

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-500834

(P2020-500834A)

(43) 公表日 令和2年1月16日 (2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28 Z N A	4 C O 7 6
C07K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00	4 C O 8 4
C07K 14/725 (2006.01)	C O 7 K 14/725	4 C O 8 5
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H O 4 5
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-511334 (P2019-511334)
 (86) (22) 出願日 平成29年8月28日 (2017. 8. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/SG2017/050424
 (87) 国際公開番号 W02018/038684
 (87) 国際公開日 平成30年3月1日 (2018. 3. 1)
 (31) 優先権主張番号 10201607147P
 (32) 優先日 平成28年8月26日 (2016. 8. 26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 シンガポール (SG)
 (31) 優先権主張番号 10201700393P
 (32) 優先日 平成29年1月17日 (2017. 1. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 シンガポール (SG)

(71) 出願人 503231882
 エージェンシー フォー サイエンス、テ
 クノロジー アンド リサーチ
 シンガポール国、1 3 8 6 3 2 シンガポ
 ール、フージョノポリス ウェイ 1、コ
 ネクシス ノース タワー # 2 0 - 1 0
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介

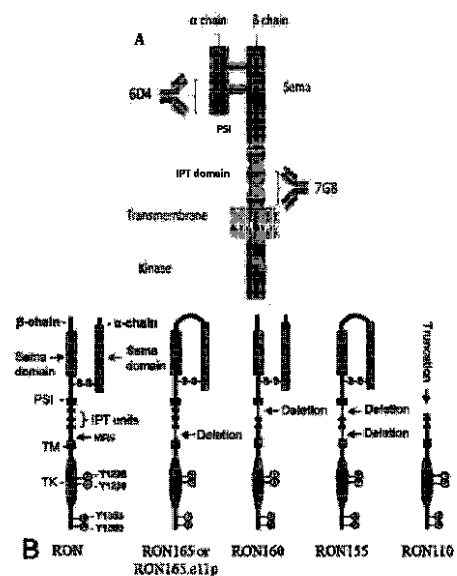
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マクロファージ刺激タンパク質受容体 (又はRON (Recepteur d' Origine Nanta is)) 抗体及びその使用

(57) 【要約】

マクロファージ刺激タンパク質受容体 (又はRON (Recepteur d' Origine Nanta is)) に特異的に結合するモノクローナル抗体が開示されている。キメラ抗原受容体、二重特異性抗体、二価抗体、及びそのb i T Eだけでなく、医薬組成物、並びに、がん及び線維症の治療のための上記の抗体の使用、並びに、上記の抗体を使用するがん患者の状態を評価するex vivoでの方法も提供されている。特に、ヒト異種移植マウスモデルにおける腫瘍成長を阻害することにおいて良好な治療効果、及び、ヒト異種移植マウス腫瘍イメージングモデルにおける感受性を実証する2つのモノクローナル抗体である7 G 8 及び6 D 4 が提供されている。

FIGURE 4



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

CDRH1、CDRH2及びCDRH3の重鎖CDR、及び/又は、CDRL1、CDRL2及びCDRL3の軽鎖CDRを含む抗原結合領域であって、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、及び配列番号135、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1配列を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、及び配列番号136、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH2配列を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91、配列番号102、及び配列番号137、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH3配列を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、配列番号108、及び配列番号144、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL1配列を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、及び配列番号109、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、配列番号220、配列番号123、及び配列番号145、又は、前記配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択される、

抗原結合領域。

【請求項 2】

CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、及びCDRL3を含む抗原特異的結合領域であって、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、配列番号135、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRH1を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、配列番号136、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRH2を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91、配列番号102、配列番号137、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRH3を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、配列番号108、配列番号144、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRL1を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、配列番号109、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRL2を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、配列番号110、配列番号123、配列番号145、及び1つ又は2つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なるCDRL3を含む群から選択される、

抗原特異的結合領域。

【請求項 3】

C D R H 1 は配列番号 1 であり、C D R H 2 は配列番号 2 であり、さらに C D R H 3 は配列番号 3 である、請求項 1 又は 2 に記載の抗原特異的結合領域、又は、1 つ又は複数の修飾された配列 1、2 及び 3 が利用され、前記 1 つ又は複数の修飾は、1 つ又は 2 つのアミノ酸の置換、除去又は付加から独立して選択される、抗原特異的結合領域。

【請求項 4】

前記重鎖 C D R は、

- (a) 前記 C D R H 1 が配列番号 1 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 2 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 3 であること、
 - (b) 前記 C D R H 1 が配列番号 2 7 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 2 8 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 2 9 であること、
 - (c) 前記 C D R H 1 が配列番号 4 5 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 4 6 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 4 7 であること、
 - (d) 前記 C D R H 1 が配列番号 5 6 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 5 7 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 5 8 であること、
 - (e) 前記 C D R H 1 が配列番号 7 3 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 7 4 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 7 5 であること、
 - (f) 前記 C D R H 1 が配列番号 8 9 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 9 0 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 9 1 であること、
 - (g) 前記 C D R H 1 が配列番号 1 0 0 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 1 0 1 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 1 0 2 であること、
 - (h) 前記 C D R H 1 が配列番号 1 3 5 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 1 3 6 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 1 3 7 であること、
- を含む群から選択される、請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

10

20

【請求項 5】

前記軽鎖 C D R は、

- (a) 前記 C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、
 - (b) 前記 C D R L 1 が配列番号 3 6 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 3 8 であること、
 - (c) 前記 C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、
 - (d) 前記 C D R L 1 が配列番号 6 5 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 6 6 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 6 7 であること、
 - (e) 前記 C D R L 1 が配列番号 8 1 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 8 2 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 8 3 であること、
 - (f) 前記 C D R L 1 が配列番号 1 0 8 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 1 0 9 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 1 1 0 であること、
 - (g) 前記 C D R L 1 が配列番号 1 4 4 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 1 4 5 であること、
- を含む群から選択される、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

30

40

【請求項 6】

可変重鎖領域が、

- (i) 配列番号 8、
- (i i) 配列番号 3 4、
- (i i i) 配列番号 5 1、
- (i v) 配列番号 6 3、
- (v) 配列番号 7 9、
- (v i) 配列番号 9 5、
- (v i i) 配列番号 1 0 6、及び、
- (v i i i) 配列番号 1 4 2、

50

を含む群から選択された配列を有する、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 7】

可変軽鎖領域が、

- (i) 配列番号 2 5、
- (i i) 配列番号 4 3、
- (i i i) 配列番号 5 4、
- (i v) 配列番号 7 1、
- (v) 配列番号 8 7、
- (v i) 配列番号 9 8、
- (v i i) 配列番号 1 1 4、及び、
- (v i i i) 配列番号 1 5 0、

を含む群から選択された配列を有する、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域を含むキメラ抗原受容体。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域を含む単離された抗体。

【請求項 10】

前記抗体の分子は、多特異性抗体、全長抗体、又は抗体結合断片から選択される、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 11】

前記多特異性抗体は、二重特異性抗体である、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

前記二重特異性抗体は、二重特異性 T 細胞誘導体である、請求項 10 又は 11 に記載の抗体。

【請求項 13】

前記二重特異性抗体は、第 1 R O N (マクロファージ刺激タンパク質受容体又は R O N (R e c e p t e u r d O r i g i n e N a n t a i s)) エピトープに特異的に結合する第 1 結合領域、及び、前記第 1 R O N エピトープとは異なる第 2 R O N エピトープに特異的に結合する第 2 結合領域を含む、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 14】

第 1 R O N 結合領域が、それぞれ配列番号 1、2、3 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 1 8、1 9 及び 2 0 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む、請求項 13 に記載の抗体。

【請求項 15】

それぞれ配列番号 2 7、2 8、2 9 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 3 6、3 7 及び 3 8 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む第 2 R O N 結合領域を含む、請求項 9 乃至 14 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 16】

前記抗体は、エフェクター機能を含む、請求項 9 乃至 15 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 17】

前記抗体は、ペイロードに結合される、請求項 9 乃至 16 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 18】

前記ペイロードは、毒素、ポリマー、生物学的に活性なタンパク質、核酸及びその断片、放射性核種キレート化金属、ナノ粒子及びレポーター基を含む群から選択される、請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 19】

前記毒素は、アウリスタチン、MMAF（モノメチルオーリスタチンF）、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、マイタンシノイド、カリチアマイシン、ドラスタチン、マイタンシン、 α -アマニチン、及びチューブリシンを含む群から選択される、請求項18に記載の抗体。

【請求項20】

請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体と、賦形剤、希釈剤及び/又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項21】

請求項9乃至19のいずれか一項に記載の少なくとも2つの抗原特異的抗体を含む、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記少なくとも2つの抗原特異的抗体のうちの1つが、それぞれ配列番号1、2、3で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号18、19及び20で示されるCDRL1、L2及びL3とを含み、任意的に、前記少なくとも2つの抗体のうち第2抗体が、それぞれ配列番号27、28、29で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号36、37及び38で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

治療において使用するための、請求項1乃至7のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項8に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項20乃至22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

患者におけるがん又は線維症を予防又は治療する方法であって、予防又は治療の必要がある患者に治療有効量の、請求項1乃至7のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項8に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項20乃至22のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項25】

前記患者は患者集団であり、前記集団を構成する患者はRON陽性腫瘍を有することを特徴とする、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記患者は、RON陽性及びC-MET陽性腫瘍を有する、請求項24又は25に記載の方法。

【請求項27】

治療前にRON陽性腫瘍を有すると前記患者を同定するステップを含む、請求項24乃至26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

がん又は線維症の治療のための医薬の製造における、請求項1乃至7のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項8に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項20乃至22のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項29】

配列番号8、配列番号34、配列番号51、配列番号63、配列番号79、配列番号95、配列番号106、配列番号121、配列番号130、配列番号133又は142の可変の重鎖領域（VH）を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体。

【請求項30】

配列番号8と25、配列番号34と43、配列番号51と54、配列番号63と71、配列番号79と87、配列番号95と98、配列番号106と114、配列番号121と130、又は配列番号142と150から選択される可変の重鎖領域/可変の軽鎖領域（

10

20

30

40

50

VH/VL)の対を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体。

【請求項31】

がんの状態を評価するex vivoでの方法であって、

(a)前記がんの腫瘍を含むことが知られている患者又は該患者の特定の部位を走査するステップであり、前記患者は、第1の時点で標識された形態の抗体を投与されており、前記抗体は、請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体である、ステップ、

(b)1つ又は複数のさらなる時点で(a)を繰り返し、さらに、2つ以上の時点からの結果を比較して、前記がんの状態を評価するステップ、を含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本願は、2016年8月26日に出願したシンガポール特許出願第10201607147P号、2017年1月17日に出願したシンガポール特許出願第10201700393P号、2017年1月20日に出願したシンガポール特許出願第10201700521V号、及び2017年5月19日に出願したシンガポール特許出願第10201703234U号に基づく優先権を主張するものであり、いかなる目的に対しても、参照により全内容を本出願において援用する。

20

【0002】

本発明は、医療目的のための製剤又は製剤の特定の治療活性に関する。特に、本発明は、RON(すなわち、マクロファージ刺激タンパク質受容体又はRON(Receptor of Nontoxic Origin Nantais))に結合する抗体及び他の物質、並びに、疾患の治療のために上記の抗体又は他の物質を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

がん治療は、特にHerceptin(登録商標)等の免疫療法薬が利用可能となり、最近非常に進歩している。しかし、効果的な治療が利用可能でないがんが多数ある。さらに、治療は利用可能であるが治療中に抵抗性が発達する他のがんがある。免疫療法の状況では、有効性を改善するための1つのアプローチは、抗体薬物複合体を調製することである。他の状況では、化学療法の併用が、腫瘍抵抗性に試みる及び取り組むために利用されてきた。これらのアプローチは、限られた成功しかもたらさなかった。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】WO2013/040557

【特許文献2】WO92/22853

【特許文献3】WO05/113605

【特許文献4】WO2005/003169

40

【特許文献5】WO2005/003170

【特許文献6】WO2005/003171

【特許文献7】WO92/02551

【特許文献8】WO2004/051268

【特許文献9】WO2004/106377

【特許文献10】US5,585,089

【特許文献11】WO91/09967

【特許文献12】WO93/06231

【特許文献13】WO92/22583

【特許文献14】WO89/00195

50

- 【特許文献15】WO89/01476
- 【特許文献16】WO03031581
- 【特許文献17】WO86/01533
- 【特許文献18】EP0392745
- 【特許文献19】U.S. Patent No. 4,741,900
- 【特許文献20】WO05/117984
- 【特許文献21】US5,219,996
- 【特許文献22】US5,667,425
- 【特許文献23】WO98/25971
- 【特許文献24】WO2008/038024 10
- 【特許文献25】EP0948544
- 【特許文献26】EP1090037
- 【特許文献27】WO98/20734
- 【特許文献28】WO2005/016346
- 【特許文献29】WO2010/038086
- 【非特許文献】
- 【0005】
- 【非特許文献1】Yao, Hang-Ping et al. "MSP-RON signalling in cancer: pathogenesis and therapeutic potential." *Nature reviews. Cancer* 13 7 (2013): 466-81 20
- 【非特許文献2】Holliger and Hudson, 2005, *Nature Biotech.* 23 (9): 1126-1136; Adair and Lawson, 2005, *Drug Design Reviews - Online* 2 (3), 209-217
- 【非特許文献3】Yang et al. *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995
- 【非特許文献4】Marks et al., *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992
- 【非特許文献5】Low et al., *J. Mol. Biol.*, 250, 359-368, 1996 30
- 【非特許文献6】Patten et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997
- 【非特許文献7】Thompson et al., *J. Mol. Biol.*, 256, 77-88, 1996
- 【非特許文献8】Cramer et al. *Nature*, 391, 288-291, 1998
- 【非特許文献9】Handbook of Experimental Immunology, D.M. Weir (ed.), Vol 4, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, England, 1986 40
- 【非特許文献10】Kohler & Milstein, 1975, *Nature*, 256: 495-497
- 【非特許文献11】Kozbor et al., 1983, *Immunology Today*, 4: 72
- 【非特許文献12】Cole et al. *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, pp77-96, Alan R Liss, Inc., 1985
- 【非特許文献13】Babcook, J. et al. 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (15): 7843-7848
- 【非特許文献14】Kashmiri et al., 2005, *Methods*, 36 50

, 25 - 34

【非特許文献15】Vaughan et al., Nature Biotechnology, 16, 535 - 539, 1998

【非特許文献16】Retter I, Althaus HH, Munch R, Muller W: VBASE2, an integrative V gene database. Nucleic Acids Res. 2005 Jan 1; 33 (Database issue): D671 - 4

【非特許文献17】Chothia, C. and Lesk, A. M. J. Mol. Biol., 196, 901 - 917 (1987)

【非特許文献18】Hellstrom et al Controlled Drug Delivery, 2nd Ed., Robinson et al., 1987, pp. 623 - 53

【非特許文献19】Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev., 62: 119 - 58

【非特許文献20】Dubowchik et al 1999, Pharmacology and Therapeutics, 83, 67 - 123

【非特許文献21】Chapman, 2002, Advanced Drug Delivery Reviews, 54, 531 - 545

【非特許文献22】“Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications”, 1992, J. Milton Harris (ed), Plenum Press, New York

【非特許文献23】“Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications”, 1997, J. Milton Harris and S. Zalipsky (eds), American Chemical Society, Washington DC

【非特許文献24】“Bioconjugation Protein Coupling Techniques for Biomedical Sciences”, 1998, M. Aslam and A. Dent, Grove Publishers, New York

【非特許文献25】Chapman, A. 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 2002, 54: 531 - 545

【非特許文献26】Dotti et al 2009 (Human Gene Therapy 20: 1229 - 1239 (November 2009))

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、現在、代替のがん療法に対するアンメットメディカルニーズがある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、CDRH1、CDRH2及びCDRH3の重鎖CDR、及び/又は、CDRL1、CDRL2及びCDRL3の軽鎖CDRを含む抗原特異的結合領域が提供され、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、及び配列番号135、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1配列を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、及び配列番号136、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH2配列を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番

10

20

30

40

50

号 75、配列番号 91、配列番号 102、及び配列番号 137、又は上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる CDRH3 配列を含む群から選択され、

(d) CDR L1 は、配列番号 18、配列番号 36、配列番号 65、配列番号 81、配列番号 108、及び配列番号 144、又は上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる CDR L1 配列を含む群から選択され、

(e) CDR L2 は、配列番号 19、配列番号 37、配列番号 66、配列番号 82、及び配列番号 109、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる CDR L2 配列を含む群から選択され、さらに、

(f) CDR L3 は、配列番号 20、配列番号 38、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 220、配列番号 123、及び配列番号 145、又は上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる CDR L2 配列を含む群から選択される。

10

【0008】

別の態様では、CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDR L1、CDR L2、及び CDR L3 を含む抗原特異的結合領域が提供され、

(a) CDRH1 は、配列番号 1、配列番号 27、配列番号 45、配列番号 56、配列番号 73、配列番号 89、配列番号 100、配列番号 116、配列番号 135、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDRH1 を含む群から選択され、

(b) CDRH2 は、配列番号 2、配列番号 28、配列番号 46、配列番号 57、配列番号 74、配列番号 90、配列番号 101、配列番号 117、配列番号 136、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDRH2 を含む群から選択され、

20

(c) CDRH3 は、配列番号 3、配列番号 29、配列番号 47、配列番号 58、配列番号 75、配列番号 91、配列番号 102、配列番号 137、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDRH3 を含む群から選択され、

(d) CDR L1 は、配列番号 18、配列番号 36、配列番号 65、配列番号 81、配列番号 108、配列番号 144、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDR L1 を含む群から選択され、

(e) CDR L2 は、配列番号 19、配列番号 37、配列番号 66、配列番号 82、配列番号 109、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDR L2 を含む群から選択され、さらに、

30

(f) CDR L3 は、配列番号 20、配列番号 38、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 110、配列番号 123、配列番号 145、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる CDR L3 を含む群から選択される。

【0009】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 1 である CDRH1、配列番号 2 である CDRH2、及び配列番号 3 である CDRH3 を有してもよく、又は、1 つ又は複数の修飾された配列 1、2 及び 3 が利用され、この 1 つ又は複数の修飾は、1 つ又は 2 つのアミノ酸の置換、除去又は付加から独立して選択される RON 特異的結合領域を有してもよい。

40

【0010】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、

(i) CDRH1 が配列番号 1 であり、CDRH2 が配列番号 2 であり、CDRH3 が配列番号 3 であること、

(ii) CDRH1 が配列番号 27 であり、CDRH2 が配列番号 28 であり、CDRH3 が配列番号 29 であること、

(iii) CDRH1 が配列番号 45 であり、CDRH2 が配列番号 46 であり、CDRH3 が配列番号 47 であること、

50

(i v) C D R H 1 が配列番号 5 6 であり、C D R H 2 が配列番号 5 7 であり、C D R H 3 が配列番号 5 8 であること、

(v) C D R H 1 が配列番号 7 3 であり、C D R H 2 が配列番号 7 4 であり、C D R H 3 が配列番号 7 5 であること、

(v i) C D R H 1 が配列番号 8 9 であり、C D R H 2 が配列番号 9 0 であり、C D R H 3 が配列番号 9 1 であること、

(v i i) C D R H 1 が配列番号 1 0 0 であり、C D R H 2 が配列番号 1 0 1 であり、C D R H 3 が配列番号 1 0 2 であること、

(v i i i) C D R H 1 が配列番号 1 3 5 であり、C D R H 2 が配列番号 1 3 6 であり、C D R H 3 が配列番号 1 3 7 であること、

10

を含む群から選択される重鎖 C D R を有してもよい。

【 0 0 1 1 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、

(i) C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、

(i i) C D R L 1 が配列番号 3 6 であり、C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、C D R L 3 が配列番号 3 8 であること、

(i i i) C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、

(i v) C D R L 1 が配列番号 6 5 であり、C D R L 2 が配列番号 6 6 であり、C D R L 3 が配列番号 6 7 であること、

20

(v) C D R L 1 が配列番号 8 1 であり、C D R L 2 が配列番号 8 2 であり、C D R L 3 が配列番号 8 3 であること、

(v i) C D R L 1 が配列番号 1 0 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 0 9 であり、C D R L 3 が配列番号 1 1 0 であること、

(v i i) C D R L 1 が配列番号 1 4 4 であり、C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、C D R L 3 が配列番号 1 4 5 であること、

を含む群から選択される軽鎖 C D R を有してもよい。

【 0 0 1 2 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、可変重鎖領域が、

30

(i) 配列番号 8 、

(i i) 配列番号 3 4 、

(i i i) 配列番号 5 1 、

(i v) 配列番号 6 3 、

(v) 配列番号 7 9 、

(v i) 配列番号 9 5 、

(v i i) 配列番号 1 0 6 、及び、

(v i i i) 配列番号 1 4 2 、

を含む群から選択された配列を有する。

【 0 0 1 3 】

40

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、可変軽鎖領域が、

(i) 配列番号 2 5 、

(i i) 配列番号 4 3 、

(i i i) 配列番号 5 4 、

(i v) 配列番号 7 1 、

(v) 配列番号 8 7 、

(v i) 配列番号 9 8 、

(v i i) 配列番号 1 1 4 、及び、

(v i i i) 配列番号 1 5 0 、

を含む群から選択された配列を有する。

50

【 0 0 1 4 】

別の態様では、本明細書において記載される結合領域を含むキメラ抗原受容体が提供される。

【 0 0 1 5 】

別の態様では、本明細書において記載される結合領域を含む単離された抗体又は抗体が提供される。

【 0 0 1 6 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体、全長抗体、及び抗体結合断片を含む群から選択されてもよい。

【 0 0 1 7 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体が二重特異性抗体である。

【 0 0 1 8 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、二重特異性抗体が二重特異性 T 細胞誘導体 (B i t e (登録商標)) である。

【 0 0 1 9 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、二重特異性抗体が、第 1 R O N エピトープに特異的に結合する第 1 結合領域、及び、第 1 R O N エピトープとは異なる第 2 R O N エピトープに特異的に結合する第 2 結合領域を含む。

【 0 0 2 0 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、第 1 R O N 結合領域が、それぞれ配列番号 1、2、3 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 1 8、1 9 及び 2 0 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む。

【 0 0 2 1 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、それぞれ配列番号 2 7、2 8、2 9 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 3 6、3 7 及び 3 8 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む第 2 R O N 結合領域を含む。

【 0 0 2 2 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、抗体分子がエフェクター機能を含む。

【 0 0 2 3 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体はペイロードに結合される。一部の例では、ペイロードは、毒素、ポリマー、生物学的に活性なタンパク質、核酸及びその断片、放射性核種キレート化金属、ナノ粒子及びレポーター基を含む群から選択される。

【 0 0 2 4 】

一部の例では、毒素は、アウリスタチン、M M A F (モノメチルオーリスタチン F)、ピロロベンゾジアゼピン (P B D)、ドキソルビシン、デュオカルマイシン、マイタンシノイド、カリチアマイシン (c a l o c h e a m i c i n)、ドラスタチン、マイタンシン、- アマニチン、及びチューブリシンを含む群から選択される。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様では、本明細書において記載される抗体と、賦形剤、希釈剤及び / 又は担体とを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 6 】

一部の例では、本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される少なくとも 2 つの抗原特異的抗体を含む。一部の例では、少なくとも 2 つの抗原特異的抗体のうちの 1 つが、それぞれ配列番号 1、2、3 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3 と、配列番号 1 8、1 9 及び 2 0 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 とを含み、任意的に、少なくとも 2 つの抗体のうち第 2 抗体が、それぞれ配列番号 2 7、2 8、2 9 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3 と、配列番号 3 6、3 7 及び 3 8 で示される C D R L 1、

10

20

30

40

50

L 2 及び L 3 とを含む。

【 0 0 2 7 】

さらに別の態様では、療法又は治療において使用するための、本明細書において記載される抗原結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 8 】

さらに別の態様では、患者におけるがん又は線維症を予防又は治療する方法が提供され、当該方法は、予防又は治療の必要がある患者に治療有効量の、本明細書において記載される抗原結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物を投与するステップを含む。

10

【 0 0 2 9 】

一部の例では、患者は患者集団であり、この集団を構成する患者は R O N 陽性腫瘍を有することを特徴とする。一部の例では、上記の集団を構成する患者は、R O N 陽性及び C - M E T 陽性腫瘍を有する。

【 0 0 3 0 】

一部の例では、本明細書において記載される方法は、治療前に R O N 陽性腫瘍を有すると患者を同定するステップを含む。

【 0 0 3 1 】

さらに別の態様では、がん又は線維症の治療のための医薬の製造における、本明細書において記載される抗原結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物の使用が提供される。

20

【 0 0 3 2 】

さらに別の態様では、配列番号 8、配列番号 3 4、配列番号 5 1、配列番号 6 3、配列番号 7 9、配列番号 9 5、配列番号 1 0 6、配列番号 1 2 1、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 3 又は 1 4 2 の可変の重鎖領域 (V H) を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックする (c r o s s - b l o c k) か又は該エピトープに結合する抗体が提供される。

【 0 0 3 3 】

さらに別の態様では、配列番号 8 と 2 5、配列番号 3 4 と 4 3、配列番号 5 1 と 5 4、配列番号 6 3 と 7 1、配列番号 7 9 と 8 7、配列番号 9 5 と 9 8、配列番号 1 0 6 と 1 1 4、配列番号 1 2 1 と 1 3 0、又は配列番号 1 4 2 と 1 5 0 を含む群から選択される可変の重鎖領域 / 可変の軽鎖領域 (V H / V L) の対を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体が提供される。

30

【 0 0 3 4 】

さらに別の態様では、がんの状態を評価する e x v i v o での方法が提供され；当該方法は、(a) がんの腫瘍を含むことが知られている患者又は該患者の特定の部位を走査するステップであり、患者は、第 1 の時点で標識された形態の抗体を投与されており、抗体は、本明細書において記載されるものである、ステップ、(b) 1 つ又は複数のさらなる時点で (a) を繰り返し、さらに、2 つ以上の時点からの結果を比較して、がんの状態を評価するステップ、を含む。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 5 】

【図 1 A】被覆された組換え切断型 R O N タンパク質並びに G S T タンパク質に対する例証的な抗 R O N 抗体 (6 D 4 及び 7 G 8 クローン等) の E L I S A に基づく結合アッセイの結果を例示した棒グラフを示す図であり、タンパク質を 0 . 1 μ g / m l で被覆し、さらに、抗体の上澄みを試験し、吸光度を 6 5 0 n m にて観察した。

【図 1 B】被覆された組換え切断型 R O N タンパク質 (G S T - R O N 1 及び G S T - R O N 3) 並びに G S T タンパク質に対する例証的な抗 R O N 抗体の E L I S A に基づく結合アッセイの結果を例示した棒グラフを示す図であり、タンパク質を 0 . 1 μ g / m l で

50

被覆し、さらに、抗体の上澄みを試験し、吸光度を650nmにて観察した。従って、図1は、本明細書において記載される抗RON抗体が、GSTタンパク質に対する不要な結合(background binding)は最小でありながら、RON-GSTに結合することを示している。

【図2】PFA固定HCT116細胞(ヒト結腸直腸がん)に対する例証的な抗RON抗体(6D4抗体及び7G8抗体)の免疫蛍光染色を示した図であり、核の可視化のために細胞をDAPIで染色し、488に対する抗マウス複合体を二次マウス抗体として使用した。従って、図2は、本明細書において記載される抗RON抗体が、切断型RONタンパク質に結合してヒト結腸直腸細胞(例えばHCT116細胞等)を染色することができることを示している。加えて、抗RON抗体は、(TKOと呼ばれる)マウス胚性線維芽細胞等のRON陰性細胞株を染色しないため、染色はRONに特異的である。

【図3】例証的な抗RON抗体(6D4抗体及び7G4抗体)を使用した異種移植マウス腫瘍組織の免疫組織化学染色を示した図であり、マウス由来の血清に組換えRONタンパク質を注入し、陽性対照として使用した。従って、図3は、本明細書において記載される抗RON抗体を免疫組織化学において使用することができることを示している。

【図4】RONタンパク質領域の概略図であり、Aは、6D4抗体及び7G8抗体が結合するRONタンパク質領域を示し; Bは、RONタンパク質の様々なアイソフォームを示している。図4は、非特許文献1から抽出した。

【図5】トリプルノックアウト(TKO)細胞(左)及びヒト乳がん細胞(T47D細胞)(右)に対する例証的な抗RON抗体(6D4抗体及び7G8抗体)のフローサイトメトリーデータを示した図である。図5は、本明細書において記載される例証的な抗RON抗体がトリプルノックアウト細胞に結合しない(すなわち陰性対照である)ことを示している。対照的に、本明細書において記載される抗RON抗体は、ヒト乳がん細胞に結合する。従って、図5は、本明細書において記載される抗RON抗体ががん細胞に特異的であることを示している。

【図6】Incucyte生細胞解析システム(Essen BioScience)を介した、対照IgG、及び、本明細書において記載される抗RON抗体(例えば6D4抗体及び7G8抗体等)の存在下で7日間モニターした、in vitroでの完全培地中のマウスハイブリドーマ細胞株(HT29細胞)の細胞増殖を例示した曲線を示した図である。図6は、本明細書において記載される抗体による細胞増殖の用量依存的(1.25 μ g/mlから12.5 μ g/ml)抑制を示している。

【図7】0及び90時間でのひっかき傷アッセイにおける対照IgG、本明細書において記載される抗RON抗体(6D4抗体又は7G8抗体)の存在下でのマウスハイブリドーマ(HT29細胞)のひっかき傷阻害アッセイの結果の明瞭な顕微鏡画像を示した図である。図7は、7G8抗体がHT29細胞遊走の有意な阻害をもたらすことを示している。RON過剰発現が腫瘍において制御されない細胞遊走をもたらすため、がん細胞の遊走の阻害は望ましい質である。

【図8】ひっかき傷アッセイにおける、対照IgG及び本明細書において記載される抗RON抗体(6D4抗体又は7G8抗体)の存在下でのマウスハイブリドーマ(HT29細胞)の創傷治癒の阻害の割合の棒グラフを示した図である。割合を、Image Jソフトウェアによって推定される残りの創傷治癒面積に基づき計算した。図8は、7G8抗体がHT29細胞遊走の有意な阻害をもたらすことを示している。

【図9】10ng/mlのMSPの存在下及び非存在下で、例証的なRON中和抗体(7G8若しくは6D4)又は対照IgGで処理したHT29細胞の相対的なタンパク質レベルを示す免疫プロットを示した図である。細胞を、処理の48時間後に回収した。図9は、抗RON抗体(6D4及び7G8)による処理が、検出されるRONの量の減少、及び、RONシグナル伝達の下流のより低いレベルのリン酸化された標的をもたらすことを示している。従って、図9は、抗RON抗体(6D4及び7G8)による処理が、RONの分解、及び、その下流のシグナル伝達経路(Ras/Raf経路及びPI3K/Akt経路)の抑止をもたらすことを示している。

10

20

30

40

50

【図10】抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）アッセイ（陽性対照IgG W6 / 32はADCC機能を有する）においてユーロピウム - TDA（TDA、すなわち2, 2 : 6, 2 - テルピリジン - 6, 6 - ジカルボン酸）によって測定されたヒト乳がん細胞株（T47D細胞）における特異的細胞溶解の割合を示した図である。抗体をマウス脾細胞（エフェクター細胞）及びT47D細胞（標的）と共に、150 : 1のエフェクター : 標的の比で37 にて一晚共インキュベートした後、ユーロピウム - TDA放出アッセイにおいて溶解の割合を検出した。従って、図10は、本明細書において記載される抗体がエフェクター細胞の存在下で乳がん細胞株において細胞溶解を誘発することを示している。

【図11】HCT116生細胞の抗RON抗体（6D4及び7G8）抗体の例証的な免疫蛍光染色を示した図である。2つの抗体をヒト大腸がん細胞株（HCT116細胞）と共に、血清を用いて37 で1時間又は4 で一晚インキュベートした。抗体結合を、二次抗マウスFITC抗体を使用して検出した。従って、図11は、6D4も7G8も生細胞に形質膜陥入され、表面にRONを発現するがん生細胞の効率的な標的化を可能にすることを示している。

【図12】7G8抗体と共に抗マウスIgG - DM1（2°ADC）を添加して2時間後の細胞死を示すIncucyte画像を示した図である。従って、図12は、7G8抗体がヒト大腸がん細胞株（HCT116細胞）において細胞死を引き起こし得るということを示している。

【図13A】Incucyteによる画像モニタリング下で、2°ADC（抗体薬物結合体）と共に抗RON抗体のパネルと72時間インキュベートして細胞増殖を測定する場合の、ヒト大腸がん細胞株（HCT116細胞）及びP53、P21及びMDM2トリプルノックアウトマウス胚線維芽細胞（TKO細胞）の細胞増殖の割合の棒グラフを示した図である。従って、図13Aは、本明細書において記載される抗体が、抗体薬物結合体と結合される場合に、RON陽性細胞においてがん細胞増殖を遅延させるが、RON陰性細胞株においては遅延させないということを示している。

【図13B】2°ADC（抗体薬物結合体）と共に抗RON抗体のパネルと72時間インキュベートした場合のヒト大腸がん細胞株（HCT116細胞）の細胞生存、及び、Cell titre Glo Luminescent細胞生存アッセイを使用して調査した細胞生存の割合の棒グラフを示した図である。従って、図13Bは、本明細書において記載される抗体（5A5、5B9、6D4及び7G8）が、抗体薬物結合体と結合される場合、5A5、5B9、6D4及び7G8で処理したHCT116細胞のルミネセンス読み取り値の減少からわかるように、がん細胞生存率を低下させるということを示している。

【図13C】2°ADCと共に、抗RON抗体のパネルで処理したヒト大腸がん細胞株（HCT116細胞）の細胞生存の割合の棒グラフを示した図である。細胞生存率は、図13Cにおいて、生存不能細胞の割合としてプロットされている。従って、図13Cは、本明細書において記載される抗体（5A5、5B9、6D4及び7G8）が、抗体薬物結合体と結合される場合、がん細胞の生存率を低下させるということを示している。

【図13D】RON陽性ヒト結腸直腸がん細胞（HCT116細胞）に対する、1 µg / mlの2°ADC（抗体薬物結合体）の存在下での、用量依存的様式における本明細書において記載される抗RON抗体（6D4及び7G8）の細胞傷害プロファイルを示した図である。従って、HCT116細胞の死滅は、抗体 : 抗体薬物結合体の比によって制限されるけれども、6D4及び7G8は、ヒト結腸直腸がん細胞に対して強力な細胞傷害性を示すということがわかる。

【図14 - 1】7G8重鎖1のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、7G8重鎖1のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図14 - 2】7G8重鎖1のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、7G8重鎖1のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図15 - 1】7G8鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、7G8鎖のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

10

20

30

40

50

【図 15 - 2】7 G 8 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、7 G 8 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 16 - 1】6 D 4 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 D 4 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 16 - 2】6 D 4 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 D 4 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 17 - 1】6 D 4 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 D 4 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 17 - 2】6 D 4 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 D 4 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 18 - 1】3 E 1 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 E 1 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 18 - 2】3 E 1 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 E 1 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 19 - 1】3 E 1 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 E 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 19 - 2】3 E 1 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 E 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 20 - 1】3 G 4 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 G 4 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 20 - 2】3 G 4 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 G 4 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 21 - 1】3 G 4 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 G 4 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 21 - 2】3 G 4 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、3 G 4 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 22 - 1】5 B 9 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5 B 9 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 22 - 2】5 B 9 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5 B 9 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 23 - 1】5 B 9 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5 B 9 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 23 - 2】5 B 9 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5 B 9 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 24 - 1】6 E 6 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 E 6 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 24 - 2】6 E 6 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 E 6 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 25 - 1】6 E 6 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 E 6 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 25 - 2】6 E 6 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、6 E 6 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 26 - 1】2 F 1 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 F 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 26 - 2】2 F 1 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 F 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 27 - 1】2 F 1 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 F 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 27 - 2】2 F 1 鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 F 1 鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

10

20

30

40

50

【図 28 - 1】1 D 2 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、1 D 2 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 28 - 2】1 D 2 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、1 D 2 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 29 A - 1】2 B 3 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 B 3 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 29 A - 2】2 B 3 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 B 3 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 29 B - 1】2 B 3 軽鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 B 3 軽鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 29 B - 2】2 B 3 軽鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、2 B 3 軽鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 30 - 1】1 B 9 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、1 B 9 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 30 - 2】1 B 9 重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、1 B 9 重鎖のフレームワーク及び C D R 配列を示した図である。

【図 31 A】投与及びイメージングプロトコルを描いたタイムライン、並びに、抗体 6 D 4 及び 7 G 8 で処理したマウスにおいて測定される個々の腫瘍からの生物発光を示す写真画像を示した図である。

【図 31 B】マウス異種移植モデルからの 35 日目の腫瘍重量の棒グラフを示した図である。

【図 31 C】抗体 6 D 4 で処理したマウスにおいて測定される個々の腫瘍からの生物発光を示す写真画像を示した図である。従って、図 31 は、本明細書において記載される抗体が、*in vivo*での腫瘍成長を阻害するということを示している。

【図 32】抗体 6 D 4 で処理したマウスにおける腫瘍体積に関する *in vivo* データを示す折れ線グラフを示した図である。図 32 は、本明細書において記載される例証的な抗体で処理したマウスが、腫瘍体積を減少させたということを示している。

【図 33】*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験に対するタイムラインを示した図である。

【図 34】*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 35】投与 6 時間後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 36】投与 24 時間後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 37】投与 48 時間後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 38】投与 72 時間後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 39】投与 5 日後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 40】投与 7 日後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示した図である。

【図 41】投与 14 日後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示し、エンドポイントにおける腫瘍の重量を測定した図である。

【図 42】投与 21 日後の、*in vivo* イメージング剤として 6 D 4 抗体及び 7 G 8 抗体を利用した実験の結果の写真画像を示し、腫瘍細胞におけるルシフェラーゼ遺伝子の発現によって反射される光子を測定することによって腫瘍体積を測定した図である。

【図 43】抗体 3 G 4 及び 6 E 6 が、RON を発現する異なるがん細胞株を認識するとい

10

20

30

40

50

うことを立証するウエスタンブロットの結果を示した図である。試験した細胞株は、ヒト結腸直腸がん細胞株（例えばHCT116等）、ヒトケラチノサイト細胞株（例えばHacCat等）、マウスハイブリドーマ（例えばHT29等）、ヒトリンパ芽球パーキットリンパ腫細胞株（例えばRaji等）、ヒト胃がん細胞（例えばMKN45等）、ヒト結腸直腸腺がん細胞株（例えばWidr等）、ヒト乳がん細胞株（例えばT47D等）、非小細胞肺癌（例えばH1299等）、及びラット脳がん細胞株（例えばC6等）である。

【図44A】本開示の抗体（3G4、6A5、6E6、及び6D4）は、RONトランスフェクトH1299細胞を認識するということを示す免疫蛍光染色画像を示した図である。

【図44B】本開示の抗体（3E1、5A5、5D8、5B9、6B5、及び8A8）は、RONトランスフェクトH1299細胞を認識するということを示す免疫蛍光染色画像を示した図である。

【図45】マウス胚線維芽細胞株（例えば3T3等）、ヒト結腸直腸がん細胞株（例えばHCT116等）及びマウスハイブリドーマ（例えばHT29等）細胞株に対する抗体1D2の免疫沈降結果を示すウエスタンブロットを示した図である。従って、図45は、RON（MW 180kDa）を、RON陽性HT29及びHCT116細胞において1D2によって免疫沈降することができるが、RON陰性3T3細胞においては免疫沈降することができないということを示している。

【図46】3T3、HCT116及びHT29の細胞株に対する抗体2F1、2B3及び1B9の免疫沈降結果を示すウエスタンブロットを示した図である。従って、図45は、RON（MW 180kDa）を、RON陽性HT29及びHCT116の細胞において2F1、2B3及び1B9によって免疫沈降することができるが、RON陰性3T3細胞においては免疫沈降することができないということを示している。

【図47A】Pepscanエピトープマッピングの戦略を示した概略図である。

【図47B】ペプチドファージディスプレイエピトープマッピングの戦略を示した概略図である。

【図48A】Pepscanによるエピトープマッピングの結果を示した図である。

【図48B】ファージディスプレイによるエピトープマッピングの結果を示した図である。

【図49A】抗RON抗体5A5及び6B5のエンドサイトーシスを示す免疫蛍光画像を示した図である。従って、図49Aは、5A5及び6B5が生細胞に形質膜陥入され、表面にRONを発現するがん生細胞を標的とする治療薬送達担体としての使用を可能にするということを示している。

【図49B】抗RON抗体6D4のエンドサイトーシスを示す免疫蛍光画像を示した図である。従って、図49Bは、抗体6D4が形質膜陥入され、従って、表面にRONを発現するがん生細胞を標的とする治療薬送達担体として抗体が使用されるのを可能にするということを示している。

【図50A-1】可変5A5重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5A5重鎖のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図50A-2】可変5A5重鎖のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5A5重鎖のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図50B-1】可変5A5鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5A5鎖のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図50B-2】可変5A5鎖（軽鎖）のアミノ酸及びヌクレオチド配列、並びに、5A5鎖のフレームワーク及びCDR配列を示した図である。

【図51】Proteinによって測定された、本明細書において記載される抗体の一例（すなわち2B3）の結合親和性に関する研究を示す折れ線グラフを示した図である。図51は、抗体2B3がRON3に対して強い親和性を有するということを示している。

【発明を実施するための形態】

【0036】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 図 5 8 A に関連するペプチド

No.	抗体	ペプチド数	エピトープ	配列番号:
1	5A5	48	HCPPKLTEFHPSGP	10
		49	PHSGPLRGSTRLTLC	11
2	2B3	48	HCPPKLTEFHPSGP	10
3	3E1	67	AQVPGSWTFQYREDP	12
		68	YREDPVVLSISPNCG	13
		69	LHTRLARLSATEPEL	14
4	6E6	29	DPALPALVSCGSSLQ	15
		31	HDLEPQGTAVHLAAP	16
5	3G4	29	DPALPALVSCGSSLQ	15

10

20

マクロファージ刺激タンパク質受容体（又はRON（Recepteur d'Origine Nantais））は、リガンドMSPと結合したときに、細胞外マトリックスから細胞質内にシグナルを伝達するc-MET関連チロシンキナーゼ受容体である。このシグナル伝達は、RONの細胞内領域を刺激し、PIK3R1、PLCG1又はGAB1等の下流のシグナル伝達分子と結合するための活性部位を提供する。従って、RONは、シグナル伝達カスケードの一部である。ヒトRON受容体のチロシンキナーゼはUniProt番号Q04912を有し、マウスタンパク質はUniProt番号Q62190を有する。この受容体は、ヒトではMST1R遺伝子によってコードされる。

30

【0037】

マクロファージ刺激タンパク質受容体（RON）は、本発明者等が特にがんの治療にとって重要な治療標的であり得ると考えるc-MET関連チロシンキナーゼ受容体である。RONの過剰発現は、腫瘍形成を誘発する因子であり得、多くのヒトがんの特徴であるように思われる。RONの過剰発現を有するがん患者は、上記の過剰発現を有さない患者と比較して予後不良であるとも考えられる。

【0038】

RON陽性腫瘍を有する患者は、RON陰性腫瘍を有する患者よりも有意に悪い10年無病生存率を有する（それぞれ30.3%対58.6%； $P=0.009$ ）。RON陽性腫瘍もMET陽性腫瘍も有する患者は、最も低い10年無病生存率を有し（11.8%）、RON陰性腫瘍もMET陰性腫瘍も有する患者は、最も高い10年無病生存率を有する（79.3%； $P=0.008$ ）。RON発現は、一部のがんにおける疾患の進行及び患者の生存に対する予後バイオマーカーとしても使用され得る。

40

【0039】

RON陽性とがん患者の生存及び進行とを関連付ける統計を考慮して、本開示の発明者等は、RONを認識する及び/又はRONに結合することができる抗体の提供を試みている。特に、様々な抗体が単離され、細胞表面発現受容体のチロシンキナーゼRONを認識するとして特徴付けられている。

【0040】

50

従って、一態様において、CDRH1、CDRH2及びCDRH3の重鎖CDR、及び／又は、CDRL1、CDRL2及びCDRL3の軽鎖CDRを含むRON特異的結合領域が提供され、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、及び配列番号135、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1配列を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、及び配列番号136、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH2配列を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91、配列番号102、及び配列番号137、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH3配列を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、配列番号108、及び配列番号144、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL1配列を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、及び配列番号109、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、配列番号220、配列番号123、及び配列番号145、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択される。

【0041】

CDRH1、CDRH2及びCDRH3の重鎖CDR、及び／又は、CDRL1、CDRL2及びCDRL3の軽鎖CDRを含む（又はこれらから成る）抗原結合領域も開示されており、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、及び配列番号135を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、及び配列番号136を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91、配列番号102、及び配列番号137を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、配列番号108、及び配列番号144を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、及び配列番号109を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、配列番号220、配列番号123、及び配列番号145を含む群から選択される。

【0042】

単離された抗体又はその断片も提供され、上記の抗体又はその断片は、CDRH1、CDRH2、及びCDRH3の重鎖CDR、及び／又は、CDRL1、CDRL2、及びCDRL3の軽鎖CDRを含み（又はこれらから成り）、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号10、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、及び配列番号116、S及び配列番号100、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1配列を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号11、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、及び配列番号101、又は配列番号117、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH2配列を含む群から選択され、

10

20

30

40

50

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号12、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91及び配列番号102、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH3配列を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、及び配列番号108、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL1配列を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、及び配列番号109、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、及び配列番号123、又は上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRL2配列を含む群から選択される。

10

【0043】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

(a) 配列番号1の配列を有するCDRH1、配列番号2の配列を有するCDRH2、及び配列番号3の配列を有するCDRH3、及び/又は、配列番号10の配列を有するCDRH1、配列番号11の配列を有するCDRH2、及び配列番号12の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(b) 配列番号27の配列を有するCDRH1、配列番号28の配列を有するCDRH2、及び配列番号29の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

20

(c) 配列番号45の配列を有するCDRH1、配列番号46の配列を有するCDRH2、及び配列番号47の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(d) 配列番号56の配列を有するCDRH1、配列番号57の配列を有するCDRH2、及び配列番号58の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(e) 配列番号73の配列を有するCDRH1、配列番号74の配列を有するCDRH2、及び配列番号75の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

30

(f) 配列番号89の配列を有するCDRH1、配列番号90の配列を有するCDRH2、及び配列番号101の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(g) 配列番号116の配列を有するCDRH1、配列番号117の配列を有するCDRH2、及び配列番号102の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(h) 配列番号116の配列を有するCDRH1、配列番号117の配列を有するCDRH2、及び配列番号102の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

40

(i) 配列番号116の配列を有するCDRH1、配列番号101の配列を有するCDRH2、及び配列番号102の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、

(a) 配列番号100の配列を有するCDRH1、配列番号101の配列を有するCDRH2、及び配列番号102の配列を有するCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、並びに、

(j) 表1に記載されるCDRH1、CDRH2、及びCDRH3、又は、上記の配列とは1つ又は2つのアミノ酸が異なるCDRH1、CDRH2、又はCDRH3、を含む群から選択される重鎖CDRを有する。

【0044】

50

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (b) 配列番号 18 の配列を有する C D R L 1、配列番号 19 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 20 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (c) 配列番号 36 の配列を有する C D R L 1、配列番号 37 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 38 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (d) 配列番号 18 の配列を有する C D R L 1、配列番号 19 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 20 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (e) 配列番号 65 の配列を有する C D R L 1、配列番号 66 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 67 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (f) 配列番号 81 の配列を有する C D R L 1、配列番号 82 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 83 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (g) 配列番号 65 の配列を有する C D R L 1、配列番号 66 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 67 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (h) 配列番号 108 の配列を有する C D R L 1、配列番号 109 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 123 の配列を有する C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、
- (i) 表 1 に記載される C D R L 1、C D R L 2、及び C D R L 3、又は、上記の配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1、C D R L 2、又は C D R L 3、を含む群から選択される軽鎖 C D R を有する。

10

20

30

40

50

【0045】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (a) 配列番号 1 の配列を有する C D R H 1、配列番号 2 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 3 の配列を有する C D R H 3、及び / 又は、配列番号 10 の配列を有する C D R H 1、配列番号 11 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 12 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 18 の配列を有する C D R L 1、配列番号 19 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 20 の配列を有する C D R L 3、
- (b) 配列番号 27 の配列を有する C D R H 1、配列番号 28 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 29 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 36 の配列を有する C D R L 1、配列番号 37 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 38 の配列を有する C D R L 3、
- (c) 配列番号 45 の配列を有する C D R H 1、配列番号 46 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 47 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 18 の配列を有する C D R L 1、配列番号 19 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 20 の配列を有する C D R L 3、
- (d) 配列番号 56 の配列を有する C D R H 1、配列番号 57 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 58 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 65 の配列を有する C D R L 1、配列番号 66 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 67 の配列を有する C D R L 3、
- (e) 配列番号 73 の配列を有する C D R H 1、配列番号 74 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 75 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 81 の配列を有する C D R L 1、配列番号 82 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 83 の配列を有する C D R L 3、
- (f) 配列番号 89 の配列を有する C D R H 1、配列番号 90 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 91 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 65 の配列を有する C

D R L 1、配列番号 6 6 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 6 7 の配列を有する C D R L 3、

(g) 配列番号 1 1 6 の配列を有する C D R H 1、配列番号 1 1 7 の配列を有する C D R H 2、及び配列番号 1 0 2 の配列を有する C D R H 3、並びに、配列番号 1 0 8 の配列を有する C D R L 1、配列番号 1 0 9 の配列を有する C D R L 2、及び配列番号 1 2 3 の配列を有する C D R L 3、並びに、

(h) 表 1 に記載される配列を有する C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、並びに、表 1 に記載される C D R L 1、C D R L 2、C D R L 3、を含む群から選択される重鎖 C D R 及び軽鎖 C D R を有する。

【 0 0 4 6 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、表 1 に記載されるか、又は、配列番号 9、配列番号 3 5、配列番号 5 2、配列番号 6 4、配列番号 8 0、配列番号 9 6、配列番号 1 2 2、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 4、及び配列番号 1 0 7 を含む群から選択されるヌクレオチド配列の 1 つと少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされる重鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【 0 0 4 7 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、表 1 に記載されるか、又は、配列番号 2 6、配列番号 4 4、配列番号 5 5、配列番号 7 2、配列番号 8 8、配列番号 9 9、及び配列番号 1 2 8 を含む群から選択されるヌクレオチド配列の 1 つと少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【 0 0 4 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、配列番号 9、配列番号 3 5、配列番号 5 2、配列番号 6 4、配列番号 8 0、配列番号 9 6、配列番号 1 2 2、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 4、配列番号 1 0 7 を含む群から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる重鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【 0 0 4 9 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、配列番号 2 6、配列番号 4 4、配列番号 5 5、配列番号 7 2、配列番号 8 8、配列番号 9 9、及び配列番号 1 2 8 を含む群から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【 0 0 5 0 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (a) 配列番号 8 のアミノ酸配列、
- (b) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列、
- (c) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列、
- (d) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列、
- (e) 配列番号 7 9 のアミノ酸配列、
- (f) 配列番号 9 5 のアミノ酸配列、
- (g) 配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列、
- (h) 配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列、
- (i) 配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列、
- (j) 配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列、及び、

(k) (a) から (k) の少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 %、又は少なくとも 9 9 . 9 5 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ

10

20

30

40

50

酸配列、

を含む群から選択される重鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【0051】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (a) 配列番号25のアミノ酸配列、
- (b) 配列番号43のアミノ酸配列、
- (c) 配列番号54のアミノ酸配列、
- (d) 配列番号71のアミノ酸配列、
- (e) 配列番号87のアミノ酸配列、
- (f) 配列番号98のアミノ酸配列、
- (g) 配列番号127のアミノ酸配列、及び、
- (h) (a) から (h) の少なくとも85%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%、又は少なくとも96%、又は少なくとも97%、又は少なくとも98%、又は少なくとも99%、又は少なくとも99.95%、又は100%の配列同一性を有するアミノ酸配列、

10

を含む群から選択される軽鎖可変領域を含む（又はその領域から成る）。

【0052】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、さらにフレームワーク配列を含み得る（又はその配列から成り得る）。

【0053】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (a) 配列番号4の配列を有するFR1、配列番号5の配列を有するFR2、配列番号6の配列を有するFR3、及び配列番号7の配列を有するFR4、配列番号14の配列を有するFR2、及び配列番号15の配列を有するFR3、
- (b) 配列番号30の配列を有するFR1、配列番号31の配列を有するFR2、配列番号32の配列を有するFR3、及び配列番号33の配列を有するFR4、
- (c) 配列番号48の配列を有するFR1、配列番号49の配列を有するFR2、配列番号50の配列を有するFR3、及び配列番号7の配列を有するFR4、
- (d) 配列番号59の配列を有するFR1、配列番号60の配列を有するFR2、配列番号61の配列を有するFR3、及び配列番号62の配列を有するFR4、
- (e) 配列番号76の配列を有するFR1、配列番号77の配列を有するFR2、配列番号86の配列を有するFR3、及び配列番号7の配列を有するFR4、
- (f) 配列番号92の配列を有するFR1、配列番号93の配列を有するFR2、配列番号94の配列を有するFR3、及び配列番号62の配列を有するFR4、
- (g) 配列番号118の配列を有するFR1、配列番号119の配列を有するFR2、配列番号120の配列を有するFR3、及び配列番号7の配列を有するFR4、
- (h) 配列番号129の配列を有するFR1、配列番号119の配列を有するFR2、配列番号120の配列を有するFR3、及び配列番号7の配列を有するFR4、
- (i) 配列番号129の配列を有するFR1、配列番号119の配列を有するFR2、配列番号120の配列を有するFR3、及び配列番号132の配列を有するFR4、
- (j) 配列番号103の配列を有するFR1、配列番号104の配列を有するFR2、配列番号105の配列を有するFR3、並びに、
- (k) 表1に記載のFR、

20

30

40

を含む群から選択されるフレームワーク配列と少なくとも90%、又は少なくとも95%、又は少なくとも96%、又は少なくとも97%、又は少なくとも98%、又は少なくとも99%、又は100%の配列同一性を含む（又はそれらから成る）重鎖フレームワーク配列を含んでもよい。

【0054】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、

- (a) 配列番号21の配列を有するFR1、配列番号22の配列を有するFR2、配列番

50

号 2 3 の配列を有する F R 3、及び配列番号 2 4 の配列を有する F R 4、
(b) 配列番号 3 9 の配列を有する F R 1、配列番号 4 0 の配列を有する F R 2、配列番号 4 1 の配列を有する F R 3、及び配列番号 4 2 の配列を有する F R 4、
(c) 配列番号 5 3 の配列を有する F R 1、配列番号 2 2 の配列を有する F R 2、配列番号 2 3 の配列を有する F R 3、及び配列番号 2 4 の配列を有する F R 4、
(d) 配列番号 6 8 の配列を有する F R 1、配列番号 6 9 の配列を有する F R 2、配列番号 4 1 の配列を有する F R 3、及び配列番号 7 0 の配列を有する F R 4、
(e) 配列番号 8 4 の配列を有する F R 1、配列番号 8 5 の配列を有する F R 2、配列番号 8 6 の配列を有する F R 3、及び配列番号 4 2 の配列を有する F R 4、
(f) 配列番号 9 7 の配列を有する F R 1、配列番号 6 9 の配列を有する F R 2、配列番号 4 1 の配列を有する F R 3、及び配列番号 7 0 の配列を有する F R 4、並びに、
(g) 配列番号 1 2 4 の配列を有する F R 1、配列番号 1 2 5 の配列を有する F R 2、配列番号 1 2 6 の配列を有する F R 3、(及び任意的に配列番号 4 2 の配列を有する F R 4)、並びに、
(h) 表 1 に記載の F R、
を含む群から選択されるフレームワーク配列と少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を含む軽鎖フレームワーク配列を含み得る (又はその配列から成り得る) 。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、受容体チロシンキナーゼ R O N (R e c e p t e u r d O r i g i n e N a n t a i s (R O N)、又は、マクロファージ刺激タンパク質受容体 (M S P R 若しくは M S T 1 - R)) に結合する。

【 0 0 5 6 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、ヒト及び / 又はマウスの R O N に特異的に結合する。

【 0 0 5 7 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、細胞表面発現 R O N に結合する。

【 0 0 5 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、標的細胞によって形質膜陥入される能力を有する (又は形質膜陥入される) 。これは、ペイロードが (単に細胞の外側ではなく) 細胞内に送達され得るため、抗体分子がペイロードに結合される場合に特に有利であり得る。従って、がん細胞の内側の酵素によって活性化されるペイロードの使用が想定される。

【 0 0 5 9 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、モノクローナル抗体であり得る。

【 0 0 6 0 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、キメラ抗体及び / 又は多特異性抗体であり得る。

【 0 0 6 1 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、ヒト化抗体であり得る。

【 0 0 6 2 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、F a b フラグメント、F a b フラグメント、F (a b) 2 フラグメント、F v フラグメント、二特異性抗体、単鎖抗体分子等の断片であり得るが、これらに限定されない。

【 0 0 6 3 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、I g G 1 抗体、I g G 2 抗体、I g G 3 抗体、又は I g G 4 抗体であり得る。

【 0 0 6 4 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、ヒト I g G 足場に導入され得る。

【 0 0 6 5 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、治療薬、免疫接着分子、及び検出標識（イメージング標識等）を含む群から選択される化学部分に結合され得る。

【 0 0 6 6 】

一部の例では、検出標識は、放射標識、酵素、蛍光標識、発光標識、生物発光標識、磁気標識、ビオチン等を含み得るが、これらに限定されない。

【 0 0 6 7 】

一部の例では、治療薬は、抗がん剤治療であり得る。

【 0 0 6 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗体又はその断片を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 6 9 】

一部の例では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、及び / 又は安定剤をさらに含み得る。

【 0 0 7 0 】

一部の例では、本明細書において記載される R O N 特異的結合領域、キメラ抗原受容体、抗体、又は組成物を含むキットが提供される。

【 0 0 7 1 】

一部の例では：

(g) 本明細書において記載される抗体又はその断片をコードするヌクレオチド配列；

(h) 表 1 に記載される重鎖領域のうちの 1 つ、又は、配列番号 9、配列番号 3 5、配列番号 5 2、配列番号 6 4、配列番号 8 0、配列番号 9 6、配列番号 1 2 2、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 4、及び配列番号 1 0 7 を含む群から選択される 1 つの少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % を有する重鎖領域；及び / 又は、

表 1 に記載される 1 つの軽鎖領域のうちの、又は、配列番号 2 6、配列番号 4 4、配列番号 5 5、配列番号 7 2、配列番号 8 8、配列番号 9 9、及び配列番号 1 2 8 を含む群から選択される 1 つの少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 %、又は少なくとも 9 6 %、又は少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % を有する軽鎖領域；

をコードするヌクレオチド配列；

(i) (a) 又は (b) における配列のうちいずれか 1 つに相補的な核酸；並びに、

(j) ストリンジェントな条件下で (a)、(b) 又は (c) にハイブリダイズする能力を有する核酸配列；

を含む群から選択されたいずれか 1 つを含む単離された核酸が提供される。

【 0 0 7 2 】

一部の例では、本明細書において記載される核酸を含む発現ベクターが提供される。

【 0 0 7 3 】

一部の例では、本明細書において記載される発現ベクターを含む宿主細胞が提供される。

【 0 0 7 4 】

一部の例では、免疫グロブリン重鎖可変領域及び / 又は免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを作製する方法が提供され、当該方法は、宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域及び / 又は免疫グロブリン重鎖可変領域を含むポリペプチドを発現するような条件下で、本明細書において記載される宿主細胞を増殖させるステップを含む。

【 0 0 7 5 】

一部の例では、本明細書において記載されるポリペプチドを作製する方法は、免疫グロブリン重鎖可変領域及び / 又は免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップをさらに含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又はその断片、又は、本明細書において記載される医薬組成物は、医薬において使用するためのものである。

【 0 0 7 7 】

一部の例では、140に対する本明細書において記載される単離された抗体又はその断片、又は、本明細書において記載される医薬組成物は、がんの治療において使用するためのものである。

【 0 0 7 8 】

一部の例では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法が提供され、当該方法は、対象に、本明細書において記載される単離された抗体又はその断片を投与するステップを含む。

10

【 0 0 7 9 】

一部の例では、本明細書において記載されるがんを治療する方法は、抗がん剤（第2の抗がん抗体等）及び化学療法剤を含む群から選択された治療薬を投与するステップをさらに含む。

【 0 0 8 0 】

一部の例では、治療薬は、薬物複合体（例えばメルタンシン又はDM1（N2 - デアセチル - N2 - （3 - メルカプト - 1 - オキシプロピル） - マイタンシン）等の抗がん剤であり得るが、これらに限定されない。

【 0 0 8 1 】

一部の例では、がんは、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、肺がん、腎臓がん、膀胱がん、胃腸腫瘍、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、頭頸部がん等のRON発現がんであり得るが、これらに限定されない。

20

【 0 0 8 2 】

一部の例では、単離された抗体又はその断片は、薬学的に有効な量で投与され得る。

【 0 0 8 3 】

一部の例では、対象における腫瘍細胞を検出する方法が提供され、当該方法は、本明細書において記載される抗体を使用して、対象から得られた試料におけるRONの発現を検出するステップを含む。

【 0 0 8 4 】

一部の例では、腫瘍細胞は、がん細胞であり得る。

30

【 0 0 8 5 】

一部の例では、がんは、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、肺がん、腎臓がん、膀胱がん、胃腸腫瘍、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、頭頸部がん等のRON発現がんであるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 6 】

RONは、多くのがん、特に多くの上皮がんによって発現され、さらに、過剰発現され得る。

【 0 0 8 7 】

本開示の結合領域は、表面発現RONを標的とすることができる。しかし、本発明によって生成されたデータは、上記の結合領域を含む抗体分子が、エンドサイトーシスとして知られる能動輸送を含むプロセスによって（RONを発現する）細胞内に取り込まれるということを示唆している。細胞内に入ると、抗体分子は、細胞質又は細胞核に局在し得る。これは、抗体分子に結合された毒素又は生物学的分子ががん性細胞内に内部移行され得るという点で、本当に有益である可能性が高い。従って、例えば、細胞の内側でのみ活性化される毒素を利用することによって、全身毒性及びオフターゲット作用を最小限に抑えることが可能であり得る。

40

【 0 0 8 8 】

特に、結合領域は、抗体又はその結合断片の一部である。本開示は、結合領域（又は、結合領域を有する抗体又は結合断片等の実体）、結合領域をコードするポリヌクレオチド

50

(又は、結合領域を有する抗体又は結合断片等の実体をコードするポリヌクレオチド)を含む医薬組成物にも及ぶ。さらなる態様では、治療、特にがんの治療において使用するための、結合領域若しくは該結合領域を含む実体、又は、結合領域若しくは該結合領域を含む実体のうちいずれか1つの医薬組成物が提供される。一例において、本開示による結合領域は、さらなる治療薬との併用療法において利用される。抗体及びその結合断片等の実体は、研究ツール、試薬、診断薬又はその一部、及び/又は、予後診断薬又はその一部としても利用され得る。

【0089】

上述のように、RONは、多くのがん、特に多くの上皮がんによって発現され、さらに、過剰発現され得る。本開示の実験の項から生成された図において例示されているように、本開示の結合領域は、表面発現RONを標的とすることができる。さらに、本発明によって生成されたデータは、上記の結合領域を含む抗体分子が、エンドサイトーシスとして知られる能動輸送を含むプロセスによって(RONを発現する)細胞内に取り込まれるということを示唆している。細胞内に入ると、抗体分子は、細胞質又は細胞核に局在し得る。これは、抗体分子に結合された毒素又は生物学的分子ががん性細胞内に内部移行され得るという点で、本当に有益である可能性が高い。従って、例えば、細胞の内側でのみ活性化される毒素を利用することによって、全身毒性及びオフターゲット作用を最小限に抑えることが可能であり得る。

【0090】

本開示の結合領域(及び抗体分子)は、ヒトRONに特異的であるが、例えばマウスRON等、少なくとも1つの非ヒトRONタンパク質も認識する(すなわち、該タンパク質と交差反応性である)。従って、抗体は、マウス及びヒトのタンパク質と交差反応する。これは、マウス治療モジュールにおける正常な組織及び器官に対するあり得る毒性の容易な前臨床分析を可能にして、治療指数の決定を可能にするため、非常に有用な予想外の特性である。従って、交差反応性は、ヒトへ投与される前に分子の安全性を評価するために予備毒性学及び*in vivo*分析が行われるのを可能にするため、有益である。

【0091】

従って、別の態様では、CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、及びCDRL3を含む(又はそれらから成る)抗原特異的結合領域が提供され、

(a) CDRH1は、配列番号1、配列番号27、配列番号45、配列番号56、配列番号73、配列番号89、配列番号100、配列番号116、配列番号135、及び1つ又は2つのアミノ酸が(代替のアミノ酸と)置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なるCDRH1を含む群から選択され、

(b) CDRH2は、配列番号2、配列番号28、配列番号46、配列番号57、配列番号74、配列番号90、配列番号101、配列番号117、配列番号136、及び1つ又は2つのアミノ酸が(代替のアミノ酸と)置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なるCDRH2を含む群から選択され、

(c) CDRH3は、配列番号3、配列番号29、配列番号47、配列番号58、配列番号75、配列番号91、配列番号102、配列番号137、及び1つ又は2つのアミノ酸が(代替のアミノ酸と)置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なるCDRH3を含む群から選択され、

(d) CDRL1は、配列番号18、配列番号36、配列番号65、配列番号81、配列番号108、配列番号144、及び1つ又は2つのアミノ酸が(代替のアミノ酸と)置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なるCDRL1を含む群から選択され、

(e) CDRL2は、配列番号19、配列番号37、配列番号66、配列番号82、配列番号109、及び1つ又は2つのアミノ酸が(代替のアミノ酸と)置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なるCDRL2を含む群から選択され、さらに、

(f) CDRL3は、配列番号20、配列番号38、配列番号67、配列番号83、配列

10

20

30

40

50

番号 1 1 0、配列番号 1 2 3、配列番号 1 4 5、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で上記の配列のいずれとも異なる C D R L 3 を含む群から選択される。

【 0 0 9 2 】

一部の例では、C D R H 1 は配列番号 1 であってもよく、C D R H 2 は配列番号 2 であり、さらに C D R H 3 は配列番号 3 であるか、又は、抗原特異的結合領域は、1 つ又は複数の修飾された配列 1、2 及び 3 が利用され、1 つ又は複数の修飾は、1 つ又は 2 つのアミノ酸の置換、除去又は付加から独立して選択される。

【 0 0 9 3 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、

(a) C D R H 1 が配列番号 1 であり、C D R H 2 が配列番号 2 であり、C D R H 3 が配列番号 3 であること、又は、

(b) C D R H 1 が配列番号 2 7 であり、C D R H 2 が配列番号 2 8 であり、C D R H 3 が配列番号 2 9 であること、又は、

(c) C D R H 1 が配列番号 4 5 であり、C D R H 2 が配列番号 4 6 であり、C D R H 3 が配列番号 4 7 であること、又は、

(d) C D R H 1 が配列番号 5 6 であり、C D R H 2 が配列番号 5 7 であり、C D R H 3 が配列番号 5 8 であること、又は、

(e) C D R H 1 が配列番号 7 3 であり、C D R H 2 が配列番号 7 4 であり、C D R H 3 が配列番号 7 5 であること、又は、

(f) C D R H 1 が配列番号 8 9 であり、C D R H 2 が配列番号 9 0 であり、C D R H 3 が配列番号 9 1 であること、又は、

(g) C D R H 1 が配列番号 1 0 0 であり、C D R H 2 が配列番号 1 0 1 であり、C D R H 3 が配列番号 1 0 2 であること、又は、

(h) C D R H 1 が配列番号 1 3 5 であり、C D R H 2 が配列番号 1 3 6 であり、C D R H 3 が配列番号 1 3 7 であること、を含む重鎖 C D R を有してもよい。

【 0 0 9 4 】

一部の例では、抗原特異的結合領域は、

(a) C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、

(b) C D R L 1 が配列番号 3 6 であり、C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、C D R L 3 が配列番号 3 8 であること、

(c) C D R L 1 が配列番号 1 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 9 であり、C D R L 3 が配列番号 2 0 であること、

(d) C D R L 1 が配列番号 6 5 であり、C D R L 2 が配列番号 6 6 であり、C D R L 3 が配列番号 6 7 であること、

(e) C D R L 1 が配列番号 8 1 であり、C D R L 2 が配列番号 8 2 であり、C D R L 3 が配列番号 8 3 であること、

(f) C D R L 1 が配列番号 1 0 8 であり、C D R L 2 が配列番号 1 0 9 であり、C D R L 3 が配列番号 1 1 0 であること、さらに、

(g) C D R L 1 が配列番号 1 4 4 であり、C D R L 2 が配列番号 3 7 であり、C D R L 3 が配列番号 1 4 5 であること、

を含む軽鎖 C D R を有してもよい。

【 0 0 9 5 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、

(i) 配列番号 8、

(i i) 配列番号 3 4、

(i i i) 配列番号 5 1、

(i v) 配列番号 6 3、

10

20

30

40

50

(v) 配列番号 79、
(vi) 配列番号 95、
(vii) 配列番号 106、及び、
(viii) 配列番号 142、
等の可変重鎖領域を有してもよい。

【0096】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、

(i) 配列番号 25、
(ii) 配列番号 43、
(iii) 配列番号 54、
(iv) 配列番号 71、
(v) 配列番号 87、
(vi) 配列番号 98、
(vii) 配列番号 114、及び、
(viii) 配列番号 150、
等の可変軽鎖領域を有してもよい。

10

【0097】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 1、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 1 とは異なる配列である CDRH1 を有し得る。

20

【0098】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 2、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 2 とは異なる配列である CDRH2 を有し得る。

【0099】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 3、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 3 とは異なる配列である CDRH3 を有し得る。

【0100】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 18、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 18 とは異なる配列である CDR L1 を有し得る。

30

【0101】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 19、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 19 とは異なる配列である CDR L2 を有し得る。

【0102】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 20、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されると
いう点で配列番号 20 とは異なる配列である CDR L3 を有し得る。

40

【0103】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 8 で示される配列、又は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 8 から得られる配列を有する可変重鎖領域を有してもよく、本開示の独立した態様において、配列番号 8 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 8 の誘導体が提供される。

【0104】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 25 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 25 から得られる配列を有する可変

50

軽鎖領域を含んでもよく、本開示の独立した態様において、配列番号 25 と少なくとも 95 % の同一性を有する配列番号 25 の誘導体が提供される。

【0105】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 27、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 27 とは異なる配列である CDRH1 を有し得る。

【0106】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 28、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 28 とは異なる配列である CDRH2 を有し得る。

10

【0107】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 29、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 29 とは異なる配列である CDRH3 を有し得る。

【0108】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 36、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 36 とは異なる配列である CDR L1 を有し得る。

【0109】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 37、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 37 とは異なる配列である CDR L2 を有し得る。

20

【0110】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 38、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 38 とは異なる配列である CDR L3 を有し得る。

【0111】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、配列番号 34 で示される配列、又は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 34 から得られる配列を有する重鎖可変領域を有してもよく、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 34 と少なくとも 95 % の同一性を有する配列番号 34 の誘導体が提供される。

30

【0112】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号 43 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 43 から得られる配列を有し、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 43 と少なくとも 95 % の同一性を有する配列番号 43 の誘導体が提供される。

【0113】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1 が、配列番号 45、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 45 とは異なる配列である。

40

【0114】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2 が、配列番号 46、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 46 とは異なる配列である。

【0115】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3 が、配列番号 47、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 47 とは異なる配列である。

50

【 0 1 1 6 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1が、配列番号18、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号18とは異なる配列である。

【 0 1 1 7 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2が、配列番号19、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号19とは異なる配列である。

【 0 1 1 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3が、配列番号20、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号20とは異なる配列である。

10

【 0 1 1 9 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号51で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号51から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号51と少なくとも95%の同一性を有する配列番号51の誘導体が提供される。

【 0 1 2 0 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号54で示される配列、又は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号54から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号54と少なくとも95%の同一性を有する配列番号54の誘導体が提供される。

20

【 0 1 2 1 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1が、配列番号56、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号56とは異なる配列である。

【 0 1 2 2 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2が配列番号57、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号57とは異なる配列である。

30

【 0 1 2 3 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3が、配列番号58、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号58とは異なる配列である。

【 0 1 2 4 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1が、配列番号65、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号65とは異なる配列である。

40

【 0 1 2 5 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2が、配列番号66、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号66とは異なる配列である。

【 0 1 2 6 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3が、配列番号67、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号67とは異なる配列である。

【 0 1 2 7 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、

50

配列番号 63 で示される配列、又は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 63 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 63 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 63 の誘導体が提供される。

【0128】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号 71 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 71 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 71 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 71 の誘導体が提供される。

10

【0129】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1 が、配列番号 73、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 73 とは異なる配列である。

【0130】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2 が、配列番号 74、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 74 とは異なる配列である。

【0131】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3 が、配列番号 75、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 75 とは異なる配列である。

20

【0132】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1 が、配列番号 81、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 81 とは異なる配列である。

【0133】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2 が、配列番号 82、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 82 とは異なる配列である。

30

【0134】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3 が、配列番号 83、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 83 とは異なる配列である。

【0135】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 79 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 79 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 79 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 79 の誘導体が提供される。

40

【0136】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号 87 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 87 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 87 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 87 の誘導体が提供される。

【0137】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1 が、配列番号 89、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 89 とは異なる配列である。

50

【 0 1 3 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2が、配列番号90、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号90とは異なる配列である。

【 0 1 3 9 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3が、配列番号91、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号91とは異なる配列である。

【 0 1 4 0 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1が、配列番号65、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号65とは異なる配列である。

10

【 0 1 4 1 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2が、配列番号66、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号66とは異なる配列である。

【 0 1 4 2 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3が、配列番号67、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号67とは異なる配列である。

20

【 0 1 4 3 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号95で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号95から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号95と少なくとも95%の同一性を有する配列番号95の誘導体が提供される。

【 0 1 4 4 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号98で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号98から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号98と少なくとも95%の同一性を有する配列番号98の誘導体が提供される。

30

【 0 1 4 5 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1が、配列番号100、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号100とは異なる配列である。

【 0 1 4 6 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2が、配列番号101、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号101とは異なる配列である。

40

【 0 1 4 7 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3が、配列番号102、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号102とは異なる配列である。

【 0 1 4 8 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1が、配列番号108、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号108とは異なる配列である。

【 0 1 4 9 】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2が、配

50

列番号 109、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 109 とは異なる配列である。

【0150】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3 が、配列番号 110、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 110 とは異なる配列である。

【0151】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 106 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 106 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 106 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 106 の誘導体が提供される。

10

【0152】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、配列番号 114 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 114 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 114 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 114 の誘導体が提供される。

【0153】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH1 が、配列番号 116、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 116 とは異なる配列である。

20

【0154】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH2 が、配列番号 117、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 117 とは異なる配列である。

【0155】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRH3 が、配列番号 102、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 102 とは異なる配列である。

30

【0156】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL1 が、配列番号 108、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 108 とは異なる配列である。

【0157】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL2 が、配列番号 109、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 109 とは異なる配列である。

【0158】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、CDRL3 が、配列番号 123、又は、1つ又は2つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 123 とは異なる配列である。

40

【0159】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 121 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 121 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 121 と少なくとも 95% の同一性を有する配列番号 121 の誘導体が提供される。

【0160】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、軽鎖可変領域が、

50

配列番号 1 2 7 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 1 2 7 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 1 2 7 と少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列番号 1 2 7 の誘導体が提供される。

【0 1 6 1】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 1 が、配列番号 1 1 6、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 1 6 とは異なる配列である。

【0 1 6 2】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 2 が配列番号 1 1 7、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 1 7 とは異なる配列である。

10

【0 1 6 3】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 3 が、配列番号 1 0 2、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 0 2 とは異なる配列である。

【0 1 6 4】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 1 3 0 で示される配列、又は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 1 3 0 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 1 3 0 と少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列番号 1 3 0 の誘導体が提供される。

20

【0 1 6 5】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 1 が、配列番号 1 1 6、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 1 6 とは異なる配列である。

【0 1 6 6】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 2 が、配列番号 1 0 1、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 0 1 とは異なる配列である。

30

【0 1 6 7】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 3 が、配列番号 1 0 2、又は、1 つ又は 2 つのアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去又は付加されるという点で配列番号 1 0 2 とは異なる配列である。

【0 1 6 8】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 1 3 3 で示される配列、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 のアミノ酸が独立して（代替のアミノ酸と）置換、除去、又は付加される配列番号 1 3 3 から得られる配列を有するか、又は、本開示の独立した態様において、配列番号 1 3 3 と少なくとも 9 5 % の同一性を有する配列番号 1 3 3 の誘導体が提供される。

40

【0 1 6 9】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 1 が、配列番号 1 3 5 である。

【0 1 7 0】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 2 が、配列番号 1 3 6 である。

【0 1 7 1】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R H 3 が、配列番号 1 3 7 である。

【0 1 7 2】

50

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 1 4 2 で示される配列を有する。

【0 1 7 3】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R L 1 が、配列番号 1 4 4 である。

【0 1 7 4】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R L 2 が、配列番号 3 7 である。

【0 1 7 5】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、C D R L 3 が、配列番号 1 4 5 である。

【0 1 7 6】

一部の例では、本明細書において記載される抗原特異的結合領域は、重鎖可変領域が、配列番号 1 5 0 で示される配列を有する。

【0 1 7 7】

さらに別の態様では、本明細書において記載される結合領域を含むキメラ抗原受容体が提供される。

【0 1 7 8】

一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、細胞表面に発現される。一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、細胞が T 細胞（細胞傷害性 T 細胞等）、N K 細胞及び N K T 細胞を含む。一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、細胞内シグナル伝達領域を含む。一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、細胞内シグナル伝達領域が、例えば、参照により本明細書において援用する特許文献 1 に記載されている C D 3 - ゼータ由来である。

【0 1 7 9】

一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、共刺激分子領域をさらに含む。一部の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体は、共刺激分子領域が、C D 2 8、4 - 1 B B 又は O X 4 0、及び、C D 2 8 と 4 - 1 B B 若しくは C D 2 8 と O X 4 0 等のその組み合わせを含む群から独立して選択される。

【0 1 8 0】

さらに別の態様では、本明細書において記載される結合領域を含む単離された抗体又は抗体が提供される。一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体（二重特異性抗体等）、全長抗体又は抗体結合断片を含み得るが、これらに限定されない。

【0 1 8 1】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体が二重特異性抗体である。一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体が二重特異性 T 細胞誘導（B i T e（登録商標））である。

【0 1 8 2】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、多特異性抗体が 2 つの異なる R O N 結合領域を含む。一部の例では、本明細書において記載される抗体は、2 つの異なる R O N 結合領域が異なるエピトープに特異的である。

【0 1 8 3】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、図 4 8 A、図 4 8 B、及び表 1 において記載される R O N 内のエピトープに結合する能力を有する（又は結合する）。一部の例では、本明細書において記載される抗体は、限定されるものではないが、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、配列番号 1 4、配列番号 1 5、及び配列番号 1 6 を含む配列を有する R O N 内のエピトープに結合する能力を有する（又は結合する）。

【0 1 8 4】

10

20

30

40

50

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、第1 R O N 結合領域が、それぞれ配列番号1、2、3で示されるC D R H 1、H 2 及びH 3 と、それぞれ配列番号18、19及び20で示されるC D R L 1、L 2 及びL 3 とを含む（特に、配列番号8及び25で示される可変領域、又は、該配列と少なくとも95%の同一性を有するV H 及び/又はV L 領域の変異体で利用される）。

【0185】

一部の例では、本願明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、第2 R O N 結合領域を含み、第2 R O N 結合領域は、それぞれ配列番号27、28、29で示されるC D R H 1、H 2 及びH 3 と、それぞれ配列番号36、37及び38で示されるC D R L 1、L 2 及びL 3 とを含む（特に、配列番号34及び43で示される可変領域、又は、該配列と少なくとも95%の同一性を有するV H 及び/又はV L の変異体で利用される）。

10

【0186】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、抗体結合断片がF a b、修飾されたF a b、F a b、修飾されたF a b、F (a b) 2、F v、d s - F v、F a b - F v、F a b - d s F v、単ドメイン抗体（例えば、V H 又はV L 又はV H H）、s c F v、及びd s - s c F vを含み得るが、これらに限定されない。

【0187】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、抗体分子がエフェクター機能を含む。

20

【0188】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、エフェクター機能が抗体定常領域（F c 領域等）によって提供される。一部の例では、本明細書において記載される抗体分子は、エフェクター機能が、抗体定常領域又はその活性断片、例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3 又はI g G 4（特にI g G 1 又はI g G 4）等の完全長I g G アイソタイプ等によって提供される。

【0189】

一部の例では、本明細書において記載される単離された抗体又は抗体は、ペイロードに結合される。一部の例では、本明細書において記載される抗体は、ペイロードが、毒素、ポリマー（例えば、合成又は自然発生のポリマー等）、生物学的に活性なタンパク質（例えば、酵素、他の抗体又は抗体断片等）、核酸及びその断片（例えば、DNA、RNA 及びその断片等）、放射性核種（特に、放射性ヨウ化物（r a d i o i o d i d e）、放射性同位体）キレート化金属、ナノ粒子及びレポーター基（蛍光若しくは発光標識、又は、N M R 若しくはE S R 分光法によって検出され得る化合物等）を含むが、これらに限定されない。

30

【0190】

一部の例では、毒素は、アウリスタチン（例えば、M M A E（モノメチルオーリスタチンE - C A S 番号：474645 - 27 - 7）、M M A F（モノメチルオーリスタチンF - C A S 番号：745017 - 94 - 1）等）、ピロロベンゾジアゼピン（P B D）、ドキソルピシン（C A S 番号：23214 - 92 - 8）、デュオカルマイシン、マイタンシノイド（例えば、N 2 - デアセチル - N 2 - （3 - メルカプト - 1 - オキシプロピル） - マイタンシン（D M 1；C A S 番号：139504 - 50 - 0）、N 2 - デアセチル - N 2 - （4 - メルカプト - 1 - オキシペンチル） - マイタンシン（D M 3）及びN 2 - デアセチル - N 2 - （4 - メチル - 4 - メルカプト - 1 - オキシペンチル） - マイタンシン（D M 4；C A S 番号：796073 - 69 - 3）、カリケアミシン（C A S 番号：108212 - 75 - 5）、ドラスタチン、マイタンシン（C A S 番号：35846 - 53 - 8）、アマニチン（C A S 番号：23109 - 05 - 9）、及びチューブリシン（C A S 番号：205304 - 86 - 5）から選択される。一部の例では、毒素は、アウリスタチン、M M A F（モノメチルオーリスタチンF）、ピロロベンゾジアゼピン（P B D）、ドキソルピシン、デュオカルマイシン、マイタンシノイド、カリケアミシ

40

50

ン、ドラスタチン、マイタンシン、 - アマニチン、及びチューブリシンを含む群から選択される。

【0191】

さらに別の態様では、本明細書において記載される抗体と、賦形剤、希釈剤及び/又は担体とを含む医薬組成物が提供される。

【0192】

一部の例では、本明細書において記載される医薬組成物は、混合物中に少なくとも2つのモノクローナル抗体、例えば本明細書において記載される2つの抗原特異的抗体等を含む。

【0193】

一部の例では、医薬組成物は、少なくとも2つの抗原特異的抗体のうちの1つを含み、上記の抗体は、それぞれ配列番号1、2、3で示されるCDRH1、H2及びH3と、それぞれ配列番号18、19及び20で示されるCDRL1、L2及びL3とを含み、任意的に、少なくとも2つの抗体のうち第2抗体は、それぞれ配列番号27、28、29で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号36、37及び38で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む。一部の例では、医薬組成物は、少なくとも2つの抗原特異的抗体のうちの1つを含み、上記の抗体は、それぞれ配列番号27、28、29で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号36、37及び38で示されるCDRL1、L2及びL3とを含み、任意的に、少なくとも2つの抗体のうち第2抗体は、それぞれ配列番号1、2、3で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号18、19及び20で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む。

10

20

【0194】

一部の例では、本明細書において記載される医薬組成物は、少なくとも1つの抗原特異的抗体が、それぞれ配列番号1、2、3で示されるCDRH1、H2及びH3と、それぞれ配列番号18、19及び20で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む(特に、配列番号8及び25で示される可変領域、又は、該配列と少なくとも95%の同一性を有するVH及び/又はVLの変異体で利用される)。

【0195】

一部の例では、本明細書において記載される医薬組成物は、第2RON結合領域を含む少なくとも1つの抗原特異的抗体が、それぞれ配列番号27、28、29で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号36、37及び38で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む(特に、配列番号34及び43で示される可変領域、又は、該配列と少なくとも95%の同一性を有するVH及び/又はVLの変異体で利用される)。

30

【0196】

一部の例では、本明細書において記載される医薬組成物は、製剤が非経口的である。

【0197】

さらに別の態様では、治療(又は療法)において使用するための、本明細書において記載されるRON結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される組成物、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物が提供される。

40

【0198】

さらに別の態様では、治療(又は療法)において使用するための、本明細書において記載されるRON結合領域が提供される。

【0199】

さらに別の態様では、治療(又は療法)において使用するための、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される医薬組成物が提供される。

【0200】

さらに別の態様では、治療(又は療法)において使用するための、本明細書において記載される抗体分子、又は本明細書において記載される組成物が提供される。

【0201】

50

さらに別の態様では、がん又は線維症（特にがん）の治療のための薬物の製造における、本明細書において記載される抗原結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物の使用が提供される。ある例では、がんはRON陽性がんである。

【0202】

さらに別の態様では、がん又は線維症（特にがん）の治療のための薬物の製造における、本明細書において記載される抗原結合領域の使用が提供される。

【0203】

さらに別の態様では、がん又は線維症（特にがん）の治療のための薬物の製造に対する、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される医薬組成物の使用が提供される。

10

【0204】

さらに別の態様では、腫瘍、がん又は線維症（特に、固形がん腫瘍及び／又は転移がん等のがん）の治療のための薬物の製造に対する、本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される組成物の使用が提供される。ある例では、がんはRON発現がんである。

【0205】

さらに別の態様では、患者におけるがん又は線維症を予防又は治療する方法が提供され、当該方法は、治療有効量の、本明細書において記載される抗原結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物を、予防又は治療を必要とする患者に投与するステップを含む。

20

【0206】

一部の例では、患者は、患者集団であり（又はその一部を形成し）、その集団を構成する患者がRON陽性腫瘍を有するということの特徴とする。一部の例では、その集団を構成する患者は、RON陽性及びC-MET陽性腫瘍を有する。

【0207】

一部の例では、本明細書において記載される方法は、治療前にRON陽性腫瘍を有する患者を同定するステップを含む。

【0208】

さらに別の例では、治療量の、本明細書において記載されるRON結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される組成物、又は本明細書において記載される抗体、又は本明細書において記載される医薬組成物を投与するステップを含む、がん又は線維症の患者を治療する方法が提供される。

30

【0209】

さらに別の例では、治療量の、本明細書において記載されるRON結合領域を投与するステップを含む、がん又は線維症の患者を治療する方法が提供される。

【0210】

さらに別の例では、治療量の、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体又は本明細書において記載される組成物を投与するステップを含む、がん又は線維症の患者を治療する方法が提供される。

40

【0211】

さらに別の例では、治療量の、本明細書において記載される抗体又は本明細書において記載される組成物を投与するステップを含む、がん又は線維症の患者を治療する方法が提供される。

【0212】

さらに別の例では、本明細書において記載されるRON結合領域、又は本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、又は本明細書において記載される組成物、又は本明細書において記載される抗体を用いて患者集団を治療する方法が提供され、ここで、その集団は、その集団を構成する患者がRON陽性腫瘍を有するということの特徴とする。一部の

50

例では、その集団を構成する患者はRON陽性及びC-MET陽性腫瘍を有する。

【0213】

さらに別の例では、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体、本明細書において記載されるキメラ抗原受容体を含む組成物、本明細書において記載される抗体分子、又は本明細書において記載される抗体分子を含む組成物を用いて患者集団を治療する方法が提供され、ここで、その集団は、その集団を構成する患者がRON陽性腫瘍を有するということを特徴とする。

【0214】

さらに別の例では、本明細書において記載される患者集団を治療する方法が提供され、ここで、その集団を構成する患者はRON陽性及びMET陽性腫瘍を有する。

10

【0215】

さらに別の例では、本開示による治療が施行される前に、集団にいるとして患者を同定するステップを含む、本明細書において記載される患者集団を治療する方法が提供される。

【0216】

さらに別の例では、診断薬又は予後因子として使用するための、本明細書において記載される組成物又は本明細書において記載される抗体の使用が提供される。さらに別の態様では、診断薬又は予後因子として使用するための、本明細書において記載される抗体分子、又は本明細書において記載される組成物の使用が提供され、例えば、抗体分子は、*in vivo*で可視化できるイメージング剤に結合される。

20

【0217】

一部の例では、治療有効量の本開示による結合領域（特に、本明細書において開示される抗体分子）を投与することによって、患者におけるRON発現を下方制御する方法が提供される。

【0218】

さらに別の態様では、配列番号8、配列番号34、配列番号51、配列番号63、配列番号79、配列番号95、配列番号106、配列番号121、配列番号130又は配列番号132のVHを含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体が提供される。

【0219】

さらに別の態様では、配列番号8と25、配列番号34と43、配列番号51と54、配列番号63と71、配列番号79と87、配列番号95と98、配列番号106と114、又は配列番号121と130から選択されるVH/VL対を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体が提供される。

30

【0220】

一部の例では、本明細書において記載される抗体は、図48A、図48B、又は表1において定められているエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する。

【0221】

さらに別の態様では、がんの状態を評価する*ex vivo*での方法が提供され、ここで、当該方法は：a)がんの腫瘍を含むと知られている患者又は患者の特定の部位を走査するステップであって、患者は、第1の時点で、標識された形態の抗体が投与されており、抗体は、本明細書において定められている抗体である、ステップ、b)1つ又は複数のさらなる時点でa)を繰り返し、さらに、2つ以上の時点からの結果を比較して、がんの状態を評価するステップを含む。

40

【0222】

さらに別の例では、本明細書において定められている抗体分子を使用してがん患者をモニターする方法が提供され、当該方法は：第1の時点で、がん、特に腫瘍にアクセスするために標識された形態の抗体分子を使用するステップと、少なくとも第2の時点で、がん、特に腫瘍にアクセスするために標識された形態の抗体分子を使用するステップと、2つ以上の時点からの結果を比較して、がんの状態を評価するステップとを含む。一部の例で

50

は、本明細書において記載されるがん患者をモニターする方法において、第1の時点とその後の時点の間の腫瘍によるRON発現の減少が、改善された予後と相関する。

【0223】

一例では、本開示の抗体によって結合されるエピトープは、コンフォメーションエピトープに結合する。

【0224】

一例では、本開示の抗体によって結合されるエピトープは、リニアエピトープに結合する。

【0225】

一例では、ペプチド配列における、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15のアミノ酸等、少なくとも5つのアミノ酸に特異的に結合する抗体が提供される。

10

【0226】

一部の例では、本明細書において記載される抗体又は抗原結合領域によって結合される(認識される)エピトープは、図48A、図48B、及び表1において記載されているペプチドを含む。

【0227】

一例では、配列番号8又は配列番号8と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号25又は配列番号25と少なくとも95%同一の配列を含む結合領域が提供される。

【0228】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号34又は配列番号34と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号43又は配列番号43と少なくとも95%同一の配列を含む。

20

【0229】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号51又は配列番号51と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号54又は配列番号54と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0230】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号63又は配列番号63と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号71又は配列番号71と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0231】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号79又は配列番号79と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号97又は配列番号97と少なくとも95%同一の配列を含む。

30

【0232】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号95又は配列番号95と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号98又は配列番号98と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0233】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号106又は配列番号106と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号114又は配列番号114と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0234】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号121又は配列番号121と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号130又は配列番号130と少なくとも95%同一の配列を含む。

40

【0235】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号8又は配列番号8と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号43又は配列番号43と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0236】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号8又は配列番号8と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号54又は配列番号54と少なくとも95%同一の配列を含む。

【0237】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号8又は配列番号8と少なくとも95%同一の配列、及び、配列番号71又は配列番号71と少なくとも95%同一の配列を含む。

50

【 0 2 3 8 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 8 又は配列番号 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 7 又は配列番号 8 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 3 9 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 8 又は配列番号 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 9 8 又は配列番号 9 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 0 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 8 又は配列番号 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 4 又は配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 1 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 8 又は配列番号 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 2 7 又は配列番号 1 2 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 2 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 3 4 又は配列番号 3 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 7 1 又は配列番号 7 1 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 3 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 3 4 又は配列番号 3 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 7 又は配列番号 8 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 4 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 3 4 又は配列番号 3 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 9 8 又は配列番号 9 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 5 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 3 4 又は配列番号 3 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 4 又は配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 6 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 3 4 又は配列番号 3 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 2 7 又は配列番号 1 2 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 7 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 5 1 又は配列番号 5 1 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 7 0 又は配列番号 7 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 8 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 5 1 又は配列番号 5 1 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 6 又は配列番号 8 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 4 9 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 5 1 又は配列番号 5 1 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 0 2 又は配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 5 0 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 5 1 又は配列番号 5 1 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 8 又は配列番号 1 1 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 5 1 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 6 2 又は配列番号 6 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 5 4 又は配列番号 5 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 5 2 】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 6 2 又は配列番号 6 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 6 又は配列番号 8 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 6 2 又は配列番号 6 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 0 2 又は配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 5 4】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 6 2 又は配列番号 6 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 8 又は配列番号 1 1 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 5 5】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 7 8 又は配列番号 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 5 4 又は配列番号 5 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

10

【0 2 5 6】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 7 8 又は配列番号 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 7 0 又は配列番号 7 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 5 7】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 7 8 又は配列番号 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 0 2 又は配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 5 8】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 7 8 又は配列番号 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 8 又は配列番号 1 1 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

20

【0 2 5 9】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 9 6 又は配列番号 9 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 5 4 又は配列番号 5 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 6 0】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 9 6 又は配列番号 9 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 7 0 又は配列番号 7 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 6 1】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 9 6 又は配列番号 9 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 6 又は配列番号 8 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

30

【0 2 6 2】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 9 6 又は配列番号 9 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 1 8 又は配列番号 1 1 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 6 3】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 1 1 0 又は配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 5 4 又は配列番号 5 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 6 4】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 1 1 0 又は配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 7 0 又は配列番号 7 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

40

【0 2 6 5】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 1 1 0 又は配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 8 6 又は配列番号 8 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

【0 2 6 6】

一例では、本開示の結合領域は、配列番号 1 1 0 又は配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列、及び、配列番号 1 0 2 又は配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含む。

50

【0267】

一例では、抗体分子等の本開示による結合領域は、ヒト化のものである。

【0268】

一例では、本開示による結合領域、キメラ受容体、又は抗体分子をコードするポリヌクレオチド（DNA等）が提供され、例えば、重鎖及び軽鎖が、同じポリヌクレオチド（DNA等の）分子において、又は、異なるポリヌクレオチド（DNA等の）分子でコードされる。

【0269】

一例では、本開示によるポリヌクレオチド（DNA等）を含むベクターが提供される。

【0270】

本開示によるポリヌクレオチド（DNA等）又は本明細書において定められているベクターを含む細胞は、例えば、哺乳動物細胞である。一例では、細胞は、コードされるタンパク質の発現のために単に設計される、例えばCHO、HEK、PerC6、E.coli又は類似の細胞等の宿主細胞である。一例では、細胞は、本開示による結合領域を発現するように操作される治療上の哺乳動物細胞であり、例えば、T細胞（細胞傷害性T細胞等）、NK細胞又はNKT細胞等である。

【0271】

一例では、操作されたT細胞受容体を有する細胞傷害性T細胞等の哺乳動物リンパ細胞（特に、NKT細胞又はT細胞）が提供され、ここで、上記の受容体は、本明細書において開示される抗体由来の6つのCDRを含む。

【0272】

従って、一例では、RONタンパク質に結合するモノクローナル抗体を投与するステップを含む、ヒトがんの治療方法が提供され、抗体は、リストされたCDR配列を有する。

【0273】

一例では、治療、特にがんの治療において使用するための本開示による細胞が提供される。

【0274】

一例では、抗体分子等の本開示の結合領域は、腫瘍細胞上のRON発現を下方制御する。これは、例えば、化学療法に対して患者を感作させる等、がん治療に対してがんをより影響されやすくするか又はより感受性を高くし得る。

【0275】

従って、1つの独立した態様において、本開示による抗体分子治療を施行することによって、RON陽性患者集団からRON陰性患者集団へ患者を変えるステップを含む、がん患者の予後を変化させる方法が提供される。

【0276】

有利に、本開示の抗体分子のオフターゲット作用は、RONががん組織においては非常に過剰発現されるけれども、非がん性細胞においては限定された発現を有するため、最小であると思われる。

【0277】

一例では、抗体分子はRON阻害物質（アンタゴニスト）である。本明細書において利用されるRON阻害物質は、RON受容体チロシンキナーゼ（MST1Rとしても既知）の関連する生物学的活性を減らすか又は取り消す又はブロックする、特にヒトタンパク質を阻害する抗体又は結合断片等の実体を指す。がん細胞に対する阻害効果には、以下の、（治療に対する反応の改善及びより良好な予後をもたらし得る）がん細胞増殖の阻害、がん細胞遊走の阻害、RONの発現低下のうち1つ又は複数が含まれ得る。

【0278】

一例では、阻害物質は、関連するin vitroアッセイで測定されるとき等、関連する生物学的活性を、例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100%低下させる。

10

20

30

40

50

【0279】

一例では、本開示による阻害物質は、直接的な阻害物質である。直接的な阻害とは、阻害物質が結合相互作用に直接結合するか又は結合相互作用を物理的にブロックして、生物学的活性を阻害する場合である。

【0280】

抗体分子は、本明細書において利用される場合、完全長の重鎖及び軽鎖を有する完全な抗体分子又はその断片（F a b、修飾されたF a b、F a b、修飾されたF a b、F（a b）₂、F v、F a b - F v、F a b - d s F v、単ドメイン抗体（例えば、V H又はV L又はV H H等）、s c F vであり得るが、これらに限定されない）、及び、二価、三価、又は四価の抗体、B i s - s c F v、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体等、例えば本開示による結合領域を含む（完全長の抗体の一部又は抗体断片として含む）多特異性抗体のフォーマット、及び上記のいずれかのエピトープ結合断片を指す。

10

【0281】

本明細書において特に言及される抗体に関して、本開示は、特に、多特異性抗体を含む任意の抗体又は断片フォーマットにおける上記の抗体からの対として可変領域の使用を含むということが当業者には明らかになる。一例では、6つのC D Rが、ヒトフレームワーク等の代替のフレームワークと組み合わせて本明細書において開示される抗体から利用される。

【0282】

20

抗体は、本明細書において利用される場合、完全長の重鎖及び軽鎖を有する完全な抗体、又は、少なくとも完全な抗体を含み、例えば二重特異性等の複数の特異性を含み得るか又は単一特異性であり得る多価の抗体を指す（例えば、特許文献2及び特許文献3を参照）。二重特異性及び多特異性の抗体バリエーションは、治療目的が2つの独立した標的タンパク質、すなわちR O N受容体チロシンキナーゼと、例えば、P D - 1経路（特にP D - 1又はP D - L 1）におけるタンパク質等の第2の治療標的とを阻害することである場合、一例における本開示の治療分子の役割として特に関連している。

【0283】

一例では、本開示の抗体分子は多価である。

【0284】

30

多価は、本明細書において利用される場合、所与の標的（同じ標的を含む）に2回以上結合する抗体分子を指す。多価の抗体分子は、標的を架橋させることができ、例えば、補体経路等を誘発することができる。

【0285】

一例では、本開示の抗体分子は一価である。一価は、本明細書において利用される場合、一度だけ標的に結合するように設計又は操作された抗体分子を指す。

【0286】

一例では、本開示による抗体分子はキメラである。

【0287】

一例では、本開示による抗体分子、特にその中の結合領域はヒト化される。

40

【0288】

一例では、本開示による抗体分子はモノクローナルである。

【0289】

「多特異性分子」は、本明細書において利用される場合、少なくとも2つの別々の抗原、例えば異なる抗原に特異的に結合する能力を有する分子を指す。一例では、多特異性分子は、二重特異性、三重特異性又は四重特異性の分子、特に二重特異性又は三重特異性の分子である。多価抗体は、複数の特異性、例えば二重特異性等を含んでもよく、又は、単一特異性であってもよい（例えば、特許文献2及び特許文献3を参照）。

【0290】

「抗体断片」は、本明細書において利用される場合、限定されるものではないが、F a

50

b、修飾された Fab、Fab、修飾された Fab、F(ab)₂、Fv、単一メイン抗体、scFv、Fv、二価、三価又は四価の抗体、Bis-scFv、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、及び上記のいずれのエピトープ結合断片を含む抗体結合断片を指す（例えば、非特許文献2を参照）。

【0291】

「エピトープ」は、本明細書において利用される場合、特異的な抗体によって結合される能力を有する高分子の一部分又は複数部分を指し、本開示では、ポリペプチドの一部、特にRONを指す。エピトープは、一般的に、化学的に活性な表面基から成り、特異的な三次元構造の特徴だけでなく、特異的な電荷特徴も有する。

【0292】

「クロスブロックする」、「クロスブロックされた」及び「クロスブロックしている」という用語は、アミノ酸配列又は他の結合物質（本明細書において記載される抗原結合領域等）が、本明細書において記載される他のアミノ酸配列又は抗原結合領域の所与の標的（例えば、本明細書において記載されるエピトープ）への結合に干渉する能力を意味するために、本明細書において交換可能に使用される。本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域が別のアミノ酸配列又は抗原結合領域の標的エピトープへの結合に干渉することができる程度、従って、本開示によるクロスブロックと言えるかどうかは、当技術分野において既知の競合結合アッセイを使用して決定することができる。

【0293】

1つの特に適した定量アッセイは、表面プラズモン共鳴技術を使用して相互作用の程度を測定することができるピアコア装置を使用する。別の適した定量クロスブロッキングアッセイは、ELISAベースのアプローチを使用して、本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域間の競合を、標的エピトープへのその結合の点から測定する。

【0294】

以下は、概して、本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域が、クロスブロックするか又はクロスブロックする能力を有するかどうかを決定するための適したピアコアアッセイを記載している。このアッセイは、本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域のいずれとも使用することができるということが正しく理解されることになる。ピアコア装置（例えばBiacore3000）は、製造業者の薦めに従って操作される。従って、1つのクロスブロッキングアッセイにおいて、標的タンパク質は、標準的なアミンカップリングの化学的作用を使用してCM5ピアコアチップに結合され、標的で被覆された表面が生成される。典型的には、200～800のレゾナンスユニットの標的が、チップに結合され得る（容易に測定可能な結合のレベルを与えるが、使用されている試験試薬の濃度によって容易に飽和可能な量である）。互いにクロスブロックする能力について評価されることになる（A*及びB*と名付けられた）2つの試験アミノ酸配列が、適した緩衝液において結合部位の1対1のモル比で混合され、試験混合物が作製される。濃度を結合部位ベースで計算する場合、アミノ酸配列の分子量は、アミノ酸配列の総分子量を、そのアミノ酸配列上の標的結合部位の数で割ったものであると仮定される。試験混合物中の各アミノ酸配列の濃度は、ピアコアチップ上に捕獲された標的分子上のそのアミノ酸配列に対する結合部位を容易に飽和させるために十分高くあるべきである。混合物中のアミノ酸配列は（結合ベースで）同じモル濃度であり、その濃度は、典型的には、（結合部位ベースで）1.00から1.5マイクロモルであろう。A*のみ及びB*のみを含む別々の溶液も調製される。これらの溶液中のA*及びB*は、試験混合物中のものと同じ緩衝液中に同じ濃度であるべきである。試験混合物は、標的により被覆されたピアコアチップを通過させられ、結合の総量が記録される。次に、チップに結合した標的に損傷を与えることなく、結合したアミノ酸配列を除去するような方法で、チップが処理される。典型的には、これは、60秒間30mM HClでチップを処理することによって行われる。次に、A*のみの溶液が、標的により被覆された表面を通過させられ、結合の量が記録される。ここでも、チップに結合した標的に損傷を与えることなく、結合したアミノ酸配列の全てを除去するためにチップは処理される。次に、B*のみの溶

10

20

30

40

50

液が、標的により被覆された表面を通過させられ、結合の量が記録される。次に、A * 及び B * の混合物の最大の理論上の結合が計算され、単独で標的表面を通過させられたときの各アミノ酸配列の結合の和が計算される。実際の記録された混合物の結合がこの理論上の最大値よりも小さい場合、2つのアミノ酸配列は互いにクロスブロックしている。従って、一般に、本明細書において記載されるクロスブロックするアミノ酸配列又は抗原結合領域は、アッセイ中本明細書において記載される第2のアミノ酸配列又は抗原結合領域の存在下で、記録された結合が、組み合わされた本明細書において記載される2つのアミノ酸配列又は抗原結合領域の(上記の)最大の理論上の結合の80%から0.1%(例えば、80%から4%等)、特に、最大の理論上の結合の75%から0.1%(例えば、75%~4%)、より具体的には、最大の理論上の結合の70%から0.1%(例えば、70%~4%)であるように、上記のピアコアクロスブロッキングアッセイにおいて標的に結合することになるものである。上記のピアコアアッセイは、本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域が本開示に従って互いにクロスブロックするかどうかを決定するために使用される主要なアッセイである。

【0295】

以下は、概して、標的に対して作られた本明細書において記載されるアミノ酸配列又は抗原結合領域が、本明細書において定められているようにクロスブロックするか又はクロスブロックする能力を有するかどうかを決定するためのELISAアッセイを記載している。アッセイは、本明細書において記載されるアミノ酸配列(又は、本明細書において記載される抗原結合領域)のいずれとも使用することができるということが正しく理解されることになる。このアッセイの一般的原理は、ELISAプレートのウェル上に被覆された標的エピトープに対して作られたアミノ酸配列又は抗原結合領域を有することである。過剰量の第2のクロスブロックの可能性のある抗標的アミノ酸配列が、溶液中に添加される(すなわち、ELISAプレートには結合しない)。次に、限られた量の標的がウェルに添加される。被覆されたアミノ酸配列及び溶液中のアミノ酸配列が、限られた数の標的分子の結合に対して競合する。プレートは洗浄され、被覆されたアミノ酸配列によって結合されていない余分な標的が除去され、さらに、第2の溶液相のアミノ酸配列、並びに、第2の溶液相のアミノ酸配列と標的との間に形成されたいかなる複合体も除去される。次に、結合した標的の量が、標的を検出するのに適切な試薬を使用して測定される。被覆されたアミノ酸配列をクロスブロックすることができる溶液中のアミノ酸配列は、第2の溶液相のアミノ酸配列の非存在下で被覆されたアミノ酸配列が結合することができる標的分子の数と比較して、被覆されたアミノ酸配列が結合することができる標的分子の数を減少させ得る。例えばAb-X等の第1のアミノ酸配列が、固定化されるアミノ酸配列として選ばれる場合、その配列はELISAプレートのウェル上に被覆され、その後、プレートは、適したブロッキング溶液を用いてブロックされ、続いて添加される試薬の非特異的結合が最小限にされる。次に、過剰量の第2のアミノ酸配列、すなわちAb-Yが、1つのウェルあたりのAb-Y[標的]結合部位のモルが、ELISAプレートの被覆中の1つのウェルあたりの使用したAb-X[標的]結合部位のモルよりも少なくとも10倍多いように、ELISAプレートに添加され、次に、1つのウェルあたりに添加される[標的]のモルが、各ウェルを被覆するために使用したAb-X[標的]結合部位のモルよりも少なくとも25分の1であるように、[標的]が添加される。適したインキュベーション期間に続いて、ELISAプレートが洗浄され、標的を検出するための試薬が添加されて、被覆された抗[標的]アミノ酸配列(この場合Ab-X)によって特異的に結合された標的の量が測定される。アッセイに対するバックグラウンド信号は、被覆されたアミノ酸配列(この場合Ab-X)、第2の溶液相のアミノ酸配列(この場合、Ab-Y)、[標的]緩衝液のみ(すなわち標的なし)、及び標的検出試薬を有するウェル中で得られた信号として定められる。アッセイに対する陽性対照の信号が、被覆されたアミノ酸配列(この場合、Ab-X)、第2の溶液相のアミノ酸配列の緩衝液のみ(すなわち、第2の溶液相アミノ酸配列なし)、標的及び標的検出試薬を有するウェル中で得られた信号として定められる。ELISAアッセイは、陽性対照信号をバックグラウンド信号の少なくとも6

10

20

30

40

50

倍とするような様式で実行されてもよい。どのアミノ酸配列をコーティングアミノ酸配列として使用するかの選択、及び、第2の(競合)アミノ酸配列として使用するかの選択に起因するいかなるアーチファクト(例えば、[標的]に対するAb-X及びAb-Y間の有意に異なる親和性等)も回避するために、クロスブロッキングアッセイは、2つのフォーマットで実行されてもよく：1)フォーマット1は、Ab-Xが、ELISAプレート上に被覆されるアミノ酸配列であり、Ab-Yが、溶液中の競合アミノ酸配列であり、2)フォーマット2は、Ab-Yが、ELISAプレート上に被覆されるアミノ酸配列であり、Ab-Xが、溶液中の競合アミノ酸配列である。Ab-X及びAb-Yは、フォーマット1又はフォーマット2において、溶液相の抗標的アミノ酸配列が、溶液相の抗標的アミノ酸配列の非存在下(すなわち、陽性対照ウェル)で得られた標的検出信号と比較して、標的検出信号(すなわち、被覆されたアミノ酸配列によって結合された標的の量)の60%から100%、具体的には70%から100%、より具体的には80%から100%の減少を引き起こし得る場合、クロスブロッキングとして定められる。

10

【0296】

「クロスブロック」という用語は、「結合」とは対照的であり、本明細書において使用される場合、共に化学的に結合する一对の種間の選択的親和性を指す。本願においては、結合は、本明細書において記載されるエピトープに対する抗原結合領域の特異的認識を指す。従って、これは、本明細書において記載されるRONエピトープに対する本明細書において記載される抗原結合領域の結合に干渉する「クロスブロック」とは対照的である。

20

【0297】

本発明において使用するための他の抗体断片には、特許文献4、5及び6に記載されているFab及びFab断片が含まれる。

【0298】

「結合断片」は、本明細書において利用される場合、その断片をペプチド又は抗原に対して特異的であるとして特徴付けるのに十分な特異性を有して標的ペプチド又は抗原に結合する能力を有する抗体断片を指す。

【0299】

特異的は、本明細書において利用される場合、特異的である抗原のみを認識する抗体分子、又は、非特異的である抗原に対する結合親和性と比較して、特異的である抗原に対して有意に高い結合親和性を有する抗体分子、例えば、5、6、7、8、9、10倍以上高い結合親和性を有する抗体分子等を指す。

30

【0300】

「Fabフラグメント」という用語は、本明細書において使用される場合、軽鎖(CL)のVL(可変軽鎖)領域及び定常領域、並びに、重鎖のVH(可変重鎖)領域及び第1定常領域(CH1)を含む軽鎖断片を含む抗体断片を指す。

【0301】

Fvは、2つの可変領域、例えば、同族の対等の協同的な可変領域、又は、VH及びVLの対等の親和性成熟可変領域等を指す。

【0302】

協同的な可変領域は、本明細書において利用される場合、互いに補完する、及び/又は、どちらも抗原結合に寄与し、当の抗原に特異的なFv(VH/VL対)にする可変領域である。

40

【0303】

結合領域は、本明細書において利用される場合、3つのCDRをそれぞれ含むVH及びVL等の2つの協同的な可変領域を指し、ここで、結合領域は、特定の(標的)抗原に特異的である。

【0304】

一例では、本開示の抗体分子は高い親和性を有し、例えば400、300、200、150、125、115、114、113、112、111、110、109、108、107、106、105、104、103、102、101、100、99、98、97、

50

96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 nM又はそれ以上の親和性等、500 nMの親和性又はそれ以上の親和性を有する。

【0305】

より高い結合親和性は、本明細書において利用される場合、より小さい数値的な親和性の値を指し、例えば、1 nMの親和性は、10 nMの親和性よりも高い親和性（増加した親和性とも呼ばれる）である。

10

【0306】

結合親和性（親和性）は、多くの標準的なアッセイ、例えばピアコア等の表面プラズモン共鳴等によって測定することができる。

【0307】

元の抗体の親和性は、CDRを突然変異すること（非特許文献3）、鎖シャフリング（非特許文献4）、大腸菌の突然変異誘発株の使用（非特許文献5）、DNAシャフリング（非特許文献6）、ファージディスプレイ（非特許文献7）及びセクシャルPCR（非特許文献8）を含む親和性成熟プロトコルを利用することによって増やすことができる。Vaughan等（前出）は、これらの親和性成熟の方法について論じている。増加した親和性は、本明細書において利用される場合、これに関して、出発分子と比べた改善を指す。

20

【0308】

一例では、本開示の抗体分子は、本明細書において開示される配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む。この例は、本明細書において開示される所与の配列に対して96、97、98又は99%の配列にも及ぶ。

【0309】

これらの抗体及び抗体断片を作製及び製造する方法は、当技術分野において良く知られている。本開示において使用するための抗体は、当技術分野において既知のいかなる適した方法も使用して得ることができる。融合タンパク質、例えばポリペプチド-Fc融合タンパク質を含むポリペプチド/タンパク質、又は、（活性化T細胞としての）ポリペプチドを組換えで又は自然に発現する細胞は、例えば、宿主を免疫化し、標的ポリペプチド/タンパク質を特異的に認識する抗体を産生させるために使用することができる。ポリペプチドは、完全長のポリペプチド又は生物学的に活性な断片又はその誘導体であってもよい。

30

【0310】

ポリペプチドは、発現系を含む遺伝子修飾の宿主細胞から、当技術分野において良く知られたプロセスによって調製することができるか、又は、自然の生物学的供給源から回収することができる。本願において、「ポリペプチド」という用語は、ペプチド、ポリペプチド及びタンパク質を含む。これらは、特に指定しない限り、互換的に使用される。抗原ポリペプチドは、場合によっては、例えば、アフィニティタグに融合される融合タンパク質等、より大きなタンパク質の一部であってもよい。

40

【0311】

抗原ポリペプチドに対して生成される抗体は、動物の免疫化が必要である場合、良く知られたルーチンのプロトコルを使用して、動物、好ましくは非ヒト動物にポリペプチドを投与することによって得ることができ、例えば、非特許文献9を参照されたい。ウサギ、マウス、ラット、ヒツジ、ウシ、ラクダ又はブタ等の多くの温血動物を免疫化することができる。しかし、マウス、ウサギ、ブタ及びラットが一般的に最も適している。

【0312】

50

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術（非特許文献 10）、トリオーマ技術、ヒト B 細胞ハイブリドーマ技術（非特許文献 11）、及び E B V - ハイブリドーマ技術（非特許文献 12）等、当技術分野において既知のいかなる方法によっても調製することができる。

【0313】

本開示において使用するための抗体は、例えば、非特許文献 13、特許文献 7、8 及び 9 により記載される方法によって、特異的抗体の産生のために選択された単一リンパ球から生成された免疫グロブリン可変領域 c D N A をクローニング及び発現することによって、単一リンパ球抗体方法を使用して生成することもできる。

【0314】

ヒト化抗体（C D R 移植抗体を含む）は、非ヒト種由来の 1 つ又は複数の相補性決定領域（C D R）及びヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域を有する抗体分子である（例えば、特許文献 10；11 を参照）。C D R 全体ではなく、C D R の特異性決定残基を移すことのみが必要であり得るということが正しく理解されることになる（例えば、非特許文献 14 を参照）。ヒト化抗体は、任意的に、C D R を得た非ヒト種から得られる 1 つ又は複数のフレームワーク残基をさらに含み得る。

【0315】

本明細書において使用される場合「ヒト化抗体分子」という用語は、重鎖及び / 又は軽鎖が、アクセプター抗体（例えば、ヒト抗体等）の重鎖及び / 又は軽鎖の可変領域フレームワークに移植されたドナー抗体（例えば、マウスモノクローナル抗体）由来の 1 つ又は複数の C D R（必要に応じて、1 つ又は複数の修飾された C D R を含む）を有する抗体分子を指す。概説については、非特許文献 15 を参照されたい。一例では、C D R 全体が移されるのではなく、本明細書において先に記載された C D R のいずれか 1 つ由来の特異性決定残基のうち 1 つ又は複数のみが、ヒト抗体フレームワークに移される（例えば、非特許文献 14 を参照）。一例では、本明細書において先に記載された C D R のうち 1 つ又は複数由来の特異性決定残基のみが、ヒト抗体フレームワークに移される。別の例では、本明細書において先に記載された C D R のそれぞれ由来の特異性決定残基のみが、ヒト抗体フレームワークに移される。

【0316】

C D R 又は特異性決定残基が移植される場合、マウス、霊長類及びヒトのフレームワーク領域を含む、C D R が得られるドナー抗体のクラス / タイプを考慮したいかなる適切なアクセプター可変領域フレームワーク配列も使用することができる。適切には、本発明によるヒト化抗体は、ヒトアクセプターフレームワーク領域、並びに、本明細書において提供される C D R のうち 1 つ又は複数を含む可変領域を有する。

【0317】

本明細書において言及される C D R は、V B A S E 2 ソフトウェアによって定められている：非特許文献 16。

【0318】

独立した代替の例では、本明細書において開示される可変領域のそれぞれにおいて定められている C D R が提供され、C D R は、以下に記載されているように K a b a t / C l o t h i a ナンバリングによって定められている。

【0319】

重鎖可変領域の C D R は、K a b a t ナンバリングシステムによると、残基 31 ~ 35（C D R - H 1）、残基 50 ~ 65（C D R - H 2）及び残基 95 ~ 102（C D R - H 3）に位置している。しかし、C h o t h i a（非特許文献 17）によると、C D R - H 1 に等しいループが、残基 26 から残基 32 に及ぶ。従って、別段の指示がない限り、「C D R - H 1」は、本明細書において利用される場合、K a b a t ナンバリングシステム及び C h o t h i a のトポロジカルなループ定義の組み合わせによって記載されるように、残基 26 から 35 を指すよう意図される。

【0320】

軽鎖可変領域のCDRは、K a b a tナンバリングシステムによると、残基24～34 (CDR-L1)、残基50～56 (CDR-L2) 及び残基89～97 (CDR-L3) に位置している。

【0321】

K a b a tの残基指定は必ずしもアミノ酸残基のリニアナンバリングに直接対応するわけではない。実際の直鎖状のアミノ酸配列は、基本的な可変領域構造のフレームワーク又は相補性決定領域 (CDR) であろうとなかろうと、構造成分の短縮又は構造成分への挿入に対応する厳密なK a b a tナンバリングにおけるものよりも少ないか又はさらなるアミノ酸を有し得る。正しい残基のK a b a tナンバリングは、抗体の配列における相同性の残基を「標準的な」K a b a tナンバリングされた配列とアライメントすることによって、所与の抗体について決定することができる。

10

【0322】

「1つ又は複数の抗体エフェクター機能」又は「エフェクター機能」という用語は、本明細書において使用される場合、抗体の定常領域 (例えば、免疫グロブリンの1つ又は複数のFcエフェクター領域等) によって寄与される機能を指す。そのような機能は、例えば、病原性活性又は溶解活性を有する免疫細胞上のFc受容体への1つ又は複数のFcエフェクター領域の結合によって、又は、補体系の成分への1つ又は複数のFcエフェクター領域の結合によってもたすことができる。エフェクター機能の例として、抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食 (ADCP)、及び補体依存性細胞傷害 (CDC) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0323】

一例では、本開示による抗体分子は、標的 (がん) 細胞の抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (ADCC) を誘発 (又は増加) し得る。ADCCは、免疫エフェクター細胞によって抗体により被覆された標的細胞の溶解を導く免疫機構である。標的細胞は、Fc領域を含む抗体又はその断片が、一般的に、Fc領域に対してN末端であるタンパク質部分を介して特異的に結合する細胞である。ADCCを決定する例証的な方法は、本開示の実験の項において見つけることができる。

【0324】

一例では、本開示による抗体分子は、少なくとも1つのペイロードに結合され得る。ペイロードは、本発明の抗体に結合することができる単一分子又は連結されて単一部分を形成するように2つ以上のそのような分子を含み得るということが正しく理解されることになる。1つの分子に連結される抗体断片を得ることが望ましい場合、これは、抗体断片をエフェクター分子に直接又はカップリング剤を介して連結させる標準的な化学的手順又は組換えDNA手順によって調製することができる。そのようなエフェクター分子を抗体に結合させる技術は、当技術分野において良く知られている (非特許文献18、19及び20を参照)。特定の化学的手順には、例えば、特許文献12乃至16において記載されているものが含まれる。或いは、分子がタンパク質又はポリペプチドである場合、連結は、例えば、特許文献17及び18において記載されている組換えDNA手順を使用して達成することができる。

30

【0325】

ペイロードという用語は、本明細書において使用される場合、例えば、酵素等の生物学的に活性なタンパク質、他の抗体又は抗体断片、合成又は自然発生のポリマー、例えばDNA、RNA及びその断片等の核酸及びその断片、放射性核種、特に、放射性ヨウ化物、放射性同位元素、キレート化金属、ナノ粒子及びレポーター基 (蛍光化合物、又は、NMR若しくはESR分光法によって検出され得る化合物等) を含む。

40

【0326】

他のペイロードには、¹¹¹In及び⁹⁰Y、^{Lu}177、^{Bismuth}213、^{Californium}252、^{Iridium}192及び^{Tungsten}188/^{Rhenium}188等のキレート化放射性核種；又は、限定されるものではないが、アルキルホスホコリン、トポイソメラーゼI阻害剤、タキソイド及びスラミン等の薬物が含まれ

50

得る。

【0327】

他のペイロードには、タンパク質、ペプチド及び酵素が含まれる。関心のある酵素は、タンパク質分解酵素、ヒドロラーゼ、リアーゼ、イソメラーゼ、トランスフェラーゼを含むが、これらに限定されない。関心のあるタンパク質、ポリペプチド及びペプチドは、免疫グロブリン、アブリン、リシンA、シュドモナス外毒素若しくはジフテリア毒素等の毒素、インスリン、腫瘍壊死因子、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、神経成長因子、血小板由来成長因子若しくは組織プラスミノゲン活性化因子等のタンパク質、血栓剤、若しくは、例えばアンジオスタチン若しくはエンドスタチン等の抗血管新生剤、又は、リンホカイン、インターロイキン1 (IL-1)、インターロイキン2 (IL-2)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、神経成長因子 (NGF) 若しくは他の成長因子及び免疫グロブリン等の生物学的応答調節物質を含むが、これらに限定されない。

10

【0328】

他のペイロードには、例えば診断において有用な検出可能物質が含まれ得る。検出可能物質の例として、様々な酵素、補欠分子族、蛍光材料、発光材料、生物発光材料、放射活性核種、(陽電子放出断層撮影において使用するための)陽電子放出金属、及び非放射性の常磁性金属イオンが挙げられる。診断用の抗体に結合させることができる金属イオンについては、一般的に特許文献19を参照されたい。適した酵素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼを含み；適した補欠分子族は、ストレプトアビジン、アビジン及びビオチンを含み；適した蛍光材料は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド及びフィコエリトリンを含み；適した発光材料はルミノールを含み；適した生物発光材料は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン及びエクオリンを含み；さらに、適した放射活性核種は、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 及び ^{99}Tc を含む。

20

【0329】

別の例では、ペイロードは、*in vivo*で抗体の半減期を長くすることができ、及び/又は、抗体の免疫原性を低下させることができ、及び/又は、免疫系への上皮バリアを横切る抗体の送達を改良することができる。このタイプの適したエフェクター分子の例として、特許文献20において記載されているもの等、ポリマー、アルブミン、アルブミン結合タンパク質、又はアルブミン結合化合物が挙げられる。

30

【0330】

エフェクター分子がポリマーである場合、一般に、合成又は自然発生のポリマー、例えば、任意的に置換された直鎖若しくは分岐鎖のポリアルキレン、ポリアルケニレン若しくはポリオキシアルキレンのポリマー、又は、分岐若しくは非分岐の多糖、例えばホモ多糖若しくはヘテロ多糖等であり得る。

【0331】

上述の合成ポリマー上に存在し得る特定の任意の置換基は、1つ又は複数のヒドロキシ基、メチル基又はメトキシ基を含む。

40

【0332】

合成ポリマーの特定の例として、任意的に置換された直鎖又は分岐鎖のポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)、又はその誘導体、特に、メトキシポリ(エチレングリコール)又はその誘導体等、任意的に置換されたポリ(エチレングリコール)が挙げられる。

【0333】

特定の自然発生のポリマーには、ラクトース、アミロース、デキストラン、グリコーゲン又はその誘導体が含まれる。

【0334】

「誘導体」は、本明細書において使用される場合、反応性の誘導体、例えばマレイミド

50

等のチオール選択的反応基を含むよう意図される。反応基は、ポリマーに直接又はリンカーセグメントを介して連結されてもよい。そのような基の残基は、場合によっては、抗体断片とポリマーとの連結基として、生成物の一部を形成することが正しく理解されることになる。

【0335】

ポリマーのサイズは、要望通りに変えることができるが、一般的に、500Daから50000Da、例えば5000から40000Da、20000から40000Da等の平均分子量の範囲内になる。ポリマーサイズは、特に、生成物の意図された用途、例えば、腫瘍等の特定の組織に局在化する能力、又は、循環の半減期(circulating half-life)を延長させる能力に基づき選択することができる(概説については、非特許文献21を参照)。

10

【0336】

従って、例えば、腫瘍の治療において使用するために、例えば、生成物が循環を離れ、組織に侵入するように意図されている場合、例えば、約5000Daの分子量を有する小さい分子量のポリマーを使用することが有利であり得る。生成物が循環内に残る用途に対しては、例えば20000Daから40000Daの範囲内の分子量を有するより大きな分子量のポリマーを使用することが有利であり得る。

【0337】

適したポリマーには、ポリ(エチレングリコール)又は特にメトキシポリ(エチレングリコール)又はその誘導体等、特に約15000Daから約40000Daの範囲内の分子量を有するポリアルキレンポリマーが含まれる。

20

【0338】

一例では、本発明において使用するための抗体は、ポリ(エチレングリコール)(PEG)部分に結合される。1つの特定の例では、抗体は抗体断片であり、PEG分子は、抗体断片内に位置する任意の利用可能なアミノ酸側鎖又は末端アミノ酸官能基、例えば、任意の遊離なアミノ基、イミノ基、チオール基、ヒドロキシル基、又はカルボキシル基を介して結合させることができる。そのようなアミノ酸は、抗体断片において自然に発生してもよく、又は、組換えDNA方法を使用して断片内に操作されてもよい(例えば、特許文献21乃至24を参照)。一例では、本発明の抗体分子は、修飾されたFabフラグメントであり、ここで、修飾は、エフェクター分子の結合を可能にするための、その重鎖のC末端への1つ又は複数のアミノ酸の付加である。適切に、付加的なアミノ酸は、エフェクター分子が結合され得る1つ又は複数のシステイン残基を有する修飾されたヒンジ領域を形成する。多数の部位を使用して、2つ以上のPEG分子を結合させることができる。

30

【0339】

適切に、PEG分子は、抗体断片内に位置する少なくとも1つのシステイン残基のチオール基を介して共有結合される。修飾された抗体断片に結合する各ポリマー分子は、断片内に位置するシステイン残基の硫黄原子に共有結合されてもよい。共有結合は、一般的に、ジスルフィド結合、又は、特に硫黄-炭素結合である。チオール基が結合点として使用される場合、適切に活性化されたエフェクター分子、例えば、マレイミド及びシステイン誘導体等のチオール選択的誘導体を使用することができる。活性化ポリマーは、上記のようにポリマーにより修飾された抗体断片を調製する際の出発材料として使用することができる。活性化ポリマーは、ハロカルボン酸若しくはエステル、例えばヨードアセトアミド、イミド、例えばマレイミド、ビニルスルホン又はジスルフィド等、チオール反応基を有するいかなるポリマーであってもよい。そのような出発材料は、商業的に(例えば、Nektar、以前はShearwater Polymers Inc.、Huntsville、AL、USAから)得ることができるか、又は、従来の化学的手順を使用して、商業的に入手可能な出発材料から調製することができる。特定のPEG分子には、20Kメトキシ-PEG-アミン(Nektar(以前はShearwater); Rapp Polymer; 及びSunBioから入手可能)、及び、M-PEG-SPA(Nektar(以前はShearwater)から入手可能)が含まれる。

40

50

【0340】

一例では、抗体は、例えば特許文献25又は26開示されている方法に従って、PEG化された、すなわち、PEG（ポリ（エチレングリコール））を共有結合させた修飾されたFabフラグメント又はdiFabである（非特許文献22、23及び24；25も参照）。一例では、PEGは、ヒンジ領域内のシステインに結合される。一例では、PEGにより修飾されたFabフラグメントは、マレイミド基を、修飾されたヒンジ領域内の単一のチオール基に共有結合させている。リジン残基は、マレイミド基に共有結合させてもよく、リジン残基上のアミン基のそれぞれに、約20,000Daの分子量を有するメトキシポリ（エチレングリコール）ポリマーを結合させてもよい。従って、PEGが結合したFabフラグメントの総分子量は約40,000Daであり得る。

10

【0341】

特定のPEG分子は、PEG2MAL40K（Nektar（以前はShearwater）から入手可能）としても知られるN,N'-ビス（メトキシポリ（エチレングリコール）MW20,000）修飾リジンの2-[3-（N-マレイミド）プロピオンアミド]エチルアミドを含む。

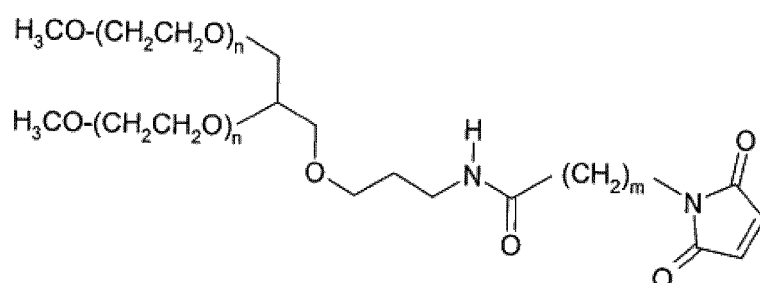
【0342】

PEGリンカーの代替の供給源は、GL2-400MA2（以下の構造中のmは5である）及びGL2-400MA（mは2である）を供給するNOFを含み、nは約450である。

【0343】

20

【化1】



mは2又は5である

30

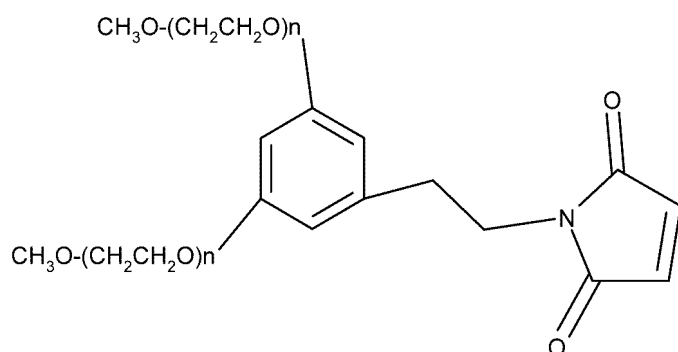
すなわち、各PEGは、約20,000Daである。

【0344】

以下のタイプのさらなる代替のPEGエフェクター分子：

【0345】

【化2】



40

が、Dr Reddy、NOF及びJenkemから入手可能である。

【0346】

一例では、（例えば、本明細書において記載されるPEGを用いて）PEG化され、例えば（配列ナンバリングによる）重鎖のアミノ酸226等、鎖内のアミノ酸226又はそ

50

の付近にて、システインアミノ酸残基を介して結合される抗体が提供される。

【0347】

T細胞受容体及びキメラ抗原受容体

T細胞受容体及びキメラ抗原受容体技術の比較及び概説が、非特許文献26において提供されている。

【0348】

一例では、本開示によるキメラ抗原受容体は、参照により本明細書において援用する特許文献1において開示されている技術を含む。要するに、本明細書において使用される場合、「キメラ抗原受容体」という用語は、抗原に対する抗体ベースの特異性を、特定の細胞免疫活性を有する細胞受容体活性化細胞内領域と組み合わせる分子を指す。例えば、キメラ抗原受容体は、本明細書において記載される抗原結合領域を、特定の抗腫瘍細胞免疫活性を有する細胞受容体活性化細胞内領域（例えば、T細胞受容体活性化細胞内領域等）と組み合わせることができる。次に、キメラ抗原受容体は、T細胞活性化及び共刺激信号を提供する細胞内領域に融合した単鎖Fv（scFv）抗原特異的細胞外領域を介したMHC非依存性の一次活性化をT細胞が達成するのを可能にする。

【0349】

医薬組成物

一態様では、本発明による医薬製剤又は医薬組成物は、本開示による抗体分子、並びに、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤及び/又は担体を含む。

【0350】

そのような担体により、医薬組成物が、患者による経口摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、及び懸濁剤として製剤化されるのが可能になる。

【0351】

治療用組成物における薬学的に許容される担体は、水、生理食塩水、グリセロール及びエタノール等の液体をさらに有してもよい。加えて、湿潤剤若しくは乳化剤等の補助物質又はpH緩衝物質が、そのような組成物中に存在してもよい。

【0352】

本発明の医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮、経皮的（例えば、特許文献27を参照）、皮下、腹腔内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、腔内、又は直腸の経路を含むがこれらに限定されないいかなる数の経路によっても投与することができる。皮下噴射器を使用して、本発明の医薬組成物を投与することもできる。典型的には、治療用組成物は、注射剤として、液体溶液又は懸濁液として調製することができる。注射に先立つ液体溶媒中の溶液又は懸濁液に適した固形も調製することができる。

【0353】

投与に適した形態には、例えばボラス注射又は持続注入による等、例えば注射又は注入による非経口投与に適した形態が含まれる。生成物が注射又は注入用である場合、油性又は水性の溶媒中の懸濁液、溶液又は乳剤の形態をとることができ、懸濁剤、保存剤、安定化剤、及び/又は分散剤等の調合剤（formulatory agents）を含有してもよい。或いは、抗体分子は、注射用のグリコース、生理食塩水、水又はその2つ以上の組み合わせ等の適切な滅菌液を用いて使用前に再構成するための乾燥形態（凍結乾燥等）であってもよい。

【0354】

従って、一例では、製剤は、非経口投与のため、特に静脈内又は皮下注射のために提供される。

【0355】

製剤化されると、本発明の組成物は、対象に直接投与することができる。処置が行われることになる対象は動物であり得る。しかし、1つ又は複数の例では、組成物は、ヒト対象への投与に適応する。

【 0 3 5 6 】

適切に、本開示による製剤において、最終製剤のpHは、抗体又は断片の等電点の値と類似しておらず、例えば、製剤のpHが7である場合、8～9又はそれ以上のpIが適切であり得る。理論により縛られることは望まないけれども、これは、最終的に、改善された安定性を有する、例えば、抗体又は断片が溶液中に残る最終製剤を提供することができるということが考えられる。

【 0 3 5 7 】

一例では、本開示による液体製剤のpHは、pH6、6.5、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8又は7.9等、pH5.5から8の範囲内にある。

【 0 3 5 8 】

一例では、提供される製剤は、等張性であるか、又は、構成後に等張性である。

【 0 3 5 9 】

一例では、本開示の組成物又は製剤は、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198又は199mg/ml等、1～200mg/mlの本開示による抗体分子を含む。

【 0 3 6 0 】

評価

実験の項において例示されるように、本開示の抗体は、in vivoでの腫瘍の成長を追跡するために使用することができる。従って、本明細書において定められる抗体は、患者におけるがんの状態を評価するために使用され得ることが考察される。

【 0 3 6 1 】

「状態」という用語は、本明細書において使用される場合、所与の時点での腫瘍又はがん腫瘍の状況又は状態を指す。従って、本明細書において使用される場合、がん患者の状態は、腫瘍のサイズ、腫瘍の位置（又は位置の数）、及び観察される腫瘍のステージによって定めることができる。従って、がんのタイプに応じて、患者の状態は、観察される腫瘍のステージと同じであってもよい。一部の例では、状態は、「リンパ節転移の状態」、「局所」、「遠隔」、又は「再発」であり得る。

【 0 3 6 2 】

治療

従って、一例では、治療、特にがん又は線維症の治療において使用するための、本開示による抗体分子又は組成物が提供される。

【 0 3 6 3 】

「線維症」という用語は、本明細書において使用される場合、例えば修復又は反応プロ

10

20

30

40

50

セスにおける、器官又は組織における過剰な線維性結合組織の形成を指す。これは、器官又は組織の正常な成分としての線維性組織の形成に対抗している。従って、本開示において、「線維症」という用語は、異常な治癒プロセスを正常な治癒プロセスから区別するために使用される。一部の例では、「線維症」という用語は、例えば固形がん腫瘍又は転移がん等のがんに関連する線維症に限定される。

【0364】

一例では、本開示の治療は、例えば、肝がん（肝細胞がん等）、胆管がん、乳がん（nonER+乳がん等）、前立腺がん、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、肺がん、胃がん、食道がん、膵がん、骨がん、膀胱がん、頭頸部がん、甲状腺がん、皮膚がん、腎がん、及び食道がん、並びに、その組み合わせ等から選択される上皮がん、例えば、胃がんに対して施行される。

10

【0365】

一例では、がんは、肝細胞がん、胆管がん、乳がん、前立腺がん、結腸直腸がん、卵巣がん、肺がん、胃がん、膵がん、及び食道がんを含む群から選択される。

【0366】

一例では、胆管がんは、肝内胆管、左肝管、右肝管、総肝管、胆嚢管、総胆管、ファーター膨大部、及びその組み合わせから選択される位置にある。

【0367】

一例では、胆管がんは肝内胆管内にある。一例では、胆管がんは左肝管内にある。一例では、胆管がんは右肝管内にある。一例では、胆管がんは総肝管内にある。一例では、胆管がんは胆嚢管内にある。一例では、胆管がんは総胆管内にある。一例では、胆管がんはファーター膨大部内にある。

20

【0368】

一例では、上皮がんは細胞腫である。

【0369】

一例では、がんは、例えば固形腫瘍、液体腫瘍、又はその組合せ等の腫瘍である。

【0370】

一例では、本開示による治療は、例えば手術後の補助療法である。

【0371】

一例では、本開示による療法は、例えば手術前に腫瘍を縮小させるためのネオアジュバント治療である。

30

【0372】

一例では、腫瘍は固形腫瘍である。一例では、がんは、原発がん、二次がん、転移、又はその組み合わせである。一例では、本開示による治療は、二次腫瘍の治療に適している。一例では、がんは転移がんである。一例では、本開示による治療は、原発がん及び転移の治療に適している。一例では、本開示による治療は、二次がん及び転移の治療に適している。一例では、本開示による治療は、原発がん、二次がん及び転移の治療に適している。

【0373】

一例では、本開示による治療は、本開示のがんに対するリンパ節におけるがん性細胞の治療に適している。

40

【0374】

一例では、肝がんは原発性肝がんである。一例では、肝がんは二次性肝がんである。一例では、肝がんは、ステージ1、2、3A、3B、3C、4A又は4Bである。

【0375】

一例では、胃がんは、ステージ0、I、II、III又はIVである。

【0376】

一例では、がんはRON陽性である。一例では、がんはMet陽性である。一例では、がんはRON陽性及びMet陽性である。

【0377】

50

一例では、がんは、1つ又は複数の利用可能ながん治療に対して抵抗性又は耐性である。

【0378】

一例では、本開示の療法は、第一選択治療である。一例では、本開示による療法は、第二選択治療又はその後の選択治療である。

【0379】

一例では、本開示による抗体分子は、併用療法において利用される。

【0380】

一例では、併用療法は、CTLA4阻害剤、PD-1阻害剤、又はPD-L1阻害剤等のチェックポイント阻害剤、特に抗体又はその結合断片を含む。

10

【0381】

一例では、本開示の併用療法は、化学療法剤を含むか又は化学療法剤をさらに含む。

【0382】

一例では、併用療法は、例えば200mg、300mg又は400mg等、10mgから500mgの範囲の用量で1日1回又は2回投与される、例えばハーセプチン又はpan-HER阻害剤バルリチニブ[(R)-N4-[3-クロロ-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-N6-(4-メチル-4,5,6-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-キナゾリン-4,6-ジアミン(特許文献28において開示されているバルリチニブ実施例52)]等のHER阻害剤を含む。

20

【0383】

化学療法剤及び化学療法又は細胞傷害性薬物は、文脈上他の意味を示さない限り、本明細書において交換可能に利用される。

【0384】

化学療法は、本明細書において利用される場合、悪性の細胞及び組織に対して「選択的に」破壊性である特定の抗悪性腫瘍の化学薬品又は薬物、例えば、アルキル化剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤を含む代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイドを含む微小管阻害剤、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、parp阻害剤、及び他の抗腫瘍剤等を指すように意図される。選択的には、これに関して、当然ながらこれらの薬剤の多くが重大な副作用を有するため、緩く使用される。

30

【0385】

好ましい用量は、治療されているがんの性質に基づき、専門家によって選ばれてもよい。

【0386】

本開示の方法において利用することができるアルキル化剤の例として、アルキル化剤、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、テトラジン、アジリジン、プラチン、及び誘導体、並びに、非古典的なアルキル化剤が挙げられる。

【0387】

白金含有化学療法剤(プラチンとも呼ばれる)の例として、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、トリプラチン、及びリボプラチン(シスプラチンのリボソームバージョン)が挙げられ、特にシスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンが挙げられる。

40

【0388】

シスプラチンの用量は、正確ながんに応じて、約20から約270mg/m²に及ぶ。多くの場合、用量は、約70から約100mg/m²の範囲内である。

【0389】

ナイトロジェンマスタードには、メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、及びブスルファンが含まれる。

【0390】

ニトロソウレアには、N-ニトロソ-N-メチル尿素(MNU)、カルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)及びセムスチン(MeCCNU)、フォテムスチン、及

50

びストレプトゾトシンが含まれる。テトラジンには、ダカルバジン、ミトゾロミド及びテモゾロミドが含まれる。

【0391】

アジリジンには、チオテパ、マイトマイシン及びジアジクオン（AZQ）が含まれる。

【0392】

本開示の方法において利用することができる代謝拮抗剤の例としては、葉酸代謝拮抗剤（例えば、メソトレキセート及びペメトレキセド等）、プリン類似体（例えば、アザチオプリン、メルカプトプリン、チオプリン、フルダラビン（リン酸形態を含む）、ペントスタチン、及びクラドリピン等のチオプリン等）、ピリミジン類似体（例えば、5 - フルオロウラシル（5 - FU）等のフルオロピリミジン、及び、カペシタビン [Xeloda（登録商標）] 等のそのプロドラッグ等）、フロクスウリジン、ゲムシタビン、シタラビン、デシタビン、ラルチトレキセド（トムデックス）ヒドロクロリド、クラドリピン、及び6 - アザウラシルが挙げられる。

10

【0393】

本開示の方法において利用することができるアントラサイクリンの例としては、ダウノルビシン（ダウノマイシン）、ダウノルビシン（リボソーム）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ドキソルビシン（リボソーム）、エビルビシン、イダルビシン、バルルビシン（現在、膀胱がんを治療するためだけに使用される）、及びミトキサントロン、アントラサイクリン類似体が挙げられ、特にドキソルビシンが挙げられる。

20

【0394】

本開示の方法において利用することができる微小管障害剤の例としては、ビンカアルカロイド及びタキサンが挙げられる。

【0395】

ビンカアルカロイドは、完全に自然の化学物質、例えばビンクリスチン及びビンブラスチン等を含み、半合成のビンカアルカロイド、例えばビノレルビン、ビンデシン及びビンフルニン等も含む。

【0396】

タキサンには、パクリタキセル、ドセタキセル、アブラキサン、カバジタキセル、及びその誘導体が含まれる。タキサンの誘導体は、本明細書において利用される場合、例えばミセル製剤における、タキソールのようなタキサンの組成変更を含み、誘導体は、合成化学が、タキサンである出発材料を改変するために利用される化学的誘導体も含む。

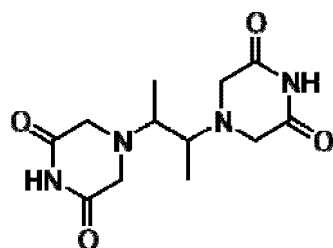
30

【0397】

本開示の方法において利用することができるトポイソメラーゼ阻害剤には、I型トポイソメラーゼ阻害剤、II型トポイソメラーゼ阻害剤、及びII型トポイソメラーゼの毒が含まれる。I型阻害剤には、トポテカン、イリノテカン、インドテカン（indotecan）、及びインジミテカン（indimitecan）が含まれる。II型阻害剤には、以下の構造：

【0398】

【化3】



40

を有するゲニステイン及びICRF 193が含まれる。

【0399】

II型の毒には、アムサクリン、エトポシド、エトポシドリル酸塩、テニポシド、並び

50

に、ドキソルビシン及びフルオロキノロンが含まれる。

【0400】

一例では、化学療法剤はPARP阻害剤である。

【0401】

一例では、利用される化学療法剤の組合せは、例えば、プラチン及び5-FU若しくはそのプロドラッグ、例えば、FOLFOX等、シスプラチン又はオキサプラチン及びカペシタビン又はゲムシタビンである。

【0402】

一例では、化学療法は、化学療法剤、特に細胞傷害性の化学療法剤の組み合わせを含む。

10

【0403】

一例では、化学療法の併用は、シスプラチン等のプラチン、及び、フルオロウラシル又はカペシタビンを含む。

【0404】

一例では、化学療法の併用は、カペシタビン及びオキサリプラチン(XELOX)である。

【0405】

一例では、化学療法は、フォリン酸及び5-FUの組み合わせであり、任意的に、オキサリプラチンとの組み合わせ(FOLFOX)である。

【0406】

一例では、化学療法は、フォリン酸、5-FU及びイリノテカンの組み合わせ(FOLFIRI)であり、任意的に、オキサリプラチンとの組み合わせ(FOLFIRINOX)である。例えば、このレジメンは：フォリン酸(120分にわたる400mg/m²[又は2×250mg/m²]のIV)と同時にイリノテカン(90分にわたる180mg/m²のIV)；続くフルオロウラシル(400～500mg/m²のIVボラス)、続くフルオロウラシル(46時間にわたる2400～3000mg/m²の静脈内注入)；を含む。このサイクルは、典型的には、2週間ごとに繰り返される。上記の投与量は、サイクル毎に変わり得る。

20

【0407】

一例では、化学療法の併用は、例えば、ピンクリスチン硫酸塩、エポチロンA、N-[2-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-3-ピリジニル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(ABT-751)等の微小管阻害剤、例えば、パクリタキセル、アブラキサン、若しくはドセタキセル等のタキソール由来の化学療法剤、又はその組合せを利用する。

30

【0408】

一例では、化学療法の併用は、mTor阻害剤を利用する。mTor阻害剤の例としては：エベロリムス(RAD001)、WYE-354、KU-0063794、パパマイシン(シロリムス)、テムシロリムス、デフォロリムス(MK-8669)、AZD8055及びBEZ235(NVP-BEZ235)が挙げられる。

【0409】

一例では、化学療法の併用は、MEK阻害剤を利用する。MEK阻害剤の例としては：AS703026、CI-1040(PD184352)、AZD6244(セルメチニブ)、PD318088、PD0325901、AZD8330、PD98059、U0126-EtOH、BIX02189、又はBIX02188が挙げられる。

40

【0410】

一例では、化学療法の併用は、AKT阻害剤を利用する。AKT阻害剤の例としては：MK-2206及びAT7867が挙げられる。

【0411】

一例では、併用は、オーロラキナーゼ阻害剤を利用する。オーロラキナーゼ阻害剤の例としては：オーロラA阻害剤I、VX-680、AZD1152-HQPA(バラセルチ

50

ブ)、SNS-314メシル酸塩、PHA-680632、ZM-447439、CCT129202及びヘスペラジンが挙げられる。

【0412】

一例では、化学療法の併用は、N-[4-({ 4-[3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレイド]ナフタレン-1-イルオキシ}メチル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド等、例えば特許文献29において開示されているp38阻害剤を利用する。

【0413】

一例では、併用は、Bcl-2阻害剤を利用する。Bcl-2阻害剤の例としては：メシル酸オパトクラックス、ABT-737、ABT-263(ナビトクラックス)及びTW-37が挙げられる。

10

【0414】

一例では、化学療法の併用は、カペシタビン(ゼローダ)、リン酸フルダラビン、フルダラビン(フルダラ)、デシタビン、ラルチトレキセド(トムデックス)、ゲムシタビン塩酸塩、及び/又はクラドリビン等の代謝拮抗剤を含む。

【0415】

一例では、化学療法の併用は、免疫応答及び/又は腫瘍脈管構造(tumour vasculature)の制御に寄与し得るガンシクロビルを含む。

【0416】

「併用療法の施行」は、本明細書において利用される場合、併用で利用される療法が同時に施行されることを要求しない。併用療法は、本明細書において利用される場合、同じ治療期間にわたって利用されている2つ以上の療法のモード、すなわち、連続療法の逆を指す。2つ以上の療法のモードは、本明細書において利用される場合、異なる作用モード及び/又は異なる活性及び/又は異なる投与経路を有する少なくとも2つの療法を指す。

20

【0417】

「治療している」又は「治療」又は「治療するため」等の用語は、本明細書において利用される場合、診断された病理的状态又は障害の症状を治癒させる、遅らせる、寛解させる、及び/又は、その進行を停止させる治療手段；又は、標的にされる病理的状态又は障害の発生を予防する及び/又は遅らせる予防的若しくは防止的手段を指す。従って、治療を必要とする者には、すでに障害のある者；障害を有する傾向のある者；並びに、障害が予防されることになる者、及び障害の再発を予防する必要がある者(例えば、寛解した状態にある者等)；が含まれる。特定の態様では、患者が、例えば、疾患又は状態の完全な寛解、部分的な寛解、又は一過性の寛解を示す場合に、対象は、例えばがん等の疾患又は状態を「治療」することに成功している。

30

【0418】

治療有効量は、本明細書において利用される場合、必要な治療効果を引き出すのに適した量を指す。本開示の併用療法において、RON阻害剤は、該阻害剤を用いた単独療法の用量以下の用量で利用されてもよい。一例では、利用されるPD-1経路阻害剤の用量は、該阻害剤を用いた単独療法の用量以下である。一例では、RON阻害剤に対する用量は、単独療法において利用される用量と同じであり、PD-1経路阻害剤の用量は、単独療法において利用される用量と同じである。一例では、RON阻害剤に対する用量は、単独療法において利用される用量よりも少なく、PD-1経路阻害剤の用量は、単独療法において利用される用量と同じであり、PD-1経路阻害剤の用量は、単独療法において利用される用量よりも少ない。一例では、RON阻害剤に対する用量は、単独療法において利用される用量よりも少なく、PD-1経路阻害剤の用量は、単独療法において利用される用量よりも少ない。適した用量は、当業者によって確立することができる。

40

【0419】

より詳細ながんのタイプ

一例では、胃がんは、胃の腺がん、扁平上皮がん、胃のリンパ腫、胃間質腫瘍、及び神

50

経内分泌腫瘍を含む群から選択される。

【0420】

一例では、肝がんは、例えば、肝細胞がん、胆管細胞がん、血管肉腫、及び肝芽腫を含む群から選択され、特に肝細胞がんである。一例では、原発性肝がんは、ステージ1、2、3又は4である。一例では、肝がんは、二次性又は転移性肝がんである。

【0421】

肺がんは、組織型に従って分類され、顕微鏡下で組織病理学者により見られる悪性細胞のサイズ及び外観によってカテゴリー化される。治療目的で、非小細胞肺がん及び小細胞肺がんの2つの幅の広いクラスが区別される。

【0422】

一例では、上皮がんは、例えば小細胞肺がん（SCLC）及び非小細胞肺がん（NSCLC）等の肺がんである。

【0423】

非小細胞肺がん

NSCLCの3つの主なサブタイプは、腺がん、扁平上皮がん及び大細胞がんである。

【0424】

肺がんの約40%は、通常は末梢肺組織に起こる腺がんである。腺がんのサブタイプである細気管支肺胞がんは、非喫煙の女性においてより一般的であり、より良好な長期生存率を有し得る。

【0425】

扁平上皮がんは、肺がんの約30%を占め、典型的には、大きな気道の近くで発生する。空洞及びそれに伴う細胞死が、一般的に、腫瘍の中心部にて見られる。肺がんの約9%は大細胞がんであり、がん細胞が大きく、細胞質が過剰で、核が大きく、核小体が目立つことから、そのように名付けられている。

【0426】

小細胞肺がん

小細胞肺がん（SCLC）では、細胞は、高密度の神経分泌顆粒（神経内分泌ホルモンを有する小胞）を有し、この腫瘍に内分泌／腫瘍随伴症候群の関連性を与えている。大部分の症例は、より大きな気道（一次気管支及び二次気管支）において発生する。これらのがんは急速に増殖し、疾患の経過における初期に広がる。60から70パーセントが診察時に転移性疾患を有する。

【0427】

一例では、がんは非小肺がんである。

【0428】

一例では、がんは、例えば、肝臓に広がった、例えば大腸がん等の原発がん由来の肝臓転移等の肝がんである。一例では、肝がんは、HCC肝細胞がんである。

【0429】

一例では、例えば、腎細胞がん及び／又は尿路上皮細胞がん等の腎がんの治療が提供される。腎がんの他の例としては、扁平上皮がん、傍系球体細胞腫瘍（レニノーマ）、血管筋脂肪腫、腎膨大細胞腫、ペリーニ管がん、腎臓明細胞肉腫、間葉芽腎腫、ウィルムス腫瘍、腎複合上皮間質腫瘍、明細胞腺がん、移行上皮がん、内反性乳頭腫、腎リンパ腫、奇形腫、がん肉腫、及び腎盂のカルチノイド腫瘍が挙げられる。

【0430】

一例では、がんは膀胱がんであり、例えば、膀胱の上皮裏層（すなわち尿路上皮）から発生するいくつかのタイプの悪性腫瘍のいずれかである。膀胱がんの約90%は移行上皮がんである。残りの10%は、扁平上皮がん、腺がん、肉腫、小細胞がん、及び体内の他の部位のがんからの二次沈着物である。そのステージ分類が以下に与えられる。

【0431】

T（原発腫瘍）

T X 原発腫瘍は評価することができない

10

20

30

40

50

T 0	原発腫瘍の証拠なし	
T a	非浸潤性乳頭がん	
T i s	上皮内がん（「扁平腫瘍」）	
T 1	腫瘍が上皮結合組織に浸潤している	
T 2 a	腫瘍が表在性筋肉（内側半分）に浸潤している	
T 2 b	腫瘍が深部筋肉（外側半分）に浸潤している	
T 3	腫瘍が膀胱周囲の組織に浸潤している：	
T 3 a	顕微鏡的	
T 3 b	巨視的（膀胱外腫瘤）	
T 4 a	腫瘍が前立腺、子宮又は膣に浸潤している	10
T 4 b	腫瘍が骨盤壁又は腹壁に浸潤している	
N（リンパ節）		
N X	所属リンパ節は評価することができない	
N 0	所属リンパ節転移なし	
N 1	最大径が 2 c m 以下の単一のリンパ節における転移	
N 2	最大径が 2 c m を超えるが 5 c m 以下の単一のリンパ節における転移、又は、最大径が 5 c m 以下の多数のリンパ節における転移	
N 3	最大径が 5 c m を超えるリンパ節における転移	
M（遠隔転移）		
M X	遠隔転移は評価することができない	20
M 0	遠隔転移なし	
M 1	遠隔転移。	
【 0 4 3 2 】		
膀胱がん		
本開示は、膀胱がんのあらゆるステージに及ぶ。		
【 0 4 3 3 】		
卵巣がん		
最初に発生した細胞のタイプに従って分類される 3 0 を超える異なるタイプの卵巣がんがある。がん性卵巣腫瘍は、3 つの一般的な細胞タイプ：		
表面上皮 - 卵巣の裏層を覆う細胞		30
胚細胞 - 卵子を形成するように運命づけられた細胞		
間質細胞 - ホルモンを放出し、卵巣の異なる構造体をつなぐ細胞から発生し得る。		
【 0 4 3 4 】		
本開示は、例えば本明細書において記載される、特に上皮細胞等、任意の出所からの卵巣がんの治療に関する。上皮性卵巣がん（E O C）は、全ての卵巣のがんのうち 8 5 から 9 0 パーセントを占める。		
【 0 4 3 5 】		
一般的な上皮性腫瘍		
上皮性卵巣腫瘍は、卵巣の外表面を覆う細胞から発生する。ほとんどの上皮性卵巣腫瘍は良性（非がん性）である。漿液性腺腫、粘液性腺腫、及びブレンナー腫瘍を含む、いくつかのタイプの良性上皮性腫瘍がある。がん性上皮性腫瘍は、細胞がんであり、卵巣を覆う組織において発生するということを意味する。がん性上皮性腫瘍は、全てのタイプの卵巣がんの中で最も一般的であり、最も危険である。残念ながら、一般的な上皮性卵巣がんを有する女性のほぼ 7 0 パーセントが、疾患のステージが進行するまで診断されない。	40	
【 0 4 3 6 】		
卵巣上皮性腫瘍の中には、顕微鏡下での外観がそれらをごん性であるとして明確に同定しないものがあり、境界腫瘍又は低悪性度の腫瘍（L M P 腫瘍）と呼ばれる。本開示の方法は、後者の治療を含む。		
【 0 4 3 7 】		50

胚細胞腫瘍

卵巢胚細胞腫瘍は、卵細胞又は卵子を産生する細胞から発生する。ほとんどの胚細胞腫瘍は良性（非がん性）であるが、一部はがん性で、生命を脅かすものであり得る。最も一般的な胚細胞悪性腫瘍は、成熟奇形腫、未分化胚細胞腫、及び内胚葉洞腫瘍である。胚細胞悪性腫瘍は、10代及び20代の女性において最も多く発生する。現在、卵巢胚細胞悪性腫瘍を有する患者の90パーセントは治癒させることができ、その妊孕能を保つことができる。

【0438】

間質腫瘍

卵巢間質腫瘍は、卵巢を共に保持する結合組織細胞、並びに、女性ホルモンであるエストロゲン及びプロゲステロンを産生するものから発生する稀な種類の腫瘍である。最も一般的なタイプは、顆粒膜 - 卵胞膜腫瘍及びセルトリ - ライディッヒ細胞腫である。これらの腫瘍はきわめて稀で、通常は低悪性度のがんであると考えられ、約70パーセントがステージⅠの疾患（がんは、片側又は両側の卵巢に限定されている）として現れる。

【0439】

原発性腹膜がん

卵巢の除去により、卵巢がんのリスクは排除されるが、原発性腹膜がんと呼ばれるもっと稀ながんのリスクは排除されない。原発性腹膜がんは、上皮性卵巢がん（最も一般的なタイプ）と密接に関係しており、腹膜（腹部の裏層）由来の細胞において発生し、顕微鏡下では同じように見え、症状、広がり、及び治療は類似している。

【0440】

卵巢がんのステージ

卵巢がんと診断されると、手術の間に腫瘍のステージを決定することができ、その際、医師は、がんが卵巢の外側に広がっているかどうかわかる。卵巢がんには、ステージⅠ（早期の疾患）からステージⅣ（進行した疾患）の4つのステージがある。治療計画及び予後（患者の疾患のほぼ確実な経過及び転帰）が、患者が有するがんのステージによって決定されることになる。

【0441】

以下は、卵巢がんの様々なステージについての説明である：

ステージⅠ　がんの増殖は片側又は両側の卵巢に限定されている。

【0442】

ステージⅠA　増殖は片側の卵巢に限定され、腫瘍は卵巢の内側に限局している。卵巢の外表面にがんはない。悪性細胞を含有する腹水は存在しない。莢膜は無傷である。

【0443】

ステージⅠB　増殖は両側の卵巢に限定され、外表面にいかなる腫瘍もない。悪性細胞を含有する腹水は存在しない。莢膜は無傷である。

【0444】

ステージⅠC　腫瘍はステージⅠA又はⅠBとして分類され、以下のうち1つ又は複数が存在している：（1）腫瘍が、片側又は両側の卵巢の外表面に存在している；（2）莢膜が破裂している；及び、（3）悪性細胞を含有する腹水がある又は腹腔洗浄液が陽性である。

【0445】

ステージⅡ　がんの増殖は、骨盤内への拡大を有して片側又は両側の卵巢に及んでいる

ステージⅡA　がんは、子宮若しくは卵管、又はその両方まで及んでいる及び／又は巻き込んでいる。

【0446】

ステージⅡB　がんは他の骨盤内臓器まで及んでいる。

【0447】

ステージⅡC　腫瘍はステージⅡA又はⅡBとして分類され、以下のうち1つ又

10

20

30

40

50

は複数が存在している：（１）腫瘍が、片側又は両側の卵巢の外表面に存在している；（２）莢膜が破裂している；及び、（３）悪性細胞を含有する腹水がある又は腹腔洗浄液が陽性である。

【０４４８】

ステージⅡⅡⅡ がんの増殖は、片側又は両側の卵巢に及んでおり、以下のうち１つ又は複数が存在している：（１）がんが、腹部の裏層まで骨盤を越えて広がっている；及び、（２）がんが、リンパ節にまで広がっている。腫瘍は、小骨盤に限定されているが、小腸又は網への悪性の拡大が組織学的に証明されている。

【０４４９】

ステージⅡⅡⅡＡ ステージ分類の施行の間に、専門家は、卵巢の片側又は両側に及ぶがんを見ることができるが、がんは、腹部において肉眼的に可視ではなく、リンパ節まで広がっていない。しかし、生検が顕微鏡下で調べられると、非常に小さながんの沈着物が腹部の腹膜表面において見られる。

10

【０４５０】

ステージⅡⅡⅡＢ 腫瘍は、片側又は両側の卵巢にあり、外科医が見るには十分大きい直径は２ｃｍを超えないがんの沈着物が腹部に存在している。がんは、リンパ節まで広がっていない。

【０４５１】

ステージⅡⅡⅡＣ 腫瘍は、片側又は両側の卵巢にあり、以下のうち１つ又は複数が存在している：（１）がんが、リンパ節まで広がっている；及び／又は、（２）がんの沈着物が、直径２ｃｍを超えており、腹部において見られる。

20

【０４５２】

ステージⅡⅤ このステージは、卵巢がんの最も進行したステージである。がんの増殖は、片側又は両側の卵巢に及んでおり、遠隔転移（腹腔の外側に位置する器官へのがんの広がり）が発生している。（肺を取り囲む空洞からの）胸水における卵巢がん細胞の発見も、ステージⅡⅤの疾患の証拠である。

【０４５３】

一例では、卵巢がんは：例えばⅡＡ、ⅡＢ又はⅡＣ等のⅡ型；例えばⅡⅡＡ、ⅡⅡＢ又はⅡⅡＣ等のⅡⅡ型；例えばⅡⅡⅡＡ、ⅡⅡⅡＢ又はⅡⅡⅡＣ等のⅡⅡⅡ型；又はⅡⅤ型である。

30

【０４５４】

一例では、乳がんが、非浸潤性乳管がん、非浸潤性小葉がん、浸潤性乳がん、浸潤性小葉乳がん、パジェット病、乳房の血管肉腫、髄様乳がん、粘液性乳がん、管状乳がん、乳房の腺様嚢胞がん、化生乳がん、乳房のリンパ腫、ベーサル型の乳がん、葉状腫瘍又は葉状嚢胞肉腫、及び乳頭状乳がんを含む群から選択される。

【０４５５】

一例では、前立腺がんが、管状腺がん、移行上皮（尿路上皮）がん、扁平上皮がん、カルチノイド、小細胞がん、肉腫及び肉腫様がんを含む群から選択される。

【０４５６】

【表 2 - 1】

表2 R O N抗体配列の要約

7G8 (重鎖 1)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	1	GFTFNTYT
CDRH2	2	ISNGGGST
CDRH3	3	ARGYRYAAMDY
FR1	4	EVQLEQSGGGLVQPGGSLKLSAAS
FR2	5	MSWVRQTPEKRLEWVAY
FR3	6	YYPDTVKGRTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYYC
FR4	7	WGQGSVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	8	EVQLEQSGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNTYT MSWVRQTPEKRLEWVAYIS NGGGST YYPDTVKGRTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYYC ARGYRYAA MDY WGQGSVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	9	GAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGGAGGTTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCC TGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATACCTATACCATGTCT TGGGTTCCGCGAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCATACATTAGTAA TGGTGGTGGTAGTACCTACTATCCAGACACTGTAAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCT GAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGAGGCTATAGGTACGCTGCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

【表 2 - 2】

7G8 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	18	QSINNN
CDRL2	19	FAS
CDRL3	20	QSNSWPLT
FR1	21	DIVMTQTTATLSVTPGDGVSLSCRAS
FR2	22	LHWYQQKSHESPRLLIK
FR3	23	QSIGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC
FR4	24	FGAGTKLELK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	25	DIVMTQTTATLSVTPGDGVSLSCRAS QSINNN LHWYQQKSHESPRLLIK FASQ SISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QSNSWPLT FGAGTKLELK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	26	GATATTGTGATGACCCAGACTACAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATGG CGTCAGTCTTTCTGCAGGGCCAGCCAAAGTATTAACAACAACCTACACTGGT ATCAACAAAAATCACATGAGTCTCCAAGACTTCTCATCAAGTTTGCTTCCCAG TCCATCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTT CACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAGATTTTGGAATGTATTTCTGTC AACAGAGTAACAGCTGGCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAAC

10

20

30

【表 2 - 3】

6D4 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	27	GFTFSNYA
CDRH2	28	ISSGGST
CDRH3	29	AREGPLYYGPSYGGYYFDY
FR1	30	EVQLEETGGGLVKPGGSLKLSCAAS
FR2	31	MSWVRQTPEKRLEWGAS
FR3	32	YYPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDALYYC
FR4	33	WGQGTTLTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	34	EVQLEETGGGLVKPGGSLKLSCAAS GFTFSNYA MSWVRQTPEKRLEWGASIS SGGST YYPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDALYYC AREGPLYYGPS YGGYYFDY WGQGTTLTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチド配列)	35	GAAGTGCAGCTGTTGGAGACTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCC TGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGCCATGTCT TGGGTTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGGCGCATCCATTAGTA GTGGTGGTAGCACCTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGATAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGA GGACACGGCCCTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGTCCCCTTTACTACGGTCCTA GCTACGGAGGGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTC TCCTCA

10

20

30

40

【表 2 - 4】

6D4 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	36	QRLVYSNGNTY
CDRL2	37	KVS
CDRL3	38	SQSTHVPWT
FR1	39	DIVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSS
FR2	40	LHWYLQKPGQSPKLLIY
FR3	41	NRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC
FR4	42	FGGGTKLEIK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	43	DIVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSS QRLVYSNGNTY LHWYLQKPGQSPKLLI YKVS NRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC SQSTHVPWT FGG GTKLEIK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	44	GACATTGTGATGACACAGTCTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCA AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGGCTTGTATACAGTAATGGAAACA CCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATC TACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTG GATCAGGGACAGATTTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAG GCACCAAGCTGGAAATCAAAC

10

20

30

40

【表 2 - 5】

3E1 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	45	GFSFSDYW
CDRH2	46	IRLKSSNYAT
CDRH3	47	TRGDY
FR1	48	DVMLVESGGGLVQPGGSMKLSCVAS
FR2	49	MNWVRQSPEKLEWVAE
FR3	50	HYAESVKGRFTISRDDSESSVYLQMNNLRPEDTGFFYC
FR4	7	WGQGTSTVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	51	DVMLVESGGGLVQPGGSMKLSCVAS GFSFSDYW MNWVRQSPEKLEWVAEI RLKSSNYATHYAESVKGRFTISRDDSESSVYLQMNNLRPEDTGFFYCTRGDY WGQGTSTVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	52	GACGTGATGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCA TGAAACTCTCCTGTGTTGCCTCTGGATTCAGTTTCAGTGACTACTGGATGAAC TGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAATGGGTTGCTGAGATTAGAT TGAAATCTAGTAATTATGCAACACATTATGCCGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTT ACCATCTCAAGAGATGATTCCGAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAACCTT AAGACCTGAAGACACTGGCTTTTATTACTGTACCAGGGGGGACTATTGGGGTC AAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTTCA

10

20

30

【表 2 - 6】

3E1 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	18	QSINNN
CDRL2	19	FAS
CDRL3	20	QQSNSWPLT
FR1	53	DIVMTQSPATLSVTPGDGVSLSCRAS
FR2	22	LHWYQQKSHESPRLLIK
FR3	23	QSIGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC
FR4	24	FGAGTKLELK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	54	DIVMTQSPATLSVTPGDGVSLSCRAS QSINNN LHWYQQKSHESPRLLIK FASQ SISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QQSNSWPLT FGAGTKLELK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	55	GATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATGG CGTCAGTCTTTCTGCAGGGCCAGCCAAAGTATTAACAACAACCTACACTGGT ATCAACAAAAATCACATGAGTCTCCAAGACTTCTCATCAAGTTTGCTTCCCAG TCCATCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTT CACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAGATTTTGGAATGTATTTCTGTC AACAGAGTAACAGCTGGCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAAC

10

20

30

【表 2 - 7】

3G4 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	56	GYIFTSYW
CDRH2	57	IYPGNSDT
CDRH3	58	TRDGYYPFAY
FR1	59	EVQLEESGTVLARPGASVKMSCKAS
FR2	60	MHWIKQRPQGQLEWIGA
FR3	61	STNQKFKDKAKLTAVTSTSTAYLELSSLTNEDSAVFYC
FR4	62	WGQGT LVT VSA
重鎖 可変 (アミノ酸)	63	EVQLEESGTVLARPGASVKMSCKAS GYIFTSYWM HWIKQRPQGQLEWI GAIYPGNSDT STNQKFKDKAKLTAVTSTSTAYLELSSLTNEDSAVFY CTR DGYYPFAY WGQGT LVT VSA
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	64	GAAGTGCAGCTGGAGGAGTCAGGGACTGTGCTGGCAAGGCCTGGGGCTT CAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACATTTTTACCAGCTACTG GATGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGC GCTATTTATCCTGGAAATAGTGATACTAGTACTAATCAGAAGTTCAAGG ACAAGGCCAACTGACTGCAGTCACATCCACCAGCACTGCCTATTTGGA ACTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCAGCGGTCTTTTACTGTACAAGA GATGGTTACTACCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTG TCTCTGCA

10

20

30

【表 2 - 8】

3G4 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	65	QSLVYINGDTY
CDRL2	66	RVS
CDRL3	67	SQTKHVPYT
FR1	68	DIVLTQSPLSLPVSLGDQASISCRSS
FR2	69	FWWYLQKPGQSPKLLIY
FR3	41	NRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYC
FR4	70	FGGGTKLEMK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	71	DIVLTQSPLSLPVSLGDQASISCRSS QSLVYINGDTY FWWYLQKPGQSPKLLIY RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYFC SQTKHVPYTFGGGT KLEMK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	72	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCA AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATATTAATGGAGACA CCTATTTTCATTGGTACTTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATC TACAGAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTG GATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAATAAACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGG GGACCAAGCTGGAAATGAAACG
5B9 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	73	GYEFSKYW

10

20

30

40

【表 2 - 9】

CDRH2	74	IFPGDGD I
CDRH3	75	ARWYYGSNYAMDY
FR1	76	EVQLQQPGAELVRPGSSVKISCKAS
FR2	77	MNWVKQRPQG LEWIGQ
FR3	78	NYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYFC
FR4	7	WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	79	EVQLQQPGAELVRPGSSVKISCKAS GYEFSKYWM NWVKQRPQG LEWIGQ I FPGDGD INYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYFC ARWYYGSN YAMDY WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	80	GAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAG TGAAGATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTATGAATTCAGTAAGTACTGGATGAAC TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTTTC CAGGAGACGGTGATATTAATTACAATGGAAAATTCAAGGGTAAAGCCACACTG ACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTAACATC TGAGGAATCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGATGGTACTACGGTAGTAACTATG CTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

【表 2 - 1 0】

5B9 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	81	QSLLYSSNQKNY
CDRL2	82	WAS
CDRL3	83	QQYYAYRT
FR1	84	DIVMTQTPSSLAVSVGEKITMSCKSS
FR2	85	LAWYQQKPGQSPKLLIY
FR3	86	TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVKAEDLAVYYC
FR4	42	FGGGTKLEIK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	87	DIVMTQTPSSLAVSVGEKITMSCKSS QSLLYSSNQKNY LAWYQQKPGQSPKLL IY WAST TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVKAEDLAVYYC QQYYAYRT FGGG TKLEIK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	88	GACATTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAA GATTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCAATCAAA AGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTG ATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCGGACGTTTCGGTGGAGGC ACCAAGCTGGAAATCAAAC

10

20

30

【表 2 - 1 1】

6E6 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	89	GYIFTSYW
CDRH2	90	IYPGNNDT
CDRH3	91	TRDGFYPFAY
FR1	92	EVKLQQSGTVLARPGTSVKMSCKAS
FR2	93	MHWIKERPGQGLEWIGA
FR3	94	STNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYLELSSLTNEDSAVYYC
FR4	62	WGQGTLVTVSA
重鎖 可変 (アミノ酸)	95	EVKLQQSGTVLARPGTSVKMSCKAS GYIFTSYWM MHWIKERPGQGLEWIGAI YPGNNDT STNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYLELSSLTNEDSAVYYC TRDGFYPF AYWGQTLVTVSA
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	96	GAGGTTAAGCTGCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGGCAAGGCCTGGGACTTCAG TGAAGATGTCTTGCAAGGCTTCTGGCTACATTTTACCAGCTACTGGATGCAT TGGATAAAAGAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATC CTGGAAATAATGATACTAGTACTAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAACTG ACTGCAGTCACATCCACCAGCACTGCCTATTTGGAACCTCAGCAGCCTGACAAA TGAGGACTCAGCGGTCTATTACTGTACAAGAGATGGTTTTTACCCGTTTGCTT ACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

10

20

30

【表 2 - 1 2】

6E6 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	65	QSLVYINGDTY
CDRL2	66	RVS
CDRL3	67	SQTKHVPYT
FR1	97	DIVLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS
FR2	69	FHWYLQKPGQSPKLLIY
FR3	41	NRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLG VYFC
FR4	70	FGGGTKLEMK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	98	DIVLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS QSLVYINGDTY FHWYLQKPGQSPKLLIY RVS NRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLG VYFC SQTKHVPYT FGGGT KLEMK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	99	GATATTGTGCTGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCA AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATATTAATGGAGACA CCTATTTTCATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATC TACAGAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTG GATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAACTAAACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGG GGACCAAGCTGGAAATGAAACG

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

2B3 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	100	GYIFTSYY
CDRH2	101	INPITGGT
CDRH3	102	ARMGRDAMDY
FR1	103	QVQLKQSGSELVKPGASVKLSCKAS
FR2	104	MYWVKQRPGQGLEWIGG
FR3	105	DFNEKFKDKATLTLAASSSTAYIQLSSLT S E D S A V Y F C
FR4	7	WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	106	QVQLKQSGSELVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQRPGQGLEWIGGINP ITGGTDFNEKFKDKATLTLAASSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARMGRDAMDY WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	107	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGGTCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCTTCAG TGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACATCTTCACCAGCTACTATATGTAC TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGGGGGATTAATC CTATCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACACTG ACTCTGGCCGCATCCTCCAGCACAGCCTACATACTCAGCAGCCTGACATC TGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTC

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

2B3 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	108	KSVSTSGYSY
CDRL2	109	LVS
CDRL3	110	QHIRELYT
FR1	111	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRAS
FR2	112	MHWNQQKPGQPPRLIY
FR3	113	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC
FR4	42	FGGGTKLEIK
軽鎖 可変 (アミノ酸)	114	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASK SVSTSGYSY MHWNQQKPGQPPRLIY L V NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC QHIRELYT FGGGTKL EIK
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	115	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAGCTGTATCTCTGGGGCAGAG GGCCACCATCTCATAACAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTT ATATGCACTGGAACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAGACTCCTCATCTAT CTTGTATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAA CCTATTACTGTCAGCACATTAGGGAGCTTTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAG CTGGAAATAAAACG

10

20

30

【表 2 - 1 5】

2F1 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	116	GYTFTSYY
CDRH2	117	INPTTGGT
CDRH3	102	ARMGRDAMDY
FR1	118	QVQLKESGAELVKPGTSVKLSCKAS
FR2	119	MYWLKQRPGQGLEWIGG
FR3	120	DFNENFKNKATLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFC
FR4	7	WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	121	QVQLKESGAELVKPGTSVKLSCKAS GYTFTSYY MYWLKQRPGQGLEWIGGIN PTTGGT DFNENFKNKATLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFC ARMGRDAM DY WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	122	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGGGCTGAACTGGTGAAACCTGGGACTTCAG TGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTATATGTAC TGGTTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGGGGGATTAATC CTACCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAACTTCAAGAACAAGGCCACACTG ACTTTGGCCACATCCTCCAGCACAGCCTACATACAACCTCAGCAGCCTGACATC TGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

2F1 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	108	KSVSTSGYSY
CDRL2	109	LVS
CDRL3	123	QHIRELTR
FR1	124	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRAS
FR2	125	MHWNQKPGQPPRLIY
FR3	126	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC
軽鎖 可変 (アミノ酸)	127	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASK KSVSTSGYSY MHWNQKPGQPPRLIY L V NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC QHIRELTR SEGGPSW K
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	128	GAC ATT GTG CTG ACA CAG TCT CCT GCT TCC TTA GCT GTA TCT CTG GGG CAG AGG GCC ACC ATC TCA TAC AGG GCC AGC AAA AGT GTC AGT ACA TCT GGC TAT AGT TAT ATG CAC TGG AAC CAA CAG AAA CCA GGA CAG CCA CCC AGA CTC CTC ATC TAT CTT GTA TCC AAC CTA GAA TCT GGG GTC CCT GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACC CTC AAC ATC CAT CCT GTG GAG GAG GAG GAT GCT GCA ACC TAT TAC TGT CAG CAC ATT AGG GAG CTT ACA CGT TCG GAG GGG GGA CCA AGC TGG AAA

10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

1B9 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	116	GYTFTSY
CDRH2	117	INPTTGGT
CDRH3	102	ARMGRDAMDY
FR1	129	EVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKAS
FR2	119	MYWLKQRPGQGLEWIGG
FR3	120	DFNENFKNKATLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFC
FR4	7	WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	130	EVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKAS GYTFTSY MYWLKQRPGQGLEWIGGIN PTTGGT DFNENFKNKATLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFC ARMGRDAM DY WGQGTSVTVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチド配列)	131	GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGTGAAACCTGGGACTTCAG TGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTATATGTAC TGGTTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGGGGGATTAATC CTACCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAACTTCAAGAACAAGGCCACACTG ACTTTGGCCACATCCTCCAGCACAGCCTACATACAACCTCAGCAGCCTGACATC TGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

【表 2 - 1 8】

1D2 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	100	GYIFTSYY
CDRH2	101	INPITGGT
CDRH3	102	ARMGRDAMDY
FR1	129	EVQLQQSGSELVKPGASVKLSCKAS
FR2	119	MYWVKQRPGQGLEWIGG
FR3	120	DFNEKFKNKATLTLATSSSTAYIHLSSLTSEDSAVYFC
FR4	132	WGQGTSVTVS
重鎖 可変 (アミノ酸)	133	EVQLQQSGSELVKPGASVKLSCKAS GYIFTSYY MYWVKQRPGQGLEWIGGIN PITGGT DFNEKFKNKATLTLATSSSTAYIHLSSLTSEDSAVYFC ARMGRDAMD YWGQTSVTVS
重鎖 可変 (ヌクレオチド配列)	134	GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCTTCAG TGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACATCTTCACCAGCTACTATATGTAC TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGGGGGATTAATC CTATCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTG ACTCTGGCCACATCCTCCAGCACAGCCTACATACATCTCAGCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCC

10

20

30

【表 2 - 1 9】

5A5 (重鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRH1	135	DYSITSDYA
CDRH2	136	ILYSGST
CDRH3	137	ASLGRGGS
FR1	138	LEVKLEQSGPGLVKPSQSLSLTCTVT
FR2	139	WNWIRQFPGNKLEWMGY
FR3	140	TYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLHLDVTTEDAATYYC
FR4	141	WGQTTLAVSS
重鎖 可変 (アミノ酸)	142	LEVKLEQSGPGLVKPSQSLSLTCTVTDYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYI LYSGSTTYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLHLDVTTEDAATYYCASLGRGGSWG QGTTLAVSS
重鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	143	CTTGAGGTTAAGCTGGAGCAGTCAGGACCTGGCCTGGTGAAACCTTCTCAGT CTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGACTACTCAATCACCAGTGATTATGCCT GGAAGTGGATCCGGCAATTTCCAGGAAACAACTGGAGTGGATGGGTACAT ACTCTACAGTGGTTCCACTACGTACAATCCGTCTCTCAAAAGTCGAGTCTCTA TCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCCTGCACTTGGATTCTGTGACT ACTGAGGACGCTGCCACATATTACTGTGCAAGCCTCGGGCGTGGGGGGTCCTG GGGCCAGGGCACCCTCTCGCAGTCTCCTCA

10

20

30

【表 2 - 2 0】

5A5 (K／軽鎖)		
	配列 番号:	配列
CDRL1	144	QSIVHSNGNTY
CDRL2	37	KVS
CDRL3	145	FQGSHAPWT
FR1	146	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS
FR2	147	LEWYLQKPGQSPKLLIY
FR3	148	NRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYC
FR4	149	FGGGTKLEIR
軽鎖 可変 (アミノ酸)	150	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY KVS NRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHAPWTFGGGT KLEIR
軽鎖 可変 (ヌクレオチ ド配列)	17	GATATTTTGATGACCCAACTCCTCTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCA AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAACA CCTATTTGGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTTATC TACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTG GATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT GGGAATTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGCTCCGTGGACGTTCCGGTGGAG GCACCAAGCTGGAAATCAGAC

本明細書において例示的に記載される本発明は、本明細書において具体的に開示されて
いないいかなる１つ又は複数の要素、１つ又は複数の制限の非存在下でも適切に実行され
得る。従って、例えば、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「有する（containing）」等の用語は、拡張的に且つ制限なく読まれ
るものとする。加えて、本明細書において利用される用語及び表現は、説明の用語として
使用されており、限定の用語として使用されたものではなく、示され且つ記載される特徴
又はその一部のいかなる等価物も排除するそのような用語及び表現の使用は意図しないが
、特許請求の範囲において記載される発明の範囲内で様々な修正が可能であるということが
認識される。従って、本発明は、好ましい実施例及び任意の特徴によって具体的に開示
されているけれども、本明細書において開示され具体化される発明の修正及び変更が、当
業者によって訴えられてもよいということ、及び、そのような修正及び変更は、本発明の
範囲内にあると考えられるということが理解されるべきである。

【0457】

本発明は、本明細書において広く且つ一般的に説明されている。一般的な開示に含まれるより狭い種及び垂属のグループのそれぞれも、本発明の一部を構成する。これには、削除される材料が本明細書において具体的に記載されているか否かにかかわらず、類概念からいかなる主題も除去するという条件付き又は消極的な限定付きで本発明の一般的な説明が含まれる。

【0458】

他の実施例が、以下の特許請求の範囲及び非限定的な実施例において含まれる。加えて、本発明の特徴又は態様がマーカッシュ群の点から記載される場合、本発明も、その結果、マーカッシュ群のいかなる個々のメンバー又はメンバーのサブグループの点から記載されるということを当業者は認識することになる。

10

【0459】

実験の項

【実施例1】

【0460】

組換えRON抗原の設計、発現及び精製

RONの抗原指数を予測するために、Lasergene Protean v8.1プログラム(DNA STAR Inc., Madison, WI)においてJameson-Wolfアルゴリズムを用いて、RONの翻訳配列の抗原性を分析した。このアルゴリズムは、親水性(Hopp-Woods)、表面確率(Emini)、タンパク質骨格の柔軟性(Karplus-Schulz)、及び二次構造予測(Chou-Fasman及びGarnier)(Jameson & Wolf, 1988)等のその一次アミノ酸鎖の特徴に基づき、配列の抗原性を計算するためにいくつかのパラメータを統合する。

20

【0461】

pCMV6ベクター(RC212786)において完全長ヒトRON cDNAを有するエンタリーベクターを、Origeneから得た。RONの3つのトランケートされる領域を、細胞外領域における最も抗原性の高い配列に基づき選択し、EcoRI及びXhoI制限部位を使用してpGEX 4T1ベクター(GE Healthcare)内にサブクローニングした。組換えプラスミドを、BL21 E.coliコンピテント細胞(Invitrogen)に形質転換し、37℃で一晩インキュベートされるLBプレート上に蒔いた。単一のコロニーを原核生物の発現のために選んだ。形質転換した細胞を、0.6~0.8のOD600に達するまで1L培養物中で増殖させた。300µMの最終濃度までIPTG(イソプロピル-β-D-チオ-ガラクトシド)を添加することによりタンパク質発現を誘発した。次に、培養物を、18℃で一晩さらに増殖させた。細胞を15分間の6000rpmでの遠心分離により回収し、20mlの溶解緩衝液(20mM Tris-HCl、pH8.0、1M NaCl、10%グリセロール、0.1% Triton-X 100及び1mM DTT)において再懸濁した。細胞を溶解緩衝液において40℃で30分間インキュベートし、超音波処理の前に一定に回旋させた。再懸濁した細胞を、3分間ソニケーター(Sonics, Vibracell, USA)を使用して氷上で超音波処理によって溶解した。超音波処理を、1秒のON及び0.1秒のOFFで、振幅38%で4サイクル行った。結果として得られた懸濁液を18,000rpmで40分間遠心分離し、得られた上澄み(予め精製された上澄み)を、タンパク質精製に使用した。溶菌液の上澄みを、グルタチオンカラムに添加し、20mM Tris-HCl、pH8.0、1M NaCl、10%グリセロール、0.1% Triton-X 100、及び1mM DTTで洗浄した。GSTによりタグされたRONタンパク質を、20mM Tris-HCl、pH9.6、100mM NaCl、1mM DTT、及び10mM グルタチオンの緩衝液を使用して溶出した。溶出したタンパク質分画を、SDS-PAGEによる分析のために集めた。

30

40

【実施例2】

【0462】

50

マウスへのトランケートされたRONの免疫処置

5匹の8週齢のBalb/c雌マウスを、Biological Resource Center (Singapore) から得て、組換えヒトタンパク質RON免疫原を接種させた。最初の免疫処置を、アジュバントとしてSigma Adjuvant System (Sigma) を用いて腹腔内で行い、3週間間隔で5回の腹腔内及び皮下注射が続いた。4回目の免疫処置の1週間後に、ランセット (MEDipoint International Inc.) を使用して頬出血を介してそれぞれのマウスから採血した。約10 μ lの血液を1600rpmで10分間遠心分離し、血清を吸引して4℃で保存した。その後、免疫処置に使用されるRONタンパク質がELISAプレートに固定化された酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) によって抗体応答を測定した。血清抗体価が最も高いマウスを、骨髓腫細胞株SP2/0との融合のための脾臓ドナーとして選択した。

10

【0463】

ハイブリドーマ細胞を得るための、骨髓腫細胞とのマウス脾臓の融合

マウスは、アジュバントなしのRON融合タンパク質の静脈内注射によって最後の追加免疫を受けた。マウスの骨髓腫SP2/0細胞株を、融合パートナーとして使用した。従って、融合の1週間前に、対数増殖期において>70%の培養密度に達するまで、細胞をRPMI (Gibco) 及び10% FBS中で培養した。免疫化されたマウスの脾臓細胞を無菌条件下で除去した。ハイブリドーマ細胞の生成、選択及びクローニングを、Clonacell-HYハイブリドーマクローニングキット (STEMCELL Technologies) を製造業者のプロトコルに従って使用して行った。

20

【実施例3】

【0464】

RON抗体に対するハイブリドーマ細胞のスクリーニング

ELISA

ヒトRONを標的とするmAbを分泌するハイブリドーマクローンを、組換えRON及びGSTで別々に被覆した96ウェルMaxisorpプレート (Nunc) を使用して、ELISAアッセイによって選択した。個々のハイブリドーマウェルから集めた上澄みを、ELISAプレート上で試験した。10%ウシ胎児血清 (FBS) を、ブロッキング及び抗体希釈に使用した。0.05% Tween 20 (PBST) を有する1XPBSを、洗浄に使用した。洗浄後、10% FBSを有するPBST中のHRP (Biorad) に結合した1:5000ヤギ抗マウスIgGを使用して、IgGを検出した。洗浄後、プレートを、1xTMB ELISA基質溶液 (Sigma) で現像した。吸光度を、EnVision Plate Reader (Perkin Elmer) を用いて650nmで測定した。

30

【実施例4】

【0465】

免疫蛍光染色

4%パラホルムアルデヒド固定HCT116及びTKO細胞に、0.4% Triton X-100を用いた透過処理を20分間受けさせた。PBSですすいだ後、PBST Triton X (PBSTX) 中5% BSAを用いて細胞を20分間ブロックし、4℃でのハイブリドーマ上澄みにおける一晚のインキュベーションが続いた。1%BSAを有するPBSTX中の1:1000ヤギAlexafluor 488 Donkey 抗マウスIgGコンジュゲート (Life technologies) を使用して、IgGを検出した。その後、細胞をDAPIで対比染色し、Incell Analyzer (GE Healthcare) を用いて観察した。

40

【実施例5】

【0466】

パラフィン包埋切片の免疫組織化学染色

HT29異種移植マウスモデル由来の腫瘍組織を、Advanced Molecule

50

ar Pathology Laboratory (AMPL), Institute of Molecular and Cell Biologyによってパラフィンブロックに加工した。次に、5 μ mのワックス切片をスライド (Leica Biosystems) 上に集め、50 のホットプレート上で1時間乾燥させた。

【0467】

切片を、キシレン (ChemTech Trading) 中で脱パラフィンし、水に対して下降する割合のエタノール (ChemTech Trading) を介して再水和した。組織切片を、2100 Antigen Retriever (Aptum Biologics) 中Target Retrieval Solution, pH9 (Dako) を用いて加熱して、抗原を露出させ、次に、PBS中で三度すすいだ。内在性ペルオキシダーゼをPBS中2% (v/v) 過酸化水素 (Merck) で30分間ブロックし、水ですすぎ、次にPBSですすいだ。切片を、PBS中10% (v/v) ヤギ血清 (Dako) で1時間ブロックし、次に、一次抗体6D4又は7G8と共に4 で一晚インキュベートした。

10

【0468】

切片を水道水で洗浄して、次に、PBS中ですすいだ後、ヤギ抗マウス又は抗ウサギ免疫グロブリンに結合するEnVisionペルオキシダーゼ標識ポリマー (Dako; 適切な濃度) 又は1:100の希釈ペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス又は抗マウスIgG (Fc 断片特異的) (Jackson ImmunoResearch) と共にインキュベートした。次に、抗原抗体相互作用を、3,3'-ジアミノベンジジンを経として使用して可視化し、切片を、Cytoseal 60合成樹脂 (Richard-Allan Scientific (商標), Fisher Scientific) 中で脱水及びマウントする前にヘマトキシリンで軽く対比染色した。スライドを、AxioImager (Zeiss) 光学顕微鏡を使用して明視野下で画像化し、AxioVision Rel 4.8ソフトウェア (Carl Zeiss AG) で分析した。

20

【実施例6】

【0469】

腹水産生

BALB/cマウスに、Incomplete Freund's Adjuvant (Sigma Chemical Co.) 0.25 mLを単回腹腔内 (IP) 注射した。14日後、マウスに、0.5 mLの体積中 4×10^5 の上記のハイブリドーマ細胞を単回腹腔内注射した後、腹部膨満によって認識される腹水の発生を毎日調べた。

30

【0470】

ハイブリドーマ細胞の注射の7から10日後、マウスに麻酔をかけ、腹水の採取を、全てのグループの全てのマウスに対して行った。腹水を、18~22ゲージの針を用いた腹腔穿刺によって、無菌の遠心管への重力流によって、麻酔をかけられたマウスから無菌的に採取した。指圧を腹部に優しく加え、必要に応じてマウスの位置を変えて腹水の除去を促進した。腹水を、それぞれ別のケージのマウスに対してプールした。

【実施例7】

【0471】

40

得られた抗体のエピトープマッピング

Pepscan

細胞外ヒトRON配列を覆う重複 (5アミノ酸) 25-merペプチドを、Mimotopesから注文し、全部で93のビオチン化ペプチドを生成した。そのペプチドを、100% DMSOにおいて再懸濁して30 mg/mLの保存液を調製し、次にこれを10 μ g/mLまで希釈した後、ストレプトアビジン高結合能被覆96-ウェルプレート (Pierce) に室温にて1時間添加した。ELISAを、製造業者のプロトコルのとおり行った。要するに、1 μ g/mLの精製抗体をプレート内に添加し、室温で30分間インキュベートした。PBSTで洗浄した後、10% FBSを有するPBST中のHRP (Biorad) に結合した1:5000のヤギ抗マウスIgGを使用して、IgGを検出し

50

た。その後、プレートに1 X TMB ELISA基質溶液 (Sigma) で染色し、EnVision Plate Reader (Perkin Elmer) を用いて650 nmにて吸光度を測定した。

【0472】

ペプチドファージディスプレイ

pIII被覆タンパク質 (2.7×10^9 配列) のNH₂末端にて無作為の12-merペプチドをコードするM13ファージライブラリー (Ph.D. - 12, New England Biolabs) を使用した。50 nmの精製抗体を、96ウェルのMaxisorpプレート (Nunc) 上に被覆した。ウェルを、ブロッキング緩衝液 (1 X PBS、0.5% Tween 20、2% BSA) と共に室温で1時間インキュベートし、洗浄緩衝液 (1 X PBS、1% Tween 20、2% BSA) で洗浄し、さらに、 4×10^{10} ファージと共に室温にて洗浄緩衝液中でインキュベートした。結合したファージを0.2 Mグリシン (pH 2.2) で溶出し、1 M Tris (pH 9.1) で中和した。溶出したファージを、製造業者により指示されているように増幅した。選択プロセスを3サイクル繰り返した。最後の回からのファージブランクを、製造業者により記載されているように採取し、配列決定した。

10

【実施例8】

【0473】

抗体を使用する細胞増殖アッセイ

RON発現HCT116細胞を、各ウェル1000個の細胞で96ウェルプレート (Nunc) に播種した。8時間の血清飢餓期間の後、特定濃度の濾過滅菌精製mAbをウェルに添加し、細胞をさらに3日間インキュベートした。

20

【0474】

IncuCyteシステム

RON発現HCT116細胞を96ウェルプレートに移し、IncuCyte HDシステム (Essen BioScience) を使用して画像化した。フレームを、20x対物レンズを使用して、1つのウェルあたり4つの別々の950 x 760 - μm^2 領域から2時間間隔でキャプチャした。播種した細胞を、8時間血清飢餓状態とし、濾過滅菌精製mAbを各処理ウェル内に添加した。抗RON mAbsを10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて添加してから30分後に、IgG抗マウスIgG Fc-DM1 2°ADC (Moredun) を細胞に添加した。培養物を、ずっとウォータージャケットCO₂インキュベーションチャンバー (Thermo Scientific) において37 °Cで維持し、72時間にわたって3回実行した。細胞培養密度データを、IncuCyteソフトウェアによって計算した。各ウェルの3つの領域全てからの値をプールし、3つの増殖全てにわたって平均した。

30

【実施例9】

【0475】

受容体依存性エンドサイトーシス

96ウェルプレートにおける1つのウェルあたり 5×10^4 細胞の細胞を、4 °Cで一晩又は37 °Cで1時間、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mAbで処理し、FITCと結合したヤギ抗マウスIgGでの処理が続いた。固定を、その後、4% PFAを使用して20分間行った。核DNAを4,6-ジアミノ-2-フェニルインドール (DAPI) で染色した。Olympus Confocal Microscope FV1000下で免疫蛍光を観察した。

40

【実施例10】

【0476】

ウェスタンブロットアッセイ

プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche) を補充したRIPA緩衝液 (Thermo Scientific) を使用して溶解を行った。QuickStart Bradfordタンパク質アッセイ (BioRad) を使用して、BSAを標準としてタンパク質

50

濃度を決定した。全タンパク質のうち等量を、NuPAGEドデシル硫酸リチウム (LD S) 及び試料還元緩衝液 (Thermo Scientific) と混合し、95 で5分間加熱し、電気泳動のためにNuPAGE 10%又は12%のBis-Trisゲル (Life Technologies) 内に添加した。分けられたタンパク質を、iBlot 2ゲルトランスファー装置 (Thermo Scientific) を使用してニトロセルロース膜上に移した。ブロッキングを、0.1% Tween (TBST) を補充したTris緩衝生理食塩水中5%ミルク又はウシ血清アルブミン (BSA) を用いて行った。AKT (4298S)、ERK1/2 (4348S)、p-AKT (9271S)、及びp-ERK (8544S) 抗体は、Cell Signaling Technology 由来であった。RON抗体を自主作製し、Actin-HRP (A3854) はSigma-Aldrich製であった。抗ウサギ (P0217) 及び抗マウス (P0161) 二次抗体はDako由来であった。使用した増強化学発光 (ECL) 試薬はSuperSignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Scientific, #34076) であった。画像化及び取得は、Licor Odyssey Fc及びImage Studio (バージョン3.1) を用いて行った。

【実施例11】

【0477】

細胞生存率アッセイ

代謝的に活性な細胞によって生成されたATPを定量化するために、細胞生存率アッセイを行った。アッセイは、製造業者の指示のとおりCellTiter-Gloルミネセンス細胞生存率アッセイ (Promega) を使用して行った。要するに、 5×10^3 細胞/mlを、完全McCoy 5A培地において増加濃度のmAb (0から20 μ M) の存在下で滅菌96ウェルプレートにおいて培養した。次に、プレートを72時間インキュベートし、次に、100 μ lのCellTiter-Glo試薬を添加して細胞を溶解した。室温で10分間インキュベートした後、Envisionリーダー (PerkinElmer) 上で1つのウェルあたり1秒の積分時間でルミノメーターにおいて発光を記録した。抗体で処理された細胞に対する発光信号を、ジメチルスルホキシド (DMSO) で処理された細胞から得た発光信号によって正規化した。

【実施例12】

【0478】

補体依存性細胞傷害 (CDC)

標的細胞を、製造業者の指示に従ってDELFIABATDA試薬 (PerkinElmer) で標識した。標識後、細胞を37 にて60分間抗体で被覆した。その細胞を洗浄し、次に、ウサギ補体 (10%) と共に60分間37 にて共培養した。次に、細胞上澄みをDELFIAEuropium溶液と反応させ、EnVision Plate Reader (PerkinElmer) を使用して蛍光を測定した。特異的溶解を、式：(実験的溶解数 - 自発的溶解数) \div ((溶解緩衝液による) 最大溶解数 - 自発的溶解数) $\times 100\%$ によって計算した。

【実施例13】

【0479】

抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (ADCC)

標的細胞を、製造業者の指示に従ってDELFIABATDA試薬 (PerkinElmer) で標識した。標識後、細胞を37 にて60分間抗体で被覆した。その細胞を洗浄し、次に、エフェクター細胞と共に150:1の比 (エフェクター対標的) で37 にて一晚共培養した。次に、細胞上澄みをDELFIAEuropium溶液と反応させ、EnVision Plate Reader (PerkinElmer) を使用して蛍光を測定した。特異的溶解を、式：(実験的溶解数 - 自発的溶解数) \div ((溶解緩衝液による) 最大溶解数 - 自発的溶解数) $\times 100\%$ によって計算した。

【実施例14】

【0480】

in vivoでの実験結果及び動物モデル

HT29ヒト異種移植マウスモデルにおける腫瘍成長を阻害する抗体

モノクローナル抗体は、がん免疫療法のターゲティングにおいて大きな役割を果たす。RONは、がん細胞において過剰発現され、正常細胞において最小限に発現されるため、がん治療のための標的となる理想的な候補として同定される。RONは、線維芽細胞、内皮細胞、及び血中白血球において発現されないため、RONのターゲティングは良好な安全性プロフィールを有する。抗RONマウスmAbの7G8及び6D4を、ヒト異種移植マウスモデルにおいてin vivoで腫瘍成長を阻害するその能力について試験した。HT29がん細胞異種移植実験のために、雌のnu/nuヌードマウス(8週齢; Biological Resource Centre)に、1匹のマウスあたり 5×10^6 HT29 luc2細胞(Perkin Elmer)を皮下接種した。マウスを、異なるグループ(1つのグループあたり5匹のマウス)に無作為化した。この試験は、全部で8回の静脈内注射で3~4日毎に10mg/kgの抗体でマウスを処理することによって行った。対照グループには、PBSを静脈内注射した。個々の腫瘍からの生物発光を、Caliper IVIS画像システム(Perkin Elmer)を使用して21日目に測定した。腫瘍体積が2,000mm³を超える場合、又は、腫瘍が壊死した若しくは皮膚を通して潰瘍化した場合、動物を安楽死させた。

10

【0481】

ヒト細胞株HT29-luc由来腫瘍に対するmAbの6D4又は7G8の複数回投与(15mg/kg)の治療効果を調査した。投薬を図31Aに従って行った。21日目に、mAb 7G8で処理したヌードマウスは、対照と比較して76.45%の腫瘍サイズの阻害を示し、mAb 6D4で処理したマウスは、PBS対照と比較して50.19%の腫瘍サイズの阻害を示した。抗体7G8及び6D4はいずれも、ヌードマウスにおけるHT29腫瘍異種移植成長を阻害する治療能力を示した(図31A)。

20

【実施例15】

【0482】

ヒト異種移植マウスのイメージング

モノクローナル抗体は、がん免疫療法のターゲティングにおいて大きな役割を果たす。RONは、がん細胞において過剰発現され、正常細胞において最小限に発現されるため、がん治療のための標的となる理想的な候補として同定される。RONは、線維芽細胞、内皮細胞、及び血中白血球において発現されないため、RONのターゲティングは良好な安全性プロフィールを有する。

30

【0483】

抗RONマウスmAbの7G8及び6D4を、ヒト異種移植マウスモデルにおいてin vivoで腫瘍成長を阻害するその能力について試験した。HT29がん細胞異種移植実験のために、雌のnu/nuヌードマウス(8週齢; Biological Resource Centre)に、1匹のマウスあたり 5×10^6 HT29 luc2細胞(Perkin Elmer)を皮下接種した。

【0484】

マウスを、異なるグループ(1つのグループあたり5匹のマウス)に無作為化した。この試験は、全部で8回の静脈内注射で3~4日毎に10mg/kgの抗体でマウスを処理することによって行った。対照グループには、PBSを静脈内注射した。

40

【0485】

個々の腫瘍からの生物発光を、Caliper IVIS画像システム(Perkin Elmer)を使用して21日目に測定した。腫瘍体積が2,000mm³を超える場合、又は、腫瘍が壊死した若しくは皮膚を通して潰瘍化した場合、動物を安楽死させた。

【0486】

ヒト細胞株HT29-luc由来腫瘍に対するmAbの6D4又は7G8の複数回投与(15mg/kg)の治療効果を調査した。投薬を図31~42に従って行った。21日

50

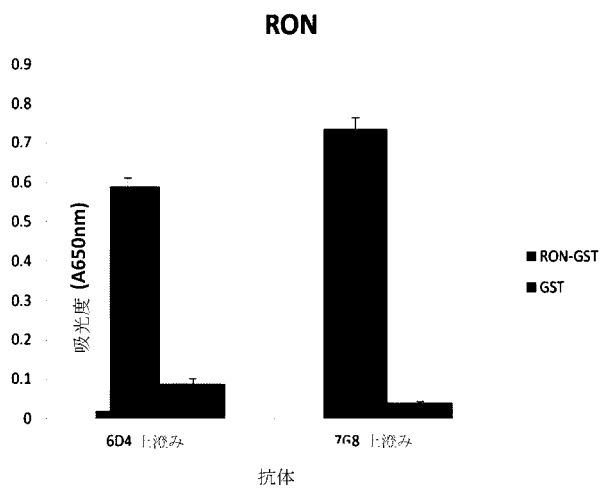
目に、mAb 7G8で処理したヌードマウスは、対照と比較して76.45%の腫瘍サイズの阻害を示し、mAb 6D4で処理したマウスは、PBS対照と比較して50.19%の腫瘍サイズの阻害を示した。抗体7G8及び6D4はいずれも、ヌードマウスにおけるHT29腫瘍異種移植成長を阻害する治療能力を示した(図31~42)。

【0487】

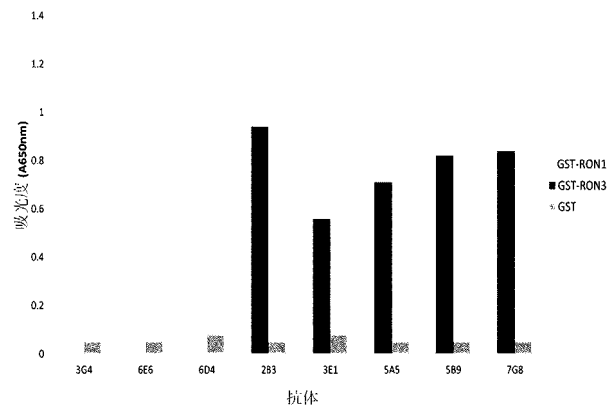
HT-29腫瘍保有ヌードマウスを、イメージング実験のために使用した。調査を行って、mAbの6D4及び7G8を*in vivo*分子としてがんにおけるRON発現腫瘍を検出するのに使用することができるかどうかを決定した。蛍光色素(Xenolight CF750, Perkin Elmer)を、その反応基を介して6D4及び7G8と結合させた。CF750の蛍光信号の検出を、Caliper IVIS画像システム(Perkin Elmer)を使用して非侵襲的に行い、励起を波長710nmに設定し、発光を780nmに設定した。

10

【図1A】

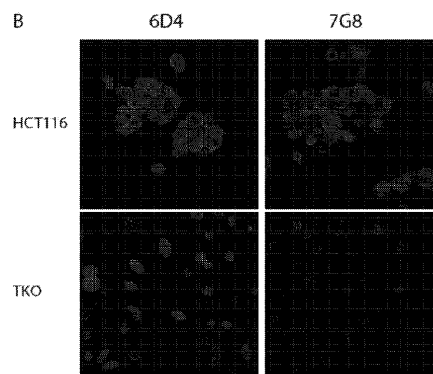


【図1B】

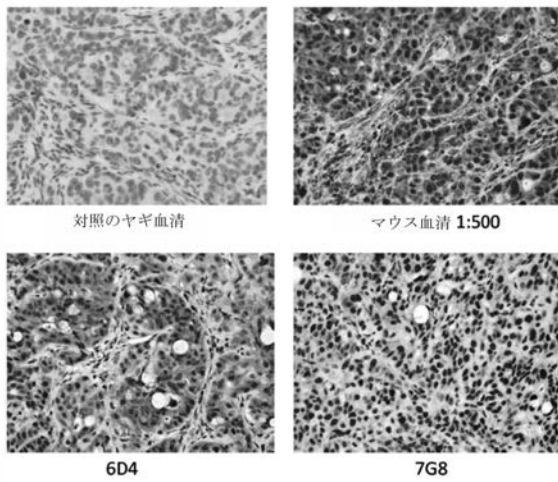


【図2】

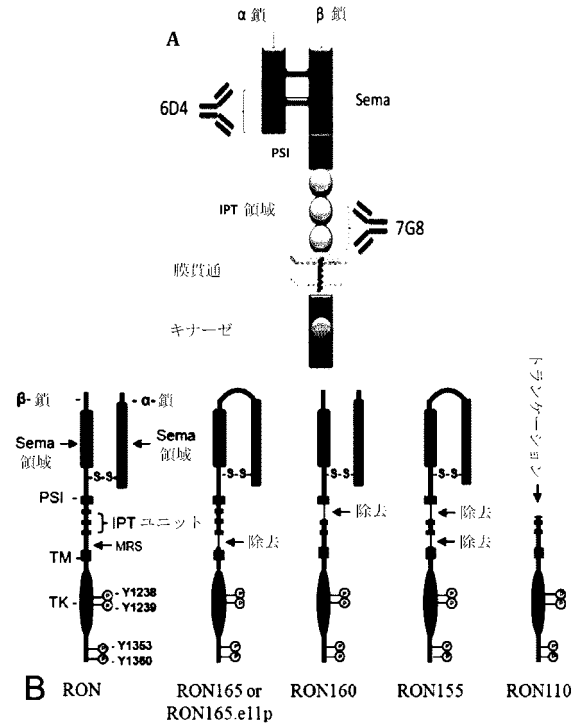
FIGURE 2



【 図 3 】

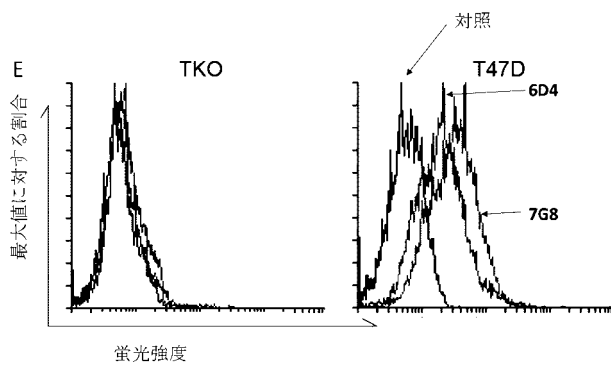


【 図 4 】

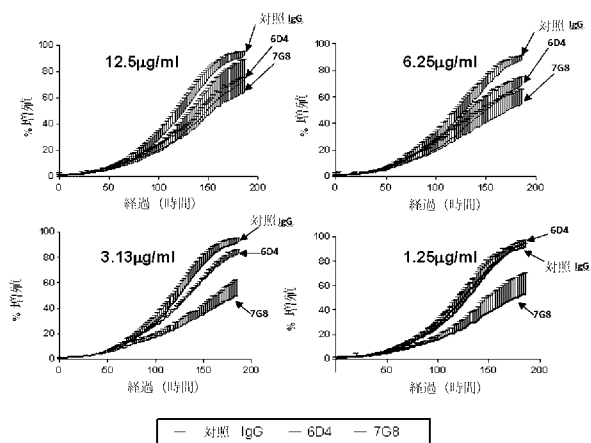


Yao et al

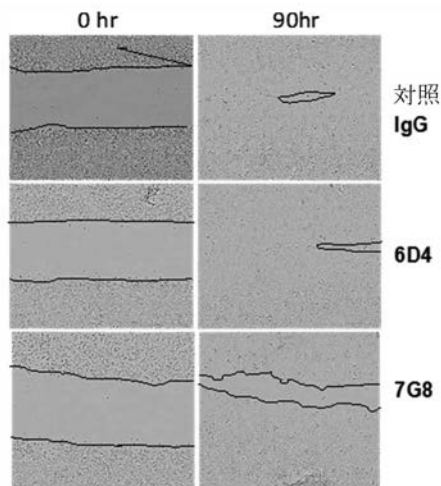
【 図 5 】



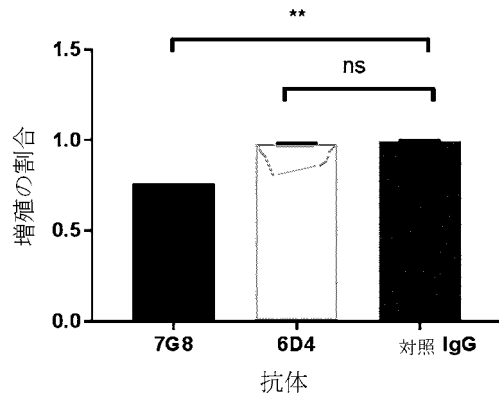
【 図 6 】



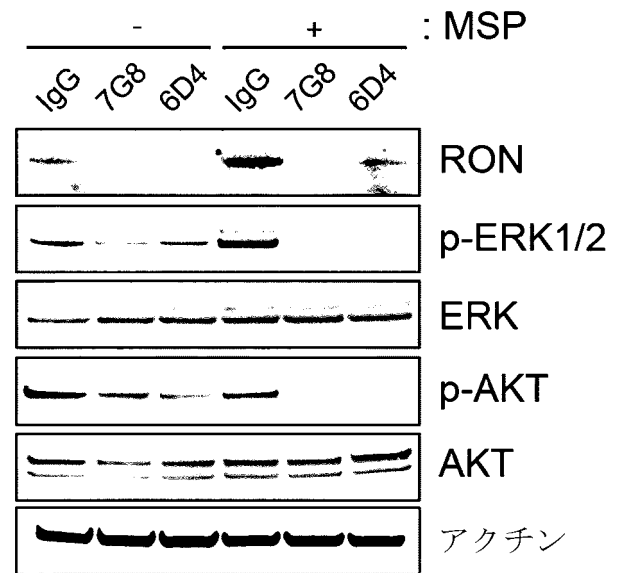
【 図 7 】



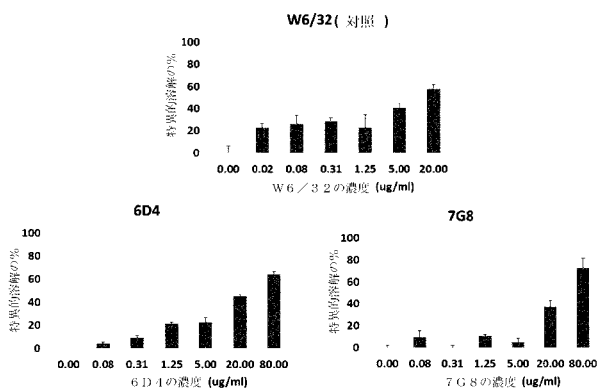
【 図 8 】



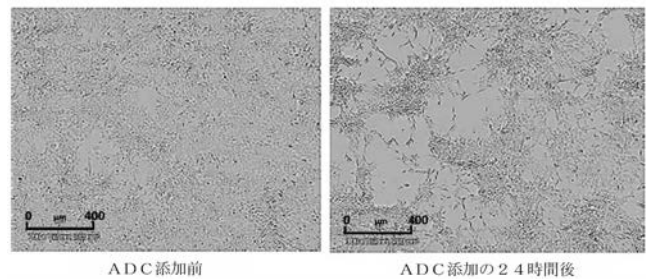
【 図 9 】



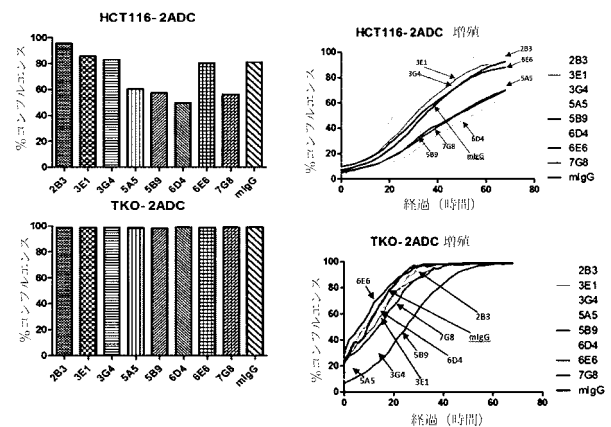
【 図 10 】



【 図 12 】

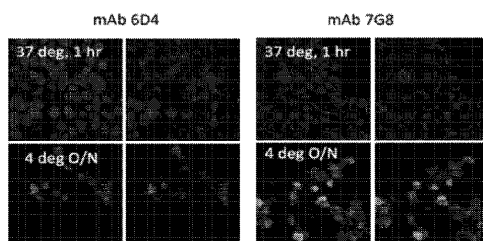


【 図 13 A 】



【 図 11 】

FIGURE 11



【図 15 - 2】

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (7G8K)

```
> 7G8K
GATATTGTGATGACCCAGACTACAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATGGCGTCAGTCTTTCCTG
CAGGGCCAGCCAAAGTATTAAACAACACCTACACTGGTATCAACAAAAATCACATGAGTCTCCAAGAC
TTCTCATCAAGTTTGTCTCCAGTCCATCTCTGGGATCCCTCCAGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGG
ACAGATTTCACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAGATTTTGAATGTATTCTGTCAACAGAG
TAACAGCTGGCCTCTCACGTTGCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAAC
```

【図 16 - 1】

6D4 重鎖

```
<----- FR1 - IMGT
1      5      10      15
E V Q L L E T G G      G L V K P
6D4H gaa gtg cag ctg ttg gag act ggg gga ... ggc tta gtg aag cct

----->
20      25      30
G G S L K L S C A A S G F T P
6D4H gga ggg tcc ctg aaa ctg tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc

___ CDR1 - IMGT <-----
35      40      45
S N Y A M S W V R Q T
6D4H ... .. agt aac tat gcc atg tct tgg gtt cgc cag act

FR2 - IMGT -----> CDR2
50      55      60
P E K R L E W G A S I S S G
6D4H cca gag aag agg ctg gag tgg ggc gca tcc att agt agt ggt ...

- IMGT ----->
65      70      75
G S T Y Y P D S V K G R
6D4H ... .. ggt agc acc tac tat cca gac agt gtg aag ... ggc cga

----- FR3 - IMGT -----
80      85      90
F T I S R D N A R N I L Y L Q
6D4H ttc acc atc tcc aga gat aat gcc agg aac atc ctg tac ctg caa

----->
95      100      104
M S S L R S E D T A L Y Y C A
6D4H atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc ctg tat tac tgt gca

CDR3 - IMGT
R E G P L Y Y G P S Y G G Y Y
6D4H aga gag ggt ccc ctt tac tac ggt cct agc tac gga ggg tac tac

F D Y W G Q G T T L T V S S
6D4H ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctg aca gtc tcc tca
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (6D4H)

```
>6D4H
EVQLLETTGGGLVKPGGSLKLSCAAAGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWGASISGGSTYPDSVKG
RPTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTALYYCAREGPLYLGPSYGGYFPDYWGQGTTLTVSS
```

【図 16 - 2】

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (6D4H)

```
>6D4H
GAAGTGCAGCTGTTGGAGACTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC
AGCCTCTGGATTACITTTCASTAATATGCCATGTCTTG9GTTGCCAGACTCCAGAGAGAGGCTGG
AGTGGGGGCGCATCCATTAGTAGTGGTAGCACCTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGCCGATTTCACC
ATCTCCAGAGATAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGC
CCTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGTCCCTTTACTACGGTCTAGCTACGGAGGGTACTACTTTGACT
ACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
```

【図 17 - 1】

6D4κ鎖 (軽鎖)

```
<----- FR1 - IMGT
1      5      10      15
D I V M T Q S P L S L P V S L
6D4K gac att gtg atg aca cag tct cca ctg tcc ctg cct gtc agt ctt

----->
20      25      30
G D Q A S I S C R S S Q R L V
6D4K gga gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agg ctt gta

___ CDR1 - IMGT <-----
35      40      45
Y S N G N T Y L H W Y L Q K
6D4K tac agt ... aat gga aac acc tat tta cat tgg tac ctg cag aag

FR2 - IMGT -----> CDR2
50      55      60
P G Q S P K L L I Y K V
6D4K cca ggc cag tct cca aag ctg ctg atc tac aaa gtt ... ..

- IMGT ----->
65      70      75
S N R F S G V P D R
6D4K ... .. tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca ... gac agg

----- FR3 - IMGT -----
80      85      90
F S G S G S G T D F T L K
6D4K ttc agt ggc agt gga ... .. tca ggg aca gat ttc aca ctg aag

----->
95      100      104
I S R V E A E D L G V Y F C S
6D4K atc agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct

CDR3 - IMGT
Q S T H V P W T F G G G T K L
6D4K caa agt aca cat gtt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg

E I K
6D4K gaa atc aaa c
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (6D4K)

> 6D4K

【図 17 - 2】

DIVMTQSPFLSPVSLGDAQSISCRSSQRLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVFDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEADLGVPFCQSQSTHVPWTFGGGKLEIK

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (6D4K)

```
> 6D4K
GACATTGTGATGACACAGTCTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG
CAGATCTAGTCAGAGGCTTGTATACAGTAATGGAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAG
GCCAGTCTCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGT
GGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTA
TTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTGGACCTTCGGTGGAGGCCACCAAGCTGGAATCAAAC
```

【図 18 - 1】

3E1 重鎖

```
<----- FR1 - IMGT
1      5      10      15
D V M L V E S G G G L V Q P
3E1H gac gtg atg ctg gtg gag tct gga gga ... ggc ttg gtg caa cct

----->
20      25      30
G G S M K L S C V A S S G F S F
3E1H gga gga tcc atg aaa ctc tcc tgt gtt gcc tct gga ttc agt ttc

--- CDR1 - IMGT ----->
35      40      45
S D Y W M N W V R Q S
3E1H ... .. . agt gac tac tgg atg aac tgg gtc cgc cag tct

FR2 - IMGT -----> CDR2
50      55      60
P E K G L E W V A E I R L K S
3E1H cca gag aag ggg ctt gaa tgg gtt gct gag att aga ttg aaa tct

- IMGT ----->
65      70      75
S N Y A T H Y A E S V K G R
3E1H agt aat tat gca aca cat tat ggc gag tct gtg aaa ... ggg agg

----- FR3 - IMGT ----->
80      85      90
F T I S R D D S E S S V Y L Q
3E1H ttt acc atc tca aga gat gat tcc gaa agt agt gtc tac ctg caa

----->
95      100      104
M N N L R P E D T G F Y Y C T
3E1H atg aac aac tta aga cct gaa gac act ggc ttt tat tac tgt acc

CDR3 - IMGT ---
R G D Y W G Q G T S V T V S S
3E1H agg ggg gac tat tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tct tca
```

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (3E1H)

```
> 3E1H
DVMLVBSGGGLVQPGGSMKLSCVASGFSFSDYWMNVQRQSPKLEWVAEIRLKSSNYATHYAES
VKGRFTISRDDSESSVYLQMNLRPEDTGFYYCTRGDYWQQQTSIVTVSS
```

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (3E1H)

```
> 3E1H
GACCTGATGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTG
TGTTCGCTCTGGATTGAGTTTCAGTGACTACTGGATGAACCTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGG
GGCTTGAATGGGTTGCTGAGATTAGATTGAAATCTAGTAATTATGCAACACATTATGCGGAGTCT
```

【図 18 - 2】

GTGAAAGGGAGGTTTACCATCTCAAGAGATGATTCGGAAGTAGTGCTACCTGCAAAATGAACAACTT
AAGACCTGAAGACACTGGCTTTTATTACTGTACCAGGGGGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCA
CCGTCTCTTCA

【図 19 - 1】

3E1κ鎖 (軽鎖)

```
<----- FR1 - IMGT
1      5      10      15
D I V M T Q S P A T L S V T P
3E1K gat att gtg atg acc cag tct cca gcc acc ctg tct gtg act cca

----->
20      25      30
G D G V S L S C R A S Q S I
3E1K gga gat ggc gtc agt ctt tcc tgc agg gcc agc caa agt att ...

--- CDR1 - IMGT ----->
35      40      45
N N N L H W Y Q Q K
3E1K ... .. . aac aac aac cta cac tgg tat caa caa aaa

FR2 - IMGT -----> CDR2
50      55      60
S H E S P R L L I K F A
3E1K tca cat gag tct cca aga ctt ctc atc aag ttt gct ... .. .

- IMGT ----->
65      70      75
S Q S I S G I P S R
3E1K ... .. . tcc cag tcc atc tct ggg atc ccc ... tcc agg

----- FR3 - IMGT ----->
80      85      90
F S G S G S G T D F T L S
3E1K ttc agt ggc agt gga ... .. . tca ggg aca gat ttc act ctc agt

----->
95      100      104
I N S V E T E D F G M Y F C Q
3E1K atc aac agt gtg gag act gaa gat ttt gga atg tat ttc tgt caa

--- CDR3 - IMGT ---
Q S N S W P L T F G A G T K L
3E1K cag agt aac agc tgg cct ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg

E L K
3E1K gag ctg aaa c
```

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (3E1K)

```
> 3E1K
DIVMTQSPATLSVTPGDVSLSCRASQSIINNHLHWYQQKSHSPRLLIKFASQISGISRFRSGS
GSGTDFTLISINSEVEDFGMYPCQQSSNFWLTFGAGTKLEIK
```

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (3E1K)

```
> 3E1K
```

【図 19 - 2】

GATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATGGCGTCAGTCTTTC
CTGCAGGGCCAGCCAAAGTATTAAACAACACCTACACTGGTATCAACAAAATCACATGAGTCTC
CAAGACTTCTCATCAAGTTTGCTTCCAGTCCATCTCTGGGATCCCTCCAGGTTCACTGGCAGT
GGATCAGGGACAGATTTCACTCTCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAGATTTTGAATGTATTT
CTGTCAACAGAGTAACAGCTGGCCCTCACGTTCCGTCCTGGACCAAGCTGGAGCTGAAAC

【図 20 - 1】

3G4 重鎖

```
<----- F R 1 - I M G T -
1 5 10
E V Q L E S G T V L
3G4H GAA GTG CAG CTG GAG GAG TCA GGG ACT ... GTG CTG

----->
15 20 25
A R P G A S V K M S C K A S
3G4H GCA AGG CCT GGG GCT TCA GTG AAG ATG TCC TGC AAG GCT TCT

CDR1 - IMGT
30 35
G Y I F T S Y W
3G4H GGC TAC ATT TTT ACC AGC TAC TGG ... ..
<----- F R 2 - I M G T
40 45 50
M H W I K Q R P G Q G L E W
3G4H ATG CAC TGG ATA AAA CAG AGG CCT GGA CAG GGT CTG GAA TGG

-----> CDR2 - IMGT
55 60
I G A I Y P G N S D T
3G4H ATT GGC GCT ATT TAT CCT GGA AAT AGT GAT ACT ... ..
<-----
65 70 75
S T N Q K F K D K A K L
3G4H AGT ACT AAT CAG AAG TTC AAG ... GAC AAG GCC AAA CTG

----- F R 3 - I M G T -----
80 85 90
T A V T S T S T A Y L E
3G4H ACT GCA GTC ACA TCC ACC AGC ACT GCC TAT TTG GAA
----->
95 100
L S S L T N E D S A V F Y C
3G4H CTC AGC AGC CTG ACA AAT GAG GAC TCA GCG GTC TTT TAC TGT

CDR3 - IMGT <-----
105 109 113 115
T R D G Y Y P F A Y W G
3G4H ACA AGA GAT GGT TAC TAC CCG TTT GCT TAC TGG GGC
----- FR4 - IMGT ----->
120 125
Q G T L V T V S A
3G4H CAA GGG ACT CTG GTC ACT GTC TCT GCA
```

【図 20 - 2】

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (3G4H)

```
> 3G4H
EVQLEESGTVLARPGASVKMSKASGYIFTSYWMHWIKRPGQGLEWIGAIYPGNSDTSTNQKPKDKA
KLTAVTSTSTAYLESSLTNEDSAVFYCTRGGYYPFAIWGQGLVTVSA
```

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (3G4H)

```
> 3G4H
GAAGTCGAGCTGGAGGAGTCAGGGACTGTGCTGGCAAGGCCCTGGGGCTTCAOTGAAGATGTCCTGCAA
GGCTTCTGSCACATTTTACCAGTACTGGATGCACTGGATAAAACAGAGGCTGGACAGGCTCTGG
AATGGATTGGCGCTATTTTACCTGGAAATAGTGATAGTACTAATCAGAAAGTTCAAGGACAAAGGCC
AAACTGACTGCGAGTCACATCCACCAGCACTGCCTATTTGGAATCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTC
AGCGTCTTTTACTGTACAAGAGATGGTTACTACCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGCTCA
CTGTCCTCTGCA
```

【図 21 - 1】

3G4κ鎖 (軽鎖)

```
<----- FR1 - IMGT
1 5 10 15
D I V L T Q S P L S L P V S L
3G4K gac att gtg ctg acc caa tct cca ctg tcc ctg cct gtc agt ctt

----->
20 25 30
G D Q A S I S C R S S Q S L V
3G4K gga gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agc ctt gta

CDR1 - IMGT <-----
35 40 45
Y I N G D T Y F H W Y L Q K
3G4K tat att ... aat gga gac acc tat ttt cat tgg tac ttg cag aag

FR2 - IMGT -----> CDR2
50 55 60
P G Q S P K L L I Y R V
3G4K cca ggc cag tct cca aag ctg ctg atc tac aga gtt ... ..

- IMGT <-----
65 70 75
S N R F S G V P D R
3G4K ... .. tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca ... gac agg

----- FR3 - IMGT -----
80 85 90
F S G S G S G T D F T L K
3G4K ttc agt ggc agt gga ... tca ggg aca gat ttc aca ctg aag

----->
95 100 104
I S R V E A E D L G V Y F C S
3G4K atc agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct

CDR3 - IMGT
Q T K H V P Y T F G G G T K L
3G4K caa act aaa cat gtt ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg

E M K
3G4K gaa atg aaa cg
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (3G4K)

```
> 3G4K
```

【図 2 1 - 2】

DIVLTQSPSLPVLGDAQISCRSSQSLVYINGDTYFHWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFGVDPDRFS
GSGSGIDFTLKISRVEAEDLGVYFCSTKHPVPTFGGGTKLEMKR

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (3G4K)

> 3G4K
GACATTGTGCTGACCCAATCTCCACTCTCCCTGCCTGTCAAGTCTTGGAGATCAAGCCTCC
ATCTTTCAGAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATATTAATGGAGACACCTATTTTCATTGGT
ACTTGCAGAAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAGAGTTTCCAACCGATTTT
CTGGGGTCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAACCTAAACATGTTCCG
TACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAATGAAACG

【図 2 2 - 1】

5B9 重鎖

```
<----- FR1 - IMGT -----
      1           5           10           15
      E V Q L Q Q P G A E L V R P
5B9H gag gtc cag ctg cag cct ggg gct ... gag ctg gtg agg cct

----->-----
      20           25           30
      G S S V K I S C K A S G Y E F
5B9H ggg tcc tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggc tat gaa ttc

--- CDR1 - IMGT ---<-----
      35           40           45
      S K Y W M N W V K Q R
5B9H ... .. agt aag tac tgg atg aac tgg gtg aag cag agg

FR2 - IMGT ----->----- CDR2
      50           55           60
      P G Q G L E W I G Q I F P G
5B9H cct gga cag ggt ctt gag tgg att gga cag att ttt cca gga ...

- IMGT -----<-----
      65           70           75
      D G D I N Y N G K F K G K
5B9H ... gac ggt gat att aat tac aat gga aaa ttc aag ... ggt aaa

----- FR3 - IMGT -----
      80           85           90
      A T L T A D K S S S T A Y M Q
5B9H gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac atg cag

----->-----
      95           100          104
      L S S L T S E E S A V Y F C A
5B9H ctc agc agc cta aca tct gag gaa tct gcg gtc tat ttc tgt gca

--- CDR3 - IMGT ---
      R W Y Y G S N Y A M D Y W G Q
5B9H aga tgg tac tac ggt agt aac tat gct atg gac tac tgg ggt caa

G T S V T V S S
5B9H gga acc tca gtc acc gtc tcc tca
```

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (5B9H)

> 5B9H

【図 2 2 - 2】

EVQLQQPGAEIVRPGSSVKISCKASGYEFSKYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIFPGDGDINYNKFKGKA
TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYFCARWYYGSNYAMDYWGQTSVTVSS

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (5B9H)

> 5B9H
GAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCTCTGCAA
CGCTTCTGGCTATGAATTCAGTAAGTACTGGATGAAGTGGCTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGCTCTTG
AGTGGATTGGACAGATTTTCCAGGAGACGGTGATTAATTACAATGGAAAATTCAGGGTAAAGCC
ACACTGACTGCAGACAAATCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTAACATCTGAGGAATC
TGCGGTCTATTTCTGTGCAAGATGGTACTACGGTAGTAACATGCTATGGACTACTGGGTCAGGAA
CCTCAGTCAACCGTCTCCTCA

【図 2 3 - 1】

5B9κ鎖 (軽鎖)

```
<----- FR1 - IMGT -----
      1           5           10           15
      D I V M T Q T P S S L A V S V
5B9K gag att gtg atg acc cag act cca tcc tcc cta gct gtg tca gtt

----->-----
      20           25           30
      G E K I T M S C K S S Q S L L
5B9K gga gag aag att act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta

--- CDR1 - IMGT ---<-----
      35           40           45
      Y S S N Q K N Y L A W Y Q Q K
5B9K tat agt agc aat caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa

FR2 - IMGT ----->----- CDR2
      50           55           60
      P G Q S P K L L I Y W A
5B9K cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca ... ..

- IMGT -----<-----
      65           70           75
      S T R E S G V P D R
5B9K ... .. tcc act agg gaa tct ggg gtc cct ... gat cgc

----- FR3 - IMGT -----
      80           85           90
      F T G S G S G T D F T L T
5B9K ttc aca ggc agt gga ... .. tct ggg aca gat ttc act ctc acc

----->-----
      95           100          104
      I S S V K A E D L A V Y Y C Q
5B9K atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag

--- CDR3 - IMGT ---
      Q Y Y A Y R T F G G G T K L E
5B9K caa tat tat gcc tat cgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa

I K
5B9K atc aaa c
```

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (5B9K)

> 5B9K

【図 2 3 - 2】

DIVMTQTPSSLAVSVGEKITMSCKSSQLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDFR
TGSGSTDFTLTISSVKABDLAVYYCQQYYAYRTFGGGTKLEIK

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (5B9K)

>5B9K

GACATTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGACAAGATTACTATGAG
CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC
AGAAACCAAGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGSGTCCCT
GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCCTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGA
AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCGGACGTTGGTGGAGGCCACCAAGC
TGGAAATCAAAC

【図 2 4 - 1】

6E6 重鎖

```
<-----FR1 - IMGT
      1      5      10      15
      E V K L Q Q S G T V L A R F
6E6H gag gtt aag ctg cag cag tct ggg act ... gtg ctg gca agg cct

----->
      20      25      30
      G T S V K M S C K A S G Y I F
6E6H ggg act tca gtg aag atg tct tgc aag gct tct ggc tac att ttt

--- CDR1 - IMGT -----<-----
      35      40      45
      T S Y W M H W I K E R
6E6H ... .. . . . acc agc tac tgg atg cat tgg ata aaa gag agg

FR2 - IMGT ----->----- CDR2
      50      55      60
      P G Q G L E W I G A I Y P G
6E6H cct gga cag ggt ctg gaa tgg att ggc gct att tat cct gga ...

- IMGT -----<-----
      65      70      75
      N N D T S T N Q K F K G K
6E6H ... aat aat gat act agt act aat cag aag ttc aag ... ggc aag

-----FR3 - IMGT -----
      80      85      90
      A K L T A V T S T S T A Y L E
6E6H gcc aaa ctg act gca gtc aca tcc acc agc act gcc tat ttg gaa

----->-----
      95      100      104
      L S S L T N E D S A V Y Y C T
6E6H ttc agc agc ctg aca aat gag gac tca ggg gtc tat tac tgt aca

--- CDR3 - IMGT ---
      R D G F Y P F A Y W G Q G T L
6E6H aga gat ggt ttt tac cgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg

V T V S A
6E6H gtc act gtc tct gca
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (6E6H)

【図 2 4 - 2】

>6E6H
EVKLQSQGTVLARPQTSVKMSCKASGYIFTSYMHWIKERPQGLEWIGAIYPGNNDTSNQKFKGKA
KLTAVTSTSTAYLELSSLTNEBSAVYYCTRDGFYFPAYMGQGTLVTVSA

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (6E6H)

>6E6H
GAGGTTAAGCTGCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGGCAAGGCCITGGGACTTCAGTGAAGATGCTCTTGCAA
GGCTTCTGGCTACATTTTACCAGCTACTGGATGCATTGGATAAAAGAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGG
AATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAATAATGATACCTAGTACTAATCAGAAATTCAAGSGCAAGGCC
AAACTGACTGCAGTCCATCCACCAGCACTGCCTATTGGAACTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTC
AGCGGTCTATTACTGTACAAGAGATGGTTTTTACCCTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCA
CTGTCTCTGCA

【図 2 5 - 1】

6E6κ 鎖 (軽鎖)

```
<-----FR1 - IMGT
      1      5      10      15
      D I V L T Q T P L S L P V S L
6E6K gat att gtg ctg acc cag act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt

----->
      20      25      30
      G D Q A S I S C R S S Q S L V
6E6K gga gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agc ctt gta

--- CDR1 - IMGT -----<-----
      35      40      45
      Y I N G D T Y F H W Y L Q K
6E6K tat att ... aat gga gac acc tat ttt cat tgg tac ctg cag aag

FR2 - IMGT ----->----- CDR2
      50      55      60
      P G Q S P K L L I Y R V
6E6K cca ggc cag tct cca aag ctc ctg atc tac aga gtt ... .. .

- IMGT -----<-----
      65      70      75
      S N R F S G V P D R
6E6K ... .. . . . tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca ... gac agg

-----FR3 - IMGT -----
      80      85      90
      F S G S G S G T D F T L K
6E6K ttc agt ggc agt gga ... .. . tca ggc aga gat ttc aca ctc aag
```

【図 2 5 - 2】

```
<----->
      95      100      104
      I S R V E A E D L G V Y F C S
6E6K atc agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct

--- CDR3 - IMGT ---
      Q T K H V P Y T F G G G T K L
6E6K caa act aaa cat gtt cgg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg

E M K
6E6K gaa atg aaa cg
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (6E6K)

> 6E6K

DIVLTQTPLSLPLVSLGDQASISCRSSQSLVYINGDTYFHWLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSGVPDFRFS
GSGSGTDFTLKISRVEADLGVIYFCSQTKHVPYTFGGGTKLEMKR

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (6E6K)

>6E6K

GATATTGTGCTGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCTGTCTGCTGATCTGGAGATCAAGCCTCCATCTC
TTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGATATATTAATGGAGACACCTATTTTCATTGGTACCTGCAGAG
AGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAGAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGAC
AGGTTACGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGTGAGGA
TCTGGGAGTTTATTCTGCTCTCAAACCTAAACATGTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGC
TGGAAATGAACG

【 図 2 6 - 2 】

2F1 重鎖

[illegible]

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (2F1H)

> 2F1H

【 図 2 7 - 2 】

2F1 κ 鎖（輕鎖）

	FR1 - IMGT																		
	1				5							10							15
2F1K	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L				
	gac	att	gtg	ctg	aca	cag	tct	cct	gct	tcc	tta	gct	gta	tct	ctg				
----->																			
	20					25						30							
2F1K	G	Q	R	A	T	I	S	Y	R	A	S	K	S	V	S				
	ggg	cag	agg	gcc	acc	atc	tca	tac	agg	gcc	agc	aaa	agt	gtc	agt				
----->																			
	CDR1 - IMGT																		
					35							40						45	
2F1K	T				S	G	Y	S	Y	M	H	W	N	Q	Q	K			
	aca	tct	ggc	tat	agt	tat	atg	cac	tgg	aac	caa	cag	aaa				
----->																			
	FR2 - IMGT																		
					50							55							60
2F1K	P	G	Q	P	P	R	L	L	I	Y	L	V							
	cca	gga	cag	cca	ccc	aga	ctc	ctc	atc	tat	ctt	gta				
----->																			
	- IMGT																		
					65							70						75	
2F1K					S	N	L	E	S	G	V	P			A	R			
	tcc	aac	cta	gaa	tct	ggg	gtc	cct	gcc	agg			
----->																			
	FR3 - IMGT																		
					80							85						90	
2F1K	P	S	G	S	G				S	G	T	D	F	T	L	N			
	ttc	agt	ggc	agt	ggg	tct	ggg	aca	gac	ttc	acc	ctc	aac				
----->																			
					95							100						104	
2F1K	I	H	P	V	E	E	E	D	A	A	T	Y	Y	C	Q				
	atc	cat	cct	gtg	gag	gag	gag	gat	gct	gca	acc	tat	tac	tgt	cag				
----->																			
	CDR3 - IMGT																		
2F1K	H	I	R	E	L	T	R	S	E	G	G	P	S	W	K				
	cac	att	agg	gag	ctt	aca	cgt	tcg	gag	ggg	gga	cca	agc	tgg	aaa				

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (2F1K)

> 2F1K
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQKPGQPRLLIYLVSNLESGVPA¹RFSG
SGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHIRELTRSEGGPSWK

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (2F1K)

QVQLKESGAELVKPGTSTVKLSCKASGYTFTSYMYWLKQRPQGLEWIGGINPTTGGTDFNENFNKNA
TLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARMGRDAMDYWGQGTSTVTVSS

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (2F1H)

> 2F1H

CAGGTGCAGCTGAAGAGGATCAGGGGGTGAACCTGGTGAAACCTGGGACTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAG
 AGTCTCTGGGTCACACCTTACCAGCACTACTATGTACTGTTGGAACAGAGGGCTCAGCAAGGCGCTG
 AGTTGATGATGGGCGATTAACTCTACACCTGGTGGTACTGCTTCATTAAGAAACTCTAAGAAACAGGCC
 ACATCTGATTTGGCCACATCTCCACAGCAGGCTACATACAACCTCAGCAGCCTGCATCTTGAGGATCT
 TCGGGTCACTTTCTGTGCAAGAAATGGACCGGATGCTATGGACTACTGGGCTCAGGAACCTCAGTCA
 CCGTCTCCTCA

【図 28 - 1】

1D2 重鎖

```

<----- FR1 - IMGT -----
1      5      10      15
1D2H   E V Q L Q Q S G S   E L V K P
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg tct ... gaa ctg gtg aaa cct

----->
      20      25      30
1D2H   G A S V K L S C K A S G Y I F
ggg gct tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac atc ttc

--- CDR1 - IMGT --- <-----
      35      40      45
1D2H   T S Y Y M Y W V K Q R
... .. acc agc tac tat atg tac tgg gtg aag cag agg

FR2 - IMGT -----> CDR2
      50      55      60
1D2H   P G Q G L E W I G G I N P I
cct gga caa ggc ctt gag tgg att ggg ggg att aat cct atc ...

- IMGT ----->
      65      70      75
1D2H   T G G T D F N E K F K   N K
... act ggt ggt act gac ttc aat gag aag ttc aag ... aac aag

----- FR3 - IMGT -----
      80      85      90
1D2H   A T L T L A T S S S T A Y I H
gcc aca ctg act ctg gcc aca tcc tcc agc aca gcc tac ata cat

----->
      95      100      104
1D2H   L S S L T S E D S A V Y F C A
ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt gca

--- CDR3 - IMGT ---
      R M G R D A M D Y W G Q G T S
1D2H   aga atg gga cgg gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca

V T V S
1D2H   gtc acc gtc tcc
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (1D2H)

```
> 1D2H
EVQLQQSGSELVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMWVKRPGGLEWIGGINPITGGTDFNEKFKN
KATLTATSSSTAYIHLSSLTSEDSAVYFCARMGRDAMDYWGQGTSTVTVS
```

【図 29 A - 1】

2B3 重鎖

```

<----- FR1 - IMGT -----
1      5      10      15
2B3H   Q V Q L K Q S G S   E L V K P
cag gtg cag ctg aag cag tca ggg tct ... gaa ctg gtg aaa cct

----->
      20      25      30
2B3H   G A S V K L S C K A S G Y I F
ggg gct tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac atc ttc

--- CDR1 - IMGT --- <-----
      35      40      45
2B3H   T S Y Y M Y W V K Q R
... .. acc agc tac tat atg tac tgg gtg aag cag agg

FR2 - IMGT -----> CDR2
      50      55      60
2B3H   P G Q G L E W I G G I N P I
cct gga caa ggc ctt gag tgg att ggg ggg att aat cct atc ...

- IMGT ----->
      65      70      75
2B3H   T G G T D F N E K F K   D K
... act ggt ggt act gac ttc aat gag aag ttc aag ... gac aag

----- FR3 - IMGT -----
      80      85      90
2B3H   A T L T L A A S S S T A Y I Q
gcc aca ctg act ctg gcc gca tcc tcc agc aca gcc tac ata caa

----->
      95      100      104
2B3H   L S S L T S E D S A V Y F C A
ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt gca

--- CDR3 - IMGT ---
      R M G R D A M D Y W G Q G T S
2B3H   aga atg gga cgg gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca

V T V S
2B3H   gtc acc gtc tcc tc
```

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (2B3H)

```
> 2B3H
QVQLKQSGSELVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMWVKRPGGLEWIGGINPITGGTDFNEKFKDKA
TLTLAASSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARMGRDAMDYWGQGTSTVTVSS
```

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (2B3H)

```
> 2B3H
```

【図 28 - 2】

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (1D2H)

```
> 1D2H
GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCTCTGCAA
GGCTTCTGGCTACATCTTCACCAGCTACTATATGTACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTG
AGTGGATTGGGGGATTAACTCTATCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGAACCAAGGCC
ACACTGACTCTGGCCACATCTCCAGCACAGCCTACATACATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCA
CCGTCTCC
```

【図 29 A - 2】

```
CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGGTCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCTCTGCAA
GGCTTCTGGCTACATCTTCACCAGCTACTATATGTACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTG
AGTGGATTGGGGGATTAACTCTATCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGGACAAGGCC
ACACTGACTCTGGCCGATCTCCAGCACAGCCTACATACAACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCA
CCGTCTCTCC
```

【図 29 B - 1】

2B3κ 鎖

```

<----- F R 1 - I M G T -
      1      5      10
2B3K   D I V L T Q S P A S L A
GAC ATT GTG CTG ACA CAG TCT CCT GCT TCC TTA GCT

----->
      15      20      25
2B3K   V S L G Q R A T I S Y R A S
GTA TCT CTG GGG CAG AGG GCC ACC ATC TCA TAC AGG GCC AGC

--- CDR1 - IMGT --- <-----
      30      35
2B3K   K S V S T S G Y S Y
AAA AGT GTC AGT ACA TCT GGC TAT AGT TAT ... ..

----- F R 2 - I M G T -----
      40      45      50
2B3K   M H W N Q Q K P G Q P P R L
ATG CAC TGG AAC CAA CAG AAA CCA GGA CAG CCA CCC AGA CTC

-----> CDR2 - IMGT ----->
      55      60
2B3K   L I Y L V S
CTC ATC TAT CTT GTA TCC ... ..

----->
      65      70      75
2B3K   N L E S G V P   A R F S G
AAC CTA GAA TCT GGG GTC CCT ... GCC AGG TTC AGT GGC

----- F R 3 - I M G T ----->
      80      85      90
2B3K   S G   S G T D F T L N
AGT GGG ... .. TCT GGG ACA GAC TTC ACC CTC AAC

----->
      95      100
2B3K   I H P V E E E D A A T Y Y C
ATC CAT CCT GTG GAG GAG GAG GAT GCT GCA ACC TAT TAC TGT

--- CDR3 - IMGT --- <-----
      105      108 114      120
2B3K   Q H I R E L Y T F G G G
CAG CAC ATT AGG GAG CTT TAC ACG TTC GGA GGG GGG ACC

FR4 - IMGT ----->
      125
2B3K   T K L E I K
AAG CTG GAA ATA AAA
```

【図 29B - 2】

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (2B3)

```
> 2B3
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQKPGQPFRLLIYLVSNLESGVPPARFSGSGSDTF
TLNIHPVEEEDAATVYQCQHIRELYTFGGGKLEIK
```

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (2B3)

```
> 2B3
GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCTAGCTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCAITCTCATACAGGGCC
AGCAAAAGTGTGAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGAAACCAACAGAAACAGGACAGCCACCCAGACTC
CTCATCTATCTTGTATCCAACCTAGAACTCTGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTC
ACCCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAACACATTAGGAGGCTTTACAG
TTGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAC
```

【図 30 - 1】

1B9 重鎖

```
<----- FR1 - IMGT -----
1      5      10      15
E V Q L Q Q S G A E L V K P
1B9H gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct ... gaa ctg gtg aaa cct

----->
1      20      25      30
G T S V K L S C K A S G Y T F
1B9H ggg act tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc

--- CDR1 - IMGT <-----
35      40      45
T S Y Y M Y W L K Q R
1B9H ... . . . . . acc agc tac tat atg tac tgg ttg aag cag agg

FR2 - IMGT -----> CDR2
P G Q G L E W I G G I N P T
1B9H cct gga caa ggc ctt gag tgg att ggg ggg att aat cct acc ...

- IMGT ----->
65      70      75
T G G T D F N E N F K N K
1B9H ... act ggt ggt act gac ttc aat gag aac ttc aag ... aac aag

----- FR3 - IMGT -----
80      85      90
A T L T L A T S S S T A Y I Q
1B9H gcc aca ctg act ttg gcc aca tcc tcc agc aca gcc tac ata caa

----->
95      100      104
L S S L T S E D S A V Y F C A
1B9H ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt gca

--- CDR3 - IMGT ---
R M G R D A M D Y W G Q G T S
1B9H aga atg gga cgg gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca

V T V S S
1B9H gtc acc gtc tcc tca
```

FASTAフォーマットでのアミノ酸配列 (1B9H)

> 1B9H

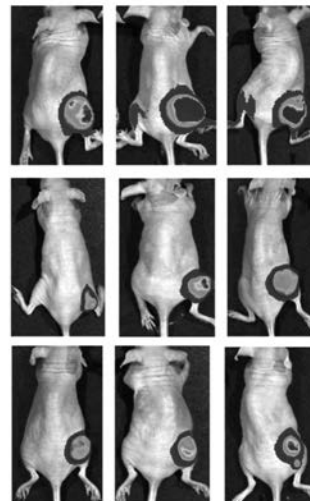
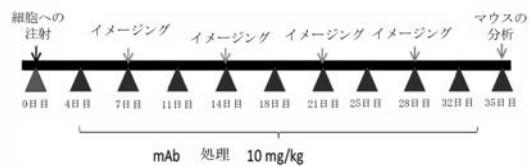
【図 30 - 2】

```
EVQLQQSGAELVKPGTSLVKLSCKASGYFTSYMYWLKQRPQGGLIEWIGGINPTTGGTDFNENFKNA
TLTLATSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARMGRDAMDYWGQGSTSVTVSS
```

FASTAフォーマットでのヌクレオチド配列 (1B9H)

```
> 1B9H
GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGTGAAACCTGGGACTTCAGTGAAGTTGTCTGCAG
GGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTATATGTAAGTGGTTGAAAGCAGAGGCCCTGGACAAGGCCTTG
AGTGGATTGGGGGATTAATCCTACCACTGGTGGTACTGACTTCAATGAGAACTCAAGAACAAAGGCC
ACACTGACTTTGGCCACATCCTCCAGCAGCAGCTACATACAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC
TGCGGTCTATTCTGTGCAAGAATGGGACGGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCAGTCA
CCGTCTCCTCA
```

【図 31A】



対照

Pt/s: $1.50 \times 10^{10} \pm 0.60$
阻害 (%): 0.00

6D4

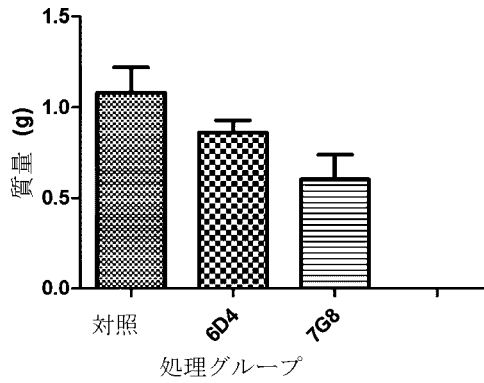
Pt/s: $6.14 \times 10^9 \pm 3.35$
阻害 (%): 50.19

7G8

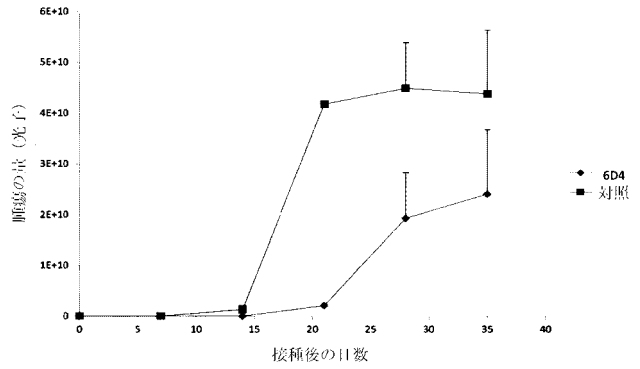
Pt/s: $3.54 \times 10^9 \pm 0.463$
阻害 (%): 76.45

抗体は、21日目にHT29ヒト異種移植マウスモデルにおいて腫瘍成長を阻害する

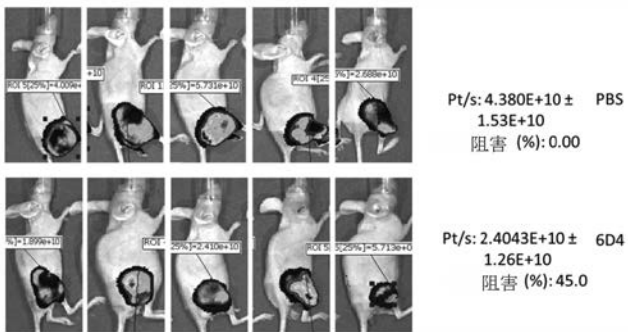
【図 3 1 B】



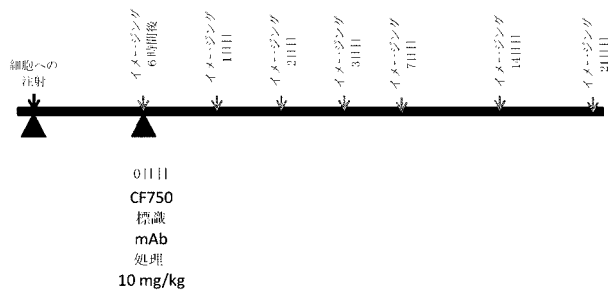
【図 3 2】



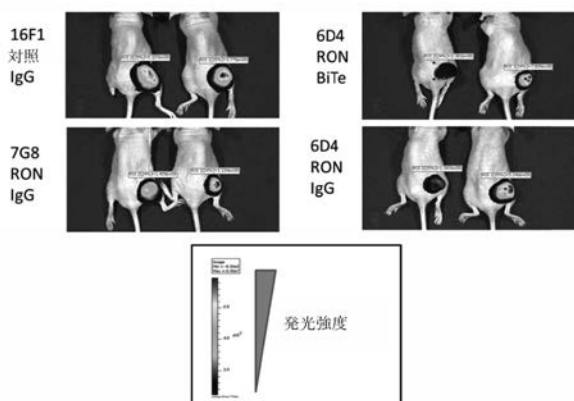
【図 3 1 C】



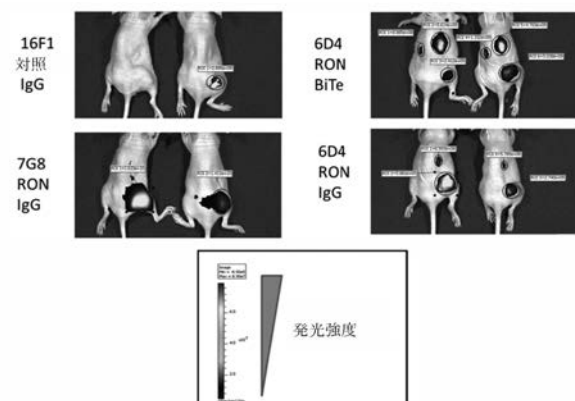
【図 3 3】



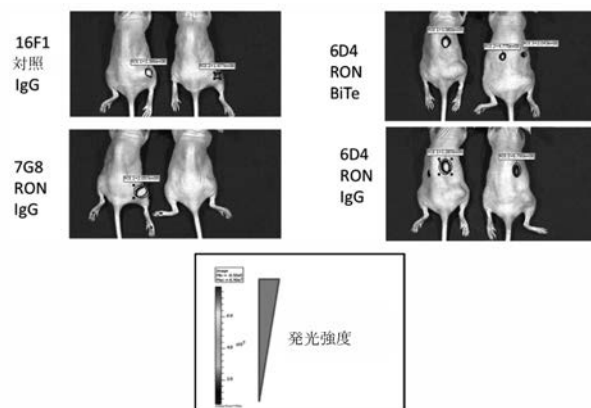
【図 3 4】



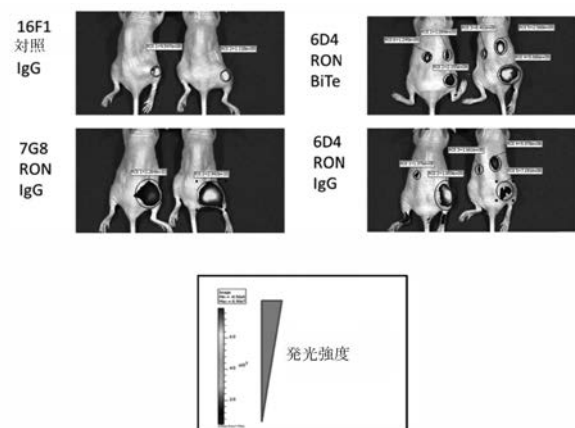
【図 3 6】



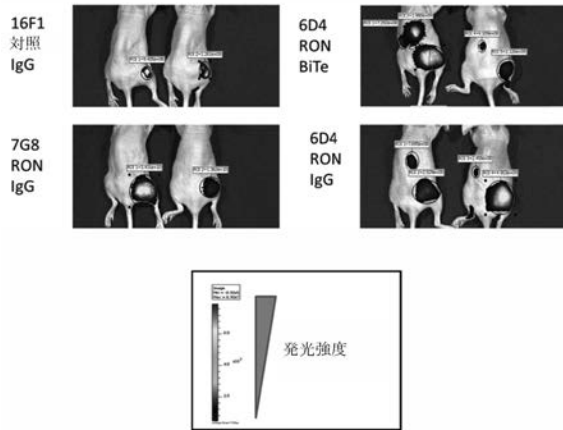
【図 3 5】



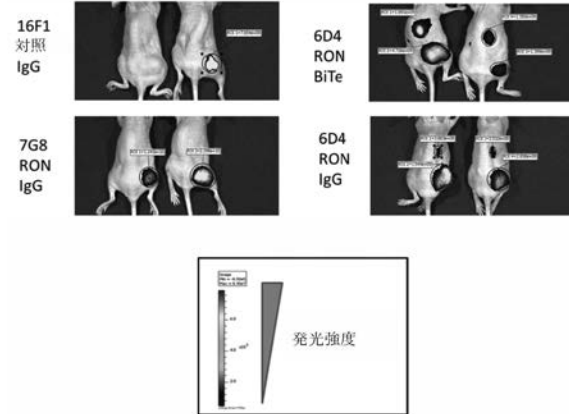
【図 3 7】



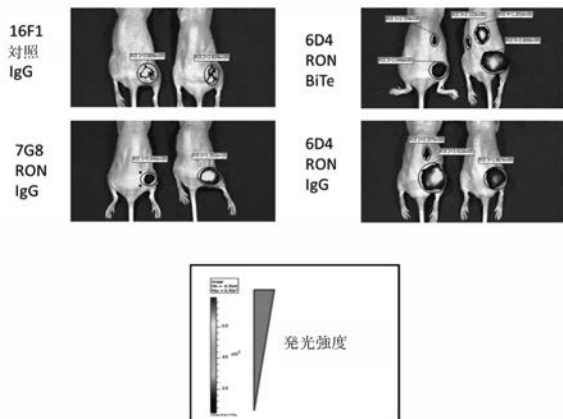
【図 38】



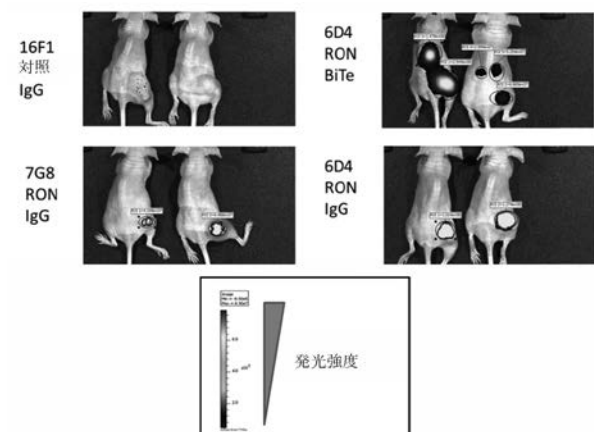
【図 39】



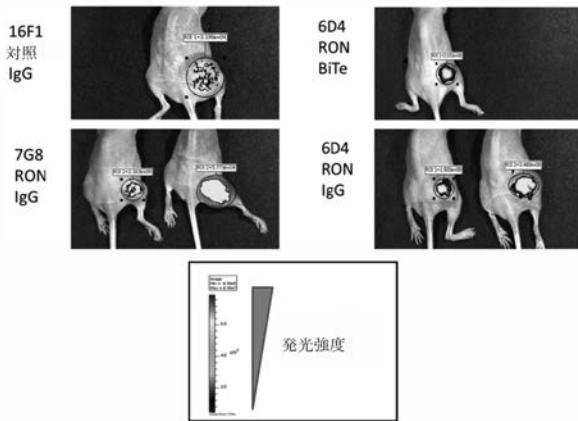
【図 40】



【図 41】

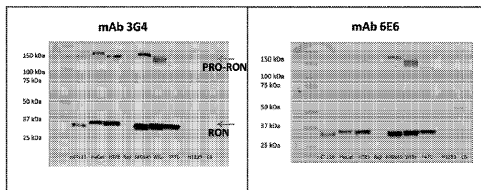


【図 4 2】



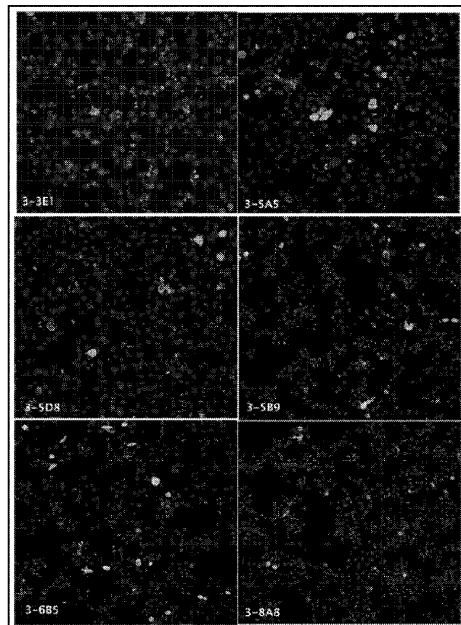
【図 4 3】

FIGURE 43



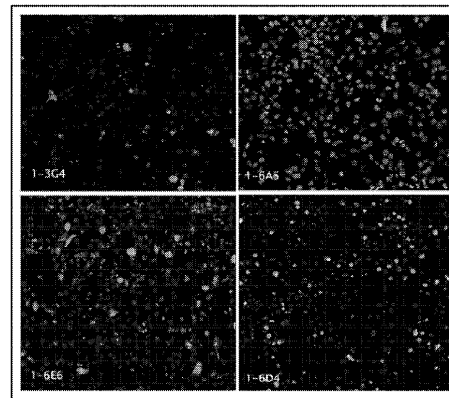
【図 4 4 B】

FIGURE 44B

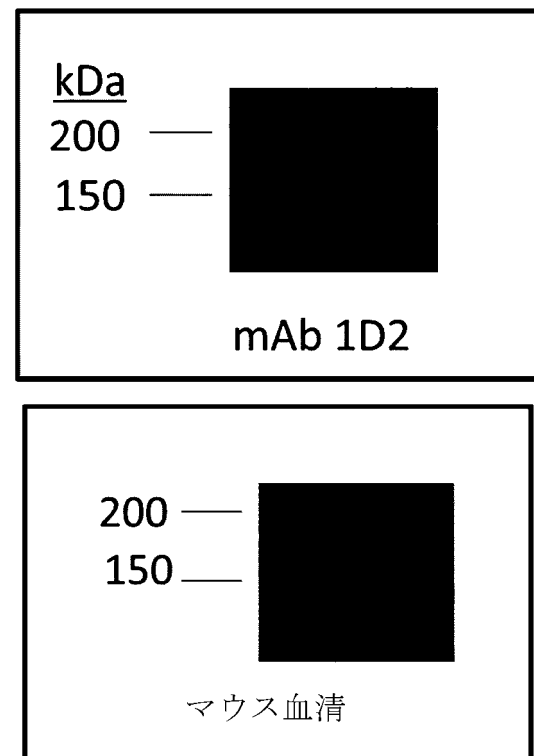


【図 4 4 A】

FIGURE 44A

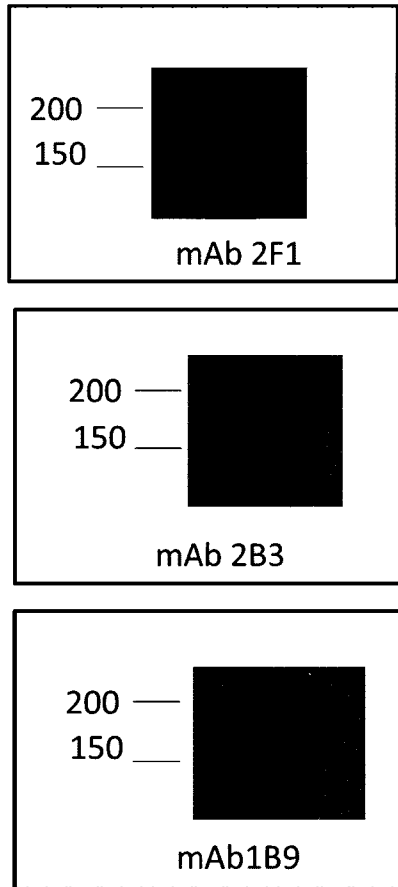


【図 4 5】



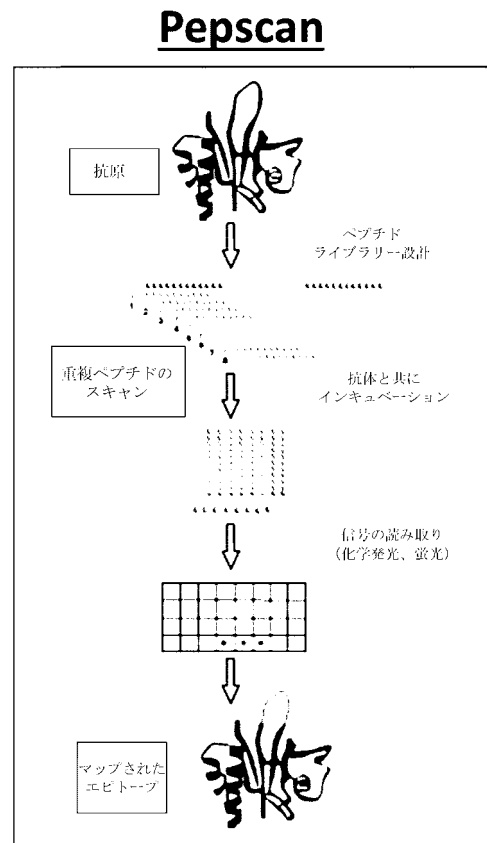
1st レーン: 3T3
 2nd レーン: HCT116
 3rd レーン: HT29

【図 4 6】

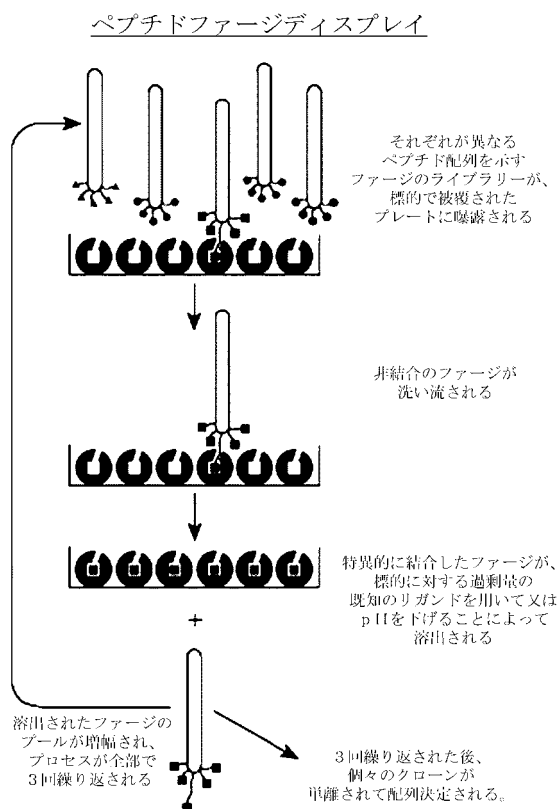


1st レーン: HCT116
 2nd レーン: HT29
 3rd レーン: 3T3

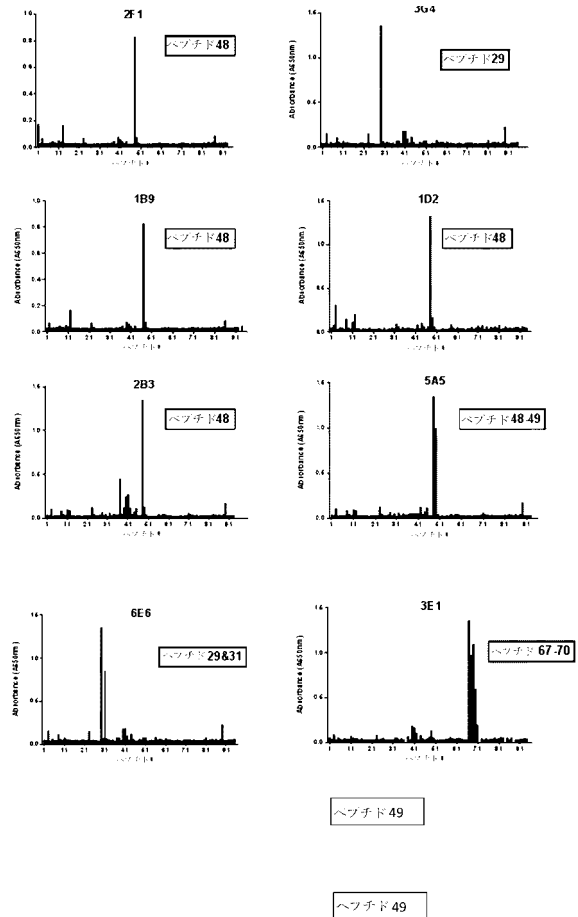
【図 4 7 A】



【図 4 7 B】



【図 4 8 A】



【 図 4 8 B 】

2F1			1			-----SSPYHNSHPHN--SS--			13		
1	SSPYHNSHPHNS	0.655	4	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12
2	VHNNHPQHPIIR	0.725	6	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12
3	NIKRPPDHPHPNR	0.643	2	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12
4	GLDPSRHPHGSW	0.599	3	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12
5	GLIYHPHSHYAP	0.595	RON	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21
6	GLNHTHHPHSNC	0.639	5	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12

189			RON			DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST			21		
1	WLKDPHNIRGK	0.305	18	-----SSYMS--HPHNA--	12	-----SSYMS--HPHNA--	12	-----SSYMS--HPHNA--	12	-----SSYMS--HPHNA--	12
2	VSRHPHTFFVDT	0.532	12	-----VSRHPHTFFVDT--	12	-----VSRHPHTFFVDT--	12	-----VSRHPHTFFVDT--	12	-----VSRHPHTFFVDT--	12
3	DNLSMPRHPHS	0.367	17	-----ELQSQHPHTL--	11	-----ELQSQHPHTL--	11	-----ELQSQHPHTL--	11	-----ELQSQHPHTL--	11
4	IPHQHPHILQM	0.319	16	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12
5	DVRHPHNEIWMQ	0.396	19	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12
6	DNLSMRHPHSHY	0.362	13	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12	-----DNLSMRHPHGY--	12
7	ELPQSQHPHTL	0.407	20	-----HNYHSHHHPH--	12	-----HNYHSHHHPH--	12	-----HNYHSHHHPH--	12	-----HNYHSHHHPH--	12
8	SSYMSHPHNA--	0.412	14	-----EPHQRPHHTLQ--	12	-----EPHQRPHHTLQ--	12	-----EPHQRPHHTLQ--	12	-----EPHQRPHHTLQ--	12
9	DNLSMRHPHSHY	0.389	15	-----DVRHPHNEIWMQ--	12	-----DVRHPHNEIWMQ--	12	-----DVRHPHNEIWMQ--	12	-----DVRHPHNEIWMQ--	12
10	HNYHSHHHPH--	0.424	11	-----WLKDPHNIRGK--	11	-----WLKDPHNIRGK--	11	-----WLKDPHNIRGK--	11	-----WLKDPHNIRGK--	11

102			1			-----SSPYHNSHPHN--SS--			13		
1	GSWSHPHSLVR	0.247	4	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12	-----GLDP--SRHPG--SW--	12
2	AFMVHPHNLGLH	0.323	6	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12	-----GLNH--THHPG--NC--	12
3	TLHGHSSRLTP	0.215	2	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12	-----VHNN--PDHPG--IR--	12
4	SSWHPHGRLLAK	0.594	3	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12	-----NIKR--PDHPG--NR--	12
5	GRQHPHHPHGNW	0.538	RON	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21	DHCPFKLTE--THHPG--PLRGST	21
6	DVSYPHMLSLR	0.333	5	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12	-----GLI--THHPG--THAP--	12
7	ALLKHPHHPHGL	0.423									
8	AFKHPHVAMPV	0.291									
9	NLHPHPQNA--	0.611									
10	TYWHPHSHYRN	0.229									

12mer ライブラリー - 複数の配列アライメント

クローン 1 -TTNSWHPHINRL--
クローン 2 -RPLBHPHSREMI--
クローン 3 ---GKNHPHPCPLRR-
クローン 4 -ASIWSHPHSPLY--
クローン 5 -AGPSYHPHYHY--
クローン 6 ----SPHPHAPSLRL
クローン 7 NIKRPDHPHPNR--
クローン 8 GLNHTHHPHSNC--
クローン 9 GRAPRHPHHSW--
クローン 10 GLEASRHPHGSV--

コンセンサス KLTEFHPHSGPLRGS

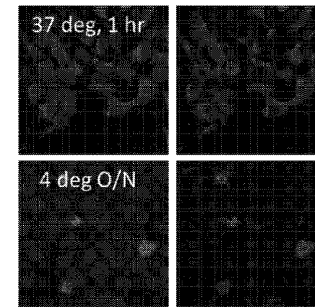
565 PPKLTF[HPH]SGPLRGST 585

2B3 エピトープ

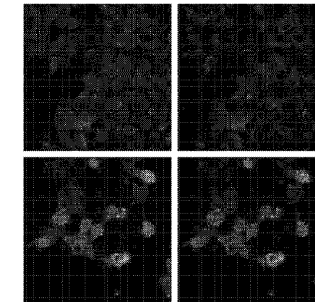
【 図 4 9 A 】

FIGURE 49A

mAb 5A5



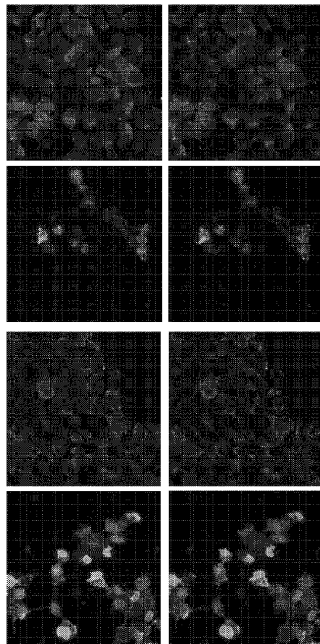
mAb 6B5



【 図 4 9 B 】

FIGURE 49B

mAb 6D4



【 図 5 0 A - 1 】

5A5 重鎖

```
<----- F R 1 - I M G T
1 L E V K L E Q S G P G L V K
5A5H CTT GAG GTT AAG CTG GAG CAG TCA GGA CCT GGC CTG GTG AAA
----->
15 P S Q S L S L T C T V T
5A5H CCT TCT CAG TCT CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC ACT
----->
CDR1 - IMGT
30 D Y S I T S D Y A W N
5A5H GAC TAC TCA ATC ACC AGT GAT TAT GCC ... .. TGG AAC
----->
F R 2 - I M G T
45 W I R Q F P G N K L E W
5A5H TGG ATC CGG CAA TTT CCA GGA AAC AAA CTG GAG TGG
----->
CDR2 - IMGT
55 M G Y I L Y S G S T T
5A5H ATG GGT TAC ATA CTC TAC AGT GGT TCC ACT ... .. ACG
----->
70 Y N P S L K ... S R V S I
5A5H TAC AAT CCG TCT CTC AAA ... AGT CGA GTC TCT ATC
----->
F R 3 - I M G T
80 T R D T S K N Q F F L H L D
5A5H ACT CGA GAC ACA TCC AAG AAC CAG TTC TTC CTG CAC TTG GAT
----->
95 S V T T E D A A T Y Y C
5A5H TCT GTG ACT ACT GAG GAC GCT GCC ACA TAT TAC TGT
----->
CDR3 - IMGT
105 A S L G R G G S W G Q G T T
5A5H GCA AGC CTC GGG CGT GGG GGG TCC TGG GGC CAG GGC ACC ACT
IMGT ----->
125 L A V S S
5A5H CTC GCA GTC TCC TCA
```

【図 50A - 2】

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (5A5H)

```
> 5A5H
LEVKLEQSGPGLVKPSQSLTCTVTDSYITSDYAWNWIROPFGNKLWMMGYILYSGSTTYNPSLKSR
VSITRDTSKNQFFLHLDVTTEDAATYYCASLGRGSGWGQTTLAVSS
```

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (5A5H)

```
> 5A5H
CTTGAGGTTAAGCTGGAGCAGTCAGGACCTGGCCTGGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTG
CACTGTCACTGACTACTCAATCACCAGTGATTTATGCCTGGAACTGGATCCGGCAATTTCCAGGAAACA
AACTGGAGTGGATGGGTTACATACTCTACAGTGGTTCACCTACGTACAATCCGTCTCTCAAAAGTCGA
GTCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCTGCACTGGATTCTGTGACTACTGAGGA
CGCTGCCACATATTACTGTGCAAGCCTCGGGCGTGGGGGCTCTGGGGCCAGGGCACCACTCTCGCAG
TCTCCTCA
```

【図 50B - 1】

```
<----- F R 1 - I M G T
1 5 10
D I L M T Q T P L S L P
GAT ATT TTG ATG ACC CAA ACT CCT CTC TCC CTG CCT
----->
15 20 25
V S L G D Q A S I S C R S S
GTC AGT CTT GGA GAT CAA GCC TCC ATC TCT TGC AGA TCT AGT

CDR1 - IMGT
30 35
Q S I V H S N G N T Y
5A5K CAG AGC ATT GTA CAT AGT AAT GGA AAC ACC TAT ...
<----- F R 2 - I M G T
40 45 50
L E W Y L Q K P G Q S P K L
5A5K TTG GAA TGG TAC CTG CAG AAA CCA GGC CAG TCT CCA AAG CTC

-----> CDR2 - IMGT
55 60
L I Y K V S
5A5K CTT ATC TAC AAA GTT TCC ... .. . . . . . . . . .
<-----
65 70 75
N R F S G V P D R F T G
5A5K AAC CGA TTT TCT GGG GTC CCA ... GAC AGG TTC ACT GGC

----- F R 3 - I M G T -----
80 85 90
S G S G T D F T L K
5A5K AGT GGA ... . TCA GGG ACA GAT TTC ACA CTC AAG

----->
95 100
I S R V E A E D L G I Y Y C
5A5K ATC AGC AGA GTG GAG GCT GAG GAT CTG GGA ATT TAT TAC TGC

CDR3 - IMGT
105 109 114 120
F Q G S H A P W T F G G
5A5K TTT CAA GGT TCA CAT GCT CCG TGG ACG TTC GGT GGA
- IMGT ----->
125
G T K L E I R
5A5K GGC ACC AAG CTG GAA ATC AGA C
```

【図 50B - 2】

F A S T Aフォーマットでのアミノ酸配列 (5A5K)

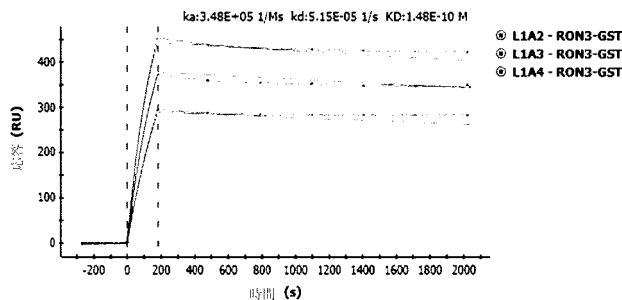
```
> 5A5K
DILMTQTPLSLPVSIGDQASISCRSSQSIHNSGNTYLEWYLQKPGQSKLLIYKVSNRFGVPRDFT
GSGSGTDTLKI SRVEADLGIYYCFQGSHPWTFGGGTKLEIR
```

F A S T Aフォーマットでのヌクレオチド配列 (5A5K)

```
> 5A5K
GATATTTTGATGACCCAACTCCTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG
CAGATCTAGTCAGAGCATTTGTACATAGTAATGGAACACCTATTTGGAATGGTACCTGCAGAAACAG
GCCAGTCTCCAAAGCTCCTTATCTACAAAGTTTCCAACCGATTCTTCTGGGTCCAGACAGGTTCACT
GGCAGTGGATCAGGACAGATTTGACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAATTTA
TTACTGCTTTCAAGGTTCAATGCTCCGTGGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAGAC
```

【図 51】

Proteinによって測定された2B3の結合親和性



	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi2 (RU)
2B3	3.48E5	5.15E-5	1.48E-10	619.55	60.87

【配列表】

2020500834000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月26日(2018.6.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 の重鎖 C D R、及び、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 の軽鎖 C D R を含む抗原結合領域であって、

(a) C D R H 1 は、配列番号 1、配列番号 2 7、配列番号 4 5、配列番号 5 6、配列番号 7 3、配列番号 8 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 1 6、及び配列番号 1 3 5、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R H 1 配列を含む群から選択され、

(b) C D R H 2 は、配列番号 2、配列番号 2 8、配列番号 4 6、配列番号 5 7、配列番号 7 4、配列番号 9 0、配列番号 1 0 1、配列番号 1 1 7、及び配列番号 1 3 6、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R H 2 配列を含む群から選択され、

(c) C D R H 3 は、配列番号 3、配列番号 2 9、配列番号 4 7、配列番号 5 8、配列番号 7 5、配列番号 9 1、配列番号 1 0 2、及び配列番号 1 3 7、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R H 3 配列を含む群から選択され、

(d) C D R L 1 は、配列番号 1 8、配列番号 3 6、配列番号 6 5、配列番号 8 1、配列番号 1 0 8、及び配列番号 1 4 4、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 1 配列を含む群から選択され、

(e) C D R L 2 は、配列番号 1 9、配列番号 3 7、配列番号 6 6、配列番号 8 2、及び配列番号 1 0 9、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 2 配列を含む群から選択され、さらに、

(f) C D R L 3 は、配列番号 2 0、配列番号 3 8、配列番号 6 7、配列番号 8 3、配列番号 1 1 0、配列番号 1 2 3、及び配列番号 1 4 5、又は、前記配列とは 1 つ又は 2 つのアミノ酸が異なる C D R L 3 配列を含む群から選択される、

抗原結合領域。

【請求項2】

C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2、及び C D R L 3 を含む抗原特異的結合領域であって、

(a) C D R H 1 は、配列番号 1、配列番号 2 7、配列番号 4 5、配列番号 5 6、配列番号 7 3、配列番号 8 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 1 6、配列番号 1 3 5、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R H 1 を含む群から選択され、

(b) C D R H 2 は、配列番号 2、配列番号 2 8、配列番号 4 6、配列番号 5 7、配列番号 7 4、配列番号 9 0、配列番号 1 0 1、配列番号 1 1 7、配列番号 1 3 6、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R H 2 を含む群から選択され、

(c) C D R H 3 は、配列番号 3、配列番号 2 9、配列番号 4 7、配列番号 5 8、配列番号 7 5、配列番号 9 1、配列番号 1 0 2、配列番号 1 3 7、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R H 3 を含む群から選択され、

(d) C D R L 1 は、配列番号 1 8、配列番号 3 6、配列番号 6 5、配列番号 8 1、配列番号 1 0 8、配列番号 1 4 4、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R L 1 を含む群から選択され、

(e) C D R L 2 は、配列番号 19、配列番号 37、配列番号 66、配列番号 82、配列番号 109、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R L 2 を含む群から選択され、さらに、

(f) C D R L 3 は、配列番号 20、配列番号 38、配列番号 67、配列番号 83、配列番号 110、配列番号 123、配列番号 145、及び 1 つ又は 2 つのアミノ酸が置換、除去又は付加されるという点で前記配列のいずれとも異なる C D R L 3 を含む群から選択される、

抗原特異的結合領域。

【請求項 3】

C D R H 1 は配列番号 1 であり、C D R H 2 は配列番号 2 であり、さらに C D R H 3 は配列番号 3 である、請求項 1 又は 2 に記載の抗原特異的結合領域、又は、1 つ又は複数の修飾された配列 1、2 及び 3 が利用され、前記 1 つ又は複数の修飾は、1 つ又は 2 つのアミノ酸の置換、除去又は付加から独立して選択される、抗原特異的結合領域。

【請求項 4】

前記重鎖 C D R は、

(a) 前記 C D R H 1 が配列番号 1 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 2 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 3 であること、

(b) 前記 C D R H 1 が配列番号 27 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 28 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 29 であること、

(c) 前記 C D R H 1 が配列番号 45 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 46 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 47 であること、

(d) 前記 C D R H 1 が配列番号 56 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 57 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 58 であること、

(e) 前記 C D R H 1 が配列番号 73 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 74 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 75 であること、

(f) 前記 C D R H 1 が配列番号 89 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 90 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 91 であること、

(g) 前記 C D R H 1 が配列番号 100 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 101 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 102 であること、

(h) 前記 C D R H 1 が配列番号 135 であり、前記 C D R H 2 が配列番号 136 であり、前記 C D R H 3 が配列番号 137 であること、

を含む群から選択される、請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 5】

前記軽鎖 C D R は、

(a) 前記 C D R L 1 が配列番号 18 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 19 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 20 であること、

(b) 前記 C D R L 1 が配列番号 36 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 37 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 38 であること、

(c) 前記 C D R L 1 が配列番号 65 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 66 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 67 であること、

(d) 前記 C D R L 1 が配列番号 81 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 82 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 83 であること、

(e) 前記 C D R L 1 が配列番号 108 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 109 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 110 であること、

(f) 前記 C D R L 1 が配列番号 144 であり、前記 C D R L 2 が配列番号 37 であり、前記 C D R L 3 が配列番号 145 であること、

を含む群から選択される、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 6】

可変重鎖領域が、

(i) 配列番号 8、

(i i) 配列番号 3 4、
(i i i) 配列番号 5 1、
(i v) 配列番号 6 3、
(v) 配列番号 7 9、
(v i) 配列番号 9 5、
(v i i) 配列番号 1 0 6、及び、
(v i i i) 配列番号 1 4 2、

を含む群から選択された配列を有する、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 7】

可変軽鎖領域が、

(i) 配列番号 2 5、
(i i) 配列番号 4 3、
(i i i) 配列番号 5 4、
(i v) 配列番号 7 1、
(v) 配列番号 8 7、
(v i) 配列番号 9 8、
(v i i) 配列番号 1 1 4、及び、
(v i i i) 配列番号 1 5 0、

を含む群から選択された配列を有する、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の抗原特異的結合領域。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域を含むキメラ抗原受容体。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域を含む単離された抗体。

【請求項 10】

前記抗体の分子は、多特異性抗体、全長抗体、又は抗体結合断片から選択される、請求項 9 に記載の抗体。

【請求項 11】

前記多特異性抗体は、二重特異性抗体である、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

前記二重特異性抗体は、二重特異性 T 細胞誘導体である、請求項 10 又は 11 に記載の抗体。

【請求項 13】

前記二重特異性抗体は、第 1 R O N (マクロファージ刺激タンパク質受容体又は R O N (R e c e p t e u r d O r i g i n e N a n t a i s)) エピトープに特異的に結合する第 1 結合領域、及び、前記第 1 R O N エピトープとは異なる第 2 R O N エピトープに特異的に結合する第 2 結合領域を含む、請求項 12 に記載の抗体。

【請求項 14】

第 1 R O N 結合領域が、それぞれ配列番号 1、2、3 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 1 8、1 9 及び 2 0 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む、請求項 13 に記載の抗体。

【請求項 15】

それぞれ配列番号 2 7、2 8、2 9 で示される C D R H 1、H 2 及び H 3、並びに、配列番号 3 6、3 7 及び 3 8 で示される C D R L 1、L 2 及び L 3 を含む第 2 R O N 結合領域をさらに含む、請求項 9 乃至 14 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 16】

前記抗体は、エフェクター機能を含む、請求項 9 乃至 15 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 17】

前記抗体は、ペイロードに結合される、請求項 9 乃至 16 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 18】

前記ペイロードは、毒素、ポリマー、生物学的に活性なタンパク質、核酸及びその断片、放射性核種キレート化金属、ナノ粒子及びレポーター基を含む群から選択される、請求項 17 に記載の抗体。

【請求項 19】

前記毒素は、アウリスタチン、MMAF（モノメチルオーリスタチンF）、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、マイタンシノイド、カリチアマイシン、ドラスタチン、マイタンシン、 α -アマニチン、及びチューブリシンを含む群から選択される、請求項 18 に記載の抗体。

【請求項 20】

請求項 9 乃至 19 のいずれか一項に記載の抗体と、賦形剤、希釈剤及び/又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 9 乃至 19 のいずれか一項に記載の少なくとも2つの抗原特異的抗体を含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記少なくとも2つの抗原特異的抗体のうちの1つが、それぞれ配列番号1、2、3で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号18、19及び20で示されるCDRL1、L2及びL3とを含み、任意的に、前記少なくとも2つの抗体のうち第2抗体が、それぞれ配列番号27、28、29で示されるCDRH1、H2及びH3と、配列番号36、37及び38で示されるCDRL1、L2及びL3とを含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

治療において使用するための、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項 8 に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項 9 乃至 19 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 20 乃至 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

患者におけるがん又は線維症を予防又は治療する方法であって、予防又は治療の必要がある患者に治療有効量の、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項 8 に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項 9 乃至 19 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 20 乃至 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 25】

前記患者は患者集団であり、前記集団を構成する患者はRON陽性腫瘍を有することを特徴とする、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記患者は、RON陽性及びC-MET陽性腫瘍を有する、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

【請求項 27】

治療前にRON陽性腫瘍を有すると前記患者を同定するステップを含む、請求項 24 乃至 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

がん又は線維症の治療のための医薬の製造における、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の抗原結合領域、又は請求項 8 に記載のキメラ抗原受容体、又は請求項 9 乃至 19 のいずれか一項に記載の抗体、又は請求項 20 乃至 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 29】

配列番号 8、配列番号 34、配列番号 51、配列番号 63、配列番号 79、配列番号 9

5、配列番号106、配列番号121、配列番号130、配列番号133又は142の可変の重鎖領域(VH)を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体。

【請求項30】

配列番号8と25、配列番号34と43、配列番号51と54、配列番号63と71、配列番号79と87、配列番号95と98、配列番号106と114、配列番号121と130、又は配列番号142と150から選択される可変の重鎖領域/可変の軽鎖領域(VH/VL)の対を含む抗体と同じエピトープをクロスブロックするか又は該エピトープに結合する抗体。


【請求項31】

がんの状態を評価するex vivoでの方法であって、

(a) 前記がんの腫瘍を含むことが知られている患者又は該患者の特定の部位を走査するステップであり、前記患者は、第1の時点で標識された形態の抗体を投与されており、前記抗体は、請求項9乃至19のいずれか一項に記載の抗体である、ステップ、

(b) 1つ又は複数のさらなる時点で(a)を繰り返し、さらに、2つ以上の時点からの結果を比較して、前記がんの状態を評価するステップ、を含む方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SG2017/050424
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC)		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K; A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC/WPI/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/REGISTRY: recepteur d'origine nantais or receptor origin nantaise or RON or macrophage stimulating protein receptor or MSPR or MST1R or CD136 or c-Met related tyrosine kinase or protein tyrosine kinase or PTK8 and antibodies or immunoglobulins and cancer or fibrosis and related terms		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/095002 A1 (TEXAS TECH UNIVERSITY SYSTEM) 25 June 2015 pg 18, ln 15 to pg 19, ln 2; pg 19, ln 28 to pg 20, ln 6, Fig. 1A	1-31
X	WO 2010/093055 A1 (DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 19 August 2010 para [0013], [0044], [0081]-[0087], Examples 4 & 6, claims 52-57	1-31
X	WO 2012/006341 A2 (AVEO PHARMACEUTICALS, INC.) 12 January 2012 para [0107]-[0111], [0281]-[0294], Examples 2, 14 & 17	1-31
X	WO 2011/090762 A1 (EMERGENCY PRODUCT DEVELOPMENT SEATTLE, LLC) 28 July 2011 pg 15, ln 32 to pg 16, ln 10, pg 40, ln 19-29, pg 70, ln 15 to pg 76, ln 21, Example 4, Fig. 8	1-31
X	WO 2009/070294 A2 (IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED) 4 June 2009 para [0063], [0066], [0117], [0124]-[0127], [0163]-[0164], Example 3	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
*Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02/11/2017 (day/month/year)		Date of mailing of the international search report 07/11/2017 (day/month/year)
Name and mailing address of the ISA/SG  Intellectual Property Office of Singapore 51 Bras Basah Road #01-01 Manulife Centre Singapore 189554 Email: pct@ipos.gov.sg		Authorized officer Anq Xiu Min (Dr) IPOS Customer Service Tel. No.: (+65) 6339 8616

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SG2017/050424
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/006490 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 12 January 2012 pg 58, ln 27 to pg 60, ln 4, Section IV on pg 100, pg 141, ln 2-15, pg 145, ln 4-8, Example 2.5, claim 30	1-31
A	WANG MH. ET AL., Potential therapeutics specific to c-MET/RON receptor tyrosine kinases for molecular targeting in cancer therapy. <i>Acta Pharmacol Sin.</i> , 9 August 2010, Vol. 31, No. 9, pages 1181-1188 [Retrieved on 2017-11-02] <DOI: 10.1038/APS.2010.106> whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/SG2017/050424

Note: This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in this International Search Report. This Authority is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015/095002 A1	25/06/2015	CA 2932480 A1 CN 105916882 A EP 3083695 A1 US 2016311918 A1	25/06/2015 31/08/2016 26/10/2016 27/10/2016
WO 2010/093055 A1	19/08/2010	AU 2010214301 A1 CA 2752136 A1 CN 102438702 A CO 6420322 A2 EP 2396084 A1 ES 2583281 T3 HK 1164193 A1 JP 2012517223 A KR 20110117677 A MX 2011008456 A NZ 594452 A RU 2011137405 A SG 173196 A1 SG 2014009195 A TW 201036635 A US 2012034215 A1 ZA 201105725 B	01/09/2011 19/08/2010 02/05/2012 16/04/2012 21/12/2011 20/09/2016 28/07/2017 02/08/2012 27/10/2011 26/09/2011 25/01/2013 20/03/2013 29/08/2011 28/04/2014 16/10/2010 09/02/2012 25/04/2012
WO 2012/006341 A2	06/07/2010	AR 082194 A1 AU 2011276285 A1 CA 2804399 A1 EP 2591005 A2 JP 2013533746 A US 2012027773 A1 US 2014066603 A1	21/11/2012 24/01/2013 12/01/2012 15/05/2013 29/08/2013 02/02/2012 06/03/2014
WO 2011/090762 A1	28/07/2011	AU 2010343049 A1 AU 2010343056 A1 AU 2010343057 A1 BR 112012016135 A2 CA 2784814 A1 CA 2785661 A1 CN 102958942 A CN 103124743 A CN 105693861 A CY 1118008 T1 DK 2519543 T3	19/07/2012 02/08/2012 19/07/2012 07/03/2017 28/07/2011 28/07/2011 06/03/2013 29/05/2013 22/06/2016 17/05/2017 26/09/2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/SG2017/050424

Note: This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in this International Search Report. This Authority is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EA 201290570 A1	28/02/2013
		EA 201290568 A1	28/02/2013
		EA 201492253 A1	30/06/2015
		EP 2519541 A1	07/11/2012
		EP 2519543 A1	07/11/2012
		EP 2519544 A1	07/11/2012
		EP 3112382 A1	04/01/2017
		ES 2592385 T3	29/11/2016
		HK 1170741 A1	17/03/2017
		HRP 20160819 T1	12/08/2016
		HUE 029257 T2	28/02/2017
		JP 2013515509 A	09/05/2013
		JP 2013515508 A	09/05/2013
		JP 2015180226 A	15/10/2015
		JP 2015221829 A	10/12/2015
		KR 20120125611 A	16/11/2012
		LT 2519543 T	10/10/2016
		MX 2012007533 A	30/07/2012
		NZ 600820 A	24/12/2014
		PL 2519543 T3	30/12/2016
		PT 2519543 T3	07/10/2016
		RS 55229 B1	28/02/2017
		SG 181952 A1	30/07/2012
		SI 2519543 T1	31/08/2016
		SMT 201600335 B	10/11/2016
		US 2013089554 A1	11/04/2013
		US 2013095097 A1	18/04/2013
		US 2015274844 A1	01/10/2015
WO 2009/070294 A2	04/06/2009	AR 069393 A1	20/01/2010
		AU 2008330089 A1	04/06/2009
		BRPI 0820218 A2	23/06/2015
		CA 2706583 A1	04/06/2009
		CN 101868478 A	20/10/2010
		EA 201070636 A1	29/10/2010
		EP 2222703 A2	01/09/2010
		IL 204743 A	31/10/2013
		JP 2011504176 A	03/02/2011
		KR 20100074293 A	01/07/2010
		MX 2010005651 A	11/06/2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/SG2017/050424

Note: This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in this International Search Report. This Authority is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NZ 584271 A	25/05/2012
		PA 8804901 A1	23/06/2009
		PE 17132009 A1	13/11/2009
		TW 200936161 A	01/09/2009
		UA 99633 C2	10/09/2012
		US 2009136510 A1	28/05/2009
		US 2011135631 A1	09/06/2011
		UY 31478 A1	17/07/2009
WO 2012/006490 A2	12/01/2012	AR 082131 A1	14/11/2012
		AU 2011274515 A1	28/02/2013
		BR 11201300630 A2	24/05/2016
		CA 2804686 A1	12/01/2012
		CL 2013000074 A1	06/12/2013
		CN 103167879 A	19/06/2013
		CO 6670524 A2	15/05/2013
		CR 20130074 A	12/06/2013
		ECSP 13012425 A	28/03/2013
		EP 2590671 A2	15/05/2013
		EP 2921177 A2	23/09/2013
		JP 2013535187 A	12/09/2013
		KR 20130105601 A	25/09/2013
		MX 2013000366 A	29/04/2013
		PE 14132013 A1	19/01/2014
		RU 2013105338 A	20/08/2014
		SG 188182 A1	30/04/2013
		TW 201206470 A	16/02/2012
		US 2012014957 A1	19/01/2012
		US 2016046730 A1	18/02/2016
		UY 33492 A	31/01/2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	L
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z

(31)優先権主張番号 10201700521V

(32)優先日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

シンガポール(SG)

(31)優先権主張番号 10201703234U

(32)優先日 平成29年4月19日(2017.4.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

シンガポール(SG)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

2. T W E E N

(72)発明者 レーン, デイヴィッド

シンガポール国, シンガポール 1 3 8 6 4 6, # 0 6 - 0 4 / 0 5 ニュロス, 8 エイ バイオ
メディカル グローヴ, ピー 5 3 ラボラトリー内

(72)発明者 コー, シン ユ

シンガポール国, シンガポール 1 3 8 6 4 6, # 0 6 - 0 4 / 0 5 ニュロス, 8 エイ バイオ
メディカル グローヴ, ピー 5 3 ラボラトリー内

(72)発明者 ファン, ル - アン

シンガポール国, シンガポール 1 3 8 6 4 6, # 0 6 - 0 4 / 0 5 ニュロス, 8 エイ バイオ
メディカル グローヴ, ピー 5 3 ラボラトリー内

F ターム(参考) 4C076 AA95 AA99 CC26 CC27 CC41 EE59 FF70 GG50

4C084 AA17 BA02 BA08 BA22 BA23 BA44 CA56 NA13 ZB211 ZB212
ZB261 ZB2624C085 AA21 BB01 BB36 BB41 BB43 CC02 CC23 DD62 EE01 HH11
KA27 LL18

4H045 AA11 AA30 BA41 DA76 EA20 FA74