

(18) 配列番号がそれぞれ 503 および 504 のアミノ酸配列、

(19) 配列番号がそれぞれ 505 および 506 のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

(2 0) 配列番号がそれぞれ 5 0 7 および 5 0 8 のアミノ酸配列、
 (2 1) 配列番号がそれぞれ 5 0 9 および 5 1 0 のアミノ酸配列、
 (2 2) 配列番号がそれぞれ 5 1 1 および 5 1 2 のアミノ酸配列、
 (2 3) 配列番号がそれぞれ 5 1 3 および 5 1 4 のアミノ酸配列、
 (2 4) 配列番号がそれぞれ 5 1 5 および 5 1 6 のアミノ酸配列、
 (2 5) 配列番号がそれぞれ 5 1 7 および 5 1 8 のアミノ酸配列、または
 (2 6) 配列番号がそれぞれ 5 1 9 および 5 2 0 のアミノ酸配列を備える、上記 [4] に記載の結合部分。

[6] (a) (1) S Y X₂₇ X₂₈ H (X₂₇ は N または Y、X₂₈ は M または I、配列番号：177 である) を備える V H C D R 1 と、(2) Y I X₂₉ P X₃₀ N G G X₃₁ X₃₂ Y X₃₃ X₃₄ K F X₃₅ X₃₆ (X₂₉ は Y、S、または D、X₃₀ は G または F、X₃₁ は T または S、X₃₂ は N、Y、または R、X₃₃ は S または N、X₃₄ は Q または L、X₃₅ は K、R、または E、X₃₆ は G または D、配列番号：178 である) を備える V H C D R 2 と、(3) X₃₇ R X₃₈ X₃₉ X₄₀ Y (X₃₇ は G または L、X₃₈ は G または F、X₃₉ は F または L、X₄₀ は A または T、配列番号：179 である) を備える V H C D R 3 とを含んでいる V H、

および / または

(b) (1) K S S Q S L X₄₁ N X₄₂ G N Q X₄₃ N Y L X₄₄ (X₄₁ は F または L、X₄₂ は T または S、X₄₃ は K または E、X₄₄ は T または I、配列番号：189 である) を備える V L C D R 1 と、(2) R A S T R X₄₅ S (X₄₅ は E、D、または Q、配列番号：190 である) を備える V L C D R 2 と、(3) Q N D X₄₆ S Y P L T (X₄₆ は F または Y、配列番号：191 である) を備える V L C D R 3 とを含んでいる V L を備える、クローデイン 18、2 に特異的に結合する結合部分。

[7] (a) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 7 5、9 9、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 7、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 8、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 7 5、1 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 7 0、9 0、および 1 2 1 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 2 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 3 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列、もしくは
 (9) 配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 2、および 1 2 0 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または

(b) 前記 V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 1 3 8、1 4 5、および 1 5 9 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、もしくは
 (6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、上記 [6] に記載の結合部分。

[8] (1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号が 7 5、9 9、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を備えた V L は、配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 7、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 8、1 4 5、および 1 5 9 のアミノ酸配列を備

え、

(3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 8、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 5、1 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 9、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、9 0、および 1 2 1 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 2 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 6、1 0 1、および 1 2 3 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、または、

(9) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、2 0 2、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備える、上記 [7] に記載の結合部分。

[9] 前記 V H は、奇数の配列番号 2 3 ~ 2 6 および 2 6 3 ~ 2 6 6 と、配列番号 3 3 7 ~ 3 4 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L は、偶数の配列番号 2 3 ~ 3 6 および 2 6 3 ~ 2 6 6 と、配列番号 3 4 6 および 3 4 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [6] に記載の結合部分。

[1 0] 前記 V H および V L は、

(1) 配列番号がそれぞれ 2 7 および 2 8 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号が 3 3 7 ~ 3 4 5 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 4 6 または 3 4 7 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 2 3 および 2 4 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 2 5 および 2 6 のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ 2 9 および 3 0 のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ 3 1 および 3 2 のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ 3 3 および 3 4 のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ 3 5 および 3 6 のアミノ酸配列、

(9) 配列番号がそれぞれ 2 6 3 および 2 6 4 のアミノ酸配列、または

(1 0) 配列番号がそれぞれ 2 6 5 および 2 6 6 のアミノ酸配列を備える、上記 [9] に記載の結合部分。

[1 1] (a) (1) $X_{47}YGVX_{48}$ (X_{47} は T、S、または R、 X_{48} は H または S、配列番号 : 1 8 0 である) を備える V H C D R 1 と、(2) V I W $X_{49}X_{50}GX$

5 1 T X 5 2 Y X 5 3 X 5 4 X 5 5 X 5 6 X 5 7 S (X 4 9 は A、G、または S、X 5 0 は G
または D、X 5 1 は S または N、X 5 2 は N または D、X 5 3 は N または H、X 5 4 は S ま
たは A、X 5 5 は A または T、X 5 6 は L または F、X 5 7 は M または I、配列番号：1
8 1 である) を備える V H C D R 2 と、(3) X 5 8 X 5 9 X 6 0 X 6 1 G N X 6 2 X 6 3
D Y (X 5 8 は A または ヌル、X 5 9 は A、G、または V、X 6 0 は Y または R、X 6 1 は
Y、F、または ヌル、X 6 2 は A、G、または S、X 6 3 は L、F、または M、配列番号
：1 8 2 である) を備える V H C D R 3 とを含んでいる V H、

および / または

(b) (1) K S S Q X 6 4 L L N S G N Q K X 6 5 Y L T (X 6 4 は T または S、X 6 5
は N または S、配列番号：1 9 2 である) を備える V L C D R 1 と、(2) W A S T X
6 6 X 6 7 S (X 6 6 は G または R、X 6 7 は E または D、配列番号：1 9 3 である) を備
える V L C D R 2 と、(3) Q N X 6 8 Y X 6 9 X 7 0 P X 7 1 T (X 6 8 は、A、D、
N、または V、X 6 9 は F、S、または I、X 7 0 は Y または F、X 7 1 は F または L、
配列番号：1 9 4 である) を備える V L C D R 3 とを含んでいる V L を備える、クロ-
ロイン 1 8 . 2 に特異的に結合する結合部分。

[1 2] (a) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 7 7、1 0 2、および 1 2 4 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 7 9、1 0 4、および 1 2 6 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 7 8、1 0 5、および 1 2 7 のアミノ酸配列、もしくは

(5) 配列番号がそれぞれ 2 0 9、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または
前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、

(1) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 8、および 1 6 1 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 9、および 1 6 3 のアミノ酸配列、もしくは

(4) 配列番号がそれぞれ 1 4 2、1 4 3、および 1 6 4 のアミノ酸配列、

または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、上記 [1 1] に
記載の結合部分。

[1 3] (1) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号
がそれぞれ 7 7、1 0 2、および 1 2 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L
C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 8、および 1
6 1 のアミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞ
れ 7 8、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R
1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 の
アミノ酸配列を備え、

(3) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞ
れ 7 9、1 0 4、および 1 2 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R
1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 9、および 1 6 3 の
アミノ酸配列を備え、

(4) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞ
れ 7 8、1 0 5、および 1 2 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R
1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 2、1 4 3、および 1 6 4 の
アミノ酸配列を備え、または、

(5) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、配列番号がそれぞ
れ 2 0 9、1 0 3、および 1 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D
R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2
のアミノ酸配列を備える、上記 [1 2] に記載の結合部分。

[1 4]

10

20

30

40

50

前記 V H は、奇数の配列番号 3 7 ~ 4 4 および 5 2 1 ~ 5 2 6 と、配列番号 3 5 5 ~ 3 6 2 および 3 7 2 ~ 3 7 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L は、偶数の配列番号 3 7 ~ 4 4 および 5 2 1 ~ 5 2 6 と、配列番号 3 6 3、3 6 4、および 3 7 5 ~ 3 7 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [1 1] に記載の結合部分。

[1 5] 前記 V H および V L は、

- (1) 配列番号がそれぞれ 3 7 および 3 8 のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号が 3 7 2 ~ 3 7 4 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 7 5 ~ 3 7 7 のいずれかのアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ 3 9 および 4 0 のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ 4 1 および 4 2 のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ 4 3 および 4 4 のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号が 3 5 5 ~ 3 6 2 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 6 3 または 3 6 4 のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ 5 2 1 および 5 2 2 のアミノ酸配列、
- (8) 配列番号がそれぞれ 5 2 3 および 5 2 4 のアミノ酸配列、または
- (9) 配列番号がそれぞれ 5 2 5 および 5 2 6 のアミノ酸配列を備える、上記 [1 5] に記載の結合部分。

[1 6] (a) (1) $X_{72}X_{73}GMH$ (X_{72} は S、G、または T、 X_{73} は F または S、配列番号 : 1 8 3 である) を備える V H C D R 1 と、(2) $YIX_{74}X_{75}GSX_{76}X_{77}IX_{78}YAX_{79}X_{80}X_{81}X_{82}G$ (X_{74} は S または N、 X_{75} は S、G、または T、 X_{76} は S、R、T、または N、 X_{77} は T または P、 X_{78} は Y または F、 X_{79} は D または H、 X_{80} は T または S、 X_{81} は V または L、 X_{82} は K または Q、配列番号 : 1 8 4 である) を備える V H C D R 2 と、(3) $X_{83}YYGNSFX_{84}X_{85}$ (X_{83} は F または I、 X_{84} は V、D、または A、 X_{85} は Y、N、または H、配列番号 : 1 8 5 である) を備える V H C D R 3 とを含んでいる V H、および / または

(b) (1) $SSQX_{86}LLNSGNQKNYLT$ (X_{86} は S または T、配列番号 : 1 9 5 である) を備える V L C D R 1 と、(2) $WASTRES$ (配列番号 : 1 4 3) を備える V L C D R 2 と、(3) $QNX_{87}YX_{88}X_{89}PX_{90}T$ (X_{87} は A、D、または N、 X_{88} は I、S、T、または Y、 X_{89} は Y または F、 X_{90} は L または V、配列番号 : 1 9 6 である) を備える V L C D R 3 とを含んでいる V L を備える、クローディン 1 8 . 2 に特異的に結合する結合部分。

[1 7] (a) 前記 V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 は、

- (1) 配列番号がそれぞれ 8 3、1 1 0、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
 - (2) 配列番号がそれぞれ 8 4、1 1 2、および 1 3 2 のアミノ酸配列、
 - (3) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 6、および 1 2 8 のアミノ酸配列、
 - (4) 配列番号がそれぞれ 8 1、1 0 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 - (5) 配列番号がそれぞれ 8 2、1 0 8、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
 - (6) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
 - (7) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 3 1 のアミノ酸配列、
 - (8) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 1 1、および 1 3 2 のアミノ酸配列、
 - (9) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 1 0、および 1 3 0 のアミノ酸配列、もしくは
 - (1 0) 配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
- または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備え、および / または前記 V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 は、

- (1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 9 のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 1 のアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 5 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
(5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配列、
(6) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 8 のアミノ酸配列、
(7) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 7 0 のアミノ酸配列、
(8) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
(9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 のアミノ酸配列、
(10) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配列、もしくは
(11) 配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、上記 [1 6] に
記載の結合部分。

10

[1 8] (1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ
8 3、1 1 0、および 1 3 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1
、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 9 のア
ミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 4、1
1 2、および 1 3 2 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 1 のアミノ酸配
列を備え、

(3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1
0 6、および 1 2 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 5 のアミノ酸配
列を備え、

20

(4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、1
0 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配
列を備え、

(5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 2、1
0 8、および 1 3 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配
列を備え、

30

(6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1
0 9、および 1 3 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 8 のアミノ酸配
列を備え、

(7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1
0 9、および 1 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 7 0 のアミノ酸配
列を備え、

(8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1
1 1、および 1 3 2 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 0 のアミノ酸配
列を備え、

40

(9) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、3
9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 2 のアミノ酸配
列を備え、

(10) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、
1 0 9、および 1 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸
配列を備え、または、

50

(1 1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、1 0 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 1、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備える、上記 [1 7] に記載の結合部分。

[1 9] 前記 V H は、奇数の配列番号 4 7 ~ 6 2 および 5 2 7 ~ 5 6 2 と、配列番号 3 7 8 ~ 3 8 0 および 3 8 3 ~ 3 8 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L は、偶数の配列番号 4 7 ~ 6 2 および 5 2 7 ~ 5 6 2 と、配列番号 3 8 1、3 8 2、3 8 6 および 3 8 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [1 6] に記載の結合部分。

10

[2 0] 前記 V H および V L は、

(1) 配列番号がそれぞれ 5 5 および 5 6 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号が 3 8 3 ~ 3 8 5 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 8 6 または 3 8 7 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 6 1 および 6 2 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号が 3 7 8 ~ 3 8 0 のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が 3 8 1 または 3 8 2 のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ 4 7 および 4 8 のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ 4 9 および 5 0 のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ 5 1 および 5 2 のアミノ酸配列、

20

(8) 配列番号がそれぞれ 5 3 および 5 4 のアミノ酸配列、

(9) 配列番号がそれぞれ 5 7 および 5 8 のアミノ酸配列、

(1 0) 配列番号がそれぞれ 5 9 および 6 0 のアミノ酸配列、

(1 1) 配列番号がそれぞれ 5 2 7 および 5 2 8 のアミノ酸配列、

(1 2) 配列番号がそれぞれ 5 2 9 および 5 3 0 のアミノ酸配列、

(1 3) 配列番号がそれぞれ 5 3 1 および 5 3 2 のアミノ酸配列、

(1 4) 配列番号がそれぞれ 5 3 3 および 5 3 4 のアミノ酸配列、

(1 5) 配列番号がそれぞれ 5 3 5 および 5 3 6 のアミノ酸配列、

(1 6) 配列番号がそれぞれ 5 3 7 および 5 3 8 のアミノ酸配列、

(1 7) 配列番号がそれぞれ 5 3 9 および 5 4 0 のアミノ酸配列、

30

(1 8) 配列番号がそれぞれ 5 4 1 および 5 4 2 のアミノ酸配列、

(1 9) 配列番号がそれぞれ 5 4 3 および 5 4 4 のアミノ酸配列、

(2 0) 配列番号がそれぞれ 5 4 5 および 5 4 6 のアミノ酸配列、

(2 1) 配列番号がそれぞれ 5 4 7 および 5 4 8 のアミノ酸配列、

(2 2) 配列番号がそれぞれ 5 4 9 および 5 5 0 のアミノ酸配列、

(2 3) 配列番号がそれぞれ 5 5 1 および 5 5 2 のアミノ酸配列、

(2 4) 配列番号がそれぞれ 5 5 3 および 5 5 4 のアミノ酸配列、

(2 5) 配列番号がそれぞれ 5 5 5 および 5 5 6 のアミノ酸配列、

(2 6) 配列番号がそれぞれ 5 5 7 および 5 5 8 のアミノ酸配列、

(2 7) 配列番号がそれぞれ 5 5 9 および 5 6 0 のアミノ酸配列、または

40

(2 8) 配列番号がそれぞれ 5 6 1 および 5 6 2 のアミノ酸配列を備える、上記 [1 9] に記載の結合部分。

[2 1] (a) (1) 配列番号がそれぞれ 8 6、1 1 4、および 1 3 4 のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ 8 5、1 1 3、および 1 3 3 のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ 8 7、1 1 5、および 1 3 1 のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 8 8、1 1 6、および 1 3 5 のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ 2 0 3、2 1 1、および 2 2 5 のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ 2 0 4、2 1 2、および 2 2 6 のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、2 1 3、および 2 2 7 のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ 2 0 6、2 1 4、および 1 3 1 のアミノ酸配列、

50

(9) 配列番号がそれぞれ 2 0 7、2 1 5、および 2 2 8 のアミノ酸配列、
 (1 0) 配列番号がそれぞれ 2 0 8、2 1 6、および 2 2 9 のアミノ酸配列、
 (1 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 2 3 0 のアミノ酸配列、
 (1 2) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 7、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 3) 配列番号がそれぞれ 2 0 9、2 1 8、および 2 3 1 のアミノ酸配列、
 (1 4) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 5) 配列番号がそれぞれ 7 5、2 2 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (1 6) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 2 1、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (1 7) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 2 2、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (1 8) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 2 3、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (1 9) 配列番号がそれぞれ 2 1 0、2 2 4、および 2 3 2 のアミノ酸配列、
 (2 0) 配列番号がそれぞれ 7 2、2 1 7、および 1 1 8 のアミノ酸配列、
 (2 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (2 2) 配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 3、および 3 9 4 のアミノ酸配列、
 (2 3) 配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 5、および 3 9 6 のアミノ酸配列、
 (2 4) 配列番号がそれぞれ 3 9 7、3 9 8、および 3 9 9 のアミノ酸配列、
 (2 5) 配列番号がそれぞれ 7 5、4 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (2 6) 配列番号がそれぞれ 7 0、4 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列、
 (2 7) 配列番号がそれぞれ 4 0 2、4 0 3、および 4 0 4 のアミノ酸配列、
 (2 8) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (2 9) 配列番号がそれぞれ 7 1、4 0 5、および 1 1 7 のアミノ酸配列、
 (3 0) 配列番号がそれぞれ 4 0 6、4 0 7、および 4 0 8 のアミノ酸配列、
 (3 1) 配列番号がそれぞれ 4 0 9、4 1 0、および 4 1 1 のアミノ酸配列、
 (3 2) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 4 1 6 のアミノ酸配列、
 (3 3) 配列番号がそれぞれ 7 6、4 1 2、および 4 1 1 のアミノ酸配列、
 (3 4) 配列番号がそれぞれ 4 1 3、4 1 4、および 4 1 5 のアミノ酸配列、
 (3 5) 配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 4 1 6 のアミノ酸配列、
 (3 6) 配列番号がそれぞれ 4 1 7、4 1 8、および 2 3 2 のアミノ酸配列、
 (3 7) 配列番号がそれぞれ 6 9、4 1 9、および 4 2 0 のアミノ酸配列、
 (3 8) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 1、および 4 2 2 のアミノ酸配列、
 (3 9) 配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 3、および 4 2 4 のアミノ酸配列、
 (4 0) 配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 1) 配列番号がそれぞれ 8 8、4 2 5、および 1 3 5 のアミノ酸配列、
 (4 2) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 2 6、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 3) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 3 0 のアミノ酸配列、
 (4 4) 配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 5) 配列番号がそれぞれ 4 3 0、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列、
 (4 6) 配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 7) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 2、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 8) 配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (4 9) 配列番号がそれぞれ 4 3 4、4 3 5、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 0) 配列番号がそれぞれ 4 3 6、4 2 8、および 4 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 1) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 2) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 8、および 1 2 9 のアミノ酸配列、
 (5 3) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 9、および 4 4 1 のアミノ酸配列、
 (5 4) 配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列、
 (5 5) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 2、および 4 4 3 のアミノ酸配列、
 (5 6) 配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 0、および 4 4 1 のアミノ酸配列、
 (5 7) 配列番号がそれぞれ 4 4 4、4 4 5、および 4 4 6 のアミノ酸配列、
 (5 8) 配列番号がそれぞれ 4 4 7、4 4 8、および 4 4 9 のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

(5 9) 配列番号がそれぞれ 4 5 0、4 5 1、および 4 5 2 のアミノ酸配列、
 (6 0) 配列番号がそれぞれ 8 1、4 5 3、および 1 2 9 のアミノ酸配列、もしくは
 (6 1) 配列番号がそれぞれ 6 9、8 9、および 4 5 4 のアミノ酸配列、
 または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、V H C D R 1
 、V H C D R 2、および V H C D R 3 を備えた V H、および / または
 (b) (1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 3 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 2 2 3、2 4 1、および 2 4 2 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 3 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 2 3 4、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 2 3 5、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 2 3 6、1 4 3、および 2 4 6 のアミノ酸配列、
 (1 0) 配列番号がそれぞれ 2 3 7、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列、
 (1 1) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 2 4 7 のアミノ酸配列、
 (1 2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 8 のアミノ酸配列、
 (1 3) 配列番号がそれぞれ 2 3 8、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列、
 (1 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (1 5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 0 のアミノ酸配列、
 (1 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 1 のアミノ酸配列、
 (1 7) 配列番号がそれぞれ 2 3 9、1 4 3、および 2 4 9 のアミノ酸配列、
 (1 8) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸配列、
 (1 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 5 0 のアミノ酸配列、
 (2 0) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 3 のアミノ酸配列、
 (2 1) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
 (2 2) 配列番号がそれぞれ 4 5 6、4 5 7、および 2 5 0 のアミノ酸配列、
 (2 3) 配列番号がそれぞれ 4 5 8、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (2 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (2 5) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、
 (2 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列、
 (2 7) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 9 のアミノ酸配列、
 (2 8) 配列番号がそれぞれ 4 6 0、4 6 1、および 4 6 2 のアミノ酸配列、
 (2 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 7、4 6 3、および 4 6 4 のアミノ酸配列、
 (3 0) 配列番号がそれぞれ 4 6 5、4 6 6、および 1 6 2 のアミノ酸配列、
 (3 1) 配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
 (3 2) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 7 のアミノ酸配列、
 (3 3) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列、
 (3 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 8 のアミノ酸配列、
 (3 5) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 9 のアミノ酸配列、
 (3 6) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 4 のアミノ酸配列、
 (3 7) 配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (3 8) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 0 のアミノ酸配列、
 (3 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 0) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 1 のアミノ酸配列、
 (4 1) 配列番号がそれぞれ 4 7 2、4 7 3、および 4 7 4 のアミノ酸配列、
 (4 2) 配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 3) 配列番号がそれぞれ 4 7 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、
 (4 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 7 のアミノ酸配列、
 (4 5) 配列番号がそれぞれ 4 7 8、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

(4 6) 配列番号がそれぞれ 4 7 9、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列、
(4 7) 配列番号がそれぞれ 4 8 0、1 4 3、および 4 8 1 のアミノ酸配列、
(4 8) 配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 3 のアミノ酸配列、
(4 9) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 0 のアミノ酸配列、
(5 0) 配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 4 のアミノ酸配列、
(5 1) 配列番号がそれぞれ 4 8 5、4 8 6、および 4 8 7 のアミノ酸配列、
(5 2) 配列番号がそれぞれ 4 8 8、4 8 9、および 4 9 0 のアミノ酸配列、
(5 3) 配列番号がそれぞれ 4 9 1、4 9 2、および 4 9 3 のアミノ酸配列、もしくは
(5 4) 配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 9 4 のアミノ酸配列、
または C D R に最大約 5 個のアミノ酸置換を備えるその変異体を備える、V L C D R 1
、V L C D R 2、および V L C D R 3 を備えた V L を備える、クローディング 1 8 . 2 に
特異的に結合する結合部分。

10

[2 2] (1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ
8 6、1 1 4、および 1 3 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1
、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のア
ミノ酸配列を備え、

(2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 5、1
1 3、および 1 3 3 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 2 のアミノ酸配
列を備え、

20

(3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 7、1
1 5、および 1 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 7 のアミノ酸配
列を備え、

(4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 8、1
1 6、および 1 3 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R
2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 7 3 のアミノ酸配
列を備え、

(5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 3、
2 1 1、および 2 2 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 2 3、2 4 1、および 2 4 2 のアミノ酸
配列を備え、

30

(6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 4、
2 1 2、および 2 2 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 3 のアミノ酸
配列を備え、

(7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 5、
2 1 3、および 2 2 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 3 4、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸
配列を備え、

40

(8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 6、
2 1 4、および 1 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 3 5、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸
配列を備え、

(9) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 7、
2 1 5、および 2 2 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D
R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸
配列を備え、

(1 0) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 8
、2 1 6、および 2 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C

50

DR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 236、143、および 246 のアミノ酸配列を備え、

(11) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、90、および 230 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 237、143、および 151 のアミノ酸配列を備え、

(12) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、217、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 137、143、および 247 のアミノ酸配列を備え、

(13) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 209、218、および 231 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 248 のアミノ酸配列を備え、

(14) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 72、219、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 238、143、および 157 のアミノ酸配列を備え、

(15) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 75、220、および 120 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 137、145、および 160 のアミノ酸配列を備え、

(16) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、221、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 150 のアミノ酸配列を備え、

(17) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 72、222、および 118 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 151 のアミノ酸配列を備え、

(18) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、223、および 118 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 239、143、および 249 のアミノ酸配列を備え、

(19) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 210、224、および 232 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 240、143、および 245 のアミノ酸配列を備え、

(20) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 72、217、および 118 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 250 のアミノ酸配列を備え、または、

(21) VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、90、および 117 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 137、143、および 153 のアミノ酸配列を備え、

(22) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 85、113、および 133 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 172 のアミノ酸配列を備え、

10

20

30

40

50

(2 3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 3、および 3 9 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

(2 4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 2、3 9 5、および 3 9 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

(2 5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 3 9 7、3 9 8、および 3 9 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 5 6、4 5 7、および 2 5 0 のアミノ酸配列を備え、

10

(2 6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 5、4 0 0、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 5 8、1 4 6、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(2 7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 0、4 0 1、および 1 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

20

(2 8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 0 2、4 0 3、および 4 0 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列を備え、

(2 9) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列を備え、

(3 0) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 1、4 0 5、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 5 9 のアミノ酸配列を備え、

30

(3 1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 0 6、4 0 7、および 4 0 8 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 6 0、4 6 1、および 4 6 2 のアミノ酸配列を備え、

(3 2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、9 0、および 1 1 7 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、4 6 3、および 4 6 4 のアミノ酸配列を備え、

40

(3 3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 0 9、4 1 0、および 4 1 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 6 5、4 6 6、および 1 6 2 のアミノ酸配列を備え、

(3 4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、2 1 9、および 4 1 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 7、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列を備え、

(3 5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 7 6、4 1 2、および 4 1 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D

50

R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 4 0、1 4 7、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(3 6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 1 3、4 1 4、および 4 1 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 7 のアミノ酸配列を備え、

(3 7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 1 7、4 1 8、および 2 3 2 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 2 4 4 のアミノ酸配列を備え、

10

(3 8) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、4 1 9、および 4 2 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 8 のアミノ酸配列を備え、

(3 9) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 1、および 4 2 2 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 6 9 のアミノ酸配列を備え、

(4 0) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 0 5、4 2 3、および 4 2 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 5 4 のアミノ酸配列を備え、

20

(4 1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(4 2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 8、4 2 5、および 1 3 5 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 0 のアミノ酸配列を備え、

30

(4 3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、4 2 6、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(4 4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 3 0 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号が 1 3 6、1 4 3、および 4 7 1 のアミノ酸配列を備え、

(4 5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 2 7、4 2 8、および 4 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 2、4 7 3、および 4 7 4 のアミノ酸配列を備え、

40

(4 6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(4 7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 3 0、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

50

(48) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 7 7 のアミノ酸配列を備え、

(49) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 8、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(50) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 2、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

10

(51) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(52) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、1 0 9、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 9、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

20

(53) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 3 4、4 3 5、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 2 4 0、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(54) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 3 6、4 2 8、および 4 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 2、4 7 3、および 4 7 4 のアミノ酸配列を備え、

(55) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 7、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 9、1 4 3、および 1 6 3 のアミノ酸配列を備え、

30

(56) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 8、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(57) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、4 3 8、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

40

(58) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、3 9 1、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 8 0、1 4 3、および 4 8 1 のアミノ酸配列を備え、

(59) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、4 3 9、および 4 4 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 3 のアミノ酸配列を備え、

(60) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 3 3、3 9 1、および 4 3 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C

50

D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 7 5、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、

(6 1) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 2、および 4 4 3 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(6 2) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 0、4 4 0、および 4 4 1 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 8 2、1 4 3、および 4 8 4 のアミノ酸配列を備え、

(6 3) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 4 4、4 4 5、および 4 4 6 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 8 5、4 8 6、および 4 8 7 のアミノ酸配列を備え、

(6 4) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 4 7、4 4 8、および 4 4 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 8 8、4 8 9、および 4 9 0 のアミノ酸配列を備え、

(6 5) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 5 0、4 5 1、および 4 5 2 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 4 9 1、4 9 2、および 4 9 3 のアミノ酸配列を備え、

(6 6) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 8 1、4 5 3、および 1 2 9 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 1 6 6 のアミノ酸配列を備え、または、

(6 7) 前記 V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 6 9、8 9、および 4 5 4 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号がそれぞれ 1 3 6、1 4 3、および 4 9 4 のアミノ酸配列を備える、上記 [2 1] に記載の結合部分。

[2 3] 前記 V H は、配列番号 4 5、奇数の配列番号 6 3 ~ 6 8、2 5 1 ~ 2 6 2、2 6 7 ~ 2 8 0、2 8 3 ~ 2 9 0、5 6 3 ~ 6 8 0、および配列番号 3 6 5 ~ 3 6 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備え、および / または前記 V L は、配列番号 4 6、偶数の配列番号 6 3 ~ 6 8、2 5 1 ~ 2 6 2、2 6 7 ~ 2 8 0、2 8 3 ~ 2 9 0、5 6 3 ~ 6 8 0、および配列番号 3 7 0 および 3 7 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [2 1] または [2 2] に記載の結合部分。

[2 4] 前記 V H および V L は、

(1) 配列番号がそれぞれ 4 5 および 4 6 のアミノ酸配列、(2) 配列番号が 3 6 5 ~ 3 6 9 のいずれかおよび 3 7 0 または 3 7 1 のアミノ酸配列、(3) 配列番号がそれぞれ 6 3 および 6 4 のアミノ酸配列、(4) 配列番号がそれぞれ 6 5 および 6 6 のアミノ酸配列、(5) 配列番号がそれぞれ 6 7 および 6 8 のアミノ酸配列、(6) 配列番号がそれぞれ 2 5 1 および 2 5 2 のアミノ酸配列、(7) 配列番号がそれぞれ 2 5 3 および 2 5 4 のアミノ酸配列、(8) 配列番号がそれぞれ 2 5 5 および 2 5 6 のアミノ酸配列、(9) 配列番号がそれぞれ 2 5 7 および 2 5 8 のアミノ酸配列、(1 0) 配列番号がそれぞれ 2 5 9 および 2 6 0 のアミノ酸配列、(1 1) 配列番号がそれぞれ 2 6 1 および 2 6 2 のアミノ酸配列、(1 2) 配列番号がそれぞれ 2 6 7 および 2 6 8 のアミノ酸配列、(1 3) 配列番号がそれぞれ 2 6 9 および 2 7 0 のアミノ酸配列、(1 4) 配列番号がそれぞれ 2 7 1 および 2 7 2 のアミノ酸配列、(1 5) 配列番号がそれぞれ 2 7 3 および 2 7 4 のアミノ酸配列、(1 6) 配列番号がそれぞれ 2 7 5 および 2 7 6 のアミノ酸配列、(1 7) 配列

10

20

30

40

50

番号がそれぞれ 2 7 7 および 2 7 8 のアミノ酸配列、(1 8) 配列番号がそれぞれ 2 7 9 および 2 8 0 のアミノ酸配列、(1 9) 配列番号がそれぞれ 2 8 3 および 2 8 4 のアミノ酸配列、(2 0) 配列番号がそれぞれ 2 8 5 および 2 8 6 のアミノ酸配列、(2 1) 配列番号がそれぞれ 2 8 7 および 2 8 8 のアミノ酸配列、(2 2) 配列番号がそれぞれ 2 8 9 および 2 9 0 のアミノ酸配列、(2 3) 配列番号がそれぞれ 5 6 3 および 5 6 4 のアミノ酸配列、(2 4) 配列番号がそれぞれ 5 6 5 および 5 6 6 のアミノ酸配列、(2 5) 配列番号がそれぞれ 5 6 7 および 5 6 8 のアミノ酸配列、(2 6) 配列番号がそれぞれ 5 6 9 および 5 7 0 のアミノ酸配列、(2 7) 配列番号がそれぞれ 5 7 1 および 5 7 2 のアミノ酸配列、(2 8) 配列番号がそれぞれ 5 7 3 および 5 7 4 のアミノ酸配列、(2 9) 配列番号がそれぞれ 5 7 5 および 5 7 6 のアミノ酸配列、(3 0) 配列番号がそれぞれ 5 7 7 および 5 7 8 のアミノ酸配列、(3 1) 配列番号がそれぞれ 5 7 9 および 5 8 0 のアミノ酸配列、(3 2) 配列番号がそれぞれ 5 8 1 および 5 8 2 のアミノ酸配列、(3 3) 配列番号がそれぞれ 5 8 3 および 5 8 4 のアミノ酸配列、(3 4) 配列番号がそれぞれ 5 8 5 および 5 8 6 のアミノ酸配列、(3 5) 配列番号がそれぞれ 5 8 7 および 5 8 8 のアミノ酸配列、(3 6) 配列番号がそれぞれ 5 8 9 および 5 9 0 のアミノ酸配列、(3 7) 配列番号がそれぞれ 5 9 1 および 5 9 2 のアミノ酸配列、(3 8) 配列番号がそれぞれ 5 9 3 および 5 9 4 のアミノ酸配列、(3 9) 配列番号がそれぞれ 5 9 5 および 5 9 6 のアミノ酸配列、(4 0) 配列番号がそれぞれ 5 9 7 および 5 9 8 のアミノ酸配列、(4 1) 配列番号がそれぞれ 5 9 9 および 6 0 0 のアミノ酸配列、(4 2) 配列番号がそれぞれ 6 0 1 および 6 0 2 のアミノ酸配列、(4 3) 配列番号がそれぞれ 6 0 3 および 6 0 4 のアミノ酸配列、(4 4) 配列番号がそれぞれ 6 0 5 および 6 0 6 のアミノ酸配列、(4 5) 配列番号がそれぞれ 6 0 7 および 6 0 8 のアミノ酸配列、(4 6) 配列番号がそれぞれ 6 0 9 および 6 1 0 のアミノ酸配列、(4 7) 配列番号がそれぞれ 6 1 1 および 6 1 2 のアミノ酸配列、(4 8) 配列番号がそれぞれ 6 1 3 および 6 1 4 のアミノ酸配列、(4 9) 配列番号がそれぞれ 6 1 5 および 6 1 6 のアミノ酸配列、(5 0) 配列番号がそれぞれ 6 1 7 および 6 1 8 のアミノ酸配列、(5 1) 配列番号がそれぞれ 6 1 9 および 6 2 0 のアミノ酸配列、(5 2) 配列番号がそれぞれ 6 2 1 および 6 2 2 のアミノ酸配列、(5 3) 配列番号がそれぞれ 6 2 3 および 6 2 4 のアミノ酸配列、(5 4) 配列番号がそれぞれ 6 2 5 および 6 2 6 のアミノ酸配列、(5 5) 配列番号がそれぞれ 6 2 7 および 6 2 8 のアミノ酸配列、(5 6) 配列番号がそれぞれ 6 2 9 および 6 3 0 のアミノ酸配列、(5 7) 配列番号がそれぞれ 6 3 1 および 6 3 2 のアミノ酸配列、(5 8) 配列番号がそれぞれ 6 3 3 および 6 3 4 のアミノ酸配列、(5 9) 配列番号がそれぞれ 6 3 5 および 6 3 6 のアミノ酸配列、(6 0) 配列番号がそれぞれ 6 3 7 および 6 3 8 のアミノ酸配列、(6 1) 配列番号がそれぞれ 6 3 9 および 6 4 0 のアミノ酸配列、(6 2) 配列番号がそれぞれ 6 4 1 および 6 4 2 のアミノ酸配列、(6 3) 配列番号がそれぞれ 6 4 3 および 6 4 4 のアミノ酸配列、(6 4) 配列番号がそれぞれ 6 4 5 および 6 4 6 のアミノ酸配列、(6 5) 配列番号がそれぞれ 6 4 7 および 6 4 8 のアミノ酸配列、(6 6) 配列番号がそれぞれ 6 4 9 および 6 5 0 のアミノ酸配列、(6 7) 配列番号がそれぞれ 6 5 1 および 6 5 2 のアミノ酸配列、(6 8) 配列番号がそれぞれ 6 5 3 および 6 5 4 のアミノ酸配列、(6 9) 配列番号がそれぞれ 6 5 5 および 6 5 6 のアミノ酸配列、(7 0) 配列番号がそれぞれ 6 5 7 および 6 5 8 のアミノ酸配列、(7 1) 配列番号がそれぞれ 6 5 9 および 6 6 0 のアミノ酸配列、(7 2) 配列番号がそれぞれ 6 6 1 および 6 6 2 のアミノ酸配列、(7 3) 配列番号がそれぞれ 6 6 3 および 6 6 4 のアミノ酸配列、(7 4) 配列番号がそれぞれ 6 6 5 および 6 6 6 のアミノ酸配列、(7 5) 配列番号がそれぞれ 6 6 7 および 6 6 8 のアミノ酸配列、(7 6) 配列番号がそれぞれ 6 6 9 および 6 7 0 のアミノ酸配列、(7 7) 配列番号がそれぞれ 6 7 1 および 6 7 2 のアミノ酸配列、(7 8) 配列番号がそれぞれ 6 7 3 および 6 7 4 のアミノ酸配列、(7 9) 配列番号がそれぞれ 6 7 5 および 6 7 6 のアミノ酸配列、(8 0) 配列番号がそれぞれ 6 7 7 および 6 7 8 のアミノ酸配列、または (8 1) 配列番号がそれぞれ 6 7 9 および 6 8 0 のアミノ酸配列に記載されるアミノ酸配列を備える、上記 [2 3] に記載の結合部分。

10

20

30

40

50

[2 5] F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、s c F v、(s c F v)₂、または完全長抗体である、上記 [1] から [2 4] のいずれかに記載の結合部分。

[2 6] マウス、キメラ、ヒト化またはヒト結合部分である、上記 [1] から [2 5] のいずれかに記載の結合部分。

[2 7] (a) 上記 [1] から [2 6] のいずれかに記載の一本鎖可変断片 (s c F v) である結合部分を備える細胞外抗原結合ドメインと、

(b) 膜貫通ドメインと、

(c) 細胞内シグナル伝達ドメインとを備える、キメラ抗原受容体。

[2 8] 配列番号 2 9 9 ~ 3 3 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [2 7] に記載のキメラ抗原受容体。

[2 9] 配列番号 2 9 9 ~ 3 3 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を備える、上記 [2 8] に記載のキメラ抗原受容体。

[3 0] 上記 [1] から [2 6] のいずれかに記載の結合部分または上記 [2 7] から [2 9] のいずれかに記載のキメラ抗原受容体をコードする、核酸。

[3 1] 上記 [1] から [2 6] のいずれかに記載の結合部分、上記 [2 7] から [2 9] のいずれかに記載のキメラ抗原受容体、または上記 [3 0] に記載の核酸を備える、遺伝子操作された免疫細胞。

[3 2] 前記免疫細胞は T 細胞である、上記 [3 1] に記載の遺伝子操作された免疫細胞。

[3 3] 上記 [1] から [2 6] のいずれかに記載の治療的有効量の結合部分、上記 [2 7] から [2 9] のいずれかに記載のキメラ抗原受容体または上記 [3 1] または [3 2] に記載の遺伝子操作された免疫細胞、および薬学的に許容できる担体を備える、医薬組成物。

[3 4] 上記 [3 3] に記載の治療的有効量の医薬組成物を対象に投与することを備える、クローデイン 1 8 . 2 を発現する腫瘍または癌の治療を必要とする対象においてクローデイン 1 8 . 2 を発現する腫瘍または癌を治療する方法。

[3 5] 前記クローデイン 1 8 . 2 を発現する腫瘍または癌は、胃、食道、胃食道、膵臓、卵巣、または肺の腫瘍または癌である、上記 [3 4] に記載の方法。

本発明の様々な実施形態の活性に実質的に影響しない改変もまた、本発明の定義内で包含されることが理解される。したがって、以下の実施例は、例証のためのものであり、本発明を限定するためのものではない。

10

20

30

40

50