

明 細 書

発明の名称：抗インフルエンザ抗体

技術分野

[0001] 本開示は、インフルエンザウイルス由来抗原に結合するモノクローナル抗体または抗体断片などに関する。

背景技術

[0002] インフルエンザウイルスは、ウイルス核タンパク質 (nucleoprotein [NP]) およびマトリックスタンパク質 (matrix protein [M1]) の抗原性の違いにより、A型、B型、およびC型に分類される (非特許文献3)。ヒトの間で繰り返し流行するのはAおよびB型であって、世界的大流行を引き起こしたウイルスは全てA型である (非特許文献1)。AおよびB型インフルエンザウイルスは共に宿主細胞への侵入に機能するヘマグルチニン (以下、ヘマグルチニンを「HA」と記載することがある) を有する。A型のヘマグルチニンは18種類 (H1～H18) あり、ヘマグルチニンの遺伝子相同性から、A型インフルエンザウイルスは、二つの系統発生学的グループ (phylogenetic group) (系統発生学的グループ1および2) に分類される (非特許文献2)。

[0003] ヘマグルチニンは、構造的・機能的に球状部領域 (globular head region) と幹領域 (stem region) と呼ばれる2つの領域に分けられる。球状部領域はウイルス膜から外側に露出していて、現在実用化されているインフルエンザHAワクチンの投与で誘導される抗体は、この球状部領域に結合し、細胞表面へのウイルスの結合を阻害することで感染防御効果を示す。しかしながら、このヘマグルチニン球状領域はウイルス株間で最も構造変化に富む部分であるため、誘導された多くの抗体は特定の株に対してのみ有効な“ウイルス株特異的抗体”であり、抗原変異したウイルス株に対しては結合できず、感染防御効果を示さないことが問題とされてきた (特許文献1)。

[0004] 近年、上記のウイルス株特異的抗体とは異なる感染防御抗体として、抗原

変異しづらい保存されたエピトープを認識し、広域な感染防御効果を示す“交差防御抗体”が報告されている（非特許文献2、3）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：日本公開特許公報（A）特開2019-43937号明細書

非特許文献

[0006] 非特許文献1：ウイルス 第69巻第2号，pp. 161-168，2019

非特許文献2：Front. Immunol. (2018) 9:116

非特許文献3：Nat. Commun. (2019) 10:3883

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本開示の目的は、A型インフルエンザウイルス感染症の治療または予防に有効なモノクローナル抗体またはその抗体断片を提供することである。また、本開示のさらなる目的は、A型インフルエンザワクチン製造時の品質管理等のためにA型インフルエンザワクチン抗原を検出または定量する方法、およびワクチン臨床開発における有効性評価等のためにインフルエンザ抗体を検出または定量する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは鋭意検討を行った結果、A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン幹領域（以下、HA幹領域、幹領域、またはステムということがある）におけるLAH（long alpha helix）領域に結合するモノクローナル抗体を複数取得し、それらのモノクローナル抗体から動物でインフルエンザウイルスの感染防御効果を示す抗体を見出した。また、一部の抗体においては、系統発生的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する幅広い結合活性を有し、かつ、系統発生的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する幅広い結合活性を有することを見出した。さらに、それらを用いたA型インフルエンザワクチン抗原（特に

膜融合型インフルエンザワクチン抗原)の検出または定量方法、およびワクチン臨床開発における有効性評価等のためにインフルエンザ抗体を検出または定量する方法を見出した。

[0009] 本開示は、例えば、以下を提供する。

[項1]

A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン幹領域(HA幹領域)に結合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項2]

配列番号1~18からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列からなるペプチドに結合する、項1に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項3]

HA幹領域のLAH(long alpha helix)領域に結合する、項1または2に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項4]

配列番号19~36からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸配列からなるペプチドに結合する、項1~3のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項5]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたア

ミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む、軽鎖可変領域；を含む、項1～4のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項6]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む、重鎖可変領域；および／また

は

配列番号 50、58、66、74、82、および 90 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 51、59、67、75、83、および 91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 52、60、68、76、84、および 92 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1～5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 7]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号 47、55、および 63 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 48、56、および 64 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 49、57、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、重鎖可変領域；
および／または

配列番号 50、58、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 51、59、および 67 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 52、60、および 68 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1～6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 8]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号 71、79、および 87 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 72、80、および 88 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 73、81、および 89 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、重鎖可変領域

；および／または

配列番号 74、82、および 90 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 75、83、および 91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 76、84、および 92 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、軽鎖可変領域；

を含む、項 1～6 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 9]

(a)

配列番号 47 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR1、

配列番号 48 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR2、および

配列番号 49 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 50 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR1、

配列番号 51 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR2、および

配列番号 52 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む CDR3 を含む軽鎖可変領域；

(b)

配列番号 55 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 56 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 58 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(c)

配列番号 63 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 64 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 65 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 66 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 67 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 68 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(d)

配列番号 71 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 72 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 73 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 74 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 75 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 76 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(e)

配列番号 79 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 80 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 81 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 82 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 83 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 84 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；または

(f)

配列番号 87 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 88 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ

酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号90のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号91のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号92のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、項1～5のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項10]

(a')

配列番号47のアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号48のアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号51のアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b')

配列番号55のアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号56のアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号57のアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号58のアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号59のアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(c ')

配列番号 63 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 64 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 65 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および

／または

配列番号 66 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 67 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(d ')

配列番号 71 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 72 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 73 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および

／または

配列番号 74 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 75 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 76 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(e ')

配列番号 79 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 80 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 81 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および

／または

配列番号 82 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 83 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 84 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；または

(f ')

配列番号 87 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 88 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および
／または
配列番号 90 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 91 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 92 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域
を含む、項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗
体断片。

[項 1 1]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 47 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 48 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 49 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；およ
び／または
配列番号 50 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 51 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 52 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗
体断片。

[項 1 2]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 55 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 56 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 57 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；およ
び／または
配列番号 58 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 59 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 60 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗

体断片。

[項 1 3]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；および／または
配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 1 4]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；および／または
配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 7 5 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 1 5]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 7 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 8 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；および

び／または

配列番号 82 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 83 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 84 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 16]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 87 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 88 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 89 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；およ
び／または

配列番号 90 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 91 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 92 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、軽鎖可変領域；
を含む、項 1 ～ 6 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 17]

(a'') 配列番号 53 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(b'') 配列番号 61 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(c'') 配列番号 69 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(d'') 配列番号 77 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(e'') 配列番号 85 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(f'') 配列番号 93 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 18]

(a''') 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(b''') 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(c''') 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(d''') 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(e''') 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(f''') 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその

抗体断片。

[項 19]

(a' ' ') 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(b' ' ') 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(c' ' ') 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 20]

(d' ' ') 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(e' ' ') 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(f' ' ') 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 21]

配列番号 53 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 22]

配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 23]

配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 24]

配列番号 77 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 25]

配列番号 85 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 26]

配列番号 93 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 27]

H A 幹領域への結合について、項 5 ～ 26 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片と競合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 28]

2 種以上のインフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合する、項 1 ～ 27 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 29]

系統発生的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合し、かつ、

系統発生的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合する、
項 1 ～ 28 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片

。

[項 29']

系統発生的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合し、かつ、

系統発生的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合する、

項 15、16、25 および 26 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 30]

A 型インフルエンザウイルスに対する感染防御能を有する、項 1～29 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 31]

マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体、あるいはその断片である、項 1～30 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 32]

マウス抗体またはその断片である、項 1～7、9～13、17～19、21～23、および 27～31 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 32']

キメラ抗体またはその断片である、項 1～7、9～13、17～19、21～23、および 27～31 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 33]

完全ヒト抗体またはその断片である、項 1～18、20、および 24～31 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 34]

改変された定常領域を含む、項 1～33 のいずれか 1 項に記載のモノクロ

ーナル抗体またはその抗体断片。

[項 3 5]

薬物が結合されている、項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 3 6]

項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を含有する、A 型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための医薬組成物。

[項 3 7]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、項 1 ～ 1 8、2 0、2 4 ～ 3 1、3 3 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片である、項 3 6 に記載の医薬組成物。

[項 3 8]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、項 8、1 4 ～ 1 6、2 0、2 4 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片である、項 3 6 に記載の医薬組成物。

[項 3 9]

A 型インフルエンザウイルス感染症の治療または予防における使用のための、項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[項 4 0]

項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を対象に投与することを含む、A 型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防する方法。

[項 4 1]

項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片の、A 型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための医薬の製造における使用。

[項 4 2]

項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片の、A 型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための使用。

[項 4 3]

該 A 型インフルエンザウイルス感染症が、系統発生学的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型による感染症、および系統発生学的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型による感染症である、項 3 6 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、項 3 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、項 4 0 に記載の方法、項 4 1 に記載の使用、または項 4 2 に記載の使用。

[項 4 4]

該 A 型インフルエンザウイルス感染症が、系統発生学的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型による感染症、および／または系統発生学的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型による感染症である、項 3 6 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、項 3 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、項 4 0 に記載の方法、項 4 1 に記載の使用、または項 4 2 に記載の使用。

[項 4 5]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、項 1 ～ 1 1、1 4 ～ 2 1、2 4 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片であり、該インフルエンザウイルス感染症が、系統発生学的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型による感染症である、項 3 6 に記載の医薬組成物、項 3 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、項 4 0 に記載の方法、項 4 1 に記載の使用、または項 4 2 に記載の使用。

[項 4 6]

該インフルエンザウイルス感染症が、A 型インフルエンザウイルス H 3 または H 7 亜型による感染症である、項 4 5 に記載の医薬組成物、モノクロー

ナル抗体またはその抗体断片、方法、または使用。

[項 4 7]

該インフルエンザウイルス感染症が、A型インフルエンザウイルスH3亜型による感染症である、項45に記載の医薬組成物、モノクローナル抗体またはその抗体断片、方法、または使用。

[項 4 8]

該インフルエンザウイルス感染症が、A型インフルエンザウイルスH7亜型による感染症である、項45に記載の医薬組成物、モノクローナル抗体またはその抗体断片、方法、または使用。

[項 4 9]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、項1～10、12、13、15～20、22、23、25～35のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片であり、該インフルエンザウイルス感染症が、系統発生的グループ1に属するHA亜型のA型インフルエンザウイルスによる感染症である、項36に記載の医薬組成物、項39に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、項40に記載の方法、項41に記載の使用、または項42に記載の使用。

[項 5 0]

該インフルエンザウイルス感染症が、A型インフルエンザウイルスH1またはH5亜型による感染症である、項49に記載の医薬組成物、モノクローナル抗体またはその抗体断片、方法、または使用。

[項 5 1]

該インフルエンザウイルス感染症が、A型インフルエンザウイルスH1亜型による感染症である、項49に記載の医薬組成物、モノクローナル抗体またはその抗体断片、方法、または使用。

[項 5 2]

該インフルエンザウイルス感染症が、A型インフルエンザウイルスH5亜型による感染症である、項49に記載の医薬組成物、モノクローナル抗体ま

たはその抗体断片、方法、または使用。

[項53]

項1～35のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片と、試料とを接触させることを含む、膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量方法。

[項54]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

(a)

配列番号47のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号48のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号51のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b)

配列番号55のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号56のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号57のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号58のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号59のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号60のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(c)

配列番号63のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号64のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号65のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号66のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号67のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号68のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(d)

配列番号71のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号72のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号73のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号74のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号75のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号76のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(e)

配列番号 79 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 80 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 81 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 82 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 83 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 84 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(f)

配列番号 87 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 88 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 90 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 91 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 92 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；または

(g)

配列番号 39 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 40 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 41 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 42 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 43 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 44 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域

を含む、項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、またはこれらの組み合わせである、項 5 3 に記載の方法。

[項 5 5]

該モノクローナル抗体または抗体断片が、下記の第 1 抗体および第 2 抗体との組み合わせである、項 5 3 または 5 4 に記載の方法。

第 1 抗体) 項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または抗体断片；または、重鎖可変領域が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、軽鎖可変領域が配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含むモノクローナル抗体または抗体断片、

第 2 抗体) 配列番号 1 ～ 1 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなるペプチドであって、第 1 抗体が結合できるペプチドに結合する、第 1 抗体とは異なるモノクローナル抗体または抗体断片。

発明の効果

[0010] 本開示により、インフルエンザウイルスの H A 幹領域に結合するモノクローナル抗体またはその抗体断片が提供される。本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片を使用する、インフルエンザウイルス感染症を治療または予防のための医薬組成物等、およびヘマグルチニン由来のユニバーサルインフルエンザワクチン抗原の検出または定量方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図 1 は、各抗体の E L I S A 測定値（吸光度）を縦軸、抗体濃度の逆数を横軸としたグラフを作成し、クローン 1 ～ 7 についてそれぞれの曲線から得た曲線下面積値（A U C）を示す。左から、A/X-31(H3N2)、A/Victoria/361/2011 (H3N2)、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)、A/Kansas/14/2017 (H3N2)、A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)、A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09)、A/Brisbane/02/2018 (H1N1pdm09)、A/N

IBRG-14 (H5N1)、A/Anhui/1/2013 (H7N9)。

[図2]図2は、クローン6および7についてのE L I S A測定値（吸光度）から算出したA U Cのヒートマップを示す。

[図3]図3は、クローン6について、グラフの縦軸に吸光度、横軸に抗体濃度の対数値をプロットし、得られたシグモイド曲線の中点（I C 5 0）にあたる抗体濃度を1 任意力価（A U / m L）と設定した図である。

[図4]図4は、グラフの縦軸に吸光度、横軸に力価の対数値をプロットし、クローン5について力価を算出した図である。

[図5]図5は、縦軸を体重変動率、横軸を感染後の日数とし、P B S投与群およびモノクローナル抗体（クローン3、クローン4、クローン6、クローン7）投与群におけるH 1 N 1 p d m 0 9株に対する感染防御能を示す図である。

[図6]図6は、縦軸を生存率、横軸を感染後の日数とし、P B S投与群およびモノクローナル抗体（クローン3、クローン4、クローン6、クローン7）投与群におけるH 1 N 1 p d m 0 9株に対する感染防御能を示す図である。

[図7]図7は、縦軸を体重変動率、横軸を感染後の日数とし、P B S投与群およびモノクローナル抗体（クローン6、クローン7）投与群におけるH 3 N 2株に対する感染防御能を示す図である。

[図8]図8は、縦軸を生存率、横軸を感染後の日数とし、P B S投与群およびモノクローナル抗体（クローン6、クローン7）投与群におけるH 3 N 2株に対する感染防御能を示す図である。

[図9]図9は、クローン3を用いたスロットブロットによるH 1の膜融合型インフルエンザH A抗原の検出およびH 1の膜融合型インフルエンザH A抗原を含む希釈液（300 ng/mL溶液を公比1 . 6で段階希釈；45.8 ng/mL～300 ng/mL）の測定結果を示す。

[図10]図10は、クローン1を用いたスロットブロットによるH 3の膜融合型インフルエンザH A抗原の検出およびH 3の膜融合型インフルエンザH A抗原を含む希釈液（300 ng/mL溶液を公比1 . 6で段階希釈；45.8 ng/mL～30

0 ng/mL) の測定結果を示す。

[図11]図 11 は、クローン 3 を用いた E L I S A による H 1 の膜融合型インフルエンザ H A 抗原の検出および H 1 の膜融合型インフルエンザ H A 抗原を含む希釈液 (2000 ng/mL 溶液を公比 3 で段階希釈 ; 34 pg/mL ~ 2000 ng/mL) の測定結果を示す。

[図12]図 12 は、クローン 1 を用いた E L I S A による H 3 の膜融合型インフルエンザ H A 抗原の検出および H 3 の膜融合型インフルエンザ H A 抗原を含む希釈液 (2000 ng/mL 溶液を公比 3 で段階希釈 ; 34 pg/mL ~ 2000 ng/mL) の測定結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本明細書において、アミノ酸、(ポリ)ペプチド、(ポリ)ヌクレオチドなどの略号による表示は、I U P A C - I U B の規定 [IUPAC-IUB Communication on Biological Nomenclature, Eur. J. Biochem., 138:9(1984)]、 「塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン」 (日本国特許庁編)、および当該分野における慣用記号に従う。

[0013] 本開示において、抗体／抗体断片が所定の H A 幹領域 (または L A H 領域) に結合するとは、抗体／抗体断片が当該領域中にエピトープを有することを意味する。抗体／抗体断片が所定の H A 幹領域 (または L A H 領域) に結合するか否かは、通常用いられる方法で確認することができ、例えば、本願の実施例に記載する方法と同様に、当該所定の H A 幹領域 (または L A H 領域) のアミノ酸配列に相当する、または、当該所定のアミノ酸配列の一部に相当するペプチド (例えば合成ペプチド) に結合するか否かを調べることであり、確認することができる。結合アッセイに使用するペプチドには、結合アッセイの結果に影響しない限り、シグナルペプチドや精製用タグ等のアミノ酸配列が付加されていても良い。

[0014] 本開示において、抗体／抗体断片が所定のアミノ酸配列からなるペプチドに結合するとは、抗体／抗体断片が当該アミノ酸配列からなるペプチド中にエピトープを有することを意味する。抗体／抗体断片が所定のアミノ酸配列

からなるペプチドに結合するか否かは、通常用いられる方法で確認することができ、例えば、本願の実施例に記載する方法と同様に、当該所定のアミノ酸配列に相当する、または、当該所定のアミノ酸配列の一部に相当するペプチド（例えば合成ペプチド）に結合するか否かを調べることにより、確認することができる。結合アッセイに使用するペプチドには、結合アッセイの結果に影響しない限り、シグナルペプチドや精製用タグ等のアミノ酸配列が付加されていても良い。

- [0015] 本明細書において、エピトープとは、抗体が結合する抗原の領域である。エピトープは、化学的に活性な表面基、例えばアミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基またはスルホニル基を含んでもよく、特徴的な三次元構造および／または特徴的な電荷を有してもよい。本明細書において、モノクローナル抗体または抗体断片が、タンパク質、ペプチドなどの抗原性物質の混合物においてある抗原またはエピトープを優先的に認識する場合、その抗原またはエピトープに特異的に結合するということができる。
- [0016] エピトープ解析は、種々の方法で実施しうる (Epitope Mapping Protocols/ Second Edition, Mike Schutkowski, Ulrich Reineke, Ann NY AcadSci. 2010 Jan; 1183:267-87.)。エピトープのより詳細な解析は、例えば、ポリペプチド断片を用いたウェスタンブロットにより実施することができる。
- [0017] 1つの態様において、本開示は、A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン幹領域（HA幹領域）に結合する、モノクローナル抗体（以下、「本開示のモノクローナル抗体」と称することがある）または抗体断片（以下、「本開示の抗体断片」と称することがある）を提供する。HA幹領域のアミノ酸配列はHA亜型、株等の違いによって差異があり得るが、本開示において「抗体／抗体断片がインフルエンザウイルスのHA幹領域に結合する」とは、抗体／抗体断片が少なくとも1種のHA幹領域に結合できることを意味する。

抗体／抗体断片がインフルエンザウイルスのHA幹領域に結合するか否かは、通常用いられる方法で確認することができ、例えば、本願の実施例に記

載する方法と同様に、H A 幹領域のアミノ酸配列に相当する、またはその一部に相当するペプチド（例えば合成ペプチド）に結合するか否かを調べることにより、確認することができる。

[0018] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片のエピトープは、H A 幹領域のアミノ酸配列に存在する、5～20アミノ酸残基で構成される。

本開示において、「インフルエンザウイルス」はA型インフルエンザウイルスを意味しうる。

[0019] H A 幹領域のアミノ酸配列の例として、配列番号1～18のアミノ酸配列が挙げられる。配列番号1～18のアミノ酸配列は、それぞれ、H1～18亜型である所定株のH A 幹領域のアミノ酸配列である。A型インフルエンザウイルスのH A 幹領域のアミノ酸配列は保存性の高い領域であるものの、亜型、株等の違いによって若干の差異があり得、配列番号1～18のアミノ酸配列以外のH A 幹領域のアミノ酸配列に結合するモノクローナル抗体またはその抗体断片も本開示のモノクローナル抗体／抗体断片に含まれうる。

[0020] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、配列番号1～18からなる群から選択されるアミノ酸配列または配列番号1～18からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%（例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%）の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

[0021] H A 幹領域には約55残基の α ヘリックス構造（Long alpha helix（L A H）領域）が存在することが知られている。従って、「A型インフルエンザウイルスのH A 幹領域に結合する」には、「H A 幹領域のL A H領域に結合する」ことが含まれる。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、H A 幹領域のL A H（long alpha helix）領域に結合する。抗体／抗体断片がL A H領域に結合するか否かは、通常用いられる方法で確認することができ

、例えば、本願の実施例に記載する方法と同様に、L A H領域のアミノ酸配列に相当する、またはその一部に相当するペプチドに結合するか否かを調べることにより、確認することができる。

[0022] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片のエピトープは、L A H領域のアミノ酸配列に存在する、5～20アミノ酸残基で構成される。

[0023] L A H領域のアミノ酸配列の例として、配列番号19～36のアミノ酸配列が挙げられる。配列番号19～36のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号1～18中のL A H領域のアミノ酸配列である。L A H領域のアミノ酸配列はH A 幹領域の中でも保存性の非常に高い領域であるものの、亜型、株等の違いによって差異があり得、配列番号19～36のアミノ酸配列以外のL A H領域のアミノ酸配列（例えば、配列番号37、38、95～98のアミノ酸配列）に結合するモノクローナル抗体またはその抗体断片も本開示のモノクローナル抗体／抗体断片に含まれる。

[0024] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、配列番号19～36からなる群から選択されるアミノ酸配列または配列番号19～36からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも95%、少なくとも97%）の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。さらなる実施形態において、配列番号19～36からなる群から選択されるアミノ酸配列または配列番号19～36からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%（例えば、少なくとも95%、少なくとも97%）の配列同一性を有するアミノ酸配列中の共通性ないし類似性がある数個～十数個のアミノ酸からなるエピトープに結合する。

[0025] 以下に配列番号1～36とそのウイルス株名を示す。

・ H 1 の H A 幹領域の例 (A/Narita/1/2009(H1N1pmd09))

Y H H Q N E Q G S G Y A A D L K S T Q N A I D E I T N K V N S V I E
K M N T Q F T A V G K E F N H L E K R I E N L N K K V D D G F L D I

WTYNAELLVLL ENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQ
LKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDY
PKYSEEAKLNREEID (配列番号1)

・H2のHA幹領域の例 (A/Korea/426/1968(H2N2))

YHHSNDQGS GYAADKESTQKAFNGITNKVNSVIE
KMNTQFEAVGKEFSNLEKRL ENLNKKMEDGFLDV
WTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQ
LRDNVKELGNGCFEFYHKCDNECMD SVKNGTYDY
PKYEEESKLN RNEIK (配列番号2)

・H3のHA幹領域の例 (A/X-31(H3N2))

FRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLN RVIE
KTNEKFHQIEKEFSEVEGR IQDLEKYVEDTKIDL
WSYNAELLVALENQHTIDLT DSEMKNLFEKTRRQ
LRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDH
DVYRDEALNNRFQIK (配列番号3)

・H4のHA幹領域の例 (A/Duck/Alberta/28/1976 (H4N6))

FRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGKLNRLIE
KTNEKYHQIEKEFEQVEGR IQDLEKYVEDTKIDL
WSYNAEFLVALENQHTIDVTDSEMKNLFEVRVRQ
LRENAEDKGNGCFEIFHQCDNNCIESIRNGTYDH
DIYRDEAINNRFQIQ (配列番号4)

・H5のHA幹領域の例 (A/NIBRG-14 (H5N1))

YHHSNEQGS GYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIID
KMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDV
WTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQ
LRDNAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDY
PQYSEEARLKREEIS (配列番号5)

・H6のHA幹領域の例 (A/duck/Fujia5498/2006(H6N6))

YHHENSQGS GYAADRESTQKAIDGITTKVNSIID
KMNTQFEAVGHEFSNLERRIDNLNKRMEDGFLDV
WTYNAELLV LLENERTLDLHDANVKNLHERVKSQ
LRDNANDLGNGCFEFWHKCDNECMESVKNGTYNY
PKYQAESRLNKQKIE (配列番号6)

・H7のHA幹領域の例 (A/Anhui/1/2013(H7N9))

FRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIE
KTNQQFELIDNEFNEVEKQIGNVINWTRDSITEV
WSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMDKLYERVKRQ
LRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDH
SKYREEAMQNR IQID (配列番号7)

・H8のHA幹領域の例 (A/Shelduck/Ukraine/Arabatska Strilka-1-10-10/
2010(H8N4))

FHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNKVNNIVD
KMNREFEVVNHEFSEVEKRINMINGKID DQIEDL
WAYNAELLV LLENQKTLDEHDSNVKNLFDEVRRR
LSANAIDTGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYNH
KEYEEEEAKLERSKIN (配列番号8)

・H9のHA幹領域の例 (A/wild bird/Anhui/S93/2014(H9N2))

FQHSNDQGVGMAADRESTQEAVDKITSKVNNIID
KMNKQYEIIDHEFSEIEARLNMINNKID DQIQDI
WAYNAELLV LLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRA
LGSNAREDGNGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYDR
QKYQEE SKLERQKIE (配列番号9)

・H10のHA幹領域の例 (A/mandarin duck/Singapore/805_F-72_7/1993(H
10N5))

FRHQNAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGKLNRLIE
KTNTEFESIESEFSEIEHQIGNIINWTKDSITDI

WTYQAELLVAMENQHTIDMADSEMLNLYERV RKQ
LRQNAEEDGKGCFE IYHACDDSCMESIRNNTYDH
SQYREEALLNRLNIN (配列番号10)

・H11のHA幹領域の例 (A/blue-winged teal/Ohio/120S2099/2012(H11))

FQHRNEEGTGIAADKESTQKAIDQITSKVNNIVD
RMNTNFESAQHEFSEIEERINQLSKHVDDSVIDI
WSYNAQLLVLLENKTLDLHDSNVRNLHERVRRM
LKDNAKDEGNGCFTFYHKCDNECIEKVRNGTYDH
KEFEEESKLN RQEIE (配列番号11)

・H12のHA幹領域の例 (A/mallard/Interior Alaska/9BM1907R1/2009(H12))

FQHQNAEGTGIAADR DSTQKAIDNMQNKLNNVID
KMNKQFEVVNHEFSEVESRINMINSKID DQITDI
WAYNAELLVLLENQKTLD EHDANVRNLHDRVRRV
LRENAIDTG DGC FEILHKCDNNC MDTIRNGTYNH
KEYEEESKIERQKIN (配列番号12)

・H13のHA幹領域の例 (A/black-headed gull/Netherlands/7/2009(H13N2))

FQHQNEQGTGIAADKESTQKAIDQITTKINN IID
KMNGNYDSIRGEFNQVEKRINMLADRIDDAVTDI
WSYNAKLLVLLENDKTLDMHDANVRNLHEQVRRE
LKDNAIDEGNGCFELLHKCDNSC METIRNGTYDH
TEYAEESK LKRQEIN (配列番号13)

・H14のHA幹領域の例 (A/blue-winged teal/Guatemala/CIP049H105-15/2011(H14N3))

FRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGKLNRLVE
KTNEKYHQIEKEFEQVEGR IQDLEKYVEDTKIDL

WSYNAELLVALENQHTIDVTDSEMKNKLFERVRQ
LRENAEDQGNGCFEIFHQCDNNCIESIRNGTYDH
NIYRDEAINNRIKIN (配列番号14)

・H15のHA幹領域の例 (A/mallard/Novomychalivka/2-23-12/2010(H15N7))

FRHQNAQQGGTAADYKSTQAAIDQITGKLNRLIE
KTNQQFELIDNEFTEVEQQIGNVINWTRDSLTEI
WSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMKNKLYERVRQ
LRENAEEDGTGCFEIFHRCDDQCMESIRNNTYNH
TEYRQESLQNRIMID (配列番号15)

・H16のHA幹領域の例 (A/black-headed gull/Netherlands/26/2009(H16N3))

FQHQNEQGTGIAADKASTQKAIDEITTKINNIIE
KMNGNYDSIRGEFNQVEKRINMLADRVDDAVTDV
WSYNAKLLVLLLENGRTLDLHDANVRNLHDQVKRA
LKNNAIDEGDGCFNLLHKCNDSCMETIRNGTYNH
EDYQEEESQLKRQEIE (配列番号16)

・H17のHA幹領域の例 (A/little yellow-shouldered bat/Guatemala/060/2010(H17N10))

YHHENQEGSGYAADKEATQKAVDGITNKVNSIID
KMNSQFESNIKEFNRLRLRIQHLSDRVDDALLDI
WSYNTELLVLLLENERTLDFHDANVKNLFEKVKAQ
LKDNAIDEGNGCFLLLLHKCNNSCMDDDIKNGTYKY
MDYREESHIEKQKID (配列番号17)

・H18のHA幹領域の例 (A/flat-faced Bat/peru/033/2010 (H18N11))

YHHQNSEGSYGAAADKEATQKAVDAITTKVNNIID
KMNTQFESTAKEFNKIEMRIKHLSDRVDDGFLDV
WSYNAELLVLLLENERTLDFHDANVNNLYQKVKVQ

LKDNAIDMGNGCFKILHKCNNTCMDDIKNGTYNY
YEYRKESHLEKQKID (配列番号18)

・H1のLAH領域の例

RIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTL D
YHDSNVKNLYEKVRSQ LK NNA (配列番号19)

・H2のLAH領域の例

RIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTL D
FHDSNVKNLYDKVRMQLRDNV (配列番号20)

・H3のLAH領域の例

RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTID
LTDSEMKNLFEKTRRQLRENA (配列番号21)

・H4のLAH領域の例

RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAEFLVALENQHTID
VTDSEMKNLFEVRRLQLRENA (配列番号22)

・H5のLAH領域の例

RIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTL D
FHDSNVKNLYDKVRLQLRDNA (配列番号23)

・H6のLAH領域の例

RIDNLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLLENERTL D
LHDANVKNLHERVKSQLRDNA (配列番号24)

・H7のLAH領域の例

QIGNVINWTRDSITEVWSYNAELLVAMENQHTID
LADSEMDKLYERVKRQLRENA (配列番号25)

・H8のLAH領域の例

RINMINGKID DQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLD
EHDSNVKNLFDEVRRRLSANA (配列番号26)

・H9のLAH領域の例

RLNMINKID DQIQDIWAYNAELLVLLENQKTLD

EH DAN VNN L Y N K V K R A L G S N A (配列番号 27)

・ H10 の L A H 領域の例

Q I G N I I N W T K D S I T D I W T Y Q A E L L V A M E N Q H T I D
M A D S E M L N L Y E R V R K Q L R Q N A (配列番号 28)

・ H11 の L A H 領域の例

R I N Q L S K H V D D S V I D I W S Y N A Q L L V L L E N E K T L D
L H D S N V R N L H E R V R R M L K D N A (配列番号 29)

・ H12 の L A H 領域の例

R I N M I N S K I D D Q I T D I W A Y N A E L L V L L E N Q K T L D
E H D A N V R N L H D R V R R V L R E N A (配列番号 30)

・ H13 の L A H 領域の例

R I N M L A D R I D D A V T D I W S Y N A K L L V L L E N D K T L D
M H D A N V R N L H E Q V R R E L K D N A (配列番号 31)

・ H14 の L A H 領域の例

R I Q D L E K Y V E D T K I D L W S Y N A E L L V A L E N Q H T I D
V T D S E M N K L F E R V R R Q L R E N A (配列番号 32)

・ H15 の L A H 領域の例

Q I G N V I N W T R D S L T E I W S Y N A E L L V A M E N Q H T I D
L A D S E M N K L Y E R V R R Q L R E N A (配列番号 33)

・ H16 の L A H 領域の例

R I N M L A D R V D D A V T D V W S Y N A K L L V L L E N G R T L D
L H D A N V R N L H D Q V K R A L K N N A (配列番号 34)

・ H17 の L A H 領域の例

R I Q H L S D R V D D A L L D I W S Y N T E L L V L L E N E R T L D
F H D A N V K N L F E K V K A Q L K D N A (配列番号 35)

・ H18 の L A H 領域の例

R I K H L S D R V D D G F L D V W S Y N A E L L V L L E N E R T L D
F H D A N V N N L Y Q K V K V Q L K D N A (配列番号 36)

[0026] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスに対する感染防御能を有する。

本明細書において、インフルエンザウイルスに対する感染防御能とは、例えば、対象においてインフルエンザウイルスの感染を予防する能力、インフルエンザウイルスに感染した対象の生残率を高める能力、および／または、インフルエンザウイルスに感染した対象の疾患症状を緩和する能力を含む。本明細書において、「インフルエンザウイルスに対する感染防御能を有する」とは、少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意味する。本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が感染防御能を有するか否かは、通常用いられる方法で確認することができ、例えば、本願の実施例に記載する方法と同様に、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片を事前に投与したマウスにインフルエンザウイルスを攻撃接種して、その後の体重の推移と生残率を調べ、陰性対照と比較して、体重減少が少なく、且つ生残率が高い場合、感染防御能を有すると判断される。

[0027] 1つの態様において、本開示は、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片を含有する、医薬組成物（以下において本開示の医薬組成物を称する場合がある）を提供する。本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、A型インフルエンザ感染症の治療または予防に有用でありうるため、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、A型インフルエンザ感染症を治療または予防するための医薬組成物の有効成分となりうる。1つの実施形態において、本開示の医薬組成物はA型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するために使用される。

A型インフルエンザ感染症の予防には、A型インフルエンザウイルスの細胞表面への吸着阻害、細胞内への侵入阻害、およびウイルス感染細胞の傷害除去による発症予防が含まれる。「A型インフルエンザ感染症の治療」とは、A型インフルエンザの感染によって引き起こされる症状を治癒または軽減させることが含まれる。

[0028] 1つの態様において、本開示は、A型インフルエンザウイルス感染症の治

療または予防における使用のための、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片を提供する。

[0029] 1つの態様において、本開示は、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片を対象に投与することを含む、A型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防する方法を提供する。

[0030] 1つの態様において、本開示は、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片の、A型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための医薬の製造における使用を提供する。

[0031] 1つの態様において、本開示は、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片の、A型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための使用を提供する。

[0032] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する。本明細書において、「交差反応性」との用語を用いる場合があるが、本明細書において、「交差反応性」とは、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合することを意味する。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルス株に対して感染防御能を有する。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルス株による感染症を治療または予防するために使用される。

当該異なる2種以上のインフルエンザウイルス株は、同じHA亜型に属する2種以上インフルエンザウイルス株であってもよく、異なるHA亜型に属する2種以上インフルエンザウイルス株であってもよい。

[0033] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、同じHA亜型に属する異なる2種以上のインフルエンザウイルス株由来のHA

幹領域（またはL A H領域）に結合する。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、同じH A 亜型に属する異なる2種以上のインフルエンザウイルス株に対して感染防御能を有する。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、同じH A 亜型に属する異なる2種以上のインフルエンザウイルス株による感染症を治療または予防するために使用されうる。

例えば、A/X-31(H3N2)のH A 幹領域（配列番号3）またはL A H領域（配列番号21）に結合する本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、A/X-31(H3N2)に加え、H 3 亜型の別のウイルス株、例えば、A/Victoria/361/2011 (H3N2)、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)、A/Kansas/14/2017 (H3N2)、A/Aichi/2/1968 (H3N2)、A/Fujian/411/02(H3N2)、A/Guizhou/54/89(H3N2)、A/OMS/5389/88(H3N2)、A/Beijing/32/92(H3N2)、A/England/427/88(H3N2)、A/Johannesburg/33/94(H3N2)、A/Leningrad/360/86(H3N2)、A/Mississippi/1/85(H3N2)、A/Philippines/2/82(H3N2)、A/Shangdong/9/93(H3N2)、A/Shanghai/16/89(H3N2)、A/Shanghai/24/90(H3N2)、A/Sichuan/2/87(H3N2)、A/Kitakyushyu/159/93(H3N2)、A/Akita/1/94(H3N2)、A/Panama/2007/99(H3N2)、A/Wyoming/03/03(H3N2)、A/New York/55/2004(H3N2)又はA/Hiroshima/52/2005(H3N2)等に対して結合性および／または感染防御能を有しうる。

例えば、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)のH A 幹領域（配列番号1）またはL A H領域（配列番号19）に結合する本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)に加え、H 1 亜型の別のウイルス株、例えば、A/Puerto Rico/8/34(H1N1)、A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09)、A/Brisbane/02/2018 (H1N1pdm09)A/Beijing/262/95(H1N1)、A/Brazil/11/78(H1N1)、A/Chile/1/83(H1N1)、A/New Jersey/8/76(H1N1)、A/Taiwan/1/86(H1N1)、A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)、A/Brisbane/59/2007(H1N1)又はA/Mexico/4108/2009(H1N1)等に対して結合性および／または感染防御能を有しうる。

[0034] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域に結合する。本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域に結合する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、あるHA亜型の少なくとも1種のA型インフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合し、かつ、別のHA亜型の少なくとも1種のA型インフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合することを意味する。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する感染防御能を有する。「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する感染防御能を有する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、あるHA亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有し、かつ、別のHA亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意味する。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

[0035] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する。本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生的グループ1に属するあるA型インフルエンザウイルスHA亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のHA幹領域

域（またはL A H領域）に結合し、かつ、系統発生的グループ1に属する別のA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のH A幹領域（またはL A H領域）に結合することを意味する。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型に対する感染防御能を有する。本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型に対する感染防御能を有する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生的グループ1に属するあるA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有し、かつ、系統発生的グループ1に属する別のA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意味する。

例えば、本開示のH 1のL A H領域結合性のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、同じくA型の系統発生的グループ1に属するH 2、H 5、H 6、H 8、H 9、H 11、H 12、H 13、H 16、H 17および／またはH 18の亜型のインフルエンザウイルスに対しても結合性および感染防御能を有しうる。本開示のH 1のL A H領域結合性のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、好ましくは、同じA型の系統発生的グループ1に属するH 5の亜型のインフルエンザウイルスに対しても結合性および／または感染防御能を有する。H 1のL A H領域に結合し、かつ、H 5のL A H領域に結合する、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片の具体的な例として、本願実施例に記載のクローン3、クローン4、クローン6、クローン7、クローン8が挙げられる。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型による感

染症を治療または予防するために使用される。

[0036] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型のH A幹領域（またはL A H領域）に結合する。本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型のH A幹領域（またはL A H領域）に結合する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生学的グループ2に属するあるA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のH A幹領域（またはL A H領域）に結合し、かつ、系統発生学的グループ2に属する別のA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のH A幹領域（またはL A H領域）に結合することを意味する。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型に対する感染防御能を有する。本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型に対する感染防御能を有する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生学的グループ2に属するあるA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有し、かつ、系統発生学的グループ2に属する別のA型インフルエンザウイルスH A亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意味する。

例えば、本開示のH 3のL A H領域結合性のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、同じくA型の系統発生学的グループ2に属するH 4、H 7、H 10、H 14、および／またはH 15の亜型のインフルエンザウイルスに対しても結合性および感染防御能を有する。本開示のH 3のL A H領域結

合性のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、好ましくは、同じA型の系統発生学的グループ2に属するH7の亜型のインフルエンザウイルスに対しても結合性および／または感染防御能を有する。H3のLAH領域に結合し、かつ、H7のLAH領域に結合する、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片の具体的な例として、本願実施例に記載のクローン1、クローン2、クローン5、クローン6、クローン7が挙げられる。

1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

- [0037] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、
- 系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合し、かつ、
- 系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する。

- [0038] 本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合することを意味する。

本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型の少なくとも1種のインフルエンザウイルス株由来のHA幹領域（またはLAH領域）に結合することを意味する。

- [0039] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、
- 系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に

対する感染防御能を有し、かつ、

系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に
対する感染防御能を有する。

[0040] 本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発
生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する感
染防御能を有する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統
発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型の少なく
とも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意
味する。

本明細書において、「本開示のモノクローナル抗体／抗体断片は、系統発
生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型に対する感
染防御能を有する」とは、本開示のモノクローナル抗体／抗体断片が、系統
発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型の少なく
とも1種のインフルエンザウイルス株に対する感染防御能を有することを意
味する。

[0041] 例えば、本開示のH3のLAH領域結合性のモノクローナル抗体または抗
体断片は、系統発生学的グループ2であるH3、H4、H7、H10、H1
4、および／またはH15の亜型のインフルエンザウイルスに加えて、系統
発生学的グループ1であるH1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、
H12、H13、H16、H17および／またはH18の亜型のインフルエ
ンザウイルスに対しても結合性および感染防御能を有する。具体的な例と
して、実施例記載のクローン6およびクローン7が挙げられる。

系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型の
HA幹領域（またはLAH領域）に結合し、かつ、系統発生学的グループ2
に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH
領域）に結合するモノクローナル抗体または抗体断片は、ヒト感染性がある
亜型（具体的にはH1、H3、H5、H7、H9）全てへの交差反応性を有
しうるため、パンデミックの際の治療薬としても有効でありうる。

- [0042] 1つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型および系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型による感染症を治療または予防するために使用される。
- [0043] 系統発生学的グループ1には少なくともHA亜型H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13、H16、H17およびH18が属し、系統発生学的グループ2には少なくともHA亜型H3、H4、H7、H10、H14、およびH15が属することが知られている。さらなる発見により、これらのグループには更なる亜型が追加されうる。
- [0044] 本明細書において、「抗体」とは、2本の軽鎖と2本の重鎖とを含み、抗原に結合する免疫グロブリン分子を意味し、マウス抗体、キメラ抗体（例えば、マウスーヒトキメラ抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体（単にヒト抗体ともいう）、多重特異性抗体（例えば、バイスペシフィック抗体）などを含む意味で用いられる。本明細書において、「モノクローナル抗体」は、特に記載がない限り、実質的に1種類の分子種からなる抗体の集団を意味する。モノクローナル抗体の作成は、当該分野での通常の方法で行うことができる。1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体は単離されたモノクローナル抗体である。
- [0045] 抗体の免疫グロブリンクラスには、IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEが含まれる。免疫グロブリン分子の基本構造は各クラス共通であり、分子量5－7万の重鎖と2－3万の軽鎖とから構成される。
- 重鎖は、通常約440個のアミノ酸を含むポリペプチドであり、クラスごとに特徴的な構造をもつ。IgG、IgM、IgA、IgD、IgEに対応する重鎖は、それぞれ、 γ 鎖、 μ 鎖、 α 鎖、 δ 鎖、 ϵ 鎖とよばれる。免疫グロブリンクラスは、さらにサブクラスに分けられ、例えば、IgGには、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4のサブクラスが存在し、これらの重鎖はそれぞれ、 γ 1、 γ 2、 γ 3、 γ 4とよばれる。本開示のモノクローナル抗体の免疫グロブリンクラスは特に限定されない。1つの実施形態におい

て、本開示のモノクローナル抗体は I g G である。

軽鎖は、通常約 220 個のアミノ酸を含むポリペプチドであり、L 型および K 型が知られており、それぞれ λ 鎖および κ 鎖とよばれる。本開示のモノクローナル抗体の軽鎖は、 λ 鎖であってもよく、 κ 鎖であってもよい。

免疫グロブリン分子の基本構造では、2 本の重鎖および 2 本の軽鎖がジスルフィド結合 (S-S 結合) および非共有結合によって結合され、分子量 15-19 万である。本開示のモノクローナル抗体において、当該免疫グロブリン 1 分子中の 2 本の重鎖は同一であっても異なってもよい。当該免疫グロブリン 1 分子中の 2 本の軽鎖は同一であっても異なってもよい。

[0046] 重鎖は 4 つ (γ 鎖、 α 鎖、 δ 鎖) または 5 つ (μ 鎖、 ε 鎖) の鎖内 S-S 結合を有し、軽鎖は 2 つの鎖内 S-S 結合を有する。重鎖および軽鎖ともに、アミノ酸 100-110 残基ごとに 1 つの定常領域ループが形成されている。この定常領域ループが形成する立体構造は各定常領域ループでつながれた構造単位間で類似し、この構造単位はドメインとよばれる。重鎖、軽鎖ともに、N 末端に位置するドメインは同種動物の同じクラス (サブクラス) の抗体であってもアミノ酸配列が一定せず、可変領域 (V 領域) とよばれる。重鎖可変領域は V_H 、軽鎖可変領域は V_L と表されることもある。可変領域より C 末端側のアミノ酸配列は、各クラスまたはサブクラスごとにほぼ一定であり、定常領域 (C 領域) とよばれる。重鎖定常領域の各ドメインは C_H1 、 C_H2 、および C_H3 、軽鎖定常領域のドメインは C_L と表されることもある。

[0047] 抗体の抗原結合部位は重鎖可変領域 (V_H) 及び軽鎖可変領域 (V_L) によって構成され、結合の特異性はこの部位のアミノ酸配列により決定される。重鎖および軽鎖の可変領域の可変性は、いずれの鎖にも存在する 3 つの小さな超可変領域によりもたらされることがわかっており、これらの領域は相補性決定領域 (CDR) と呼ばれる。CDR を決定するためのいくつかのナンバリングシステムが一般に使用されており、例えば、Kabat、Chothia、AbM、IMGT などが挙げられる (Martin et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 9268-9272; Martin et al. (1991) Methods Enzy

mol. 203: 121-153; Pedersen et al. (1992) Immunomethods 1: 126; Reese et al. (1996) In Sternberg M. J.E. (ed.), Protein Structure Prediction, Oxford University Press, Oxford, pp. 141-172; Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol. 27: 55-77)。また、IMGT/V-QUEST (<http://www.imgt.org/>) などのオンラインツールがCDRの同定に使用されている。本開示において、特に記載する場合を除き、重鎖および軽鎖の可変領域のCDRは、IMGTにより決定される。

- [0048] 可変領域のうち、CDRを除く部分はフレームワーク領域（FR）とよばれ、そのアミノ酸配列は比較的一定である。そのため、CDRの移植によって、ある抗体の結合特異性を他の抗体に移植することができる。フレームワーク領域は β シート構造をとり、CDRは β シート構造を連結するループを形成しうる。重鎖および軽鎖のCDRはフレームワーク領域によりその三次元構造に保持され、抗原結合部位を形成する。
- [0049] 補体や各種細胞との結合といった生物学的活性は、各イムノグロブリンクラスの定常領域の構造に依存する。本開示のモノクローナル抗体の定常領域は、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性や補体依存性細胞傷害（CDC）活性、体内動態などの調節のため、改変されていてもよい。改変には、アミノ酸配列または糖鎖の改変が含まれる。
- [0050] 本開示において、ヒト抗体とは、全配列がヒト配列である抗体であり、ヒト化抗体とは、CDR以外の配列がヒト配列である抗体であり、キメラ抗体とは、可変領域が非ヒト配列であり定常領域がヒト配列である抗体であり、マウス抗体とは、全配列がマウス配列である抗体である。ヒト化抗体およびキメラ抗体は、常法にしたがい遺伝子工学的に作成することができる。ヒト抗体は、ヒトーヒト（またはヒトーマウス）ハイブリドーマを用いて、またはファージディスプレイ法、またはヒト抗体産生動物（例えば、マウス）を用いて、またはヒトB細胞から調製した抗体遺伝子を用い遺伝子工学的方法により作成することができる。マウス抗体は、免疫動物のリンパ球を用い細胞融合法あるいは遺伝子工学的方法により作成することができる。抗体断片

は、遺伝子工学的に作成することができ、また、F a b 発現ライブラリーなどのライブラリーから取得することもできる。

[0051] 本開示の抗体断片は、本開示のモノクローナル抗体の抗体分子の一部を含み、かつ、抗原結合性を有する分子を意味する。例えば、一本鎖抗体 (Single-Chain Fv, scFv)、F (a b')₂、F a b'、F a b、F v、単ドメイン抗体などが挙げられる。上記抗体断片の作成は、当該分野での通常の方法で行うことができる。

scFvについては、例えば、Ahmad, Z. A. et al. scFv antibody: principles and clinical application. Clin. Dev. Immunol. 2012, 980250 (2012) を参照することができる。

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部、または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む、抗体断片である。単ドメイン抗体については、例えば、Ward et al., 1989 Nature 341:544-546を参照することができる。

1つの実施形態において、本開示の抗体断片は、単離された抗体断片である。

[0052] 本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片をコードする単離された核酸も本発明の1つの態様に含まれる。

[0053] 本開示において、「単離された」という用語は、天然状態から変更された、または天然状態から部分的もしくは完全に分離されたことを意味する。例えば、単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在することができ、または例えば宿主細胞などの非天然環境に存在することができる。また、例えば、単離された抗体は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まないことを意味する。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まないことを意味する。

[0054] 本開示において、「少なくとも1つ（少なくとも1種）」とは1つ（1種）以上の数を意味し、内容に矛盾が生じない範囲において、例えば、少なくとも2個（少なくとも2種）、少なくとも3個（少なくとも3種）、少なく

とも4個（少なくとも4種）、少なくとも5個（少なくとも5種）、少なくとも6個（少なくとも6種）、少なくとも7個（少なくとも7種）、少なくとも8個（少なくとも8種）、少なくとも9個（少なくとも9種）、少なくとも10個（少なくとも10種）が挙げられる。さらに、「少なくとも1つ（少なくとも1種）」は、内容に矛盾が生じない範囲において、例えば、1～18個、1～10個、1～5個、1～3個（例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18個）が挙げられるが、それ以上の大きい数を意味してもよい。

[0055] 本願発明者らは、LAH領域結合性モノクローナル抗体（クローン1～8）を得て、各抗体のアミノ酸配列を解析し、各抗体の可変領域およびCDRも決定した。

実施例の項の表1～7にクローン1～8の可変領域およびCDRのアミノ酸配列を示す。

[0056] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a) - 1

配列番号47のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号48のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ

酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 51 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 52 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a) - 2

配列番号 47 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 48 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 49 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む重鎖可変領域、および

配列番号 50 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 51 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 52 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ

酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0057] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a') - 1

配列番号47のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号48のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号51のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a') - 2

配列番号47のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号48のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
重鎖可変領域、および

配列番号50のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号51のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む

軽鎖可変領域；

を含む。

[0058] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a'')-1 配列番号53のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a'')-2 配列番号53のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0059] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a''')-1 配列番号53のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号54のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a''')-2 配列番号53のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号54のアミノ酸配列を含む（または、から

なる) 軽鎖可変領域 ;

を含む。

[0060] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a' ' ' ') - 1 配列番号 53 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 重鎖可変領域、および/または配列番号 54 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 軽鎖可変領域 ;
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(a' ' ' ') - 2 配列番号 53 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 重鎖可変領域、および配列番号 54 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 軽鎖可変領域 ;
を含む。

[0061] 1つの実施形態において、上記の (a) - 1 及び - 2、(a') - 1 及び - 2、(a' ') - 1 及び - 2、(a' ' ') - 1 及び - 2、および (a' ' ' ') - 1 及び - 2 のモノクローナル抗体またはその抗体断片 (以下、クローン 2 由来抗体/抗体断片と呼ぶことがある) は、配列番号 3 または配列番号 21 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体/抗体断片は、配列

番号 7 または配列番号 25 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、配列番号 3 または配列番号 21 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、および／または、配列番号 7 または配列番号 25 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、A 型インフルエンザウイルス H3 および／または H7 亜型に対する感染防御能を有する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型（例えば、系統発生的グループ 2 に属する異なる 2 種以上の A 型インフルエンザウイルス H A 亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、H3 および／または H7 亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型由来の膜融合型インフルエンザ H A 抗原の検出または定量のために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 2 由来抗体／抗体断片は、H3 および／または H7 亜型由来の膜融合型インフルエンザ H A 抗原の検出または定量のために使用される。

[0062] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b) - 1

配列番号 55 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号 56 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号57のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号58のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号59のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号60のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b) - 2

配列番号55のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号56のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号57のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号 58 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0063] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b') - 1

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 58 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b') - 2

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号 58 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号 59 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0064] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b'')-1 配列番号 61 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b'')-2 配列番号 61 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 62 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0065] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b' ' ') - 1 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b' ' ') - 2 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0066] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b' ' ' ') - 1 配列番号 6 1 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 1 0 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 6 2 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 1 0 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(b' ' ' ') - 2 配列番号 6 1 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 1 0 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 6 2 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 1 0 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたア

ミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0067] 1つの実施形態において、上記の（b）－1及び－2、（b'）－1及び－2、（b''）－1及び－2、（b'''）－1及び－2、および（b''''）－1及び－2のモノクローナル抗体またはその抗体断片（以下、クローン3由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）は、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH1および／またはH5亜型に対する感染防御能を有する。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型（例えば、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、H1および／またはH5亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン3由来抗体／抗体断片は、H1および／またはH5亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出また

は定量のために使用される。

[0068] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c) - 1

配列番号63のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号64のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号65のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号66のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号67のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号68のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c) - 2

配列番号63のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号64のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号65のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号66のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号67のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号68のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0069] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c') - 1

配列番号63のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号64のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号65のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号66のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号67のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

び

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

(c') - 2

配列番号 63 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号 64 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、およ
び

配列番号 65 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
重鎖可変領域、および

配列番号 66 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号 67 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、およ
び

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

[0070] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断
片は、

(c'') - 1 配列番号 69 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%
、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または
、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列と
少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するア
ミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断
片は、

(c'') - 2 配列番号 69 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%
、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または

、からなる)重鎖可変領域、および配列番号70のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；
を含む。

[0071] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c' ' ') - 1 配列番号69のアミノ酸配列を含む(または、からなる)重鎖可変領域、および/または配列番号70のアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c' ' ') - 2 配列番号69のアミノ酸配列を含む(または、からなる)重鎖可変領域、および配列番号70のアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；
を含む。

[0072] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c' ' ' ') - 1 配列番号69のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個(例えば1～10個、1～5個、1～3個)のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)重鎖可変領域、および/または配列番号70のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個(例えば1～10個、1～5個、1～3個)のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(c' ' ' ') - 2 配列番号 69 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 10 個、1 ～ 5 個、1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 70 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個（例えば 1 ～ 10 個、1 ～ 5 個、1 ～ 3 個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；を含む。

[0073] 1 つの実施形態において、上記の (c) - 1 及び - 2、(c') - 1 及び - 2、(c' ') - 1 及び - 2、(c' ' ') - 1 及び - 2、および (c' ' ' ') - 1 及び - 2 のモノクローナル抗体またはその抗体断片（以下、クローン 4 由来抗体／抗体断片またはクローン 8 由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）は、配列番号 1 または配列番号 19 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 4 由来抗体／抗体断片は、配列番号 5 または配列番号 23 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 4 由来抗体／抗体断片は、配列番号 1 または配列番号 19 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号 5 または配列番号 23 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 4 由来抗体／抗体断片は、A 型インフルエンザウイルス H1 および／または H5 亜型に対する感染防御能を有する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 4 由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型（例えば、系統発生学的グループ 1 に属する異なる 2 種以上の A 型インフルエンザウイルス H A 亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 4 由来抗体／抗体断片は、H1

および／またはH5亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン4由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ1に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン4由来抗体／抗体断片は、H1および／またはH5亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量のために使用される。

[0074] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d) - 1

配列番号71のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号72のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号73のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号74のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号75のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号76のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

(d) - 2

配列番号71のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号72のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号73のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号74のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号75のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号76のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

[0075] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d') - 1

配列番号71のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号72のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、およ

び

配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 3 を含む
重鎖可変領域、および／または

配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 1、

配列番号 7 5 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 2、および

配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 3 を含む
軽鎖可変領域；

を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d ') - 2

配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 1、

配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 2、および

配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 3 を含む
重鎖可変領域、および

配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 1、

配列番号 7 5 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 2、および

配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）C D R 3 を含む
軽鎖可変領域；

を含む。

[0076] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d ' ') - 1 配列番号 7 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、
9 7 %、または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、
からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 7 8 のアミノ酸配列と

少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d'') - 2 配列番号77のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号78のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0077] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d''') - 1 配列番号77のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号78のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d''') - 2 配列番号77のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号78のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0078] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d''') - 1 配列番号77のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（

または、からなる)重鎖可変領域、および／または配列番号78のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個(例えば1～10個、1～5個、1～3個)のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(d' ' ' ') - 2 配列番号77のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個(例えば1～10個、1～5個、1～3個)のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)重鎖可変領域、および配列番号78のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個(例えば1～10個、1～5個、1～3個)のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)軽鎖可変領域；を含む。

[0079] 1つの実施形態において、上記の(d) - 1及び-2、(d') - 1及び-2、(d' ') - 1及び-2、(d' ' ') - 1及び-2、および(d' ' ' ') - 1及び-2のモノクローナル抗体またはその抗体断片(以下、クローン5由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある)は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH3および／またはH7亜型に対する感染防御能を

有する。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型（例えば、系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、H3および／またはH7亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン5由来抗体／抗体断片は、H3および／またはH7亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量のために使用される。

[0080] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e) - 1

配列番号79のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号80のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号81のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号82のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号83のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号84のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e) - 2

配列番号79のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号80のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号81のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号82のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号83のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号84のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0081] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e') - 1

配列番号79のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号80のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号81のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号82のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号83のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号84のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e') - 2

配列番号79のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号80のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号81のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号82のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、
配列番号83のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 84 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む
軽鎖可変領域；

を含む。

[0082] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e'')-1 配列番号 85 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；

を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e'')-2 配列番号 85 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 86 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；

を含む。

[0083] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e''')-1 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；

を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e''')-2 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む（または、からなる

) 重鎖可変領域、および配列番号 86 のアミノ酸配列を含む (または、からなる) 軽鎖可変領域 ;

を含む。

[0084] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e' ' ' ') - 1 配列番号 85 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 重鎖可変領域、および / または配列番号 86 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 軽鎖可変領域 ;

を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(e' ' ' ') - 2 配列番号 85 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 重鎖可変領域、および配列番号 86 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個～数個 (例えば 1 ～ 10 個、 1 ～ 5 個、 1 ～ 3 個) のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む (または、からなる) 軽鎖可変領域 ;

を含む。

[0085] 1 つの実施形態において、上記の (e) - 1 及び - 2、(e') - 1 及び - 2、(e' ') - 1 及び - 2、(e' ' ') - 1 及び - 2、および (e' ' ' ') - 1 及び - 2 のモノクローナル抗体またはその抗体断片 (以下、クローン 6 由来抗体 / 抗体断片と呼ぶことがある) は、配列番号 3 または配列番号 21 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH3、H7、H1、およびH5亜型からなる群から選択される少なくとも1つの亜型（例えばH3および／またはH1亜型）に対する感染防御能を有する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ1および／または2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型（例えば、系統発生的グループ1に属する異なる2種以上のA型

インフルエンザウイルスH A亜型および／または系統発生学的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスH A亜型)による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、H 1、H 3、H 5および／またはH 7亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ1および／または2に属するA型インフルエンザウイルスH A亜型由来の膜融合型インフルエンザH A抗原の検出または定量的のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片はH 1、H 3、H 5および／またはH 7亜型由来の膜融合型インフルエンザH A抗原の検出または定量的のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH 1、H 2、H 5、H 6、H 8、H 9、H 11、H 16、H 17、H 18、H 3、H 4、H 7、H 10、H 14、およびH 15亜型(例えばH 1、H 2、H 5、H 6、H 17、H 18、H 3、H 4、H 7、H 10、H 14、およびH 15亜型)からなる群から選択される少なくとも1つの亜型に対する感染防御能を有する。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH 1、H 2、H 5、H 6、H 8、H 9、H 11、H 16、H 17、H 18、H 3、H 4、H 7、H 10、H 14、およびH 15亜型(例えばH 1、H 2、H 5、H 6、H 17、H 18、H 3、H 4、H 7、H 10、H 14、およびH 15亜型)からなる群から選択される少なくとも1つの亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン6由来抗体／抗体断片はH 1、H 2、H 5、H 6、H 8、H 9、H 11、H 16、H 17、H 18、H 3、H 4、H 7、H 10、H 14、およびH 15亜型(例えばH 1、H 2、H 5

、H 6、H 1 7、H 1 8、H 3、H 4、H 7、H 1 0、H 1 4、およびH 1 5 亜型) からなる群から選択される少なくとも1つの亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量的のために使用される。

[0086] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f) - 1

配列番号87のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR1、

配列番号88のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR2、および

配列番号89のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号90のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR1、

配列番号91のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR2、および

配列番号92のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む(または、からなる)CDR3を含む軽鎖可変領域；を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f) - 2

配列番号 87 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号 88 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号 90 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号 91 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 92 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0087] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f') - 1

配列番号 87 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号 88 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 90 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、
配列番号 91 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および
配列番号 92 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f') - 2

配列番号 87 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、
配列番号 88 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3を含む
重鎖可変領域、および

配列番号 90 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、
配列番号 91 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 92 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

[0088] 1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f'') - 1 配列番号 93 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f'') - 2 配列番号93のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、およびは配列番号94のアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、97%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0089] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f''') - 1 配列番号93のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号94のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f''') - 2 配列番号93のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号94のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0090] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f''') - 1 配列番号93のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号94のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入

されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(f' ' ' ') - 2 配列番号93のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号94のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0091] 1つの実施形態において、上記の(f) - 1及び-2、(f') - 1及び-2、(f' ') - 1及び-2、(f' ' ') - 1及び-2、および(f' ' ' ') - 1及び-2のモノクローナル抗体またはその抗体断片（以下、クローン7由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、配列番号1または配列番号19のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、配列

番号 1 または配列番号 19 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号 5 または配列番号 23 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は、配列番号 3 または配列番号 21 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、配列番号 7 または配列番号 25 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、配列番号 1 または配列番号 19 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、かつ、配列番号 5 または配列番号 23 のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は、A 型インフルエンザウイルス H3、H7、H1、および H5 亜型からなる群から選択される少なくとも 1 つの亜型（例えば H3 および／または H1 亜型）に対する感染防御能を有する。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ 1 および／または 2 に属する A 型インフルエンザウイルス HA 亜型（例えば、系統発生学的グループ 1 に属する異なる 2 種以上の A 型インフルエンザウイルス HA 亜型および／または系統発生学的グループ 2 に属する異なる 2 種以上の A 型インフルエンザウイルス HA 亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は、H1、H3、H5 および／または H7 亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は、系統発生学的グループ 1 および／または 2 に属する A 型インフルエンザウイルス HA 亜型由来の膜融合型インフルエンザ HA 抗原の検出または定量のために使用される。

1 つの実施形態において、上記のクローン 7 由来抗体／抗体断片は H1、

H3、H5 および／または H7 亜型由来の膜融合型インフルエンザ HA 抗原の検出または定量のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルス H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型（例えば H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型）からなる群から選択される少なくとも1つの亜型に対する感染防御能を有する。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルス H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型（例えば H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型）からなる群から選択される少なくとも1つの亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン7由来抗体／抗体断片は H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型（例えば H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H13、H16、H17、H18、H3、H4、H7、H10、H14、および H15 亜型）からなる群から選択される少なくとも1つの亜型由来の膜融合型インフルエンザ HA 抗原の検出または定量のために使用される。

[0092] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g) - 1

配列番号39のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ

酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 40 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 41 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 42 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 43 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 44 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3 を含む軽鎖可変領域；
を含む。

1 つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g) - 2

配列番号 39 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、

配列番号 40 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 41 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または

2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および

配列番号42のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号43のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号44のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

[0093] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g') - 1

配列番号39のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号40のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号41のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号42のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、

配列番号43のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および

配列番号44のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g') - 2

配列番号 39 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、
配列番号 40 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 41 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3を含む
重鎖可変領域、および

配列番号 42 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 1、
配列番号 43 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 2、および

配列番号 44 のアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR 3を含む
軽鎖可変領域；
を含む。

[0094] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g'') - 1 配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号 46 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g'') - 2 配列番号 45 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号 46 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、97%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0095] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g' ' ') - 1 配列番号45のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号46のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g' ' ') - 2 配列番号45のアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号46のアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

[0096] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g' ' ' ') - 1 配列番号45のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および／または配列番号46のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；
を含む。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

(g' ' ' ') - 2 配列番号45のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）重鎖可変領域、および配列番号46のアミノ酸配列また

は前記アミノ酸配列において1個～数個（例えば1～10個、1～5個、1～3個）のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）軽鎖可変領域；を含む。

[0097] 1つの実施形態において、上記の（g）-1及び-2、（g'）-1及び-2、（g''）-1及び-2、（g'''）-1及び-2、および（g''''）-1及び-2のモノクローナル抗体またはその抗体断片（以下、クローン1由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、配列番号3または配列番号21のアミノ酸配列からなるペプチドに結合し、および／または、配列番号7または配列番号25のアミノ酸配列からなるペプチドに結合する。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、A型インフルエンザウイルスH3および／またはH7亜型に対する感染防御能を有する。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型（例えば、系統発生的グループ2に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型）による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、H3および／またはH7亜型による感染症を治療または予防するために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、系統発生的グループ2に属するA型インフルエンザウイルスHA亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量的のために使用される。

1つの実施形態において、上記のクローン1由来抗体／抗体断片は、H3および／またはH7亜型由来の膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量的のために使用される。

[0098] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加

、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、軽鎖可変領域；
を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

配列番号39、47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号39、47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号40、48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号40、48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号41、49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号41、49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号42、50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号42、50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたア

ミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号43、51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号43、51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号44、52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号44、52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、軽鎖可変領域；

を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

[0099] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、軽鎖可変領域；

を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片

片は、

配列番号 39、47、55、63、71、79、および 87 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 40、48、56、64、72、80、および 88 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 41、49、57、65、73、81、および 89 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3 を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号 42、50、58、66、74、82、および 90 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 43、51、59、67、75、83、および 91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 44、52、60、68、76、84、および 92 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3 を含む、軽鎖可変領域；

を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

[0100] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号 47、55、および 63 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号 48、56、および 64 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号 49、57、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3 を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号 50、58、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号 51、59、および 67 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号 52、60、および 68 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3 を含む、軽鎖可変領域；

を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号39、47、55、および63からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号40、48、56、および64からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号41、49、57、および65からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号42、50、58、および66からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号43、51、59、および67からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号44、52、60、および68からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、軽鎖可変領域；

を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

[0101] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、該重鎖可変領域；および／または

配列番号74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR1、配列番号75、83、および91か

らなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR2、および配列番号76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（または、からなる）CDR3を含む、軽鎖可変領域；を含む（以下、クローン由来抗体／抗体断片と呼ぶことがある）。

[0102] 本明細書において、「所定のアミノ酸配列を含む」は、「その所定のアミノ酸配列からなる」と「その所定のアミノ酸配列に1以上のアミノ酸残基が付加されたアミノ酸配列からなる」を包含する。

[0103] 本明細書において、「置換」は、保存的置換または非保存的置換であってもよく、好ましくは保存的置換である。保存的置換は、当業者に既知であり、得られる分子の生物学的活性を変えない置換を指す。保存的アミノ酸置換の例は、アラニンからグリシンまたはセリンへの置換、アルギニンからリジンまたはヒスチジンへの置換、アスパラギンからグルタミンまたはヒスチジンへの置換、アスパラギン酸からグルタミン酸またはアスパラギンへの置換、システインからセリンまたはアラニンへの置換、グルタミンからアスパラギンへの置換、グルタミン酸からアスパラギン酸またはグルタミンへの置換、グリシンからアラニンへの置換、ヒスチジンからアスパラギンまたはグルタミンへの置換、イソロイシンからロイシンまたはバリンへの置換、ロイシンからイソロイシンまたはバリンへの置換、リジンからアルギニンまたはヒスチジンへの置換、メチオニンからロイシン、イソロイシンまたはチロシンへの置換、フェニルアラニンからチロシン、メチオニンまたはロイシンへの置換、プロリンからアラニンへの置換、セリンからスレオニンへの置換、スレオニンからセリンへの置換、トリプトファンからチロシンまたはフェニルアラニンへの置換、チロシンからトリプトファンまたはフェニルアラニンへの置換、およびバリンからイソロイシンまたはロイシンへの置換が挙げられる。

[0104] 本明細書において、「配列同一性」とは、比較対象の配列の全領域にわたって最適な状態に（一致が最大となる状態に）アラインメントされた2つの配列間で一致するアミノ酸残基の割合を意味する。2つの配列の最適なアラ

インメントにおいて、一方の配列は付加または欠失（例えばギャップ等）を有していてもよい。配列同一性は、例えばC l u s t a l Wアルゴリズム（Nucleic Acid Res., 22(22):4673-4680(1994))を利用してアラインメントを作成することにより、算出することができる。配列同一性は、V e c t o r N T I、G E N E T Y X - M A Cなどの配列解析ソフトや、公共のデータベース（例えば、<http://www.ddbj.nig.ac.jp>）で提供される解析ツールを用いて算出することができる。

[0105] 1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、H A幹領域（またはL A H領域）への結合について、上記の、クローン1由来抗体／抗体断片、クローン2由来抗体／抗体断片、クローン3由来抗体／抗体断片、クローン4由来抗体／抗体断片、クローン5由来抗体／抗体断片、クローン6由来抗体／抗体断片、クローン7由来抗体／抗体断片、クローン8由来抗体／抗体断片、またはクローン由来抗体／抗体断片と競合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片である。

1つの実施形態において、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、配列番号1～18（または配列番号19～36）のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなるポリペプチドへの結合について、クローン1由来抗体／抗体断片、クローン2由来抗体／抗体断片、クローン3由来抗体／抗体断片、クローン4由来抗体／抗体断片、クローン5由来抗体／抗体断片、クローン6由来抗体／抗体断片、クローン7由来抗体／抗体断片、クローン8由来抗体／抗体断片、またはクローン由来抗体／抗体断片と競合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片である。

[0106] 本明細書において、「競合」とは、モノクローナル抗体またはその抗体断片が、H A幹領域（またはL A H領域）の一部または全体を含むポリペプチド（例えば配列番号1～18または19～36のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列からなるポリペプチド）を使用する結合アッセイにおいて、参照抗体（例えば、クローン1由来抗体／抗体断片、クローン2由来抗体／抗体断片、クローン3由来抗体／抗体断片、クローン4由来抗体／抗体断片

、クローン5由来抗体／抗体断片、クローン6由来抗体／抗体断片、クローン7由来抗体／抗体断片、またはクローン8由来抗体／抗体断片）と競合することを意味する。例えば、試験抗体またはその抗体断片が結合アッセイにおいて、HA幹領域（またはLAH領域）の一部または全体を含むポリペプチドへの参照抗体の結合を低減させる場合、該試験抗体または抗体は、参照抗体と「競合する」。参照抗体に競合する抗体または抗体断片は、例えば、参照抗体の抗原への結合を、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%以上低減させる。競合結合アッセイは、通常の方法によって行うことができ、例えば、ELISA、フローサイトメトリー、SPR (surface plasmon resonance)法、BLI (Bio-Layer Interferometry) 法が挙げられる。

[0107] 抗原への結合性の確認は、種々のアッセイ方法、例えば、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法、ウェスタンブロット、直接または間接サンドイッチアッセイ、フローサイトメトリー、免疫沈降アッセイなどで行うことができる (Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. 1987, pp. 147-158)。

[0108] 抗原結合力は、通常のELISA法に1工程（抗原抗体結合の乖離工程）を追加することで求めることができる。抗原抗体結合の乖離にはチオシアネートを用い、乖離するチオシアネート濃度の高低により結合力の強弱を判定する用いる抗体は、通常のELISAの反応曲線の中点付近で直線性が高く変化に鋭敏な濃度域を用いる。チオシアネートの濃度は1, 2段階の濃度で無処理と比較しチオシアネート耐性率(%)を算出する方法と、濃度を多数振り50%阻害する濃度(AI50)を算出する方法がある。一般的にエピトープや抗原が同じならば結合力が強い方が生物活性が高いと予想できる。本発明の抗体の場合は交差反応を示すウイルス株に対する有効性の予測に有力な試験である。

[0109] 結合親和性は、SPR法を用いて求めることができる。SPRを利用して物質間相互作用を測定する装置では、一般的に、プリズムを用いたKret

s c h m a n n 配置が採用されている。センサーチップの金属薄膜表面で全反射するように偏光を照射すると、反射光の一部に反射光強度が低下した S P R シグナルが観察される。S P R シグナルの生じる角度はセンサーチップ上の質量に依存して変化するため、センサーチップ上に固定した分子（リガンド）と添加した分子（アナライト）が結合または解離することで、S P R シグナルの生じる角度が変化する。測定結果は、S P R シグナルの角度変化や、角度変化から換算されるレスポンスユニット（R U）を経時的に示したセンサーグラムとして取得される。取得された結合および解離のセンサーグラムを理論曲線にフィッティングさせることで、抗原に対する抗体の結合速度定数（ k_a ）、解離速度定数（ k_d ）、解離定数（ $K_D = k_d / k_a$ ）を求めることができる。ある実施形態において、S P R 法は、実施例に記載の条件で行われる。

- [0110] 本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、医療用抗体として用いる場合は、ヒトに投与した場合に抗原性を示す危険性が低減されたものであることが好ましい。モノクローナル抗体またはその抗体断片は、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体（例えば、マウスーヒトキメラ抗体）、またはその断片でありうる。本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、ワクチン製造の品質管理用途として用いる場合は、マウス抗体、キメラ抗体（例えば、マウスーヒトキメラ抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、またはその断片でありうる。
- [0111] 本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、配列番号 1～18 または 19～36 のアミノ酸配列からなるポリペプチドと、これとは異なる抗原とに結合する、多重特異性抗体またはその断片であってもよい。
- [0112] モノクローナル抗体またはその抗体断片は、薬物が結合されていてもよい。薬物は、低分子化合物、ペプチド、核酸などでありうる。
- [0113] 本開示において、「モノクローナル抗体またはその抗体断片を含有する医薬組成物。」とは、少なくとも 1 つのモノクローナル抗体または少なくとも 1 つのその抗体断片を含有する医薬組成物を意味し、例えば、1 種のモノク

ローナル抗体を含有する医薬組成物、2種以上のモノクローナル抗体を含有する医薬組成物、1種の抗体断片を含有する医薬組成物、2種以上の抗体断片を含有する医薬組成物、1種のモノクローナル抗体および1種の抗体断片を含有する医薬組成物、2種以上のモノクローナル抗体および2種以上の抗体断片を含有する医薬組成物が含まれる。

- [0114] 医薬組成物は、モノクローナル抗体またはその抗体断片に加え、滅菌水、生理食塩水、安定剤、賦形剤、酸化防止剤、緩衝剤、防腐剤、キレート剤などの、医薬上許容される担体または添加剤を含んでもよい。
- [0115] モノクローナル抗体またはその抗体断片の対象者への投与形態および投与経路は、投与目的、対象者の状態などにより、適宜決定することができる。投与形態としては、注射剤、経皮剤、吸入剤、点鼻剤、経口剤などが挙げられる。ある実施形態において、投与形態は注射剤である。投与経路としては、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、経皮、経鼻、経口投与などが挙げられる。ある実施形態において、投与経路は静脈内投与（例えば、肘窩または他の末梢静脈）または皮下投与である。
- [0116] モノクローナル抗体またはその抗体断片を対象者への投与する際は、単独で投与してもよく、また、系統発生学的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する抗体、系統発生学的グループ1に属する異なる2種以上のA型インフルエンザウイルスHA亜型のHA幹領域（またはLAH領域）に結合する抗体、またはそれらの抗体の組み合わせなど、複数を混合して投与してもよい。
- [0117] モノクローナル抗体またはその抗体断片の投与量は、投与目的、対象者の年齢、体重などにより適宜調節することができる。投与量は、例えば、1回投与量として0.0001mg～1,000mg/kg体重の範囲内で選択することができ、また、患者あたり0.001～100,000mgの範囲内で選択することもできるが、これらに限定されない。

本開示において、投与対象には、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラッ

ト、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル）が挙げられ、好ましくはヒトが挙げられる。

[0118] モノクローナル抗体またはその抗体断片の投与スケジュールは、投与目的、対象者の年齢、体重などにより適宜調節することができる。例えば、投与の頻度は、通常、1週間に1回から3ヶ月に1回の範囲であり、より好ましくは、2週間に1回から10週間に1回の範囲、例えば、4～8週間に1回である。予防的処置としては、通常、1ヶ月に1回から2～3ヶ月に1回、またはそれより少なく投与するのが好ましい。投与回数は1回であってもよく、数日または数週間隔で複数回（例えば2～5回）投与してもよい。

[0119] 1つの実施形態において本開示は、インフルエンザウイルスにおけるHA幹領域（例えば配列番号1～18）、またはインフルエンザウイルスにおけるHA幹領域（例えば配列番号1～18）におけるLong alpha helix 領域（LAH領域、配列番号19～36）のアミノ酸配列中の共通性ないし類似性がある数個～十数個のアミノ酸からなるエピトープに結合するモノクローナル抗体または抗体断片を提供する。

1つの実施形態において本開示は、インフルエンザウイルスにおけるHA幹領域、またはインフルエンザウイルスにおけるHA幹領域のLAHアミノ酸配列中の共通性ないし類似性がある数個～十数個のアミノ酸からなるエピトープに結合するモノクローナル抗体または抗体断片を含む、インフルエンザウイルス感染症の治療剤または予防剤を提供する。

1つの実施形態において本開示は、インフルエンザウイルスにおけるHA幹領域、またはインフルエンザウイルスにおけるHA幹領域のLAHアミノ酸配列中の共通性ないし類似性がある数個～十数個のアミノ酸配列からなるポリペプチドに結合するモノクローナル抗体または抗体断片と、試料とを接触させることを含む、HA由来インフルエンザウイルスワクチン抗原の検出または定量方法を提供する。

1つの実施形態において、本開示は、本発明のモノクローナル抗体あるいはキメラ抗体を陽性対照として開発するヒト血中抗LAH抗体価測定法に関

する。

[0120] 本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、インフルエンザHA抗原（例えば膜融合型インフルエンザHA抗原）を検出または定量することができ、例えばこれを含むインフルエンザワクチンまたはその製造時の中間生成物の品質管理に有用でありうる。品質管理には、規格管理および工程管理が含まれる。ある態様において、本開示は、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片と、試料とを接触させることを含む、膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量方法を提供する。試料は、例えば、膜融合型インフルエンザHA抗原を含むインフルエンザワクチンまたはその製造工程で得られる試料でありうる。検出または定量は、例えばELISAまたはスロットブロットにより行うことができる。なお、膜融合型インフルエンザHA抗原は幹領域の全範囲を含むものであり、A型インフルエンザHA抗原に酸性処理を施した抗原である。例えば、膜融合型インフルエンザHA抗原の一部分であるLAH領域を認識する抗体を用いる事で、LAH領域を包含する幹領域を検出することが可能である。

1つの実施形態において、膜融合型インフルエンザHA抗原は、WO 2020/179797に従って、製造することができる。

1つの実施形態において、膜融合型インフルエンザHA抗原は、エーテルでA型インフルエンザ全粒子ワクチンを処理して発熱物質となる脂質成分を除くことによりA型インフルエンザHA抗原を得、得られたA型インフルエンザHA抗原に、酸性処理を施し、次いで、任意にホルマリン処理を施すことにより得られる。

1つの実施形態において、膜融合型インフルエンザHA抗原は、HA幹領域が外部に露出した形状である。

[0121] 一般的な不活化インフルエンザワクチンにおけるインフルエンザHA抗原（膜融合型ではない）の含量は、SRD試験（一元放射状免疫拡散法；single radial immunodiffusion）によって定量される。SRD試験では、抗体を含む平板ゲルに穴をあけて抗原を添加すると、抗原がウェルから放射状に拡散し、抗

体と抗原の平衡点で沈降リングが形成される。そのリングの直径を測定する事で抗原の濃度が決定される。SRD試験は不活化インフルエンザワクチンの力価試験として一般的に採用されている方法で、市販の標準抗原や参照抗血清を用いて定量化されるが、膜融合型インフルエンザHA抗原は通常のインフルエンザHA抗原とは立体構造が異なり、参照抗血清との反応性が異なることから、SRD試験では正確に含量を測定できないと考えられる。

本発明のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、HA幹領域のLAHアミノ酸配列中の共通性ないし類似性がある数個～十数個のアミノ酸からなるエピトープに結合することから、Slot Blot試験またはELISA試験により、膜融合型インフルエンザHA抗原の含量の定量に適しており、膜融合型インフルエンザHA抗原の力価試験として用いることができる。

[0122] 1つの実施形態において、膜融合型インフルエンザHA抗原は、下記工程を含む方法により得られる：

- (1) A型インフルエンザ全粒子をエーテルで処理して、A型インフルエンザHA抗原を得る、
- (2) 得られたA型インフルエンザHA抗原に、酸性処理を施す、
- (3) 次に、任意にホルマリン処理を施す。

[0123] 1つの実施形態において、膜融合型インフルエンザHA抗原は、下記工程を含む方法により得られる：

- (1) A型インフルエンザ全粒子に発熱物質となる脂質成分を除くための処理をして、A型インフルエンザHA抗原を得る、
- (2) 得られたA型インフルエンザHA抗原に、酸性処理を施す、
- (3) 次に、任意にホルマリン処理を施す。

[0124] 酸性処理は、特に限定されるものではないが、例えばpH2.0～6.5、好ましくは3.0～6.5、より好ましくは4.0～6.0、更に好ましくは4.4～5.8である。具体的には、例えば、pH2.0～2.9、2.0～4.0、2.0～5.0、2.0～6.0、3.0～4.0、3.0～5.0、3.0～6.0、4.0～5.8、4.0～6.5、5.0～6.5、または6.0～6.5が挙げられる。酸性処理を施すために使用される酸は、特に限定されるも

のではないが、例えばリン酸、クエン酸、マレイン酸、塩酸等を使用することが可能である。

[0125] 酸性処理をする際の温度としては、例えば0℃～75℃、好ましくは10℃～60℃、より好ましくは20℃～45℃、更に好ましくは25℃～42℃が挙げられる。具体的には、例えば、0℃～20℃、5℃～25℃、10℃～30℃、15℃～35℃、20℃～37℃、25℃～37℃、30℃～50℃、38℃～55℃、38℃～60℃、38℃～65℃、38℃～70℃、38℃～75℃、40℃～55℃、40℃～60℃、40℃～65℃、40℃～70℃、40℃～75℃、42℃～55℃、42℃～60℃、42℃～65℃、42℃～70℃、42℃～75℃、45℃～55℃、45℃～60℃、45℃～65℃、45℃～70℃、または45℃～75℃が挙げられる。処理時間としては、例えば5分～120分が挙げられ、好ましくは15分～60分、更に好ましくは20分～45分が挙げられる。具体的には例えば、5分～60分、20分～60分、15分～120分、15分～45分、20分～60分、20分～120分、45分～120分、または60分～120分が上げられる。

[0126] 本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、ワクチン投与後の血中の抗体価や抗体の結合力を測定する際、抗体価または結合力の試験系構築、および測定時の陽性対照として用いることができる。

この場合、本開示のモノクローナル抗体またはその抗体断片は、L A H領域に結合するものであることが好ましい。

ワクチンの臨床開発に必須である、膜融合型H A抗原部分であるL A Hペプチドに対するヒト抗体価の測定方法確立し定量が可能となり得る。特に、血中抗体価の測定法は陽性対照血清が存在しない現在の技術水準では開発に限界があるが、本発明のヒトモノクローナル抗体又はキメラ抗体を陽性対照とすることで定量的な評価が可能になり、開発への障害が軽減されうる。

実施例

[0127] 以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

[0128] 1. H 3 N 2 に対するマウスモノクローナル抗体の作製

A / H 3 N 2 インフルエンザウイルスX 3 1 株感染とワクチン接種したマ

ウスを用い、ハイブリドーマ法によりマウスB細胞とミエローマ細胞と融合させることで、クローン1とクローン2を単離した。

[0129] 2. H1N1に対するマウスモノクローナル抗体の作製

A/H1N1インフルエンザウイルスA/Narita/1/2009株を感染させたマウスの肺組織からフローサイトメーターを用いてHA結合性B細胞を単離した。単離したB細胞からマウス抗体遺伝子をクローニングすることでモノクローナル抗体クローン3とクローン4を作製した。

[0130] 3. ヒトモノクローナル抗体の作製

健康人の末梢血単核細胞からフローサイトメーターを用いてHA結合性記憶B細胞を単離した。クローン5の作製では、単離した細胞からヒト抗体遺伝子をクローニングすることでモノクローナル抗体を作製した。クローン6とクローン7の作製では、一細胞培養系に供し、培養後の細胞からヒト抗体遺伝子をクローニングすることでモノクローナル抗体を作製した。

[0131] 4. キメラ抗体の作製

マウスモノクローナル抗体のクローン4抗体における重鎖および軽鎖の可変領域のアミノ酸配列と、遺伝子バンクに登録されている配列既知のヒト抗体における重鎖および軽鎖の定常領域のアミノ酸配列の情報（重鎖：登録番号QDA39867.1、軽鎖：登録番号P01834.2）を基に、可変領域がクローン4、定常領域がヒト抗体であるキメラ抗体の遺伝子を作製し、プラスミドを用いCHO細胞にて発現し、キメラ抗体（クローン8）を精製した。

[0132] 5. ELISA法による抗体価の測定

下記に示す手法により、ELISA法（Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）にて、ヒトまたはマウスモノクローナル抗体（クローン1～7）のLAH抗体価を測定した。即ち、リコンビナントHA抗原（A/X-31(H3N2)、A/Victoria/361/2011 (H3N2)、A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)、A/NIBRG-14 (H5N1)、A/Anhui/1/2013 (H7N9)はOnodera T et al. PNAS. 109 (7) 2485-2490. (2012)を参考にして作製、A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)、A/Kansas/14/2017 (H3N2)、A/Michigan/45/2015 (H1N1

pdm09)、A/Brisbane/02/2018 (H1N1pdm09)はOnodera T et al. Immunity. 54 (10):2385-2398.e10. (2021)を参考にして作製)を $5\mu\text{g}/\text{ml}$ にてリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、96ウェルプレートに添加してインキュベーションした。次いでリン酸緩衝生理食塩水にて各ウェルを洗浄後、1%牛血清アルブミンを含むリン酸緩衝生理食塩水を添加してインキュベーションした。プレートをTween20を0.05%と1%牛血清アルブミンを含むリン酸緩衝液にて段階希釈した濃度既知のヒトまたはマウスモノクローナル抗体(クローン1~7)を各ウェルに添加してインキュベーションした。プレートをリン酸緩衝生理食塩水(Tween20を0.05%含む)にて各ウェルを洗浄後、Tween20を0.05%と1%牛血清アルブミンを含むリン酸緩衝生理食塩水にて希釈したペルオキシダーゼ標識抗ヒトまたは抗マウスIgG抗体(いずれもSouthern Biotech)を各ウェルに添加してインキュベーションした。プレートをリン酸緩衝生理食塩水(Tween20を0.05%含む)にて各ウェルを洗浄した後、基質としてクエン酸緩衝液(pH5.0)にo-phenyldiamine tablet(シグマ)と過酸化水素水を加えたものを調製して各ウェルに添加してインキュベーションした後、2N硫酸で反応を止め、マイクロプレートリーダー(Biorad)を用いて490nmの吸光値を測定した。

[0133] 6-1. LAH領域に対するモノクローナル抗体の交差反応性の確認

上記5.に記載の手法にて、ヒトモノクローナル抗体(クローン5~7)およびマウスモノクローナル抗体(クローン1~4)の抗体価をELISA法で測定した。各抗体のELISA測定値(吸光度)を縦軸、抗体濃度の逆数を横軸としたグラフを作成し、それぞれの曲線の曲線下面積値(AUC)を計算した。結果を図1に示す。

[0134] ヒトモノクローナル抗体であるクローン6およびクローン7は、H1N1、H3N2、H5N1、H7N9抗原との結合が確認され、系統発生的グループ1および2の両方に広く結合することが示唆された。

ヒトモノクローナル抗体であるクローン5は、H3N2およびH7N9との結合が確認され、系統発生的グループ2に結合することが示唆された。

マウスモノクローナル抗体であるクローン1およびクローン2は、H3N2との結合が確認され、H7N9との弱い結合が認められ、系統発生的グループ2に結合することが示唆された。

マウスモノクローナル抗体であるクローン3およびクローン4は、H1N1、H5N1との結合が確認され、系統発生的グループ1に結合することが示唆された。

[0135] 交差反応性の確認に用いたステム部分の一部 (long alpha helix) に相当する抗原のLAH部分の配列と当該LAHが由来する株を以下に示す。

株	LAHの配列
A/X-31 (H3N2)	RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLDSEMNKLFETRRLRENA (配列番号21)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)	RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLDSEMNKLFETKKQLRENA (配列番号37)
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)	RVQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLDSEMNKLFETKKQLRENA (配列番号38)
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLDSEMNKLFETKKQLRENA (配列番号95)
A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)	RMENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQKNNNA (配列番号96)
A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)	RIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNNA (配列番号19)
A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09)	RIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERLDYHDSNVKNLYEKVRNQLKNNNA (配列番号97)
A/Brisbane/02/2018 (H1N1pdm09)	RIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERLDYHDSNVKNLYEKVRNQLKNNNA (配列番号98)
A/NIBRG-14 (H5N1)	RIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNA (配列番号23)
A/Anhui/1/2013 (H7N9)	QIGNVINWTRDSITEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMDKLYERVKRLRENA (配列番号25)

[0136] 6-2. モノクローナル抗体と抗原タンパク質との結合性解析

上記5. に記載の手法に従い、19種類のリコンビナントHA抗原を用いて、ヒトモノクローナル抗体 (クローン6および7) の抗体価をELISA法で測定した。それぞれのHA抗原に結合した組換えモノクローナル抗体量の比較のため、AUC値を算出し、結果を示すヒートマップを図に示した。

結果を図2および下表に示す。

	クローン6 AUC値	クローン7 AUC値
H1	3356	3323
pH1	2485	3348
H2	3312	3305
H5	3242	3294
H6	2803	3218
H8	474	3323
H9	632.2	3237
H11	757.4	299.9
H12	98.53	3343
H13	117.3	1559
H16	289.6	3199
H17	3367	3349
H18	3241	3165
H3	3305	3196
H4	3311	3254
H7	3317	3263
H10	3328	3225
H14	3358	3316
H15	3355	3270

[0137] ヒトモノクローナル抗体であるクローン6は、H1N1、H2N2、H3N2、H4N6、H5N1、H6N1、H7N9、H8N4、H9N2、H10N7、H11N9、H14N5、H15N9、H16N3、H17N10、H18N11抗原との結合が確認され、系統発生学的グループ1および2の両方に広く結合することが示唆された。

ヒトモノクローナル抗体であるクローン7は、H1N1、H2N2、H3N2、H4N6、H5N1、H6N1、H7N9、H8N4、H9N2、H10N7、H11N9、H12N5、H13N6、H14N5、H15N9、H16N3、H17N10、H18N11抗原との結合が確認され、系統発生学的グループ1および2の両方に広く結合することが示唆された。

クローン6および7は、H1-H18の抗原に対して広範囲に結合活性があることから、広範囲の抗原への防御活性を示すことが期待できる。

測定に用いた19種類のリコンビナントHA抗原を以下の表に示す。なお

、19種類の全てのリコンビナントHA抗原は、Saito S et al. PLoS Pathog 15(1): e1007427. を参考にして作成した。

H1	A/South Carolina/1/1918	H1N1	Group 1
pH1	A/Narita/1/2009	H1N1	Group 1
H2	A/Japan/305/57	H2N2	Group 1
H3	A/Hong Kong/1/68	H3N2	Group 2
H4	A/duck/Czechoslovakia/1956	H4N6	Group 2
H5	A/Laos/JP127/2004	H5N1	Group 1
H6	A/mallard/Sweden/81/2002	H6N1	Group 1
H7	A/Anhui/1/2013	H7N9	Group 2
H8	A/mallard/Sweden/24/2002	H8N4	Group 1
H9	A/guinea fowl/Hong Kong/WF10/99	H9N2	Group 1
H10	A/mallard/Interior Alaska/10BM01929R0/2010	H10N7	Group 2
H11	A/northern shoveler/Netherlands/18/1999	H11N9	Group 1
H12	A/mallard/Interior Alaska/7MP0167/2007	H12N5	Group 1
H13	A/black-headed gull/Sweden/1/1999	H13N6	Group 1
H14	A/mallard/Astrakhan/263/1982	H14N5	Group 2
H15	A/shearwater/Australia/2576/1979	H15N9	Group 2
H16	A/black-headed gull/Sweden/5/99	H16N3	Group 1
H17	A/little yellow-shouldered bat/Guatemala/060/2010	H17N10	Group 1
H18	A/flat-faced bat/Peru/033/2010	H18N11	Group 1

[0138] 7. E L I S A による抗 L A H ヒト抗体価の定量方法

ヒト血中抗体価の測定には陽性対照となる抗体価既知の標準血清を用いるのが望ましい。しかるに、ヒトの L A H 免疫血清が無い現状では、抗 L A H ヒト標準血清が存在しておらず、また測定対象となる免疫血清も存在しない。この限られた条件下であるが、ヒト抗 L A H 抗体価の定量が可能であることを、モノクローナル抗体を用いたモデル系で確認した。標準品としてヒトモノクローナル抗体であるクローン 6 を用い H1 LAH および H3 LAH に対する E L I S A での任意力価 (A U) をそれぞれ設定し、検量線法で検体として H1 LAH に対するキメラ抗体であるクローン 8、および H3 LAH に対するヒトモノクローナル抗体であるクローン 5 の抗 H1 LAH および H3 LAH 抗体価を定量した。

[0139] (1) クローン 6 を用いた E L I S A での任意力価 (A U) の設定

グラフの縦軸に吸光度、横軸に抗体濃度の対数値をプロットし、得られたシグモイド曲線の中点 (I C 5 0) にあたる抗体濃度を 1 任意力価 (A U / m L) と設定した (クローン 6 抗 H1-LAH 抗体 4.96 n g クローン 6 / A U

；クローン6抗H3 LAH抗体 11.08 ng クローン6/mL) (図3)。

[0140] (2) クローン6を用いた検量線の作成と検体の定量

グラフの縦軸に吸光度、横軸に力価の対数値をプロットし、得られたシグモイド曲線を力価定量値の算出に用いた。検体(クローン8(抗H1 LAH抗体)とクローン5(抗H3 LAH抗体))については複数の抗体濃度で吸光度を測定、検量線シグモイド曲線の中点(IC50)にあたる吸光度(抗H1 LAH抗体価:0.743, 抗H3 LAH抗体価:0.908)に最も近い測定値(クローン8:0.538; クローン5:0.877)を採用し、検量線の数式からその抗体濃度(クローン8:3.906 ng/mL; クローン5:15.625 ng/mL)における力価(クローン8:0.589 AU/mL; クローン5:0.920 AU/mL)を算出した(図4)。

モノクローナル抗体を用いたモデル系で、検量線法でのヒト抗体価の定量が可能なことを確認した。

[0141] (3) クローン6での検量線を用いた血清検体の定量

実際の臨床検体での抗体価測定は、力価既知のクローン6標準品の希釈系列と同一のELISAプレート上に、適宜3濃度に希釈した血清検体(例えば400倍、800倍、1200倍希釈)を添加し試験する。得られた吸光度測定値の中で最も検量線シグモイド曲線の中点(IC50)にあたる吸光度に近い測定値を採用し、検量線の数式からその検体濃度における力価を算出し、その結果に希釈倍率を乗じ血清抗体価とする。

なお、この系での測定はモノクローナル抗体を標準品として用いるが、実際の血中抗体価の測定では標準血清を設定し、横軸を標準血清希釈倍数の対数で実施することも可能である。

[0142] 8. モノクローナル抗体による受動免疫の感染防御能

モノクローナル抗体投与が感染防御能を付与するか否か、マウスを用いて検証した。

(1) H1N1ウイルス株に対する感染防御能

マウスに対し、コントロール群として、PBS投与群、試験群として4種

類のモノクローナル抗体（クローン3、クローン4、クローン6、クローン7）を5mg/kg体重ないし10mg/kg体重にて投与する7群（4匹/群）（クローン6は10mg/kg体重群のみ）を置き、感染24時間前に腹腔内投与し、A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019（H1N1pdm09）株での攻撃試験を行った。その攻撃試験に対するマウスの体重変動率（図5）と生残率（図6）を指標として抗体の有効性を評価した。

[0143] 陰性対照のPBS投与群ではウイルス接種後3日目から体重減少が始まり、8日まで減少が顕著で20%以上の減少を示し、接種後6日、7日で3匹が死亡した。生残した1匹はその後体重増加に転じたものの、12日後でも体重は接種前の90%に回復したに過ぎなかった。抗体投与群ではいずれもウイルス接種後3日目に体重が5%程度減少したが、5日以降は増加に転じ、全例生残し、感染防御効果が認められた。

[0144] (2) H3N2ウイルス株に対する感染防御能

マウスに対し、コントロール群として、PBS投与群、試験群として2種類モノクローナル抗体（クローン6、クローン7）を各4mg/kg体重投与の3群を置き、感染24時間前に腹腔内投与し、A/X31（H3N2）株での攻撃試験を行った。その攻撃試験に対するマウスの体重変動率（図7）と生残率（図8）を指標として抗体の有効性を評価した。

[0145] 陰性対照のPBS投与群ではウイルス接種後6日目から9日目までの体重減少が顕著で30%の減少を示し、8日目で全例死亡した。抗体投与群ではウイルス接種後5日目に体重減少を開始し、クローン6は7日目まで、クローン7では8日目まで減少した。それ以降は体重増加に転じ全例生残し、感染防御効果が認められた。

[0146] 9. 結合力（Avidity）の測定

LAHペプチド抗原と抗体の結合力は、通常のELISAの工程に1工程、抗体を抗原から乖離する工程を追加して測定する。

通常のELISAと同様の方法で抗原固相化プレートを調製し、被検抗体

を含む検体を反応させる。検体は通常のE L I S Aでの発色が 0.7 ± 0.3 のOD490を与える適切な濃度に希釈して用いる。

その後にチオシアン酸ナトリウム (NaSCN) 溶液で処理し抗体を乖離する。

プレートを0.05%のTween 20含有PBSで3回洗浄し、1 mol / L または2 mol / L チオシアン酸ナトリウム (NaSCN) 含有PBSを100 μ L / ウェルの液量で加え、室温で30分間処理した後、0.05%のTween 20含有PBSで3回洗浄する。

乖離せずプレートに残った抗体量を通常の方法同様に標識2次抗体と発色基質を用い測定し、NaSCN無処理対照と比較して高結合力、中結合力、低結合力の抗体の比率を以下の数式で算出する。

高結合力比率： $(OD490 \text{ 2 mol / L 処理血清} / OD490 \text{ 無処理血清}) \times 100\%$

中結合力比率： $(OD490 \text{ 1 mol / L 処理血清} / OD490 \text{ 2 mol / L 処理血清}) \times 100\%$

低結合力比率： $(OD490 \text{ 無処理血清} / OD490 \text{ 1 mol / L 処理血清}) \times 100\%$

[0147] 10. CDR解析

クローン1～8における遺伝子の塩基配列は、先行論文 (Tiller et al., J. Immunol. Methods., 2008およびTiller et al., J. Immunol. Methods., 2009) を参考に取得した。HA結合性B細胞からRNAを抽出し、逆転写反応によりcDNAを合成した。合成したcDNAを鋳型としてPCR法によりヒト/マウスIgG重鎖/軽鎖領域を増幅した。増幅したPCR産物をサングーシーケンス法に供し、抗体の塩基配列を同定した。クローン1～8におけるCDRの情報は、同定した塩基配列を抗体遺伝子データベース (IMGT: International ImMunoGeneTics database) と照合することで取得した。

[0148] モノクローナル抗体 (クローン1～8) の、重鎖CDR1～3 (H-CD

R 1 ～ 3)、軽鎖CDR 1 ～ 3 (L － CDR 1 ～ 3)、重鎖可変領域 (V_H)、および軽鎖可変領域 (V_L) のアミノ酸配列を表 1 ～ 7 に示す。

[表1]

表1 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 1	H-CDR1	G Y S I T S D Y A	3 9
	H-CDR2	I S Y S G S T	4 0
	H-CDR3	T K N L I Y Y Y G R P Y Y F D Y	4 1
	L-CDR1	Q G I S N Y	4 2
	L-CDR2	Y T S	4 3
	L-CDR3	Q Q Y S K L P F T	4 4
	VH	E V Q L Q E S G P G L V K P S Q S L S L T C T V T G Y S I T S D Y A W N W I R Q F P G N K L E W M G Y I S Y S G S T S Y N P S L K S R I S I T R D T S K N Q F F L Q L N S V T T E D T A T Y Y C T K N L I Y Y Y G R P Y Y F D Y W G Q G T T L T V S S	4 5
	VL	D I Q M T Q T T S S L S A S L G D R V T I T C S A S Q G I S N Y L G W Y Q Q K P D G T V K L L I Y Y T S N L H S G V P S R F S G S G S G T D Y S L T I S N L E P E D I A T Y Y C Q Q Y S K L P F T F G S G T K L E I K	4 6

[表2]

表2 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 2	H-CDR1	GYKFSSYW	47
	H-CDR2	ILPGSGST	48
	H-CDR3	ARSNWEAY	49
	L-CDR1	QSLVHSNGNTY	50
	L-CDR2	KVS	51
	L-CDR3	SQSTHVPPT	52
	VH	EVQLQQSGAELMKPGASVKISCKAT GYKFSSYWIEWVKQRPGHGLEWIGK ILPGSGSTNYNEKLKGKATFTADTS SNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSN WEAYWGQGTLVTVSA	53
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPK LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVP PTFGGGTKLEIK	54

[表3]

表3 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 3	H-CDR1	G Y T F T S Y W	5 5
	H-CDR2	I Y P S N G R T	5 6
	H-CDR3	T I H R Y D F D H	5 7
	L-CDR1	Q G I N N Y	5 8
	L-CDR2	Y T S	5 9
	L-CDR3	Q Q Y S K L P H T	6 0
	VH	Q V Q L Q Q S G T E L V K P G A S V K L S C K A S G Y T F T S Y W I H W V K Q R P G Q G L E W I G E I Y P S N G R T N Y N E K F M S K A T L T V D K S S S T A Y M Q L S S L T S E D S A V Y Y C T I H R Y D F D H W G Q G T T L T V S S	6 1
	VL	D I E M T Q T T S S L S A S L G D R V T I S C S A S Q G I N N Y L N W Y Q Q K P D G T V K L L I Y Y T S S L H S G V P S R F S G S G S G T D Y S L T I S I L E P E D I A T Y Y C Q Q Y S K L P H T F G G G T K L E I K	6 2

[表4]

表4 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 4およ び8	H-CDR1	G F T F S R Y Y	6 3
	H-CDR2	I N N N G G S T	6 4
	H-CDR3	T S H G P W F T Y	6 5
	L-CDR1	Q D I N S H	6 6
	L-CDR2	R A N	6 7
	L-CDR3	L Q Y D E F P P T	6 8
	VH	EVQLVESGGGLVKLGGS LKLSCAAS GFTFSRY YMSWVRQTPEKRLELVAA INNNGGSTYYPD TVKGRFTISR DNA KNTLYLQMSSLKSEDTALYYCTSHG PWFTYWGQGGLVTVSA	6 9
	VL	DIKMTQSPSSMYASLGERTITCKA SQDINSHLSWFQQKPGKSPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLT I SSLEYEDLGIYYCLQYDEF PPTFGG GTKLEIK	7 0

[表5]

表5 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 5	H-CDR1	G V S M N S N H	7 1
	H-CDR2	I Y Y T G K T	7 2
	H-CDR3	A R R A M A S V Q R G I L R V F D L	7 3
	L-CDR1	Q I I D K W	7 4
	L-CDR2	E A S	7 5
	L-CDR3	Q Q Y K S Y L P Y T	7 6
	VH	Q V Q L Q E S G P G L V K P S E T L S L T C T V S G V S M N S N H W S W I R Q A P G K E L E W I G Y I Y Y T G K T F Y N P S L Q S R V T V S L D T S K N Q F Y L K L T S V T A A D T A V Y Y C A R R A M A S V Q R G I L R V F D L W G Q G K M V T V S S	7 7
	VL	D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q I I D K W L A W Y Q H K P G K A P K L L I Y E A S N L E T G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P D D F A T Y F C Q Q Y K S Y L P Y T F G Q G T K L E I K	7 8

[表6]

表6 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 6	H-CDR1	G P M F S R S A	7 9
	H-CDR2	I I P T V D L K	8 0
	H-CDR3	A R M G S G S S Y Y G M D V	8 1
	L-CDR1	Q S L L Q S N G N N Y	8 2
	L-CDR2	L G S	8 3
	L-CDR3	L Q A R Q S S V L T	8 4
	VH	Q V Q L E Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G P M F S R S A F S W V R Q A P G Q G L E W M G R I I P T V D L K N Y A Q K F Q G R V T F T A D K S T A T S Y M E L R S L K S E D T A V Y Y C A R M G S G S S Y Y G M D V W G L G T T V T V S S	8 5
	VL	D I V M T Q S P L S L P V I P G E P A S I S C R S S Q S L L Q S N G N N Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S R V E A E D V G V Y Y C L Q A R Q S S V L T F G G G T K L E I K	8 6

[表7]

表7 クローン 名	配列情報		配列 番号
クローン 7	H-CDR1	GGPLTSSSTYF	87
	H-CDR2	INFRGTT	88
	H-CDR3	ARHTQRLTVFTVVHGFDL	89
	L-CDR1	TGDIGVSDF	90
	L-CDR2	DVT	91
	L-CDR3	CLYSTRSRDWE	92
	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVS GGPLTSSSTYFWGWIRQPPGKGLEWL GSINFRGTTDNAPSLKSRVTLSIDT STHQFSLRLSSVTAKDTAVYYCARH TQRLTVFTVVHGFDLWGQGTVVSVS S	93
	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGA TGDIGVSDFVSWYQQHPGKAPKLII FDVTNRPSGVSNRFSGSKSVNTASL TISGLQAEDEADYYCCLYSTRSRDW EFGGGTKLTVL	94

[0149] 11. インフルエンザワクチンの品質管理（スロットブロット）

（1）膜融合型インフルエンザワクチンの製造

1. HAスプリットワクチンの調製

リン酸緩衝生理食塩水に懸濁したH3N2型インフルエンザウイルス粒子(X31株)もしくはH1N1型インフルエンザウイルス粒子(A/PuertoRico/8/34株)に、最終濃度が0.2%になるようTween80を添加し懸濁した。ジエチルエーテルを加えさらに懸濁し、水層とジエチルエーテル層が完全に分離するまで静置した後、ジエチルエーテル層を取り除いた。このエーテル抽出を繰り返した後、回収した水層に残存するジエチルエーテルを常圧で留去し、HAスプリットワクチンとした。

2. 酸性処理

HAスプリットワクチンをリン酸緩衝生理食塩水で懸濁後、酸性処理として0.1

5Mクエン酸緩衝液 (pH3.5) を添加し pH を 5.0 にした。室温で 30 分静置した後、1M Tris 緩衝液 (pH8.0) を加えて、pH を 7.3 に戻した。その後、遠心分離を行い、膜融合型 HA スプリット ワクチン とした。作製した膜融合型 HA スプリット ワクチン に、最終濃度 0.05% になるようホルマリンを加えて数日静置した。

(2) 膜融合型インフルエンザワクチンの検出および定量

(1) で製造した H1 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原を、以下のようにスロットブロットにより検出および定量した。すなわち、48 ウェルのスロットブロット装置に装着したメンブレン (Immobilon-P transfer membrane, Merck) へ、リン酸緩衝液中に H1 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原を含む希釈液 (300 ng/mL 溶液を公比 1.6 で段階希釈; 45.8 ng/mL ~ 300 ng/mL) 及びリン酸緩衝液中に検査対象試料を含む希釈液 (約 150 ng/mL) を付着させた後、リン酸緩衝液を用いて 10 倍希釈した Blocker™ BSA (10X) (ThermoFisher Scientific) にてブロッキングを行った。メンブレンを、0.05% の Tween 20 を添加したリン酸緩衝液に希釈したマウスモノクローナル抗体のクローン 3 (1 µg/mL) とインキュベートし、その後、0.05% の Tween 20 を添加したリン酸緩衝液で洗浄した。メンブレンを蛍光標識二次抗体 (ThermoFisher Scientific) でプローブした後、0.05% の Tween 20 を添加したリン酸緩衝液で洗浄し、ChemiDoc Touch MP (Bio-Rad) を用いて可視化した。図 9 に示すように、H1 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原が、スロットブロットでマウスモノクローナル抗体のクローン 3 と濃度依存的に反応したことから、当該モノクローナル抗体を用いて H1 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原を検出及び定量することが可能であることが示された。また、(1) で製造した H3 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原についても、図 10 に示すように、マウスモノクローナル抗体のクローン 1 を使用すれば同様に検出及び定量することが可能であることが示された。

[0150] 12. インフルエンザワクチンの品質管理 (ELISA)

上記 11. で製造した H1 の膜融合型インフルエンザ HA 抗原を、以下の

ようにELISAにより検出および定量した。すなわち、96ウェルプレートへ、炭酸緩衝液に希釈したマウスモノクローナル抗体のクローン3 (5 μ g/mL) を付着させ、リン酸緩衝液中にH1の膜融合型インフルエンザHA抗原を含む希釈液 (2000 ng/mL溶液を公比3で段階希釈; 34 pg/mL~2000 ng/mL) 及びリン酸緩衝液中に検査対象試料を含む希釈液 (約50 ng/mL) を添加した後、リン酸緩衝液を用いて10倍希釈したBlocker™ BSA (10X) (ThermoFisher Scientific) にてブロッキングを行った。ウサギ抗血清から調製した抗H1の膜融合型インフルエンザHA抗原ポリクローナル抗体を、0.05%のTween 20を添加したリン酸緩衝液を用いて2000倍希釈し、ブロッキングしたプレートに添加し、インキュベートした。プレートを0.05%のTween 20を添加したリン酸緩衝液で洗浄後、0.05%のTween 20を添加したリン酸緩衝液を用いて1000倍希釈した二次抗体 (Anti rabbit IgG, HRP-Linked Antibody, Cell Signaling) を添加し、インキュベートした。次いで、プレートを0.05%のTween 20を添加したリン酸緩衝液で洗浄後、基質溶液 (TMB 1-Component Microwell Peroxidase Substrate, SureBlue Reserve、セラケアライフサイエンス) を添加し、インキュベートした。この液に反応停止溶液 (TMB Stop Solution、セラケアライフサイエンス) を添加し、酵素反応の生成物をマイクロプレートリーダーにて測定した。図11に示すように、H1の膜融合型インフルエンザHA抗原が、ELISAでマウスモノクローナル抗体のクローン3と濃度依存的に反応したことから、当該モノクローナル抗体を用いてH1の膜融合型インフルエンザHA抗原を検出及び定量することが可能であることが示された。また、上記11. で製造したH3の膜融合型インフルエンザHA抗原についても、図12に示すように、マウスモノクローナル抗体のクローン1を使用すれば同様に検出及び定量することが可能であることが示された。

上記11および12の方法は、H1の膜融合型インフルエンザHA抗原についてはH1亜型に結合性のあるクローン3だけでなく、クローン4、6、

7、8を用いても同様に検出および定量が可能であると考えられる。また、H3の膜融合型インフルエンザHA抗原についてはH3亜型に結合性のあるクローン1だけでなく、クローン2、5、6、7を用いても同様に検出および定量が可能であると考えらえる。

膜融合型インフルエンザHA抗原は、従来のインフルエンザHA抗原とは立体構造が異なり、通常の定量試験であるSRD試験における参照抗血清との反応性が異なることから、通常の定量試験では定量が困難であると考えられるが、11および12の試験結果から、本願のモノクローナル抗体または抗体断片を用いてスロットブロット試験またはELISA試験を行うことにより、膜融合型インフルエンザHA抗原の定量が可能となった。

産業上の利用可能性

[0151] 本開示のモノクローナル抗体または抗体断片は、インフルエンザ感染症の治療または予防に、また、インフルエンザワクチン製造時の品質管理に有用である。

請求の範囲

- [請求項1] A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン幹領域（H A 幹領域）に結合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項2] 配列番号 1 ～ 18 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸配列からなるペプチドに結合する、請求項 1 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項3] H A 幹領域の L A H（long alpha helix）領域に結合する、請求項 1 または 2 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項4] 配列番号 19 ～ 36 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸配列からなるペプチドに結合する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項5] 該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
配列番号 47、55、63、71、79、および 87 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号 47、55、63、71、79、および 87 からなる群から選択されるアミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 48、56、64、72、80、および 88 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号 48、56、64、72、80、および 88 からなる群から選択されるアミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および配列番号 49、57、65、73、81、および 89 からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号 49、57、65、73、81、および 89 からなる群から選択されるアミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、重鎖可変領域；および／または
配列番号 50、58、66、74、82、および 90 からなる群か

ら選択されるアミノ酸配列、または配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列、または配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む、軽鎖可変領域；

を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項6]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号47、55、63、71、79、および87からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号48、56、64、72、80、および88からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号49、57、65、73、81、および89からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号50、58、66、74、82、および90からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号51、59、67、75、83、および91からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号52、60、68、76、84、および92からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む

む、軽鎖可変領域；

を含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項7]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号 47、55、および 63 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 48、56、および 64 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 49、57、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号 50、58、および 66 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 51、59、および 67 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 52、60、および 68 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、軽鎖可変領域；

を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項8]

該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、

配列番号 71、79、および 87 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 72、80、および 88 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 73、81、および 89 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、重鎖可変領域；および／または

配列番号 74、82、および 90 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 75、83、および 91 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、および配列番号 76、84、および 92 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む、軽鎖可変領域；

を含む、請求項 1～6 に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断

片。

[請求項9]

(a)

配列番号47のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号48のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号51のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b)

配列番号55のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号56のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 58 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(c)

配列番号 63 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 64 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 65 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 66 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 67 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個

または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号68のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(d)

配列番号71のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号72のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号73のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号74のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号75のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号76のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(e)

配列番号79のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入

されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号80のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号81のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号82のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号83のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号84のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；または

(f)

配列番号87のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号88のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号89のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 90 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 91 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 92 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項10]

(a')

配列番号 47 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 48 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 49 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 50 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 51 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 52 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(b')

配列番号 55 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 58 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(c')

配列番号 63 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 64 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 65 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、
および／または
配列番号 66 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 67 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 68 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；
(d')
配列番号 71 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 72 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 73 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、
および／または
配列番号 74 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 75 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 76 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；
(e')
配列番号 79 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 80 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 81 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、
および／または
配列番号 82 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 83 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 84 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；
または
(f')
配列番号 87 のアミノ酸配列を含む C D R 1、
配列番号 88 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および
配列番号 89 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、

および／または

配列番号 90 のアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 91 のアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 92 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項 11]

(a'') 配列番号 53 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(b'') 配列番号 61 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(c'') 配列番号 69 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(d'') 配列番号 77 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(e'') 配列番号 85 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または

(f'') 配列番号 93 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配

列番号 94 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項12] (a' ' ') 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
(b' ' ') 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
(c' ' ') 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
(d' ' ') 配列番号 77 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
(e' ' ') 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 86 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；または
(f' ' ') 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および／または配列番号 94 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項13] H A 幹領域への結合について、請求項 5 ～ 12 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片と競合する、モノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項14] 2 種以上のインフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合する、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項15] 系統発生的グループ 1 に属する A 型インフルエンザウイルス H A 亜型の H A 幹領域に結合し、かつ、
系統発生的グループ 2 に属する A 型インフルエンザウイルス H A

亜型のH A幹領域に結合する、

請求項1～14のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項16] A型インフルエンザウイルスに対する感染防御能を有する、請求項1～15のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項17] マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体、あるいはその断片である、請求項1～16のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項18] マウス抗体またはその断片である、請求項1～7、9～17のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項19] キメラ抗体またはその断片である、項1～7、9～17のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項20] 完全ヒト抗体またはその断片である、請求項1～17のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項21] 改変された定常領域を含む、請求項1～20のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項22] 薬物が結合されている、請求項1～21のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項23] 請求項1～22のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片を含有する、A型インフルエンザウイルス感染症を治療または予防するための医薬組成物。
- [請求項24] 該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、請求項1～17、20～22のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片である、請求項23に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、請求項8に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片である、請求項23に記載の医薬組成物。

[請求項26] 請求項1～22のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片と、試料とを接触させることを含む、膜融合型インフルエンザHA抗原の検出または定量方法。

[請求項27] 該モノクローナル抗体またはその抗体断片が、
(a)

配列番号47のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号48のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号49のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号50のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号51のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号52のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(b)

配列番号55のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号 56 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 57 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 58 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 59 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 60 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(c)

配列番号 63 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 64 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 65 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 66 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個

または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号67のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号68のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(d)

配列番号71のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号72のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号73のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号74のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号75のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号76のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；

(e)

配列番号 79 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 80 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 81 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号 82 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 83 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 84 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域；

(f)

配列番号 87 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 1、

配列番号 88 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個または 2 個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含む C D R 2、および

配列番号 89 のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において 1 個

または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号90のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号91のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号92のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域；または
(g)

配列番号39のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号40のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号41のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域、および／または

配列番号42のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR1、

配列番号43のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入

されたアミノ酸配列を含むCDR2、および

配列番号44のアミノ酸配列または前記アミノ酸配列において1個または2個のアミノ酸残基が独立して置換、欠失、付加、または挿入されたアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体またはその抗体断片、またはこれらの組み合わせである、請求項26に記載の方法。

[請求項28]

該モノクローナル抗体または抗体断片が、下記の第1抗体および第2抗体との組み合わせである、請求項26または27に記載の方法。

第1抗体) 請求項1～22のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または抗体断片；または、重鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号40のアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号41のアミノ酸配列を含むCDR3を含み、軽鎖可変領域が配列番号42のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号43のアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号44のアミノ酸配列を含むCDR3を含むモノクローナル抗体または抗体断片、

第2抗体) 配列番号1～18からなる群から選択されるアミノ酸配列からなるペプチドであって、第1抗体が結合できるペプチドに結合する、第1抗体とは異なるモノクローナル抗体または抗体断片。