

【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 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/30 Z N A

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 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、C D R 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 E F N A 4 (エフリン A 4 リガンド) に結合し、

(a) 配列番号 1 5 7 として示される重鎖可変領域の 3 つの C D R 及び配列番号 1 5 9 として示される軽鎖可変領域の 3 つの C D R ;

(b) 配列番号 1 6 1 として示される重鎖可変領域の 3 つの C D R 及び配列番号 1 6 3 として示される軽鎖可変領域の 3 つの C D R ; 又は

(c) 配列番号 1 3 7 として示される重鎖可変領域の 3 つの C D R 及び配列番号 1 3 9 として示される軽鎖可変領域の 3 つの C D R ;

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 1 2、2 5、及び 3 8 として示される重鎖可変領域の 3 つの C D R を含み、配列番号 5 1、7 4、及び 8 7 として示される軽鎖可変領域の 3 つの C D R 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、C D R - H 1 について配列番号 1 5 7 の残基 3 1 - 3 5、C D R - H 2 について配列番号 1 5 7 の残基 5 0 - 6 5、及び C D R - H 3 について配列番号 1 5 7 の残基 9 5 - 1 0 2 として示される重鎖可変領域の 3 つの C D R を含み、C D R - L 1 について配列番号 1 5 9 の残基 2 4 - 3 4、C D R - L 2 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K a b a t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C h o t h i a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M a c C a l l u m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K a b a t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C h o t h i a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M a c C a l l u m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）の集団の全トランスクリプトーム（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）集団の全トランスクリプト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 ) の結直腸又は膵臓腫瘍細胞株の 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 5 A 及び 5 B は、ステージ I ~ I V 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 5 A ) 、又は正常隣接組織と比べて ( 図面 5 B ) 示すグラフ表示である；

【図 6 - 1】図面 6 A ~ 6 E 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 6 A 及び 6 B では、18 種の異なる固形腫瘍型の 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 6 C 及び 6 D 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 6 E 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ブ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 7 A ~ 7 R 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 7 A は、本明細書に記載のように単離してクローン化した別々の 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 7 B ~ 7 N は、図面 7 A 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 7 O ~ 7 R 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 8 A ~ 8 D は、図面 8 A 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 8 B 及び 8 C 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 8 D 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 10 A 及び 10 B 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 10 A ) 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 10 B ) を図示する；

【図 11】図面 11 A ~ 11 D 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 11 A は、陽性対照曲線を示して、図面 11 B ~ 11 D 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 12 A ~ 12 E 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 12 A は、受容体結合の標準曲線を提供し、図面 12 B は、可溶性受容体の濃度が変動するときの例示モ

ジュレーターの特性を例証し、図面 1 2 C 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 1 2 D 及び 1 2 E は、エフリン A 受容体がエフリン A 4 とエフリン A 1 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 1 2 - 2】同上

【図 1 3 - 1】図面 1 3 A ~ 1 3 C は、本発明の選択したモジュレーターの、エフリン A 4 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 1 3 A は、非反応性モジュレーターを例証して、図面 1 3 B 及び図面 1 3 C 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 1 3 - 2】同上

【図 1 4 - 1】図面 1 4 A ~ 1 4 D は、エフリン A リガンドの発現が、全結直腸腫瘍試料 (図面 1 4 A) において、結直腸 N T X 腫瘍細胞の腫瘍形成性亜集団 (図面 1 4 B) において、そして肺 N T X 細胞株の腫瘍形成性亜集団 (図面 1 4 D) 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 1 4 C) 上では上方調節されていないことを証明する；

【図 1 4 - 2】同上

【図 1 5 - 1】図面 1 5 A ~ 1 5 D 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 1 5 A 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 1 5 B は、1 9 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 1 5 C は、E F N A 発現が低い細胞では、相対的に内在化がほとんど無いことを示し、そして図面 1 5 D は、高レベルの E F N A を発現する細胞に関連した実質的な内在化を示す；

【図 1 5 - 2】同上

【図 1 6 - 1】図面 1 6 A ~ 1 6 F 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パイロ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 1 6 A は、モジュレーター S C 4 . 5 の殺傷効果を示し、図面 1 6 B は、肺及び皮膚の N T X 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 1 6 C 及び 1 6 D は、モジュレーターが会合した細胞毒素を H E K 2 9 3 T 細胞 (図面 1 6 C) と H E K - . h E F N A 4 細胞 (図面 1 6 D) の中へ運ぶことを示し、図面 1 6 E 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 1 6 F 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 1 6 を通して、モジュレーターは、S C 4 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 1 6 - 2】同上

【図 1 6 - 3】同上

【図 1 6 - 4】同上

【図 1 7 - 1】図面 1 7 A ~ 1 7 E 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 1 7 A は、標準曲線を提供し、図面 1 7 B は、選択した血液系腫瘍より分泌された E F N A のレベルを定量し、図面 1 7 C は、腫瘍量と分泌された E F N A の相関性を提示し、図面 1 7 D 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 1 7 E 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 1 7 - 2】同上

【図 1 8】図面 1 8 A ~ 1 8 C は、様々なエフリン A リガンドモジュレーターが、細胞傷害性パイロ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 1 8 A ~ 1 8 C は、エフリン A 4 リガンド (図面 1 8 A)、エフリン A 3 リガンド (図面 1 8 B)、及びエフリン A 1 リガンド (図面 1 8

C)を過剰発現しているHEK293T細胞の結合サボリン(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、VB ASE2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70~7R(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。より概括的に言えば、「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mAb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、VB ASE2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】

## 【 0 2 9 1 】

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 】 0 2 9 2

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 2 9 2 】

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 重鎖ヌクレオチド配列 (配列番号152)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGATTACCTTCAGTACCTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCAAC  
CATTAGTAGTGGTGGTACTTACACATACTACCCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCAAAATCTCCAGAGACAACGC  
CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGACATGA  
CCCCAATGATGGTTACTTCTCTGTTGCTTACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTTC

hSC4.15 重鎖タンパク質配列 (配列番号153)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGM~~SWVRQAPGKGLEWVATISSGGTYTYP~~  
~~DSVKGRFKISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHPNDGYFLFAYWGQGTIVTVSS~~

**FIG. 7P**hSC4.15 軽鎖ヌクレオチド配列 (配列番号154)

GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAAGGCCA  
GTCAGAGTGTGGCAACAATGTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTACTATGC  
ATCCAATAGGTATACAGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAG  
CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAACAGCATTATAGCTCTCCGCTCACGTTGCGTGCTGGG  
ACCAAGCTGGAGATCAAAC

hSC4.15 軽鎖タンパク質配列 (配列番号155)

EIVLTQSPGTL~~SLSPGERATLSCKASQSVGNVAVWYQKPGQAPRLIY~~  
~~YASNRYTGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHYSSPLTFGAGTKLEIK~~

hSC4.22 重鎖ヌクレオチド配列 (配列番号156)

CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGTTACACCTTTACCGGCTATTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATCTACCTGGCAATTTTAAACACAAATATAACGAGCGGTTCAAGGGCAGAGTACCATGACCACAGACACATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGA  
TGGTAGCCCTACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCA

hSC4.22 重鎖タンパク質配列 (配列番号157)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTGYIH~~WVRQAPGQGLEWMGWYIPGNFNTKYNE~~  
~~RFKGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDTAVYYCAREDGSPYYAMDYWGQGTSTVSS~~

**FIG. 7Q**hSC4.22 軽鎖ヌクレオチド配列 (配列番号158)

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTGTCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAG  
TCAGAGCCTCGTCATAGTAATGGAACACCTTTTGTATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTC  
CTAATCTATAGAGTTTCAACCGGTTCTCTGGAGTGCCAGATAGGTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTC  
ACACTGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCTTTCAAGCTACACATGTTCCGTGG  
ACGTTCCGGTGGAGGCACCAAAGTGGAATCAAAC

hSC4.22 軽鎖タンパク質配列 (配列番号159)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHNSNGNTFLY~~WYLQKPGQSPQLLIY~~  
~~RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCFQATHVPWTFGGGTKVEIK~~



【手続補正 8】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 7 - 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 7 - 1 0 】

WO 2012/118547

PCT/US2011/063831

hSC4.47 重鎖ヌクレオチド配列 (配列番号160)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATC  
TGGATACACCTTCACTTACTTCTATATGAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGACA  
AATCAACCCTAATAATGGTGGCACAGCCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTC  
CAGGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATGGG  
TCGGGACTCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTC N

hSC4.47 重鎖タンパク質配列 (配列番号161)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYFYMNWVRQAPGQGLEWVGQINPNNG  
GTAYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARWVGTHYFDYWGQGTTLTVSS

**FIG. 7R**hSC4.47 軽鎖ヌクレオチド配列 (配列番号162)

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA  
GTCAGAGTGTTAGCAGCTCTAGCTATACTTACATTCAGTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT  
CATCAATTTTGCATCCAACCTGGAAAGTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT  
CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCACAGTTGGGAGATTCTCCGACGT  
TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA

hSC4.47 軽鎖タンパク質配列 (配列番号163)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYTYIHWHYQKPGQAPRLINFAFNLES  
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