

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年10月1日(2020.10.1)

【公表番号】特表2019-529371(P2019-529371A)

【公表日】令和1年10月17日(2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-042

【出願番号】特願2019-511517(P2019-511517)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/5585	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A D
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/5585	
A 6 1 K	39/395	N
C 0 7 K	16/24	
C 0 7 K	16/46	

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月21日(2020.8.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肺動脈性肺高血圧(PAH)を有する対象を処置するための、抗グレムリン-1(GRM1)抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、前記対象への前記組成物の投与の治療的効果が、前記対象における肺動脈の肥厚を阻害すること、前記対象における一回拍出量を増加させること、前記対象における右心室の心拍出量を増加させること、および前記対象の生存期間を延長し、それによって、前記PAHを有する対象を処置することからなる群から選択される、組成物。

【請求項2】

前記対象が、ヒトである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記対象が、グループI（WHO）のPAHを有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が、少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記治療剤が、抗凝血剤、利尿剤、強心性配糖体、カルシウムチャネル遮断剤、血管拡張剤、プロスタサイクリン類似体、内皮アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質低下剤、およびトロンボキサン阻害剤からなる群から選択される、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1の、骨形成タンパク質-2（BMP2）、BMP4、BMP7、またはヘパリンのうちの1つへの結合を遮断する、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、
(a) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37において、約275nMよりも低い結合解離平衡定数(K_D)で、GREM1に結合すること、
(b) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37において、約3分を上回る解離半減期($t_{1/2}$)で、GREM1に結合すること、
(c) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25において、約280nMよりも低い K_D で、GREM1に結合すること、
(d) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25において、約2分を上回る $t_{1/2}$ で、GREM1に結合すること、
(e) 25での競合ELISAアッセイにおいて測定される場合、約1.9nMよりも低いIC₅₀で、GREM1の、BMP4への結合を遮断すること、
(f) GREM1によって媒介されるBMPシグナル伝達の阻害を遮断し、細胞分化を促進すること、および
(g) GREM1のヘパリンへの結合を遮断すること
からなる群から選択される1つまたは複数の特性を呈する、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)を含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記HCVRが、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、軽鎖可変領域(LCVR)のCDRを含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記LCVRが、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、およ

および 5 7 8 からなる群から選択される前記重鎖可変領域（H C V R）配列のうちのいずれか 1 つ内に含まれる 3 つの重鎖相補性決定領域（C D R）（H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3）、ならびに配列番号 1 0、2 6、4 2、5 8、7 4、9 0、1 0 6、1 2 2、1 3 8、1 5 4、1 7 0、1 8 6、2 0 2、2 1 8、2 3 4、2 5 0、2 6 6、2 8 2、2 9 8、3 1 4、3 3 0、3 4 6、3 6 2、3 7 8、3 9 4、4 1 0、4 2 6、4 4 2、4 5 8、4 7 4、4 9 0、5 0 6、5 2 2、5 3 8、5 5 4、5 7 0、および 5 8 6 からなる群から選択される前記軽鎖可変領域（L C V R）配列のうちのいずれか 1 つ内に含まれる 3 つの軽鎖 C D R（L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3）を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、9 8、1 1 4、1 3 0、1 4 6、1 6 2、1 7 8、1 9 4、2 1 0、2 2 6、2 4 2、2 5 8、2 7 4、2 9 0、3 0 6、3 2 2、3 3 8、3 5 4、3 7 0、3 8 6、4 0 2、4 1 8、4 3 4、4 5 0、4 6 6、4 8 2、4 9 8、5 1 4、5 3 0、5 4 6、5 6 2、および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C V R を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 0、2 6、4 2、5 8、7 4、9 0、1 0 6、1 2 2、1 3 8、1 5 4、1 7 0、1 8 6、2 0 2、2 1 8、2 3 4、2 5 0、2 6 6、2 8 2、2 9 8、3 1 4、3 3 0、3 4 6、3 6 2、3 7 8、3 9 4、4 1 0、4 2 6、4 4 2、4 5 8、4 7 4、4 9 0、5 0 6、5 2 2、5 3 8、5 5 4、5 7 0、および 5 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C V R を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、(a) 配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、9 8、1 1 4、1 3 0、1 4 6、1 6 2、1 7 8、1 9 4、2 1 0、2 2 6、2 4 2、2 5 8、2 7 4、2 9 0、3 0 6、3 2 2、3 3 8、3 5 4、3 7 0、3 8 6、4 0 2、4 1 8、4 3 4、4 5 0、4 6 6、4 8 2、4 9 8、5 1 4、5 3 0、5 4 6、5 6 2、および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C V R、ならびに(b) 配列番号 1 0、2 6、4 2、5 8、7 4、9 0、1 0 6、1 2 2、1 3 8、1 5 4、1 7 0、1 8 6、2 0 2、2 1 8、2 3 4、2 5 0、2 6 6、2 8 2、2 9 8、3 1 4、3 3 0、3 4 6、3 6 2、3 7 8、3 9 4、4 1 0、4 2 6、4 4 2、4 5 8、4 7 4、4 9 0、5 0 6、5 2 2、5 3 8、5 5 4、5 7 0、および 5 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C V R を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(a) 配列番号 4、2 0、3 6、5 2、6 8、8 4、1 0 0、1 1 6、1 3 2、1 4 8、1 6 4、1 8 0、1 9 6、2 1 2、2 2 8、2 4 4、2 6 0、2 7 6、2 9 2、3 0 8、3 2 4、3 4 0、3 5 6、3 7 2、3 8 8、4 0 4、4 2 0、4 3 6、4 5 2、4 6 8、4 8 4、5 0 0、5 1 6、5 3 2、5 4 8、5 6 4、および 5 8 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 1 ドメイン、

(b) 配列番号 6、2 2、3 8、5 4、7 0、8 6、1 0 2、1 1 8、1 3 4、1 5 0、1 6 6、1 8 2、1 9 8、2 1 4、2 3 0、2 4 6、2 6 2、2 7 8、2 9 4、3 1 0、3 2 6、3 4 2、3 5 8、3 7 4、3 9 0、4 0 6、4 2 2、4 3 8、4 5 4、4 7 0、4 8 6、5 0 2、5 1 8、5 3 4、5 5 0、5 6 6、および 5 8 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン、

(c) 配列番号 8、2 4、4 0、5 6、7 2、8 8、1 0 4、1 2 0、1 3 6、1 5 2、1 6 8、1 8 4、2 0 0、2 1 6、2 3 2、2 4 8、2 6 4、2 8 0、2 9 6、3 1 2、3 2 8、3 4 4、3 6 0、3 7 6、3 9 2、4 0 8、4 2 4、4 4 0、4 5 6、4 7 2、4 8 8、5 0 4、5 2 0、5 3 6、5 5 2、5 6 8、および 5 8 4 からなる群から選択さ

れるアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン、

(d) 配列番号 1 2 、 2 8 、 4 4 、 6 0 、 7 6 、 9 2 、 1 0 8 、 1 2 4 、 1 4 0 、 1 5 6
 、 1 7 2 、 1 8 8 、 2 0 4 、 2 2 0 、 2 3 6 、 2 5 2 、 2 6 8 、 2 8 4 、 3 0 0 、 3 1 6
 、 3 3 2 、 3 4 8 、 3 6 4 、 3 8 0 、 3 9 6 、 4 1 2 、 4 2 8 、 4 4 4 、 4 6 0 、 4 7 6
 、 4 9 2 、 5 0 8 、 5 2 4 、 5 4 0 、 5 5 6 、 5 7 2 、 および 5 8 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン、

(e) 配列番号 1 4 、 3 0 、 4 6 、 6 2 、 7 8 、 9 4 、 1 1 0 、 1 2 6 、 1 4 2 、 1 5 8
 、 1 7 4 、 1 9 0 、 2 0 6 、 2 2 2 、 2 3 8 、 2 5 4 、 2 7 0 、 2 8 6 、 3 0 2 、 3 1 8
 、 3 3 4 、 3 5 0 、 3 6 6 、 3 8 2 、 3 9 8 、 4 1 4 、 4 3 0 、 4 4 6 、 4 6 2 、 4 7 8
 、 4 9 4 、 5 1 0 、 5 2 6 、 5 4 2 、 5 5 8 、 5 7 4 、 および 5 9 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン、ならびに / または

(f) 配列番号 1 6 、 3 2 、 4 8 、 6 4 、 8 0 、 9 6 、 1 1 2 、 1 2 8 、 1 4 4 、 1 6 0
 、 1 7 6 、 1 9 2 、 2 0 8 、 2 2 4 、 2 4 0 、 2 5 6 、 2 7 2 、 2 8 8 、 3 0 4 、 3 2 0
 、 3 3 6 、 3 5 2 、 3 6 8 、 3 8 4 、 4 0 0 、 4 1 6 、 4 3 2 、 4 4 8 、 4 6 4 、 4 8 0
 、 4 9 6 、 5 1 2 、 5 2 8 、 5 4 4 、 5 6 0 、 5 7 6 、 および 5 9 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメインを含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 5 】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、
 5 0 / 5 8 、 6 6 / 7 4 、 8 2 / 9 0 、 9 8 / 1 0 6 、 1 1 4 / 1 2 2 、 1 3 0 / 1 3 8
 、 1 4 6 / 1 5 4 、 1 6 2 / 1 7 0 、 1 7 8 / 1 8 6 、 1 9 4 / 2 0 2 、 2 1 0 / 2 1 8
 、 2 2 6 / 2 3 4 、 2 4 2 / 2 5 0 、 2 5 8 / 2 6 6 、 2 7 4 / 2 8 2 、 2 9 0 / 2 9 8
 、 3 0 6 / 3 1 4 、 3 2 2 / 3 3 0 、 3 3 8 / 3 4 6 、 3 5 4 / 3 6 2 、 3 7 0 / 3 7 8
 、 3 8 6 / 3 9 4 、 4 0 2 / 4 1 0 、 4 1 8 / 4 2 6 、 4 3 4 / 4 4 2 、 4 5 0 / 4 5 8
 、 4 6 6 / 4 7 4 、 4 8 2 / 4 9 0 、 4 9 8 / 5 0 6 、 5 1 4 / 5 2 2 、 5 3 0 / 5 3 8
 、 5 4 6 / 5 5 4 、 5 6 2 / 5 7 0 、 および 5 7 8 / 5 8 6 からなる群から選択される H
 C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 6 】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、重鎖可変領域 (H C V R) の相補性決定領域 (C D R) および軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R を含む抗体または抗原結合性断片と同じ、 G R E M 1 上のエピトープに結合し、前記 H C V R が、配列番号 2 、 1 8 、 3 4 、 5 0 、 6 6 、 8 2 、 9 8 、 1 1 4 、 1 3 0 、 1 4 6 、 1 6 2 、 1 7 8 、 1 9 4 、 2 1 0 、 2 2 6 、 2 4 2 、 2 5 8 、 2 7 4 、 2 9 0 、 3 0 6 、 3 2 2 、 3 3 8 、 3 5 4 、 3 7 0 、 3 8 6 、 4 0 2 、 4 1 8 、 4 3 4 、 4 5 0 、 4 6 6 、 4 8 2 、 4 9 8 、 5 1 4 、 5 3 0 、 5 4 6 、 5 6 2 、 および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 L C V R が、配列番号 1 0 、 2 6 、 4 2 、 5 8 、 7 4 、 9 0 、 1 0 6 、 1 2 2 、 1 3 8 、 1 5 4 、 1 7 0 、 1 8 6 、 2 0 2 、 2 1 8 、 2 3 4 、 2 5 0 、 2 6 6 、 2 8 2 、 2 9 8 、 3 1 4 、 3 3 0 、 3 4 6 、 3 6 2 、 3 7 8 、 3 9 4 、 4 1 0 、 4 2 6 、 4 4 2 、 4 5 8 、 4 7 4 、 4 9 0 、 5 0 6 、 5 2 2 、 5 3 8 、 5 5 4 、 5 7 0 、 および 5 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【手続補正 2 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 6】

別の実施形態では、本発明の方法は、配列番号 3 、 1 9 、 3 5 、 5 1 、 6 7 、 8 3 、 9 9 、 1 1 5 、 1 3 1 、 1 4 7 、 1 6 3 、 1 7 9 、 1 9 5 、 2 1 1 、 2 2 7 、 2 4 3 、 2 5 9 、 2 7 5 、 2 9 1 、 3 0 7 、 3 2 3 、 3 3 9 、 3 5 5 、 3 7 1 、 3 8 7 、 4 0 3 、 4 1 9 、 4 3 5 、 4 5 1 、 4 6 7 、 4 8 3 、 4 9 9 、 5 1 5 、 5 3 1 、 5 4 7 、 5 6 3 、 およ

び 5 7 9 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされる H C D R 1 ドメイン、配列番号 5、2 1、3 7、5 3、6 9、8 5、1 0 1、1 1 7、1 3 3、1 4 9、1 6 5、1 8 1、1 9 7、2 1 3、2 2 9、2 4 5、2 6 1、2 7 7、2 9 3、3 0 9、3 2 5、3 4 1、3 5 7、3 7 3、3 8 9、4 0 5、4 2 1、4 3 7、4 5 3、4 6 9、4 8 5、5 0 1、5 1 7、5 3 3、5 4 9、5 6 5、および 5 8 1 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされる H C D R 2 ドメイン、配列番号 1 1、2 7、4 3、5 9、7 5、9 1、1 0 7、1 2 3、1 3 9、1 5 5、1 7 1、1 8 7、2 0 3、2 1 9、2 3 5、2 5 1、2 6 7、2 8 3、2 9 9、3 1 5、3 3 1、3 4 7、3 6 3、3 7 9、3 9 5、4 1 1、4 2 7、4 4 3、4 5 9、4 7 5、4 9 1、5 0 7、5 2 3、5 3 9、5 5 5、5 7 1、および 5 8 7 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされる L C D R 1 ドメイン、ならびに配列番号 1 3、2 9、4 5、6 1、7 7、9 3、1 0 9、1 2 5、1 4 1、1 5 7、1 7 3、1 8 9、2 0 5、2 2 1、2 3 7、2 5 3、2 6 9、2 8 5、3 0 1、3 1 7、3 3 3、3 4 9、3 6 5、3 8 1、3 9 7、4 1 3、4 2 9、4 4 5、4 6 1、4 7 7、4 9 3、5 0 9、5 2 5、5 4 1、5 5 7、5 7 3、および 5 8 9 からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされる L C D R 2 ドメインをさらに含む抗体またはその断片の使用を含む。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

肺動脈性肺高血圧 (P A H) を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有效量の抗グレムリン - 1 (G R E M 1) 抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含み、
前記対象への前記抗 G R E M 1 抗体またはその抗原結合性断片の投与の治療的効果が、前記対象における肺動脈の肥厚を阻害すること、
前記対象における一回拍出量を増加させること、
前記対象における右心室の心拍出量を増加させること、および
前記対象の生存期間を延長し、それによって、前記 P A H を有する対象を処置することからなる群から選択される、方法。

(項目 2)

前記対象が、ヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記対象が、グループ I (W H O) の P A H を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記対象に、少なくとも 1 つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記治療剤が、抗凝血剤、利尿剤、強心性配糖体、カルシウムチャネル遮断剤、血管拡張剤、プロスタサイクリン類似体、内皮アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質降下剤、およびトロンボキサン阻害剤からなる群から選択される、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、G R E M 1 の、骨形成タンパク質 - 2 (B M P 2)、B M P 4、B M P 7、またはヘパリンのうちの 1 つへの結合を遮断する、項目 1 に記載の方法。

(項目7)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37において、約275nMよりも低い結合解離平衡定数(K_D)で、GREM1に結合すること、

(b) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37において、約3分を上回る解離半減期($t_{1/2}$)で、GREM1に結合すること、

(c) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25において、約280nMよりも低い K_D で、GREM1に結合すること、

(d) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25において、約2分を上回る $t_{1/2}$ で、GREM1に結合すること、

(e) 25での競合ELISAアッセイにおいて測定される場合、約1.9nMよりも低い $I_{C_{50}}$ で、GREM1の、BMP4への結合を遮断すること、

(f) GREM1によって媒介されるBMPシグナル伝達の阻害を遮断し、細胞分化を促進すること、および

(g) GREM1のヘパリンへの結合を遮断すること

からなる群から選択される1つまたは複数の特性を呈する、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)を含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記HCVRが、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、軽鎖可変領域(LCVR)のCDRを含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記LCVRが、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択される前記重鎖可変領域(HCVR)配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)、ならびに配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択される前記軽鎖可変領域(LCVR)配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)を含む、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択される前記軽鎖可変領域(LCVR)配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)を含む、項目1に記載の方法。

18、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCVRを含む、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCVRを含む、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、(a)配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCVR、ならびに(b)配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCVRを含む、項目10に記載の方法。

(項目14)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(a)配列番号4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564、および580からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR1ドメイン、

(b)配列番号6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566、および582からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン、

(c)配列番号8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568、および584からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン、

(d)配列番号12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572、および588からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン、

(e)配列番号14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574、および590からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン、ならびに/または

(f)配列番号16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320

、 3 3 6 、 3 5 2 、 3 6 8 、 3 8 4 、 4 0 0 、 4 1 6 、 4 3 2 、 4 4 8 、 4 6 4 、 4 8 0
、 4 9 6 、 5 1 2 、 5 2 8 、 5 4 4 、 5 6 0 、 5 7 6 、 および 5 9 2 からなる群から選択
されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメインを含む、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、
5 0 / 5 8 、 6 6 / 7 4 、 8 2 / 9 0 、 9 8 / 1 0 6 、 1 1 4 / 1 2 2 、 1 3 0 / 1 3 8
、 1 4 6 / 1 5 4 、 1 6 2 / 1 7 0 、 1 7 8 / 1 8 6 、 1 9 4 / 2 0 2 、 2 1 0 / 2 1 8
、 2 2 6 / 2 3 4 、 2 4 2 / 2 5 0 、 2 5 8 / 2 6 6 、 2 7 4 / 2 8 2 、 2 9 0 / 2 9 8
、 3 0 6 / 3 1 4 、 3 2 2 / 3 3 0 、 3 3 8 / 3 4 6 、 3 5 4 / 3 6 2 、 3 7 0 / 3 7 8
、 3 8 6 / 3 9 4 、 4 0 2 / 4 1 0 、 4 1 8 / 4 2 6 、 4 3 4 / 4 4 2 、 4 5 0 / 4 5 8
、 4 6 6 / 4 7 4 、 4 8 2 / 4 9 0 、 4 9 8 / 5 0 6 、 5 1 4 / 5 2 2 、 5 3 0 / 5 3 8
、 5 4 6 / 5 5 4 、 5 6 2 / 5 7 0 、 および 5 7 8 / 5 8 6 からなる群から選択される H
C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、重鎖可変領域 (H C V R) の相補性決定領域 (C D R) および軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R を含む抗体または抗原結合性断片と同じ、 G R E M 1 上のエピトープに結合し、前記 H C V R が、配列番号 2 、 1 8 、 3 4 、 5
0 、 6 6 、 8 2 、 9 8 、 1 1 4 、 1 3 0 、 1 4 6 、 1 6 2 、 1 7 8 、 1 9 4 、 2 1 0 、 2
2 6 、 2 4 2 、 2 5 8 、 2 7 4 、 2 9 0 、 3 0 6 、 3 2 2 、 3 3 8 、 3 5 4 、 3 7 0 、 3
8 6 、 4 0 2 、 4 1 8 、 4 3 4 、 4 5 0 、 4 6 6 、 4 8 2 、 4 9 8 、 5 1 4 、 5 3 0 、 5
4 6 、 5 6 2 、 および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 L C V
R が、配列番号 1 0 、 2 6 、 4 2 、 5 8 、 7 4 、 9 0 、 1 0 6 、 1 2 2 、 1 3 8 、 1 5 4
、 1 7 0 、 1 8 6 、 2 0 2 、 2 1 8 、 2 3 4 、 2 5 0 、 2 6 6 、 2 8 2 、 2 9 8 、 3 1 4
、 3 3 0 、 3 4 6 、 3 6 2 、 3 7 8 、 3 9 4 、 4 1 0 、 4 2 6 、 4 4 2 、 4 5 8 、 4 7 4
、 4 9 0 、 5 0 6 、 5 2 2 、 5 3 8 、 5 5 4 、 5 7 0 、 および 5 8 6 からなる群から選択
されるアミノ酸配列を有する、項目 1 に記載の方法。