

【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】

C 12N 15/13(2006.01)

C 07K 14/725(2006.01)

C 07K 19/00(2006.01)

C 12N 15/12(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 07K 16/28(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 35/17(2015.01)

A 61K 48/00(2006.01)

10

20

30

40

【F I】

C 12N 15/13 Z N A

C 07K 14/725

C 07K 19/00

C 12N 15/12

C 12N 15/62 Z

C 12N 5/10

C 07K 16/28

30

A 61P 35/00

A 61K 39/395 E

A 61K 39/395 T

A 61K 47/68

A 61K 35/17 Z

A 61K 48/00

A 61K 39/395 C

A 61K 39/395 L

【手続補正書】

【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：181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：182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：192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：193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：194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 18.2 に特異的に結合する結合部分。

【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 77、102、および 124 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 78、103、および 125 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 79、104、および 126 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 78、105、および 127 のアミノ酸配列、もしくは
 (5) 配列番号がそれぞれ 209、103、および 125 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 141、148、および 161 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 162 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 136、149、および 163 のアミノ酸配列、もしくは
 (4) 配列番号がそれぞれ 142、143、および 164 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 77、102、および 124 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 141、148、および 161 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 78、103、および 125 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 162 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 79、104、および 126 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、149、および 163 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 78、105、および 127 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 142、143、および 164 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 209、103、および 125 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 162

10

20

30

40

50

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VHおよびVLは、

- (1) 配列番号がそれぞれ37および38のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号が372～374のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が375～377のいずれかのアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ39および40のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ41および42のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ43および44のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号が355～362のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が363または364のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ521および522のアミノ酸配列、
- (8) 配列番号がそれぞれ523および524のアミノ酸配列、または
- (9) 配列番号がそれぞれ525および526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) SYX₂₇X₂₈H (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VH CDR1と、(2) YIX₂₉PX₃₀NGGX₃₁X₃₂YX₃₃X₃₄KFX₃₅X₃₆ (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VH CDR2と、(3) X₃₇RX₃₈X₃₉X₄₀Y (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VH CDR3とを含んでいるVH、
- および／または
- (b) (1) KSSQSLX₄₁NX₄₂GNQX₄₃NYLX₄₄ (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VL CDR1と、(2) RASTRX₄₅S (X₄₅はE、D、またはQ、配列番号：190である)を備えるVL CDR2と、(3) QNDX₄₆SYPLT (X₄₆はFまたはY、配列番号：191である)を備えるVL CDR3とを含むVLを備える、クローディン18.2に特異的に結合する結合部分。

【請求項6】

- (a) 前記VH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3は、
- (1) 配列番号がそれぞれ75、99、および120のアミノ酸配列、
 - (2) 配列番号がそれぞれ70、97、および120のアミノ酸配列、
 - (3) 配列番号がそれぞれ70、98、および120のアミノ酸配列、
 - (4) 配列番号がそれぞれ75、100、および120のアミノ酸配列、
 - (5) 配列番号がそれぞれ70、90、および121のアミノ酸配列、
 - (6) 配列番号がそれぞれ76、101、および122のアミノ酸配列、
 - (7) 配列番号がそれぞれ76、101、および123のアミノ酸配列、
 - (8) 配列番号がそれぞれ70、201、および120のアミノ酸配列、もしくは
 - (9) 配列番号がそれぞれ70、202、および120のアミノ酸配列、
- またはCDR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VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3は、
- (1) 配列番号がそれぞれ139、146、および160のアミノ酸配列、
 - (2) 配列番号がそれぞれ138、145、および159のアミノ酸配列、
 - (3) 配列番号がそれぞれ136、145、および160のアミノ酸配列、
 - (4) 配列番号がそれぞれ137、145、および160のアミノ酸配列、
 - (5) 配列番号がそれぞれ140、147、および160のアミノ酸配列、もしくは
 - (6) 配列番号がそれぞれ136、147、および160のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

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、10

(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、20

(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、30

(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。40

【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、

(9) 配列番号がそれぞれ 263 および 264 のアミノ酸配列、または

(10) 配列番号がそれぞれ 265 および 266 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 86、114、および 134 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 85、113、および 133 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 87、115、および 131 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 88、116、および 135 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 203、211、および 225 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 204、212、および 226 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 205、213、および 227 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 206、214、および 131 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 207、215、および 228 のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ 208、216、および 229 のアミノ酸配列、
 (11) 配列番号がそれぞれ 69、90、および 230 のアミノ酸配列、
 (12) 配列番号がそれぞれ 69、217、および 117 のアミノ酸配列、
 (13) 配列番号がそれぞれ 209、218、および 231 のアミノ酸配列、
 (14) 配列番号がそれぞれ 72、219、および 117 のアミノ酸配列、
 (15) 配列番号がそれぞれ 75、220、および 120 のアミノ酸配列、
 (16) 配列番号がそれぞれ 69、221、および 117 のアミノ酸配列、
 (17) 配列番号がそれぞれ 72、222、および 118 のアミノ酸配列、
 (18) 配列番号がそれぞれ 69、223、および 118 のアミノ酸配列、
 (19) 配列番号がそれぞれ 210、224、および 232 のアミノ酸配列、
 (20) 配列番号がそれぞれ 72、217、および 118 のアミノ酸配列、
 (21) 配列番号がそれぞれ 69、90、および 117 のアミノ酸配列、
 (22) 配列番号がそれぞれ 392、393、および 394 のアミノ酸配列、
 (23) 配列番号がそれぞれ 392、395、および 396 のアミノ酸配列、
 (24) 配列番号がそれぞれ 397、398、および 399 のアミノ酸配列、
 (25) 配列番号がそれぞれ 75、400、および 120 のアミノ酸配列、
 (26) 配列番号がそれぞれ 70、401、および 120 のアミノ酸配列、
 (27) 配列番号がそれぞれ 402、403、および 404 のアミノ酸配列、
 (28) 配列番号がそれぞれ 69、219、および 117 のアミノ酸配列、
 (29) 配列番号がそれぞれ 71、405、および 117 のアミノ酸配列、
 (30) 配列番号がそれぞれ 406、407、および 408 のアミノ酸配列、
 (31) 配列番号がそれぞれ 409、410、および 411 のアミノ酸配列、
 (32) 配列番号がそれぞれ 69、219、および 416 のアミノ酸配列、
 (33) 配列番号がそれぞれ 76、412、および 411 のアミノ酸配列、
 (34) 配列番号がそれぞれ 413、414、および 415 のアミノ酸配列、
 (35) 配列番号がそれぞれ 69、219、および 416 のアミノ酸配列、
 (36) 配列番号がそれぞれ 417、418、および 232 のアミノ酸配列、
 (37) 配列番号がそれぞれ 69、419、および 420 のアミノ酸配列、
 (38) 配列番号がそれぞれ 205、421、および 422 のアミノ酸配列、
 (39) 配列番号がそれぞれ 205、423、および 424 のアミノ酸配列、
 (40) 配列番号がそれぞれ 81、391、および 129 のアミノ酸配列、
 (41) 配列番号がそれぞれ 88、425、および 135 のアミノ酸配列、
 (42) 配列番号がそれぞれ 81、426、および 129 のアミノ酸配列、
 (43) 配列番号がそれぞれ 80、109、および 130 のアミノ酸配列、
 (44) 配列番号がそれぞれ 81、391、および 129 のアミノ酸配列、
 (45) 配列番号がそれぞれ 430、391、および 431 のアミノ酸配列、
 (46) 配列番号がそれぞれ 80、109、および 129 のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

- (47) 配列番号がそれぞれ 81、432、および 129 のアミノ酸配列、
 (48) 配列番号がそれぞれ 433、391、および 129 のアミノ酸配列、
 (49) 配列番号がそれぞれ 434、435、および 129 のアミノ酸配列、
 (50) 配列番号がそれぞれ 436、428、および 429 のアミノ酸配列、
 (51) 配列番号がそれぞれ 80、437、および 129 のアミノ酸配列、
 (52) 配列番号がそれぞれ 81、438、および 129 のアミノ酸配列、
 (53) 配列番号がそれぞれ 80、439、および 441 のアミノ酸配列、
 (54) 配列番号がそれぞれ 433、391、および 431 のアミノ酸配列、
 (55) 配列番号がそれぞれ 80、442、および 443 のアミノ酸配列、
 (56) 配列番号がそれぞれ 80、440、および 441 のアミノ酸配列、
 (57) 配列番号がそれぞれ 444、445、および 446 のアミノ酸配列、
 (58) 配列番号がそれぞれ 447、448、および 449 のアミノ酸配列、
 (59) 配列番号がそれぞれ 450、451、および 452 のアミノ酸配列、
 (60) 配列番号がそれぞれ 81、453、および 129 のアミノ酸配列、もしくは
 (61) 配列番号がそれぞれ 69、89、および 454 のアミノ酸配列、
 または CDR 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、VH CDR1
 、VH CDR2、および VH CDR3 を備えた VH、および / または
 (b) (1) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 172 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 167 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 173 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 223、241、および 242 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 243 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 234、143、および 244 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 235、143、および 245 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 163 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 236、143、および 246 のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ 237、143、および 151 のアミノ酸配列、
 (11) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 247 のアミノ酸配列、
 (12) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 248 のアミノ酸配列、
 (13) 配列番号がそれぞれ 238、143、および 157 のアミノ酸配列、
 (14) 配列番号がそれぞれ 137、145、および 160 のアミノ酸配列、
 (15) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 150 のアミノ酸配列、
 (16) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 151 のアミノ酸配列、
 (17) 配列番号がそれぞれ 239、143、および 249 のアミノ酸配列、
 (18) 配列番号がそれぞれ 240、143、および 245 のアミノ酸配列、
 (19) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 250 のアミノ酸配列、
 (20) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 153 のアミノ酸配列、
 (21) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 163 のアミノ酸配列、
 (22) 配列番号がそれぞれ 456、457、および 250 のアミノ酸配列、
 (23) 配列番号がそれぞれ 458、146、および 160 のアミノ酸配列、
 (24) 配列番号がそれぞれ 136、145、および 160 のアミノ酸配列、
 (25) 配列番号がそれぞれ 240、143、および 244 のアミノ酸配列、
 (26) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 157 のアミノ酸配列、
 (27) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 459 のアミノ酸配列、
 (28) 配列番号がそれぞれ 460、461、および 462 のアミノ酸配列、
 (29) 配列番号がそれぞれ 137、463、および 464 のアミノ酸配列、
 (30) 配列番号がそれぞれ 465、466、および 162 のアミノ酸配列、
 (31) 配列番号がそれぞれ 140、147、および 160 のアミノ酸配列、
 (32) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 457 のアミノ酸配列、
 (33) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 244 のアミノ酸配列、
10
20
30
40
50

(34) 配列番号がそれぞれ136、143、および468のアミノ酸配列、
 (35) 配列番号がそれぞれ136、143、および469のアミノ酸配列、
 (36) 配列番号がそれぞれ136、143、および154のアミノ酸配列、
 (37) 配列番号がそれぞれ240、143、および166のアミノ酸配列、
 (38) 配列番号がそれぞれ136、143、および470のアミノ酸配列、
 (39) 配列番号がそれぞれ136、143、および166のアミノ酸配列、
 (40) 配列番号がそれぞれ136、143、および471のアミノ酸配列、
 (41) 配列番号がそれぞれ472、473、および474のアミノ酸配列、
 (42) 配列番号がそれぞれ475、143、および166のアミノ酸配列、
 (43) 配列番号がそれぞれ476、143、および166のアミノ酸配列、
 (44) 配列番号がそれぞれ136、143、および477のアミノ酸配列、
 (45) 配列番号がそれぞれ478、143、および166のアミノ酸配列、
 (46) 配列番号がそれぞれ479、143、および163のアミノ酸配列、
 (47) 配列番号がそれぞれ480、143、および481のアミノ酸配列、
 (48) 配列番号がそれぞれ482、143、および483のアミノ酸配列、
 (49) 配列番号がそれぞれ136、143、および160のアミノ酸配列、
 (50) 配列番号がそれぞれ482、143、および484のアミノ酸配列、
 (51) 配列番号がそれぞれ485、486、および487のアミノ酸配列、
 (52) 配列番号がそれぞれ488、489、および490のアミノ酸配列、
 (53) 配列番号がそれぞれ491、492、および493のアミノ酸配列、もしくは
 (54) 配列番号がそれぞれ136、143、および494のアミノ酸配列、
 または CDR 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、VL CDR 1
 、VL CDR 2、および VL CDR 3 を備えた VL を備える、クローディン 18.2 に
 特異的に結合する結合部分。
 10 20

【請求項 10】

(1) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 86、1
 14、および 134 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、
 (2) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 85、1
 13、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、
 (3) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 87、1
 15、および 131 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 167 のアミノ酸配
 列を備え、
 (4) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 88、1
 16、および 135 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 173 のアミノ酸配
 列を備え、
 (5) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 203、
 211、および 225 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CD
 R 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 223、241、および 242 のアミノ酸
 配列を備え、
 (6) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 204、
 212、および 226 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CD
 R 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 136、143、および 243 のアミノ酸
 配列を備え、
 (7) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 205、
 210、および 227 のアミノ酸配列を備え、および / または前記 VL CDR 1、CD
 R 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 223、241、および 242 のアミノ酸
 配列を備え、
 30 40 50

213、および227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234、143、および244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206、214、および131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235、143、および245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207、215、および228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163のアミノ酸配列を備え、10

(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208、216、および229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236、143、および246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、90、および230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237、143、および151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69、217、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247のアミノ酸配列を備え、20

(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209、218、および231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248のアミノ酸配列を備え、

(14) 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、219、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238、143、および157のアミノ酸配列を備え、30

(15) 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75、220、および120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、145、および160のアミノ酸配列を備え、

(16) 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、221、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136、143、および150のアミノ酸配列を備え、

(17) 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、222、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151のアミノ酸配列を備え、40

(18) 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、223、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239、143、および249のアミノ酸配列を備え、

(19) 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210、224、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240、143、および245のアミノ50

酸配列を備え、

(20) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3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 CDR1、CDR2、およびCDR3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 CDR1、CDR2、およびCDR3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 CDR1、CDR2、およびCDR3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 CDR1、CDR2、およびCDR3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 CDR1、CDR2、およびCDR3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

(23) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ392、393、および394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、

(24) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ392、395、および396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、20

(25) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ397、398、および399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456、457、および250のアミノ酸配列を備え、

(26) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ75、400、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458、146、および160のアミノ酸配列を備え、

(27) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ70、401、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136、145、および160のアミノ酸配列を備え、30

(28) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ402、403、および404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244のアミノ酸配列を備え、

(29) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、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137、143、および157のアミノ酸配列を備え、40

(30) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ71、405、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459のアミノ酸配列を備え、

(31) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ406、407、および408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460、461、および462のアミノ酸配列を備え、

(32) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ69、50

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え、50

え、

(45) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ427、428、および429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472、473、および474のアミノ酸配列を備え、

(46) 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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(47) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ430、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476、143、および166のアミノ酸配列を備え、10

(48) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、109、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477のアミノ酸配列を備え、

(49) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、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478、143、および166のアミノ酸配列を備え、20

(50) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、432、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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(51) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ433、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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(52) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、109、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479、143、および163のアミノ酸配列を備え、30

(53) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ434、435、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240、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(54) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ436、428、および429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472、473、および474のアミノ酸配列を備え、40

(55) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、437、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479、143、および163のアミノ酸配列を備え、

(56) 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478、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(57) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、50

438、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、

(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480、143、および481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80、439、および441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482、143、および483のアミノ酸配列を備え、10

(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433、391、および431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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(61) 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、442、および443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160のアミノ酸配列を備え、

(62) 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、440、および441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482、143、および484のアミノ酸配列を備え、20

(63) 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444、445、および446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485、486、および487のアミノ酸配列を備え、

(64) 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447、448、および449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488、489、および490のアミノ酸配列を備え、30

(65) 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450、451、および452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491、492、および493のアミノ酸配列を備え、

(66) 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、453、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、または、

(67) 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、89、および454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V H およびV L 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

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12】

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1～11のいずれか一項に記載の結合部分。

10

【請求項13】

マウス、キメラ、ヒト化またはヒト結合部分である、請求項1～11のいずれか一項に記載の結合部分。

【請求項14】

請求項1～11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

20

【補正方法】変更

【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) X₁X₂X₃X₄X₅ (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：174である)を備える重鎖CDR1 (VH CDR1)と、(2) X₆I X₇P G X₈G X₉X₁₀X₁₁Y N X₁₂X₁₃F X₁₄X₁₅ (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：175である)を備える重鎖CDR2 (VH CDR2)と、(3) X₁₆Y Y G N S F X₁₇X₁₈ (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：176である)を備える重鎖CDR3 (VH CDR3)とを含んでいる重鎖可変領域 (VH)、

30

および/または

(b) (1) K S S Q S L X₁₉N S G N Q K N Y L T (X₁₉はIまたはF、配列番号：186である)を備える軽鎖CDR1 (VL CDR1)と、(2) W A X₂₀T R E S (X₂₀はSまたはA、配列番号：187である)を備える軽鎖CDR2 (VL CDR2)と、(3) Q N X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄P X₂₅X₂₆ (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：188である)を備える軽鎖CDR3 (VL CDR3)とを含んでいる軽鎖可変領域 (VL)を備える、クローディン18.2に特異的に結合する結合部分。

40

[2] 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、

- (1) 配列番号がそれぞれ72、93、および117のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号がそれぞれ69、89、および117のアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ69、90、および117のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ70、90、および117のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ69、91、および117のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号がそれぞれ71、92、および117のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ69、94、および118のアミノ酸配列、

50

- (8) 配列番号がそれぞれ 73、95、および 117 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 74、96、および 119 のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ 74、96、および 130 のアミノ酸配列、
 (11) 配列番号がそれぞれ 69、202、および 118 のアミノ酸配列、
 (12) 配列番号がそれぞれ 72、90、および 117 のアミノ酸配列、もしくは
 (13) 配列番号がそれぞれ 69、390、および 118 のアミノ酸配列、
 または CDR 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 VL CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、
 (1) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 155 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 150 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 151 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 152 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 153 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 154 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 156 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 137、143、および 157 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 136、144、および 158 のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 455 のアミノ酸配列、もしくは
 (11) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 249 のアミノ酸配列、
 または CDR 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 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 72、93、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 155 のアミノ酸配列を備え、
 (2) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、89、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、
 (3) 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 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 151 のアミノ酸配列を備え、
 (4) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 70、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 136、143、および 152 のアミノ酸配列を備え、
 (5) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、91、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、
 (6) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 71、92、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 154 のアミノ酸配列を備え、
 (7) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 69、94、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 156 のアミノ酸配列を備え、
 (8) 前記 VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 は、配列番号がそれぞれ 73、9

10

20

30

40

50

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

- (20) 配列番号がそれぞれ 507 および 508 のアミノ酸配列、
 (21) 配列番号がそれぞれ 509 および 510 のアミノ酸配列、
 (22) 配列番号がそれぞれ 511 および 512 のアミノ酸配列、
 (23) 配列番号がそれぞれ 513 および 514 のアミノ酸配列、
 (24) 配列番号がそれぞれ 515 および 516 のアミノ酸配列、
 (25) 配列番号がそれぞれ 517 および 518 のアミノ酸配列、または
 (26) 配列番号がそれぞれ 519 および 520 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、クローディン 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 75、99、および 120 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 70、97、および 120 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 70、98、および 120 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 75、100、および 120 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 70、90、および 121 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 76、101、および 122 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 76、101、および 123 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 70、201、および 120 のアミノ酸配列、もしくは
 (9) 配列番号がそれぞれ 70、202、および 120 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 139、146、および 160 のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ 138、145、および 159 のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ 136、145、および 160 のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ 137、145、および 160 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 140、147、および 160 のアミノ酸配列、もしくは
 (6) 配列番号がそれぞれ 136、147、および 160 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 75、99、および 120 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 139、146、および 160 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 70、97、および 120 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 138、145、および 159 のアミノ酸配列を備え、

10

20

30

40

50

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。

〔10〕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
(10) 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。

[11] (a) (1) X_{4 7} Y G V X_{4 8} (X_{4 7}はT、S、またはR、X_{4 8}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_{4 9} X_{5 0} G X

10

20

30

40

50

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、 クローディン 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VHは、奇数の配列番号37～44および521～526と、配列番号355～362および372～374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VLは、偶数の配列番号37～44および521～526と、配列番号363、364、および375～377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[11]に記載の結合部分。

[15] 前記VHおよびVLは、

- (1) 配列番号がそれぞれ37および38のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号が372～374のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が375～377のいずれかのアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ39および40のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ41および42のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ43および44のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号が355～362のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が363または364のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ521および522のアミノ酸配列、
- (8) 配列番号がそれぞれ523および524のアミノ酸配列、または
- (9) 配列番号がそれぞれ525および526のアミノ酸配列を備える、上記[15]に記載の結合部分。

[16] (a) (1) X₇₂X₇₃G M H (X₇₂はS、G、またはT、X₇₃はFまたはS、配列番号：183である)を備えるVH CDR1と、(2) Y I X₇₄X₇₅G S X₇₆X₇₇I X₇₈Y A X₇₉X₈₀X₈₁X₈₂G (X₇₄はSまたはN、X₇₅はS、G、またはT、X₇₆はS、R、T、またはN、X₇₇はTまたはP、X₇₈はYまたはF、X₇₉はDまたはH、X₈₀はTまたはS、X₈₁はVまたはL、X₈₂はKまたはQ、配列番号：184である)を備えるVH CDR2と、(3) X₈₃Y Y G N S F X₈₄X₈₅(X₈₃はFまたはI、X₈₄はV、D、またはA、X₈₅は、Y、N、またはH、配列番号：185である)を備えるVH CDR3とを含んでいるVH、
および／または

(b) (1) S S Q X₈₆L L N S G N Q K N Y L T (X₈₆はSまたはT、配列番号：195である)を備えるVL CDR1と、(2) W A S T R E S (配列番号：143)を備えるVL CDR2と、(3) Q N X₈₇Y X₈₈X₈₉P X₉₀T (X₈₇はA、D、またはN、X₈₈はI、S、T、またはY、X₈₉はYまたはF、X₉₀はLまたはV、配列番号：196である)を備えるVL CDR3とを含んでいるVLを備える、クローディン18.2に特異的に結合する結合部分。

[17] (a) 前記VH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3は、

- (1) 配列番号がそれぞれ83、110、および130のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号がそれぞれ84、112、および132のアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ80、106、および128のアミノ酸配列、
- (4) 配列番号がそれぞれ81、107、および129のアミノ酸配列、
- (5) 配列番号がそれぞれ82、108、および130のアミノ酸配列、
- (6) 配列番号がそれぞれ80、109、および130のアミノ酸配列、
- (7) 配列番号がそれぞれ80、109、および131のアミノ酸配列、
- (8) 配列番号がそれぞれ80、111、および132のアミノ酸配列、
- (9) 配列番号がそれぞれ80、110、および130のアミノ酸配列、もしくは
- (10) 配列番号がそれぞれ81、391、および129のアミノ酸配列、
またはCDR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VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3は、
- (1) 配列番号がそれぞれ136、143、および169のアミノ酸配列、
- (2) 配列番号がそれぞれ136、143、および171のアミノ酸配列、
- (3) 配列番号がそれぞれ136、143、および165のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 166 のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 167 のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ 141、143、および 168 のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ 141、143、および 170 のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 160 のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ 136、143、および 162 のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ 141、143、および 167 のアミノ酸配列、もしくは
 (11) 配列番号がそれぞれ 141、143、および 166 のアミノ酸配列、
 または CDR 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 [16] に記載の結合部分。

10

[18] (1) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 83、110、および 130 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 169 のアミノ酸配列を備え、

(2) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 84、112、および 132 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 171 のアミノ酸配列を備え、

(3) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 80、106、および 128 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 165 のアミノ酸配列を備え、

20

(4) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 81、107、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、

(5) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 82、108、および 130 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 167 のアミノ酸配列を備え、

30

(6) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 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 VL CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 141、143、および 168 のアミノ酸配列を備え、

(7) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 80、109、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 141、143、および 170 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 80、111、および 132 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、

40

(9) 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 136、143、および 162 のアミノ酸配列を備え、

(10) 前記 VH CDR1、CDR2、および CDR3 は、配列番号がそれぞれ 80、109、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 141、143、および 167 のアミノ酸配列を備え、または、

50

(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81、107、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141、143、および166のアミノ酸配列を備える、上記〔17〕に記載の結合部分。

[19] 前記V Hは、奇数の配列番号47～62および527～562と、配列番号378～380および383～385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47～62および527～562と、配列番号381、382、386および387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〔16〕に記載の結合部分。

10

〔20〕前記V HおよびV Lは、

(1) 配列番号がそれぞれ55および56のアミノ酸配列、

(2) 配列番号が383～385のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が386または387のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ61および62のアミノ酸配列、

(4) 配列番号が378～380のいずれかのアミノ酸配列および配列番号が381または382のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ47および48のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ49および50のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ51および52のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ53および54のアミノ酸配列、

(9) 配列番号がそれぞれ57および58のアミノ酸配列、

(10) 配列番号がそれぞれ59および60のアミノ酸配列、

(11) 配列番号がそれぞれ527および528のアミノ酸配列、

(12) 配列番号がそれぞれ529および530のアミノ酸配列、

(13) 配列番号がそれぞれ531および532のアミノ酸配列、

(14) 配列番号がそれぞれ533および534のアミノ酸配列、

(15) 配列番号がそれぞれ535および536のアミノ酸配列、

(16) 配列番号がそれぞれ537および538のアミノ酸配列、

(17) 配列番号がそれぞれ539および540のアミノ酸配列、

(18) 配列番号がそれぞれ541および542のアミノ酸配列、

(19) 配列番号がそれぞれ543および544のアミノ酸配列、

(20) 配列番号がそれぞれ545および546のアミノ酸配列、

(21) 配列番号がそれぞれ547および548のアミノ酸配列、

(22) 配列番号がそれぞれ549および550のアミノ酸配列、

(23) 配列番号がそれぞれ551および552のアミノ酸配列、

(24) 配列番号がそれぞれ553および554のアミノ酸配列、

(25) 配列番号がそれぞれ555および556のアミノ酸配列、

(26) 配列番号がそれぞれ557および558のアミノ酸配列、

(27) 配列番号がそれぞれ559および560のアミノ酸配列、または

(28) 配列番号がそれぞれ561および562のアミノ酸配列を備える、上記〔19〕に記載の結合部分。

20

[21] (a) (1) 配列番号がそれぞれ86、114、および134のアミノ酸配列、

(2) 配列番号がそれぞれ85、113、および133のアミノ酸配列、

(3) 配列番号がそれぞれ87、115、および131のアミノ酸配列、

(4) 配列番号がそれぞれ88、116、および135のアミノ酸配列、

(5) 配列番号がそれぞれ203、211、および225のアミノ酸配列、

(6) 配列番号がそれぞれ204、212、および226のアミノ酸配列、

(7) 配列番号がそれぞれ205、213、および227のアミノ酸配列、

(8) 配列番号がそれぞれ206、214、および131のアミノ酸配列、

40

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

- (59) 配列番号がそれぞれ450、451、および452のアミノ酸配列、
 (60) 配列番号がそれぞれ81、453、および129のアミノ酸配列、もしくは
 (61) 配列番号がそれぞれ69、89、および454のアミノ酸配列、
 またはCDR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、VH CDR1
 、VH CDR2、およびVH CDR3を備えたVH、および/または
 (b) (1) 配列番号がそれぞれ136、143、および172のアミノ酸配列、
 (2) 配列番号がそれぞれ136、143、および167のアミノ酸配列、
 (3) 配列番号がそれぞれ136、143、および173のアミノ酸配列、
 (4) 配列番号がそれぞれ223、241、および242のアミノ酸配列、
 (5) 配列番号がそれぞれ136、143、および243のアミノ酸配列、
 (6) 配列番号がそれぞれ234、143、および244のアミノ酸配列、
 (7) 配列番号がそれぞれ235、143、および245のアミノ酸配列、
 (8) 配列番号がそれぞれ136、143、および163のアミノ酸配列、
 (9) 配列番号がそれぞれ236、143、および246のアミノ酸配列、
 (10) 配列番号がそれぞれ237、143、および151のアミノ酸配列、
 (11) 配列番号がそれぞれ137、143、および247のアミノ酸配列、
 (12) 配列番号がそれぞれ136、143、および248のアミノ酸配列、
 (13) 配列番号がそれぞれ238、143、および157のアミノ酸配列、
 (14) 配列番号がそれぞれ137、145、および160のアミノ酸配列、
 (15) 配列番号がそれぞれ136、143、および150のアミノ酸配列、
 (16) 配列番号がそれぞれ136、143、および151のアミノ酸配列、
 (17) 配列番号がそれぞれ239、143、および249のアミノ酸配列、
 (18) 配列番号がそれぞれ240、143、および245のアミノ酸配列、
 (19) 配列番号がそれぞれ136、143、および250のアミノ酸配列、
 (20) 配列番号がそれぞれ137、143、および153のアミノ酸配列、
 (21) 配列番号がそれぞれ136、143、および163のアミノ酸配列、
 (22) 配列番号がそれぞれ456、457、および250のアミノ酸配列、
 (23) 配列番号がそれぞれ458、146、および160のアミノ酸配列、
 (24) 配列番号がそれぞれ136、145、および160のアミノ酸配列、
 (25) 配列番号がそれぞれ240、143、および244のアミノ酸配列、
 (26) 配列番号がそれぞれ137、143、および157のアミノ酸配列、
 (27) 配列番号がそれぞれ136、143、および459のアミノ酸配列、
 (28) 配列番号がそれぞれ460、461、および462のアミノ酸配列、
 (29) 配列番号がそれぞれ137、463、および464のアミノ酸配列、
 (30) 配列番号がそれぞれ465、466、および162のアミノ酸配列、
 (31) 配列番号がそれぞれ140、147、および160のアミノ酸配列、
 (32) 配列番号がそれぞれ136、143、および457のアミノ酸配列、
 (33) 配列番号がそれぞれ136、143、および244のアミノ酸配列、
 (34) 配列番号がそれぞれ136、143、および468のアミノ酸配列、
 (35) 配列番号がそれぞれ136、143、および469のアミノ酸配列、
 (36) 配列番号がそれぞれ136、143、および154のアミノ酸配列、
 (37) 配列番号がそれぞれ240、143、および166のアミノ酸配列、
 (38) 配列番号がそれぞれ136、143、および470のアミノ酸配列、
 (39) 配列番号がそれぞれ136、143、および166のアミノ酸配列、
 (40) 配列番号がそれぞれ136、143、および471のアミノ酸配列、
 (41) 配列番号がそれぞれ472、473、および474のアミノ酸配列、
 (42) 配列番号がそれぞれ475、143、および166のアミノ酸配列、
 (43) 配列番号がそれぞれ476、143、および166のアミノ酸配列、
 (44) 配列番号がそれぞれ136、143、および477のアミノ酸配列、
 (45) 配列番号がそれぞれ478、143、および166のアミノ酸配列、

10

20

30

40

50

- (46) 配列番号がそれぞれ479、143、および163のアミノ酸配列、
 (47) 配列番号がそれぞれ480、143、および481のアミノ酸配列、
 (48) 配列番号がそれぞれ482、143、および483のアミノ酸配列、
 (49) 配列番号がそれぞれ136、143、および160のアミノ酸配列、
 (50) 配列番号がそれぞれ482、143、および484のアミノ酸配列、
 (51) 配列番号がそれぞれ485、486、および487のアミノ酸配列、
 (52) 配列番号がそれぞれ488、489、および490のアミノ酸配列、
 (53) 配列番号がそれぞれ491、492、および493のアミノ酸配列、もしくは
 (54) 配列番号がそれぞれ136、143、および494のアミノ酸配列、
 またはCDR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、VL CDR1
 、VL CDR2、およびVL CDR3を備えたVLを備える、クローディン18.2に
 特異的に結合する結合部分。
 [22] (1) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ
 86、114、および134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172のア
 ミノ酸配列を備え、
 (2) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ85、1
 13、および133のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR
 2、およびCDR3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、
 (3) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ87、1
 15、および131のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR
 2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および167のアミノ酸配
 列を備え、
 (4) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ88、1
 16、および135のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CDR
 2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および173のアミノ酸配
 列を備え、
 (5) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ203、
 211、および225のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CD
 R2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ223、241、および242のアミノ酸
 配列を備え、
 (6) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ204、
 212、および226のアミノ酸配列を備え、および/または前記VL CDR1、CD
 R2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ136、143、および243のアミノ酸
 配列を備え、
 (7) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ205、
 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、CD
 R2、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、CD
 R2、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、CD
 R2、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) 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、C
10
20
30
40
50

D R 2、および C D R 3 は、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 6 9、9 0、および 2 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 2 3 7、1 4 3、および 1 5 1 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 6 9、2 1 7、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 2 4 7 のアミノ酸配列を備え、

(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 2 0 9、2 1 8、および 2 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 2 4 8 のアミノ酸配列を備え、

(14) 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 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 2 3 8、1 4 3、および 1 5 7 のアミノ酸配列を備え、

(15) 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、2 2 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 1 3 7、1 4 5、および 1 6 0 のアミノ酸配列を備え、

(16) 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 2 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 6、1 4 3、および 1 5 0 のアミノ酸配列を備え、

(17) 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 2 2、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 1 のアミノ酸配列を備え、

(18) 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 2 3、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 2 3 9、1 4 3、および 2 4 9 のアミノ酸配列を備え、

(19) 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 1 0、2 2 4、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 2 4 0、1 4 3、および 2 4 5 のアミノ酸配列を備え、

(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、

10

20

30

40

50

(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392、393、および394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163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392、395、および396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163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397、398、および399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456、457、および250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75、400、および120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458、146、および160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70、401、および120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、145、および160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402、403、および404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244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69、219、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、

(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71、405、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136、143、および459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406、407、および408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460、461、および462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69、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、

(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

10

20

30

40

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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(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 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、

(45) 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、

(46) 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、

(47) 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、

10

20

30

40

50

(48) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、109、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477のアミノ酸配列を備え、

(49) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、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478、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(50) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、432、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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(51) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ433、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475、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(52) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、109、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479、143、および163のアミノ酸配列を備え、

(53) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ434、435、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240、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(54) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ436、428、および429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472、473、および474のアミノ酸配列を備え、

(55) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ80、437、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479、143、および163のアミノ酸配列を備え、

(56) 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478、143、および166のアミノ酸配列を備え、

(57) 前記VH CDR1、CDR2、およびCDR3は、配列番号がそれぞれ81、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、

(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484、143、および485のアミノ酸配列を備え、

10

20

30

40

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。

(61) 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。

(62) 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。

(63) 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。

(64) 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。

(65) 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。

(66) 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。

(67) 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、(10) 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、(11) 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、(12) 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、(13) 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、(14) 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、(15) 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、(16) 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、(17) 配列

10

20

30

40

50

[25] 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 [24] のいずれかに記載の結合部分。

[26] 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 [25] のいずれかに記載の結合部分。

[27] (a) 上記 [1] から [26] 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。

[28] 配列番号 299 ~ 335 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 %、85 %、90 %、95 % または 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を備える、上記 [27] に記載のキメラ抗原受容体。10

[29] 配列番号 299 ~ 335 からなる群から選択されるアミノ酸配列を備える、上記 [28] に記載のキメラ抗原受容体。

[30] 上記 [1] から [26] のいずれかに記載の結合部分または上記 [27] から [29] 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。

[31] 上記 [1] から [26] のいずれかに記載の結合部分、上記 [27] から [29] のいずれかに記載のキメラ抗原受容体、または上記 [30] に記載の核酸を備える、遺伝子操作された免疫細胞。

[32] 前記免疫細胞は T 細胞である、上記 [31] に記載の遺伝子操作された免疫細胞。20

[33] 上記 [1] から [26] のいずれかに記載の治療的有効量の結合部分、上記 [27] から [29] のいずれかに記載のキメラ抗原受容体または上記 [31] または [32] 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。

[34] 上記 [33] 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、クローディン 18 . 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ィン 18 . 2 を発現する腫瘍または癌を治療する方法。

[35] 前記クローディン 18 . 2 を発現する腫瘍または癌は、胃、食道、胃食道、脾臓、卵巣、または肺の腫瘍または癌である、上記 [34] 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。30