(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521703
(P2025-521703A)
(43)公表日　令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類			ＦＩ			テーマコード（参考）	
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	４Ｂ０６４	
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46		４Ｂ０６５	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		４Ｃ０７６	
Ｃ０７Ｋ	*16/40*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/40		４Ｃ０８４	
Ｃ１２Ｎ	*15/63*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	４Ｃ０８５	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全167頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-576707(P2024-576707)
(86)(22)出願日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月21日(2025.2.21)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/103811
(87)国際公開番号　WO2024/002235
(87)国際公開日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/102231
(32)優先日　令和4年6月29日(2022.6.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/108838
(32)優先日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/116678
最終頁に続く

(71)出願人　521213200
バイオサイトジェン ファーマシューティカルズ （ベイジン） カンパニー リミテッド
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２
(74)代理人　110002952
弁理士法人鷲田国際特許事務所
(72)発明者　ハン ヤンフェイ
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗体及びその使用

(57)【要約】
本開示は、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体、その抗原結合断片、又はＡＤＣ）に関し、上記抗原結合タンパク質構築物は、２つの異なる抗原（例えば、ＥＧＦＲ及びＭＥＴ）に特異的に結合する。
【選択図】図１

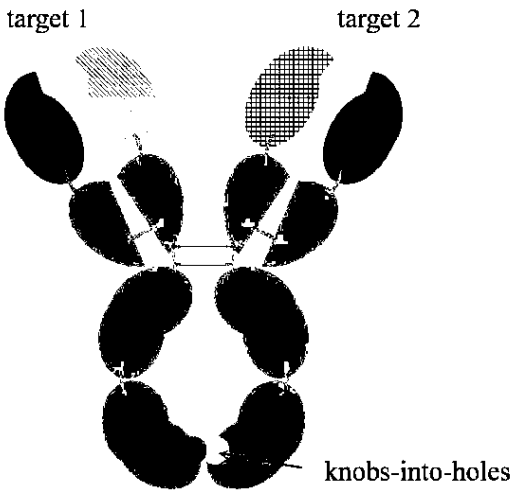


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、前記ＶＨ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記重鎖可変領域と、
ＣＤＲ１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、前記ＶＬ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記軽鎖可変領域と、を含み、
前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（２）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（９）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番

号１～３にそれぞれ示される；
（１２）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（１８）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３に示される。
【請求項２】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号４～６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号７～９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１０～１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１３～１５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１６～１８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号８２～８４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞ

れ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号８５～８７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項９】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号８８～９０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号９１～９３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号３４～３６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号３７～３９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号４０～４２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１４】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号４３～４５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１５】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号４６～４８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１６】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号９４～９６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１７】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号９７～９９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそ

れぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１８】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１００～１０２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１９】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２０】
ＥＧＦＲに結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
選択されたＶＨ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含み、前記選択されたＶＨ配列及び前記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６２であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（２）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６３であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６４であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６５であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６６であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０６であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０７であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（９）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【請求項２１】
前記ＶＨは配列番号６２の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２２】
前記ＶＨは配列番号６３の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２３】
前記ＶＨは配列番号６４の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２４】
前記ＶＨは配列番号６５の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２５】
前記ＶＨは配列番号６６の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項

２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２６】
前記ＶＨは配列番号１０６の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２７】
前記ＶＨは配列番号１０７の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２８】
前記ＶＨは配列番号１０８の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２９】
前記ＶＨは配列番号１０９の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項２０に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３０】
ＥＧＦＲに結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
選択されたＶＨ配列のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と同一のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と同一のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含み、前記選択されたＶＨ配列、及び前記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６２であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（２）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６３であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６４であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６５であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６６であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０６であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０７であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（９）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１０９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【請求項３１】
前記抗体又はその抗原結合断片は、ヒト又はサルのＥＧＦＲに特異的に結合する、請求項１～３０のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３２】
前記抗体又はその抗原結合断片は、ヒト抗体又はヒト化抗体或いはその抗原結合断片である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３３】
前記抗体又は抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３４】
前記抗体又はその抗原結合断片は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）又はそ

の抗原結合断片である、請求項１～３３のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３５】
前記抗体又はその抗原結合断片は、更にＭＥＴに特異的に結合する、請求項３４に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３６】
請求項１～３５のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３７】
下記を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、核酸。
（１）配列番号４～６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（３）配列番号７～９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（５）配列番号１０～１２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（７）配列番号１３～１５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（９）配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１０）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（１１）配列番号３４～３６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１２）配列番号３７～３９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１３）配列番号４０～４２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１４）配列番号４３～４５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１５）配列番号４６～４８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１６）配列番号８２～８４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１７）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１０６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１８）配列番号８５～８７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１９）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１０７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２０）配列番号８８～９０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２１）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１０８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２２）配列番号９１～９３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２３）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１

０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２４）配列番号９４～９６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２５）配列番号９７～９９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２６）配列番号１００～１０２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、並びに
（２７）配列番号１０３～１０５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片。
【請求項３８】
前記ＶＨは、ＶＬと対形成する際に、ヒト又はサルのＥＧＦＲに特異的に結合する、請求項３７に記載の核酸。
【請求項３９】
前記免疫グロブリン重鎖又は前記その断片は、ヒト免疫グロブリン又はヒト化免疫グロブリンの重鎖或いはその断片である、請求項３７又は３８に記載の核酸。
【請求項４０】
前記核酸は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）をコードする、請求項３７～３９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項４１】
前記核酸はｃＤＮＡである、請求項３７～４０のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項４２】
ＭＥＴ（チロシンタンパク質キナーゼＭｅｔ）に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、前記ＶＨ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記重鎖可変領域と、
ＣＤＲ１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、前記ＶＬ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記軽鎖可変領域と、を含み、
前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（９）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１２）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２１～１２３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２４～１２６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２７～１２９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１８）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配

列番号１～３にそれぞれ示される；
（１９）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（２０）前記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。
【請求項４３】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１９～２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４４】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号２２～２４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４５】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号２５～２７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４６】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号２８～３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４７】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号４９～５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４８】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号５２～５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４９】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号５５～５７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５０】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号５８～６０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５１】
Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそ

れぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５２】

Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５３】

Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５４】

Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１２１～１２３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５５】

Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１２４～１２６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５６】

Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１２７～１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５７】

Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５８】

Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５９】

Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６０】

Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６１】

Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３

にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６２】
Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、前記ＶＨは、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、前記ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む、請求項４２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６３】
ＭＥＴに結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
選択されたＶＨ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含み、前記選択されたＶＨ配列及び前記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６７であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（２）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）前記選択されたＶＨ配列は配列番号７０であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１４８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１４９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５０であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５１であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（９）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５２であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（１０）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５３であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【請求項６４】
前記ＶＨは配列番号６７の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６５】
前記ＶＨは配列番号６８の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６６】
前記ＶＨは配列番号６９の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６７】
前記ＶＨは配列番号７０の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６８】
前記ＶＨは配列番号１４８の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６９】
前記ＶＨは配列番号１４９の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求

項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７０】
前記ＶＨは配列番号１５０の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７１】
前記ＶＨは配列番号１５１の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７２】
前記ＶＨは配列番号１５２の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７３】
前記ＶＨは配列番号１５３の配列を含み、前記ＶＬは配列番号６１の配列を含む、請求項６３に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７４】
ＭＥＴに結合する抗体又はその抗原結合断片であって、
選択されたＶＨ配列のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と同一のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と同一のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含み、前記選択されたＶＨ配列、及び前記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである、抗体又はその抗原結合断片。
（１）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６７であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（２）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）前記選択されたＶＨ配列は配列番号６９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）前記選択されたＶＨ配列は配列番号７０であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１４８であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１４９であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５０であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５１であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（９）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５２であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（１０）前記選択されたＶＨ配列は配列番号１５３であり、前記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【請求項７５】
前記抗体又はその抗原結合断片は、ヒト、サル、又はイヌのＭＥＴに特異的に結合する、請求項４２～７４のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７６】
前記抗体又は抗原結合断片は、ヒト抗体又はヒト化抗体或いはその抗原結合断片である、請求項４２～７５のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７７】
前記抗体又はその抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である、請求項４２～７６のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７８】
前記抗体又はその抗原結合断片は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）又はその抗原結合断片である、請求項４２～７７のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７９】
前記抗体又はその抗原結合断片は、更にＥＧＦＲに特異的に結合する、請求項７８に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８０】
請求項４２～７９のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８１】
下記を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、核酸。
（１）配列番号１９～２１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６７に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（３）配列番号２２～２４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（５）配列番号２５～２７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（７）配列番号２８～３０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号７０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（９）配列番号４９～５１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１０）配列番号５２～５４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番

号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１１）配列番号５５～５７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１２）配列番号５８～６０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１３）配列番号１１２～１１４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１４８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１５）配列番号１１５～１１７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１４９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１７）配列番号１１８～１２０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１５０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１９）配列番号１２１～１２３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２０）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１５１に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２１）配列番号１２４～１２６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１５２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（２３）配列番号１２７～１２９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、前記ＶＬは、配列番号１５３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（２５）配列番号１３０～１３２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２６）配列番号１３３～１３５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２７）配列番号１３６～１３８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２８）配列番号１３９～１４１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２９）配列番号１４２～１４４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、並びに

（３０）配列番号１４５～１４７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、前記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片。

【請求項８２】

前記ＶＨは、ＶＬと対形成する際に、ヒト、サル、又はイヌのＭＥＴに特異的に結合する、請求項８１に記載の核酸。

【請求項８３】

前記免疫グロブリン重鎖又は前記その断片は、ヒト免疫グロブリン又はヒト化免疫グロブリンの重鎖或いはその断片である、請求項８１又は８２に記載の核酸。

【請求項８４】

前記核酸は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）をコードする、請求項８１～８３のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項８５】

前記核酸はｃＤＮＡである、請求項８１～８４のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項８６】

ＥＧＦＲに特異的に結合する第１の抗原結合ドメインと、ＭＥＴに特異的に結合する第２の抗原結合ドメインと、を含む、抗原結合タンパク質構築物。

【請求項８７】

前記第１の抗原結合ドメインは、第１の重鎖可変領域（ＶＨ１）及び第１の軽鎖可変領域（ＶＬ１）を含み、前記第２の抗原結合ドメインは、第２の重鎖可変領域（ＶＨ２）及び第２の軽鎖可変領域（ＶＬ２）を含む、請求項８６に記載の抗原結合タンパク質構築物

。
【請求項８８】
前記第１の重鎖可変領域（ＶＨ１）は、相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含み、前記ＶＨ１　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ１　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ１　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、かつ
前記第１の軽鎖可変領域（ＶＬ１）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、前記ＶＬ１　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ１　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ１　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、
前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである、請求項８７に記載の抗原結合タンパク質構築物。
（１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（１８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。
【請求項８９】
前記第２の重鎖可変領域（ＶＨ２）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、前記ＶＨ２　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ２　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＨ２　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、かつ
前記第２の軽鎖可変領域（ＶＬ２）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、前記ＶＬ２　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ２　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記ＶＬ２　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、
前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである、請求項８７又は８８に記載の抗原結合タンパク質構築物。
（１）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（２）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５

１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（９）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１２）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２１～１２３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２４～１２６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２７～１２９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１８）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１９）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（２０）前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。
【請求項９０】
下記のいずれかである、請求項８９に記載の抗原結合タンパク質構築物。
（１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６に

それぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～

１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１２）(15)前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～

３９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３１～３３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～

４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３７）　前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～

８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４９）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～

９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５５）　前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５７）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５８）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５９）(65)前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６０）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６１）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００

～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６２）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６３）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６４）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６５）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び

（６６）前記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、前記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、前記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。

【請求項９１】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９２】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９３】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、

前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９４】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９５】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９６】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９７】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９８】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項９７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項９９】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク

質構築物。
【請求項１００】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０１】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０２】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０３】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０４】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０５】
前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。
【請求項１０６】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項１０７】

前記第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、前記第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項１０８】

前記抗原結合タンパク質構築物は多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）である、請求項８６～１０７のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項１０９】

前記第１の抗原結合ドメインは一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であり、及び／又は前記第２の抗原結合ドメインはｓｃＦｖである、請求項８６～１０８のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項１１０】

前記第１の軽鎖可変領域と前記第２の軽鎖可変領域は同一である、請求項８７～１０９のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物。

【請求項１１１】

請求項３７～４１及び８１～８５のいずれか１項に記載の核酸、請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸、又は、請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物をコードする核酸のうちの１つ以上を含む、ベクター。

【請求項１１２】

請求項１１１に記載のベクターを含む細胞。

【請求項１１３】

前記細胞はＣＨＯ細胞である、請求項１１２に記載の細胞。

【請求項１１４】

請求項３７～４１及び８１～８５のいずれか１項に記載の核酸、請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸、又は、請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物をコードする核酸のうちの１つ以上を含む、細胞。

【請求項１１５】

抗体若しくはその抗原結合断片、又は、抗原結合タンパク質構築物の産生方法であって、前記方法は、

（ａ）請求項１１２～１１４のいずれか１項に記載の細胞を、前記細胞が、前記抗体若しくは前記その抗原結合断片、又は前記抗原結合タンパク質構築物を産生するのに十分な条件下で培養することと、

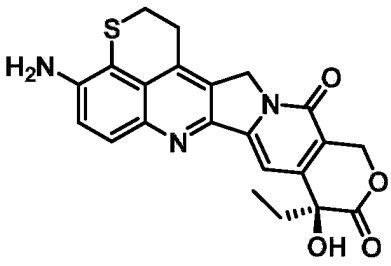
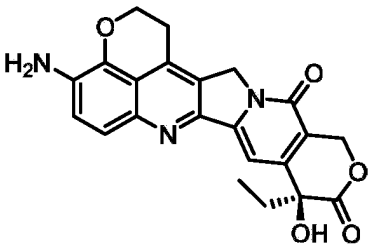
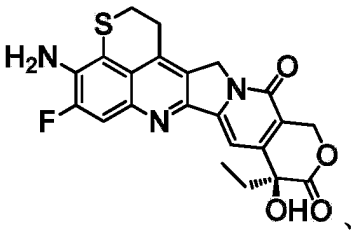
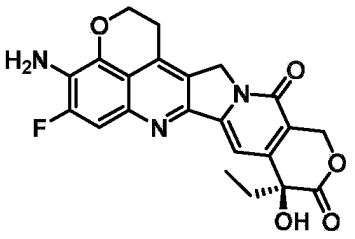
（ｂ）前記細胞により産生される前記抗体若しくは前記その抗原結合断片、又は前記抗原結合タンパク質構築物を回収することと、

を含む、方法。

【請求項１１６】

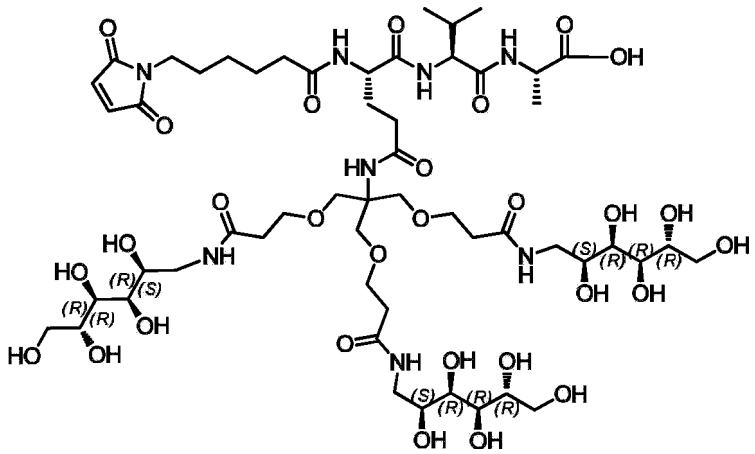
抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であって、

（ａ）請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、又は
（ｂ）請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物、
に共有結合する治療剤を含む、抗体薬物コンジュゲート。
【請求項１１７】
前記治療剤は、細胞毒性剤又は細胞増殖抑制剤である、請求項１１６に記載の抗体薬物コンジュゲート。
【請求項１１８】
前記治療剤はＭＭＡＥ又はＭＭＡＦである、請求項１１６又は１１７に記載の抗体薬物コンジュゲート。
【請求項１１９】
前記治療剤は、下記から選択される、請求項１１６に記載の抗体薬物コンジュゲート。
【化１】


（ＣＰＴ－１）、

（ＣＰＴ－２）

、（ＣＰＴ－３）、又は

（ＣＰＴ－４）

【請求項１２０】
前記治療剤は、リンカーを介して前記抗体若しくはその抗原結合断片、又は前記抗原結合タンパク質構築物に連結されている、請求項１１６又は１１９に記載の抗体薬物コンジュゲート。
【請求項１２１】
前記リンカーは、下記の構造を有する、請求項１１６、１１９、及び１２０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

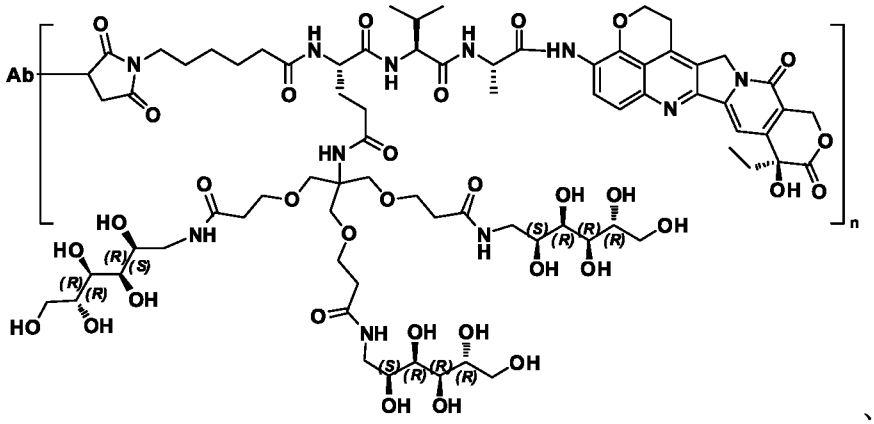
【化２】



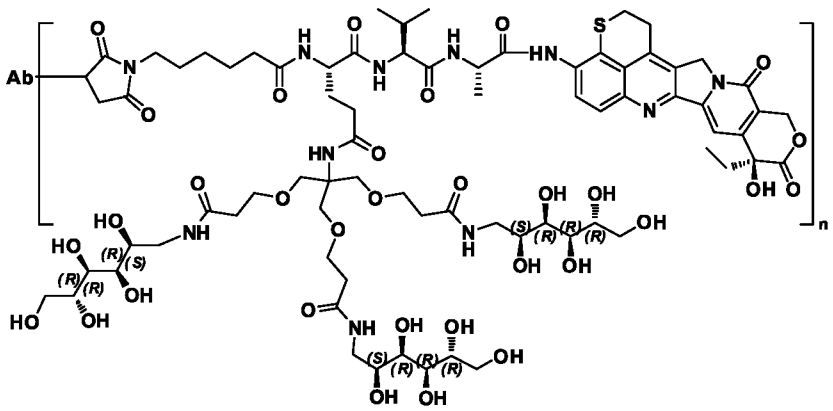
【請求項１２２】

前記抗体薬物コンジュゲートは、下記の構造を有する、請求項１１６、及び１１９～１２１のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

【化３】



、又は



ここで、ｎ＝１、２、３、４、５、６、７、又は８であり、「Ａｂ」は抗体若しくはその抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物を表す。

【請求項１２３】

癌を有する対象の治療方法であって、前記方法は、治療に有効な量の、請求項１～３６

及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物、又は、請求項１１６～１２２のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１２４】

前記対象は、ＥＧＦＲ及び／又はＭＥＴを発現する癌を有する、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２５】

前記癌は、充実性腫瘍、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、肺腺癌、又は肺癌腫）、胃癌（例えば、胃癌腫）、皮膚癌（例えば、皮膚癌腫）、膵大部癌（例えば、膵大部癌腫）、結腸直腸癌、乳癌、頭頸癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵癌、ＣＮＳ癌、肝癌、鼻咽頭癌、又は脳腫瘍である、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２６】

前記対象はヒトである、請求項１２３～１２５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２７】

前記方法は、抗ＰＤ１抗体を対象に投与することを更に含む、請求項１２３～１２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２８】

前記方法は、対象に化学療法を施すことを更に含む、請求項１２３～１２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２９】

腫瘍増殖速度を低減する方法であって、前記方法は、

腫瘍細胞を、有効量の、請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物、又は、請求項１１６～１２２のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項１３０】

腫瘍細胞の殺傷方法であって、前記方法は、

腫瘍細胞を、有効量の、請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物、又は、請求項１１６～１２２のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項１３１】

薬学的に許容される担体と、

（ａ）請求項１～３６及び４２～８０のいずれか１項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、

（ｂ）請求項８６～１１０のいずれか１項に記載の抗原結合タンパク質構築物、及び／又は

（ｃ）請求項１１６～１２２のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート、

と、を含む、医薬組成物。

【請求項１３２】

ＥＧＦＲに特異的に結合する第１の抗原結合ドメインと、ＭＥＴに特異的に結合する第２の抗原結合ドメインと、を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片に共有結合した治療剤を含む、抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）。

【請求項１３３】

薬物抗体比（ＤＡＲ）は約４又は８である、請求項１３２に記載の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権の主張

本願は、２０２２年６月２９日に出願されたＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／１０２２３１、２０２２年７月２９日に出願されたＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／１０８８３８、２０２２年９月２日に出願されたＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／１１６６７８、及び、２０２２年１２月２３日に出願されたＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２２／１４１４１６の優先権を主張する。上述の内容全体が参照により、本明細書に組み込まれている。

【０００２】

技術分野

本開示は、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体、又は、その抗原結合断片）に関する。

【背景技術】

【０００３】

二重特異性抗体は、２つの異なる種類の抗原又は２つの異なるエピトープに同時に結合可能な、人工タンパク質である。この二重の特異性により、Ｔ細胞を腫瘍細胞にリダイレクトしたり、異なる疾患メディエーターを二重標的化したり、標的部位にペイロードを送達したりすることを含む、幅広い用途を開く。カツマキソマブ（抗ＥｐＣＡＭ及び抗ＣＤ３）及びブリナツモマブ（抗ＣＤ１９及び抗ＣＤ３）の承認は、二重特異性抗体の開発における主要なマイルストーンとなっている。

【０００４】

二重特異性抗体は様々な用途を有するため、二重特異性抗体に基づく様々な治療剤の開発を継続する必要がある。

【発明の概要】

【０００５】

本開示は、抗原結合タンパク質構築物に関し、上記抗原結合タンパク質構築物は、２つの異なる抗原（例えば、ＥＧＦＲ及びＭＥＴ）に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は同一の軽鎖可変領域を有する。いくつかの実施形態において、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は共通の軽鎖を有する。いくつかの実施形態において、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は抗体薬物コンジュゲートの一部を形成する。

【０００６】

一態様では、本開示は、相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、上記重鎖可変領域と、ＣＤＲ１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、上記軽鎖可変領域と、を含む、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）に結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそ

れぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（９）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１２）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（１８）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。

【０００７】
いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号４～６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号７～９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１０～１２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１３～１５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１６～１８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号８２～８４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号８５～８７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号８８～９０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号９１～９３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号３４～３６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号３７～３９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号４０～４２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号４３～４５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号４６～４８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号９４～９６にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号９７～９９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１００～１０２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞ

れ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。

【０００８】

一態様では、本開示は、選択されたＶＨ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む、ＥＧＦＲに結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列、及び上記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６２であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（２）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６３であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（３）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６４であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（４）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６５であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（５）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６６であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（６）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０６であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（７）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０７であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（８）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び

（９）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。

【０００９】

いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６２の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６３の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６４の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６５の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６６の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１０６の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１０７の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１０８の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１０９の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。

【００１０】

一態様では、本開示は、選択されたＶＨ配列のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と同一のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と同一のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む、ＥＧＦＲに結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列、及び上記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６２であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（２）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６３であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６４であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６５であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６６であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０６であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０７であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（９）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１０９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。

【００１１】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト又はサルのＥＧＦＲに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト抗体又はヒト化抗体或いはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は更に、ＭＥＴに特異的に結合する。一態様では、本開示は、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片に関する。

【００１２】

一態様では、本開示は、下記を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、核酸に関する。
（１）配列番号４～６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６２に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（３）配列番号７～９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（５）配列番号１０～１２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６４に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（７）配列番号１３～１５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６５に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（９）配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１０）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（１１）配列番号３４～３６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１２）配列番号３７～３９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１３）配列番号４０～４２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１４）配列番号４３～４５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１５）配列番号４６～４８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１６）配列番号８２～８４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１７）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１０６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（１８）配列番号８５～８７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番

号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１９）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１０７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２０）配列番号８８～９０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２１）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１０８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２２）配列番号９１～９３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２３）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１０９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２４）配列番号９４～９６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２５）配列番号９７～９９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２６）配列番号１００～１０２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、並びに／或いは
（２７）配列番号１０３～１０５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＥＧＦＲに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片。

【００１３】

いくつかの実施形態において、ＶＨは、ＶＬと対形成する際に、ヒト又はサルＥＧＦＲに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、免疫グロブリン重鎖又はその断片は、ヒト免疫グロブリン又はヒト化免疫グロブリンの重鎖或いはその断片である。いくつかの実施形態において、核酸は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）をコードする。いくつかの実施形態において、核酸はｃＤＮＡである。

【００１４】

一態様では、本開示は、相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３

のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、上記重鎖可変領域と、ＣＤＲ１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬ　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、上記軽鎖可変領域と、を含む、ＭＥＴ（チロシンタンパク質キナーゼＭｅｔ）に結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（８）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（９）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１０）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１１）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１２）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２１～１２３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１３）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２４～１２６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１４）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２７～

１２９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１８）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１９）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（２０）上記選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。

【００１５】
いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１９～２１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号２２～２４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号２５～２７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号２８～３０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１２１～１２４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｋａｂａｔの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１２７～１２９にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号４９～５１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有す

るＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号５２～５４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号５５～５７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号５８～６０にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１４２～１１４４にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。いくつかの実施形態において、Ｃｈｏｔｈｉａの付番スキームに従い、ＶＨは、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含み、ＶＬは、配列番号１～３にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＣＤＲ１、２、３を含む。

【００１６】

一態様では、本開示は、選択されたＶＨ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む、ＭＥＴに結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列、及び上記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６７であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（２）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（３）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（４）上記選択されたＶＨ配列は配列番号７０であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（５）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１４８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（６）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１４９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（７）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５０であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（８）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５１であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；

（９）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５２であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（１０）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５３であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【００１７】
いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６７の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６８の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号６９の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号７０の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１４８の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１４９の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１５０の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１５１の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１５２の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号１５３の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。いくつかの実施形態において、ＶＨは配列番号７０の配列を含み、ＶＬは配列番号６１の配列を含む。
【００１８】
一態様では、本開示は、選択されたＶＨ配列のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３と同一のＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、及びＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、選択されたＶＬ配列のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３と同一のＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む、ＭＥＴに結合する抗体又はその抗原結合断片に関し、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列、及び上記選択されたＶＬ配列は、下記のうちの１つである。
（１）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６７であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（２）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（３）上記選択されたＶＨ配列は配列番号６９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（４）上記選択されたＶＨ配列は配列番号７０であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（５）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１４８であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（６）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１４９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（７）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５０であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（８）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５１であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；
（９）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５２であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である；及び
（１０）上記選択されたＶＨ配列は配列番号１５３であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。
【００１９】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト、サル、又はイヌのＭＥＴに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、ヒト抗体又はヒト化抗体若しくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、

抗体又はその抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は更に、ＥＧＦＲに特異的に結合する。一態様では、本開示は、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片と交差競合する、抗体又はその抗原結合断片に関する。

【００２０】

一態様では、本開示は、下記を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、核酸に関する。

（１）配列番号１９～２１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６７に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（３）配列番号２２～２４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（５）配列番号２５～２７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号６９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（７）配列番号２８～３０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＬは、配列番号７０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、

（９）配列番号４９～５１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１０）配列番号５２～５４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、

（１１）配列番号５５～５７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１２）配列番号５８～６０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、いくつかの実施形態において、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１３）配列番号１１２～１１４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１４８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１５）配列番号１１５～１１７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１６）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１４９に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１７）配列番号１１８～１２０に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（１８）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１５０に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（１９）配列番号１２１～１２３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２０）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１５１に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２１）配列番号１２４～１２６に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２２）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１５２に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２３）配列番号１２７～１２９に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配

列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２４）配列番号１～３に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＬを含む、免疫グロブリン軽鎖又はその断片であって、上記ＶＬは、配列番号１５３に示されるアミノ酸配列を含むＶＨと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン軽鎖又はその断片、
（２５）配列番号１３０～１３２に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２６）配列番号１３３～１３５に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２７）配列番号１３６～１３８に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２８）配列番号１３９～１４１に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、
（２９）配列番号１４２～１４４に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片、並びに
（３０）配列番号１４５～１４７に示されるアミノ酸配列をそれぞれ含むＣＤＲ１、２、及び３を含むＶＨを含む、免疫グロブリン重鎖又はその断片であって、上記ＶＨは、配列番号６１に示されるアミノ酸配列を含むＶＬと対形成する際に、ＭＥＴに結合する、免疫グロブリン重鎖又はその断片。

【００２１】
いくつかの実施形態において、ＶＨは、ＶＬと対形成する際に、ヒト、サル、又はイヌのＭＥＴに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、免疫グロブリン重鎖又はその断片は、ヒト免疫グロブリン又はヒト化免疫グロブリンの重鎖或いはその断片である。いくつかの実施形態において、核酸は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）をコードする。いくつかの実施形態において、核酸はｃＤＮＡである。

【００２２】
一態様では、本開示は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１の抗原結合ドメインと、ＭＥＴに特異的に結合する第２の抗原結合ドメインと、を含む、抗原結合タンパク質構築物に関する。いくつかの実施形態において、第１の抗原結合ドメインは、第１の重鎖可変領域（ＶＨ１）及び第１の軽鎖可変領域（ＶＬ１）を含み、第２の抗原結合ドメインは、第２の重鎖可変領域（ＶＨ２）及び第２の軽鎖可変領域（ＶＬ２）を含む。

【００２３】
いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域（ＶＨ１）は相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、及び３を含み、いくつかの実施形態において、上記ＶＨ１　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ１　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ１　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ１　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、第１の軽鎖可変領域（ＶＬ１）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、いくつかの実施形態に

おいて、上記ＶＬ１　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ１　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ１　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ１　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである。

（１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～

９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（１８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。

【００２４】

いくつかの実施形態において、第２の重鎖可変領域（ＶＨ２）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、いくつかの実施形態において、上記ＶＨ２　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ２　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＨ２　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ２　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、第２の軽鎖可変領域（ＶＬ２）はＣＤＲ１、２、及び３を含み、いくつかの実施形態において、上記ＶＬ２　ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ２　ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、上記ＶＬ２　ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ２　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含み、いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列、並びに、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、及び３のアミノ酸配列は、下記のうちの１つである。
（１）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（２）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（４）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（５）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（６）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（７）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（８）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（９）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１２～１１４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１０）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１５～１１７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１１）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１１８～１２０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１２）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２１～１２３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１３）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２４～１２６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１４）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１２７～１２９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１５）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１６）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１７）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１８）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（１９）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び
（２０）上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物は、以下の特徴のうちの１つを有する。
（１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；
（３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６に

それぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４～６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号７～９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０～１２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～

１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１３～１５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（１９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１６～１８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～

３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３１～３３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号３７～３９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（２９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～

４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（３９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～

８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８２～８４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８５～８７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（４９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号８８～９０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～

９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１９～２１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２２～２４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２５～２７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９１～９３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号２８～３０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（５９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６３）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～

９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６４）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６５）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６６）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６７）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６８）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（６９）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７０）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；

（７１）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示される；及び

（７２）上記選択されたＶＨ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ１　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３にそれぞれ示され、上記選択されたＶＨ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、上記選択されたＶＬ２　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、配列番号１～３に示される。

【００２６】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００２７】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００２８】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６２と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３１】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３２】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３３】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６３と少なくとも８０

％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３４】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３６】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３７】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６４と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３８】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００３９】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４０】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番

号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６５と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４２】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４４】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４５】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号６６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４６】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４７】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２

の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５２】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５３】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一

である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５５】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５６】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５７】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５８】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６７と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００５９】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６８と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００６０】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号６９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００６１】

いくつかの実施形態において、第１の重鎖可変領域は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第１の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の重鎖可変領域は、配列番号７０と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一である配列を含み、第２の軽鎖可変領域は、配列番号６１と少なくとも８０％、８５％、

９０％、又は９５％同一である配列を含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）である。いくつかの実施形態において、第１の抗原結合ドメインは一本鎖可変断片（ｓｃＦＶ）であり、及び／又は第２の抗原結合ドメインはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、第１の軽鎖可変領域と第２の軽鎖可変領域は同一である。

【００６３】

一態様では、本開示は、本明細書に記載される核酸の１つ以上を含むベクター、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸、又は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物をコードする核酸に関する。

【００６４】

一態様では、本開示は、本明細書に記載されるベクターを含む細胞に関する。いくつかの実施形態において、細胞はＣＨＯ細胞である。

【００６５】

一態様では、本開示は、本明細書に記載される核酸の１つ以上を含む細胞、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片をコードする核酸、又は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物をコードする核酸に関する。

【００６６】

一態様では、本開示は、抗体若しくはその抗原結合断片、又は、抗原結合タンパク質構築物の産生方法であって、（ａ）本明細書に記載される細胞を、上記細胞が抗体若しくはその抗原結合断片又は抗原結合タンパク質構築物を産生するのに十分な条件下で培養することと、（ｂ）上記細胞により産生される抗体若しくはその抗原結合断片又は抗原結合タンパク質構築物を回収することと、を含む方法に関する。

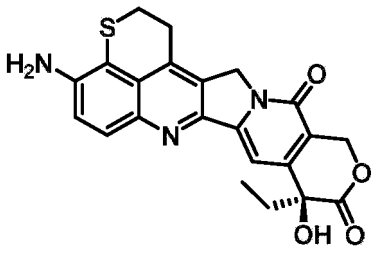
【００６７】

一態様では、本開示は、（ａ）本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片、又は、（ｂ）本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物に共有結合する治療剤を含む抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）に関する。いくつかの実施形態において、治療剤は、細胞毒性剤又は細胞増殖抑制剤である。いくつかの実施形態において、治療剤は、ＭＭＡＥ又はＭＭＡＦである。

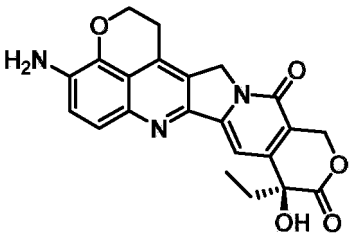
【００６８】

いくつかの実施形態において、治療剤は以下から選択される。

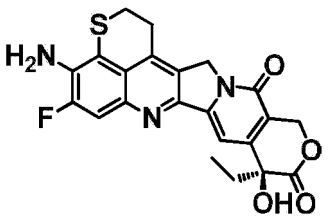
【化１】



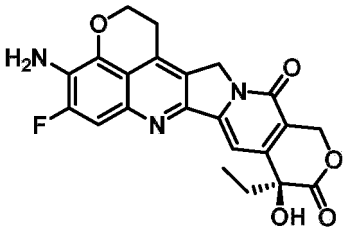
（ＣＰＴ－１）、



（ＣＰＴ－２）、



（ＣＰＴ－３）、又は



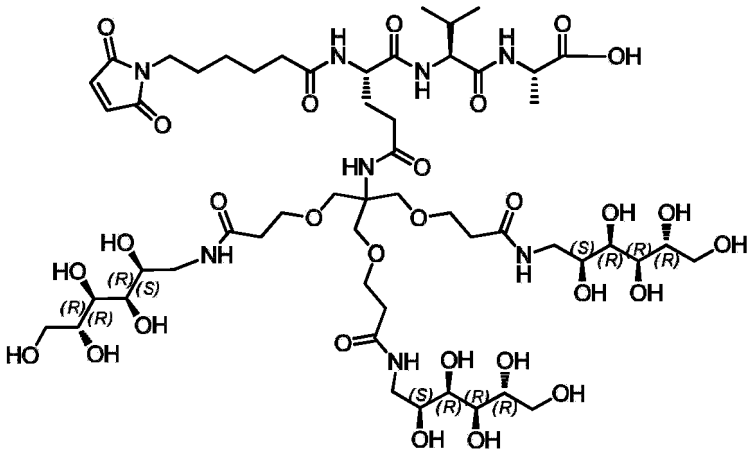
（ＣＰＴ－４）。

【００６９】

いくつかの実施形態において、治療剤は、リンカーを介して抗体若しくはその抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物に連結される。いくつかの実施形態において、リン

カーは、以下の構造を有する。

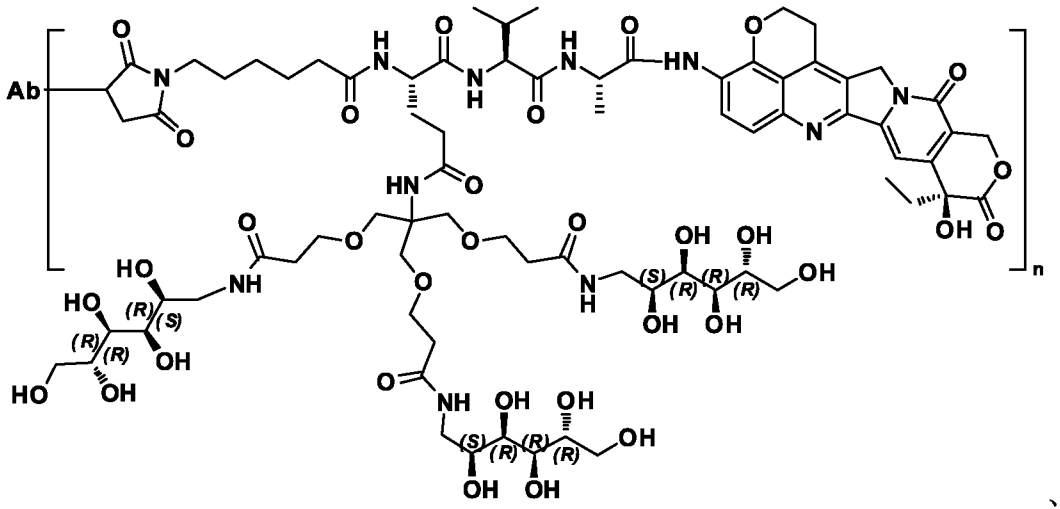
【化２】



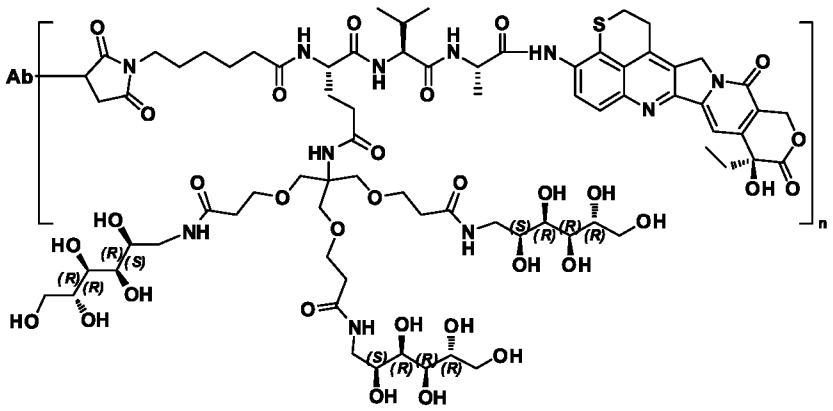
【００７０】

いくつかの実施形態において、抗体薬物コンジュゲートは、以下の構造、を有する。

【化３】



、又は



【００７１】

いくつかの実施形態において、ｎ＝１、２、３、４、５、６、７、又は８であり、いくつかの実施形態において、「Ａｂ」は本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断

片、又は抗原結合タンパク質構築物を表す。

【００７２】

一態様では、本開示は、癌を有する対象の治療方法であって、上記方法は、治療に有効な量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、又は、本明細書に記載される抗体薬物コンジュゲートを含む組成物を、上記対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態において、対象は、ＥＧＦＲ及び／又はＭＥＴを発現する癌を有する。いくつかの実施形態において、癌は、充実性腫瘍、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、肺腺癌、又は肺癌腫）、胃癌（例えば、胃癌腫）、皮膚癌（例えば、皮膚癌腫）、結腸直腸癌、乳癌、頭頸癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵癌、ＣＮＳ癌、肝癌、鼻咽頭癌、又は脳腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。いくつかの実施形態において、上記方法は、抗ＰＤ１抗体を対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、対象に化学療法を施すことを更に含む。

【００７３】

一態様では、本開示は、腫瘍増殖速度を低減する方法であって、上記方法は、腫瘍細胞を、有効量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、又は、本明細書に記載される抗体薬物コンジュゲートを含む組成物と接触させることを含む、方法に関する。

【００７４】

一態様では、本開示は、腫瘍細胞の殺傷方法であって、上記方法は、腫瘍細胞を、有効量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、又は、本明細書に記載される抗体薬物コンジュゲートを含む組成物と接触させることを含む、方法に関する。

【００７５】

一態様では、本開示は、薬学的に許容される担体と、（ａ）本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片、（ｂ）本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、及び／又は（ｃ）本明細書に記載される抗体薬物コンジュゲートと、を含む医薬組成物に関する。

【００７６】

一態様では、本開示は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１の抗原結合ドメインと、ＭＥＴに特異的に結合する第２の抗原結合ドメインと、を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片に共有結合した治療剤を含む抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）に関する。いくつかの実施形態において、薬物抗体比（ＤＡＲ）は約４又は８である。

【００７７】

一態様では、本開示は、本明細書に記載される任意のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む核酸を提供する。いくつかの実施形態において、核酸は二重特異性抗体をコードする。いくつかの実施形態において、核酸はｃＤＮＡである。

【００７８】

一態様では、本開示は、本明細書に記載される核酸の１つ以上を含むベクターを提供する。

【００７９】

一態様では、本開示は、本明細書に記載されるベクターを含む細胞を提供する。いくつかの実施形態において、細胞はＣＨＯ細胞である。一態様では、本開示は、本明細書に記載される核酸の１つ以上を含む細胞を提供する。

【００８０】

本明細書で使用する場合、「抗原結合タンパク質構築物」という用語は、（ｉ）少なくとも２つの異なる抗原結合ドメインを含む単一のポリペプチド、又は、（ｉｉ）少なくとも２つの異なる抗原結合ドメインを共に形成する、２つ以上のポリペプチド（例えば、同一若しくは異なるポリペプチド）の複合体である。抗原結合タンパク質構築物の非限定例及び態様を、本明細書に記載する。抗原結合タンパク質構築物の更なる例及び態様は、当

該技術分野において周知である。

【００８１】

本明細書で使用する場合、「抗原結合ドメイン」という用語は、（例えば、単一のポリペプチドに由来するアミノ酸から形成される、又は、１つ以上の異なる抗原（例えば、エフェクター抗原又は対照抗原）に特異的に結合可能な、２つ以上のポリペプチド（例えば、同一又は異なるポリペプチド）に由来するアミノ酸から形成される）１つ以上のタンパク質ドメインを意味する。いくつかの例では、抗原結合ドメインは、自然に存在する抗体の特異性及び親和性と同様の特異性及び親和性で、抗原又はエピトープに結合することができる。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、抗体又はその断片であることができる。抗原結合ドメインの一例は、ＶＨ－ＶＬ二量体により形成される抗原結合ドメインである。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは代替の足場を含むことができる。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインはＶＨＨである。抗原結合ドメインの非限定例を、本明細書に記載する。抗原結合ドメインの更なる例は、当該技術分野において周知である。いくつかの例では、抗原結合ドメインは単一の抗原（例えば、エフェクター抗原及び対照抗原のうちの１つ）に結合することができる。他の例では、抗原結合ドメインは２つの異なる抗原（例えば、エフェクター抗原及び対照抗原）に結合することができる。

【００８２】

「抗体」という用語は、その最も広い意味で本明細書で使用されており、抗原又はエピトープに特異的に結合する１つ以上の抗原結合ドメインを含む特定の種類の免疫グロブリン分子を含む。抗体には、具体的には、例えば、インタクトな抗体（例えば、インタクトな免疫グロブリン）、抗体断片、二重特異性抗体、及び多重特異性抗体が含まれる。抗体の一例は、２つの重鎖と２つの軽鎖を含むタンパク質複合体である。抗体の更なる例は、本明細書に記載されている。

【００８３】

本明細書で使用する場合、「多重特異性抗原結合タンパク質構築物」という用語は、２つ以上の異なるエピトープに集合的に特異的に結合する２つ以上の異なる抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質構築物である。２つ以上の異なるエピトープは、同じ抗原上のエピトープ（例えば、細胞の表面に存在する単一のポリペプチド）であってもよく、又は異なる抗原上のエピトープ（例えば、同じ細胞の表面に存在する、又は異なる細胞の表面に存在する異なるタンパク質）であってもよい。いくつかの態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、２つの異なるエピトープに結合する（即ち、「二重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。いくつかの態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、３つの異なるエピトープに結合する（即ち、「三重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。いくつかの態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、４つの異なるエピトープに結合する（即ち、「四重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。いくつかの態様では、多重特異性抗原結合タンパク質構築物は、５つの異なるエピトープに結合する（即ち、「五重特異性抗原結合タンパク質構築物」）。各結合特異性は、任意の適切な原子価で存在することができる。多重特異性抗原結合タンパク質構築物の非限定例を、本明細書に記載する。

【００８４】

本明細書で使用する場合、「二重特異性抗体」という用語は、２つの異なるエピトープに結合する抗体を意味する。エピトープは、同一の抗原上、又は、異なる抗原上に存在することができる。

【００８５】

本明細書で使用する場合、「共通の軽鎖」という用語は、異なる抗原結合部位を形成する、２つ以上の異なる重鎖と相互作用可能な１つの軽鎖を意味し、これらの異なる抗原結合部位は、異なる抗原又はエピトープに特異的に結合することができる。同様に「共通の軽鎖可変領域」という用語は、異なる抗原結合部位を形成する、２つ以上の異なる重鎖可変領域と相互作用可能な１つの軽鎖可変領域を意味し、これらの異なる抗原結合部位は、

異なる抗原又はエピトープに特異的に結合することができる。いくつかの実施形態において、抗原結合構築物は、共通の軽鎖を有することができる。いくつかの実施形態において、抗原結合構築物は、共通の軽鎖可変領域を有することができる。

【００８６】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本発明で使用するための方法及び材料が、本明細書に記載され、他の好適な、当該技術分野において既知の方法及び材料もまた使用することができる。材料、方法、及び例は、例示に過ぎず、限定的であることは意図されない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、及び他の参考文献は、参照によりその全体が援用される。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。

【００８７】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００８８】

【図１】共通の軽鎖を有するノブイントゥホール構造を有する二重特異性抗体を示す概略図である。

【図２】Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの１０μｇ／ｍＬにおける７２時間の癌細胞殺傷活性を示す。ＩＳＯ－ＡＤＣは、ＭＭＡＥとカップリングしたヒトＩｇＧ１アイソタイプコントロールである。アミバンタマブ類似体は、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１の二重特異性抗体対照である。培地はブランク対照である。

【図３】ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を注射し、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ３）、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ４）、又は３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ５）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。

【図４】ＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を注射し、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ３）、１ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ４）、１０ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブ類似体（Ｇ５）、３ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブ類似体（Ｇ６）、又は１ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブ類似体（Ｇ７）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。

【図５】ＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を注射し、３ｍｇ／ｋｇの用量レベルでＩＳＯ－ＡＤＣ（Ｇ２）、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ）（Ｇ３）、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ（Ｇ４）、Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ５）、Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ（Ｇ６）、Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ７）、ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ８）、ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ９）、又はＭ－２Ｇ１０－ＣＤ２８－ＡＤＣ（Ｇ１０）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。

【図６】ＳＮＵ－５細胞を注射し、１０ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブ類似体（Ｇ２）、３ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブ類似体（Ｇ３）、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ４）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ５）、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ（Ｇ６）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ（Ｇ７）、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ８）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ９）、１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０（Ｇ１０）、又は３ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０（Ｇ１１）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。

【図７】Ａ４３１細胞を注射し、３ｍｇ／ｋｇの用量レベルでＩＳＯ－ＡＤＣ（Ｇ２）、

Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ３）、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ４）、又はアミバンタマブ類似体（Ｇ５）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図８】Ｋａｂａｔの付番で定義された抗ＥＧＦＲ抗体Ｅ－１Ｇ１１、Ｅ－６Ｃ４、Ｅ－２Ｂ７、Ｅ－３Ａ８、Ｅ－３Ｄ８、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、Ｅ－９Ｈ２、及び抗ＭＥＴ抗体Ｍ－２Ｆ１１、Ｍ－２Ｇ１０、Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１２の重鎖可変領域ＣＤＲ配列を列挙する。
【図９】Ｃｈｏｔｈｉａの付番で定義された抗ＥＧＦＲ抗体Ｅ－１Ｇ１１、Ｅ－６Ｃ４、Ｅ－２Ｂ７、Ｅ－３Ａ８、Ｅ－３Ｄ８、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、Ｅ－９Ｈ２、及び抗ＭＥＴ抗体Ｍ－２Ｆ１１、Ｍ－２Ｇ１０、Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１２の重鎖可変領域ＣＤＲ配列を列挙する。
【図１０】Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの付番で定義された共通の軽鎖のＣＤＲ配列を示す。
【図１１－１】本開示で論じる抗体重鎖及び軽鎖可変領域配列を列挙する。
【図１１－２】同上
【図１２－１】本開示で論じる追加のアミノ酸配列を列挙する。
【図１２－２】同上
【図１２－３】同上
【図１２－４】同上
【図１２－５】同上
【図１３】ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を注射し、Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２及びＧ４）、Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ３及びＧ５）、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ９及びＧ１０）、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ１１及びＧ１２）、又はＥ－６Ｃ４－ＡＤＣとＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣとの組み合わせ（Ｇ６、Ｇ７、及びＧ８）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図１４】ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を注射し、３ｍｇ／ｋｇのセツキシマブ類似体－ＡＤＣ（Ｇ２）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－９Ａ６－ＡＤＣ（Ｇ３）、３ｍｇ／ｋｇのＥ－９Ｆ３－ＡＤＣ（Ｇ４）、又は３ｍｇ／ｋｇのＥ－９Ｄ２－ＡＤＣ（Ｇ５）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図１５】ＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を注射し、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ４）、テリソツズマブ類似体－ＡＤＣ（Ｇ５）、ＭＲＧ００３類似体－ＡＤＣ（Ｇ６）、又はアミバンタマブ（Ｇ７）で治療したＢａｌｂ／ｃヌードマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図１６】患者由来の膨大部腫瘍断片を移植し、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ４）、Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ５）、セツキシマブ類似体－ＡＤＣ（Ｇ６～Ｇ７）、又はアミバンタマブ（Ｇ８）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図１７】患者由来の胃腫瘍断片を移植し、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ４）又はアミバンタマブ（Ｇ５）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳを対照として注射した（Ｇ１）。
【図１８Ａ】ＮＵＧＣ－４細胞を注射し、抗ＭＥＴ抗体ＡＤＣ（Ｇ３～Ｇ９）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。ＰＢＳ（Ｇ１）又はＩＳＯ－ＡＤＣ（Ｇ２）を対照として注射した。
【図１８Ｂ】図１８Ａの部分拡大図であり、ＮＵＧＣ－４細胞を注射し、抗ＭＥＴ抗体ＡＤＣ（Ｇ３～Ｇ９）で治療したＢ－ＮＤＧマウスの異なる群における平均腫瘍体積を示す。
【図１９】異なる抗体に由来する抗原結合アームを有する例示的な抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体を示す。
【発明を実施するための形態】
【００８９】

二重特異性抗体又はその抗原結合断片は、（例えば、２つの異なる抗原上の）２つの異なるエピトープに同時に結合可能な、人工タンパク質である。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体又はその抗原結合断片は、２つのアームを有することができる。各アームは、重鎖可変領域を１つ、及び、軽鎖可変領域を１つ有し、抗原結合ドメイン（又は、抗原結合領域）を形成できる。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は共通の軽鎖を有する。

【００９０】

本開示は、抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片、抗ＭＥＴ抗体又はその抗原結合断片、２つの異なる抗原（例えば、ＥＧＦＲ及びＭＥＴ）に特異的に結合する、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体又はその抗原結合断片）、及び、抗体薬物コンジュゲートに関する。

【００９１】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢＩ、又はＨＥＲ１）は、ｃ－ｅｒｂＢｌ癌原遺伝子によってコードされた１７０ｋＤａの１型膜貫通糖タンパク質である。上皮成長因子受容体は、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ－１）、ＨＥＲ２／ｎｅｕ（ＥｒｂＢ－２）、Ｈｅｒ３（ＥｒｂＢ－３）、及びＨｅｒ４（ＥｒｂＢ－４）という４つの密接に関連する受容体型チロシンキナーゼのサブファミリーである、ＥｒｂＢ受容体ファミリーのメンバーである。多くの種類の癌において、ＥＧＦＲの発現又は活性に影響を及ぼす変異は、癌を引き起こす可能性がある。ＥＧＦＲシグナル伝達は、リガンド結合によって開始され、続いて構造変化、受容体と他のＥｒｂＢファミリーメンバーとのホモ二量体化又はヘテロ二量体化、受容体のトランス自己リン酸化が誘導され、シグナル伝達カスケードが開始され、シグナル伝達カスケードは最終的に、細胞の増殖及び生存など、異なる細胞機能に影響を及ぼし、ＥＧＦＲの発現又はキナーゼ活性の増加は、異なるヒト癌と関連付けられ、ＥＧＦＲは治療介入のための魅力的なターゲットとなっている。ＥＧＦＲ遺伝子のコピー数及びタンパク質発現の両方の増加は、非小細胞肺癌におけるＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤、ＩＲＥＳＳＡ^{TM}（ゲフィチニブ）に対する良好な応答と関連している。

【００９２】

ＭＥＴは、ｃ－Ｍｅｔ、チロシンタンパク質キナーゼＭｅｔ、又は肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦＲ）とも呼ばれ、ヒトにおいてＭＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質である。このタンパク質はチロシンキナーゼ活性を有している。主要な一本鎖前駆体タンパク質は翻訳後に切断されてαサブユニット及びβサブユニットを生成し、これらがジスルフィド結合して成熟受容体を形成する。そのリガンド肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）によるＭＥＴの活性化は、増殖、運動性、浸潤、転移、上皮間葉転換、血管新生／創傷治癒、及び組織再生など、多数の細胞プロセスを刺激する。ＨＧＦ：ＭＥＴ結合の正確な化学量論は不明だが、一般的には２つのＨＧＦ分子が２つのＭＥＴ分子に結合し、チロシン１２３０、１２３４、及び１２３５での受容体の二量体化と自己リン酸化を引き起こすと考えられている。リガンド非依存性ＭＥＴ自己リン酸化は、遺伝子増幅、変異、又は受容体の過剰発現によっても発生する可能性がある。

【００９３】

ＭＥＴは、胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌、膀胱癌、頭頸癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵癌、及びＣＮＳ癌を含む、多くの種類の癌において頻繁に増幅、変異、又は過剰発現する。キナーゼドメインに典型的に局在するミスセンス変異は、遺伝性乳頭状腎細胞癌（ＰＲＣＣ）及び１３％の散発性ＰＲＣＣ（Ｓｃｈｍｉｄｔ　ｅｔ　ａｌ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１８：２３４３－２３５０，１９９９）に一般に見られ、ＭＥＴのセマフォリン又は膜近傍ドメインに局在するＭＥＴ変異は、胃癌、頭頸癌、肝癌、卵巣癌、ＮＳＣＬＣ癌、及び甲状腺癌に頻繁に見出される。ＭＥＴ増幅は脳腫瘍、結腸直腸癌、胃癌、及び肺癌で検出され、多くの場合、疾患進行と相関している。非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）及び胃癌の最大４％及び２０％は、それぞれＭＥＴ増幅を示す。ＭＥＴの過剰発現は肺癌においても頻繁に観察される。更に、臨床サンプルにおいて、肺腺癌のほぼ半数がＭＥＴ及びＨＧ

Ｆの高レベルを示し、これらは両方とも腫瘍の増殖率、転移、及び予後不良の増加と相関していた。

【００９４】

ＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤に耐性となる腫瘍の約６０％は、ＭＥＴ発現を増加させ、ＭＥＴを増幅し、又はＭＥＴの唯一の既知のリガンドであるＨＧＦを増加させ、ＭＥＴを介したＥＧＦＲの代償経路の存在を示唆している。ＭＥＴ増幅は、ＥＧＦＲキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブに耐性となり、Ｈｅｒ３経路を通じて生存率の向上を示した培養細胞で初めて同定された。このことは臨床サンプルで更に検証され、エルロチニブ又はゲフィチニブのいずれかに対して耐性を得た４３人の患者のうち９人がＭＥＴ増幅を示した。

【００９５】

異常なＭＥＴシグナル伝達は、多くのヒト癌の発生／進行に関与していると考えられている。これは、ＭＥＴの過剰発現、ＭＥＴの活性化変異、トランス活性化、オートクリン又はパラクリンシグナル伝達、或いはＭＥＴ遺伝子の増幅に起因する。癌治療のアウトカムに関する研究を通じて、ＥＧＦＲ及びＭＥＴシグナル伝達の間の有意な関係が認識された。ＭＥＴは、ＥＧＦＲを標的とした治療を含む標的治療に対する耐性を発達させるのに重要な役割を果たす。同様に、ＥＧＦＲ及びＫＲＡＳなどの下流遺伝子変異、組織学的形質転換、ＭＥＴシグナル伝達経路を含む代替経路の活性化は、ＥＧＦＲ標的療法に対する耐性のメカニズムとして同定されている。結果的に、１つの受容体をブロックするは、他の受容体を上方制御する傾向があり、単剤治療に対する耐性につながる。エルロチニブ及びゲフィチニブを含むＥＧＦＲのチロシンキナーゼ阻害剤に対する固有的又は獲得性耐性を有するＮＳＣＬＣ患者において、ＭＥＴの増幅及び／又はＨＧＦリガンドの高レベルの発現が観察されている。逆に、ＭＥＴ阻害剤に長期間さらされたＭＥＴ増幅肺癌細胞は、ＥＧＦＲ経路を介して耐性を発達させる。ＥＧＦＲとＭｅｔとの間のシグナル伝達クロストークによって、両方の受容体を組み合わせて阻害すると、ＭＥＴ及びＥＧＦＲ駆動型癌を有する患者のアウトカムが改善される可能性がある。更に、同時阻害によって、１つの経路のみを遮断する場合と比較すると、治療抵抗を克服又は遅らせることができる可能性がある。

【００９６】

ＥＧＦなどのリガンドがＥＧＦＲに結合すると、受容体の二量体化、自己リン酸化、受容体の内部細胞質チロシンキナーゼドメインの活性化、及びＤＮＡ合成（遺伝子活性化）と細胞周期の進行又は分裂の調節に関与する複数のシグナル伝達及びトランス活性化経路の開始が刺激される。ＥＧＦＲシグナル伝達の阻害は、１つ以上のＥＧＦＲの阻害につながる可能性がある。いくつかの実施形態において、ＥＧＦＲリガンドには、ＥＧＦ、ＴＧＦα、ヘパリン結合ＥＧＦ（ＨＢ－ＥＧＦ）、アンフィレグリン（ＡＲ）、及びエピレグリン（ＥＰＩ）が含まれる。

【００９７】

ＨＧＦがＭＥＴに結合すると、受容体の二量体化、自己リン酸化、受容体内部の細胞質チロシンキナーゼドメインの活性化、ＤＮＡ合成（遺伝子活性化）と細胞周期の進行又は分裂の調節に関与する複数のシグナル伝達及びトランス活性化経路の開始が刺激され、ＭＥＴシグナル伝達の阻害は、１つ以上のＭＥＴ下流シグナル伝達経路の阻害につながる可能性があるため、ＭＥＴを中和すると、細胞増殖及び分化、血管新生、細胞運動性及び転移の阻害を含む様々な影響が生じる可能性がある。

【００９８】

癌におけるＥＧＦＲ及びＭＥＴの役割については、例えば、ＷＯ２０１４０８１９５４Ａ１、ＷＯ２００８／１２７７１０、ＷＯ２００９／１１１６９１、ＷＯ２００９／１２６８３４、ＷＯ２０１０／０３９２４８、ＷＯ２０１０／１１５５５１及びＵＳ２００９／００４２９０６；Ｅｎｇｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．“ＭＥＴ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｌｅａｄｓ ｔｏ ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｉｎ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ ｂｙ ａｃｔｉｖａｔｉｎｇ ＥＲＢＢ３ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ．” ｓｃ

ｉｅｎｃｅ　３１６．５８２７（２００７）：１０３９－１０４３;Ｂｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．“ＭＥＴ　ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｃｃｕｒｓ　ｗｉｔｈ　ｏｒ　ｗｉｔｈｏｕｔ　Ｔ７９０Ｍ　ｍｕｔａｔｉｏｎｓ　ｉｎ　ＥＧＦＲ　ｍｕｔａｎｔ　ｌｕｎｇ　ｔｕｍｏｒｓ　ｗｉｔｈ　ａｃｑｕｉｒｅｄ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｔｏ　ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ　ｏｒ　ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ．”　Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１０４．５２（２００７）：２０９３２－２０９３７に記載されており、これらのそれぞれの全体が、本明細書に参照により組み込まれている。

【００９９】

抗ＥＧＦＲ抗体（例、Ｅ－１Ｃ１２（「１Ｃ１２」）、Ｅ－１Ｇ１１（「１Ｇ１１」）、Ｅ－６Ｃ４（「６Ｃ４」）、Ｅ－２Ｂ７（「２Ｂ７」）、Ｅ－３Ａ８（「３Ａ８」）、Ｅ－３Ｄ８（「３Ｄ８」）、Ｅ－９Ａ６（「９Ａ６」）、Ｅ－９Ｄ２（「９Ｄ２」）、Ｅ－９Ｆ３（「９Ｆ３」）及びＥ－９Ｈ２（「９Ｈ２」））及び抗ＭＥＴ抗体（例、Ｍ－１Ｃ５（「１Ｃ５」）、Ｍ－２Ｆ１１（「２Ｆ１１」）、Ｍ－２Ｇ１０（「２Ｇ１０」）、Ｍ－１Ｅ９（「１Ｅ９」）、Ｍ－２Ｆ１２（「２Ｆ１２」）、Ｍ－６Ｄ１２（「６Ｄ１２」）、Ｍ－６Ｅ６（「６Ｅ６」）、Ｍ－７Ｄ３（「７Ｄ３」）、Ｍ－８Ｄ９（「８Ｄ９」）、Ｍ－８Ｅ２（「８Ｅ２」）、Ｍ－８Ｈ１０（「８Ｈ１０」））は、本開示においてＲｅｎＬｉｔｅ（登録商標）マウスで産生されたヒト抗体である。これらの抗体は完全にヒト化された同一の共通の軽鎖を有するため、ＥＧＦＲを標的とする重鎖可変領域（例えば、本明細書に記載されるＥＧＦＲを標的とするＶＨのいずれか）、ＭＥＴを標的とする重鎖可変領域（例えば、本明細書に記載されるＭＥＴを標的とするＶＨのいずれか）、及び２つの同一の共通の軽鎖可変領域を有する抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体が生成された。得られた例示的な二重特異性抗体を、図１９に示す。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗原結合ドメインは、図１９の最初の行に示すように、抗ＥＧＦＲ抗体のＣＤＲを含む。いくつかの実施形態において、抗ＭＥＴ抗原結合ドメインは、図１９の最初の列に示すように、抗ＭＥＴ抗体のＣＤＲを含む。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗原結合ドメインは、図１９の最初の行に示すように、抗ＥＧＦＲ抗体のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態において、抗ＭＥＴ抗原結合ドメインは、図１９の最初の列に示すように、抗ＭＥＴ抗体のＶＨ及びＶＬを含む。例えば、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１は、Ｅ－１Ｇ１１に由来する抗ＥＧＦＲ抗原結合ドメインと、Ｍ－２Ｆ１１に由来する抗ＭＥＴ抗原結合ドメインを含む二重特異性抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗体を指す。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗原結合ドメインはＥ－１Ｇ１１のＣＤＲを含む。いくつかの実施形態において、抗ＭＥＴ抗原結合ドメインはＭ－２Ｆ１１のＣＤＲを含む。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗原結合ドメインは、Ｅ－１Ｇ１１のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態において、抗ＭＥＴ抗原結合ドメインは、Ｍ－２Ｆ１１のＶＨ及びＶＬを含む。

【０１００】

本明細書に記載される二重特異性抗体は、ノブイントゥホール（ＫＩＨ）変異を有するＩｇＧ１サブタイプ構造を有するように設計することができ、これによりヘテロ二量体化が促進され、２つの重鎖間の誤った対形成を回避できる。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は、対応するモノクローナル抗体又は対照二重特異性抗体よりも高いエンドサイトーシス比率を有する。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される二重特異性抗体は治療剤とコンジュゲートして抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）を形成することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＡＤＣのＤＡＲは、約３．８、約３．９、約４．０、約４．１、約４．２、約４．３、約４．４、約４．５、約４．６、約４．７、約５．０、約５．５、約６．０、約６．５、約７．０、約７．５、約８．０、約８．５、又は約９．０である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＡＤＣのＤＡＲは、

約３．５～約４．５、約３．６約４．５、約３．７～約４．５、約３．８～約４．５、約３．９～約４．５、約４．０～約４．５、約４．１～約４．５、約４．２～約４．５、約４．３～約４．５、約４．４～約４．５、約３．５～約４．４、約３．６～約４．４、約３．７～約４．４、約３．８～約４．４、約３．９～約４．４、約４．０～約４．４、約４．１～約４．４、約４．２～約４．４、約４．３～約４．４、約３．５～約４．３、約３．６～約４．３、約３．７～約４．３、約３．８～約４．３、約３．９～約４．３、約４．０～約４．３、約４．１～約４．３、約４．２～約４．３、約３．５～約４．２、約３．６～約４．２、約３．７～約４．２、約３．８～約４．２、約３．９～約４．２、約４．０～約４．２、約４．１～約４．２、約３．５～約４．１、約３．６～約４．１、約３．７～約４．１、約３．８～約４．１、約３．９～約４．１、約４．０～約４．１、約３．５～約４．０、約３．６～約４．０、約３．７～約４．０、約３．８～約４．０、約３．９～約４．０、約３．５～約３．９、約３．６～約３．９、約３．７～約３．９、約３．８～約３．９、約３．５～約３．８、約３．６～約３．８、約３．７～約３．８、約３．５～約３．７、約３．６～約３．７、又は約３．５～約３．６である。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＡＤＣのＤＡＲは、約７．５～約８．５、約７．６～約８．５、約７．７～約８．５、約７．８～約８．５、約７．９～約８．５、約８．０～約８．５、約８．１～約８．５、約８．２～約８．５、約８．３～約８．５、約８．４～約８．５、約７．５～約８．４、約７．６～約８．４、約７．７～約８．４、約７．８～約８．４、約７．９～約８．４、約８．０～約８．４、約８．１～約８．４、約８．２～約８．４、約８．３～約８．４、約７．５～約８．３、約７．６～約８．３、約７．７～約８．３、約７．８～約８．３、約７．９～約８．３、約８．０～約８．３、約８．１～約８．３、約８．２～約８．３、約７．５～約８．２、約７．６～約８．２、約７．７～約８．２、約７．８～約８．２、約７．９～約８．２、約８．０～約８．２、約８．１～約８．２、約７．５～約８．１、約７．６～約８．１、約７．７～約８．１、約７．８～約８．１、約７．９～約８．１、約８．０～約８．１、約７．５～約８．０、約７．６～約８．０、約７．７～約８．０、約７．８～約８．０、約７．９～約８．０、約７．５～約７．９、約７．６～約７．９、約７．７～約７．９、約７．８～約７．９、約７．５～約７．８、約７．６～約７．８、約７．７～約７．８、約７．５～約７．７、約７．６～約７．７、又は約７．５～約７．６である。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ　ＡＤＣは、１０μｇ／ｍＬ未満、３．３３μｇ／ｍＬ未満、１．１１μｇ／ｍＬ未満、０．３７μｇ／ｍＬ未満、０．１２μｇ／ｍＬ未満、０．０４μｇ／ｍＬ未満、又は０．０１μｇ／ｍＬ未満の濃度で、インビトロ癌細胞の増殖を効果的に阻害することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ　ＡＤＣは、１０ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇ未満の用量レベルで、異種移植片マウスモデルにおけるインビボ癌細胞（例えば、肺癌、胃癌、又は皮膚癌）の増殖を阻害することができる。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される二重特異性抗体又はその抗原結合断片は、共通の軽鎖を有する。

【０１０５】

抗ＭＥＴ抗体及び抗原結合断片

本開示は、ＭＥＴに特異的に結合する抗体及びその抗原結合断片を提供する。抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、これらの抗体に由来する抗原結合領域を含むことができる。

【０１０６】

本明細書に記載される抗体及び抗原結合断片は、ＭＥＴに結合可能である。本開示は、抗ＭＥＴ抗体Ｍ－１Ｃ５（「１Ｃ５」）、Ｍ－２Ｆ１１（「２Ｆ１１」）、Ｍ－２Ｇ１０

（「２Ｇ１０」）、Ｍ－１Ｅ９（「１Ｅ９」）、Ｍ－２Ｆ１２（「２Ｆ１２」）、Ｍ－６Ｄ１２（「６Ｄ１２」）、Ｍ－６Ｅ６（「６Ｅ６」）、Ｍ－７Ｄ３（「７Ｄ３」）、Ｍ－８Ｄ９（「８Ｄ９」）、Ｍ－８Ｅ２（「８Ｅ２」）、及びＭ－８Ｈ１０（「８Ｈ１０」）並びにそれらに由来する抗体を提供する。

【０１０７】

２Ｆ１１、及び２Ｆ１１由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１９～２１、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号４９～５１にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。２Ｆ１１に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６７に示す。

【０１０８】

２Ｇ１０、及び２Ｇ１０由来の抗体に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号２２～２４、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号５２～５４にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。２Ｇ１０に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６８に示す。

【０１０９】

１Ｅ９、及び１Ｅ９由来の抗体に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号２５～２７、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号５５～５７にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。１Ｅ９に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６９に示す。

【０１１０】

２Ｆ１２、及び２Ｆ１２由来の抗体に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号２８～３０、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号５８～６０にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。２Ｆ１２に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号７０に示す。

【０１１１】

６Ｄ１２、及び６Ｄ１２由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１１２～１１４、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１３０～１３２にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。６Ｄ１２に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１４８に示す。

【０１１２】

６Ｅ６、及び６Ｅ６由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１１５～１１７、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１３３～１３５にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。６Ｅ６に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１４９に示す。

【０１１３】

７Ｄ３、及び７Ｄ３由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１１８～１２０、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１３６～１３８にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。７Ｄ３に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１５０に示す。

【０１１４】

８Ｄ９、及び８Ｄ９由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１２１～１２３、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１３９～１４１にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。８Ｄ９に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１５１に示す。

【０１１５】

８Ｅ２、及び８Ｅ２由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１２４～１２６、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１４２～１４４にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。８Ｄ９に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１５２に示す。

【０１１６】

８Ｈ１０、及び８Ｈ１０由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１２７～１２９、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１４５～１４７にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。８Ｈ１０に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１５３に示す。

【０１１７】

更に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９～２１、配列番号２２～２４、配列番号２５～２７、配列番号２８～３０、配列番号４９～５１、配列番号５２～５４、配列番号５５～５７、配列番号５８～６０、配列番号１１２～１１４、配列番号１１５～１１７、配列番号１１８～１２０、配列番号１２１～１２３、配列番号１２４～１２６、配列番号１２７～１２９、配列番号１３０～１３２、配列番号１３３～１３５、配列番号１３６～１３８、配列番号１３９～１４１、配列番号１４２～１４４、及び配列番号１４５～１４７からなる群から選択される１、２、若しくは３つの重鎖可変領域ＣＤＲ、並びに／又は、配列番号１～３からなる群から選択される１、２、若しくは３つの軽鎖可変領域ＣＤＲもまた含有することができる。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、上記ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる、重鎖可変領域（ＶＨ）、及び、ＣＤＲ１、２、３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であっ

て、上記ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる、軽鎖可変領域（ＶＬ）を有することができる。選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列、及び、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、図８及び図１０（ＫａｂａｔのＣＤＲ）、及び、図９及び図１０（ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲ）に示される。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２１のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２４のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２７のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３０のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５１のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５４のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５７のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変

ドメインを含有することができる。
【０１２６】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号６０のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１２７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１４のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１２８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１７のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１２９】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２０のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１３０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２３のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１３１】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２６のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１３２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２９のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３２のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１３４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３５のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３８のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４１のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４４のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４７のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１４０】

挿入、欠失、及び置換は、ＣＤＲ配列内、又は、ＣＤＲ配列の片方若しくは両方の末端に存在することができる。

【０１４１】

本開示は、ＭＥＴに結合する抗体又はその抗原結合断片もまた提供する。抗体又はその抗原結合断片は、選択されたＶＨ配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる重鎖可変領域（ＶＨ）、及び、選択されたＶＬ配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）を含有する。いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列は配列番号６７、６８、６９、７０、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、又は１５３であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される任意のＶＨ配列のＣＤＲと同一の、３つのＶＨ　ＣＤＲを有することができる。いくつかの

実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される任意のＶＬ配列のＣＤＲと同一の、３つのＶＬ　ＣＤＲを有することができる。

【０１４３】

本開示は、免疫グロブリン重鎖又は免疫グロブリン重鎖を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む核酸もまた提供する。免疫グロブリン重鎖又は免疫グロブリン軽鎖は、図８、図９若しくは図１０に示されるＣＤＲを含むか、又は、図１１に示される配列を有する。ポリペプチドが、対応するポリペプチド（例えば、対応する重鎖可変領域、又は、対応する軽鎖可変領域）と対形成される場合、対形成されるポリペプチドは、ＭＥＴに結合する。

【０１４４】

抗ＭＥＴ抗体及び抗原結合断片はまた、抗体又は抗体断片の抗体変異体（誘導体及びコンジュゲートを含む）、並びに、多重特異的（例えば、二重特異的）抗体又は抗体断片であることも可能である。本明細書により提供される追加の抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異的（多量体、例えば、二重特異的）、ヒト抗体、キメラ抗体（例えば、ヒト－マウスキメラ）、一本鎖抗体、細胞内で製造された抗体（即ち、イントラボディ）、及び、それらの抗原結合断片である。抗体又はその抗原結合断片は、任意のタイプ（例えばＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）又はサブクラスであることができる。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）抗体又はその抗原結合断片である。

【０１４５】

抗体の断片は、それらが、全長抗体の所望の親和性及び特異性を保持する限り、提供される方法での使用に好適である。したがって、ＭＥＴに結合する抗体の断片は、ＭＥＴに結合する能力を保持する。Ｆｖ断片は、完全な抗原認識及び結合部位を含有する、抗体断片である。この領域は、１つの重鎖可変ドメインと、１つの軽鎖可変ドメインが密接に会合した二量体で構成され、これは、本質的には、例えば、ｓｃＦｖにおいて、共有結合であることができる。この構成においては、各可変ドメインの３つのＣＤＲが相互作用し、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上で、抗原結合部位を画定する。全体的に、６つのＣＤＲ又はそれらのサブセットはまとまって、抗体に対する抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は、ある抗原に特異的なＣＤＲを３つのみ含むＦｖの半分）でさえも、抗原を認識してそれに結合する能力を有することができるが、通常は、結合部位全体よりも親和性が低い。

【０１４６】

抗ＥＧＦＲ抗体及び抗原結合断片

本開示は、ＥＧＦＲに特異的に結合する、いくつかの抗体及びその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、これらの抗体に由来する抗原結合領域を含むことができる。

【０１４７】

本明細書に記載される抗体及び抗原結合断片は、ＥＧＦＲに結合可能である。本開示は、例えば、抗ＥＧＦＲ抗体Ｅ－１Ｃ１２（「１Ｃ１２」）、Ｅ－１Ｇ１１（「１Ｇ１１」）、Ｅ－６Ｃ４（「６Ｃ４」）、Ｅ－２Ｂ７（「２Ｂ７」）、Ｅ－３Ａ８（「３Ａ８」）、Ｅ－３Ｄ８（「３Ｄ８」）、Ｅ－９Ａ６（「９Ａ６」）、Ｅ－９Ｄ２（「９Ｄ２」）、Ｅ－９Ｆ３（「９Ｆ３」）、及びＥ－９Ｈ２（「９Ｈ２」）並びにそれらに由来する抗体を提供する。

【０１４８】

１Ｇ１１、及び１Ｇ１１由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号４～６、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号３４～３６にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメイン

のＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。１Ｇ１１に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６２に示す。

【０１４９】

６Ｃ４、及び６Ｃ４由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号７～９、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号３７～３８にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。６Ｃ４に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６３に示す。

【０１５０】

２Ｂ７、及び２Ｂ７由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１０～１２、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号４０～４２にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。２Ｂ８に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６４に示す。

【０１５１】

３Ａ８、及び３Ａ８由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１３～１５、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号４３～４５にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。３Ａ８に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６５に示す。

【０１５２】

３Ｄ８、及び３Ｄ８由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１６～１８、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号４６～４８にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲは、配列番号１～３に示される。３Ｄ８に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号６６に示す。

【０１５３】

９Ａ６、及び９Ａ６由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号８２～８４、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号９４～９６にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。９Ａ６に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１０６に示す。

【０１５４】

９Ｄ２、及び９Ｄ２由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号８５～８７、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号９７～９９にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。９Ｄ２に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１０７に示す。

【０１５５】

９Ｆ３、及び９Ｆ３由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号８８～９０、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉ

ａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１００～１０２にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。９Ｆ３に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１０８に示す。

【０１５６】

９Ｈ２、及び９Ｈ２由来の抗体（例えば、ヒト抗体）に対するＣＤＲ配列としては、Ｋａｂａｔの付番により定義される、重鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号９１～９３、及び、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ、配列番号１～３が挙げられる。ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａシステムによってもまた定義することができる。Ｃｈｏｔｈｉａの付番によると、重鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１０３～１０５にそれぞれ示され、軽鎖可変ドメインのＣＤＲ配列は、配列番号１～３に示される。９Ｈ２に対するヒト軽鎖可変領域及びヒト重鎖可変領域をそれぞれ、配列番号６１及び配列番号１０９に示す。

【０１５７】

更に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４～６、配列番号７～９、配列番号１０～１２、配列番号１３～１５、配列番号１６～１８、配列番号３４～３６、配列番号３７～３９、配列番号４０～４２、配列番号４３～４５、配列番号４６～４８、配列番号８２～８４、配列番号８５～８７、配列番号８８～９０、配列番号９１～９３、配列番号９４～９６、配列番号９７～９９、配列番号１００～１０２、及び配列番号１０３～１０５からなる群から選択される１、２、若しくは３つの重鎖可変領域ＣＤＲ、並びに／又は、配列番号１～３からなる群から選択される１、２、若しくは３つの軽鎖可変領域ＣＤＲもまた含有することができる。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、抗体は、相補性決定領域（ＣＤＲ）１、２、３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、上記ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる、重鎖可変領域（ＶＨ）、及び、ＣＤＲ１、２、３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、上記ＣＤＲ１領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ２領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含み、又はそれからなり、上記ＣＤＲ３領域は、選択されたＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる、軽鎖可変領域（ＶＬ）を有することができる。選択されたＶＨ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列、及び、選択されたＶＬ　ＣＤＲ１、２、３のアミノ酸配列は、図８及び図１０（ＫａｂａｔのＣＤＲ）、及び、図９及び図１０（ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲ）に示される。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号６のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメイ

ンを含有することができる。
【０１６１】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１２のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１５のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６３】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１８のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６４】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３６のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６５】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３９のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６６】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４０、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４２のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４５のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号４８のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。
【０１６９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８４のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８６、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８７のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号８９、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９０のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９３のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９５、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９６のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９７、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９８、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号９９のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１００、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０１、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０２のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０３、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０４、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１０５のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する重鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号１、０、１又は２個のアミノ

酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号２、０、１又は２個のアミノ酸挿入、欠失、又は置換を有する配列番号３のＣＤＲの、１つ、２つ、又は３つを含有する軽鎖可変ドメインを含有することができる。

【０１７８】

挿入、欠失、及び置換は、ＣＤＲ配列内、又は、ＣＤＲ配列の片方若しくは両方の末端に存在することができる。

【０１７９】

本開示は、ＥＧＦＲに結合する抗体又はその抗原結合断片もまた提供する。抗体又はその抗原結合断片は、選択されたＶＨ配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる重鎖可変領域（ＶＨ）、及び、選択されたＶＬ配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、又は９５％同一であるアミノ酸配列を含む、又はそれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）を含有する。いくつかの実施形態において、上記選択されたＶＨ配列は配列番号６２、６３、６４、６５、６６、１０６、１０７、１０８、又は１０９であり、上記選択されたＶＬ配列は配列番号６１である。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される任意のＶＨ配列のＣＤＲと同一の、３つのＶＨ　ＣＤＲを有することができる。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される任意のＶＬ配列のＣＤＲと同一の、３つのＶＬ　ＣＤＲを有することができる。

【０１８１】

本開示は、免疫グロブリン重鎖又は免疫グロブリン軽鎖を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む核酸もまた提供する。免疫グロブリン重鎖又は免疫グロブリン軽鎖は、図８、図９若しくは図１０に示されるＣＤＲを含むか、又は、図１１に示される配列を有する。ポリペプチドが、対応するポリペプチド（例えば、対応する重鎖可変領域、又は、対応する軽鎖可変領域）と対形成される場合、対形成されるポリペプチドは、ＥＧＦＲ（例えば、ヒトＥＧＦＲ）に結合する。

【０１８２】

抗ＥＧＦＲ抗体及び抗原結合断片はまた、抗体又は抗体断片の抗体変異体（誘導体及びコンジュゲートを含む）、並びに、多重特異的（例えば、二重特異的）抗体又は抗体断片であることも可能である。本明細書により提供される追加の抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異的（多量体、例えば、二重特異的）、ヒト抗体、キメラ抗体（例えば、ヒト－マウスキメラ）、一本鎖抗体、細胞内で製造された抗体（即ち、イントラボディ）、及び、それらの抗原結合断片である。抗体又はその抗原結合断片は、任意のタイプ（例えばＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）又はサブクラスであることができる。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）抗体又はその抗原結合断片である。

【０１８３】

抗体の断片は、それらが、全長抗体の所望の親和性及び特異性を保持する限り、提供される方法での使用に好適である。したがって、ＥＧＦＲに結合する抗体の断片は、ＥＧＦＲに結合する能力を保持する。Ｆｖ断片は、完全な抗原認識及び結合部位を含有する、抗体断片である。この領域は、１つの重鎖可変ドメインと、１つの軽鎖可変ドメインが密接に会合した二量体で構成され、これは、本質的には、例えば、ｓｃＦｖにおいて、共有結合であることができる。この構成においては、各可変ドメインの３つのＣＤＲが相互作用し、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上で、抗原結合部位を画定する。全体的に、６つのＣＤＲ又はそれらのサブセットはまとまって、抗体に対する抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は、ある抗原に特異的なＣＤＲを３つのみ含むＦｖの半分）でさえも、抗原を認識してそれに結合する能力を有することができるが、通常は、結合部位全体よりも親和性が低い。

【０１８４】

抗体、抗原結合断片、及び抗原結合タンパク質構築物

本開示は、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）を提供する。抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片、及び、抗ＭＥＴ抗体又はその抗原結合断片を含むことができる。これらの抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＭＥＴ抗体、及びその抗原結合断片は、様々な形態を有することができる。

【０１８５】

一般的に、抗体（免疫グロブリンとも呼ばれる）は、２つのクラスのポリペプチド鎖、軽鎖、及び重鎖で構成されることができる。本開示の非限定的な抗体は、２つの重鎖と２つの軽鎖とを含む、インタクトな４つの免疫グロブリン鎖抗体であることができる。抗体の重鎖は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、若しくはＩｇＤを含む任意のアイソタイプ、又は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＥ１、ＩｇＥ２などを含むサブアイソタイプであることができる。軽鎖は、κ軽鎖又はλ軽鎖であることができる。抗体は、２つの同一のコピーの軽鎖、及び／又は、２つの同一のコピーの重鎖を含むことができる。それぞれが、１つの可変ドメイン（又は可変領域、ＶＨ）、及び、複数の定常ドメイン（又は定常領域）を含有する重鎖は、それらの定常ドメイン内で、ジスルフィド結合を介して互いに結合し、抗体の「幹」を形成する。それぞれが１つの可変ドメイン（又は、可変領域、ＶＬ）、及び、１つの定常ドメイン（又は、定常領域）を含有する軽鎖は、それぞれ、ジスルフィド結合を介して、１つの重鎖に結合する。各軽鎖の可変領域を、それが結合する重鎖の可変領域とアラインする。軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、より保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）どうしの間に挟まされた、３つの超可変領域を含有する。

【０１８６】

相補性決定領域（ＣＤＲ）として知られる超可変領域は、抗体の原理抗原結合表面を含むループを形成する。４つのフレームワーク領域は、βシート構造にほとんど適応し、ＣＤＲは、連結するループを形成し、場合によってはβシート構造の一部を形成する。各鎖のＣＤＲはフレームワーク領域に近接して保持され、かつ、他の鎖のＣＤＲと共に、抗原結合領域の形成に寄与している。

【０１８７】

抗体のアミノ酸配列を分析することにより、抗体のＣＤＲ領域を識別する方法は周知であり、いくつかのＣＤＲの定義が、一般的に用いられる。Ｋａｂａｔの定義は配列の変動性に基づき、Ｃｈｏｔｈｉａの定義は、構造ループ領域の位置に基づく。これらの方法及び定義は、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，“Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ，” Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｂｅｒｌｉｎ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ，２００１．４２２～４３９，Ａｂｈｉｎａｎｄａｎ，ｅｔ ａｌ．“Ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔｓ ｔｏ Ｋａｂａｔ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌｌｙ ｃｏｒｒｅｃｔ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ，” Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４５．１４（２００８）：３８３２－３８３９，Ｗｕ，Ｔ．Ｔ．ａｎｄ Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．（１９７０）Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１３２：２１１－２５０；Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．２０３：１２１－５３（１９９１）；Ｍｏｒｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｃｈｅｍ．６８（１－３）：９－１６（Ｏｃｔ．１９９７）；Ｍｏｒｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２７５（２）：２６９－９４（Ｊａｎ．１９９８）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２（６２５２）：８７７－８３（Ｄｅｃ．１９８９）；Ｐｏｎｏｍａｒｅｎｋｏ ａｎｄ Ｂｏｕｒｎｅ，ＢＭＣ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ７：６４（２００７）、に記載されており、これらそれぞれの全体が、本明細書に参照により組み込まれている。

【０１８８】

ＣＤＲは、抗原のエピトープを認識するのに重要である。本明細書で使用する場合、「エピトープ」とは、抗体の抗原結合ドメインにより、特異的に結合されることが可能な、標的分子の最小部分である。エピトープの最小サイズは、約３、４、５、６、又は７個のアミノ酸であり得るが、エピトープは、抗原の二次及び三次構造に基づいて、抗原の３次元構造に依存し得るため、これらのアミノ酸は、抗原の一次構造の、連続した直鎖状配列にある必要はない。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、抗体は、インタクトな免疫グロブリン分子（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ３、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ）である。ＩｇＧサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４）は、高度に保存されており、その定常領域、特に、ヒンジ及び上部ＣＨ２ドメインが異なっている。ＩｇＧサブクラスの配列及び違いは、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｖｉｄａｒｓｓｏｎ，ｅｔ ａｌ，“ＩｇＧ ｓｕｂｃｌａｓｓｅｓ ａｎｄ ａｌｌｏｔｙｐｅｓ：ｆｒｏｍ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｔｏ ｅｆｆｅｃｔｏｒ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ．” Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５（２０１４）；Ｉｒａｎｉ，ｅｔ ａｌ．“Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｏｆ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ ｓｕｂｃｌａｓｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ ｄｉｓｅａｓｅｓ．” Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７．２（２０１５）：１７１－１８２；Ｓｈａｋｉｂ，Ｆａｒｏｕｋ，ｅｄ．Ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ ｓｕｂｃｌａｓｓｅｓ：ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，ｆｕｎｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ．Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，２０１６、に記載されており、これらそれぞれの全体が、本明細書に参照により組み込まれている。

【０１９０】

抗体はまた、任意の種（例えば、ヒト、齧歯類、マウス、ラット、ラクダ）に由来する免疫グロブリン分子であることもできる。本明細書で開示する抗体としては、ポリクローナル、モノクローナル、単一特異性、多重特異性抗体、及び、別のポリペプチドに融合した免疫グロブリン結合ドメインを含むキメラ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗原結合ドメイン又は抗原結合断片は、インタクトな抗体の特異的結合活性を保持する抗体の一部、即ち、インタクトな抗体の標的分子上のエピトープに特異的に結合可能な抗体の、任意の部分である。これは、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びこれらの断片の変異体を含む。したがって、いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、例えば、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆｄ、ｄＡｂ、二重特異性抗体、二重特異性ｓｃＦｖ、ダイアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、抗体断片から形成される多重特異性抗体、及び、抗体結合ドメインである結合ドメイン、又はこれと相同である結合ドメインを含む、任意のポリペプチドであってもよい。抗原結合ドメインの非限定例としては、例えば、インタクトな抗体の重鎖及び／若しくは軽鎖ＣＤＲ、インタクトな抗体の重鎖及び／若しくは軽鎖可変領域、インタクトな抗体の全長重鎖若しくは軽鎖、又は、インタクトな抗体の重鎖若しくは軽鎖のいずれかに由来する個別のＣＤＲが挙げられる。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、重鎖可変ドメインを２つ、及び、軽鎖可変ドメインを２つ有する。いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、２つの抗原結合領域（抗原結合領域：Ａ及びＢ）を有し、２つの抗原結合領域は、異なる親和性を有するそれぞれの標的抗原に結合することができる。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、抗原結合断片は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）の一部を形成することができる。いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、ＣＤ３ζ膜貫通及びエンドドメインに融合した、本明細書に記載される一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）の融合物である。いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、様々な共刺激性タ

ンパク質受容体（例えば、ＣＤ２８、４１ＢＢ、ＩＣＯＳ）由来の細胞内シグナル伝達ドメインもまた含む。いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、効力を増大させるための、複数のシグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ｚ－ＣＤ２８－４１ＢＢ、又はＣＤ３ｚ－ＣＤ２８－ＯＸ４０を含む。したがって、一態様では、本開示は、本明細書に記載されるキメラ抗原受容体を発現する細胞（例えば、Ｔ細胞）を更に提供する。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、２つの異なる抗原、又は、２つの異なるエピトープに結合することができる。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、図８及び９から選択される１、２、又は３つの重鎖可変領域ＣＤＲを含むことができる。いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、図１０から選択される１、２、又は３つの軽鎖可変領域ＣＤＲを含むことができる。

【０１９５】

抗体の多量体化は、抗体の自然な凝集により、又は、当該技術分野において周知の、化学的若しくは組み換え結合技術により、達成することができる。例えば、精製された抗体調製物（例えば、精製されたＩｇＧ１分子）の何パーセントかは、自然に、抗体ホモダイマーと、他の高次抗体多量体とを含有する、タンパク質アグリゲートを形成する。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、二重特異性抗体である。一対の抗体分子の間の界面を組み換えて、組み換え細胞培養液から回収したヘテロ二量体の割合を最大化することにより、二重特異性抗体を製造することができる。例えば、界面は、少なくとも、抗体定常ドメインのＣＨ３ドメインの一部を含有することができる。この方法では、第１の抗体分子の界面からの１つ以上の小さいアミノ酸側鎖が、より大きな側鎖（例えばチロシン又はトリプトファン）で置換られる。大きなアミノ酸側鎖を小さいもの（例えばアラニン又はトレオニン）で置換ることにより、大きな側鎖と同じ又は同様のサイズの代償性「キャビティ」を、第２の抗体分子の界面に作り出す。これにより、ホモ二量体などの不要の他の最終産物よりも、ヘテロ二量体の収率を増大させるメカニズムが提供される。本方法は、例えば、ＷＯ　９６／２７０１１に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。

【０１９７】

本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）のいずれかを、安定化分子（例えば、対象内で、又は溶液中で、抗体又はその抗原結合断片の半減期を増大させる分子）とコンジュゲートすることができる。安定化分子の非限定例としては、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）、又はタンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなどの血清アルブミン）が挙げられる。安定化分子のコンジュゲーションにより、インビトロで（例えば、組織培養液中で、若しくは、医薬組成物として貯蔵した際に）、又は、インビボで（例えば、ヒトにおいて）、抗体又は抗原結合断片の半減期を増大させることができる、又は、この生物活性を延長することができる。

【０１９８】

抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）もまた、様々な形態をとることができる。抗原結合構築物の、多くの異なるフォーマットは、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｓｕｕｒｓ，ｅｔ　ａｌ．“Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ，” Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ＆ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（２０１９）に記載されており、その全体が本明細書に参照により組み込まれている。

【０１９９】
いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は、ＢｉＴｅ、（ｓｃＦｖ）$_2$、ナノボディ、ナノボディ－ＨＳＡ、ＤＡＲＴ、ＴａｎｄＡｂ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ－ＣＨ３、ｓｃＦｖ－ＣＨ－ＣＬ－ｓｃＦｖ、ＨＳＡｂｏｄｙ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ－ＨＡＳ、又はタンデム－ｓｃＦｖである。いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は、ＶＨＨ－ｓｃＡｂ、ＶＨＨ－Ｆａｂ、Ｄｕａｌ ｓｃＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ダイアボディ、ｃｒｏｓｓＭａｂ、ＤＡＦ（２ｉｎ１）、ＤＡＦ（４ｉｎ１）、ＤｕｔａＭａｂ、ＤＴ－ＩｇＧ、ノブインホール共通の軽鎖、ノブインホールアセンブリ、電荷対、Ｆａｂアーム交換、ＳＥＥＤｂｏｄｙ、ＬＵＺ－Ｙ、Ｆｃａｂ、κλ－ボディ、直交Ｆａｂ、ＤＶＤ－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ，Ｈ）－Ｆｖ、ＩｇＧ（Ｈ）－Ｖ、Ｖ（Ｈ）－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－Ｖ、Ｖ（Ｌ）－ＩｇＧ、ＫＩＨ ＩｇＧ－ｓｃＦａｂ、２ｓｃＦｖ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－２ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ４－Ｉｇ、Ｚｙｂｏｄｙ、ＤＶＩ－ＩｇＧ、ダイアボディ－ＣＨ３、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、ＴｒｉＢｉミニボディ、ｓｃＦｖ－ＣＨ３ ＫＩＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ、Ｆ（ａｂ’）$_2$－ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－ＫＩＨ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ、四価ＨＣＡｂ、ｓｃＤｉａｂｏｄｙ－Ｆｃ、ダイアボディ－Ｆｃ、タンデムｓｃＦｖ－Ｆｃ、イントラボディ、ドックアンドロック、ｌｍｍＴＡＣ、ＩｇＧ－ＩｇＧコンジュゲート、Ｃｏｖ－Ｘ－Ｂｏｄｙ、又はｓｃＦｖ１－ＰＥＧ－ｓｃＦｖ２である。

【０２００】
いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物はＴｒｉｏＭａｂであることができる。ＴｒｉｏＭａｂにおいて、２つの重鎖は異なる種に由来し、異なる配列は、重鎖－軽鎖の対形成を制限する。

【０２０１】
いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は、２つの異なる重鎖、及び、１つの共通の軽鎖を有する。重鎖のヘテロ二量体化は、ノブイントゥホール、又は、いくつかの他の重鎖対形成技術に基づくことができる。

【０２０２】
いくつかの実施形態において、ＣｒｏｓｓＭＡｂ技術を用いて、二重特異性抗体を作製することができる。ＣｒｏｓｓＭＡｂ技術を用いて、二重特異性ヘテロ二量体ＩｇＧ抗体における正しい軽鎖会合を増強することができ、この技術によって、二価（１＋１）、三価（２＋１）、及び四価（２＋２）二重特異性抗体、加えて、非Ｆｃタンデム抗原結合断片（Ｆａｂ）ベース抗体を含む、様々な二重特異性抗体フォーマットの生成が可能となる。これらのフォーマットは、ドメインクロスオーバーを用いて、共通の軽鎖の識別、翻訳後処理／インビトロ化学アセンブリ、又は、正しい軽鎖会合を増強する一連の変異の導入必要とすることなく、任意の既存の抗体ペアから誘導することができる。本方法は、Ｋｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ＣｒｏｓｓＭＡｂ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｉ－ａｎｄ ｍｕｌｔｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．” ＭＡｂｓ．Ｖｏｌ．８．Ｎｏ．６．Ｔａｙｌｏｒ＆Ｆｒａｎｃｉｓ，２０１６に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。いくつかの実施形態において、重鎖内のＣＨ１と、軽鎖内のＣＬドメインが交換される。

【０２０３】
抗原結合タンパク質構築物はＤｕｏｂｏｄｙであることができる。ＩｇＧ４抗体内で自然に存在するＦａｂ交換メカニズムは、ＩｇＧ１抗体では制御された方法で模倣されており、これは制御Ｆａｂ交換と呼ばれるメカニズムである。このフォーマットは、重鎖－軽鎖間での特定の対形成を確実なものにすることができる。

【０２０４】
二重可変ドメイン抗体（ＤＶＤ－Ｉｇ）において、さらなるＶＨ及び可変軽鎖（ＶＬ）ドメインを、二重特異的標的化のために、各Ｎ末端に添加する。このフォーマットはＩｇ

Ｇ－ｓｃＦｖに似ているが、追加された結合ドメインは、各重鎖Ｎ末端への、ｓｃＦｖの代わりに、対応するＮ末端に個別に結合する。

【０２０５】

ｓｃＦｖ－ＩｇＧにおいて、２つのｓｃＦｖは、重鎖（ＣＨ３）のＣ末端に連結される。ｓｃＦｖ－ＩｇＧフォーマットは、２つの異なる二価結合部位を有し、結果的に、四価とも呼ばれる。ｓｃＦｖ－ＩｇＧにおける、重鎖と軽鎖の対形成の問題は存在しない。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は、ＩｇＧ－ＩｇＧフォーマットを有することができる。２つのインタクトなＩｇＧ抗体は、重鎖のＣ末端を化学結合させることにより、コンジュゲートされる。

【０２０７】

抗原結合タンパク質構築物は、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットもまた有することができる。Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃフォーマットにおいて、軽鎖、重鎖、及び、Ｆｃ領域とｓｃＦｖとを含有する第３の鎖がアセンブルされる。これによって、効率的な作製と精製が確実となることができる。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物はＴＦであることができる。３つのＦａｂ断片が、ジスルフィド架橋によって連結される。２つの断片が、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）を標的とし、１つの断片が、ハプテンを標的とする。ＴＦフォーマットはＦｃ領域を有しない。

【０２０９】

ＡＤＡＰＴＩＲは、あるＦｃ領域の両側に結合した２つのｓｃＦｖを有する。それは、その構築物に対する基礎としてのインタクトなＩｇＧを廃棄するが、Ｆｃ領域を保存し、半減期を延ばして精製を促進する。

【０２１０】

二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー（「ＢｉＴＥ」）は、１つのペプチド鎖上の、２つのｓｃＦｖ、ＶＬＡ、ＶＨＡ、及びＶＨＢ　ＶＬＢで構成される。それは結合ドメインを有し、Ｆｃ領域を有しない。

【０２１１】

ＢｉＴＥ－Ｆｃにおいて、Ｆｃ領域はＢｉＴＥ構築物に融合する。Ｆｃ領域を加えることで、半減期が延長し、より長い有効濃度がもたらされ、連続したＩＶが回避される。

【０２１２】

二重親和性再標的化（ＤＡＲＴ）は、反対の断片を（つまり、ＶＬＡをＶＨＢと、ＶＬＢをＶＨＡと）連結する２つのペプチド鎖、及び、Ｃ末端でこれらを互いに融合する硫黄結合を有する。ＤＡＲＴにおいては、硫黄結合が、ＢｉＴＥよりも安定性を改善することができる。

【０２１３】

ＤＡＲＴ－Ｆｃでは、Ｆｃ領域が、ＤＡＲＴに結合される。これは、３つの鎖をアセンブルすることで（ＤＡＲＴ同様に、２つはジスルフィド結合を介して）生成することができる。１つの鎖は、Ｆｃ領域の半分を含有し、これは３番目の鎖と二量体化し、Ｆｃ領域のみを発現する。Ｆｃ領域を加えることで、半減期が延長し、より長い有効濃度がもたらされ、連続したＩＶが回避される。

【０２１４】

四価のＤＡＲＴでは、４つのペプチド鎖がアセンブルされる。基本的に、２つのＤＡＲＴ分子が、Ｆｃ領域の半分によって作製され、二量体化する。このフォーマットは、両方の標的への二価結合を有し、故に、これは四価の分子である。

【０２１５】

タンデムなダイアボディ（ＴａｎｄＡｂ）は、２つのダイアボディを含む。各ダイアボディは、共有結合によって会合した、ＶＨＡとＶＬＢ断片、及び、ＶＨＡとＶＬＢ断片で構成される。２つのダイアボディは、ペプチド鎖によって連結される。これは、２つのｓ

ｃＦｖで構成されるダイアボディよりも、安定性を改善することができる。これは、２つの二価結合部位を有する。

【０２１６】

ｓｃＦｖ－ｓｃＦｖ－毒素は、毒素と、安定化リンカーを含む２つのｓｃＦｖと、を含む。これは、ペイロードの特異的な送達のために用いることができる。

【０２１７】

分子ｓｃＦｖ－ｓｃＦｖ－ｓｃＦｖにおいて、ＴＡＡに対して向けられるｓｃＦｖは、２つのｓｃＦｖ（１つは、ＣＤ３に対して向けられ、１つは認識可能なペプチドに対して向けられる）で構成されるｂｓＡｂに対してアセンブルされる短い認識可能なペプチドでタグ化される。

【０２１８】

ＩｍｍＴＡＣでは、安定化及び可溶性Ｔ細胞受容体は、ＣＤ３を認識するｓｃＦｖに融合する。ＴＣＲを用いることで、ＩｍｍＴＡＣは、処理される標的、例えば、細胞内タンパク質に対して好適である。

【０２１９】

三重特異性ナノボディは、半減期延長のための更なる分子を含む、２つの単一可変ドメイン（ナノボディ）を有する。更なるモジュールを追加し、半減期を延長する。

【０２２０】

Ｔｒｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｋｉｌｌｅｒ Ｅｎｇａｇｅｒ（ＴｒｉＫＥ）において、２つのｓｃＦｖは、ヒトＩＬ－１５を組み込むポリペプチドリンカーを介して連結される。ＩＬ－１５に対するリンカーを添加して、ＮＫの生存及び増殖を増加させる。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、本開示における二重特異性抗体は、１＋１（各標的に対して一価）であるように設計され、ＩｇＧ１サブタイプ構造を有する。これによって、発現レベルが低いＥＧＦＲ及びＭＥＴを有する細胞に対する結合活性を低下させることができ、ＥＧＦＲ及びＭＥＴを同時発現する細胞に対する結合活性を増加させることができ、標的化機能の向上を達成することができる。

【０２２２】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、抗ＭＥＴ抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、又は二重特異性抗体）は、配列番号８１と少なくとも８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一である軽鎖定常領域、及び、配列番号７１又は配列番号７２のいずれかと少なくとも８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一である重鎖定常領域を有する。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物（例えば、抗体、二重特異性抗体、又はその抗体断片）にはＫＩＨ変異が含まれる。いくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質構築物は、ＥＧＦＲに特異的に結合する第１の抗原結合ドメインと、ＭＥＴに特異的に結合する第２の抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態において、第１の抗原結合ドメインは、１つ以上のノブ変異を含む重鎖（ノブ重鎖）を含み、第２の抗原結合ドメインは、１つ以上のホール変異を含む重鎖（ホール重鎖）を含む。いくつかの実施形態において、第１の抗原結合ドメインは、１つ以上のホール変異を含む重鎖（ホール重鎖）を含み、第２の抗原結合ドメインは、１つ以上のノブ変異を含む重鎖（ノブ重鎖）を含む。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物は、配列番号７１と少なくとも８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一である定常領域を含むノブ重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物は、配列番号７２と少な

くとも８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一である定常領域を含むホール重鎖を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される二重特異性抗体又はその抗原結合断片は、共通の軽鎖を有する。

【０２２５】

抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、任意選択的にリンカーを使用して治療剤とコンジュゲートして、抗体薬物コンジュゲートを形成することができる。抗体又はその抗原結合断片を含む抗体薬物コンジュゲートは、治療剤に共有、又は非共有結合することができる。いくつかの実施形態において、治療剤は、細胞毒性又は細胞増殖抑制剤（例えば、モノメチルオーリスタチンＥ、モノメチルオーリスタチンＦ、カンプトテシン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロマイド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセン、メイタンシノイド（ＤＭ－１及びＤＭ－４など）、ジオン、マイトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、エピルビシン、並びにシクロホスファミド、並びにアナログ）である。いくつかの実施形態において、治療剤は、ＭＭＡＥ又はＭＭＡＦである。

【０２２６】

特定の官能基及び化学用語の定義について、以下で詳しく説明する。本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳ版、化学及び物理学ハンドブック、第７５版、表紙の内側に基づいて同定され、特定の官能基は、一般的に本明細書に記載されているとおりに定義される。更に、有機化学の一般原理、及び特定の官能基並びに反応性は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｍ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載されている。

【０２２７】

ここで引用されている全ての範囲は、明示的に反対の記載がない限り、包括的なものである。値の範囲が列挙されている場合、その範囲内の各値及びサブ範囲を包含することが意図される。例えば、「$Ｃ_{１－６}$」は、$Ｃ_{１}$、$Ｃ_{２}$、$Ｃ_{３}$、$Ｃ_{４}$、$Ｃ_{５}$、$Ｃ_{６}$、$Ｃ_{１－６}$、$Ｃ_{１－５}$、$Ｃ_{１－４}$、$Ｃ_{１－３}$、$Ｃ_{１－２}$、$Ｃ_{２－６}$、$Ｃ_{２－５}$、$Ｃ_{２－４}$、$Ｃ_{２－３}$、$Ｃ_{３－６}$、$Ｃ_{３－５}$、$Ｃ_{３－４}$、$Ｃ_{４－６}$、$Ｃ_{４－５}$、及び$Ｃ_{５－６}$を包含することが意図される。

【０２２８】

化合物又は本開示の化合物を描写及び説明する任意の式は、１つ以上のキラル（不斉）中心を有し得る。本発明は、化合物の立体異性体、又は本発明の化合物を描写及び説明する任意の式を全て包含する。化合物又は本発明の化合物を描写及び説明する任意の式に存在する不斉中心は、全て互いに独立して（Ｒ）又は（Ｓ）配置を有することができる。構造式においてキラル炭素への結合が直線として描かれている場合、或いは化合物名がキラル炭素に対して（Ｒ）又は（Ｓ）キラル指定なしで記載されている場合、各キラル炭素の（Ｒ）及び（Ｓ）配置の両方、ゆえに各エナンチオマー又はジアステレオマー及びそれら

の混合物が、式内又は名称に包含されることが理解される。

【０２２９】

本開示には、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー、並びに２つ以上の立体異性体の混合物、例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物があらゆる比率で含まれる。したがって、エナンチオマーは、エナンチオマー的に純粋な形態、左旋性及び右旋性対掌体の両方として、ラセミ体の形態、及びあらゆる比率の２つのエナンチオマーの混合物の形態で、本開示の対象である。シス／トランス異性の場合、本開示にはシス形態及びトランス形態の両方、並びにあらゆる比率のこれらの形態の混合物が含まれる。個々の立体異性体の調製は、必要に応じて、クロマトグラフィー又は結晶化などの慣用の方法による混合物の分離、合成のための立体化学的に均一な出発物質の使用、又は立体選択的合成によって実行することができる。任意選択的に、立体異性体の分離前に誘導体化を実行することもできる。立体異性体の混合物の分離は、化合物の合成中の中間ステップにおいて実行することができ、又は最終的なラセミ生成物に対して実行することができる。絶対立体化学は、必要に応じて、既知の配置の立体中心を含む試薬で誘導体化された結晶性生成物又は結晶性中間体のＸ線結晶構造解析によって決定できる。或いは、絶対立体化学は振動円二色性（ＶＣＤ）分光分析によって決定することもできる。

【０２３０】

特に明記しない限り、本明細書で示される構造には、１つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物、言い換えれば、１つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然界で優勢な原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換される化合物も含まれるものとする。これらの化合物は「同位体変異体」と呼ばれる。本開示は、化合物の薬学的に許容される同位体変異体、又は本発明の化合物を描写及び説明する任意の式を全て包含することが意図される。本発明の化合物に包含するのに適した同位体の例としては、^{2}Ｈ（即ち、Ｄ）及び^{3}Ｈなどの水素の同位体、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃなどの炭素の同位体、^{36}Ｃｌなどの塩素の同位体、^{18}Ｆなどのフッ素の同位体、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉなどのヨウ素の同位体、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎなどの窒素の同位体、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、及び^{18}Ｏなどの酸素の同位体、^{32}Ｐなどのリンの同位体、並びに^{35}Ｓなどの硫黄の同位体が挙げられるが、これらに限定されない。化合物の特定の同位体変異体、又は本開示の化合物を描写及び説明する任意の式、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び／又は基質の組織分布研究に有用であり得る。特に、水素を重水素（^{2}Ｈ、又はＤ）に置換えるなど、より重い同位体で置換られる点のみが異なる記載の構造を有する化合物は、代謝安定性の向上、インビボ半減期の延長、又は用量要件の低減など、特定の治療上の利点をもたらす可能性があるため、いくつかの状況で利用される可能性がある。化合物の同位体変異体、又は本開示の化合物を描写及び説明する任意の式は、一般に、当業者に既知の技術によって、又は付随する実施例及び合成に記載されているものと類似のプロセスによって、以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。

【０２３１】

本明細書で提供される化合物は、一般式及び特定の化合物の両方を参照して説明される。更に、本開示の化合物は、全て本開示の範囲内で、多数の異なる形態又は誘導体で存在し得る。これらには、例えば、薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、プロドラッグ、溶媒和形態、異なる結晶形態又は多形体、及び活性代謝物などが含まれる。

【０２３２】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語には、特に明記しない限り、特定の化合物の遊離酸／塩基形態の生物学的有効性を保持し、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、無機塩基又は酸及び有機塩基又は酸で形成される塩が含まれる。本開示の化合物が１つ以上の酸性基又は塩基性基を含む場合、本開示には、それらの対応する薬学的に許容される塩も含まれる。したがって、カルボキシル基などの酸性基を含む本発明の化合物は、塩の形態で存在す

ることができ、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又はアンモニウム塩として、本発明にしたがって使用することができる。これらの塩のより非限定的な例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、或いはアンモニア又はエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、Ｎ－メチルグルタミン、又はアミノ酸などの有機アミンとの塩が挙げられる。これらの塩は、例えば、酸性基を有する化合物を、適切な塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムプロポキシド、水酸化カリウム、カリウムエトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、又は水酸化バリウムと反応させることによって容易に入手可能である。本開示の化合物の他の塩基塩としては、銅（Ｉ）、銅（ＩＩ）、鉄（ＩＩ）、鉄（ＩＩＩ）、マンガン（ＩＩ）、及び亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。１以上の塩基性基、例えばプロトン化され得る基を含む本開示の化合物は、塩の形態で存在することができ、無機酸又は有機酸との付加塩の形態で本発明にしたがって使用することができる。適切な酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、スルホ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、炭酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、リンゴ酸、エンボン酸、マンデル酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、タウロコール酸、グルタル酸、ステアリン酸、グルタミン酸、又はアスパラギン酸、及び当業者に既知の他の酸が挙げられる。形成される塩は、とりわけ、塩酸塩、塩化物、臭化水素酸塩、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、トシル酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、スルホ酢酸塩、トリフラート、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、エンボネート、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、ステアリン酸塩、アスパラギン酸塩、及びグルタミン酸塩である。本開示の化合物から形成される塩の化学量論は更に、１の整数倍又は非整数倍であってもよい。

【０２３３】

塩基性窒素含有基を含む本開示の化合物は、メチル、エチル、イソプロピル、並びにｔｅｒｔ－ブチル塩化物、臭化物、及びヨウ化物などのＣ$_{1-4}$ハロゲン化アルキル、ジメチル、ジエチル、及びジアミル硫酸塩などのジＣ$_{1-4}$アルキル硫酸塩、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル、並びにステアリル塩化物、臭化物、及びヨウ化物などのＣ$_{10-18}$ハロゲン化アルキル、並びにベンジル塩化物、及びフェネチル塩化物などのアリールＣ$_{1-4}$ハロゲン化アルキルなどの試薬を使用して四級化することができる。

【０２３４】

本開示の化合物が分子内に酸性基及び塩基性基を同時に含む場合、本開示には、前述の塩の形態に加えて、内部塩又はベタイン（両性イオン）も含まれる。それぞれの塩は、当業者に既知の慣用の方法、例えば、溶媒又は分散剤中でこれらを有機又は無機の酸又は塩基と接触させることによって、或いは他の塩との陰イオン交換又は陽イオン交換によって得ることができる。本開示には、生理学的適合性が低いため医薬品への直接的な使用には適さないが、例えば化学反応の中間体として、又は薬学的に許容される塩の調製に使用できる、本開示の化合物の全ての塩も含まれる。より適切な塩のレビューについては、Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００２）を参照されたい。

【０２３５】

化合物又は本開示の化合物及びその薬学的に許容される塩を描写及び説明する任意の式は、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在し得る。本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される溶媒分子とを含む分子複合体を指す。例えば、溶媒が水である場合、「水和物

」という用語が使用される。

【０２３６】

本開示による薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化溶媒が同位体置換されたもの、例えば、D_2O、d_6－アセトン、d_6－ＤＭＳＯが含まれる。

【０２３７】

リンカー（結合剤化合物）

いくつかの実施形態において、治療剤はリンカー（又は結合剤化合物）を介してコンジュゲートされる。本明細書で使用する場合、「リンカー」又は「結合剤化合物」という用語は、リガンド（例えば、本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体））、及び治療剤（例えば、本明細書に記載される治療剤のいずれか）を、例えばカップリング反応によってそれぞれリガンド化合物及び治療剤化合物の基と反応させることによって結合させてリガンド薬物コンジュゲートを形成できる化合物を指す。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるリンカーは、次の式を有する化合物：

【化４】



式（Ｉ）

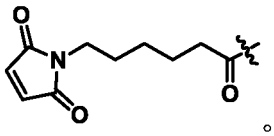
式（Ｉ）、

或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、又は同位体変異体であり、ここでＱは、カルボニル、チオエーテル、アミド、ジスルフィド、及びヒドラゾン結合からなる群から選択される結合を介してリガンドにカップリングできる接合部分を示し、Ｌは、Ｑを治療剤に結合できるリンカー部分を示す。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、接合部分（式（Ｉ）のＱ）は以下の構造を有する。

【化５】

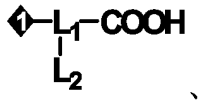


。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、リンカー部分（式（Ｉ）のＬ）は以下の式を有する。

【化６】



、

ここでL_1は３～８個のアミノ酸残基からなるポリペプチド残基であり、側鎖カルボキシル基を有する少なくとも１個のアミノ酸残基、例えばグルタミン酸残基又はアスパラギン酸残基を含み、ここで「－ＣＯＯＨ」はポリペプチド残基のＣ末端のアミノ酸残基のカルボキシル基を示し、

L_2は存在しない、又はポリペプチド残基L_1のアミノ酸残基上の側鎖カルボキシル基に結合した一座、二座、又は三座の親水性基であり、L_2は－ＮＨＣ（R^{L2a}）（R^{L2b}）（R^{L2c}）の構造を持ち有し、ここでR^{L2a}、R^{L2b}、及びR^{L2c}はそれぞれ独立してＨ、－（CH_2O）（CH_2CH_2O）$_m$（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、及び－

（ＣＨ$_2$Ｏ）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{Ｌ２ｄ}からなる群から選択され、Ｒ^{Ｌ２ｄ}は、Ｈ又は１～６個のヒドロキシ基で任意選択的に置換されたＣ$_{１－６}$アルキルであり、各ｍは独立して０～１０、好ましくは０～４の整数、例えば、０、１、２、３、又は４であり、特に好ましくは、ｍは０であり、各ｐは独立して１～４の整数、例えば、１、２、３、又は４であり、

【化７】

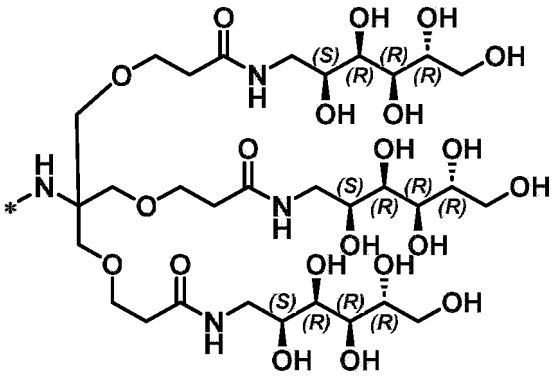


は、接合部分Ｑに共有結合したポリペプチド残基のＮ末端側を示す。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、ポリペプチド残基Ｌ$_1$は、^{ＮＨ}－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ａｌａ－^{ＣＯＯＨ}である。いくつかの実施形態において、親水性基Ｌ$_2$は、以下の構造を有する。

【化８】



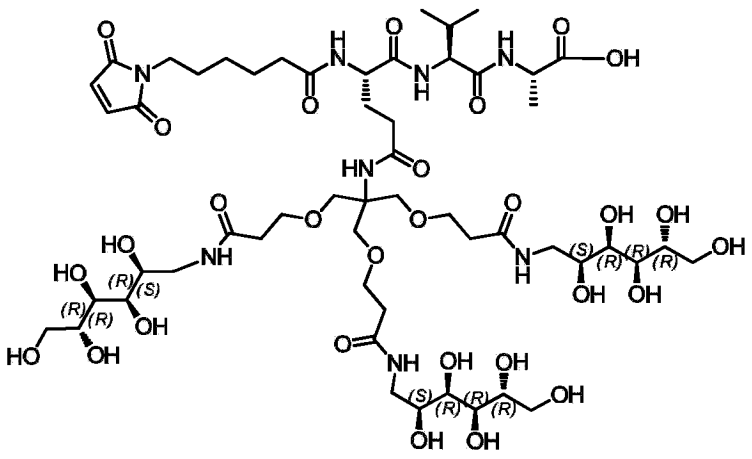
ＣＰＴ－Ｌ、

ここで、「＊」はポリペプチド残基Ｌ$_1$に共有結合した部位、例えば^{ＮＨ}－Ｇｌｕ－Ｖａｌ－Ａｌａ－^{ＣＯＯＨ}のＧｌｕ残基の側鎖を示す。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるリンカーは、次の構造を有する化合物である。

【化９】



【０２４３】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ＶＣリンカーである。ＡＤＣに使用されるリンカーの詳細は、例えば、Ｓｕ，Ｚ．ｅｔ　ａｌ．“Ａｎｔｉｂｏｄｙ-ｄｒｕｇ　ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ：Ｒｅｃｅｎｔ　ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　ｌｉｎｋｅｒ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．”　Ａｃｔａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａ　Ｓｉｎｉｃａ　Ｂ（２０２１）に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。

【０２４４】

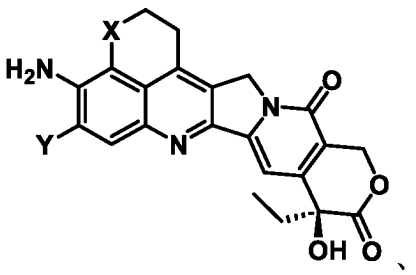
治療剤

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）にコンジュゲートされる治療剤について、以下のように説明される。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される治療剤は細胞毒性剤である。いくつかの実施形態において、細胞毒性剤は、カンプトテシン化合物、その類似体又は誘導体である。いくつかの好ましい実施形態において、カンプトテシン化合物は、次の構造を有する化合物である。

【化１０】



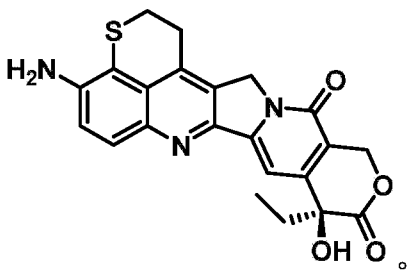
、

ここで、Ｘは－ＣＨ２－、Ｏ、及びＳからなる群から選択され、ＹはＨ、Ｄ、及びＦからなる群から選択される。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、治療剤は（Ｓ）－４－アミノ－９－エチル－９－ヒドロキシ－１，９，１２，１５－テトラヒドロ－１３Ｈ－ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］チオピラノ［４，３，２－ｄｅ］キノリン－１０，１３（２Ｈ）－ジオン）（ＣＰＴ－１）である。ＣＰＴ－１の構造を以下に示す：

【化１１】



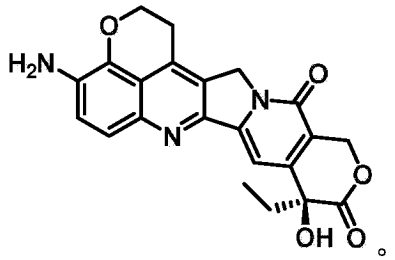
。

ＣＰＴ－１

【０２４７】

いくつかの実施形態において、治療剤は（Ｓ）－４－アミノ－９－エチル－９－ヒドロキシ－１，９，１２，１５－テトラヒドロ－１３Ｈ－ピラノ［４，３，２－ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（２Ｈ）－ジオン（ＣＰＴ－２）である。ＣＰＴ－２の構造を以下に示す：

【化１２】



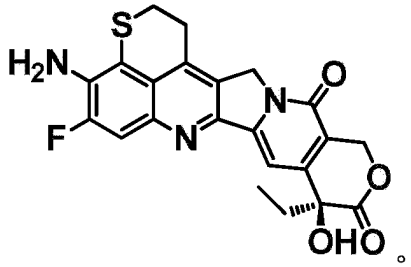
。

ＣＰＴ－２

【０２４８】

いくつかの実施形態において、治療剤はＣＰＴ３である。ＣＰＴ－３の構造を以下に示す：

【化１３】



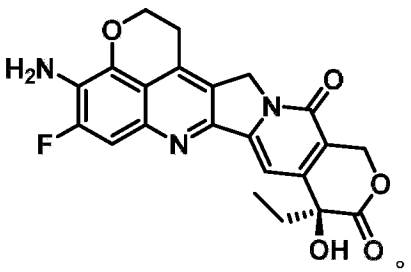
。

ＣＰＴ－３

【０２４９】

いくつかの実施形態において、治療剤は（Ｓ）－４－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－１，９，１２，１５－テトラヒドロ－１３Ｈ－ピラノ［４，３，２－ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（２Ｈ）－ジオン（ＣＰＴ－４）である。ＣＰＴ－４の構造を以下に示す：

【化１４】



。

ＣＰＴ－４

【０２５０】

いくつかの実施形態において、治療剤は、オーリスタチンＥ（当該技術分野において、ドラスタチン－１０の誘導体としてもまた周知である）などのオーリスタチン、又はその誘導体である。オーリスタチンは、例えば、オーリスタチンＥとケト酸とで形成されるエステルであり得る。例えば、オーリスタチンＥは、パラアセチル安息香酸又はベンゾイル吉草酸と反応し、それぞれ、ＡＥＢ及びＡＥＶＢを生成することができる。他の典型的なオーリスタチンとしては、ＡＦＰ、ＭＭＡＦ、及びＭＭＡＥが挙げられる。例示的なオーリスタチンの合成及び構造は、米国特許公開公報第２００３－００８３２６３号；国際特許公報第ＷＯ　０４／０１０９５７号、国際特許公報第ＷＯ　０２／０８８１７２号、並

びに、米国特許第７，４９８，２９８号、同第６，８８４，８６９号、同第６，３２３，３１５号；同第６，２３９，１０４号；同第６，０３４，０６５号；同第５，７８０，５８８号；同第５，６６５，８６０号；同第５，６６３，１４９号；同第５，６３５，４８３号；同第５，５９９，９０２号；同第５，５５４，７２５号；同第５，５３０，０９７号；同第５，５２１，２８４号；同第５，５０４，１９１号；同第５，４１０，０２４号；同第５，１３８，０３６号；同第５，０７６，９７３号；同第４，９８６，９８８号；同第４，９７８，７４４号；同第４，８７９，２７８号；同第４，８１６，４４４号；及び同第４，４８６，４１４号に記載されており、これらそれぞれの全体が、あらゆる目的のために、本明細書中に参照により組み込まれている。

【０２５１】

オーリスタチンは、微小管ダイナミクス、並びに、核及び細胞分裂と干渉することが示されており、抗癌活性を有することが示されている。オーリスタチンはチューブリンに結合し、癌細胞において細胞毒性又は細胞増殖抑制効果を発揮することができる。当該技術分野において周知の多数の様々なアッセイが存在し、オーリスタチン又は得られた抗体薬物コンジュゲートが、所望の細胞にて細胞増殖抑制又は細胞毒性効果を発揮するか否かを測定するのに使用することができる。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、治療剤は化学療法剤である。化学療法剤の例としては、チオテパ及びシクロスホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ^{TM}）などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチローロメラミンなどのエチレンイミン及びメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルマスティン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキセートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジネン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクシウリジン、５－ＦＵなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、マイトテイン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォミチン；エリプチニウムアセテート；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；マイトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ７；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビ

ンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；タキサン、例えばパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、ニュージャージー州プリンストン）、ドキセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ、フランス、アントニー）、クロラムブシル、ゲムシタビン、６－チオグアニン、シスプラチン又はカルボプラチンなどの白金類似体、ビンブラスチン、白金、エトポシド（ＶＰ－１６）、イホスファミド、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ナベルビン、ノバントロン、テニポシド、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、ＣＰＴ－１１、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００、ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；並びに、上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。この定義には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びトレミフェン（フェアストン）；並びに、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤；並びに、上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体を含む抗エストロゲン剤などの、腫瘍におけるホルモン作用を調節又は阻害する作用を持つ抗ホルモン剤もまた含まれる。化学療法剤の詳細な説明は、例えばＵＳ２０１８０１９３４７７Ａ１に見出すことができ、その全体が参照により組み込まれている。

【０２５３】

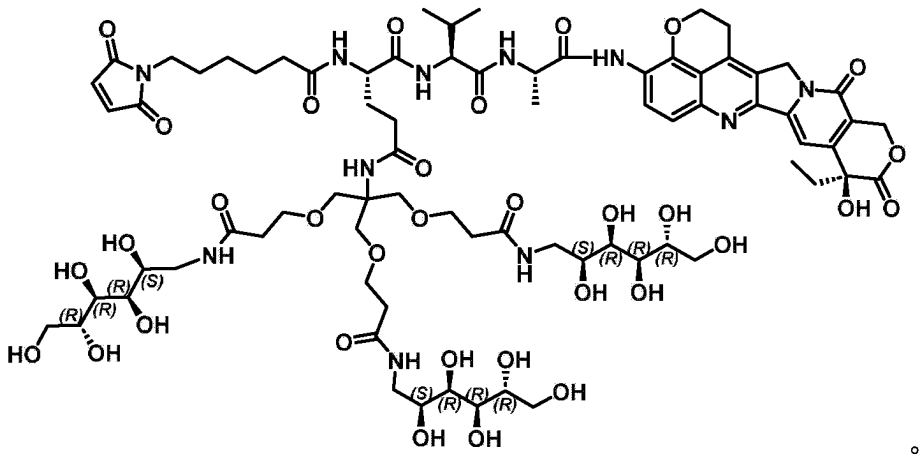
リンカー治療剤化合物

いくつかの実施形態において、リンカー（例えば、本明細書に記載されるリンカーのいずれか）及び治療剤（例えば、本明細書に記載される治療剤のいずれか）を結合して、「リンカー－治療剤」化合物を形成することができる。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、リンカー治療剤化合物は以下の構造を有する。

【化１５】

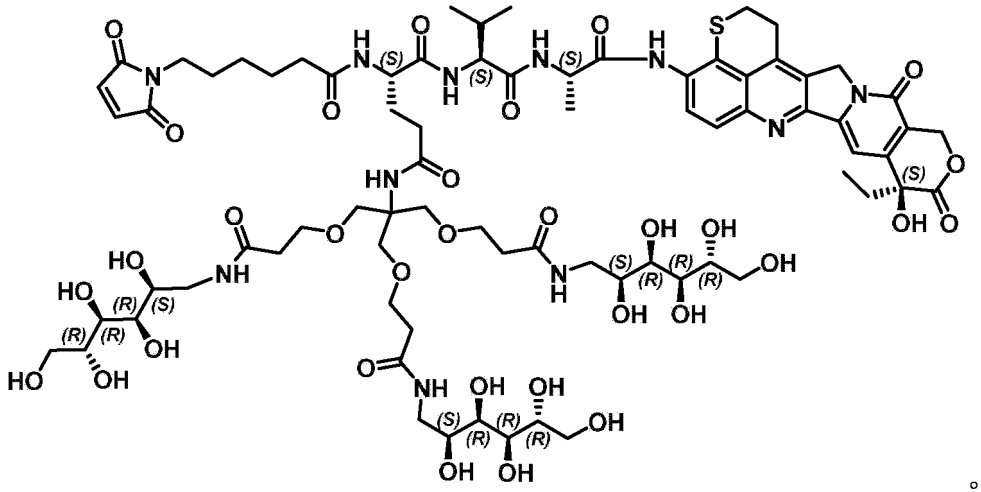


。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、リンカー治療剤化合物は以下の構造を有する。

【化１６】

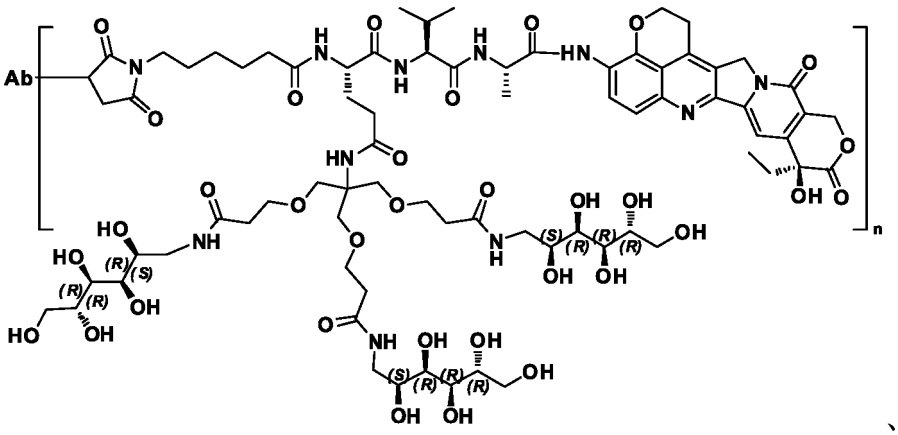


。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、抗体（「Ａｂ」）、例えば、本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）のいずれかを、リンカー治療剤化合物（例えば、本明細書に記載されるリンカー治療剤化合物のいずれか）に結合させて、抗体薬物コンジュゲートを生成することができる。いくつかの実施形態において、抗体薬物コンジュゲートは以下の構造を有する。

【化１７】



、

ここで、ｎ＝１、２、３、４、５、６、７、又は８である。

【０２５７】

抗体及びＡＤＣ特性

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物（例えば、抗体、二重特異性抗体、又はその抗体断片）は、本明細書に記載される任意の抗ＥＧＦＲ抗体、又は、その任意の抗原結合断片に由来する抗原結合領域を含むことができる。

【０２５８】

本開示は、ＥＧＦＲに特異的に結合する抗体及びその抗原結合断片を提供する。本明細書に記載される抗体及び抗原結合断片は、ＥＧＦＲに結合可能である。これらの抗体は、アゴニスト又はアンタゴニストであることができる。本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片は、ＥＧＦＲに結合し、ＥＧＦＲとＥＧＦの間の結合、及び／又はＥＧＦＲとＴＧＦαの間の結合を遮断することができる。抗ＥＧＦＲ抗体は、ＥＧＦＲ

とＥＧＦの間の結合、及び／又はＥＧＦＲとＴＧＦαの間の結合を遮断することにより、ＥＧＦＲ関連シグナル伝達経路を阻害し、したがって癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）を治療することができる。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗体又はその抗原結合断片は、ＣＤＣ又はＡＤＣＣを開始することができる。

【０２５９】

抗原に対する抗体の親和性を測定するために使用可能な一般的な技術としては、例えば、ＥＬＩＳＡ、ＲＩＡ、及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）が挙げられる。親和性を、運動速度定数の商から推定することができる（ＫＤ＝ｋｏｆｆ／ｋｏｎ）。いくつかの実施態様において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、０．１ｓ$^{-1}$未満、０．０１ｓ$^{-1}$未満、０．００１ｓ$^{-1}$未満、０．０００１ｓ$^{-1}$未満、又は、０．００００１ｓ$^{-1}$未満の解離速度（ｋｏｆｆ）で、ＥＧＦＲ（例えば、ヒトＥＧＦＲ、サルＥＧＦＲ、マウスＥＧＦＲ、及び／又はキメラＥＧＦＲ）に結合することができる。いくつかの実施形態において、解離速度（ｋｏｆｆ）は、０．０１ｓ$^{-1}$超、０．００１ｓ$^{-1}$超、０．０００１ｓ$^{-1}$超、０．００００１ｓ$^{-1}$超、又は、０．０００００１ｓ$^{-1}$超である。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、運動会合速度（ｋｏｎ）は、１×１０^{2}／Ｍｓ超、１×１０^{3}／Ｍｓ超、１×１０^{4}／Ｍｓ超、１×１０^{5}／Ｍｓ超、又は、１×１０^{6}／Ｍｓ超である。いくつかの実施形態において、運動会合速度（ｋｏｎ）は、１×１０^{5}／Ｍｓ未満、１×１０^{6}／Ｍｓ未満、又は、１×１０^{7}／Ｍｓ未満である。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ＥＧＦＲ（例えば、ヒトＥＧＦＲ、サルＥＧＦＲ、マウスＥＧＦＲ、及び／又はキメラＥＧＦＲ）に、１×１０$^{-6}$Ｍ未満、１×１０$^{-7}$Ｍ未満、１×１０$^{-8}$Ｍ未満、１×１０$^{-9}$Ｍ未満、又は、１×１０$^{-10}$Ｍ未満のＫＤで結合することができる。いくつかの実施形態において、ＫＤは、５０ｎＭ、４０ｎＭ、３０ｎＭ、２０ｎＭ、１０ｎＭ、９ｎＭ、８ｎＭ、７ｎＭ、６ｎＭ、５ｎＭ、４ｎＭ、３ｎＭ、２ｎＭ、又は１ｎＭ未満である。いくつかの実施形態において、ＫＤは、１×１０$^{-7}$Ｍ超、１×１０$^{-8}$Ｍ超、１×１０$^{-9}$Ｍ超、又は１×１０$^{-10}$Ｍ超である。

【０２６２】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、本明細書に記載される任意の抗ＭＥＴ抗体又はその抗原結合断片に由来する抗原結合領域もまた含むことができる。本明細書に記載される抗ＭＥＴ抗体又はその抗原結合断片は、ＭＥＴとＨＧＦの間の結合を遮断することができる。いくつかの実施形態において、抗体は、ＭＥＴに結合することにより、ＭＥＴ関連シグナル伝達経路を阻害し、それによって細胞の増殖、分化、及び／又は転移を阻害することもできる。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片はＭＥＴアゴニストである。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＭＥＴアンタゴニストである。

【０２６３】

いくつかの実施態様では、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、０．１ｓ$^{-1}$未満、０．０１ｓ$^{-1}$未満、０．００１ｓ$^{-1}$未満、０．０００１ｓ$^{-1}$未満、又は、０．００００１ｓ$^{-1}$未満の解離速度（ｋｏｆｆ）で、ＭＥＴ（例えば、ヒトＭＥＴ、サルＭＥＴ、マウスＭＥＴ、及び／又はキメラＭＥＴ）に結合することができる。いくつかの実施形態において、解離速度（ｋｏｆｆ）は、０．０１ｓ$^{-1}$超、０．００１ｓ$^{-1}$超、０．０００１ｓ$^{-1}$超、０．００００１ｓ$^{-1}$超、又は、０．０００００１ｓ$^{-1}$超である。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、運動会合速度（ｋｏｎ）は、１×１０^{2}／Ｍｓ超、１×１０^{3}／Ｍｓ超、１×１０^{4}／Ｍｓ超、１×１０^{5}／Ｍｓ超、又は、１×１０^{6}／Ｍｓ超

である。いくつかの実施形態において、運動会合速度（ｋｏｎ）は、１×１０^{5}／Ｍｓ未満、１×１０^{6}／Ｍｓ未満、又は、１×１０^{7}／Ｍｓ未満である。

【０２６５】

親和性を、運動速度定数の商から推定することができる（ＫＤ＝ｋｏｆｆ／ｋｏｎ）。いくつかの実施形態において、ＫＤは、１×１０$^{-6}$Ｍ未満、１×１０$^{-7}$Ｍ未満、１×１０$^{-8}$Ｍ未満、１×１０$^{-9}$Ｍ未満、又は、１×１０$^{-10}$Ｍ未満である。いくつかの実施形態において、ＫＤは、５０ｎＭ、４０ｎＭ、３０ｎＭ、２０ｎＭ、１５ｎＭ、１０ｎＭ、９ｎＭ、８ｎＭ、７ｎＭ、６ｎＭ、５ｎＭ、４ｎＭ、３ｎＭ、２ｎＭ、又は１ｎＭ未満である。いくつかの実施形態において、ＫＤは、１×１０$^{-7}$Ｍ超、１×１０$^{-8}$Ｍ超、１×１０$^{-9}$Ｍ超、又は１×１０$^{-10}$Ｍ超である。

【０２６６】

抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ＭＥＴとＥＧＦＲの両方に結合するため、ＭＥＴとＥＧＦＲの両方を発現する細胞に関しては、抗原結合タンパク質構築物は、これらの細胞に対して高い結合親和性を有する。結合活性を用いて、これらの細胞に対する、抗原結合タンパク質構築物の結合親和性を測定することができる。結合活性とは、個別の非共有結合相互作用の、複数の親和性の累積の強さである。

【０２６７】

熱安定性もまた、測定することができる。本明細書に記載される抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、又は９５℃超のＴｍを有することができる。ＩｇＧは、マルチドメインタンパク質として記載することができるため、融解曲線は、場合によっては、２つの遷移を示し、第１の変性温度はＴｍ　Ｄ１であり、第２の変性温度はＴｍ　Ｄ２である。これら２つのピークの存在は、多くの場合、それぞれ、Ｆｃドメイン（ＴｍＤ１）、及び、Ｆａｂドメイン（Ｔｍ　Ｄ２）の変性を示す。２つのピークが存在する場合、Ｔｍは通常、Ｔｍ　Ｄ２を指す。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、又は９５℃超のＴｍ　Ｄ１を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片は、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、又は９５℃超のＴｍ　Ｄ２を有する。いくつかの実施形態において、Ｔｍ、Ｔｍ　Ｄ１、Ｔｍ　Ｄ２は、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、又は９５℃未満である。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ヒトＥＧＦＲ又はサルのＥＧＦＲに結合することができる。いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ヒトＥＧＦＲ又はサルＥＧＦＲに結合することができない。いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ヒトＭＥＴ又はサルＭＥＴに結合することができる。いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、ヒトＭＥＴ又はサルＭＥＴに結合することができない。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（

例えば、抗ＭＥＴ抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、又は二重特異性抗体）は、例えば、ＨＰＬＣにより測定すると、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７２．５％、７５％、７７．５％、８０％、８２．５％、８５％、８７．５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％超の純度を有する。いくつかの実施形態において、純度は、例えば、ＨＰＬＣにより測定すると、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７２．５％、７５％、７７．５％、８０％、８２．５％、８５％、８７．５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％未満である。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、抗ＭＥＴ抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、又は二重特異性抗体）は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１１０％、１２０％、１３０％、１４０％、１５０％、１６０％、１７０％、１８０％、１９０％、又は２００％超の、腫瘍増殖阻害率又は割合（ＴＧＩ％）を有する。いくつかの実施形態において、抗体は、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１１０％、１２０％、１３０％、１４０％、又は１５０％未満の、腫瘍増殖阻害割合を有する。ＴＧＩ（％）は、例えば、治療の開始の３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４日後に、測定することができる。本明細書で使用する場合、腫瘍増殖阻害率又は割合（ＴＧＩ％）は、以下の式を用いて計算される。

ＴＧＩ（％）＝［１－（Ｔｉ－Ｔ０）／（Ｖｉ－Ｖ０）］×１００％

Ｔｉは、ｉ日目における、治療群での平均腫瘍体積である。Ｔ０は、０日目における、治療群での平均腫瘍体積である。Ｖｉは、ｉ日目における、対照群での平均腫瘍体積である。Ｖ０は、０日目における、対照群での平均腫瘍体積である。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、機能性Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態において、機能的Ｆｃ領域のエフェクター機能は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）である。いくつかの実施形態において、機能的Ｆｃ領域のエフェクター機能はファゴサイトーシスである。いくつかの実施形態において、機能的Ｆｃ領域のエフェクター機能はＡＤＣＣ及びファゴサイトーシスである。いくつかの実施形態において、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、又はヒトＩｇＧ４である。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）は、機能性Ｆｃ領域を有しない。例えば、抗体又は抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ断片である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるタンパク質構築物は、エフェクター機能のないＦｃ領域を有する。いくつかの実施形態において、Ｆｃは、ヒトＩｇＧ４　Ｆｃである。いくつかの実施形態において、Ｆｃは機能的Ｆｃ領域を有しない。例えば、Ｆｃ領域は、ＬＡＬＡ変異（ＥＵの付番におけるＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａ変異）、又は、ＬＡＬＡ－ＰＧ変異（ＥＵの付番におけるＬ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｐ３２９Ｇ変異）を有する。

【０２７３】

Ｆｃ領域に対するいくつかの他の変更を行うことができる。例えば、システイン残基をＦｃ領域に導入して、この領域内での、鎖間ジスルフィド結合形成を可能にすることができる。このように生成されたホモ二量体融合タンパク質は、任意の、増大したインビトロ及び／又はインビボ半減期を有し得る。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４は、Ｓ２２８Ｐ変異（ＥＵの付番）を有する。Ｓ２２８Ｐ変異は、インビボ及びインビトロにおけるＩｇＧ４　Ｆａｂアーム交換を防止する。

【０２７５】
いくつかの実施形態において、Ｆｃ領域に（直接又は間接的に）結合したフコースを欠く炭水化物構造を有するＦｃ領域を提供する。例えば、そのようなＦｃ領域組成物におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、又は２０％～４０％であってもよい。フコースの量は、例えば、ＷＯ　２００８／０７７５４６に記載のＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析によって測定される、Ａｓｎ２９７に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Ａｓｎ２９７での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域内の位置２９７（Ｆｃ領域残基のＥｕの付番、又は、Ｋａｂａｔの付番における位置３１４）に位置するアスパラギン残基を指し、しかし、Ａｓｎ２９７はまた、Ｆｃ領域配列における微小な配列変動に起因して、位置２９７から約±３アミノ酸の上流又は下流、即ち、位置２９４～位置３００の間に位置してもよい。そのようなフコシル化変異体は、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。いくつかの実施形態において、グリカンの不均質性を低減するために、Ｆｃ領域を更に組み換え、位置２９７におけるアスパラギンをアラニンで置換える（Ｎ２９７Ａ）。
【０２７６】
いくつかの実施形態において、ＨＰＬＣ－ＳＥＣのメインピークは、タンパク質Ａベースのアフィニティークロマトグラフィー及び／又はサイズ排除クロマトグラフィーによる精製後に、本明細書に記載されるタンパク質複合体の少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％を占める。
【０２７７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるＡＤＣは、癌細胞（例えば、肺癌細胞株ＮＣＩ－Ｈ１９７５）のインビトロ殺傷のための、２μｇ／ｍＬ未満、１．５μｇ／ｍＬ未満、１μｇ／ｍＬ未満、０．９μｇ／ｍＬ未満、０．８μｇ／ｍＬ未満、０．７μｇ／ｍＬ未満、０．６μｇ／ｍＬ未満、０．５μｇ／ｍＬ未満、０．４μｇ／ｍＬ未満、０．３μｇ／ｍＬ未満、０．２μｇ／ｍＬ未満、又は０．１μｇ／ｍＬ未満のＩＣ５０を有する。
【０２７８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される二重特異性抗体は、本明細書に記載される対応するモノクローナル抗体及び／又は対照二重特異性抗体よりも高いエンドサイトーシス比率を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ抗体は、セツキシマブ類似体よりも高いエンドサイトーシス比率を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗ＭＥＴ抗体は、テリソツズマブ類似体よりも高いエンドサイトーシス比率を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される二重特異性抗体は、アミバンタマブ類似体よりも高いエンドサイトーシス比率を有する。
【０２７９】
抗原結合タンパク質構築物の作製方法
ヒトタンパク質の単離断片を、免疫原として使用し、ポリクローナル及びモノクローナル抗体調製のための標準的な技術を用いて抗体を生成することができる。ポリクローナル抗体は、抗原ペプチド又はタンパク質を複数回注射（例えば、皮下又は腹腔内注射）することにより、動物で生じさせることができる。いくつかの実施形態において、抗原ペプチド又はタンパク質は、少なくとも１つのアジュバントと共に注射される。いくつかの実施形態において、抗原ペプチド又はタンパク質は、免疫化される種において免疫原性である薬剤とコンジュゲートすることができる。動物には、抗原ペプチド又はタンパク質を２回以上（例えば、２回、３回、又は４回）注射することができる。
【０２８０】
全長ポリペプチド又はタンパク質を用いることができるか、或いは、その抗原ペプチド断片を、免疫原として用いることができる。タンパク質の抗原ペプチドは、タンパク質のアミノ酸配列の、少なくとも８（例えば、少なくとも１０、１５、２０、又は３０）個の

アミノ酸残基を含み、ペプチドに対して生成された抗体が、タンパク質との特異的な免疫複合体を形成するように、タンパク質のエピトープを包含する。

【０２８１】

免疫原は典型的には、好適な対象（例えば、少なくとも１つのヒト免疫グロブリン座位を発現するヒト又はトランスジェニック動物）を免疫付与することによる抗体の調製のために使用される。適切な免疫原性調製物は、例えば、組み換えにより発現した、又は、化学的に合成されたポリペプチドを含有することができる。調製物は、フロイント完全若しくは不完全アジュバントなどのアジュバント、又は、同様の免疫刺激剤を更に含むことができる。

【０２８２】

好適な対象に、ポリペプチド、又はその抗原ペプチド（例えば、タンパク質の一部）を免疫原として免疫付与することにより、上述のとおりにポリクローナル抗体を調製することができる。不動化されたポリペプチド又はペプチドを用いる、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などの標準的な技術により、免疫付与された対象における抗体力価を、経時的にモニタリングすることができる。所望する場合、抗体分子を哺乳動物から（例えば、血液から）単離し、タンパク質Ｇ又はプロテインＡクロマトグラフィーなど、周知の技術により更に精製して、ＩｇＧ画分を入手することができる。免疫付与後の適切な時期、例えば、特異性抗体の力価が最大となる時期において、抗体産生細胞を対象から入手し、これを用いて、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７，１９７５）により元々記載されているハイブリドーマ技術、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（Ｋｏｚｂｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ４：７２，１９８３）、ＥＢＶ－ハイブリドーマ技術（Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６，１９８５）、又はトリオーマ技術などの、標準的な技術により、モノクローナル抗体を調製することができる。ハイブリドーマを産生する技術は周知である（一般的には、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１９９４，Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．），Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ）を参照されたい）。例えば、標準的なＥＬＩＳＡアッセイを用い、対象となるポリペプチド又はエピトープに結合する抗体用のハイブリドーマ培養上清液をスクリーニングすることにより、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞が検出される。

【０２８３】

適切なヌクレオチドの変化を、ヒト、ヒト化、若しくはキメラ抗体、又は、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合断片をコードするＤＮＡに導入することにより、或いは、ペプチド合成により本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片の変異体を調製することができる。このような変異体としては、例えば、抗体の抗原結合部位又は抗原結合ドメインを生成するするアミノ酸配列内の残基の欠失、挿入、又は置換が挙げられる。このような変異体の集団において、抗体又は抗原結合断片の中には、標的タンパク質対する親和性が増大するものもある。欠失、挿入、及び／又は組み合わせの任意の組み合わせを、標的に対して結合親和性が増大した、抗体又はその抗原結合断片において実現することができる。グリコシル化部位の数の変化（例えば、増加若しくは減少）、グリコシル化部位の種類の変化（例えば、異なる糖が、細胞内に存在する酵素により結合されるように、アミノ酸配列を変化させること）、又は、新規のグリコシル化部位を導入することなどの、抗体又は抗原結合断片に導入したアミノ酸の変化によって、抗体又は抗原結合断片を変化させる、又は、抗体又は抗原結合断片に、新規の翻訳後修飾を導入することができる。

【０２８４】

本明細書で開示する抗体は、哺乳動物を含む、動物の任意の種に由来することができる。天然抗体の非限定例としては、ヒト、霊長類、例えば、サル及び類人猿、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ラクダ科動物（例えば、ラクダ及びラマ）、ニワトリ、ヤギ、並びに、ヒト抗体を産生するように遺伝子組み換えされたトランスジェニック齧歯類を含む、齧歯類

（例えば、ラット、マウス、ハムスター、及びウサギ）に由来する抗体が挙げられる。

【０２８５】

ファージディスプレイ（パニング）を使用して、所望の結合親和性を有する抗体配列を最適化することができる。この技術では、（ＶＨ又はＶＬを含む）一本鎖Ｆｖをコードする遺伝子を、ファージコートタンパク質遺伝子に挿入し、ファージに、その内側に、タンパク質用の遺伝子を含有しながら、その外側に、ｓｃＦｖを「表示」させるようにし、遺伝子型と表現型の連結をもたらすことができる。表示された抗原結合部位と、標的抗原との相互作用を検出するために、ファージを表示するものを次に、標的抗原に対してスクリーニングすることができる。したがって、タンパク質の大型ライブラリを、インビトロ選択と呼ばれるプロセスでスクリーニング及び増幅させることができ、所望の結合親和性を有する抗体配列を入手することができる。

【０２８６】

ヒト抗体及びヒト化抗体としては、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する（又は、これに由来するものと同じアミノ酸配列を有する）可変及び定常領域を有する抗体が挙げられる。ヒト抗体としては、例えばＣＤＲ内に、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的突然変異誘発、又はインビボでの体細胞突然変異により導入された変異）によりコードされないアミノ酸残基を挙げることができる。

【０２８７】

ヒト化抗体は、典型的には、非ヒトＣＤＲが移植されたヒトフレームワーク（ＦＲ）を有する。したがって、ヒト化抗体は、非ヒトである源からヒトに導入された、１つ以上のアミノ酸配列を有する。したがって、「ヒト化」抗体とは、インタクトなヒトＶドメインよりかなり小さい部分が、非ヒト種に由来する、対応する配列により置換されている、キメラ抗体である。実際には、ヒト化抗体は、典型的には、いくつかのＣＤＲ残基、及び、いくつかのＦＲ残基が、ヒト抗体内の類似の部位に由来する残基により置換されている、マウス抗体である。

【０２８８】

更に、抗原に対する高い特異性及び親和性、並びに、他の好ましい生物学的性質を保持したまま、抗体をヒト化することが重要である。この目標を達成するために、親及びヒト化配列の３次元モデルを使用する、親配列及び様々な概念的なヒト化生成物の分析プロセスにより、ヒト化抗体を調製することができる。３次元免疫グロブリンモデルは一般的に入手可能であり、当業者によく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の、可能性のある３次元立体構造を図示して表示することができるコンピュータプログラムが、利用可能である。これらの表示を観察することで、候補免疫グロブリン配列の機能化における残基が取り得る役割の分析、即ち候補免疫グロブリンの、その抗原との結合能力に影響を及ぼす残基の分析が可能になる。このようにして、ＦＲ残基を、レシピエント及びインポート配列から選択して組み合わせることができ、所望の抗体特性、例えば、標的抗原に対する親和性の増大が達成される。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、ヒト化重鎖免疫グロブリン座位、及び、ヒト化κ鎖免疫グロブリン座位を有するマウス（例えば、ＲｅｎＭａｂ^{TM}マウス）を使用して、抗体を生成する。重鎖免疫グロブリン座位とは、抗体の重鎖に対する遺伝子を含有する、染色体上の領域である。座位は、例えば、ヒトＩＧＨＶ（可変）遺伝子、ヒトＩＧＨＤ（多様性）遺伝子、ヒトＩＧＨＪ（結合）遺伝子、及び、マウス重鎖定常ドメイン遺伝子を含むことができる。κ鎖免疫グロブリン座位とは、抗体の軽鎖（κ鎖）をコードする遺伝子を含有する、染色体上の領域である。κ鎖免疫グロブリン座位としては、例えば、ヒトＩＧＫＶ（可変）遺伝子、ヒトＩＧＫＪ（結合）遺伝子、及び、マウス軽鎖定常ドメイン遺伝子を挙げることができる。ＲｅｎＭａｂ^{TM}マウスに関する詳細な説明は、ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０７５６９８又はＵＳ２０２００３９００７３Ａ１に見出すことができ、その全体が本明細書に参照により組み込まれている。

【０２９０】
いくつかの実施形態において、ヒト化重鎖免疫グロブリン座位、及び、ヒト化κ鎖免疫グロブリン座位を有するマウス（例えば、ＲｅｎＬｉｔｅ™マウス）を使用して、抗体を生成する。重鎖免疫グロブリン座位とは、抗体の重鎖に対する遺伝子を含有する、染色体上の領域である。座位は、例えば、ヒトＩＧＨＶ（可変）遺伝子、ヒトＩＧＨＤ（多様性）遺伝子、ヒトＩＧＨＪ（結合）遺伝子、及び、マウス重鎖定常ドメイン遺伝子を含むことができる。κ鎖免疫グロブリン座位とは、共通の軽鎖をコードする遺伝子を含有する、染色体上の領域である。κ鎖免疫グロブリン座位としては、例えば、ヒトＩＧＫＶ（可変）遺伝子、ヒトＩＧＫＪ（結合）遺伝子、及び、マウス軽鎖定常ドメイン遺伝子を挙げることができる。ＲｅｎＬｉｔｅ™マウスに関する詳細な説明は、ＰＣＴ／ＣＮ２０２１／０９７６５２に見出すことができ、その全体が本明細書に参照により組み込まれている。

【０２９１】
元の配列に対する同一性又は相同性とは、通常、配列をアラインして、必要な場合、ギャップを導入し、最大のパーセント配列同一性を達成した後に、配列同一性の一部としての保存的置換を考慮しない、ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体又は断片内に存在する配列と同一である候補配列内に存在する、アミノ酸残基の割合である。

【０２９２】
いくつかの実施形態において、共有修飾を、抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）に加えることができる。これらの共有結合修飾は、化学若しくは酵素合成により、又は、酵素又は化学切断により加えることができる。抗体又は抗体断片の、他の種類の共有結合修飾を、抗体又は断片の標的とされたアミノ酸残基を、選択された側鎖、又は、Ｎ若しくはＣ末端残基と反応可能な、有機誘導体化剤と反応させることにより、分子に導入する。

【０２９３】
いくつかの実施形態において、Ｆｃ領域に（直接又は間接的に）結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異体を提供する。例えば、そのような抗体におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、又は２０％～４０％であってもよい。フコースの量は、例えば、ＷＯ ２００８／０７７５４６に記載のＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析によって測定される、Ａｓｎ２９７に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Ａｓｎ２９７での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域内の位置２９７（Ｆｃ領域残基のＥｕの付番、又は、Ｋａｂａｔの付番における位置３１４）に位置するアスパラギン残基を指し、しかし、Ａｓｎ２９７はまた、抗体における微小な配列変動に起因して、位置２９７から約±３アミノ酸の上流又は下流、即ち、位置２９４～位置３００の間に位置してもよい。そのようなフコシル化変異体は、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。いくつかの実施形態において、グリカンの不均質性を低減するために、抗体のＦｃ領域を更に組み換え、位置２９７におけるアスパラギンをアラニンで置換える（Ｎ２９７Ａ）。

【０２９４】
いくつかの実施形態において、Ｆａｂ－アーム交換を避けることで産生効率を促進するために、抗体のＦｃ領域を更に組み換え、ＩｇＧ４の位置２２８（ＥＵの付番）におけるセリンを、プロリンで置換える（Ｓ２２８Ｐ）。Ｓ２２８変異に関する詳細な説明は、例えば、Ｓｉｌｖａ ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ Ｓ２２８Ｐ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｐｒｅｖｅｎｔｓ ｉｎ ｖｉｖｏ ａｎｄ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ＩｇＧ４ Ｆａｂ－ａｒｍ ｅｘｃｈａｎｇｅ ａｓ ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｅｄ ｕｓｉｎｇ ａ ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ ｎｏｖｅｌ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙｓ ａｎｄ ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｍａｔｒｉｘ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ．” Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２９０．９（２０１５）：５４６２－５４６９に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。

【０２９５】
いくつかの実施形態において、本明細書で記載する方法は、二重特異性抗体を作製するように設計されている。一対の抗体分子の間の界面を組み換えて、組み換え細胞培養液から回収したヘテロ二量体の割合を最大化することにより、二重特異性抗体を製造することができる。例えば、界面は、少なくとも、抗体定常ドメインのＣＨ３ドメインの一部を含有することができる。この方法では、第１の抗体分子の界面からの１つ以上の小さいアミノ酸側鎖が、より大きな側鎖（例えばチロシン又はトリプトファン）で置換られる。大きなアミノ酸側鎖を小さいもの（例えばアラニン又はトレオニン）で置換ることにより、大きな側鎖と同じ又は同様のサイズの代償性「キャビティ」を、第２の抗体分子の界面に作り出す。これにより、ホモ二量体などの不要の他の最終産物よりも、ヘテロ二量体の収率を増大させるメカニズムが提供される。本方法は、例えば、ＷＯ　９６／２７０１１に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。
【０２９６】
いくつかの実施形態において、ノブイントゥホール（ＫＩＨ）技術を使用することができ、これは、ＣＨ３ドメインを組み換えて、各重鎖に「ノブ」又は「ホール」のいずれかを作製し、ヘテロ二量体化を促進することを伴う。ＫＩＨ技術は、例えば、Ｘｕ，Ｙｉｒｅｎ，ｅｔ　ａｌ．“Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ｉｎ　‘ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ’　ｕｓｉｎｇ　ａ　ｃｅｌｌ－ｆｒｅｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍ．”　ＭＡｂｓ．Ｖｏｌ．７．Ｎｏ．１．Ｔａｙｌｏｒ＆Ｆｒａｎｃｉｓ，２０１５に記載されており、その全体が参照により組み込まれている。いくつかの実施形態において、１つの重鎖は、Ｔ３６６Ｗ、及び／又はＳ３５４Ｃ（ノブ）置換（ＥＵの付番）を有し、他の重鎖は、Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及び／又は、Ｙ４０７Ｖ（ホール）置換（ＥＵの付番）を有する。いくつかの実施形態において、１つの重鎖は、置換Ｙ３４９Ｃ及びＴ３６６Ｗ（ＥＵの付番）の１つ以上を有する。他の重鎖は、１つ以上の置換Ｅ３５６Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖ（ＥＵの付番）を有することができる。更に、置換（－ｐｐｃｐＳｃｐ　→　－ｐｐｃｐＰｃｐ－）を、両方の置換ＩｇＧのヒンジ領域に導入することも可能である。
【０２９７】
二重特異性抗体としては、例えば、架橋又は「ヘテロコンジュゲート」抗体もまた挙げることができる。例えば、ヘテロコンジュゲート内の抗体の一方をアビジンに、そして、他方をビオチンに、カップリングさせることができる。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の便利な架橋法を用いてもまた、製造することができる。好適な架橋剤及び架橋技術が、当該技術分野において周知であり、米国特許第４，６７６，９８０号に開示されており、その全体が本明細書に参照により組み込まれている。
【０２９８】
抗体断片から二重特異性抗体を生成する方法もまた、当該技術分野において周知である。例えば、二重特異性抗体は、化学結合を用いて調製することができる。Ｂｒｅｎｎａｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：８１，１９８５）は、インタクトな抗体がタンパク質分解により切断され、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片を生成する手順について記載している。これらの断片は、ジチオール錯化剤である亜ヒ酸ナトリウムの存在下で還元して、近接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルヒド形成を防止する。生成したＦａｂ’断片は次いで、チオニトロベンゾアート（ＴＮＢ）誘導体に変換される。次いで、Ｆａｂ’　ＴＮＢ誘導体のうちの１つが、メルカプトエチルアミンによる還元によってＦａｂ’チオールに再変換され、等モル量の別のＦａｂ’　ＴＮＢ誘導体と混合し、二重特異性抗体を形成する。
【０２９９】
組み換えベクター
本開示はまた、本明細書で開示される単離ポリヌクレオチド（例えば、本明細書で開示されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）を含む組み換えベクター（例えば、発現ベクター）、組み換えベクターが導入された宿主細胞（即ち、当該宿主細胞が、ポリ

ヌクレオチド、及び／又は、ポリヌクレオチドを含むベクターを含有するように）、並びに、組み換え技術による、組み換え抗体ポリペプチド又はその断片の産生を提供する。

【０３００】

本明細書で使用する場合、「ベクター」とは、ベクターが宿主細胞に導入されたときに、宿主細胞に、対象となる１つ以上のポリヌクレオチドを送達することができる、任意のコンストラクトである。「発現ベクター」は、対象となる１つ以上のポリヌクレオチドを、発現ベクターが導入されている宿主細胞内で、コードされたポリペプチドとして送達し、発現することが可能である。したがって、発現ベクター内では、対象となるポリヌクレオチドが、発現ベクターと共に導入された宿主細胞内で翻訳されるように、対象となるポリヌクレオチドの組み込み部位において、又はこの付近で、又はこれに隣接して、ベクター内、又は宿主細胞のゲノムのいずれかにて、プロモーター、エンハンサー、及び／又はポリＡテールなどの制御エレメントと作動可能に結合されることにより、ベクター内での発現のために、対象となるポリヌクレオチドが配置される。

【０３０１】

当該技術分野において周知の方法、例えば、電気穿孔法、化学トランスフェクション（例えば、ＤＥＡＥ－デキストラン）、形質転換、トランスフェクション、並びに、感染及び／又は形質導入（例えば、組み換えウイルスによる）により、ベクターを宿主細胞に導入することができる。したがって、ベクターの非限定例としては、ウイルスベクター（組み換えウイルスを生成するために使用可能なもの）、ネイキッドＤＮＡ又はＲＮＡ、プラスミド、コスミド、ファージベクター、及び、カチオン性縮合剤と会合したＤＮＡ又はＲＮＡ発現ベクターが挙げられる。

【０３０２】

いくつかの実施態様において、本明細書で開示されるポリヌクレオチド（例えば、本明細書で開示されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）を、ウイルス発現系（例えば、痘疹若しくは他のポックスウイルス、レトロウイルス、又はアデノウイルス）を用いて導入し、これには、非病原性（欠損型）の複製可能なウイルスの使用を伴う場合があるか、又は、複製不能ウイルスを用いる場合がある。後者の場合、ウイルス増殖は一般的に、補完的なウイルスパッケージング細胞においてのみ生じる。例えば、Ｆｉｓｈｅｒ－Ｈｏｃｈ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：３１７－３２１；Ｆｌｅｘｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ Ｓｃｉ．５６９：８６－１０３；Ｆｌｅｘｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９０，Ｖａｃｃｉｎｅ，８：１７－２１；米国特許第４，６０３，１１２号、同第４，７６９，３３０号、及び同第５，０１７，４８７号；ＷＯ ８９／０１９７３、米国特許第４，７７７，１２７号；ＧＢ ２，２００，６５１；ＥＰ ０，３４５，２４２；ＷＯ ９１／０２８０５；Ｂｅｒｋｎｅｒ－Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，６：６１６－６２７，１９８８；Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５２：４３１－４３４；Ｋｏｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９１：２１５－２１９；Ｋａｓｓ－Ｅｉｓｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：１１４９８－１１５０２；Ｇｕｚｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，８８：２８３８－２８４８；ａｎｄ Ｇｕｚｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｃｉｒ．Ｒｅｓ．，７３：１２０２－１２０７において、好適なシステムが開示されている。ＤＮＡを、このような発現系に組み込む技術は、当業者に周知である。ＤＮＡはまた、例えば、Ｕｌｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５９：１７４５－１７４９及びＣｏｈｅｎ，１９９３，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５９：１６９１－１６９２に記載されているように、「ネイキッド」であってもよい。ＤＮＡを、細胞に効率的に輸送される生分解性ビーズにコーティングすることにより、ネイキッドＤＮＡの取り込みを増大させることができる。

【０３０３】

発現のために、本明細書で開示される、抗体をコードする、又は、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むＤＮＡインサートを、いくつかの例を挙げると、ファージ

λＰＬプロモーター、大腸菌ｌａｃ、ｔｒｐ及びｔａｃプロモーター、ＳＶ４０初期及び後期プロモーター、並びに、レトロウイルス型ＬＴＲのプロモーターなどの適切なプロモーター（例えば、異種プロモーター）に作動可能に連結することができる。他の好適なプロモーターが、当業者には既知である。発現コンストラクトは更に、転写開始及び終了のための部位、並びに、転写領域内に、翻訳のためのリボソーム結合部位を含有することができる。コンストラクトにより発現した成熟転写物のコード部分は、先頭に翻訳開始、及び翻訳されるポリペプチドの末端部におおよそ配置される終止コドン（ＵＡＡ、ＵＧＡ又はＵＡＧ）を含むことができる。

【０３０４】

示したように、発現ベクターは、少なくとも１つの選択可能なマーカーを含むことができる。このようなマーカーとしては、真核細胞培養のためのジヒドロ葉酸レダクターゼ、又はネオマイシン耐性、並びに大腸菌及び他の細菌培養のためのテトラサイクリン又はアンピシリン耐性遺伝子が挙げられる。適切な宿主の代表例としては、大腸菌、ストレプトミセス、及びネズミチフス菌細胞などの細菌細胞、酵母細胞などの真菌細胞、ショウジョウバエＳ２及びハスモンヨトウＳｆ９細胞などの昆虫細胞、ＣＨＯ、ＣＯＳ、Ｂｏｗｅｓ黒色腫、及びＨＫ　２９３細胞などの動物細胞、並びに、植物細胞が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される宿主細胞に対する、適切な培養培地及び条件は、当該技術分野において周知である。

【０３０５】

細菌で用いるための非限定的なベクターとしては、Ｑｉａｇｅｎから入手可能なｐＱＥ７０、ｐＱＥ６０及びｐＱＥ－９、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅから入手可能なｐＢＳベクター、Ｐｈａｇｅｓｃｒｉｐｔベクター、Ｂｌｕｅｓｃｒｉｐｔベクター、ｐＮＨ８Ａ、ｐＮＨ１６ａ、ｐＮＨ１８Ａ、ｐＮＨ４６Ａ、及び、Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能なｐｔｒｃ９９ａ、ｐＫＫ２２３－３、ｐＫＫ２３３－３、ｐＤＲ５４０、ｐＲＩＴ５が挙げられる。非限定的な真核細胞ベクターとしては、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅから入手可能なｐＷＬＮＥＯ、ｐＳＶ２ＣＡＴ、ｐＯＧ４４、ｐＸＴ１、及びｐＳＧ、並びに、Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能なｐＳＶＫ３、ｐＢＰＶ、ｐＭＳＧ、及びｐＳＶＬが挙げられる。他の好適なベクターは、当業者には容易に明らかであろう。

【０３０６】

使用に好適な、非限定的な細菌プロモーターとしては、大腸菌ｌａｃＩ及びｌａｃＺプロモーター、Ｔ３及びＴ７プロモーター、ｇｐｔプロモーター、λＰＲ及びＰＬプロモーター、並びにｔｒｐプロモーターが挙げられる。好適な真核細胞プロモーターとしては、ＣＭＶ前初期プロモーター、ＨＳＶチミジンキナーゼプロモーター、初期及び後期ＳＶ４０プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）のものなどの、レトロウイルス型ＬＴＲのプロモーター、及び、マウスメタロチオネイン－Ｉプロモーターなどのメタロチオネインプロモーターが挙げられる。

【０３０７】

酵母菌サッカロマイセス・セレヴィシエにおいて、アルファ因子、アルコールオキシダーゼ、及びＰＧＨなどの、体質性又は誘導性プロモーターを含有する、いくつかのベクターを使用してもよい。レビューに関してはＡｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ、及び　Ｇｒａｎｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１５３：５１６－５４４（１９９７）を参照されたい。

【０３０８】

コンストラクトの宿主細胞への導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介性トランスフェクション、カチオン性脂質媒介性トランスフェクション、電気穿孔法、形質導入、感染、又は他の方法により行うことができる。このような方法は、Ｄａｖｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂａｓｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９８６）などの、多くの標準的な実験室用マニュアルに記

載されており、その全体が本明細書に参照により組み込まれている。

【０３０９】

より多くの真核生物による、本開示の抗体をコードするＤＮＡの転写は、エンハンサー配列をベクターに挿入することで増大させることができる。エンハンサーは、通常、所与の宿主細胞型において、プロモーターの転写活性を増大させる役割を果たす、約１０～３００ｂｐの、ＤＮＡのｃｉｓ作用型エレメントである。エンハンサーの例としては、塩基対１００～２７０において、複製起点の後ろ側に位置する、ＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後ろ側のポリオーマエンハンサー、及び、アデノウィルスエンハンサーが挙げられる。

【０３１０】

翻訳されたタンパク質を、小胞体の内腔、ペリプラズム空間、又は、細胞外環境に分泌させるために、適切な分泌シグナルを、発現したポリペプチドに組み込むことができる。シグナルは、ポリペプチドに対して内因性であることができる、又は、シグナルは、異種シグナルであることができる。

【０３１１】

ポリペプチド（例えば、抗体）は、融合タンパク質（例えば、ＧＳＴ融合物）などの修飾形態で、又は、ヒスチジンタグにより発現することができ、分泌シグナルだけでなく、追加の異種機能領域もまた含むことができる。例えば、追加のアミノ酸、特に、荷電アミノ酸の領域を、ポリペプチドのＮ末端に付加して、精製中に、又は、その後の取り扱い及び貯蔵の間に、宿主細胞での安定性及び耐久力を改善することができる。また、ペプチド部分をポリペプチドに付加して、精製を促進することができる。このような領域は、ポリペプチドの最終調製前に取り除くことができる。ペプチド部分をポリペプチドに付加して、とりわけ、分泌又は排泄を生じさせ、安定性を改善し、精製を促進することは、周知かつ日常的な当該技術である。

【０３１２】

本開示は、本明細書に記載される任意のヌクレオチド配列と、少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一である核酸配列、及び、本明細書に記載される任意のアミノ酸配列と、少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一であるアミノ酸配列もまた提供する。

【０３１３】

本開示は、本明細書に記載される任意のヌクレオチド配列と、少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の相同性を有する核酸配列、及び、本明細書に記載される任意のアミノ酸配列と、少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の相同性を有するアミノ酸配列もまた提供する。

【０３１４】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載される任意のペプチドをコードするヌクレオチド配列、又は、本明細書に記載される任意のヌクレオチド配列によりコードされる任意のアミノ酸配列に関する。いくつかの実施形態において、核酸配列は、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、５００、又は６００ヌクレオチ

ド未満である。いくつかの実施形態において、アミノ酸配列は、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２５０、３００、３５０、又は４００アミノ酸残基未満である。

【０３１５】

いくつかの実施形態において、アミノ酸配列は、（ｉ）アミノ酸配列を含み；又は、（ｉｉ）アミノ酸配列からなり、上記アミノ酸配列は、本明細書に記載される配列のいずれか１つである。

【０３１６】

いくつかの実施形態において、核酸配列は、（ｉ）核酸配列を含み；又は、（ｉｉ）核酸配列からなり、上記核酸配列は、本明細書に記載される配列のいずれか１つである。

【０３１７】

２つのアミノ酸配列、又は、２つの核酸配列の同一性パーセントを測定するために、最適に比較するために配列をアライメントする（例えば、比較するために、最適にアライメントするように第１及び第２のアミノ酸又は核酸配列の１つ又は両方にギャップを導入してもよく、非相同配列を無視してもよい）。続いて、対応するアミノ酸位置又はヌクレオチド位置にあるアミノ酸残基又はヌクレオチドを比較する。第１の配列の位置が第２の配列の対応する位置のアミノ酸残基又はヌクレオチドと同じものによって占められている場合、分子はその位置で同一であるとする（本明細書で使用されるように、アミノ酸又は核酸の「同一性」はアミノ酸又は核酸の「相同性」に相当する）。２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列を最適にアライメントするために導入される必要のあるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮して、配列に共有される同一の位置の数の関数である。例えば、２つの配列間の配列比較及び同一性パーセントの測定は、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４、及び、フレームシフトギャップペナルティ５の、Ｂｌｏｓｓｕｍ６２スコアリングマトリックスを用いて実施することができる。

【０３１８】

配列相同性（例えば、アミノ酸配列相同性又は核酸相同性）の割合（％）もまた、測定することができる。配列相同性の割合（％）の測定方法は、当該技術分野において周知である。いくつかの実施形態において、類似の物理化学的性質（％相同性）で保存されたアミノ酸残基、例えば、ロイシン及びイソロイシンを使用して、配列類似性を測定することができる。同様の物理化学的特性を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーとしては、例えば、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。多くの場合、相同性割合は、同一性割合よりも高くなる。

【０３１９】

本開示は、本明細書に記載されるポリペプチドのいずれかをコードする１つ以上の核酸を提供する。いくつかの実施形態において、核酸（例えば、ｃＤＮＡ）は、本明細書に記載される重鎖のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、核酸は、本明細書に記載される軽鎖のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、核酸は、本明細書に記載されるｓｃＦｖポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、ベクターは、本明細書に記載される核酸のうちの２つを有することができ、ベクターは、共にＥＧＦＲに結合するＶＬ領域及びＶＨ領域をコード

する。いくつかの実施形態において、一対のベクターを提供し、各ベクターは、本明細書に記載される核酸のうちの１つを含み、ベクターの対は共に、共にＥＧＦＲに結合するＶＬ領域及びＶＨ領域をコードする。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、ベクターは、本明細書に記載される核酸のうちの２つを含み、ベクターは、共にＭＥＴに結合するＶＬ領域及びＶＨ領域領域をコードする。いくつかの実施形態において、一対のベクターを提供し、各ベクターは、本明細書に記載される核酸のうちの１つを含み、ベクターの対は共に、共にＭＥＴに結合するＶＬ領域及びＶＨ領域をコードする。

【０３２２】

ベクターはまた、特定の抗体又はポリペプチドを発現するように構築することもできる。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗体の軽鎖（ＥＧＦＲ－Ｋ）及び重鎖（ＥＧＦＲ－Ｈ）を同時発現するように、ベクターを構築することができる。いくつかの実施形態において、ベクターは、５’末端から３’末端に向けて、サイトメガロウイルスプロモーター（ＣＭＶ）、ＥＧＦＲ－Ｋ、ポリアデニル化（ポリＡ）、ＣＭＶ、ＥＧＦＲ－Ｈ、サル空胞ウイルス４０ターミネーター（ＳＶ４０）、及びグルタミンシンセターゼマーカー（ＧＳ）の配列を含有することができる。いくつかの実施形態において、抗ＭＥＴ抗体軽鎖（ＭＥＴ－Ｋ）及び抗ＭＥＴ抗体重鎖（ＭＥＴ－Ｈ）を同時発現するように、ベクターを構築することができる。いくつかの実施形態において、ベクターは、５’末端から３’末端に向けて、ＣＭＶ、ＭＥＴ－Ｋ、ポリＡ、ＭＥＴ－Ｈ、ＳＶ４０、及びＧＳの配列を含有することができる。いくつかの実施形態において、ベクターは、抗ＭＥＴ抗体ｓｃＦｖポリペプチド鎖を発現するように構築することができる。いくつかの実施形態において、抗体重鎖（例えば、本明細書に記載される重鎖のいずれか）を発現する第１のベクター及び抗体軽鎖（例えば、本明細書に記載される軽鎖のいずれか）を発現する第２のベクターを使用して、細胞（例えば、ＣＨＯ細胞）を共トランスフェクトし、本明細書に記載されるモノクローナル抗体又はその抗原結合断片を生成する。いくつかの実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗体重鎖（例えば、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ抗体重鎖のいずれか）を発現する第１のベクター、抗ＭＥＴ抗体重鎖（例えば、本明細書に記載される抗ＭＥＴ抗体重鎖のいずれか）を発現する第２のベクター、及び共通の軽鎖（例えば、本明細書に記載される共通の軽鎖のいずれか）を発現する第３のベクターを使用して、細胞（例えば、ＣＨＯ細胞）を共トランスフェクトし、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物（例えば、本明細書に記載される抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体のいずれか）を生成する。

【０３２３】

治療方法

本明細書に記載の方法は、癌と関連する障害の治療方法を含む。一般に、方法は、治療に有効な量の、本明細書に記載される組み換え抗体、その抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）を、そのような治療を必要とする、又は、そのような治療を必要とすると判定される対象に投与することを含む。

【０３２４】

本文脈中で使用される場合、「治療」とは、癌と関連する障害の少なくとも１つの症状を緩和することを意味する。多くの場合、癌は死をもたらす。故に、治療は、（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月、又は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０年の）平均余命の増加をもたらすことができる。癌と関連する状態の治療のために、治療に有効な量の、本明細書に記載される剤を投与することによって、癌細胞の数の減少、及び／又は、症状の緩和がもたらされる。

【０３２５】

本明細書で使用する場合、「癌」という用語は、自律増殖能を有する細胞、即ち、急速に増殖する細胞増殖を特徴とする異常な状況又は状態を意味する。この用語は、組織変化

の種類又は侵襲性のステージに関係なく、あらゆる種類の癌性増殖又は発癌性プロセス、転移性組織又は悪性形質転換細胞、組織、又は器官を含むことを意味する。本明細書で使用する場合、「腫瘍」という用語は、癌性細胞、例えば、癌性細胞の塊を意味する。本明細書に記載の方法を用いて治療又は診断可能な癌としては、肺、胸、甲状腺、リンパ系、胃腸、及び尿生殖器に影響を与えるなどの、様々な器官系の悪性腫瘍、加えて、大部分の大腸癌、腎細胞癌、前立腺癌及び／又は精巣腫瘍、肺の非小細胞癌、小腸癌、並びに食道癌などの悪性腫瘍を含む腺癌が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される剤は、被験体における癌腫を治療又は診断するために設計される。「癌腫」という用語は当該技術分野において認知されており、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、及び黒色腫を含む、上皮又は内分泌腺組織の悪性腫瘍を意味する。いくつかの実施形態において、癌は腎癌又は黒色腫である。例示的な癌腫としては、子宮頸、肺、前立腺、胸、頭頸、結腸、及び卵巣の組織から形成される癌腫が挙げられる。この用語は、例えば、癌性及び肉腫性組織で構成される悪性腫瘍を含む癌肉腫もまた含む。「腺癌」とは、腺組織に由来する癌腫、又は、腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌腫を意味する。「肉腫」という用語は当該技術分野において認知されており、間葉由来の悪性腫瘍を意味する。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、癌は、化学療法耐性癌である。

【０３２７】

一態様では、本開示はまた、対象における癌の治療方法、対象における腫瘍体積の増加速度を、経時的に下げる方法、転移が生じるリスクを軽減する方法、又は、対象において更なる転移が生じるリスクを軽減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、治療によって、癌の進行を中断させる、遅くする、阻止する、又は阻害することができる。いくつかの実施形態において、治療によって、対象における癌の１つ以上の症状の数、重症度、及び／又は持続期間の軽減をもたらすことができる。

【０３２８】

一態様では、本開示は、治療に有効な量の抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）、又は本明細書に開示される抗体薬物コンジュゲートを、必要とする対象、例えば、癌、例えば、充実性腫瘍、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、肺腺癌、又は肺癌腫）、胃癌（例えば、胃癌腫）、皮膚癌（例えば、皮膚癌腫）、結腸直腸癌、乳癌、頭頸癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、膵癌、ＣＮＳ癌、肝癌、鼻咽頭癌、膨大部癌腫、又は脳腫瘍を有する、又は、これを有すると同定若しくは診断された対象に投与することを含む、方法を特徴とする。

【０３２９】

本明細書で使用する場合、「対象」及び「患者」という用語は、明細書を通して同じ意味で用いられ、本発明の方法に従った治療が提供される動物、ヒト、又は非ヒトを表す。獣医学的及び非獣医学的用途が、本発明により想到される。ヒト患者は、成人のヒト又は若年のヒト（例えば、１８歳未満のヒト）であることができる。ヒトに加えて、患者としては、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレット、ネコ、イヌ、及び霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、非ヒト霊長類（例えば、サル、チンパンジー、ゴリラなど）、齧歯類（例えば、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、フェレット、ウサギ）、ウサギ科動物、ブタ科動物（例えば、ブタ、ミニブタ）、ウマ科動物、イヌ科動物、ネコ科動物、ウシ科動物、並びに、他の家庭用、家畜用、及び動物園用動物が挙げられる。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物及び方法を、癌のリスクを有する患者の治療に用いることができる。癌を患う患者は、当該技術分野において周知の様々な方法で同定することができる。

【０３３１】

本明細書で使用する場合、「有効量」とは、疾患、例えば、癌の進行を中断する、遅ら

せる、阻止する、又は阻害することを含む、有益な、又は所望の結果をもたらすのに十分な量又は用量を意味する。有効量は、例えば、抗体、抗原結合断片、抗体薬物コンジュゲート、抗体をコードするポリヌクレオチド、そのポリヌクレオチドを含むベクター、並びに／又はその組成物が投与される対象の年齢及び体重、症状の重症度、及び投与経路に応じて変化し、故に、投与は、個別に決定することができる。

【０３３２】

有効量は、１回以上の投与で投与することができる。例えば、有効量の抗体、抗原結合断片、又は、抗体薬物コンジュゲートとは、患者における自己免疫疾患若しくは癌の進行を緩和する、停止する、安定させる、逆転させる、阻害する、遅くする、及び／若しくは遅延させるのに十分な量、又は、インビトロで、細胞（例えば、生検細胞、本明細書に記載される癌細胞のいずれか、若しくは細胞株（例えば、癌細胞株））の増殖を緩和する、停止する、安定させる、逆転させる、遅くする、及び／若しくは遅延させるのに十分な量である。当該技術分野において理解されるように、有効量の抗体、抗原結合断片、又は、抗体薬物コンジュゲートは、とりわけ、患者の病歴、加えて、用いた抗体の種類（及び／又は、用量）などの、他の因子に応じて変化する場合がある。

【０３３３】

本明細書で開示される抗体、抗体をコードするポリヌクレオチド、抗体薬物コンジュゲート、及び／又は組成物を投与するための有効量及びスケジュールは、実験によって決定することができ、このような決定を行うことは、当業者の範囲内である。当業者は、投与される必要がある用量は、例えば、本明細書で開示する抗体、抗体をコードするポリヌクレオチド、抗体薬物コンジュゲート、及び／若しくは組成物を受ける哺乳動物、投与経路、抗体の具体的な種類、抗体をコードするポリヌクレオチド、抗原結合断片、抗体薬物コンジュゲート、並びに／又は、使用される、本明細書で開示する組成物、及び、哺乳動物に投与される他の薬剤に応じて変化することを理解するであろう。抗体又は抗原結合断片に対して適切な用量を選択する手引きは、抗体及び抗原結合断片の治療のための使用に関する文献、例えば、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｆｅｒｒｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｎｏｇｅｓ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｐａｒｋ Ｒｉｄｇｅ，Ｎ．Ｊ．，１９８５，ｃｈ．２２ ａｎｄ ｐｐ．３０３－３５７、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｈａｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９７７，ｐｐ．３６５－３８９に見出すことができる。

【０３３４】

有効量の抗体、その抗原結合断片、又は抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）の典型的な日用量は、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、用量は、１００ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、又は０．１ｍｇ／ｋｇ未満であることができる。いくつかの実施形態において、用量は、１０ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、又は０．０１ｍｇ／ｋｇ超であることができる。いくつかの実施形態において、用量は、約、又は少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、又は０．１ｍｇ／ｋｇである。

【０３３５】

本明細書に記載される方法のいずれかでは、少なくとも１つの抗体、その抗原結合断片、又は、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）、抗体薬物コンジュゲー

ト、又は医薬組成物（例えば、本明細書に記載される抗体、抗原結合断片、抗体薬物コンジュゲート、若しくは医薬組成物のいずれか）、並びに、任意選択的に、少なくとも１つの追加の治療剤を、対象に、少なくとも週に１回（例えば、週に１回、週に２回、週に３回、週に４回、１日１回、１日２回、又は１日３回）投与することができる。いくつかの実施形態において、少なくとも２つの異なる抗体及び／又は抗原結合断片は、同じ組成物（例えば、液体組成物）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの抗体、抗原結合断片、抗原結合タンパク質構築物（例えば、二重特異性抗体）、又は、抗体薬物コンジュゲート、及び、少なくとも１つの追加の治療剤は、同じ組成物（例えば、液体組成物）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの抗体又は抗原結合断片、及び、少なくとも１つの追加の治療剤は、２つの異なる組成物（例えば、少なくとも１つの抗体又は抗原結合断片を含有する液体組成物、及び、少なくとも１つの追加の治療剤を含有する固体口腔用組成物）で投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの追加の治療剤は、丸薬、錠剤、又はカプセルとして投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの追加の治療剤は、徐放性経口製剤で投与される。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、１つ以上の追加の治療剤を、少なくとも１つの抗体、抗原結合抗体断片、抗体薬物コンジュゲート、又は医薬組成物（例えば、本明細書に記載される抗体、抗原結合抗体断片、若しくは医薬組成物のいずれか）を投与する前、又は、投与した後に、対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、１つ以上の追加の治療剤、及び、少なくとも１つの抗体、抗原結合抗体断片、抗体薬物コンジュゲート、又は医薬組成物（例えば、本明細書に記載される抗体、抗原結合抗体断片、又は医薬組成物のいずれか）は、対象内で、１つ以上の追加の治療剤の生物活性期間と、少なくとも１つの抗体又は抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片のいずれか）の生物活性期間に、重なりが生じるように、対象に投与される。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、長期間にわたり（例えば、少なくとも１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１年、２年、３年、４年、又は５年の期間にわたり）、少なくとも１つの抗体、抗原結合抗体断片、抗体薬物コンジュゲート、又は医薬組成物（例えば、本明細書に記載される抗体、抗原結合抗体断片、若しくは医薬組成物のいずれか）を、対象に投与することができる。熟練した医療専門家は、治療の有効性を診断する、又は追跡する（例えば、癌の少なくとも１つの症状を観察する）ために、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて治療期間の長さを決定することができる。本明細書に記載されるように、熟練した医療専門家はまた、対象に投与される抗体若しくは抗原結合抗体断片、抗体薬物コンジュゲート（及び／又は、１つ以上の追加の治療剤）の同一性及び数を変化させる（例えば、増加又は減少させる）ことができ、また、（例えば、本明細書に記載の、及び、当該技術分野において周知の方法のいずれかを用いる）治療の有効性の評価に基づき、対象への、少なくとも１つの抗体若しくは抗原結合抗体断片（及び／又は、１つ以上の追加の治療剤）の投与用量又は頻度を調整する（例えば、増加又は減少させる）ことができる。

【０３３８】

いくつかの実施形態において、１つ以上の追加の治療剤を、対象に投与することができる。追加の治療剤は、Ｂ－Ｒａｆの阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫの阻害剤、ＥＲＫの阻害剤、Ｋ－Ｒａｓの阻害剤、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）の阻害剤、ホスファチジルイノシトール　３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の阻害剤、Ａｋｔの阻害剤、ｍＴＯＲの阻害剤、二重ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）の阻害剤、並びに、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１（ＩＤＨ１）及び／又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ２（ＩＤＨ２）の阻害剤からなる群から選択される１つ以上の阻害剤を含むことができる。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、イン

ドールアミン　２，３－ジオキシゲナーゼ－１（ＩＤＯ１）の阻害剤（例えば、エパカドスタット）である。

【０３３９】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＨＥＲ３の阻害剤、ＬＳＤ１の阻害剤、ＭＤＭ２の阻害剤、ＢＣＬ２の阻害剤、ＣＨＫ１の阻害剤、活性化ヘッジホッグシグナル伝達経路の阻害剤、及び、エストロゲン受容体を選択的に分解する薬剤からなる群から選択される１つ以上の阻害剤を含むことができる。

【０３４０】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、トラベクテジン、ｎａｂ－パクリタキセル、トレバナニブ、パゾパニブ、セディラニブ、パルボシクリブ、エベロリムス、フルオロピリミジン、ＩＦＬ、レゴラフェニブ、レオリシン、アリムタ、ジカイダ、スーテント、テムシロリムス、アキシチニブ、エベロリムス、ソラフェニブ、ヴォトリエント、パゾパニブ、ＩＭＡ－９０１、ＡＧＳ－００３、カボザンチニブ、ビンフルニン、Ｈｓｐ９０阻害剤、Ａｄ－ＧＭ－ＣＳＦ、テモゾロミド、ＩＬ－２、ＩＦＮａ、ビンブラスチン、サロミド、ダカルバジン、シクロホスファミド、レナリドマイド、アザシチジン、レナリドマイド、ボルテゾミブ、アムルビシン、カルフィルゾミブ、プララトレキサート、及びエンザスタウリンからなる群から選択される１つ以上の治療剤を含むことができる。

【０３４１】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、アジュバント、ＴＬＲアゴニスト、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）α、ＩＬ－１、ＨＭＧＢ１、ＩＬ－１０アンタゴニスト、ＩＬ－４アンタゴニスト、ＩＬ－１３アンタゴニスト、ＩＬ－１７アンタゴニスト、ＨＶＥＭアンタゴニスト、ＩＣＯＳアゴニスト、ＣＸ３ＣＬ１を標的とする治療、ＣＸＣＬ９を標的とする治療、ＣＸＣＬ１０を標的とする治療、ＣＣＬ５を標的とする治療、ＬＦＡ－１アゴニスト、ＩＣＡＭ１アゴニスト、及びセレクチンアゴニストからなる群から選択される１つ以上の治療剤を含むことができる。

【０３４２】

いくつかの実施形態において、カルボプラチン、ｎａｂ－パクリタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、ペメトレキセド、ゲムシタビン、ＦＯＬＦＯＸ、又はＦＯＬＦＩＲＩが、対象に投与される。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＣＤ４０抗体、抗ＯＸ４０抗体、抗４－１ＢＢ抗体、抗ＴＩＭ３抗体、又は抗ＧＩＴＲ抗体である。

【０３４４】

医薬組成物及び投与経路

本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、抗体（例えば、二重特異性抗体）、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートの少なくとも１つ（例えば、１、２、３、又は４つ）を含有する医薬組成物もまた、本明細書で提供する。本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、抗体、抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートのいずれかの、２つ以上（例えば、２、３、又は４つ）が、任意の組み合わせで、医薬組成物に存在することができる。医薬組成物は、当該技術分野において周知の任意の様式で、製剤化することができる。

【０３４５】

医薬組成物は、その意図する投与経路（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、皮内、皮下、又は腹腔内）と適合性を有するように、製剤化される。組成物は、無菌希釈剤（例えば、無菌水若しくは生理食塩水）、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶剤、抗菌若しくは抗カビ剤（例えば、ベンジルアルコール若しくはメチルパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなど）、酸化防止剤（アスコルビン酸若しくは亜硫酸水素ナトリウムなど）、キレ

ート剤（エチレンジアミン四酢酸など）、緩衝剤（アセテート、シトレート、若しくはホスフェートなど）、及び、等張剤（例えば、糖類（例えば、デキストロース）、ポリアルコール（例えば、マンニトール若しくはソルビトール）、若しくは塩類（例えば、塩化ナトリウム））、又はこれらの任意の組み合わせを含むことができる。リポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容される担体として使用可能である（例えば、米国特許第４，５２２，８１１号を参照されたい）。組成物の調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回投与用バイアルに製剤化し、封入することができる。必要な場合（例えば、注射可能な製剤におけるように）、適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング、又は界面活性剤を用いることにより、維持することができる。吸収を遅らせる剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）を含めることにより、抗体又はその抗原結合断片の吸収を長くすることができる。或いは、徐放は、インプラント及びマイクロカプセル化デリバリーシステムによって達成することができ、これらとしては、生分解性・生体適合性ポリマー（例えば、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸；Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，Ｉｎｃ．）を挙げることができる。

【０３４６】

本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、抗体、抗原結合断片、抗体薬物コンジュゲートのいずれかの１つ以上を含有する組成物は、用量単位形態（即ち、投与を容易にし、用量を均一にするための、所定量の活性化合物を含有する、物理的に別個の単位）で、非経口（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、皮内、皮下、又は腹腔内）投与のために製剤化することができる。

【０３４７】

組成物の毒性及び治療効果は、細胞培養液又は実験用動物（例えば、サル）における、標準的な薬学的手順により決定することができる。ＬＤ５０（集団の５０％に対して致死性の用量）、及び、ＥＤ５０（集団の５０％において治療に有効な用量）を決定することができ、治療指数は、ＬＤ５０：ＥＤ５０の比率である。高い治療指数を示す薬剤が好ましい。薬剤が、望ましくない副作用を示す場合、損害の可能性を最低限に抑える（即ち、望ましくない副作用を軽減する）ためのケアを取る必要がある。毒性及び治療効果は、他の標準的な薬学的手順により決定することができる。

【０３４８】

細胞培養アッセイ及び動物研究から入手したデータを、対象（例えば、ヒト）で用いるための、任意の所与の剤の適切な用量の製剤化において使用することができる。治療に有効な量の、１つ以上（例えば、１、２、３、又は４つ）の抗原結合タンパク質構築物、抗体又はその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載される抗体又は抗体断片のいずれか）は、対象（例えば、癌を有すると同定されたヒト対象）、又は、疾患を発症するリスクがあると同定された対象（例えば、以前に癌を発症したが、現在は治癒している対象）において、対象の疾患を治療する（例えば、癌細胞を殺傷する）量、対象（例えば、ヒト）における、疾患の１つ以上の症状の重症度、頻度、及び／又は持続時間を低減する量である。本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、抗体又は抗原結合断片のいずれかの有効性及び投与は、当該技術分野において周知の方法を使用して、健康管理の専門家又は獣医学の専門家により、加えて、対象（例えば、ヒト）における疾患の１つ以上の症状を観察することにより、決定することができる。ある特定の因子は、対象を効果的に治療するのに必要な用量及びタイミング（例えば、疾患又は障害の重症度、以前の治療、対象の総体的な健康及び／又は年齢、並びに、他の疾患の存在）に影響を及ぼし得る。

【０３４９】

例示的な用量としては、対象の体重１キログラム当たりの、本明細書に記載される抗原結合タンパク質構築物、抗体、抗原結合断片、又は、抗体薬物コンジュゲートのいずれかの量（ミリグラム又はマイクログラム）（例えば、約１μｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ；約１００μｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ；約１００μｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ；約１０μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ；約１０μｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ；又は、約

０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ）が挙げられる。これらの用量は広範囲をカバーしているものの、抗原結合タンパク質構築物、抗体及びその抗原結合断片を含む治療剤は、これらの効能、及び有効量を、当該技術分野において周知の方法により決定することができることを、当業者は理解するであろう。典型的には、比較的低用量をまず投与し、担当の健康管理の専門家若しくは獣医学の専門家（治療用途の場合）、又は、研究者（依然として開発段階で働いている場合）が続けて、及び徐々に、適切な応答が得られるまで、用量を増大させることができる。加えて、任意の特定の対象に対する、具体的な用量レベルは、用いる具体的な化合物の活性、対象の年齢、体重、総体的な健康、性別、及び食事、投与時間、投与経路、排泄速度、並びに、インビボでの抗体又は抗体断片の半減期を含む様々な因子に依存すると理解されている。

【０３５０】

医薬組成物は、容器、パック、又はディスペンサーに、投与用の取扱説明書と共に含めることができる。本開示は、本明細書に記載される様々な用途のための、抗体若しくはその抗原結合断片、又は抗体薬物コンジュゲートの製造方法もまた提供する。

【実施例】

【０３５１】

本発明を以下の実施例で更に説明し、これらは、特許請求の範囲に記載する本発明の範囲を限定するものではない。

【０３５２】

実施例１．抗ＥＧＦＲ抗体の調製と分析

抗ＥＧＦＲ抗体の生成

ヒトＥＧＦＲタンパク質（ｈＥＧＦＲ－Ｆｃ、ＡＣＲＯ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＥＧＲ－Ｈ５２５２）、又は、このタンパク質をコードするＤＮＡを、アジュバントで乳化し、これを使用して、ＲｅｎＬｉｔｅ™マウス（Ｂｉｏｃｙｔｏｇｅｎ、インサイチュでの、共通の軽鎖置換と組み合わさった、完全ヒト重鎖可変ドメイン）を免疫付与した。マウスは、例えば、ＰＣＴ／ＣＮ２０２１／０９７６５２に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。免疫付与の前に、陰性対照として後眼窩血液を採取した。

【０３５３】

最初の免疫付与には、フロイントの完全アジュバント（ＣＦＡ）を使用し、２回目、３回目、及び４回目の免疫付与には、フロイントの不完全アジュバント（ＩＦＡ）を使用した。合計４回の免疫付与を実施した。最初及び２回目の免疫付与は２週間の間隔をあけ、残りの免疫付与は１週間の間隔をあけた。４回目の免疫付与の１週間後に、後眼窩血を採取し、血清の抗体力価を蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）により検出した。１週間後に、刺激免疫付与のために、力価の大きいマウスに、ｈＥＧＦＲ－Ｆｃタンパク質とヒトＥＧＦＲ抗原を発現するＣＨＯ－Ｓ細胞を、更に尾静脈から注射した。

【０３５４】

抗原特異的免疫細胞を、免疫付与したマウスから単離し、更に、抗ＥＧＦＲ抗体を得た、又は、抗ＥＧＦＲ抗体の軽鎖及び重鎖可変領域配列を得た。例えば、単一細胞技術（例、Ｂｅａｃｏｎ（登録商標） Ｏｐｔｏｆｌｕｉｄｉｃ Ｓｙｓｔｅｍ、Ｂｅｒｋｅｌｅｙ Ｌｉｇｈｔｓ Ｉｎｃ．）を使用して、抗原特異的モノクローナル抗体を分泌する形質細胞をスクリーニングして発見し、次に、逆転写及びＰＣＲ配列決定を使用して、抗体可変領域配列を得た。得られた可変領域配列は、抗体発現のためのヒトＩｇＧ１定常領域をコードする配列を含むベクターにクローニングされた。発現した抗体のＥＧＦＲへの結合はＦＡＣＳによって検証された。本方法により入手した例示的抗体は、Ｅ－１Ｃ１２、Ｅ－１Ｇ１１、Ｅ－２Ｂ７、Ｅ－３Ａ８、Ｅ－３Ｄ８、Ｅ－６Ｃ４、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２を含んだ。

【０３５５】

これらの抗体は、実質的に同じ軽鎖を含有し、これらのＶＨ及びＶＬ ＣＤＲ １～３の配列を、図８、図９、又は図１０に示す。Ｅ－１Ｇ１１、Ｅ－２Ｂ７、Ｅ－３Ａ８、Ｅ

－３Ｄ８、Ｅ－６Ｃ４、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２のＶＨ及びＶＬ領域を、図１１に示す。

【０３５６】

抗ＥＧＦＲ抗体の種間結合分析

ＣＨＯ－Ｓ－ｈＥＧＦＲ細胞及びＣＨＯ－Ｓ－ｆａｓＥＧＦＲ細胞は、それぞれヒトＥＧＦＲタンパク質のアミノ酸２５～６４５（配列番号３１）及びサル（カニクイザル、又はＭａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ＥＧＦＲタンパク質のアミノ酸２５～６４５（配列番号３２）をコードするベクターを、ＣＨＯ－Ｓ細胞にトランスフェクトすることによって得られた。ＣＨＯ－Ｓ－ｈＥＧＦＲ細胞又はＣＨＯ－Ｓ－ｆａｓＥＧＦＲ細胞を、それぞれ５×１０^{4}細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに移した。段階希釈した抗ＥＧＦＲ抗体を９６ウェルプレートに加え、４℃で３０分間インキュベートした。その後、細胞を二次抗体Ａｎｔｉ－ｈＩｇＧ－Ｆｃ－Ａｌｅｘ　Ｆｌｏｕｒ　６４７（ＲＬ１－Ｈ）（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．、カタログ番号：１０９－６０６－１７０）と共に暗所で４℃で１５分間インキュベートし、続いてフローサイトメトリー分析を実施した。以下の表に示すように、６つの抗ＥＧＦＲ抗体は全て、ヒトＥＧＦＲ及びサルＥＧＦＲに結合できる。

【０３５７】

【表１】

表１

抗体	ＥＧＦＲタンパク質	陽性細胞の割合（％）	評価
ＮＣ	ｈＥＧＦＲ	０	結合せず
	ｆａｓＥＧＦＲ	０．２％	結合せず
Ｅ－１Ｃ１２	ｈＥＧＦＲ	２９．９％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	２８．２％	結合
Ｅ－１Ｇ１１	ｈＥＧＦＲ	３４．２％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	３１．９％	結合
Ｅ－２Ｂ７	ｈＥＧＦＲ	２６．１％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	２８．６％	結合
Ｅ－３Ａ８	ｈＥＧＦＲ	３１．２％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	２３．８％	結合
Ｅ－３Ｄ８	ｈＥＧＦＲ	２８．８％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	２４．１％	結合
Ｅ－６Ｃ４	ｈＥＧＦＲ	２６．４％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	２５．４％	結合

【０３５８】

別の同様の実験において、抗ＥＧＦＲ抗体（Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２）のＣＨＯ－Ｓ－ｈＥＧＦＲ細胞又はＣＨＯ－Ｓ－ｆａｓＥＧＦＲに対する種間結合活性をフローサイトメトリーによって検証した。結果は以下の表に示されている。

【０３５９】

【表２】

表２

抗体	ＥＧＦＲタンパク質	陽性細胞の割合（％）	評価
陰性対照	ｈＥＧＦＲ	０．４６％	結合せず
	ｆａｓＥＧＦＲ	０．６５％	結合せず
Ｅ－９Ａ６	ｈＥＧＦＲ	５６．９％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	５５．４％	結合
Ｅ－９Ｄ２	ｈＥＧＦＲ	３８．７％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	４５．９％	結合
Ｅ－９Ｆ３	ｈＥＧＦＲ	５３．１％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	５３．７％	結合
Ｅ－９Ｈ２	ｈＥＧＦＲ	４４．３％	結合
	ｆａｓＥＧＦＲ	４１．５％	結合

【０３６０】

抗ＥＧＦＲ抗体Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２がヒトＥＧＦＲ及びサルＥＧＦＲに結合できることを、結果は示す。

【０３６１】

抗ＥＧＦＲ抗体の結合親和性

Ｈｉｓタグ付きヒトＥＧＦＲタンパク質（ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ、ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓＩｎｃ．、カタログ番号：ＥＧＲ－Ｈ５２２２）及びＨｉｓタグ付きサル（カニクイザル、又はＭａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ＥＧＦＲタンパク質（ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ、ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓＩｎｃ．、カタログ番号：ＥＧＲ－Ｃ５２Ｈ１）に対する抗ＥＧＦＲ抗体の結合親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅ™（Ｂｉａｃｏｒｅ、Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ　Ｎ．Ｊ．）を使用して表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって測定した。予め固定化したプロテインＡセンサチップを装着した８Ｋバイオセンサー。

【０３６２】

精製された各抗ＥＧＦＲ抗体は、検出のためにタンパク質Ａチップ（シリーズＳセンサチッププロテインＡ）上に捕捉された。具体的には、１μｇ／ｍＬの精製され抗ＥＧＦＲ抗体を１０μＬ／分でロードし、勾配濃度の組み換えｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ又はｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ（２００ｎＭ）に結合させた。流速は３０μＬ／分だった。結合及び解離時間をそれぞれ１８０秒及び４００秒に設定した。各滴定液の最後の注射の後に、チップをグリシン溶液（ｐＨ２．０）で、３０μＬ／分で３０秒間再生した。

【０３６３】

データ分析は、標準的な１：１結合モデルを使用して、Ｂｉａｃｏｒｅ™　８Ｋ評価ソフトウェア３．０で実行された。親和性値を、運動速度定数の商から推定した（ＫＤ＝ｋｏｆｆ／ｋｏｎ）。

【０３６４】

当業者が理解するように、パラメーター（例えば、抗体濃度）を適切に調整した同じ方法を、各試験抗ＥＧＦＲ抗体に対して実施した。試験抗体に対する結果を、以下の表にまとめる。

【０３６５】

【表３】

表３

抗体	ＥＧＦＲタンパク質	ｋｏｎ（１／Ｍｓ）	ｋｏｆｆ（１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
Ｅ－１Ｃ１２	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．６３Ｅ＋０４	５．２１Ｅ－０４	１．１２Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	７．５３Ｅ＋０４	４．７７Ｅ－０６	６．３４Ｅ－１１
Ｅ－１Ｇ１１	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．２３Ｅ＋０４	１．２３Ｅ－０３	２．９０Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	３．６７Ｅ＋０４	９．１２Ｅ－０４	２．４９Ｅ－０８
Ｅ－２Ｂ７	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	６．１０Ｅ＋０４	２．８６Ｅ－０４	４．６９Ｅ－０９
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	６．４３Ｅ＋０４	３．４２Ｅ－０４	５．３２Ｅ－０９
Ｅ－３Ａ８	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．３５Ｅ＋０４	１．０１Ｅ－０３	２．３２Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．８７Ｅ＋０４	１．０４Ｅ－０３	２．１３Ｅ－０８
Ｅ－３Ｄ８	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	３．３９Ｅ＋０４	１．３２Ｅ－０３	３．９０Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	３．８７Ｅ＋０４	１．３２Ｅ－０３	３．４０Ｅ－０８
Ｅ－６Ｃ４	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．３８Ｅ＋０５	８．６５Ｅ－０３	６．２７Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．９０Ｅ＋０５	１．７２Ｅ－０２	９．０３Ｅ－０８

【０３６６】

６つの抗ＥＧＦＲ抗体が全て、良好な結合親和性でヒト及びサルＥＧＦＲの両方に結合できることを、結果は示した。

【０３６７】

別の同様の実験において、抗ＥＧＦＲ抗体（Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２）のｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ又はｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓに対する結合親和性を検証した。以下の表に示すように、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２の４つの抗体は全て、ヒトＥＧＦＲ及びサルＥＧＦＲに結合できる。

【０３６８】

【表４】

表４

抗体	ＥＧＦＲタンパク質	ｋｏｎ（１／Ｍｓ）	ｋｏｆｆ（１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
Ｅ－９Ａ６	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．８６Ｅ＋０５	１．７６Ｅ－０３	９．４４Ｅ－０９
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．３８Ｅ＋０５	１．７３Ｅ－０３	１．２６Ｅ－０８
Ｅ－９Ｄ２	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	２．５２Ｅ＋０５	１．５２Ｅ－０２	６．０３Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	２．０３Ｅ＋０５	２．０３Ｅ－０２	９．９８Ｅ－０８
Ｅ－９Ｆ３	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	６．４９Ｅ＋０４	１．７７Ｅ－０３	２．７２Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．７６Ｅ＋０４	１．９０Ｅ－０３	３．９９Ｅ－０８
Ｅ－９Ｈ２	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．５４Ｅ＋０５	１．５１Ｅ－０２	９．８３Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．１７Ｅ＋０５	１．７７Ｅ－０２	１．５２Ｅ－０７

【０３６９】

抗ＥＧＦＲ抗体の内在化

抗ＥＧＦＲ抗体（２．５μｇ／ｍＬ）、及び、ｐＨＡｂヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体（Ｐｒｏｍｅｇａ（Ｂｅｉｊｉｎｇ）Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、カタログ番号：Ｇ９８４５）を、ＳＮＵ－５細胞（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－５９７３）に加えた。３７℃、５％　CO_2で１時間インキュベートした後、細胞を遠心分離し、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。平均蛍光強度（ＭＦＩ）値をフローサイトメーターを使用して測定し、抗ＥＧＦＲ抗体のエンドサイトーシス比率を計算した。結果は以下の表に示されている。

【０３７０】

【表５】

表5

抗体	ＭＦＩ	陽性の割合
ＮＣ	１１４１８	０．５１％
ＮＣ＋二次抗体	１１４７２	０．６５％
セツキシマブ類似体	１４７１９	１．５４％
Ｅ－１Ｃ１２	１３６９６	２．１３％
Ｅ－１Ｇ１１	２０１５８	３２．９０％
Ｅ－２Ｂ７	１４５５６	３．９２％
Ｅ－３Ａ８	１６１２０	７．９８％
Ｅ－３Ｄ８	１６９３７	１０．２０％
Ｅ－６Ｃ４	１５００５	４．７２％

【０３７１】

セツキシマブは、もともとＩｍＣｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓによって開発されたＥＧＦＲ標的化キメラモノクローナルＩｇＧ１抗体であり、２００３年にスイスで、イリノテカン抵抗性の転移性結腸直腸癌の治療のための単独療法及びイリノテカンとの併用療法として、Ｍｅｒｃｋ　ＫＧａＡによってＥｒｂｉｔｕｘ™として初めて発売された。その重鎖及び軽鎖配列は、配列番号７３及び配列番号７４に示されている。

【０３７２】

別の同様の実験において、Ａ４３１細胞（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－１５５５）における抗ＥＧＦＲ抗体（Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２）の１時間の内在化をフローサイトメトリーによって検証した。実験で使用した二次抗体は、ｐＨＡｂ－ＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ　Ｆａｂ断片ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、カタログ番号：１０９－００７－００８）であった。結果は以下の表に示されている。

【０３７３】

【表６】

表6

抗体	陽性の割合
ＮＣ	０．４８％
ＮＣ＋二次抗体	０．８２％
Ｅ－９Ａ６	９８．２％
Ｅ－９Ｄ２	９９．６％
Ｅ－９Ｆ３	９８．３％
Ｅ－９Ｈ２	９５．６％

【０３７４】

実施例２．抗ＭＥＴ抗体の調製と分析

抗ＭＥＴ抗体の生成

ｈＭＥＴ－Ｆｃ（ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＭＥＴ－Ｈ５２５６）を使用して、ＲｅｎＬｉｔｅ™マウスを免疫付与した。免疫付与の前に、陰性対照として後眼窩血液をマウスから採取した。最初の免疫付与には、フロイントの完全アジュバント（ＣＦＡ）を使用し、２回目、３回目、及び４回目の免疫付与には、フロイントの不完全アジュバント（ＩＦＡ）を使用した。合計４回の免疫付与を行った。４回目の免疫付与の１週間後に、後眼窩血を採取し、抗ヒトＭＥＴ抗体の血清力価をＦＡＣＳにより検出した。４回目の免疫付与の２週間後に、ヒトＭＥＴ抗原を発現するＣＨＯ－Ｓ細胞及びｈＭＥＴ－Ｆｃを尾静脈注射による刺激免疫に用いた。

【０３７５】

抗原特異的免疫細胞を（免疫付与したマウスの免疫臓器から）単離し、更に、抗ＭＥＴ

抗体を得た、又は、抗ＭＥＴ抗体の軽鎖及び重鎖可変領域配列を得た。単一細胞技術（例えば、Ｂｅａｃｏｎ（登録商標） Ｏｐｔｏｆｌｕｉｄｉｃ Ｓｙｓｔｅｍ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ Ｌｉｇｈｔｓ Ｉｎｃ．）を使用して、抗原特異的モノクローナル抗体を分泌する形質細胞をスクリーニングして発見し、次に、逆転写及びＰＣＲ配列決定を使用して、抗体可変領域配列を得た。得られた可変領域配列は、抗体発現のためのヒトＩｇＧ１定常領域をコードする配列を含むベクターにクローニングされた。発現した抗体のＭＥＴへの結合はＦＡＣＳによって検証された。本方法により入手した例示的な完全ヒト抗体は、Ｍ－１Ｃ５、Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１１、Ｍ－２Ｆ１２、Ｍ－２Ｇ１０、Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０を含んだ。これらの抗体は同じ軽鎖を有し、その配列は抗ＥＧＦＲ抗体の共通の軽鎖配列と一致しており、それらのＶＨ ＣＤＲ １～３配列を図８及び図９に示す。Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１１、Ｍ－２Ｆ１２、Ｍ－２Ｇ１０、Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０のＶＨ領域を、図１１に示す。

【０３７６】

抗ＭＥＴ抗体の種間結合分析

ＳＮＵ－５細胞又はｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞を、５×１０^{4}細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに移した。段階希釈した抗ＭＥＴ抗体を９６ウェルプレートに加え、４℃で３０分間インキュベートした。その後、細胞をＡｎｔｉ－ｈＩｇＧ－Ｆｃ－Ａｌｅｘ Ｆｌｏｕｒ ６４７（ＲＬ１－Ｈ）（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．、カタログ番号：１０９－６０６－１７０）と共に暗所で４℃で１５分間インキュベートし、続いてフローサイトメトリー分析を実施した。以下の表に示すように、Ｍ－２Ｆ１２を除く全ての抗ＭＥＴ抗体は、ヒト及びサルのＭＥＴに結合できる。

【０３７７】

【表７】

表７

抗体	細胞	陽性細胞の割合（%）	評価
ＮＣ	ＳＮＵ－５	２．５%	結合せず
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	０．８%	結合せず
Ｍ－１Ｃ５	ＳＮＵ－５	９４．６%	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	２０．４%	結合
Ｍ－１Ｅ９	ＳＮＵ－５	９９．３%	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	４８．８%	結合
Ｍ－２Ｆ１１	ＳＮＵ－５	９７．１%	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	７１．１%	結合
Ｍ－２Ｆ１２	ＳＮＵ－５	９５．６%	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	０．１８%	結合せず
Ｍ－２Ｇ１０	ＳＮＵ－５	９８．７%	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	２１．０%	結合

【０３７８】

ＳＮＵ－５は、ＭＥＴの発現が高いヒト胃癌腫細胞株である。ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞は、ＮＩＨ３Ｔ３細胞をトランスフェクトしてサル（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ＭＥＴタンパク質（配列番号３３）を発現することによって得られた。

【０３７９】

別の同様の実験において、抗ＭＥＴ抗体Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０のｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞、ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞、又はｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞に対する種間結合活性をフローサイトメトリーによって検証した。結果は以下の表に示されている。以下の表に示すように、抗ＭＥＴ抗体は全て、ヒト及びサルのＭＥＴに結合できる。

【０３８０】
【表８】

表８

抗体	細胞	陽性細胞の割合（％）	評価
ＮＣ	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	１．０１％	結合せず
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	１．２９％	結合せず
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	０．２９％	結合せず
Ｍ－６Ｄ１２	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．８％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	７１．４％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	５．３３％	結合せず
Ｍ－６Ｅ６	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．２％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	４９．２％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	７３．２％	結合
Ｍ－７Ｄ３	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．６％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	６３．４％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	７４．７％	結合
Ｍ－８Ｄ９	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．８％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	６５．３％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	５８．２％	結合
Ｍ－８Ｅ２	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．６％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	６２．２％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	７８．８％	結合
Ｍ－８Ｈ１０	ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	９９．８％	結合
	ｆａｓＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	６７．８％	結合
	ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３	１．４４％	結合せず

【０３８１】
ｈＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞は、ＮＩＨ３Ｔ３細胞をトランスフェクトしてヒトＭＥＴタンパク質（配列番号１５４）を発現することによって得られた。ｄＭＥＴ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞は、ＮＩＨ３Ｔ３細胞をトランスフェクトしてイヌ（Ｃａｎｉｓ　ｌｕｐｕｓ）ＭＥＴタンパク質（配列番号１５５）を発現することによって得られた。
【０３８２】
抗ＭＥＴ抗体の結合親和性
Ｈｉｓタグ付きヒトＭＥＴタンパク質（ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ、ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓＩｎｃ．、カタログ番号：ＭＥＴ－４－Ｈ５２２７）及びＨｉｓタグ付きサルＭＥＴ（ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ、Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：７０００８－Ｄ０８Ｈ）に対する抗ＭＥＴ抗体の結合親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅ™（Ｂｉａｃｏｒｅ、Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ　Ｎ．Ｊ．）を使用して測定した。予め固定化したプロテインＡセンサチップを装着した８Ｋバイオセンサー。試験抗体に対する結果を、以下の表にまとめる。
【０３８３】
【表９】

表９

抗体	ＭＥＴタンパク質	ｋｏｎ（１／Ｍｓ）	ｋｏｆｆ（１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
Ｍ－１Ｅ９	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	２．３２Ｅ＋０４	６．９８Ｅ－０４	３．０１Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	２．７４Ｅ＋０４	２．９９Ｅ－０４	１．０９Ｅ－０８
Ｍ－２Ｆ１１	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．７７Ｅ＋０４	３．１３Ｅ－０３	５．４２Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	９．０９Ｅ＋０４	４．６８Ｅ－０３	５．１６Ｅ－０８
Ｍ－２Ｇ１０	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	１．８９Ｅ＋０５	６．０５Ｅ－０３	３．１９Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．３２Ｅ＋０５	１．６８Ｅ－０２	５．０６Ｅ－０８

【０３８４】

Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１１、及びＭ－２Ｇ１０が、良好な結合親和性でヒト及びサルのＭＥＴの両方に結合できることを、結果は示した。

【０３８５】

別の同様の実験において、抗ＭＥＴ抗体Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０のｈＭＥＴ－Ｈｉｓ、ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ、又はｄＭＥＴ－Ｈｉｓ（Ｈｉｓタグ付きイヌのＭＥＴ、Ｓｉｎｏ、カタログ番号：７０００８－Ｄ０８Ｈ）に対する結合親和性を検証した。テリソツズマブ類似体を陽性対照として使用した。以下の表に示すように、６つの抗体は全て、ヒトＭＥＴ及びサルＭＥＴに結合でき、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、及びＭ－８Ｅ２は、良好な結合親和性でイヌのＭＥＴにも結合できる。しかし、テリソツズマブ類似体は、ヒトＭＥＴ及びサルＭＥＴに対してのみ結合親和性を示し、イヌのＭＥＴに対しては結合親和性を示さなかった（データは示さず）。

【０３８６】

テリソツズマブは、ＭＥＴを標的とするヒト化ＩｇＧ１モノクローナル抗体であり、ＭＥＴ遺伝子増幅を伴う進行性充実性腫瘍の治療のためにＡｂｂＶｉｅで初期臨床開発段階にある。その重鎖及び軽鎖配列は、それぞれ配列番号７５及び配列番号７６に示されている。

【０３８７】

【表１０】

表１０

抗体	EGFRタンパク質	ｋｏｎ（1／Ｍｓ）	ｋｏｆｆ（1／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
Ｍ－６Ｄ１２	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．９１Ｅ＋０４	２．３７Ｅ－０３	６．０６Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．９４Ｅ＋０４	４．１６Ｅ－０３	１．０６Ｅ－０７
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	－
Ｍ－６Ｅ６	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	６．２５Ｅ＋０４	６．３４Ｅ－０４	１．０１Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．３４Ｅ＋０４	６．０８Ｅ－０４	１．８２Ｅ－０８
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	６．９０Ｅ＋０４	１．７５Ｅ－０２	２．５３Ｅ－０７
Ｍ－７Ｄ３	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．９１Ｅ＋０４	６．８４Ｅ－０４	１．１６Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	４．８３Ｅ＋０４	７．４２Ｅ－０４	１．５４Ｅ－０８
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．５０Ｅ＋０４	３．４３Ｅ－０３	６．２３Ｅ－０８
Ｍ－８Ｄ９	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	２．７１Ｅ＋０４	５．０５Ｅ－０４	１．８６Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	２．３８Ｅ＋０４	９．９０Ｅ－０４	４．１７Ｅ－０８
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	－
Ｍ－８Ｅ２	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．２２Ｅ＋０４	６．８３Ｅ－０４	１．３１Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．６１Ｅ＋０４	１．２５Ｅ－０３	３．４７Ｅ－０８
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	７．６９Ｅ＋０４	３．８４Ｅ－０３	５．００Ｅ－０８
Ｍ－８Ｈ１０	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	６．９７Ｅ＋０４	１．３８Ｅ－０３	１．９９Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	８．３５Ｅ＋０４	３．２１Ｅ－０３	３．８５Ｅ－０８
	ｄＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	－

（「－」は結合しないことを意味する）

【０３８８】

抗ＭＥＴ抗体が全てヒト及びサルのＭＥＴに結合できることを、上の結果は示す。Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、及びＭ－８Ｅ２もイヌのＭＥＴに結合できる。

【０３８９】

抗ＭＥＴ抗体の内在化

抗ＭＥＴ抗体（２．５μｇ／ｍＬ）、及び、ｐＨＡｂヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体（Ｐｒｏｍｅｇａ（Ｂｅｉｊｉｎｇ）Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、カタログ番号：Ｇ９８４５）を、ＳＵＮ－５細胞に加えた。１時間インキュベートした後、細胞を遠心分離にかけ、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。ＭＦＩ値をフローサイトメーターを使用して測定し、抗ＭＥＴ抗体のエンドサイトーシス比率を計算した。結果は以下の表に示されている。

【０３９０】

【表１１】

表１１

抗体	ＭＦＩ	陽性の割合
ＮＣ	１１４１８	０．５１％
ＮＣ＋二次抗体	１１４７３	０．６５％
テリソツズマブ類似体	２１７００	３６．９％
Ｍ－１Ｃ５	１３６８１	２．３２％
Ｍ－１Ｅ９	１７１２３	１４．９％
Ｍ－２Ｆ１１	２５３２１	６２．６％
Ｍ－２Ｆ１２	１７１２３	１５．７％
Ｍ－２Ｇ１０	２７０２４	６９．２％

【０３９１】
Ｍ－２Ｆ１１及びＭ－２Ｇ１０が陽性対照のテリソツズマブ類似体と比較して、より高い細胞エンドサイトーシス比率を有することを、データは示した。
【０３９２】
別の同様の実験において、ＳＮＵ－５細胞における抗ＭＥＴ抗体Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０の２．５時間の内在化をフローサイトメトリーによって検証した。実験で使用した二次抗体は、ｐＨＡｂ－ＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ　Ｆａｂ断片ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、カタログ番号：１０９－００７－００８）であった。結果は以下の表にそれぞれ示され、抗ＭＥＴ抗体Ｍ－６Ｄ１２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０はＳＮＵ－５細胞で２．５ｈで高いエンドサイトーシス比率を示したことが示された。
【０３９３】
【表１２】

表１２

抗体	ＭＦＩ	陽性の割合
ＮＣ	１３１７７	１．００％
ＮＣ＋二次抗体	１３５２８	１．１４％
ＩＳＯ	１３４２０	０．８１％
Ｍ－６Ｄ１２	４２４９４	８８．１％
Ｍ－６Ｅ６	３８０９０	８２．３％
Ｍ－７Ｄ３	３９４１９	８３．３％
Ｍ－８Ｄ９	３５６５５	８３．１％
Ｍ－８Ｅ２	３８８１３	８１．７％
Ｍ－８Ｈ１０	４３７５５	８６．２％

【０３９４】
実施例３．抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体の調製と分析
本明細書では、ＥＧＦＲ及びＭＥＴを標的とする二重特異性抗原結合分子が提供される。これらの抗原結合分子は、以下では抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体と呼ばれる。
【０３９５】
抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体の調製
抗ＥＧＦＲ抗体（Ｅ－１Ｃ１２、Ｅ－１Ｇ１１、Ｅ－２Ｂ７、Ｅ－３Ａ８、Ｅ－３Ｄ８、Ｅ－６Ｃ４、Ｅ－９Ａ６、Ｅ－９Ｄ２、Ｅ－９Ｆ３、及びＥ－９Ｈ２）及び抗ＭＥＴ抗体（Ｍ－１Ｃ５、Ｍ－１Ｅ９、Ｍ－２Ｆ１１、Ｍ－２Ｆ１２、Ｍ－２Ｇ１０、Ｍ－６Ｄ１

２、Ｍ－６Ｅ６、Ｍ－７Ｄ３、Ｍ－８Ｄ９、Ｍ－８Ｅ２、及びＭ－８Ｈ１０）を対にして、様々な二重特異性抗体を形成できる。抗体の軽鎖及び重鎖をコードするベクターを構築した。ＣＨＯ－Ｓ細胞に、抗ＥＧＦＲ抗体の重鎖をコードする第１のベクター、抗ＭＥＴ抗体の重鎖をコードする第２のベクター、及び共通の軽鎖をコードする第３のベクターの３つのベクターを共トランスフェクトした。１４日間培養した後、細胞上清を回収し、プロテインＡ親和性クロマトグラフィーにより精製した。

【０３９６】

様々な方法を使用して、２つの重鎖間の、間違った対形成の可能性を減らすことができる。例えば、ノブイントゥホール変異を、抗ＥＧＦＲアーム重鎖、及び、抗ＭＥＴアーム重鎖のＦｃ領域に導入した。得られた例示的な二重特異性抗体には、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－９Ａ６－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－９Ａ６－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－９Ａ６－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－９Ａ６－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－９Ａ６－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－９Ｄ２－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－９Ｄ２－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－９Ｄ２－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－９Ｄ２－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－９Ｄ２－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－９Ｆ３－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－９Ｆ３－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－９Ｆ３－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－９Ｆ３－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－９Ｆ３－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－１Ｃ５、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－１Ｅ９、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－２Ｆ１２、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－６Ｄ１２、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－６Ｅ６、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－７Ｄ３、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－８Ｄ９、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－８Ｅ２、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－８Ｈ１０、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－６Ｄ１２、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－６Ｅ６、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－７Ｄ３、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－８Ｄ９、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－８Ｅ２及びＥ－２Ｂ７－Ｍ－８Ｈ１０が含まれる。二重特異性抗体の結合親和性を検証するために、対照二重特異性抗体の一方のアームがＥＧＦＲ又はＭＥＴを認識し、もう一方のアームがＣＤ２８を認識する、抗ＥＧＦＲ又は抗ＭＥＴ対照二重特異性抗体も生成された。これらの対照二重特異性抗体を生成するために、ＲｅｎＬｉｔｅ^{TM}マウスを免疫付与してＶＨ配列を取得するなど、同様の方法を使用した。例示的な対照二重特異性抗体は、Ｅ－１Ｇ１１－ＣＤ２８、及びＭ－２Ｆ１２－ＣＤ２８と名付けられる。

【０３９７】

ノブイントゥホール変異が全ての二重特異性抗体に導入された。例えば、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１２では、Ｅ－１Ｇ１１の重鎖定常領域にノブ変異が含まれ、Ｍ－２Ｆ１２の重鎖定常領域にホール変異が含まれる。Ｅ－１Ｇ１１－ＣＤ２８では、Ｅ－１Ｇ１１の重鎖定常領域にノブ変異が含まれ、ＣＤ２８の重鎖定常領域にホール変異が含まれる。例示的な抗体構造を図１に示し、ここでは、標的１及び標的２は、それぞれＥＧＦＲ及びＭＥＴ、それぞれＭＥＴ及びＥＧＦＲ、それぞれＥＧＦＲ及びＣＤ２８、又は、それぞれＣＤ２８及びＭＥＴであることができる。

【０３９８】

軽鎖定常領域、ノブ変異を有する重鎖定常領域、及び、ホール変異を有する重鎖定常領域の配列を、それぞれ配列番号８１、配列番号７１、及び配列番号７２に示す。

【０３９９】

ＥＧＦＲ及び／又はＭＥＴを標的とする抗体の内在化

抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＭＥＴ抗体、又は抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体を、ｐＨＡｂ－ヤギ抗ヒトＩｇＧ二次抗体と共に、それぞれＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－５９０８）、ＨＣＣ８２７細胞（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－２８６８

）、及びＮＣＩ－Ｈ２９２（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－１８４８）細胞に加え、１時間インキュベートした。細胞を遠心分離にかけ、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄した。ＭＦＩをフローサイトメーターを使用して測定した。抗体のエンドサイトーシス比率を計算した。アイソタイプコントロール（ＩＳＯ）に対しては、無関係な標的タンパク質を標的とする抗体を使用した。結果を下表に示す。

【０４００】

【表１３】

表１３

抗体	ＮＣＩ－Ｈ１９７５		ＨＣＣ８２７		ＮＣＩ－Ｈ２９２	
	ＭＦＩ	陽性集団	ＭＦＩ	陽性集団	ＭＦＩ	陽性集団
ＩＳＯ	１０６６７	４．７９％	９３３２	０．５０％	５６０７	１．０１％
ＮＣ	１００１６	１．９６％	８８９２	０．５８％	５６５７	０．９５％
テリソツズマブ類似体	未検出	未検出	１０３４４	０．６３％	６９６９	２．３２％
アミバンタマブ類似体	未検出	未検出	３０４０１	８８．９０％	１３８１５	６７．００％
Ｅ－６Ｃ４	２４１９１	６６．７０％	２７２５０	８５．４０％	１０８５８	３０．５０％
Ｍ－２Ｆ１１	２２３２１	５５．００％	１０３４４	０．７５％	６８６７	２．４８％
Ｍ－２Ｇ１０	２２３２１	５７．２０％	１１１３９	１．４８％	７１１３	３．０７％
ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４	１７０３４	２５．１０％	１１６８９	１．４０％	８８６６	９．２２％
ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１	１４８８０	２４．８０％	８７７８	０．７４％	６１４２	１．９０％
Ｍ－２Ｇ１０－ＣＤ２８	１５６６７	２４．３０％	９１８３	０．７５％	６２８８	１．６５％
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	３４４６７	８３．５０％	１６６０１	３２．３０％	１０１７９	１９．８０％
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０	２５３８８	６７．５０％	１４１３４	１６．６０％	９４５８	１２．４０％

【０４０１】

アミバンタマブは、Ｊａｎｓｓｅｎによって開発された、ＥＧＦＲ及びＭＥＴを標的とする完全ヒト二重特異性抗体である。それは、プラチナベースの化学療法中又は化学療法後に病状が進行した、ＥＧＦＲエクソン２０挿入変異を伴う局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する成人患者の治療のために、２０２１年に米国及びＥ．Ｕ．でＲｙｂｒｅｖａｎｔの名称で承認された。アミバンタマブの重鎖及び軽鎖配列を、配列番号７７～８０に示す。

【０４０２】

二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０よりも高いエンドサイトーシス比率を有することを、結果は示した。これら２つの二重特異性抗体は、対応するモノクローナル抗体Ｍ－２Ｆ１１又はＭ－２Ｇ１０よりも高いエンドサイトーシス比率を示した。更に、対照二重特異性抗体ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４、ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１、及びＭ－２Ｇ１０－ＣＤ２８は、対応する二重特異性抗体又はモノクローナル抗体よりも著しく低いエンドサイトーシス比率を示した。

【０４０３】

抗体の純度分析

非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥ（ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動）、及び、ＳＥＣ－ＵＰＬＣ（サイズ排除クロマトグラフィー－超高速液体クロマトグラフィー）により、精製された抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体を分析した。

【０４０４】

４～１２％のアクリルアミドゲルを用いて、非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥを行った。タンパク質試料を以下のとおりに調製した。まず、２．４μＬのタンパク質試料を、６μＬのＴｒｉｓ－グリシンＳＤＳ試料緩衝液（２×）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号：ＬＣ２６７６）と３．６μＬの蒸留水で混合した。次に、混合物を２分間煮沸し、ロードする前に即座に遠心分離にかけた。４μｇの各試料をゲルにロードした。

【０４０５】

ＳＥＣ－ＵＰＬＣ法において、抗体試料を、精製水によって１ｍｇ／ｍＬまで希釈し、Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０クロマトグラフィーシステム（ＸＢｒｉｄｇｅ™ Ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＥＨ ＳＥＣカラム（２００Å、Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）と

接続）を用いた。以下のパラメーターを使用した：移動相：１００ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸緩衝液（ＰＢ）（ｐＨ７．４）＋０．２ｍｏｌ／ＬのＮａＣｌ＋１０％のアセトニトリル；流速：１．８ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；検出波長：２８０ｎｍ；注入量：１０μＬ；試料トレー温度：６℃；及び実行時間：７分。結果を以下の表にまとめる。

【０４０６】

【表１４】

表１４

試料	収量（ｍｇ／ｍＬ）	ＳＥＣ－ＵＰＬＣ
セツキシマブ類似体	５．１０	１００％
テリソツズマブ類似体	８．２０	９６．５５％
Ｅ－１Ｇ１１	１０．１０	１００％
Ｅ－２Ｂ７	３．９０	９７．７８％
Ｅ－３Ａ８	６．４０	９７．９９％
Ｅ－３Ｄ８	１０．３０	９８．４７％
Ｅ－６Ｃ４	６．００	９５．６４％
Ｍ－２Ｆ１１	１１．４０	１００％
Ｍ－２Ｇ１０	１１．６０	９６．４２％
Ｅ－１Ｇ１１－ＣＤ２８	１２．７０	８８．０９％
Ｅ－３Ａ８－ＣＤ２８	６．５０	７１．３７％
ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４	８．１０	７４．５２％
ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１	５．８０	９８．６２％
Ｍ－２Ｇ１０－ＣＤ２８	８．００	８４．９５％
Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１	１０．４０	９７．８１％
Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０	５．９０	８４．６４％
Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｆ１１	３．９０	９５．７６％
Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｇ１０	６．７０	８３．２６％
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	７．１０	１００％
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０	１３．７０	８７．４８％

【０４０７】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体の結合活性

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体のヒトＥＧＦＲ、ヒトＭＥＴ、サルＥＧＦＲ、及びサルＭＥＴに対する結合活性は、Ｂｉａｃｏｒｅ™（Ｂｉａｃｏｒｅ，　Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ　Ｎ．Ｊ．）を使用して表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって検証された。予め固定化したプロテインＡセンサチップを装着した８Ｋバイオセンサー。

【０４０８】

具体的には、ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ（ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＥＧＲ－Ｈ５２２２）、ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ（ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＭＥＴ－Ｈ５２２７）、ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ（ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＥＧＲ－Ｃ５２Ｈ５）、及びｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｃ．、カタログ番号：９０３０４－Ｃ０８Ｈ）を１×ＨＢＳ－ＥＰ＋緩衝液（ＰＨ７．４）で、４００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、５０ｎＭ、２５ｎＭ、６．２５ｎＭ、３．１２５ｎＭ、及び１．５６２６ｎＭまで希釈し、次いでＢｉａｃｏｒｅ™　８Ｋバイオセンサーに１０μＬ／分で約５０秒間注射し、所望のタンパク質密度（例えば、約１００応答単位（ＲＵ））を達成した。次に、１×ＨＢＳ－ＥＰ＋緩衝液（ｐＨ７．４）中の１μｇ／ｍＬの濃度の精製抗体を、１０μＬ／分で５０秒間注射した。解離を４００秒間モニタリングした。各滴定液の最後の注射の後に、チップをグリシン溶液（ｐＨ１．５）で、３０μＬ／分で３０秒間再生した。

【０４０９】

Ｂｉａｃｏｒｅ™　８Ｋ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア３．０を用いて、データ全体を、１：１のラングミュア結合モデル（Ｋａｒｌｓｓｏｎ，Ｒ．Ｒｏｏｓ，Ｈ．Ｆａｇｅｒｓｔａｍ，Ｌ．Ｐｅｔｅｒｓｓｏｎ，Ｂ．，１９９４．Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚ

ｙｍｏｌｏｇｙ　６．９９－１１０）に適合させることにより、運動会合速度（ｋｏｎ）及び解離速度（ｋｏｆｆ）を同時に得た。親和性を、運動速度定数の商から推定した（ＫＤ＝ｋｏｆｆ／ｋｏｎ）。

【０４１０】

当業者が理解するように、パラメーター（例えば、抗体濃度）を適切に調整した同じ方法を、各試験抗体に対して実施した。試験抗体に対する結果を、以下の表にまとめる。

【０４１１】

【表１５】

表１５

	検体1溶液	ｋｏｎ（1／Ms）	ｋｏｆｆ（1／s）	KD（M）
セツキシマブ類似体	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．４０Ｅ＋０６	１．４６Ｅ－０３	１．０５Ｅ－０９
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	９．６７Ｅ＋０５	１．７４Ｅ－０３	１．８０Ｅ－０９
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
テリソツズマブ類似体	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	１．０３Ｅ＋０５	１．００Ｅ－０４	９．７２Ｅ－１０
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	６．２６Ｅ＋０４	９．４１Ｅ－０５	１．５０Ｅ－０９
Ｅ－２Ｂ７	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	７．１５Ｅ＋０４	３．０１Ｅ－０４	４．２２Ｅ－０９
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．５６Ｅ＋０４	２．９６Ｅ－０４	６．４９Ｅ－０９
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
Ｅ－６Ｃ４	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	２．４０Ｅ＋０５	２．２２Ｅ－０２	９．２４Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．４９Ｅ＋０５	２．３５Ｅ－０２	１．５８Ｅ－０７
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
Ｍ－２Ｆ１１	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．９６Ｅ＋０４	２．２０Ｅ－０３	５．５６Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．５０Ｅ＋０４	３．７８Ｅ－０３	１．０８Ｅ－０７
Ｍ－２Ｇ１０	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	－	－	結合せず
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．７０Ｅ＋０４	３．６２Ｅ－０３	６．３６Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	７．７２Ｅ＋０４	９．６９Ｅ－０３	１．２６Ｅ－０７
Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	７．３８Ｅ＋０４	５．０３Ｅ－０４	６．８２Ｅ－０９
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	４．４３Ｅ＋０４	５．２２Ｅ－０４	１．１８Ｅ－０８
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．８７Ｅ＋０４	１．０９Ｅ－０３	２．８１Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	４．３０Ｅ＋０４	３．８５Ｅ－０３	８．９４Ｅ－０８
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	３．０４Ｅ＋０５	２．１５Ｅ－０２	７．０７Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．７２Ｅ＋０５	１．９８Ｅ－０２	１．１５Ｅ－０７
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．７０Ｅ＋０４	１．８７Ｅ－０３	５．０５Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．６３Ｅ＋０４	３．９１Ｅ－０３	１．０８Ｅ－０７
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０	ｈＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	３．２８Ｅ＋０５	１．７４Ｅ－０２	５．３１Ｅ－０８
	ｆａｓＥＧＦＲ－Ｈｉｓ	１．３６Ｅ＋０５	１．１０Ｅ－０２	８．０９Ｅ－０８
	ｈＭＥＴ－Ｈｉｓ	３．９５Ｅ＋０４	１．６５Ｅ－０３	４．１７Ｅ－０８
	ｆａｓＭＥＴ－Ｈｉｓ	５．５９Ｅ＋０４	７．００Ｅ－０３	１．２５Ｅ－０７

【０４１２】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１、及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０が、全てヒトＥＧＦＲ、ヒトＭＥＴ、サルＥＧＦＲ、及びサルＭＥＴに結合できることを、結果は示した。

【０４１３】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１の他のヒトＥＧＦファミリータンパク質に対する結合活性も検証され、その結果、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１はヒトＨＥＲ２、ＨＥＲ３、及びＨＥＲ４に結合できないことが示された（データは示さず）。

【０４１４】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体の安定性

６つの抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ａ８－

Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１、及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０を、ｐＨ６．０の緩衝液（３ｍｇ／ｍＬのヒスチジン、８０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び０．２ｍｇ／ｍＬのＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０）を用いて、５ｍｇ／ｍＬまで希釈した。希釈した抗体を、密封したエッペンドルフチューブで４±３℃（以下、４℃と呼ぶ）で７日間、又は、４０±３℃（以下、４０℃と呼ぶ）で７日間保持し、熱安定性を評価した。或いは、二重特異性抗体を－８０℃で凍結し、次いで室温で融解した。凍結融解実験は１０回（５日間）繰り返され、抗体試料は室温における最後の融解後に検出された。また、二重特異性抗体も低ｐＨ条件でインキュベートされた。具体的には、抗体をｐＨ３．５の１ｍｏｌ／Ｌの酢酸中で、０時間又は６時間インキュベートした。

【０４１５】

上記治療の後、以下の分析を行った：（１）溶液の外観、及び、目視可能な非可溶性対象物の存在の観察；（２）サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＵＰＬＣ）による、抗体の純度変化の検出（ピーク面積全ての合計に対する、メインピーク面積の割合（純度、％）として示す）；（３）疎水性相互作用クロマトグラフィー－高速液体クロマトグラフィー（ＨＩＣ－ＨＰＬＣ）法を用いる、抗体の公称疎水性の変化の検出（メインピークの保持時間（ＨＩＣ、分）として示す）；（４）非還元（ＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）条件下で、キャピラリー電気泳動－ドデシル硫酸ナトリウム（ＣＥ－ＳＤＳ）による、抗体の純度割合の検出（ピーク面積全ての合計に対する、メインピーク面積の割合（純度、％）として示す）；（５）キャピラリー等電点電気泳動（ｃＩＥＦ）法による、抗体における電荷変異体の検出（主成分、酸性成分、及びアルカリ性成分の割合（％）として示す）。

【０４１６】

ＳＥＣ－ＵＰＬＣ実験では、抗体試料を、精製水によって１ｍｇ／ｍＬまで希釈し、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２９０クロマトグラフシステム（ＸＢｒｉｄｇｅ™ Ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＥＨ　ＳＥＣカラム（２００Å、Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）と接続）を用いた。以下のパラメーターを使用した：移動相：１００ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）＋０．２ｍｏｌ／ＬのＮａＣｌ＋１０％のアセトニトリル；流速：１．８ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；検出波長：２８０ｎｍ；注入量：１０μＬ；試料トレー温度：約６℃；及び実行時間：７分。

【０４１７】

ＨＩＣ－ＨＰＬＣ実験では、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０クロマトグラフシステム（ＰｒｏＰａｃ™ ＨＩＣ－１０カラム（４．６×２５０ｍｍ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と接続）を使用し、試料を、移動相Ａを用いて０．５ｍｇ／ｍＬまで希釈した。以下のパラメーターを使用した：移動相Ａ：０．９Ｍの硫酸アンモニウム、０．１Ｍのリン酸緩衝液（ＰＢ）、１０％のアセトニトリル（ｐＨ６．５）；移動相Ｂ：０．１ＭのＰＢ、１０％のアセトニトリル（ｐＨ６．５）；流速：０．８ｍＬ／分；勾配：０分　１００％　Ａ、２分　１００％　Ａ、３２分　１００％　Ｂ、３４分　１００％　Ｂ、３５分　１００％　Ａ、及び、４５分　１００％　Ａ；カラム温度：３０℃；検出波長：２８０ｎｍ；注入量：１０μＬ；試料トレー温度：約６℃；及び実行時間：４５分。

【０４１８】

ｃＩＥＦ実験では、試料調製のために、Ｍａｕｒｉｃｅ　ｃＩＥＦ法開発キット（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ，カタログ番号：ＰＳ－ＭＤＫ０１－Ｃ）を使用した。具体的には、４０μｇのタンパク質試料を、キットの中で、以下の試薬と混合した：１μＬのＭａｕｒｉｃｅ　ｃＩＥＦ　ｐＩ　Ｍａｒｋｅｒ－４．０５、１μＬのＭａｕｒｉｃｅ　ｃＩＥＦ　ｐＩ　Ｍａｒｋｅｒ－９．９９、３５μＬの１％メチルセルロース溶液、２μＬのＭａｕｒｉｃｅ　ｃＩＥＦ　５００　ｍＭアルギニン、４μＬの両性電解質（Ｐｈａｒｍａｌｙｔｅ　ｐＨ範囲３～１０）、及び、水（加えて１００μＬの終体積にする）。Ｍａｕｒｉｃｅ分析器（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ）で、Ｍａｕｒｉｃｅ　ｃＩＥＦカートリッジ（ＰＳ－ＭＣ０２－Ｃ）を使用して、イメー

ジングキャピラリー等電点電気泳動スペクトルを生成した。試料に、合計１０分間焦点を合わせた。機器にインストールした解析ソフトウェアを使用して、２８０ｎｍに焦点を合わせたタンパク質の吸光度を積分した。

【０４１９】

ＣＥ－ＳＤＳ（ＮＲ）実験では、Ｍａｕｒｉｃｅ（Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｉｍｐｌｅ，Ｍａｕｒｉｃｅ^{TM}）及びＭａｕｒｉｃｅ ＣＥ－ＳＤＳサイズ適用キット（Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｉｍｐｌｅ，カタログ番号：ＰＳ－ＭＡＫ０２－Ｓ）を使用した。５４μＬの試料緩衝液、６μＬの抗体試料、２．４μＬの２５×内部標準、３μＬの２５０ｎＭヨードアセトアミド（ＳＩＧＭＡ、カタログ番号：１６１２５）を、微細遠心分離管に加え、続けて、３０００ｒｐｍにて１分間遠心分離にかけ、７０℃の水浴で１０分間加熱した。次に、試料を室温まで冷却し、続けて、１００００ｒｐｍで３分間遠心分離にかけた。次に、上清試料調製物を９６ウェルプレートに移し、Ｍａｕｒｉｃｅで試験した。以下のパラメーターを使用した：注入電圧４．６ｋＶ、注入時間２０秒、分離電圧５．７５ｋＶ、及び、分離時間４０分。

【０４２０】

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体の詳細な結果を、以下の表に示す。Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０が、試験された他の抗体よりも優れた安定性及び物理的と化学的特性を有することを、結果は示した。

【０４２１】

【表１６】

表１６

抗体	治療	SEC 純度 ((%)	HIC (分)	CE-SDS (NR)			cIEF			PI
				純度 (%)	HL (%)	HHL(%)	酸性ピーク (%)	メインピーク (%)	基本ピーク (%)	
E-1G11-M-2F11	0d	90.64	2.61/5.11	90.1	5.6	2.5	21.4	73.6	4.9	8.455
	40°C 7d	92.28	2.63/5.09	89.0	5.0	4.3	26.7	66.7	6.6	8.546
	凍結 10	90.65	2.60/5.11	89.0	5.5	3.7	22.2	72.8	5.0	8.527
	pH3.5 0h	94.45	2.57/5.18	96.8	3.2	-	32.7	54.7	12.6	8.753
	pH3.5 6h	95.61	2.47/5.17	91.1	4.0	1.4	25.7	68.4	5.9	8.732
E-3D8-M-2G10	0d	95.10	4.69	68.3	16.7	5.5	8.0	85.5	6.5	8.590
	40°C 7d	95.41	4.69	75.1	14.4	7.0	-	100	-	8.702
	凍結 10	93.64	4.69	6.0	16.2	5.6	0.8	93.0	6.2	8.606
	pH3.5 0h	97.90	4.74	77.8	10.7	5.3	1.0	99.0	-	8.945
	pH3.5 6h	98.54	4.75	78.5	10.5	5.2	0.3	99.7	-	8.885
E-3D8-M-2F11	0d	80.79	2.56	97.2	-	2.1	52.1	47.9		8.836
	40°C 7d	84.32	2.57	97.9	-	2.1	54.8	41.8	3.4	8.713
	凍結 10	84.01	2.56	96.4	-	2.1	53.8	46.2	-	8.717
	pH3.5 0h	84.74	2.58	96.6	-	1.7	48.7	51.3	-	9.041
	pH3.5 6h	84.67	2.59	98.2	-	1.8	54.5	41.1	4.5	9.053
E-6C4-M-2F11	0d	90.82	7.41	88.8	6.0	2.9	33.6	62.5	3.9	8.766
	40°C 7d	92.82	7.41	87.3	6.4	4.1	40.0	55.1	4.9	8.736
	凍結 10	92.38	7.42	88.4	6.0	3.1	31.3	65.0	3.7	8.675
	pH3.5 0h	96.48	4.00/7.45	84.0	4.7	2.2	22.1	77.5	0.4	9.028
	pH3.5 6h	95.87	7.46	88.3	3.7	4.0	22.3	74.8	2.9	9.027
E-6C4-M-2G10	0d	86.72	4.01	79.1	4.9	4.6	50.4	44.9	4.7	8.544
	40°C 7d	87.70	4.06	83.2	3.9	5.9	56.5	37.3	6.2	8.561
	凍結 10	87.32	4.01	87.3	5.4	4.9	54.7	45.3	-	8.613
	pH3.5 0h	90.47	4.05	89.1	3.9	-	53.2	40.5	6.3	9.014
	pH3.5 6h	90.74	4.06	85.5	4.0	3.3	55.9	44.1	-	8.948

【０４２２】

実施例４．抗体薬物コンジュゲート

プロテインＡの精製後に、二重特異性抗体Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１１、Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｇ１０、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１、及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０を透析し、限外濾過により、ＰＢＳ緩衝液に濃縮した。濃度を、ＵＶ吸収により測定した。これらの抗体を、その後の抗体薬物カップリング反応に用いた。

【０４２３】

抗体の、薬物分子とのカップリング

精製された抗体は、マレイミドカプロイル－バリン－シトルリン－ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル（ＶＣ）リンカーを介してＭＭＡＥ（モノメチルオーリスタチンＥ）又はＭＭＡＦ（モノメチルオーリスタチンＦ）とカップリングされた。

【０４２４】

抗体薬物コンジュゲートの名前に対して、「ＡＤＣ」を、抗体名の直後に加える。例えば、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１がＭＭＡＥにカップリングすると、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣと名付けられる。

【０４２５】

ＨＩＣ－ＨＰＬＣを使用して、抗体の、薬物分子とのカップリングを検出した。ＨＩＣ－ＨＰＬＣ実験では、Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０クロマトグラフィーシステム（ＰｒｏＰａｃ™ ＨＩＣ－１０カラム（４．６×２５０ｍｍ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と接続）を使用し、試料を、移動相Ａを用いて０．５ｍｇ／ｍＬまで希釈した。以下のパラメーターを使用した：移動相Ａ：０．９Ｍの硫酸アンモニウム、０．１Ｍのリン酸緩衝液（ＰＢ）、１０％のアセトニトリル（ｐＨ６．５）；移動相Ｂ：０．１ＭのＰＢ、１０％のアセトニトリル（ｐＨ６．５）；流速：０．８ｍＬ／分；勾配：０分 １００％ Ａ、２分 １００％ Ａ、３２分 １００％ Ｂ、３４分 １００％ Ｂ、３５分 １００％ Ａ、及び、４５分 １００％ Ａ；カラム温度：３０℃；検出波長：２８０ｎｍ；注入量：１０μＬ；試料トレー温度：約６℃；及び実行時間：４５分。

【０４２６】

アイソタイプコントロールに関して、ヒトＩｇＧ１アイソタイプコントロールをＭＭＡＥにカップリングさせ、アイソタイプＡＤＣ（ＩＳＯ－ＡＤＣ）を形成した。ＨＩＣ－ＨＰＬＣ検出結果を以下の表に示す。ＡＤＣの薬物抗体比（ＤＡＲ）が約４であることを、結果は示した。ここで、平均ＤＡＲは、０、２、４、６、又は８の、対応する薬物負荷を乗じ、１００を除したＰＡ％（ＰＡ％は、２８０ｎｍピーク下面積により測定される、ピーク面積の割合（％）である）を乗ずることにより測定される。例えば、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの平均ＤＡＲは、次のように計算され得る：［（６．６９×０）＋（２３．４５×２）＋（４１．６０×４）＋（１８．６０×６）＋（９．６７×８）］／１００＝４．０。

【０４２７】

【表１７】

表１７

	各ＤＡＲピークにおけるＰＡ％					平均ＤＡＲ
	Ｄ０	Ｄ２	Ｄ４	Ｄ６	Ｄ８	
Ｅ－３Ａ８－ＡＤＣ	５．９２	２７．５９	２３．５１	３５．９６	７．０３	４．２
Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	４．１０	２９．４８	４３．３９	１７．４０	５．６４	３．８
Ｅ－３Ｄ８－ＡＤＣ	１．２９	２７．５１	３９．２１	２２．２８	９．７１	４．２
Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	１．８０	２２．７０	４２．６５	２２．０１	１０．８３	４．３
Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	２．５８	２６．２１	４７．０４	１７．７１	６．４６	４．０
ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	４．２３	２７．８５	２９．９５	２５．３５	１３．０７	４．３
ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．７６	２１．８３	４４．０４	２２．１８	１０．１９	４．３
Ｍ－２Ｇ１０－ＣＤ２８－ＡＤＣ	２．６８	２６．０６	３９．５０	２１．１４	１０．６１	４．２
Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	６．６９	２３．４５	４１．６０	１８．６０	９．６７	４．０
Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	６．２９	２０．７６	３３．７１	２６．５２	１２．７２	４．４
Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	８．２８	２６．４０	２７．５４	２６．８０	１０．９８	４．１
Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	４．９４	２５．８７	４６．２６	１６．６８	６．２６	３．９
Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	６．９７	２４．６８	２５．８４	３２．４３	１０．０８	４．３
Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．８６	１９．３６	３９．６６	２２．２８	１６．８４	４．７
Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３．０５	２２．２４	３２．８１	２３．３８	１８．５２	４．６
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	５．３４	３０．０４	３９．２３	１８．４６	６．９２	３．８
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	５．９７	３０．５７	３６．７８	１９．６０	７．０８	３．８

【０４２８】

インビトロ殺傷活性

異なる濃度の精製抗体（１０μｇ／ｍＬ、３．３３μｇ／ｍＬ、１．１１μｇ／ｍＬ、

０．３７μｇ／ｍＬ、０．１２３μｇ／ｍＬ、０．０４１μｇ／ｍＬ、０．０１３μｇ／ｍＬ、及び０．００４μｇ／ｍＬ）及び対応するＡＤＣを使用して、細胞培養プレートで培養されたヒト肺癌細胞株ＮＣＩ－Ｈ１９７５（５×１０^{3}）を処理し、ＩｎｃｕＣｙｔｅ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ　ＡＧ、ＩｎｃｕＣｙｔｅ（登録商標）Ｓ３）で７２時間インキュベーションした後に、殺傷活性を検出した。結果は以下の表に示されている。

【０４２９】

【表１８】

表１８

抗体	ＩＣ５０（μｇ／ｍＬ）
アミバンタマブ類似体	未検出
Ｅ－６Ｃ４	未検出
Ｍ－２Ｆ１１	未検出
Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	０．０６４
Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	０．１６３
ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４	未検出
ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１	未検出
ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	１．５５０
ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	０．８８９
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	未検出
Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	０．２１２

【０４３０】

一部のデータは、更に分析された。例えば、二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１、及び対応するＡＤＣ　Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの濃度１０μｇ／ｍＬにおける癌細胞殺傷結果が、図２に示されている。異なる濃度と異なる時間におけるＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの詳細な殺傷結果を、以下の表に示す。

【０４３１】

【表１９】

表１９

	１０ μｇ／ｍＬ	３．３３ μｇ／ｍＬ	１．１１ μｇ／ｍＬ	０．３７ μｇ／ｍＬ	０．１２ μｇ／ｍＬ	０．０４ μｇ／ｍＬ	０．０１ μｇ／ｍＬ
０時間	３７．３６	３９．９１	３７．０９	３９．３２	４０．５２	４２．１４	４１．６３
８時間	３５．５４	３８．５５	３７．１９	４２．３９	４５．５８	４９．０２	４９．９７
１６時間	３１．４９	３３．５７	３４．１４	３９．１４	４６．６９	５６．１３	６０．４３
２４時間	３２．６３	３５．０３	３５．６４	４０．６８	４８．１６	６３．２１	７２．０８
３２時間	３９．２９	４２．５４	４３．０９	４９．６６	５７．３２	７１．０８	８２．００
４０時間	４５．８３	４８．８８	４９．６０	５６．７０	６５．９９	７９．４５	９０．９９
４８時間	４８．３８	５１．５４	５１．５０	６１．０７	７０．９５	８６．５２	９５．９７
５６時間	４９．５１	５３．２９	５４．１７	６４．１６	７５．８５	９１．１２	９８．２７
６４時間	５１．３４	５６．０９	５５．９９	６７．５７	７９．８４	９５．０７	９９．２５
７２時間	５２．８６	５７．４４	５７．５８	７０．５７	８３．６８	９７．１２	９９．７１

注：値は位相オブジェクトの合流率（％）を表す。

【０４３２】

上記の結果は、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１もアミバンタマブ類似体も、最高濃度１０μｇ／ｍＬにおいてＮＣＩ－Ｈ１９７５を殺傷する能力がないことを示している。しかし、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣは、様々な濃度で用量依存的に腫瘍細胞の増殖を効果的に阻害することができた。

【０４３３】

実施例５．ＮＣＩ－Ｈ１９７５異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性

肺腺癌のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖に対する効果に関して、抗体を試験した。具体的には、約５×１０^{6}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を、Ｂ－ＮＤＧマウス（Ｂｉｏｃｙｔｏｇｅｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（Ｂｅｉｊｉｎｇ）Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、カタログ番号Ｂ－ＣＭ－００２）に皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、リン酸緩衝液生理食塩水（ＰＢＳ）又は抗体を、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。詳細は以下の表に示されている。

【０４３４】

腫瘍の長軸及び短軸の長さを測定し、腫瘍の体積を、０．５×（長軸）×（短軸）^{2}として計算した。腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）は、以下の式を用いて計算される：ＴＧＩ（％）＝［１－（Ｔｉ－Ｔ０）／（Ｖｉ－Ｖ０）］×１００。Ｔｉは、ｉ日目における、治療群での平均腫瘍体積である。Ｔ０は、０日目における、治療群での平均腫瘍体積である。Ｖｉは、ｉ日目における、対照群での平均腫瘍体積である。Ｖ０は、０日目における、対照群での平均腫瘍体積である。統計分析のためにＴ検定を実施した。６０％を超えるＴＧＩは、腫瘍増殖のはっきりとした抑制を示す。Ｐ＜０．０５は、有意差を示すための閾値である。

【０４３５】

【表２０】

表２０

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｅ－２Ｂ７－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	５	Ｅ－３Ａ８－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	５	Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ８	５	Ｅ－３Ｄ８－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ９	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１０	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１１	５	アミバンタマブ類似体	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４３６】

マウスの体重もまた、週に２回測定した。群分けの日（０日目）に、各群の平均体重は、２１．５ｇ～２４．３ｇの範囲であった。実験の終了時（２１日目）における各群の平均体重は、２０．４ｇ～２４．９ｇの範囲であった。したがって、各群の平均体重変化は、９１．１％～１０３．７％の範囲であった。試験した抗体は、忍容性が良く、マウスに対して明らかに毒性がないことを、結果は示した。

【０４３７】

下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１１日後（１１日目）、及び、実験の終了時（２１日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４３８】

【表２１】

表２１

群	腫瘍体積（mm³）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１１日目	２１日目			
Ｇ１	２６０±１４	９８７±８２	２３５９±１８２	５／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２６０±２０	５９４±３０	１３４０±１１６	５／５	４８．５	０．００３
Ｇ３	２６０±１９	１４５±１８	１０７±４	５／５	１０７．３	１．７Ｅ－０６
Ｇ４	２６０±１９	２２６±１４	１８５±３３	５／５	１０３．６	２．５Ｅ－０６
Ｇ５	２６０±１８	１９７±２０	１７４±１４	５／５	１０４．１	２．２Ｅ－０６
Ｇ６	２５９±２３	２３４±１９	１２４±２５	５／５	１０６．４	１．９Ｅ－０６
Ｇ７	２５９±２３	１７７±２１	１０９±１９	５／５	１０７．２	１．８Ｅ－０６
Ｇ８	２５９±２３	１５２±２０	１０３±１７	５／５	１０７．５	１．７Ｅ－０６
Ｇ９	２５９±１８	７９±３１	３８±７	５／５	１１０．５	１．４Ｅ－０６
Ｇ１０	２６０±１９	１０７±１５	８３±１０	５／５	１０８．４	１．６Ｅ－０６
Ｇ１１	２６０±１９	１４３±２０	２９４±４０	５／５	９８．４	３．９Ｅ－０６

【０４３９】

全ての治療群（Ｇ３～Ｇ１１）における腫瘍体積は、対照群（Ｇ１及びＧ２）における腫瘍体積よりも小さかった。治療群は、様々な腫瘍阻害効果を有した。３ｍｇ／ｋｇの用量レベル（Ｇ３～Ｇ１０）における８つの抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体ＡＤＣは全て、持続的で強力な腫瘍抑制効果を示し、ＴＧＩは１００％を超え、特にＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ９）は１１０．５％という最高のＴＧＩを示した。全ての試験したＡＤＣのＴＧＩ値は、１０ｍｇ／ｋｇでの陽性対照のアミバンタマブ類似体の値（ＴＧＩ：９８．４％）よりも高かった。

【０４４０】

別の実験では、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの抗腫瘍活性を決定するために、約５×１０^{5}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞をＢ－ＮＤＧマウスに皮下注射し、腫瘍が約４００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。群分け及び投与の詳細を以下の表に示す。

【０４４１】

【表２２】

表２２

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４４２】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。腫瘍体積及び体重を週に２回測定した。下表は、本実験の結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１２日後（１２日目）、及び、実験の終了時（２２日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４４３】

【表２３】

表２３

群	腫瘍体積（mm³）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１２日目	２２日目			
Ｇ１	３８４±９	１２４３±９１	２０１６±１５６	５／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	３８４±１４	１８３±３３	１０２±３５	５／５	１１７．３	２．２Ｅ－０６
Ｇ３	３８４±１０	３４０±１６	２２２±１４	５／５	１０９．９	３．１Ｅ－０６
Ｇ４	３８４±１１	３７８±６３	１００９±１５６	５／５	６１．７	０．００２
Ｇ５	３８４±１４	１０６７±１１５	１７４０±１１０	５／５	１６．９	０．１８７

【０４４４】

抗体、ＡＤＣ、又はＰＢＳで治療した異なる群のマウスの腫瘍体積が図３に示され、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体ＡＤＣ　Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２及びＧ３）が、対照群（Ｇ１）のＰＢＳと比較して、及び群Ｇ４とＧ５の対応する抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１と比較して、より優れた腫瘍阻害効果を示した。

【０４４５】

別の実験では、Ｅ－９Ａ６－ＡＤＣ、Ｅ－９Ｆ３－ＡＤＣ、及びＥ－９Ｄ２－ＡＤＣの抗腫瘍活性を決定するために、約１×１０^{6}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞をＢ－ＮＤＧマウスに皮下注射し、腫瘍が約２００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。群分け及び投与の詳細を以下の表に示す。

【０４４６】

【表２４】

表２４

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	セツキシマブ類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－９Ａ６－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－９Ｆ３－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｅ－９Ｄ２－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４４７】

腫瘍体積及び体重を週に２回測定した。下表は、本実験の結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１７日後（１７日目）、及び、実験の終了時（３１日目）における腫瘍体積；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４４８】

【表２５】

表２５

群	腫瘍体積（mm³）			ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１７日目	３１日目		
Ｇ１	１９２±５	１９３８±１６８	３３４１±６７	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	１９３±１１	３５２±１１６	１７１２±２６２	５１．７	０．０１４
Ｇ３	１９３±９	１１６±１０	８４７±８０	７９．２	９．８３０Ｅ－０６
Ｇ４	１９３±９	８７±１４	４０８±７１	９３．２	２．５２０Ｅ－０６
Ｇ５	１９３±１５	１５９±６２	７０１±２９６	８３．９	０．００３

【０４４９】

ＡＤＣ、又はＰＢＳで治療した異なる群のマウスの腫瘍体積が図１４に示され、抗ＥＧ

ＦＲ抗体Ｅ－９Ａ６－ＡＤＣ、Ｅ－９Ｆ３－ＡＤＣ、及びＥ－９Ｄ２－ＡＤＣは、陽性対照群（Ｇ２）のセツキシマブ類似体－ＡＤＣと比較して、より優れた腫瘍阻害効果を示した。

【０４５０】

別の実験では、ＡＤＣの抗腫瘍活性を決定するために、ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞をＢａｌｂ／ｃヌードマウスに皮下注射し、腫瘍が約４００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（１．５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、又は６ｍｇ／ｋｇ、ＱＷ、合計２回投与）又はアミバンタマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ、参照番号：ＬＦＳ０Ｌ０３）（１０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＷ、合計４回投与）を静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの３つの治療群全ての抗腫瘍活性（それぞれ、９７．５％、１１０．３％、及び１１０．８％のＴＧＩを有する）が、１０ｍｇ／ｋｇの投与量でアミバンタマブ（１２．９％のＴＧＩを有する）の抗腫瘍活性よりも強いであることを、結果は示した。

【０４５１】

実施例６．ＮＣＩ－Ｈ２９２異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性

肺癌腫のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖に対する効果に関して、抗体を試験した。約１×１０^{7}個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を、Ｂ－ＮＤＧマウスに皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ又は抗体を、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。詳細は以下の表に示されている。

【０４５２】

【表２６】

表２６

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	アミバンタマブ類似体	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	５	アミバンタマブ類似体	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	５	アミバンタマブ類似体	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４５３】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。抗体で治療した群における腫瘍サイズを、図４に示す。下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１４日後（１４日目）、及び、実験の終了時（２４日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４５４】

【表２７】

表２７

群	腫瘍体積（mm^3）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１４日目	２４日目			
Ｇ１	３１０±８	１３７１±２８５	２４９３±６０２	４／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	３１６±１４	９４±６０	５９±２２	５／５	１１１．８	０．００２
Ｇ３	３１６±１４	２５６±４０	６８７±９０	５／５	８３．０	０．０１２
Ｇ４	３１０±１５	１１１３±２１５	１７８０±２６３	５／５	３２．７	０．２７９
Ｇ５	３２７±１１	９１５±１５０	１５３８±２６７	４／５	４４．５	０．１９７
Ｇ６	３１４±１１	１３８０±３２０	１９２５±３８９	４／５	２６．２	０．４５８
Ｇ７	３１１±１４	１３３８±２４３	２４８５±５３６	４／５	０．４	０．９９３

【０４５５】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重は維持された。１０ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２）で治療したマウスの体重は、０日目の２１．１ｇから２４日目の２１．８ｇへと増加傾向を示し、平均体重変化は１０３．４％であった。同じ用量レベルで、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体ＡＤＣは、用量依存的に、陽性対照のアミバンタマブ類似体よりも優れた抗腫瘍活性を示した。

【０４５６】

別の実験では、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの抗腫瘍活性を決定するために、約５×10^6個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞をＢ－ＮＤＧマウスに皮下注射し、腫瘍が約２００mm^3の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。群分け及び投与の詳細を以下の表に示す。

【０４５７】

【表２８】

表２８

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	５	Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	５	Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ８	５	ＣＤ２８－Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ９	５	ＣＤ２８－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１０	５	Ｍ－２Ｇ１０－ＣＤ２８－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４５８】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。腫瘍体積及び体重を週に２回測定した。下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１１日後（１１日目）、及び、実験の終了時（２１日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４５９】

【表２９】

表２９

群	腫瘍体積（mm^3）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１１日目	２１日目			
Ｇ１	２６４±２４	１１３６±１９２	２４２１±３０３	２／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２６４±２９	１００６±３１８	１９５０±５５９	３／５	２１．８	０．５７８
Ｇ３	２６５±２７	２６４±６０	６０６±１５１	５／５	８４．２	０．００２
Ｇ４	２６５±２６	１７２±６３	４３１±１９５	５／５	９２．３	０．００３
Ｇ５	２６５±２８	１３０±２３	２７５±５０	５／５	９９．５	７．５Ｅ－０５
Ｇ６	２６５±３３	６２３±１７７	１２２５±５３５	５／５	５５．４	０．２４６
Ｇ７	２６４±３４	５４５±１１１	９５９±２１８	５／５	６７．８	０．０１５
Ｇ８	２６５±２８	３８９±３０	７１０±１２３	５／５	７９．４	０．００１
Ｇ９	２６５±３２	６７５±１１４	１４０９±３８５	５／５	４６．９	０．１７１
Ｇ１０	２６５±３１	７８５±２２９	１５１０±５０８	５／５	４２．４	０．３４０

【０４６０】

抗体で治療した群における腫瘍サイズを、図５に示す。治療群は、様々な腫瘍阻害効果を示した。全体的に、二重特異性抗体ＡＤＣの抗腫瘍活性は、モノクローナル抗体ＡＤＣよりも強く、対照二重特異性抗体ＡＤＣよりも強いであった。

【０４６１】

別の実験では、ＡＤＣの抗腫瘍活性を決定するために、約２×１０^{６}個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞をＢａｌｂ／ｃヌードマウスに皮下注射し、腫瘍が約３００mm^3の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ、参照番号：ＬＦＳ０Ｌ０３）を静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。群分け及び投与の詳細を以下の表に示す。

【０４６２】

【表３０】

表３０

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	６	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	６	テリソツズマブ類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	６	ＭＲＧ００３類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	６	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	４

【０４６３】

ＭＲＧ００３は、Ｓｈａｎｇｈａｉ　Ｍｉｒａｃｏｇｅｎで初期臨床開発段階にある、充実性腫瘍の治療のためのモノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）にコンジュゲートしたＥＧＦＲを標的とする完全ヒトＩｇＧ１モノクローナル抗体からなる抗体薬物コンジュゲートである。その重鎖及び軽鎖配列は、配列番号１１０及び配列番号１１１に示されている。

【０４６４】

腫瘍体積及び体重を週に２回測定した。ＡＤＣで治療した群における腫瘍サイズを、図１５に示す。Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ３）の抗腫瘍活性が、３ｍｇ／ｋｇの投与量で陽性対照群（Ｇ５～Ｇ６）の抗腫瘍活性よりも強く、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣの６ｍｇ／ｋｇ（Ｇ２）での抗腫瘍活性が、１０ｍｇ／ｋｇの投与量でのアミバンタマブの抗腫瘍活性よりも強いことを、結果は示した。更に、二重特異性抗体ＡＤＣ Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣは用量依存的な腫瘍阻害効果を示した。

【０４６５】

実施例７．ＳＮＵ－５異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性

胃癌腫のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖に対する効果に関して、抗体を試験した。約１×１０^{7}個のＳＮＵ－５細胞を、Ｂ－ＮＤＧマウスに皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約２００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ又は抗体を、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。詳細は以下の表に示されている。

【０４６６】

【表３１】

表３１

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	アミバンタマブ類似体	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	アミバンタマブ類似体	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ８	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ９	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１０	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１１	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４６７】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。ＡＤＣで治療した群における腫瘍サイズを、図６に示す。下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１０日後（１０日目）、及び、実験の終了時（２４日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積と統計学的差異（Ｐ値）を含む。

【０４６８】

【表３２】

表３２

群	腫瘍体積（ｍｍ^{3}）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１０日目	２４日目			
Ｇ１	２００±６	５２５±４５	１１９４±９１	５／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２００±９	７２±９	１３６±３５	５／５	１０６．４	４．５Ｅ－０６
Ｇ３	２００±５	２９４±１０	１１１１±６４	５／５	８．４	０．４７５
Ｇ４	２００±８	１７±２	０	５／５	１２０．１	１．０Ｅ－０６
Ｇ５	２００±８	１４７±１７	４１９±９６	５／５	７８．０	３．７Ｅ－０４
Ｇ６	２００±７	１９±３	０	５／５	１２０．１	１．０Ｅ－０６
Ｇ７	２００±６	１８９±２２	５０２±７８	５／５	６９．７	４．１Ｅ－０４
Ｇ８	２００±６	４３±３	５７±６	５／５	１１４．４	１．５Ｅ－０６
Ｇ９	２００±７	２００±２３	６６１±７４	５／５	５３．７	０．００２
Ｇ１０	１９４±８	４４±６	１０６±２９	５／５	１０８．８	３．１Ｅ－０６
Ｇ１１	２００±６	２１６±２８	８０３±９４	５／５	３９．４	０．０１７

【０４６９】

ＳＮＵ－５胃癌腫モデルにおいて、ＡＤＣ　Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＡＤＣは両方とも、１０ｍｇ／ｋｇ又は３ｍｇ／ｋｇの用量レベルで強力な抗腫瘍活性を示した。これらの腫瘍阻害効果は、対応する二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１及びＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０の腫瘍阻害効果よりも大きく、陽

性対照のアミバンタマブ類似体よりも大きかった。

【０４７０】

実施例８．Ａ４３１異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性

皮膚癌腫のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖に対する効果に関して、抗体を試験した。約５×１０^{6}個のＡ４３１細胞（ＡＴＣＣ、参照番号：ＣＲＬ－１５５５）を、Ｂ－ＮＤＧマウスに皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ又は抗体を、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。詳細は以下の表に示されている。

【０４７１】

【表３３】

表３３

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	アミバンタマブ類似体	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４７２】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。抗体で治療した群における腫瘍サイズを、図７に示す。上記の実験結果と同様に、Ａ４３１皮膚癌腫インビボモデルにおいて、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣは、対応する二重特異性抗体Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１よりも大きな腫瘍阻害効果を示し、両方とも陽性対照のアミバンタマブ類似体よりも大きな腫瘍阻害効果を示した。

【０４７３】

実施例９．ヒト肺患者由来の異種移植片（ＰＤＸ）モデルにおけるインビボ有効性

２つのヒト肺ＰＤＸ（ＰＤＸ００１及びＰＤＸ００２）モデルにおける、抗体の効果を試験した。患者由来の肺腫瘍断片の、免疫蛍光染色を行い、ＨＡＬＯ　３．２バージョンで、画像を分析した。ＰＤＸ００１における、ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞれ２４．２８％及び２５．７１％であることを、結果は示した。ＰＤＸ００２では、ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞれ１２．８８％及び１０５．９３％であった。

【０４７４】

ＰＤＸ００１モデルでは、患者由来の肺腫瘍断片（２ｍｍ×２ｍｍ×２ｍｍ）を、Ｂ－ＮＤＧマウスの右脇腹に移植した。マウスでの腫瘍が、約２５０～３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、アミバンタマブ類似体、又はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣを、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与スキームの詳細を以下の表に示す。

【０４７５】

【表３４】

表３４

群	マウスの数	抗体	投与量（ｍｇ／ｋｇ）	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	６	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	６	アミバンタマブ類似体	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	６	アミバンタマブ類似体	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	６	アミバンタマブ類似体	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４７６】

腫瘍体積を週に２回測定し、結果を表２６に示す。これにより、対照群（Ｇ１）及びアミバンタマブ類似体治療群（Ｇ５、Ｇ６、及びＧ７）と比較して、１０ｍｇ／ｋｇ（Ｇ２）及び３ｍｇ／ｋｇ（Ｇ３）でのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣによる治療は、ＥＧＦＲ／ＭＥＴ共発現ヒト肺ＰＤＸモデルにおいて強力な腫瘍増殖阻害をもたらし、２３日目（群分けの２３日後）のＴＧＩ％は、それぞれ、１０９．３％、及び３８．３％であったことが示されている。

【０４７７】

【表３５】

表３５

群	腫瘍体積（mm^3）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１２日目	２３日目			
Ｇ１	２２３±１５	１２４１±１２２	２５１１±３４９	５／６	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２２３±１７	４７±１２	１０±２	６／６	１０９．３	２．３７Ｅ－０５
Ｇ３	２２３±１７	４２３±１６０	１６３５±８６３	６／６	３８．３	０．４０６
Ｇ４	２２３±１６	１３４０±１１９	２７９１±２０４	５／６	－１２．２	０．５１０
Ｇ５	２２３±２２	１１３２±７７	２６６６±２１２	６／６	－６．８	０．７０３
Ｇ６	２２３±１８	１４４８±１９５	２４６５±１４５	３／６	２．０	０．９２６
Ｇ７	２２３±１８	１１４４±８６	３０７７±２３５	４／６	－２４．７	０．２４６

【０４７８】

ＰＤＸ００２モデルでは、マウスでの腫瘍が、約２５０～３００mm^3の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてＢ－ＮＤＧマウスを対照群と異なる治療群（群当たりマウス６匹）に分けた。治療群は、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ治療（３ｍｇ／ｋｇ（Ｇ２）及び１ｍｇ／ｋｇ（Ｇ３））、又はアミバンタマブ類似体治療（３ｍｇ／ｋｇ（Ｇ４）及び１ｍｇ／ｋｇ（Ｇ５））に無作為に選択された。対照群のマウスにはＰＢＳを注射した（Ｇ１）。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。

【０４７９】

それぞれの群の腫瘍サイズを、表３６に示す。対照群（Ｇ１）及びアミバンタマブ類似体治療群（Ｇ４及びＧ５）と比較して、３ｍｇ／ｋｇ（Ｇ２）のＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ治療は、ＭＥＴ高発現ヒト肺ＰＤＸモデルにおいてより優れた腫瘍抑制効果を示した。

【０４８０】

【表３６】

表３６

群	腫瘍体積（mm^3）				生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１０日目	２１日目	３５日目			
Ｇ１	２６７±１０	６１８±４１	１６８１±２０６	３２９４±１５４	２／６	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２６７±１１	３８１±３８	３０８±３８	５３８±８０	６／６	９１．１	２．７８Ｅ－０６
Ｇ３	２６７±１２	４７９±３５	９００±１２１	２６１９±２２４	６／６	２２．３	０．１５５
Ｇ４	２６７±１３	６８６±５５	１７９１±２１４	３５０９±２３９	３／６	－７．１	０．８８４
Ｇ５	２６７±１２	８０５±９９	２２７９±２５３	—	０／６	—	—

【０４８１】

実施例１０．ヒト膵臓ＰＤＸモデルにおけるインビボ有効性

２つのヒト膵臓ＰＤＸ（ＰＤＸ００３及びＰＤＸ００４）モデルにおける、抗体の効果を試験した。患者由来の膵臓腫瘍断片の、免疫蛍光染色を行い、ＨＡＬＯ　３．２バージョンで、画像を分析した。ＰＤＸ００３における、ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞれ７．９８％及び３２．４４％であることを、結果は示した。ＰＤＸ００４では、ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞれ５４．６５％及び３６．６３％であった。

【０４８２】

ＰＤＸ００３モデルでは、患者由来の膵臓腫瘍断片（２ｍｍ×２ｍｍ×２ｍｍ）を、Ｂ－ＮＤＧマウスの右脇腹に移植した。マウスでの腫瘍が、約３００～４００mm^3の体積に達した時点で、腫瘍体積基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、アミバンタマブ類似体、又はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣを、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与スキームの詳細を以下の表に示す。

【０４８３】

【表３７】

表３７

群	マウスの数	抗体	投与量（ｍｇ／ｋｇ）	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	６	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	６	アミバンタマブ類似体	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	６	アミバンタマブ類似体	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	６	アミバンタマブ類似体	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４８４】

腫瘍体積を週に２回測定し、結果を表３８に示す。これにより、対照群と比較して、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣによる治療は、ヒト膵臓ＰＤＸモデルにおいて、１０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、及び１ｍｇ／ｋｇで有意な腫瘍増殖阻害をもたらし、２１日目のＴＧＩ％はそれぞれ１２９．２％、１２７．７％、及び４５．８％であったことが示されている。

【０４８５】

【表３８】

表３８

群	腫瘍体積（mm^3）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１１日目	２１日目			
Ｇ１	３４０±１３	８３７±７５	１３８９±１１４	５／６	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	３４０±１５	７０±１５	３３±３	６／６	１２９．２	３．２５Ｅ-０７
Ｇ３	３３９±１３	７０±５	４８±３	６／６	１２７．７	３．６１Ｅ-０７
Ｇ４	３４０±１７	４９３±４５	９０９±８５	６／６	４５．８	０．００７
Ｇ５	３４０±１６	６６６±６０	１１４６±１２３	６／６	２３．２	０．１７９
Ｇ６	３４０±１８	７０５±６２	１２１６±９６	６／６	１６．５	０．２７３
Ｇ７	３４０±１８	８１１±６５	１４１０±１３０	６／６	－２．０	０．９０５

【０４８６】

ＰＤＸ００４モデルでは、マウスでの腫瘍が、約２５０～３００mm^3の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを対照群と異なる治療群（群当たりマウス６匹）に分けた。試験した抗体及び投与頻度は、表２８と同様であった。

【０４８７】

Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ治療群（１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、及び１０ｍｇ／ｋｇの投与量を含む）は全て、ヒト膵臓ＰＤＸモデルにおいて実質的な抗腫瘍活性を示し、３５日目（群分けの３５日後）のＴＧＩ％はそれぞれ４６．９％、１０９．４％、及び１１０．９％であり、アミバンタマブ類似体治療群（それぞれ－１３．３％、－０．６％、及び４．１％）よりも高いことを、結果は示した。

【０４８８】

実施例１１．薬物動態プロファイル

抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体ＡＤＣの薬物動態クリアランス率を、Ｃ５７ＢＬ／６マウスで決定した。具体的には、マウスを４つの群に入れ（１群当たり５匹）、静脈内注射により、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ１、３ｍｇ／ｋｇ；Ｇ２、１０ｍｇ／ｋｇ）又はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１（Ｇ３、３ｍｇ／ｋｇ；Ｇ４、１０ｍｇ／ｋｇ）を投与した。血液試料を、投与の３日前、並びに、投与の１５分、６時間、１日、２日、５日、１０日、１４日、及び２１日後に回収した。

【０４８９】

抗体及びＡＤＣの血清レベルを、サンドイッチＥＬＩＳＡにより測定した。簡潔に述べると、ヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｃ．、カタログ番号：１０９－００５－０８８）又は抗ＭＭＡＥ ｍＩｇＧ（ＡＣＲＯ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃ．、カタログ番号：ＭＭＥ－Ｍ５２５２）を最終濃度２０００ｎｇ／ｍＬまで希釈し、１００μＬ／ウェルで９６ウェルプレート（ＥＬＩＳＡプレート）に加え、次いで２～８℃で一晩インキュベートした。インキュベーション後、プレートをＰＢＳ－Ｔ緩衝液（Ｔｗｅｅｎ^{TM} ２０を補充したＰＢＳ）で４回洗浄した。抗体が結合していない領域を、２％のＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）で２時間、３７℃で遮断した。その後、プレートをＰＢＳ－Ｔ緩衝液で４回洗浄した。洗浄後、ブロッキング緩衝液（２％のＢＳＡ）１００μＬを各ウェルに加えた。ウェルを密封、３７℃で１時間インキュベートした。プレートをプレート洗浄機で洗浄した後、ペルオキシダーゼＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅ Ｆ（ａｂ’）$_2$断片ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆｃγ断片特異性（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｃ．、カタログ番号：１０９－０３６－０９８）を、プレートの各ウェルに１００μＬ／ウェルで加え、３７℃で１時間インキュベートした。プレートを洗浄した後、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）溶液を、１００μＬ／ウェルで９６ウェルプレートに、基質として加えた。暗所で室温にてインキュベートした後、１００μＬの停止溶液（Ｂｅｙｏｔｉｍｅ、カタログ番号：Ｐ０２１５）を各ウェルに加えた。プレートの発光信号を４５０ｎｍ及び６３０ｎｍで測定し、濃度を計算した。各試験生成物により調製した較正試料の吸光度の値、及び対応する濃度を用いて、４つのパラメーター（即ち、$T_{1/2}$、C_{max}、$AUC_{0～21日}$、及び、ＣＬ）を持つ標

準曲線を作製した。標準曲線を用いて、各血清試料の抗体又はＡＤＣ濃度を計算した。薬剤濃度－時間曲線を、各時点における、計算した試料濃度を用いて作製した。ＰｈｏｅｎｉｘＴＭ ＷｉｎＮｏｌｉｎ ８．３を用いて、薬物動態パラメーターを計算した。

【０４９０】

結果は以下の表に示され、薬物分子のコンジュゲーションは二重特異性抗体のインビボ薬物動態クリアランス率に影響を与えないことを示す。

【０４９１】

【表３９】

表３９

群	用量（ｍｇ）	ＬＢＡ	$T_{1/2}$（ｈｒ）	C_{max}（μｇ／ｍＬ）	$AUC_{0\sim21日}$（ｈｒ×μｇ／ｍＬ）	ＣＬ（ｍＬ／ｈｒ／ｋｇ）
Ｇ１	３	ＡＤＣ	１２４．４２６	５５．５７８	２７９９．０８２	１．０２５
	３	抗体	３０２．３５６	５５．５９２	５６３４．３５７	０．３８０
Ｇ２	１０	ＡＤＣ	１００．９３５	１７４．６２９	１０５２０．３４３	０．９１８
	１０	抗体	２５６．８４９	１７２．６０４	１９５４０．２１１	０．３９３
Ｇ３	３	抗体	３０３．７２６	４５．６２１	６３７０．１９	０．３４０
Ｇ４	１０	抗体	３５０．７５３	１８８．２５９	２５３６７．８３３	０．２５６

$T_{1/2}$：終末相半減期；
C_{max}：最大濃度；
$AUC_{0\sim21日}$：血中濃度－時間曲線下面積０～２１日
ＣＬ：クリアランス

【０４９２】

実施例１２．ＡＤＣの組み合わせのインビボ有効性

別の実験では、Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ及びＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣの組み合わせのインビボ有効性を決定するために、約５×１０^{5}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞をＢ－ＮＤＧマウスに皮下注射した。腫瘍が約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に対照群と異なる治療群に入れた。群分け及び投与の詳細を以下の表に示す。

【０４９３】

【表４０】

表４０

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	６	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	６	Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	６	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	６	Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	６	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	６	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
		Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ			
Ｇ７	６	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
		Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ			
Ｇ８	６	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	０．７５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
		Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	０．７５ｍｇ／ｋｇ			
Ｇ９	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１０	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１１	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ１２	６	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０４９４】

実験期間中、それぞれの群のマウスの体重にほとんど差は見られなかった。腫瘍体積及び体重を週に２回測定した。下表は、本実験の結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１４日後（１４日目）、群分けの２１日後（２１日目）、群分けの３９日後（該当する場合、３９日目）における腫瘍体積；マウスの生存率；ＴＧＩ（％）、及び２１日目における治療群と対照群との間の腫瘍体積のＰ値を含む。

【０４９５】
【表４１】

表４１

群	腫瘍体積（mm³）				生残	ＴＧＩ（%）	P値
	０日目	１４日目	２１日目	３９日目			
Ｇ１	２８７±６	２０７４±１６５	２９４０±１８５	ＮＡ	５／６	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２８７±６	２２０±１８	１０４±５	１９６３±１１１	６／６	１０６．９%	３．８６Ｅ－０８
Ｇ３	２８７±６	１５０±１４	１１７±１８	２１４６±１９０	６／６	１０６．４%	４．２５Ｅ－０８
Ｇ４	２８７±７	５７５±７３	９６５±１４９	ＮＡ	６／６	７４．４%	１．４６Ｅ－０５
Ｇ５	２８７±７	８２８±８４	１５２１±１７４	ＮＡ	６／６	５３．５%	３．４６Ｅ－０４
Ｇ６	２８７±７	６３±１６	４２±１１	９０１±１５９	６／６	１０９．２%	３．２６Ｅ－０８
Ｇ７	２８７±８	２１４±３０	１０７±３３	２１８７±２１１	６／６	１０６．８%	４．７６Ｅ－０８
Ｇ８	２８７±９	７１６±５６	１３５８±１０８	ＮＡ	６／６	５９．７%	２．９６Ｅ－０５
Ｇ９	２８７±８	１６４１±６２	２５９３±１２２	ＮＡ	６／６	１３．１%	０．１４１
Ｇ１０	２８７±９	１２０９±１１２	２１１４±１５３	ＮＡ	６／６	３１．１%	０．００７
Ｇ１１	２８７±１０	２１６±１６	２１７±１０	２４５８±１４２	６／６	１０２．６%	５．６０Ｅ－０８
Ｇ１２	２８７±９	５７±２３	４０±１３	１１２１±３０６	６／６	１０９．３%	３．２７Ｅ－０８

【０４９６】
ＡＤＣ又はＰＢＳで治療した異なる群のマウスの腫瘍体積を、図１３に示す。ＰＢＳ群（Ｇ１）と比較すると、モノクローナル抗体ＡＤＣ群Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ３及びＧ５）及びＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２及びＧ４）、二重特異性抗体ＡＤＣ群（Ｇ１１及びＧ１２）、及びモノクローナル抗体ＡＤＣの組み合わせ群（Ｇ６、Ｇ７、及びＧ８）は、全て２１日目に有意に抗腫瘍活性を示した。
【０４９７】
特に、１．５ｍｇ／ｋｇにおけるＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ４）及びＥ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ５）のＴＧＩ％は、０．７５ｍｇ／ｋｇにおけるＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣ及びＥ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ８）の組み合わせのＴＧＩ％と同等だったが、１．５ｍｇ／ｋｇにおけるＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ１１）のＴＧＩ％よりも低かった。
【０４９８】
上記の結果と同様に、３ｍｇ／ｋｇにおけるＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２）及びＥ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ３）のＴＧＩ％は、１．５ｍｇ／ｋｇにおけるＭ－２Ｆ１１－ＡＤＣ及びＥ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ７）の組み合わせのＴＧＩ％と同様だったが、３ｍｇ／ｋｇにおけるＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ１２）のＴＧＩ％よりも低かった。
【０４９９】
マウス腫瘍体積及び生存を、２１日目以降も引き続きモニタリングした。実験終了の３９日目に、Ｇ１、Ｇ４、Ｇ５、Ｇ８、Ｇ９、及びＧ１０群のマウスは全て死亡したが、対照的に、Ｇ２、Ｇ３、Ｇ６、Ｇ７、Ｇ１１、及びＧ１２群のマウスは全て生存し、３９日目の腫瘍体積の結果は、３ｍｇ／ｋｇの用量レベルで、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ１２）治療が、Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２）、Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ３）、又はそれらの組み合わせ（Ｇ７）と比較して、より優れた抗腫瘍効果を有することを示した。
【０５００】
また、抗ＥＧＦＲ／ＭＥＴ二重特異性抗体が腫瘍抑制に相乗効果を有することを、結果は示した。
【０５０１】
実施例１３．ヒト膨大部癌腫ＰＤＸモデルにおけるインビボ有効性
ヒト膨大部癌腫ＰＤＸモデルにおける、ＡＤＣの効果を試験した。患者由来の膨大部腫瘍断片の、免疫蛍光染色を行い、ＨＡＬＯ　３．２バージョンで、画像を分析した。ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞれ９４．０３％及び０．２５％であることを、結果は示した。

【０５０２】
患者由来の膨大部腫瘍断片（２ｍｍ×２ｍｍ×２ｍｍ）を、Ｂ－ＮＤＧマウスの右脇腹に移植した。マウスでの腫瘍が、約２５０～３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ、カタログ番号：ＬＦＳ０Ｌ０３）を静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与スキームの詳細を以下の表に示す。
【０５０３】
【表４２】

表４２

群	マウスの数	抗体	投与量（mg/kg）	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	6	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ２	6	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ３	6	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ４	6	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ５	6	Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ６	6	セツキシマブ類似体－ＡＤＣ	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ７	6	セツキシマブ類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	2
Ｇ８	6	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	4

【０５０４】
下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１４日後（１４日目）、及び、群分けの２１日後（２１日目）における腫瘍体積；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）を含む。
【０５０５】
【表４３】

表４３

群	腫瘍体積（mm^3）			ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	１４日目	２１日目		
Ｇ１	２７３±１０	７８０±８２	１１１４±１４８	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２７３±１１	１５２±２０	６５±１０	１２４．８％	３．３７８Ｅ－０５
Ｇ３	２７３±１２	３１０±７７	２４４±９８	１０３．５％	０．００１
Ｇ４	２７３±１２	５３８±１０６	５２２±１２７	７０．４％	０．０１６
Ｇ５	２７３±１１	３７３±４８	２９９±８７	９６．９％	０．００１
Ｇ６	２７３±１４	２９０±４０	２３４±７１	１０４．７％	３．１７４Ｅ－０４
Ｇ７	２７３±１１	４１３±７２	４４０±１０２	８０．２％	０．００４
Ｇ８	２７３±１３	７５６±７８	１０４７±１０４	８％	０．７１９

【０５０６】
異なる群のマウスの腫瘍体積を、図１６に示す。対照群Ｇ１と比較して治療群が異なる腫瘍阻害効果を示したことを、結果は示した。治療群の中で、同じ投与量において、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２及びＧ３）が最良の腫瘍阻害効果を示し、次いで対応する抗ＥＧＦＲ抗体ＡＤＣ　Ｅ－６Ｃ４－ＡＤＣ、及び最後に陽性対照のセツキシマブ類似体－ＡＤＣが続いた。Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣは用量依存的な腫瘍阻害効果を示した。更に、実験は群分けの３９日後（３９日目）まで継続され、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ３）は、ＴＧＩがそれぞれ１０８．６％及び８３．７％であり、ＴＧＩが７１．０％であるＥ－６Ｃ４－ＡＤＣ（Ｇ５）並びにＴＧＩがそれぞれ７８．７％及び５７．５％であるセツキシマブ類似体－ＡＤＣ（Ｇ６～Ｇ７）よりも優れた腫瘍阻害効果を示した。
【０５０７】
実施例１４．ヒト胃癌ＰＤＸモデルにおけるインビボ有効性
患者由来の胃腫瘍断片の、免疫蛍光染色を行い、ＨＡＬＯ　３．２バージョンで、画像を分析した。胃ＰＤＸモデルにおける、ＥＧＦＲ陽性細胞及びＭＥＴ陽性細胞は、それぞ

れ８０．５３％及び３．１０％であることを、結果は示した。

【０５０８】

患者由来の胃腫瘍断片（２ｍｍ×２ｍｍ×２ｍｍ）を、Ｂ－ＮＤＧマウスの右脇腹に移植した。マウスでの腫瘍が、約２５０～３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブ（Ｊａｎｓｓｅｎ、参照番号：ＬＦＳ０Ｌ０３）を静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与スキームの詳細を以下の表に示す。

【０５０９】

【表４４】

表４４

群	マウスの数	抗体	投与量（mg/kg）	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	６

【０５１０】

腫瘍体積を週に２回測定し、結果を下表及び図１７に示す。これにより、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ４）による治療群は、対照群（Ｇ１）と比較して、ヒト胃ＰＤＸモデルにおいて持続的強力な腫瘍増殖阻害をもたらし、６ｍｇ／ｋｇのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣは１０ｍｇ／ｋｇのアミバンタマブと比較してより優れた腫瘍阻害効果を示したことが示されている。腫瘍体積は、群分けの７７日後（７７日目）まで続けてモニタリングされ、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ（Ｇ２～Ｇ４）は依然としてアミバンタマブ（１０ｍｇ／ｋｇ）と比較して、より優れた腫瘍阻害効果を示した。

【０５１１】

【表４５】

表４５

群	腫瘍体積（ｍｍ^3）			生残	ＴＧＩ（％）	Ｐ値
	０日目	２８日目	５６日目			
Ｇ１	２６２±２３	１５６３±１２３	３０３３±１５７	３／５	ＮＡ	ＮＡ
Ｇ２	２６２±２９	１９±３	１０９±３４	５／５	１０５．５％	３．６７２Ｅ－０７
Ｇ３	２６２±２６	８６±２３	６４８±１８０	５／５	８６．１％	１．０７０Ｅ－０４
Ｇ４	２６２±２７	２４０±４８	１１７６±３２５	５／５	６７．０％	０．００６
Ｇ５	２６２±２４	４０±６	６４３±３９１	５／５	８６．３％	０．００４

【０５１２】

実施例１５．ＮＵＧＣ－４異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性

胃癌のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖に対する効果に関して、ＡＤＣを試験した。約５×１０^{6}個のＮＵＧＣ－４細胞を、Ｂ－ＮＤＧマウスに皮下注射した。腫瘍のサイズが約２００ｍｍ^{3}に達した時点で、腫瘍サイズに基づいてマウスを無作為に治療群又は対照群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ又はＡＤＣを、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与頻度は、週に１回であった（合計で、２回の投与）。詳細は以下の表に示されている。

【０５１３】

【表４６】

表４６

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ３	５	Ｍ－２Ｆ１１－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ４	５	Ｍ－８Ｈ１０－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ５	５	Ｍ－８Ｄ９－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ６	５	Ｍ－８Ｅ２－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ７	５	Ｍ－６Ｄ１２－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ８	５	Ｍ－７Ｄ３－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２
Ｇ９	５	テリソツズマブ類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	２

【０５１４】

Ｇ１及びＧ２を除く各群のマウスの体重が増加したことにより、Ｇ３～Ｇ９のＡＤＣは忍容性が良く、マウスに対して明らかに毒性がないことが示されている。

【０５１５】

下表は、本実験に対する結果を一覧にまとめており、群分けの日（０日目）、群分けの１４日後（１４日目）、及び、実験の終了時（２８日目）における腫瘍体積；ＴＧＩ（％）；治療群と対照群との間の腫瘍体積の統計学的差異（Ｐ値）；及び腫瘍のないマウスの数を含む。

【０５１６】

【表４７】

表４７

群	腫瘍体積（mm^3）			ＴＧＩ（％）	Ｐ値（腫瘍体積）	腫瘍なし（２８日目）
	０日目	１４日目	２８日目			
Ｇ１	１９８±１２	６９９±８２	１５６０±１３４	ＮＡ	ＮＡ	０／５
Ｇ２	１９８±１３	６８９±３２	１７５５±１４２	－１４．３	０．３４７	０／５
Ｇ３	１９８±１４	４５±３	３７±７	１１１．８	３．２９Ｅ－０６	０／５
Ｇ４	１９８±１３	４６±６	５１±２１	１１０．８	３．８４Ｅ－０６	０／５
Ｇ５	１９８±１３	４１±５	８±４	１１３．９	２．８３Ｅ－０６	２／５
Ｇ６	１９８±１１	５０±９	５９±２７	１１０．２	４．２２Ｅ－０６	０／５
Ｇ７	１９８±１５	４７±３	２０±２	１１３．１	２．９９Ｅ－０６	０／５
Ｇ８	１９７±１３	４７±６	１９±２	１１３．１	２．９８Ｅ－０６	０／５
Ｇ９	１９８±１４	６０±１０	８８±６７	１０８．１	９．６８Ｅ－０６	０／５

【０５１７】

腫瘍体積を週に２回測定し、結果を表４７及び図１８Ａ～１８Ｂに示す。これにより、抗ＭＥＴ抗体ＡＤＣによる治療群（Ｇ３～Ｇ９）は、対照群（Ｇ１及びＧ２）と比較して、ヒトＮＵＧＣ－４異種移植片モデルにおいて強力な腫瘍増殖阻害をもたらしたことが示されている。テリソツズマブ類似体－ＡＤＣ（Ｇ９）の腫瘍体積は２１日目から２８日目にかけてＧ３～Ｇ８の腫瘍体積よりも高く、抗ＭＥＴ　ＡＤＣ（Ｇ３～Ｇ８）は３ｍｇ／ｋｇの投与量で、テリソツズマブ類似体－ＡＤＣと比較してより優れた腫瘍阻害効果を有することが示唆された。具体的には、群分け後の２８日目に、腫瘍のないマウス２匹を含むＭ－８Ｄ９－ＡＤＣ治療群（Ｇ５）において、マウスの生存数は３匹であった。

【０５１８】

実施例１６．抗体薬物コンジュゲート

精製された抗体は、ＣＰＴ－Ｌリンカーを介してＣＰＴ－１、ＣＰＴ－２、ＣＰＴ－３、又はＣＰＴ－４とカップリングされた。抗体薬物コンジュゲートの名前に対して、ＣＰＴｘ（ｘ＝１、２、３、又は４）を、抗体名の直後に加える。例えば、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１がＣＰＴ－１にカップリングすると、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ１と名付けられる。別の例として、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１がＣＰＴ－２にカップリングする

と、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２と名付けられる。この方法で得られた代表的なＡＤＣには、Ｅ－１Ｇ１１－ＣＰＴ２、Ｅ－２Ｂ７－ＣＰＴ２、Ｅ－３Ａ８－ＣＰＴ２、Ｅ－３Ｄ８－ＣＰＴ１、Ｅ－６Ｃ４－ＣＰＴ２、Ｅ－９Ａ６－ＣＰＴ１、Ｍ－１Ｅ９－ＣＰＴ１、Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２、Ｍ－２Ｆ１２－ＣＰＴ１、Ｍ－２Ｇ１０－ＣＰＴ２、Ｍ－８Ｄ９－ＣＰＴ１、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－２Ｇ１０－ＣＰＴ２、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－１Ｃ５－ＣＰＴ１、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｇ１０－ＣＰＴ２、Ｅ－９Ｈ２－Ｍ－２Ｇ１０－ＣＰＴ１、Ｅ－１Ｇ１１－Ｍ－８Ｄ９－ＣＰＴ２、及びＥ－２Ｂ７－Ｍ－８Ｈ１０－ＣＰＴ１が含まれる。

【０５１９】

ＨＩＣ－ＨＰＬＣを使用して、抗体の、薬物分子とのカップリングを検出した。ヒトＩｇＧ１分子をＣＰＴ－２にカップリングさせて、アイソタイプコントロールとしてアイソタイプＣＰＴ２（ＩＳＯ－ＣＰＴ２）を形成した。ＡＤＣの薬物抗体比（ＤＡＲ）が約４又は８であったことを、ＨＩＣ－ＨＰＬＣ検出結果は示した。ＡＤＣの名前については、Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ１のＤＡＲが４である場合、ＡＤＣの名前はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ１（ＤＡＲ４）となる。Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ１のＤＡＲが８である場合、ＡＤＣの名前はＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ１（ＤＡＲ８）となる。

【０５２０】

実施例１７．肺癌モデルにおけるＡＤＣの抗腫瘍活性

肺癌腫のモデルにおいて、インビボでの腫瘍増殖の阻害効果に関して、ＡＤＣを試験した。具体的には、約２×１０^{6}個のＮＣＩ－Ｈ２９２細胞を、Ｂａｌｂ／ｃヌードマウスに皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブを、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。ＡＤＣの投与頻度は、週に１回であった（合計で、１回の投与）。投与スケジュール、投与経路、及び投与頻度の詳細を、以下の表に示す。

【０５２１】

【表４８】

表４８

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ６	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ７	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ８	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ９	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ１０	５	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	４

【０５２２】

ＤＡＲ４及びＤＡＲ８付きのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２が両方とも優れた腫瘍阻害効果を示したことを、結果は示した。

【０５２３】

同様の実験において、約２×１０^{6}個のＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞を、Ｂａｌｂ／ｃヌードマウスに皮下注射した。マウスでの腫瘍が、約３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブを、静脈内（ｉ．ｖ．）投与により注射した。投与スケジュール

、投与経路、及び投与頻度の詳細を、以下の表に示す。

【０５２４】

【表４９】

表４９

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ２	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ３	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ４	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ６	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ７	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	１．５ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ８	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ９	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ１０	５	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	４

【０５２５】

上記の結果と同様に、ＤＡＲ４及びＤＡＲ８付きのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２は、両方とも腫瘍増殖に対する優れた阻害効果を示した。

【０５２６】

実施例１８．膵癌モードにおけるＡＤＣの抗腫瘍活性

膵癌患者由来の腫瘍組織断片（２ｍｍ×２ｍｍ×２ｍｍ）を、Ｂ－ＮＤＧマウスの右脇腹に移植した。マウスでの腫瘍が、約２００～３００ｍｍ^{3}の体積に達した時点で、腫瘍体積に基づいて、マウスを無作為に異なる群に入れた。次に、マウスに、ＰＢＳ、ＡＤＣ、又はアミバンタマブを、ｉ．ｖ．投与により注射した。投与スケジュール、投与経路、及び投与頻度の詳細を、以下の表に示す。

【０５２７】

【表５０】

表５０

群	マウスの数	抗体	投与量	経路	頻度	投与総数
Ｇ１	５	ＰＢＳ	－	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ２	５	テリソツズマブ類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ３	５	ＭＲＧ００３類似体－ＡＤＣ	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ４	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ５	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ６	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ７	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ４）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ８	５	ＩＳＯ－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ９	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	１ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ１０	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	３ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ１１	５	Ｅ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２（ＤＡＲ８）	６ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＱＷ	１
Ｇ１２	５	アミバンタマブ	１０ｍｇ／ｋｇ	ｉ．ｖ．	ＢＩＷ	４

【０５２８】

ＤＡＲ４及びＤＡＲ８付きのＥ－６Ｃ４－Ｍ－２Ｆ１１－ＣＰＴ２が両方とも膵癌の治療において優れた有効性を示したことを、結果は示した。

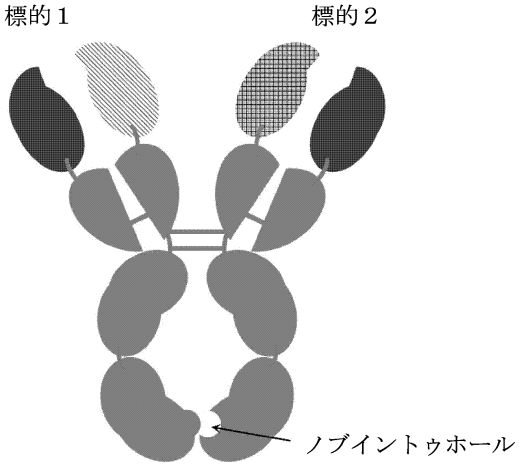
【０５２９】

他の実施形態

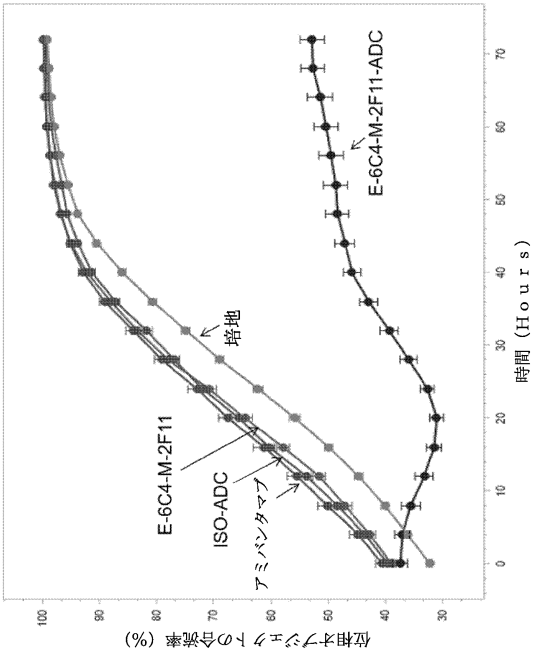
本発明をその詳細な説明と併せて説明してきたが、上記の説明は例示を目的とするものであり、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、及び修正は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

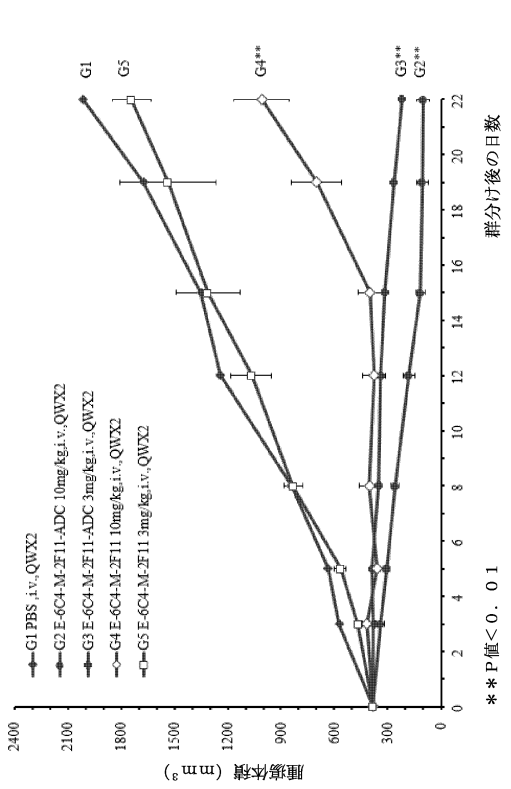
【図１】


標的１
標的２
ノブイントゥホール

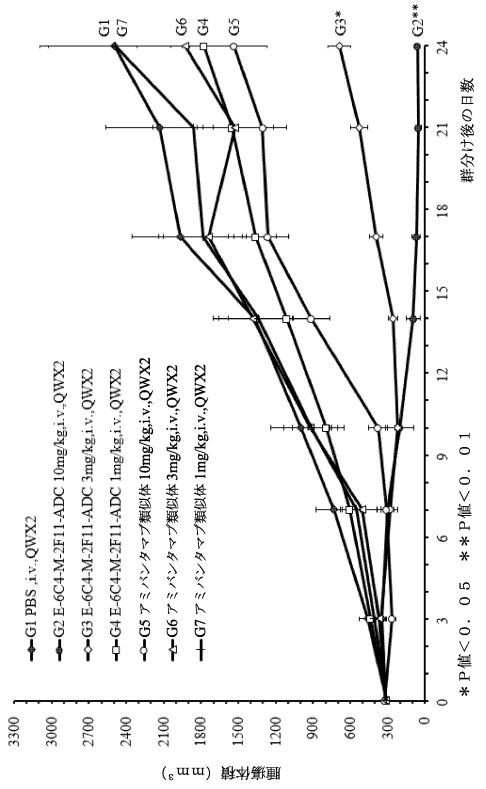
【図２】


E-6C4-M-2F11-ADC
培地
E-6C4-M-2F11
ISO-ADC
アミバンタマブ
時間（Ｈｏｕｒｓ）
位相オブジェクトの合流率（%）

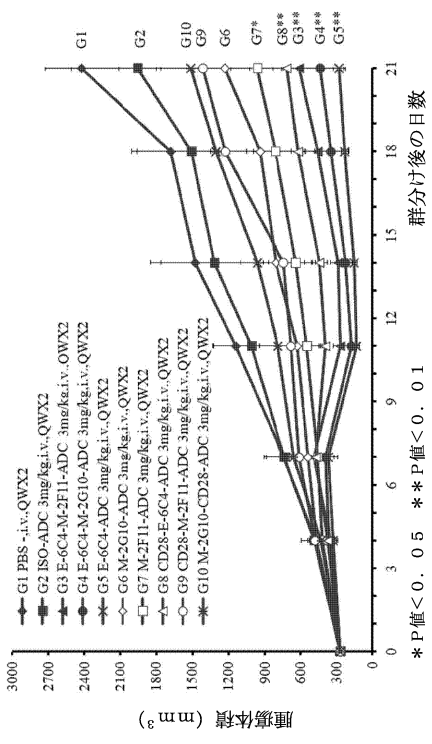
【図３】


G1 PBS ,i.v.,QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg,i.v.,QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G4 E-6C4-M-2F11 10mg/kg,i.v.,QWX2
G5 E-6C4-M-2F11 3mg/kg,i.v.,QWX2
腫瘍体積（mm³）
群分け後の日数
＊＊P値＜0．01
G1
G5
G4**
G3**
G2**

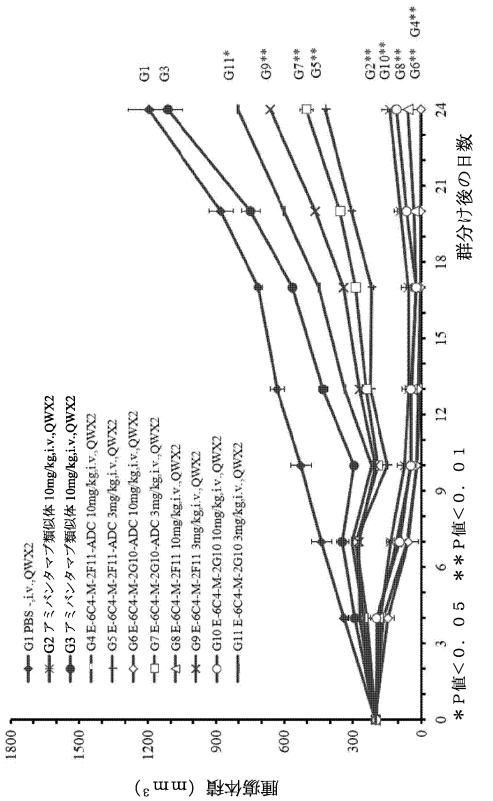
【図４】


G1 PBS ,i.v.,QWX2
G2 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg,i.v.,QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 1mg/kg,i.v.,QWX2
G5 アミバンタマブ類似体 10mg/kg,i.v.,QWX2
G6 アミバンタマブ類似体 3mg/kg,i.v.,QWX2
G7 アミバンタマブ類似体 1mg/kg,i.v.,QWX2
腫瘍体積（mm³）
群分け後の日数
＊P値＜0．05 ＊＊P値＜0．01
G1
G7
G6
G4
G5
G3*
G2**

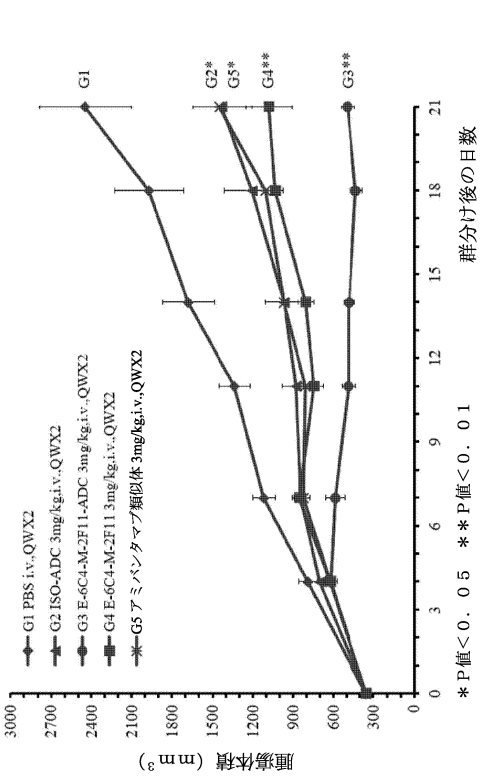
【図５】


G1 PBS -,i.v.,QWX2
G2 ISO-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G3 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G4 E-6C4-M-2G10-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G5 E-6C4-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G6 M-2G10-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G7 M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G8 CD28-E-6C4-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G9 CD28-M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G10 M-2G10-CD28-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
腫瘍体積（mm³）
群分け後の日数
＊P値＜0．05 ＊＊P値＜0．01
G1
G2
G10
G9
G6
G7*
G8**
G3**
G4**
G5**

【図６】


G1 PBS -,i.v.,QWX2
G2 アミバンタマブ類似体 10mg/kg,i.v.,QWX2
G3 アミバンタマブ類似体 10mg/kg,i.v.,QWX2
G4 E-6C4-M-2F11-ADC 10mg/kg,i.v.,QWX2
G5 E-6C4-M-2F11-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G6 E-6C4-M-2G10-ADC 10mg/kg,i.v.,QWX2
G7 E-6C4-M-2G10-ADC 3mg/kg,i.v.,QWX2
G8 E-6C4-M-2F11 10mg/kg,i.v.,QWX2
G9 E-6C4-M-2F11 3mg/kg,i.v.,QWX2
G10 E-6C4-M-2G10 10mg/kg,i.v.,QWX2
G11 E-6C4-M-2G10 3mg/kg,i.v.,QWX2
腫瘍体積（mm³）
群分け後の日数
＊P値＜0．05 ＊＊P値＜0．01
G1
G3
G11*
G9**
G7**
G5**
G2**
G10**
G8**
G6**
G4**

【図７】



【図８】

抗ＥＧＦＲ抗体及び抗ＭＥＴ抗体重鎖に対するＫａｂａｔのＣＤＲ

Ａｂ	ＶＨ　ＣＤＲ１	配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ２	配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ３	配列番号
Ｅ－１Ｇ１１	SYEMN	4	YISSAGSTIYYADSVKG	5	VWYSSGWSGCFAY	6
Ｅ－６Ｃ４	SGDYYWS	7	YIYYSGSTYYNPSLKS	8	ERVYSSSLDY	9
Ｅ－２Ｂ７	SGDYYWS	10	YIYYSGSTYYNPSLKS	11	NNDFGDYLYFDN	12
Ｅ－３Ａ８	SYEMN	13	YISSSGSTIYYADSVKG	14	VWYSSGWSGCFAY	15
Ｅ－３Ｄ８	SYEMN	16	YISSSGSTIYYADSVKG	17	VWYSSGWSGCFAY	18
Ｍ－２Ｆ１１	SNYWS	19	YIYHSGSTNYNPSLKS	20	GPVSIFGVVKYYDL	21
Ｍ－２Ｇ１０	ICGIH	22	TISHDANDKYYADSVKG	23	DGNRGYDGYFDY	24
Ｍ－１Ｅ９	GYYWS	25	EINHSGSTNYNPSLKS	26	GRGIAAAGTYFDY	27
Ｍ－２Ｆ１２	NYGMD	28	VIWNDGSKKYYGDFVKG	29	DLEGGQLADAFDV	30
Ｅ－９Ａ６	SGDYYWN	82	YIYYSGSTYYNPSLKS	83	EGVYTIMVDY	84
Ｅ－９Ｄ２	SGDYYWS	85	YIYYSGSTYYNPSLKS	86	DLVYYYALDV	87
Ｅ－９Ｆ３	SGDYYWS	88	HIYYSGITYYNPSLKS	89	AGVYHDMDV	90
Ｅ－９Ｈ２	SGDYYWS	91	YIYYSGSTYYNPSLKS	92	VGVYSTSRDY	93
Ｍ－６Ｄ１２	KSNWWT	112	EIHHSGSTNYNPSLKS	113	GGGYGYDFDY	114
Ｍ－６Ｅ６	STGYAMG	115	LIYWDDDKHYSPSLES	116	RRYTGYEDY	117
Ｍ－７Ｄ３	TTGVSVG	118	LIYWDDDKHYSPSLKS	119	GGYSSGWPGFYDL	120
Ｍ－８Ｄ９	GHYWS	121	YIYYSGSTNYNPSLKS	122	IAVAGRVYYYGVDV	123
Ｍ－８Ｅ２	YSGVAVA	124	LIYWDDDKWYTPSLKT	125	RGSFNWNYGYFDY	126
Ｍ－８Ｈ１０	GYYWT	127	ESNHGGSTNFNPSLKS	128	GGTIFGLKDAFDI	129

【図９】

抗ＥＧＦＲ抗体及び抗ＭＥＴ抗体重鎖に対するＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲ

Ａｂ	ＶＨ　ＣＤＲ１	配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ２	配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ３	配列番号
Ｅ－１Ｇ１１	GFTFSSY	34	SSAGST	35	VWYSSGWSGCFAY	36
Ｅ－６Ｃ４	GGSINSGDY	37	YYSGS	38	ERVYSSSLDY	39
Ｅ－２Ｂ７	GGSINSGDY	40	YYSGS	41	NNDFGDYLYFDN	42
Ｅ－３Ａ８	GFIFSSY	43	SSSGST	44	VWYSSGWSGCFAY	45
Ｅ－３Ｄ８	GFIFSSY	46	SSSGST	47	VWYSSGWSGCFAY	48
Ｍ－２Ｆ１１	GGSISSN	49	YHSGS	50	GPVSIFGVVKYYDL	51
Ｍ－２Ｇ１０	GFTFNIC	52	SIHDAND	53	DGNRGYDGYFDY	54
Ｍ－１Ｅ９	GGSFSGY	55	NHSGS	56	GRGIAAAGTYFDY	57
Ｍ－２Ｆ１２	GFTFNNY	58	WNDGSK	59	DLEGGQLADAFDV	60
Ｅ－９Ａ６	GGSISSGDY	94	YYSGS	95	EGVYTIMVDY	96
Ｅ－９Ｄ２	GGSISSGDY	97	YYSGS	98	DLVYYYALDV	99
Ｅ－９Ｆ３	GGSINSGDY	100	YYSGI	101	AGVYHDMDV	102
Ｅ－９Ｈ２	GDSISSGDY	103	YYSGS	104	VGVYSTSRDY	105
Ｍ－６Ｄ１２	GGSISKSN	130	HHSGS	131	GGGYGYDFDY	132
Ｍ－６Ｅ６	GFSLSSTGV	133	YWDDD	134	RRYTGYEDY	135
Ｍ－７Ｄ３	GFSLSTTGV	136	YWDDD	137	GGYSSGWPGFYDL	138
Ｍ－８Ｄ９	GSISSGH	139	TYSGS	140	IAVAGRVYYYGVDV	141
Ｍ－８Ｅ２	GFSLVTSGV	142	YWDDD	143	RGSFNWNYGYFDY	144
Ｍ－８Ｈ１０	GGSFSGY	145	NHGGS	146	GGTIFGLKDAFDI	147

【図１０】

抗体共通の軽鎖に対するKabat及びChothia のCDR

ＶＬ　ＣＤＲ１	配列番号	ＶＬ　ＣＤＲ２	配列番号	ＶＬ　ＣＤＲ３	配列番号
RASQSVSSYLA	1	DASNRAT	2	QQRSNWPPT	3

【図１１－１】

A b	説明	アミノ酸配列	配列番号
/	決まの骨髄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF	61
	可変領域	TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGQGTKVEIK	
E-1G11	重鎖	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGMGLEWVSYISSAGSTIYYADSVKGR	62
	可変領域	FTISRDNAMNSLYLEMNSLRAEDTAVYYCVRVWYSSGWSGCFAYWGQGSLVTVSS	
E-6C4	重鎖	QVQLQQWGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLESIGYIYYSGSTYYNPSLKSRV	63
	可変領域	TISADTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARERVYSSSLDYWGQGTLVTVSS	
E-2B7	重鎖	EVQLQQWGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRV	64
	可変領域	TISLDTSKNQLSLKLSSVTAADTAVYYCARNNDFGDYLYFDYWGQGTLVTVSS	
E-3A8	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFIFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI	65
	可変領域	SRDNAMNSLNLQMNSLRDEDTAVYYCVRVWYSSGWSGCFAYWGQGSLVTVSS	
E-3D8	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI	66
	可変領域	SRDNAKNSLYLQMNSLRADDTAIYYCARVWYSSGWSGCFAYWGQGTLVTVSS	
M-2F11	重鎖	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYHSGSTNYNPSLKSRVTISV	67
	可変領域	DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGPVSIFGVVKYYDLWGRGTLVTVSS	
M-2G10	重鎖	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNCGIHWVRQAPGKGLEWVATISHDANDKYYADSVKGRF	68
	可変領域	TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGNRGYDGYFDYWGQGTLVTVSS	
M-1E9	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVT	69
	可変領域	VSVDTSKKQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGRGIAAAGTYFDYWGQGNLVTVSS	
M-2F12	重鎖	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMDWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSKKYYGDFVK	70
	可変領域	GRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDLEGGQLAAFDVWGQGTMVTVSS	
E-9A6	重鎖	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVT	106
	可変領域	ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARFGVYTMVDYWGQGTLVTVSS	
E-9D2	重鎖	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTI	107
	可変領域	SVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDLVYYYALDVWGQGTTVTVSS	
E-9F3	重鎖	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGITYYNPSLKSRVT	108
	可変領域	ISADTSKNQFSLKLTSVTVADTAVYYCDRAGVYHDMDVWGQGTTVTVSS	
E-9H2	重鎖	EVQLVESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGDSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVIIS	109
	可変領域	LDTSKNQFSLKLISVTAADTAVYYCARVGVYSTSRDYWGQGTLVTVSS	
M-6D12	重鎖	QVQLQQSGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISKSNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIHHSGSTNYNPSLKSR	148
	可変領域	VTISVEKTKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGYGYDFDYWGQGTLVTVSS	

【図１１－２】

M-6E6	重鎖	QVQLEQSGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSTGVAMGWIRQPPGKALEWLALIYWDDDKHYSPSLESRL	149
	可変領域	TITKDTFKNQVVLSMTNMDPLDTATYYCTHRRYTGYEDYFDYWGQGTLVTVSS	
M-7D3	重鎖	QVQLVQSGLTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVSVGWIRQPPGKALEWLALIYWDDDKHYSPSLKSRLT	150
	可変領域	ITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAPGGYSSGGWPGFYDLWGRGTLVTVSS	
M-8D9	重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGHYWSWIRQSPGKGLEWIGYITYSGSTNYNPSLKSRVTISV	151
	可変領域	DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCGTIAVAGRVYYYYGVDVWGRGTTVTVSS	
M-8E2	重鎖	QVQLVQSGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLYTSGVAVAWIRQPPGKALEWLALIYWDDDKWYTPSLKTRL	152
	可変領域	SITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAHRGSFNWNYGYFDYWGQGTLVTVSS	
M-8H10	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIRQPPGKGLEWIGESNHGGSTNFNPSLKSRV	153
	可変領域	TISVDTSKNHFSLKLSPVTAADTAVYYCTRGGTIFGLKDAFDIWGQGTMVTVSS	

【図１２－１】

名前／説明	アミノ酸配列	配列番号
ＩｇＧ１軽鎖定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	81
ノブを有するＩｇＧ１重鎖定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	71
ホールを有するＩｇＧ１重鎖定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	72
ヒトＥＧＦＲ（ｈＥＧＦＲ）	LEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQIIRGNM YYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNG GSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNP EGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISG DLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISD QLFILVAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQSEVQPQPPFSPQFDPLPRERDSEGPLKTGSLGSVESVELHSMLPPAGQLSKSGTKSTEASEGSNVSDMKAKLYSIQGAYELERPDSRQPMDHSVRIGSLPTRGTSGTAEKLFDYEARTVEEDSLSSITKDEKEYFKIQNPLYKNQSFQKPSPDNSRPYFKSHLENEVNLSKVHQRVTLKDHVLTLTCTKKQEEQMASNSPLPTPNPEKKKRAQHPGNKESASQTPKNEKALKRVRMNDIEMSRMLHDRNIFRFAGVVTEGKPAALIITEYMENGSLDSFLRQNDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMKYLSDMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRFLEENSSDPTYTSSLGGKIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDAWSYGIVMWEVMSFGERPYWDMSNQDVINAIEQDYRLPPPMDCPTVLHQLMLDCWVRDRNLRPKFSQIVNTVDKMIRNPASLKIVARENNAGASHPLLDQRQPHYSAFGSVGEWLRAIKMGRYEESFAAAGFGSFELVSQISAEDLLRIGVTLAGHQKKILSSIQDMRLQMNQTQPVQV

【図１２－２】

		配列番号
サルMET（ｆａｓＴ－ＮＩＨ３Ｔ３）	MKSKSKGLAECLAHDKPLTMKAPAVLVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETAIQNVILHEHHIFLGAT NYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHIT ADIQSEVHCISPQIEEPNQPDVCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPHHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEF RDSYPIKYIHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLA RQIGASLNDDILFGVFAQSKPDRSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEY RAEFTTALQRVDLPMGQFSEVLLTSSTFVKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPLNQNGYTLV VTGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECPSGTWTQQICLPAIYKVFPTSAPLEGGTRLTICGWDFGFRR NNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPTITSISPKYGPMAGGTLLTLTGN YLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECTTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLHSVSV PRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEI KGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVVVQPDQNFTGLIAGVVSISIALLLL LGLFLWLKKRKQIRDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPI LTSGDSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFENEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQ FLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNC MLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITT YYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEV DT	33
セツキシマブ重鎖（ＨＣ）	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQ SNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	73
セツキシマブ軽鎖（ＬＣ）	DILLTQSPVLSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQN NNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	74
テリックスマブ ＨＣ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARSEITEDFYWGQQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN	75

【図１２－３】

	VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
テリツズマブ LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQSKEDPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	76
アミバンタマブ EGFR HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	77
アミバンタマブ EGFR LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	78
アミバンタマブ MET HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	79
アミバンタマブ MET LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	80
MRG003 HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSNYDVHWVRQAPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARALDYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	110

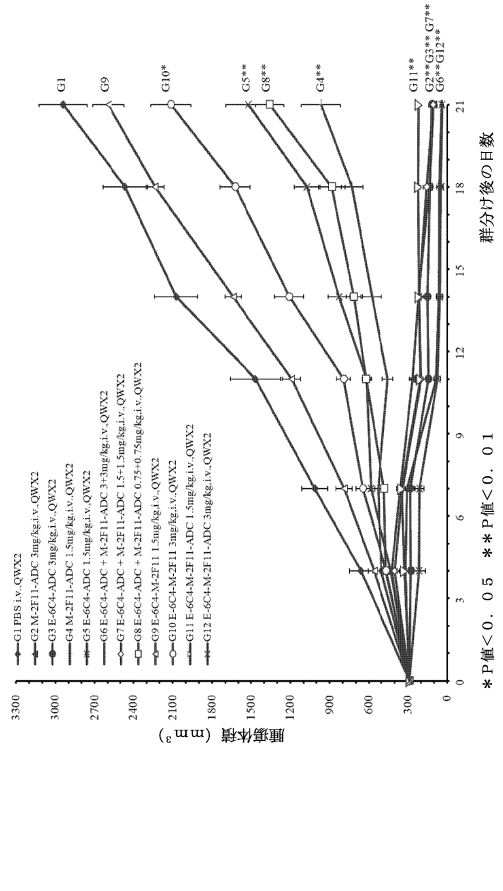
【図１２－４】

MRG003 LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQ NNEWPTSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	111
ヒトMET（hMET−NIH3T3）	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKT GPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCP DCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNHFIY FLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRRKRSTKREEVFNILQAAAYVSKPGAHLAKQIGANLNDDILVGVFAQ SKPDSAEPMNRSAVCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCPNRTLLRNSSGCEARNDEYRTEFTTALQRVDLFMGQF NQVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEAIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCEHF QSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVHLEECPTGAWTQEVCLPAIYKVFPNSAPLEGGTVLTVCGKDFGPRSNNKFDLKKTKVPLGNE SCTLTLSESTTNMLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISMGGKTCT LKSVSDSILECYTPAQATATEFPIKLKIDLANRDMNSFSYQEDPIVYAIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQ HRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGIFSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGN KSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSEL ALNPELVQAVQPIVVIGPSSLIVFHENEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGI CLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDM YDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLY EVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS	154
イヌMET（cMET−NIH3T3）	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQKSYGECKEALVKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVVLHKHHIYLGAVNYIYVLNDKDLQKVAEY KTGPVLEHPDCSPCQDCSHKANLSGGVWEDNINMALLVDTYYDDQLISCGSVHRGTCQRHILPPSNTADIQSEVHCMYSSQADEEPS QCPDCVVSALGTKVVLISEKDRFINFFVGNTINSSDHPDDHISLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNHFIY FLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRRKRSTREEVFNILQAAAYVSKPGAHLAKQIGANLNDDILVGVFAQ SKPDSAEPMNRSAVCAFPIKYVNEFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCPNRTLLRNSSGCEARNDEYRTEFTTALQRVDLFMGQF NQVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGLSTPHVNFRLDSHPVSPEAIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITRIPLNGLGCEHF QSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVHLEECPTGAWTQEVCLPAIYEVFPTSAPLEGGTVLTVCGKDFGPRSNNKFDLKKTKVPLGNE SCTLTLSESTTNMLKCTVGPAVNEHFNISIISNGHGTTQYSTFSYVDPIITSISPKYGPKNGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISMGGKTCT LKSVSDSILECYTPAQATATEFPIKLKIDLANRDMNSFSYQEDPIVYAIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVLRMVINVHEIGRNFTV ACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGIHSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISIGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLK VGNKSCETIYSDSKAVLCKVPNDLLKLNNELNIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVISISTIVLLLLGLFLWLKRKKQIKDL GSELVRYDARVFHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDLSPMLITS	155

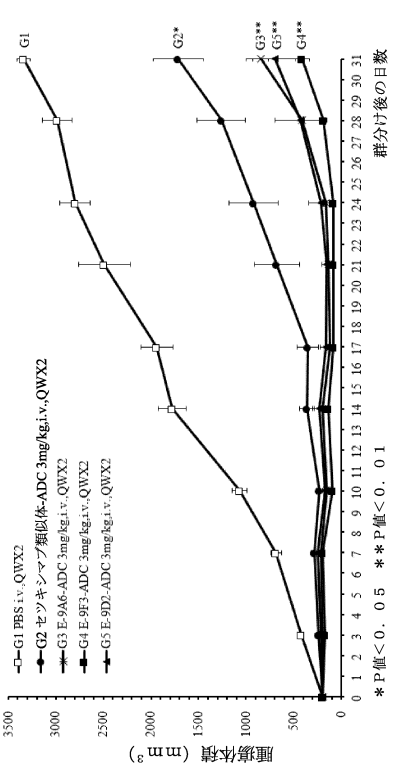
【図１２－５】

	GDSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDKKHICAVKSLNRITDIGEVSQFLT EGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCML DEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVY LLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPRAELRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSQDNIDGEDDT

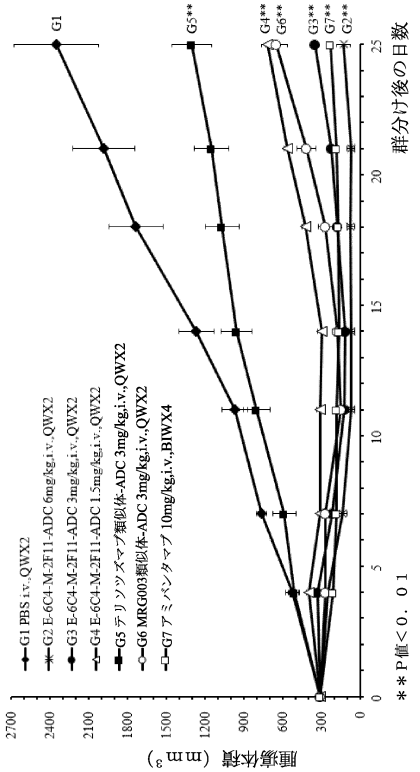
【図１３】



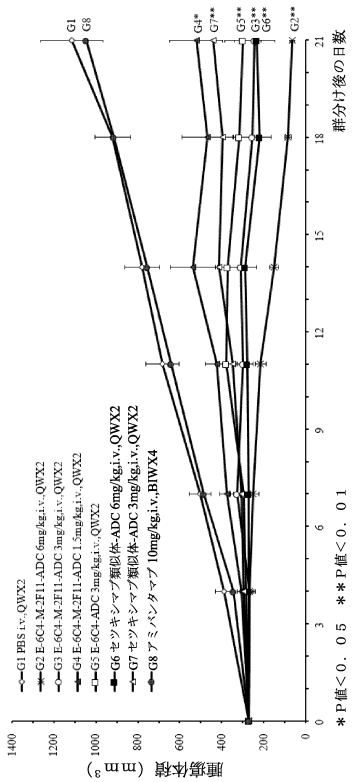
【図１４】



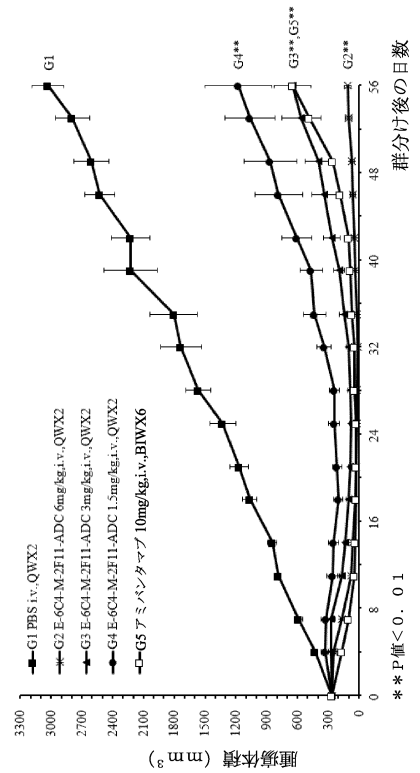
【図１５】



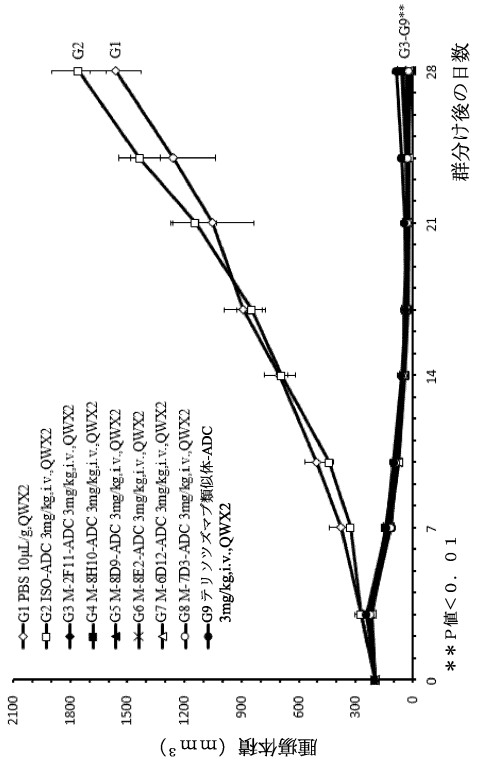
【図１６】



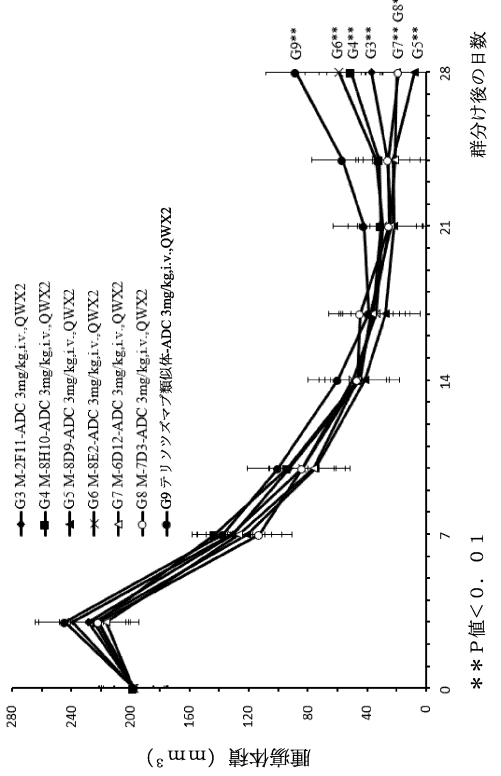
【図１７】



【図１８Ａ】



【図１８Ｂ】



【図１９】

	E-1G11	E-6C4	E-2B7	E-3A8	E-3D8	E-9A6	E-9D2	E-9F3	E-9H2
M-2F11	E-1G11-M-2F11	E-6C4-M-2F11	E-2B7-M-2F11	E-3A8-M-2F11	E-3D8-M-2F11	E-9A6-M-2F11	E-9D2-M-2F11	E-9F3-M-2F11	E-9H2-M-2F11
M-2G10	E-1G11-M-2G10	E-6C4-M-2G10	E-2B7-M-2G10	E-3A8-M-2G10	E-3D8-M-2G10	E-9A6-M-2G10	E-9D2-M-2G10	E-9F3-M-2G10	E-9H2-M-2G10
M-1E9	E-1G11-M-1E9	E-6C4-M-1E9	E-2B7-M-1E9	E-3A8-M-1E9	E-3D8-M-1E9	E-9A6-M-1E9	E-9D2-M-1E9	E-9F3-M-1E9	E-9H2-M-1E9
M-2F12	E-1G11-M-2F12	E-6C4-M-2F12	E-2B7-M-2F12	E-3A8-M-2F12	E-3D8-M-2F12	E-9A6-M-2F12	E-9D2-M-2F12	E-9F3-M-2F12	E-9H2-M-2F12
M-6D12	E-1G11-M-6D12	E-6C4-M-6D12	E-2B7-M-6D12	E-3A8-M-6D12	E-3D8-M-6D12	E-9A6-M-6D12	E-9D2-M-6D12	E-9F3-M-6D12	E-9H2-M-6D12
M-6E6	E-1G11-M-6E6	E-6C4-M-6E6	E-2B7-M-6E6	E-3A8-M-6E6	E-3D8-M-6E6	E-9A6-M-6E6	E-9D2-M-6E6	E-9F3-M-6E6	E-9H2-M-6E6
M-7D3	E-1G11-M-7D3	E-6C4-M-7D3	E-2B7-M-7D3	E-3A8-M-7D3	E-3D8-M-7D3	E-9A6-M-7D3	E-9D2-M-7D3	E-9F3-M-7D3	E-9H2-M-7D3
M-8D9	E-1G11-M-8D9	E-6C4-M-8D9	E-2B7-M-8D9	E-3A8-M-8D9	E-3D8-M-8D9	E-9A6-M-8D9	E-9D2-M-8D9	E-9F3-M-8D9	E-9H2-M-8D9
M-8E2	E-1G11-M-8E2	E-6C4-M-8E2	E-2B7-M-8E2	E-3A8-M-8E2	E-3D8-M-8E2	E-9A6-M-8E2	E-9D2-M-8E2	E-9F3-M-8E2	E-9H2-M-8E2
M-8H10	E-1G11-M-8H10	E-6C4-M-8H10	E-2B7-M-8H10	E-3A8-M-8H10	E-3D8-M-8H10	E-9A6-M-8H10	E-9D2-M-8H10	E-9F3-M-8H10	E-9H2-M-8H10

【配列表】
20255217030000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/28(2006.01)i; C07K16/00(2006.01)i; A61K45/06(2006.01)i; A61K38/39(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

PCT: C07K,A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI,VEN,CNABS,CNTXT,CNKI,PubMed,GenBank,EBI,STN,WPABSC,WPABS,ENTXT,ENTXTC,Wanfang Database, ISI web of Knowledge: EGFR,MET,bispecific antibodies,epidermal growth factor receptor,tyrosine-protein kinase,SEQ ID NO: 1-155,BIOCYTOGEN PHARMACEUTICALS,PTK,ADC,CPT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022104236 A2 (AB THERAPEUTICS,INC.) 19 May 2022 (2022-05-19) abstract,fig.18B	86-87,111-133
X	WO 2014081954 A1 (JANSSEN BIOTECH,INC.) 30 May 2014 (2014-05-30) claims 1-24 and 33-35	86-87,111-133
X	WO 2014081944 A2 (JANSSEN BIOTECH,INC.) 30 May 2014 (2014-05-30) claim 1	86-87,111-133
X	CN 110028584 A (BEIJING KEXIN BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO.,LTD.) 19 July 2019 (2019-07-19) claims 1-10	86-87,111-133
A	WO 2021212638 A1 (HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD.) 28 October 2021 (2021-10-28) the whole document	1-133
A	KR 20150000795 A (SAMSUNG ELECTRONICS CO.,LTD.) 05 January 2015 (2015-01-05) the whole document	1-133

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 August 2023	**15 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **LI,ShuTing** Telephone No. **(+86) 010-53961957**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103811

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RIMASSA,L.et al. "Phase II Study of Tivantinib and Cetuximab in Patients With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Emergence of MET Overexpression: Lesson Learned for Future Trials With EGFR/MET Dual Inhibition." *CLINICAL COLORECTAL CANCER*, Vol. 18, No. 2, 14 February 2019 (2019-02-14), pages 125-132	1-133
A	LEE,B.S.et al. "The Dual Inhibition of Met and EGFR by ME22S, a Novel Met/ EGFR Bispecific Monoclonal Antibody, Suppresses the Proliferation and Invasion of Laryngeal Cancer." *ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY.*, Vol. 23, 26 January 2016 (2016-01-26), pages 2046-2053	1-133

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103811

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103811

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **123-130**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 123-130 relate to a method of treating a subject having cancer, or decreasing the rate of tumor growth, or killing a tumor cell, and therefore do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). An international search is still carried out on the basis of the antibodies or antibody-drug conjugates in the manufacture of a medicament.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/103811

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022104236 A2	19 May 2022	WO 2022104236 A3	09 March 2023
WO 2014081954 A1	30 May 2014	None	
WO 2014081944 A2	30 May 2014	CA 2891485 A1	30 May 2014
		JP 2019033748 A	07 March 2019
		JP 7015223 B2	02 February 2022
		EP 2922566 A2	30 September 2015
		EP 2922566 A4	26 October 2016
		EP 2922566 B1	03 October 2018
		ES 2696148 T3	14 January 2019
		MX 2015006386 A	03 December 2015
		MX 369334 B	05 November 2019
		JP 2022008534 A	13 January 2022
		NI 201500070 A	21 September 2015
		IL 238730 A0	30 June 2015
		IL 238730 B	31 December 2019
		EA 201590998 A1	29 February 2016
		EA 035559 B1	07 July 2020
		US 2014155326 A1	05 June 2014
		US 9725497 B2	08 August 2017
		KR 20150087340 A	29 July 2015
		KR 102210196 B1	01 February 2021
		KR 20210013324 A	03 February 2021
		PH 12015501134 B1	17 August 2015
		MX 2019013117 A	16 December 2019
		AU 2020267284 A1	10 December 2020
		AU 2020267284 B2	31 March 2022
		AU 2018241106 A1	25 October 2018
		AU 2018241106 B2	20 August 2020
		EP 3485901 A1	22 May 2019
		EP 3485901 B1	13 October 2021
		HK 1215680 A1	09 September 2016
		NZ 748444 A	30 October 2020
		MY 176820 A	21 August 2020
		WO 2014081944 A3	17 July 2014
		WO 2014081944 A9	17 September 2015
		NZ 708349 A	30 October 2020
		ZA 201504427 B	29 November 2017
		AU 2013347952 A1	28 May 2015
		AU 2013347952 B2	12 July 2018
		JP 2016504291 A	12 February 2016
		JP 6393270 B2	19 September 2018
		EA 201791577 A1	30 November 2017
		EA 036054 B1	21 September 2020
		ES 2899292 T3	10 March 2022
		UA 118096 C2	26 November 2018
		IL 270852 A	30 January 2020
		IL 270852 B	30 September 2020
		US 2021206825 A1	08 July 2021
		CL 2015001353 A1	02 October 2015
		US 2017305997 A1	26 October 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/103811

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	10954284	B2	23 March 2021
				US	2014155325	A1	05 June 2014
				US	9695228	B2	04 July 2017
				EP	4023670	A1	06 July 2022
				SG	11201503942	RA	29 June 2015
				SG	10201707488	TA	30 October 2017
CN	110028584	A	19 July 2019		None		
WO	2021212638	A1	28 October 2021	TW	202216206	A	01 May 2022
				KR	20230034957	A	10 March 2023
				BR	112022025583	A2	03 January 2023
				CA	3181660	A1	28 October 2021
				AU	2020444233	A1	02 February 2023
				IL	299001	A	01 February 2023
				EP	4168009	A1	26 April 2023
KR	20150000795	A	05 January 2015		None		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		4C086
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08		4H045
C12N 5/09 (2010.01)		C12N	5/09		
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	47/68		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	Y	
A61K 38/05 (2006.01)		A61K	38/05		
A61K 31/4745(2006.01)		A61K	31/4745		
A61K 47/54 (2017.01)		A61K	47/54		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
		A61K	39/395	T	

(32)優先日 令和4年9月2日(2022.9.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号 PCT/CN2022/141416
(32)優先日 令和4年12月23日(2022.12.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２
(72)発明者 シャン チェンジャン
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２
(72)発明者 リュウ バイホン
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２
(72)発明者 ヤン イー
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２
(72)発明者 シェン ユエレイ
中華人民共和国 １０２６００ ベイジン、ダクシング ディストリクト、ダクシング バイオ－メディスン インダストリー パーク、バオシェン サウス ストリート、ナンバー １２

Fターム（参考） 4B064 AG27 CA10 CA19 CC24 CE12 DA01
4B065 AA91X AA93X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4C076 AA95 CC27 CC41 DD52 EE41 EE59 FF70
4C084 AA02 AA19 BA16 NA13 ZB26 ZC75
4C085 AA26 BB11 DD33 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA02 MA04 NA13 ZB26 ZC75
4H045 AA11 BA41 BA50 DA76 EA22 EA28 FA72 FA74 GA26