

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【公開番号】特開2018-8949(P2018-8949A)

【公開日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-002

【出願番号】特願2017-130334(P2017-130334)

【国際特許分類】

C 07 K 16/30 (2006.01)

C 12 N 15/02 (2006.01)

C 12 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/30 Z N A

C 12 N 15/00 C

C 12 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月2日(2018.5.2)

【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】

キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト化抗体、又は組換えヒト抗体、又はこれらの抗原結合性断片、あるいは細胞傷害剤とコンジュゲートする、連結する、又は他の方法で会合する、抗体又はその抗原結合性断片を含む抗体コンジュゲートを含む1以上の容器を含むキットであって、抗体又はその抗原結合性断片がヒトEFNA4(エフリンA4リガンド)に結合し、

(a)配列番号157として示される重鎖可変領域の3つのCDR及び配列番号159として示される軽鎖可変領域の3つのCDR；

(b)配列番号161として示される重鎖可変領域の3つのCDR及び配列番号163として示される軽鎖可変領域の3つのCDR；又は

(c)配列番号137として示される重鎖可変領域の3つのCDR及び配列番号139として示される軽鎖可変領域の3つのCDR；

を含む、キット。

【請求項2】

抗体又はその抗原結合性断片が中和抗体、内在化抗体及び／又は枯渇性抗体である、請求項1記載のキット。

【請求項3】

抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号12、25、及び38として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、配列番号51、74、及び87として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含む、請求項1記載のキット。

【請求項4】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号157の残基31-35、CDR-H2について配列番号157の残基50-65、及びCDR-H3について配列番号157の残基95-102として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号159の残基24-34、CDR-L2について配列番号

159の残基50 - 56、及びCDR-L3について配列番号159の残基89 - 97として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がKabatに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項5】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号157の残基26 - 32、CDR-H2について配列番号157の残基53 - 55、及びCDR-H3について配列番号157の残基96 - 101として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号159の残基26 - 32、CDR-L2について配列番号159の残基50 - 52、及びCDR-L3について配列番号159の残基91 - 96として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がChothiaに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項6】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号157の残基30 - 35、CDR-H2について配列番号157の残基47 - 58、及びCDR-H3について配列番号157の残基93 - 101として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号159の残基30 - 36、CDR-L2について配列番号159の残基46 - 55、及びCDR-L3について配列番号159の残基89 - 96として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がMacCulumに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項7】

抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号157として示される重鎖可変領域及び配列番号159として示される軽鎖可変領域を含む、請求項1記載のキット。

【請求項8】

抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号14、27、及び40として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、配列番号53、76、及び89として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含む、請求項1記載のキット。

【請求項9】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号161の残基31 - 35、CDR-H2について配列番号161の残基50 - 65、及びCDR-H3について配列番号161の残基95 - 102として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号163の残基24 - 34、CDR-L2について配列番号163の残基50 - 56、及びCDR-L3について配列番号163の残基89 - 97として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がKabatに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項10】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号161の残基26 - 32、CDR-H2について配列番号161の残基53 - 55、及びCDR-H3について配列番号161の残基96 - 101として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号163の残基26 - 32、CDR-L2について配列番号163の残基50 - 52、及びCDR-L3について配列番号163の残基91 - 96として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がChothiaに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項11】

抗体又はその抗原結合性断片が、CDR-H1について配列番号161の残基30 - 35、CDR-H2について配列番号161の残基47 - 58、及びCDR-H3について配列番号161の残基93 - 101として示される重鎖可変領域の3つのCDRを含み、CDR-L1について配列番号163の残基30 - 36、CDR-L2について配列番号163の残基46 - 55、及びCDR-L3について配列番号163の残基89 - 96として示される軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、当該残基がMacCulumに従って番号付けされる、請求項1記載のキット。

【請求項 1 2】

抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号 1 6 1 として示される重鎖可変領域及び配列番号 1 6 3 として示される軽鎖可変領域を含む、請求項 1 記載のキット。

【請求項 1 3】

抗体又はその抗原結合性断片が、配列番号 1 3 7 として示される重鎖可変領域及び配列番号 1 3 9 として示される軽鎖可変領域を含む、請求項 1 記載のキット。

【請求項 1 4】

過剰増殖性障害の治療にキットを用いるための指示書を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載のキット。

【請求項 1 5】

過剰増殖性障害が新生物障害である、請求項 1 4 記載のキット。

【請求項 1 6】

新生物障害が固形腫瘍を含む、請求項 1 5 に記載のキット。

【請求項 1 7】

新生物障害が、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肝臓癌、又は肺癌である、請求項 1 6 に記載のキット。

【請求項 1 8】

新生物障害が血液系腫瘍である、請求項 1 5 に記載のキット。

【請求項 1 9】

血液系腫瘍が白血病である、請求項 1 8 に記載のキット。

【請求項 2 0】

腫瘍始原細胞のターゲッティングにキットを用いるための指示書を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載のキット。

【手続補正 2】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0 0 3 2****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0 0 3 2】**

【図 1 - 1】図面 1 A ~ C は、それぞれ、ヒト E F N A 4 をコードする核酸配列（配列番号 1）、対応するヒト E F N A 4 アイソフォーム a のアミノ酸配列（配列番号 2）、及びアミノ酸の相違を示すヒト E F N A 4 a、b、及び c アイソフォームの配列（配列番号 2 ~ 4）のアラインメントを図示し、一方、図面 1 D ~ F は、それぞれ、ヒト E F N A 1 をコードする核酸配列（配列番号 5）、対応するヒト E F N A 1 アイソフォーム a のアミノ酸配列（配列番号 6）、及びアミノ酸の相違を示すヒト E F N A 1 a 及び b アイソフォームの配列（配列番号 6 及び 7）のアラインメントを示す；

【図 1 - 2】同上**【図 1 - 3】同上****【図 1 - 4】同上**

【図 2】図面 2 A 及び 2 B は、結直腸腫瘍標本全体の一部より入手した、高度に濃縮された腫瘍始原細胞（T P r o g）及び腫瘍永続化細胞（T P C）及び非腫瘍形成細胞（N T G）の集団の全トランскルiptoーム（transcriptome）配列決定法を使用して測定した、未処置（図面 2 A）及びイリノテカン処置（図面 2 B）マウス中の選択したヒトエフリン A リガンド及びエフリン A 受容体の遺伝子発現レベルを図示するグラフ表示である；

【図 3】図面 3 A 及び 3 B は、高度に濃縮された腫瘍始原細胞（T P r o g）及び腫瘍永続化細胞（T P C）及び非腫瘍形成細胞（N T G）集団又は腫瘍形成細胞（T G）及び非腫瘍形成細胞（N T G）集団の全トランскルiptoーム配列決定法を使用して測定した、結直腸腫瘍試料（図面 3 A）及び膵臓腫瘍試料（図面 3 B）中のヒトエフリン A 4 リガンドの遺伝子発現レベルを図示するグラフ表示である；

【図 4】図面 4 は、定量的 R T - P C R を使用して測定した、4 種の異なる非従来型異種

移植片（N T X）の結直腸又は脾臓腫瘍細胞株の1つを担うマウスより入手した、高度に濃縮された腫瘍始原細胞（T P r o g）及び腫瘍永続化細胞（T P C）集団と、非腫瘍形成細胞（N T G）に対して正規化した濃縮細胞集団中のヒトE F N A 4の相対的な遺伝子発現レベルを示すグラフ表示である；

【図5】図面5A及び5Bは、ステージI～IVの疾患の患者由来の全結直腸腫瘍標本においてR T - P C Rを使用して測定した、ヒトE F N A 4の相対的な遺伝子発現レベルを、正常な結腸及び直腸組織中の発現の平均に対して正規化して（図面5A）、又は正常隣接組織と比べて（図面5B）示すグラフ表示である；

【図6-1】図面6A～6Eは、測定したヒトE F N A 遺伝子の遺伝子発現レベルを表し、図面6A及び6Bでは、18種の異なる固体腫瘍型の1つを有する患者由来の全腫瘍標本（灰色のドット）又は比較したN A T（白色のドット）中のE F N A 4をR T - P C Rによって測定し、図面6C及び6Dでは、選択したN T X腫瘍細胞株中のE F N A 4及びE F N A 1をR T - P C Rによって測定し、そして図面6Eでは、正常な組織と選択したN T X腫瘍細胞株中のE F N A 4についてウェスタンプロット分析によって測定した；

【図6-2】同上

【図6-3】同上

【図7-1】図面7A～7Rは、いくつかのE F N A モジュレーターの配列を図示し、ここで図面7Aは、本明細書に記載のように単離してクローニングした別々のE F N A モジュレーターの遺伝子配置と重鎖及び軽鎖のC D R配列（V B A S E 2分析に由来している）を示す表の表示であり、図面7B～7Nは、図面7Aに示したのと同じモジュレーターについての、マウスの重鎖及び軽鎖可変領域の核酸及びアミノ酸配列を提供し、図面7O～7Rは、開示されるE F N A モジュレーターの例示のヒト化バージョンの重鎖及び軽鎖可変領域の核酸及びアミノ酸配列を提供する；

【図7-2】同上

【図7-3】同上

【図7-4】同上

【図7-5】同上

【図7-6】同上

【図7-7】同上

【図7-8】同上

【図7-9】同上

【図7-10】同上

【図8-1】図面8A～8Dは、図面8Aの表形式で表される例示モジュレーターの生化学的及び免疫学的特性を示す。図面8B及び8Cでは、一定量の抗体と系列希釈液の抗原との非標識相互作用分析を使用して決定されるようなマウスS C 4 . 4 7とヒト化S C 4 . 4 7それぞれの親和性の比較を示し、図面8Dでは、選択したヒト化モジュレーターとマウスモジュレーターの特性の表形式の比較を示す；

【図8-2】同上

【図9】図面9は、本発明の50種の例示のエフリンAリガンドモジュレーターの、J u r k a t E 6細胞とZ 1 3 8細胞それぞれに関する細胞表面結合特性を例証する；

【図10】図面10A及び10Bは、エフリンA受容体を発現する細胞に対するエフリンAリガンドの用量依存的な様式での結合（図面10A）と、例示の開示モジュレーターへの曝露によるエフリンAリガンド細胞表面結合の阻害（図面10B）を図示する；

【図11】図面11A～11Dは、ヒト及びマウスのエフリンAリガンドの細胞表面結合を阻害する開示モジュレーターの能力を例証するグラフ表示であって、ここで図面11Aは、陽性対照曲線を示して、図面11B～11Dは、3種の例示E F N A モジュレーターの、リガンド結合を低下させる能力を証明する；

【図12-1】図面12A～12Eは、本発明のモジュレーターの、可溶性エフリンA受容体の細胞表面結合を阻害する能力を示すグラフ表示であり、ここで図面12Aは、受容体結合の標準曲線を提供し、図面12Bは、可溶性受容体の濃度が変動するときの例示モ

ミュレーターの特性を例証し、図面12Cは、受容体の量を一定に保ちながらモジュレーターの濃度を変化させることの結果を証明し、そして図面12D及び12Eは、エフリンA受容体がエフリンA4とエフリンA1リガンドへそれぞれ結合することを阻害する、当該モジュレーターの能力を示す；

【図12-2】同上

【図13-1】図面13A～13Cは、本発明の選択したモジュレーターの、エフリンA4リガンドのマウス相同分子種(ortholog)と交差反応する能力を例証し、ここで図面13Aは、非反応性モジュレーターを例証して、図面13B及び図面13Cは、交差反応するマウスのモジュレーターとヒト化モジュレーターをそれぞれ例証する；

【図13-2】同上

【図14-1】図面14A～14Dは、エフリンAリガンドの発現が、全結直腸腫瘍試料(図面14A)において、結直腸NTX腫瘍細胞の腫瘍形成性亜集団(図面14B)において、そして肺NTX細胞株の腫瘍形成性亜集団(図面14D)において上方調節されているが、正常な末梢血単核細胞(図面14C)上では上方調節されていないことを証明する；

【図14-2】同上

【図15-1】図面15A～15Dは、本発明の選択したモジュレーターがエフリンAリガンドとの結合時に内在化する能力を例証し、ここで図面15Aは、3種の例示モジュレーターに関連した蛍光シフトを示し、図面15Bは、19種の開示モジュレーターが内在化を示唆するデルタ平均蛍光強度を示すことを証明し、図面15Cは、EFNA発現が高い細胞では、相対的に内在化がほとんど無いことを示し、そして図面15Dは、高レベルのEFNAを発現する細胞に関連した実質的な内在化を示す；

【図15-2】同上

【図16-1】図面16A～16Fは、開示モジュレーターが、エフリンAリガンドを発現している細胞へ細胞傷害性ペイロードを指向させる標的化部分として有効に使用し得る(ここでは、下方傾斜曲線により、内在化毒素を介した細胞殺傷が示唆される)ことの証拠を提供し、ここで図面16Aは、モジュレーターSC4.5の殺傷効果を示し、図面16Bは、肺及び皮膚のNTX腫瘍細胞株に内在化して殺傷する、選択したモジュレーターの能力を例証し、図面16C及び16Dは、モジュレーターが会合した細胞毒素をHEK293T細胞(図面16C)とHEK-HEFNA4細胞(図面16D)の中へ運ぶことを示し、図面16Eは、ヒト化モジュレーターが同様に反応することを例証し、そして図面16Fは、マウス又はヒトのエフリンAリガンドを発現している標的細胞の殺傷を証明する(図面16を通して、モジュレーターは、SC4よりむしろEと呼称される場合があることに留意されたい)；

【図16-2】同上

【図16-3】同上

【図16-4】同上

【図17-1】図面17A～17Eは、分泌されたエフリンAリガンドに指向する開示モジュレーターの能力を証明する生化学アッセイの様々な側面のグラフ表示であり、ここで図面17Aは、標準曲線を提供し、図面17Bは、選択した血液系腫瘍より分泌されたEFNAのレベルを定量し、図面17Cは、腫瘍量と分泌されたEFNAの相関性を提示し、図面17Dは、健常成人中の循環エフリンAリガンドの範囲を確定し、そして図面17Eは、選択した固形腫瘍のある患者が有意により高いレベルの循環エフリンAリガンドを有することを証明する；

【図17-2】同上

【図18】図面18A～18Cは、様々なエフリンAリガンドモジュレーターが、細胞傷害性ペイロードを選択した細胞と会合させる標的化部分として使用することができる(ここでは、下方傾斜曲線により、内在化毒素を介した細胞殺傷が示唆される)ことを例証するグラフ表示であり、そしてここで図面18A～18Cは、エフリンA4リガンド(図面18A)、エフリンA3リガンド(図面18B)、及びエフリンA1リガンド(図面18

C)を過剰発現しているHEK293T細胞の結合サポリン(Saporin)存在下での殺傷に媒介する、モジュレーターSC4.2.1(又はE2.1)とSC9.65(又は9M065)の能力を具体的に証明する;

【図19】図面19A及び19Bは、数多くのEPHA受容体と選択的に相互作用するエフリンAリガンドの能力を例証し、ここでHEK293T細胞は、内因的に発現されるエフリンAリガンドを介して、EPHA-ECDFc受容体構築体へ限られた度合いでのみ結合し(図面19A)、一方、HEK293T.hEFNA4細胞は、結合しないEPHA1以外は、試験したすべてのEPHA受容体構築体へ様々な度合いで結合する(図面19B);及び

【図20】図面20A及び20Bは、EPHB受容体と選択的に相互作用するエフリンAリガンドの能力を例証し、ここでHEK293T細胞は、内因的に発現されるエフリンAリガンドを介して、EPHB-ECDFc受容体構築体へ限られた度合いでのみ結合し(図面20A)、一方、HEK293T.hEFNA4細胞は、EPHB2受容体へ結合するが、EPHB3受容体とEPHB4受容体へは結合しない(図面20B)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

簡便性のために、図面7Aに示すCDR(配列番号8～59及び70～95)は、V B A S E 2分析に由来しているが、本出願の内容があれば、当業者は、それぞれの各重鎖及び軽鎖配列について、Kabat et al. 又は MacCallum et al. によって定義されるようにCDRを容易に同定して列挙することができよう。この点に関して言えば、実施例7(b)で説明するヒト化分析には、Kabat et al. によって定義されるようなCDRを使用して、本発明に従ってヒト化抗体配列を図示する図面7O～7R(配列番号148～163)において下線を施している。従って、本発明の範囲内には、すべてのそのような命名法によって定義されるCDRを含んでなる抗体が明白に含まれる。より概略的に言えば、「可変領域CDRアミノ酸残基」という用語には、上記に示したようななどの配列又は構造ベースの方法を使用しても同定されるようなCDR中のアミノ酸が含まれる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0285

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0285】

実施例7

エフリンAリガンドモジュレーターの配列決定及びヒト化

7(a)配列決定:

上述したことに基づいて、固定化したヒトEFNA4又はEFNA1へ見かけ上高い親和性で結合する、いくつかの例示の別個のモノクローナル抗体を選択した。図面7A中の表形式に示すように、実施例6からのmA bをコードするDNAの配列分析により、その多くが独自のVDJ再配列を有して新規の相補性決定領域を示すことが確認された。図面7Aに示す相補性決定領域(配列番号8～59及び70～95)は、V B A S E 2分析に由来していることに留意されたい。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0291

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0291】

上記で簡潔に述べたように、いくつかの例示の抗 h E F N A 4 / h E F N A 1 抗体の遺伝子配置と導かれた C D R (V B A S E 2 分析に由来している) を図面 7 A (配列番号 8 ~ 5 9 及び 7 0 ~ 9 5) において表形式で示す。さらに、同じ例示の抗体重鎖及び軽鎖可変領域の核酸配列とアミノ酸配列を図面 7 B ~ 7 N (配列番号 9 6 ~ 1 4 7) に示す。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0292

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0292】**7 (b) ヒト化：**

実施例 6 からのマウスの抗体のうち 4 つを、相補性決定領域 (C D R) 移植法を使用してヒト化した。機能性ヒト生殖細胞系遺伝子に関する配列及び構造の類似性に基づいて、重鎖及び軽鎖のヒトフレームワークを選択した。この点に関して言えば、V B A S E 2 分析に由来しているように、マウスカノニカル C D R 構造を同じカノニカル構造のあるヒト候補物と比較することによって、構造類似性を評価した。

【手続補正7】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 7 - 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 7 - 9】

WO 2012/118547

PCT/US2011/063831

hSC4.15 重鎖スクリオチド配列(配列番号152)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
 GGATTACCTTCAGTACCTATGGCATGAGCTGGTCCGCCAGGCTCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCGCAAC
 CATTAGTAGTGGTGGTACTTACACATACTACCCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCAAATCTCAGAGACAACGC
 CAAGAACTCACTGTATCTGAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTACAAGACATGA
 CCCCACATGATGGTTACTACTTCTGTTGCTACTGGGCCAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTTC

hSC4.15 重鎖タンパク質配列(配列番号153)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSTYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGTYTYYP
DSVKGRFKISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHDPNDGYYFLFAYWGQGTLVTVSS

FIG. 7PhSC4.15 軽鎖スクリオチド配列(配列番号154)

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAAGGCCA
 GTCAGAGTGTTGGCAACAATGTAGCTGGTACCAAGCAGAAACCTGGCCAGGCCTCCAGGCCTCATCTACTATGC
 ATCCAATAGGTATAACAGGCATCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGCAGTGGCTGGGACAGACTTCACCTCACCATCAG
 CAGACTGGAGCCTGAAGATTTCAGTGTATTACTGTCAACAGCATTATAGCTCCGCTCACGTTGGTGCTGGG
 ACCAACGCTGGAGATCAAAC

hSC4.15 軽鎖タンパク質配列(配列番号155)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASQSVGNNVAWYQQKPGQAPRLLIY
YASNRYTGIPDRFSGSGLDFTLTISRLEPEDFAVYYCQOHYSSPLTFGAGTKLEIK

hSC4.22 重鎖スクリオチド配列(配列番号156)

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCC
 GGTTACACCTTACCGGCTATTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTGAGTGGATGGGATGG
 ATCTACCCCTGGCAATTAAACACAAAATAACGAGCGGTTCAAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC
 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGAGGA
 TGGTAGCCCCACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

hSC4.22 重鎖タンパク質配列(配列番号157)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGNFNTKYNE
RFKGRTVTMTDTSTSTAYMELRSLSRSDDTAVYYCAREDGSPYYAMDYWGQGTSVTVSS

FIG. 7QhSC4.22 軽鎖スクリオチド配列(配列番号158)

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCTCCATCTCCTGCCGGTCTAG
 TCAGAGCCTCGTGCATAGTAATGGAAACACCTTTTGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCACAGCTC
 CTAATCTATAGAGTTCCAACCGGTTCTGGAGTGCCAGATAGGTTCAAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTC
 ACACTGAAAATCAGCCGGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCTTCAAGCTACACATGTTCCGTGG
 ACGTTGGTGGAGGCACCAAAGTGGAAATCAA

hSC4.22 軽鎖タンパク質配列(配列番号159)

DIVMTQTPLSSVTPGQPASISCRSSQSIVHSNGNTFLYWYLQKPGQSPQLLIY
RVSNRFSGVPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFOATHVPWTGGGTKEIK

【手続補正8】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図7-10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 7 - 1 0】

WO 2012/118547

PCT/US2011/063831

hSC4.47 重鎖又クレオチド配列 (配列番号160)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCTCAGTGAAGGTTCTGCAAGGCATC
 TGGATACACCTTCACTTACTCTATATGAACCTGGGTGCACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGACA
 AATCAACCTTAATAATGGTGGCACAGCCTACGCACAGAACGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTC
 CACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATGGG
 TCGGGACTCACTACTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCACAGTCTCCTCN

hSC4.47 重鎖タンパク質配列 (配列番号161)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFYFYMNWVRQAPGQGLEWVGQINPNNG
GTAYAQKFOGRVTMTRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARWVGTHYFDYWGQGTLTVSS

FIG. 7RhSC4.47 軽鎖又クレオチド配列 (配列番号162)

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGGCCACCCCTCCTGCAGGGCCA
 GTCAGAGTGTTAGCAGCTCTAGCTATACTTACATTCACTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT
 CATCAATTTCATCCAACTTGGAAAGTGCGATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACT
 CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTCAGTTTATTACTGTCAAGCACAGTTGGGAGATTCCCTCCGACGT
 TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA

hSC4.47 軽鎖タンパク質配列 (配列番号163)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYTYIHWWYQQKPGQAPRLLINFASNLES
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2018008949000001.app