I881896

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I881896 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：113128360 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***C07D491/22 (2006.01)***
A61K47/68 (2017.01) ***A61K31/4745 (2006.01)***
A61K39/395 (2006.01) ***A61P35/00 (2006.01)***

(30)優先權：2014/04/10 日本 2014-081454

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本
德商第一三共歐洲公司 (德國) DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (DE)
德國

(72)發明人：賀曼 托雷 HETTMANN, THORE (DE)；亞伯拉罕 瑞馬 ABRAHAM, REIMAR (DE)；百隆 薩賓 BLUM, SABINE (DE)；上野傑 UENO, SUGURU (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

(56)參考文獻：

CN 1227499A US 20110229406A1

期刊 Christopher R Behrens, Bin Liu Methods for site-specific drug conjugation to antibodies MAbs 6(1) 2014 Jan-Feb p 46-53

期刊 Ben-Quan Shen 等人 Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates Nature Biotechnology 30(2) 2012, Jan 22 p184-189

審查人員：莊智惠

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：30 共 545 頁

(54)名稱

抗 HER3 抗體-藥物結合物之用途

(57)摘要

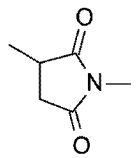
本發明係提供一種抗體-藥物結合物用於製造醫藥之用途，其中該抗體-藥物結合物為一種抗體-藥物結合物中，下式所示藥物-連接物結構與抗 HER3 抗體結合，

藥物-連接物：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)，

其中

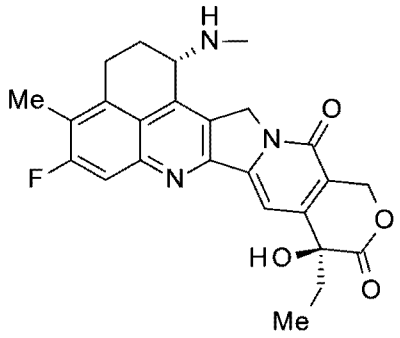
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-具有下式所示的結構：



，

於其 3 位通過硫醚鍵與抗 HER3 抗體結合，於 1 位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合，

-(NH-DX)係下式表示的 1 位之胺基之氮原子成為結合部位的基：



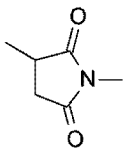
。

The present invention provides a use of an antibody-drug conjugate for the manufacture of a medicament for treating breast cancer, wherein the antibody-drug conjugate is an antibody-drug conjugate wherein a drug-linker structure represented by the following formula and anti-HER3 antibody are connected:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH $_2$CH $_2$CH $_2$CH $_2$CH $_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH $_2$-O-CH $_2$-C(=O)-(NH-DX),

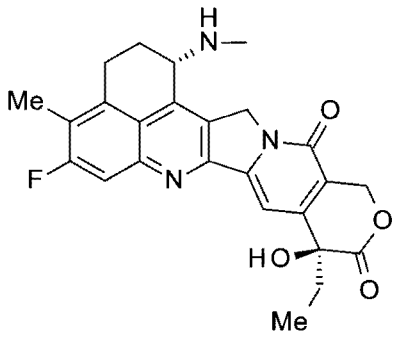
wherein

-(Succinimid-3-yl-N)- has a structure represented by the following formula:



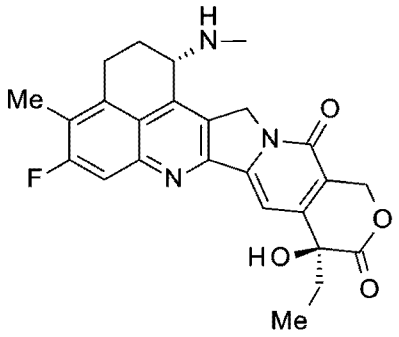
which is connected to the anti-HER3 antibody at position 3 thereof via thioether bond and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1,

-(NH-DX) represents a group represented by the following formula:



wherein the nitrogen atom of the amino group at position 1 is a connecting position.

特徵化學式：


H
N
Me
F
N
O
N
O
HO
O
Me

專利案號：113128360
原申請案號：112145320
公告本
I881896

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗 HER3 抗體-藥物結合物之用途

【英文發明名稱】

USE OF ANTI-HER3 ANTIBODY DRUG CONJUGATE

【中文】

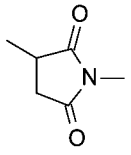
本發明係提供一種抗體-藥物結合物用於製造醫藥之用途，其中該抗體-藥物結合物為一種抗體-藥物結合物中，下式所示藥物-連接物結構與抗 HER3 抗體結合，

藥物-連接物：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)，

其中

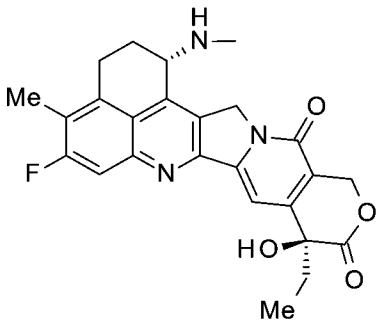
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-具有下式所示的結構：



，

於其 3 位通過硫醚鍵與抗 HER3 抗體結合，於 1 位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合，

-(NH-DX)係下式表示的 1 位之胺基之氮原子成為結合部位的基：



。

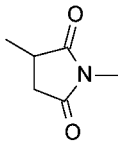
【英文】

The present invention provides a use of an antibody-drug conjugate for the manufacture of a medicament for treating breast cancer, wherein the antibody-drug conjugate is an antibody-drug conjugate wherein a drug-linker structure represented by the following formula and anti-HER3 antibody are connected:

-(Succinimid-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

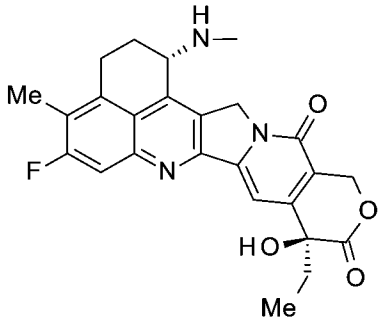
wherein

-(Succinimid-3-yl-N)- has a structure represented by the following formula:



which is connected to the anti-HER3 antibody at position 3 thereof via thioether bond and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1,

-(NH-DX) represents a group represented by the following formula:



wherein the nitrogen atom of the amino group at position 1 is a connecting position.

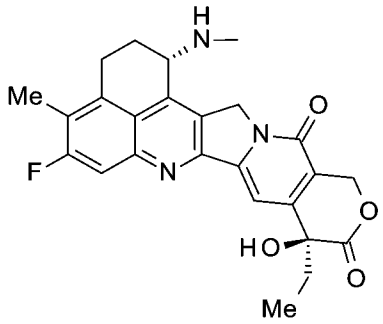
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗 HER3 抗體-藥物結合物之用途

【英文發明名稱】

USE OF ANTI-HER3 ANTIBODY DRUG CONJUGATE

【技術領域】

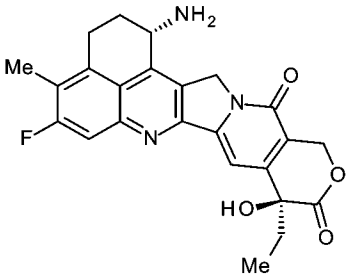
【0001】本發明係關於使抗 HER3 抗體與抗腫瘤性藥物經由連接物(linker)結構部分而結合之有用於作為抗腫瘤藥的抗體-藥物結合物。

【先前技術】

【0002】對於結合於在癌細胞表面表現且可內在化至細胞中的抗原之抗體(與該抗原結合的該抗體亦可內在化至細胞中)，使具有細胞毒性的藥物結合而成的抗體-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate；ADC)，可期待藉由可選擇性地將藥物送達至癌細胞，而使藥物蓄積於癌細胞內，並使癌細胞死亡(參照非專利文獻 1～3)。作為 ADC，例如，使抗 CD33 抗體與卡奇黴素(calicheamicin)結合的 Mylotarg(註冊商標；吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))被認可作為急性骨髓性白血病之治療藥。又，使抗 CD30 抗體與奧利司他汀 E(auristatin E)結合的 Adcetris(註冊商標；布妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin))最近已被認可作為何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)與未分化大細胞淋巴瘤之治療藥(參照非專利文獻 4)。迄今被認可的 ADC 所含有的藥物係以 DNA 或微管蛋白(tubulin)作為標的。

【0003】就抗腫瘤性之低分子化合物而言，已知有抑制拓樸異構酶 I(topoisomerase I)而表現抗腫瘤作用的化合物之喜樹鹼(camptothecin)衍生物。其中下式

【0004】



【0005】所示的抗腫瘤性化合物(依喜替康(exatecan)，化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并(indolizino)[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮)係水溶性的喜樹鹼衍生物(專利文獻 1、2)。此化合物係與現在臨床上使用的愛萊諾迪肯(irinotecan)相異，抗腫瘤效果的表現不需要由酵素所致的活性化。又，觀察到愛萊諾迪肯之藥效本體的 SN-38，較同樣於臨床上使用的拓樸替康(topotecan)有更強的拓樸異構酶 I 抑制活性，於活體外對各種癌細胞具有更強的殺細胞活性。尤其藉由 P-糖蛋白之表現，對於對 SN-38 等顯示耐性的癌細胞亦呈現效果。又，小鼠之人類腫瘤皮下移植模式中亦顯示有強的抗腫瘤效果，雖然已進行臨床試驗，但迄今尚未上市(參照非專利文獻 5～10)。對於依喜替康作為 ADC 是否有效地作用並不清楚。

【0006】DE-310 係於生物分解性之羧甲基葡聚糖多元醇聚合物上使依喜替康經由 GGFG 胜肽間隔物而結合

的複合體(專利文獻 3)。藉由將依喜替康作高分子前藥化，而保持高血中滯留性，進一步利用腫瘤新生血管之通透性的亢進及腫瘤組織滯留性，被動地提高對腫瘤部位的指向性。DE-310 係藉由利用酵素的胜肽間隔物之切斷，而使活性本體的依喜替康、及甘胺酸與胺基結合的依喜替康持續地游離，其結果改善藥物動態。於非臨床試驗中的各種腫瘤之評價模式，儘管 DE-310 其中所含的依喜替康之總量較依喜替康單劑投予時更為減少，但較單劑投予時顯示更高的有效性。與 DE-310 有關之臨床試驗被實施而有效例亦經確認，已有確認活性本體相較於正常組織更集積於腫瘤的報告，另一方面，亦有 DE-310 及活性本體對腫瘤之集積與對正常組織之集積無顯著差異，而於人類未見到被動標的(passive targeting)之報告(參照非專利文獻 11～14)。結果，DE-310 亦未達成上市，對於依喜替康是否有效地發揮作為此種指向標的之藥物的作用並不清楚。

【0007】作為 DE-310 之關連化合物，雖亦已知有將 -NH-$(CH_2)_4$-C(=O)-所示的結構部分插入 -GGFG-間隔物與依喜替康之間，將 -GGFG-NH-$(CH_2)_4$-C(=O)-作為間隔物結構的複合體(專利文獻 4)，但對於相同複合體之抗腫瘤效果則完全未知。

【0008】人類上皮增殖因子受體 3(HER3，亦已知為 ErbB3)係受體蛋白質酪胺酸激酶，與 HER1(EGFR、亦已知為上皮增殖因子受體)、HER2 及 HER4(參照非專利文獻 15～17)一同屬於受體蛋白質酪胺酸激酶之 EGFR 次

家族。與典型的上皮增殖因子受體同樣地，跨膜型受體HER3係包含細胞外配位子結合功能域(ECD)、ECD內之二聚體化功能域、跨膜型功能域、及羧基末端磷酸化功能域。除此等之功能域之外，HER1、HER2、HER4雖保持細胞內蛋白質酪胺酸激酶功能域(TKD)，但HER3係此功能域缺失，而不具自體磷酸化能力。

為配位子的赫瑞古林(heregulin，HRG)，藉由與HER3之細胞外功能域結合，促進與其他之人類上皮增殖因子受體(HER)家族成員之二聚體化及細胞內功能域之磷酸轉移，而將經由受體的訊息路徑加以活性化。與HER家族成員之二聚體形成，使HER3之訊息潛能增大，不僅為了訊息之多樣化，亦成為用以放大訊息的手段。例如，HER2/HER3異二聚體(heterodimer)係誘導HER家族中最重要的增殖訊息之一者。HER3係於乳癌、胃腸癌及胰臟癌等一些種類之癌症中過度表現。有趣的是，已呈現HER2/HER3之表現與自非浸潤性階段向浸潤性階段之進行之間有相關(參照非專利文獻18～20)。據此，正冀望抑制經由HER3之訊息的物質。抗HER3抗體及其免疫結合物已各自報告於專利文獻5～10等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

專利文獻1　日本特開平5-59061號公報

專利文獻2　日本特開平8-337584號公報

專利文獻 3　國際公開第 1997/46260 號

專利文獻 4　國際公開第 2000/25825 號

專利文獻 5　美國專利第 5968511 號公報

專利文獻 6　美國專利第 5480968 號公報

專利文獻 7　國際公開第 2003/013602 號

專利文獻 8　國際公開第 2007/077028 號

專利文獻 9　國際公開第 2008/100624 號

專利文獻 10　國際公開第 2012/019024 號

[非專利文獻]

【0010】

非專利文獻 1　Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非專利文獻 2　Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非專利文獻 3　Damle N.K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非專利文獻 4　Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非專利文獻 5　Kumazawa, E., Tohgo, A., Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7, 625-632.

非專利文獻 6　Mitsui, I., et al., Jpn J. Cancer Res. (1995) 86, 776-786.

非專利文獻 7　Takiguchi, S., et al., Jpn J. Cancer Res. (1997) 88, 760-769.

非專利文獻 8　Joto, N. et al.. Int J Cancer (1997) 72, 680-686.

非專利文獻 9　Kumazawa, E. et al., Cancer Chemother. Pharmacol. (1998) 42, 210-220.

非專利文獻 10　De Jager, R., et al., Ann N Y Acad Sci (2000) 922, 260-273.

非專利文獻 11　Inoue, K. et al. Polymer Drugs in the Clinical Stage, Edited by Maeda et al., (2003) 145-153.

非專利文獻 12　Kumazawa, E. et al., Cancer Sci (2004) 95, 168-175.

非專利文獻 13　Soepenberg, O. et al., Clinical Cancer Research, (2005) 11, 703-711.

非專利文獻 14　Wente M. N. et al., Investigational New Drugs (2005) 23, 339-347.

非專利文獻 15　Plowman, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1990) 87, 4905-4909.

非專利文獻 16　Kraus et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1989) 86, 9193-9197.

非專利文獻 17　Kraus et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1993) 90, 2900-2904.

非專利文獻 18　Alimandi et al., Oncogene (1995) 10, 1813-1821.

非專利文獻 19　deFazio et al., Int. J. Cancer (2000) 87, 487-498.

非專利文獻 20　Naidu et al., Br. J. Cancer (1998) 78, 1385-1390.

【發明內容】

[發明所欲解決的課題]

【0011】於藉由抗體的腫瘤治療，亦有觀察到即使抗體辨識抗原而與腫瘤細胞結合，但抗腫瘤效果亦不充分的情形，有需要更高效果的抗腫瘤抗體的情形。又，於抗腫瘤性之低分子化合物，即使抗腫瘤效果優異，具有副作用或毒性面等之安全性上之問題者多，進一步提高安全性而獲得更優異的治療效果係成為課題。即，本發明之課題係獲得並提供抗腫瘤效果與安全性面優異之具有優異治療效果的抗腫瘤藥。

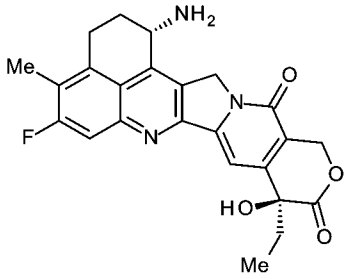
[用以解決課題之手段]

【0012】因為抗 HER3 抗體係可將腫瘤細胞作為標的之抗體，即因為其係具備可辨識腫瘤細胞的特性、可與腫瘤細胞結合的特性、可內在化至腫瘤細胞中的特性、或對腫瘤細胞的殺細胞活性等的抗體，故本發明者們認為達成下列效果為可能的：藉由將抗腫瘤性化合物之依喜替康，變換為經由連接物構造部分而與該抗體結合的抗體-藥物結合物，可使抗腫瘤性化合物更確實地移動至腫瘤細胞而使該化合物之抗腫瘤效果特異性地於腫瘤細胞中發揮；據此，抗腫瘤效果確實發揮的同時，可期待抗 HER3 抗體之殺細胞效果的增強；再者，可將抗腫瘤性化合物之投予量較該化合物之單體投予時更為減少；即由於藉由此等可使抗腫瘤性化合物對正常細胞的影響緩和，而可達成較高的安全性。

因此，本發明者們創造出特定構造之連接物，成功獲得經由此連接物而使抗 HER3 抗體與依喜替康結合的抗體-藥物結合物，發現該結合物發揮優異的抗腫瘤效果而完成本發明。

【0013】即，本發明係關於：

[1]一種抗體-藥物結合物，其特徵為使下式：



所示的抗腫瘤性化合物與抗 HER3 抗體，經由下式：

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 或 $-L^1-L^2-L^P-$

所示的結構之連接物，藉由於抗 HER3 抗體之鉸鏈(hinge)部存在的雙硫鍵部分形成的硫醚鍵而結合。

【0014】其中，抗 HER3 抗體係於 L^1 之末端結合，抗腫瘤性化合物係將 1 位之胺基之氮原子作為結合部位，而與 $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 部分之羰基或 L^P 之 C 末端結合。

式中，

n^1 表示 0 至 6 之整數，

n^2 表示 0 至 5 之整數，

L^1 表示 -(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$(CH_2)n^3-C(=O)-$，

其中，n^3 表示 2 至 8 之整數，

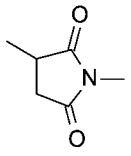
L^2表示-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-或單鍵，

其中，n^4表示1至6之整數，

L^P表示以2至7個胺基酸所構成的胜肽殘基，

L^a表示-O-或單鍵，

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-係下式所示的結構：



，

於其3位與抗HER3抗體結合，於1位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合。

【0015】再者，本發明係關於以下各者。

[2]如[1]記載之抗體-藥物結合物，其中L^P之胜肽殘基係包含選自苯丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸的胺基酸的胜肽殘基。

[3]如[1]或[2]記載之抗體-藥物結合物，其中L^P係選自以下之群組的胜肽殘基：

-GGF-、

-DGGF-、

-(D-)D-GGF-、

-EGGF-、

-GGFG-、

-SGGF-、

-KGGF-、

-DGGFG-、

-GGFGG-、

-DDGGFG-、

-KDGGFG-、及

-GGFGGGF-；

其中，『(D-)D』表示D-天冬胺酸。

[4]如[1]或[2]記載之抗體-藥物結合物，其中 L^P 係以4或5個胺基酸所構成的胜肽殘基。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中 L^P 係-GGFG-或-DGGFG-。

[6]如[1]至[4]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中 L^P 係-GGFG-。

【0016】

[7]如[1]至[6]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中 n^3 為2至5之整數，L^2 為單鍵。

[8]如[1]至[7]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中連接物為 $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$。

[9]如[8]記載之抗體-藥物結合物，其中 n^3 為2至5之整數，L^2 為 $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$，$n^4$ 為2或4。

[10]如[8]或[9]記載之抗體-藥物結合物，其中 $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 係具有4至7原子之鏈長的部分結構。

[11]如[8]或[9]記載之抗體-藥物結合物，其中 $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 係具有5或6原子之鏈長的部分結構。

[12]如[10]或[11]記載之抗體-藥物結合物，其中-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-係

-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、或

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-。

[13]如[12]記載之抗體-藥物結合物，其中-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-係

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、或

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-。

[14]如[1]至[5]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中連接物係-L^1-L^2-L^P-。

[15]如[14]記載之抗體-藥物結合物，其中L^P係-DGGFG-。

[16]如[15]記載之抗體-藥物結合物，其中n^3為2至5之整數，L^2為單鍵。

【0017】

[17]如[1]記載之抗體-藥物結合物，其中使藥物與-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-或-L^1-L^2-L^P-結合的藥物-連接物結構部分係選自下列之群組的1種之藥物-連接物結構：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

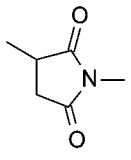
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

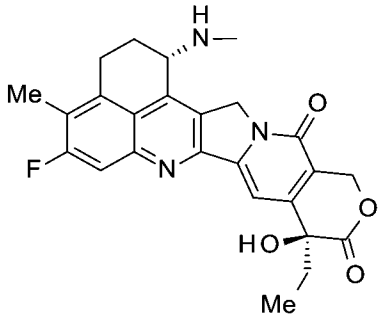
【0018】其中，-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-係下式所示的結構：



，

於其3位與抗HER3抗體結合，於1位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合。

-(NH-DX)表示下式：



所示之1位之胺基的氮原子成為結合部位的基。

-GGFG-表示-Gly-Gly-Phe-Gly-之四胜肽殘基、-DGGFG-表示-Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-之五胜肽殘基。

【0019】

[18]如[1]記載之抗體-藥物結合物，其中使藥物與-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-結合的藥物-連接物結構部分係為選自下列群組的1種之藥物-連接物結構：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

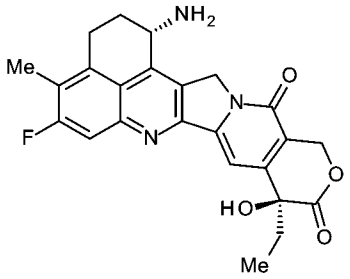
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

【0020】其中，-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-、-(NH-DX)、-GGFG-、及-DGGFG-係如上述。

【0021】[19]一種抗體-藥物結合物，其特徵為使下式：



所示的抗腫瘤性化合物與抗 HER3 抗體，經由下式：

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$

所示的結構之連接物，藉由於抗 HER3 抗體之鉸鏈部存在的雙硫鍵部分所形成的硫醚鍵而結合。

其中，抗 HER3 抗體係於 L^1 之末端結合，抗腫瘤性化合物係與 $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 部分之羰基結合。

式中，n^1 表示 0 至 6 之整數，

n^2 表示 0 至 5 之整數，

L^1 表示-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$(CH_2)n^3-C(=O)-$，

其中，n^3 表示 2 至 8 之整數，

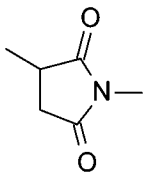
L^2 表示 $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ 或單鍵，

其中，n^4 表示 1 至 6 之整數，

L^P 表示-GGFG-之四胜肽殘基，

L^a 表示-O-或單鍵，

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-係下式：



所示的結構，於其 3 位與抗 HER3 抗體結合，於 1 位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合。

【0022】

[20]如[19]記載之抗體-藥物結合物，其中 n^1 為 3，n^2 為 0，n^3 為 2，L^2 為 -NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-，n^4 為 2，L^a 為單鍵，或

n^1 為 1，n^2 為 1，n^3 為 5，L^2 為單鍵，L^a 為 -O-，或

n^1 為 2，n^2 為 1，n^3 為 5，L^2 為單鍵，L^a 為 -O-。

[21]如[19]或[20]記載之抗體-藥物結合物，其中 n^3 為 2 或 5，L^2 為單鍵。

[22]如[19]或[20]記載之抗體-藥物結合物，其中 n^3 為 2 或 5，L^2 為 -NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-，n^4 為 2 或 4。

[23]如[19]至[22]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中 -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- 為

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、或

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-。

【0023】

[24]如[19]至[23]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中使藥物結合於 -L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- 的藥物-連接物結構部分係選自下列群組的 1 種之藥物-連接物結構：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

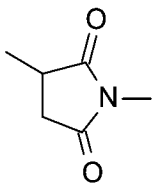
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)；

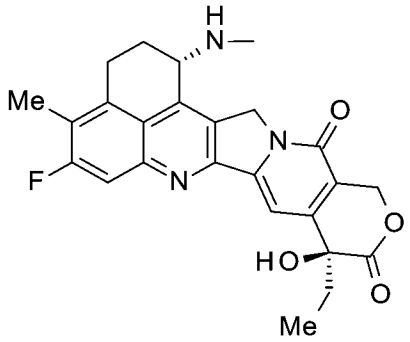
【0024】其中，-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-係下式所示的結構：



，

於其3位與抗HER3抗體結合，於1位之氮原子上與含其的連接物結構內之亞甲基結合。

-(NH-DX)表示下式：



所示的1位之胺基之氮原子成為結合部位的基。

-GGFG-表示-Gly-Gly-Phe-Gly-之四胜肽殘基。

【0025】

[25]如[19]～[23]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中使藥物結合於$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$的藥物-連接物結構部分係選自下列群組的1種之藥物-連接物結構：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)。

其中，-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-、-(NH-DX)、及-GGFG-係如上述。

【0026】

[26]如[1]至[25]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為1至10個之範圍。

[27]如[1]至[25]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為2至8個之範圍。

[28]如[1]至[25]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為3至8個之範圍。

【0027】

[29]一種醫藥，其含有如[1]至[28]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[30]一種抗腫瘤藥及/或抗癌藥，其含有如[1]至[28]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[31]如[30]記載之抗腫瘤藥及/或抗癌藥，其係用以應用於肺癌、腎癌、尿道上皮癌(urothelial carcinoma)、大腸癌、前列腺癌、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、乳癌、黑色素瘤、肝癌、膀胱癌、

胃癌、胃腸基質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor)、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、鱗狀上皮癌(squamous carcinoma)、腹膜癌、多形性神經膠質胚細胞瘤、肝臟癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰癌(squamous carcinoma)、甲狀腺癌、肝癌腫瘤、肛門癌腫瘤、或陰莖癌。

[32]一種醫藥組成物，其含有作為活性成分之如[1]至[28]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物，以及藥學上可容許的製劑成分。

[33]如[32]記載之醫藥組成物，其係用以應用於肺癌、腎癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、乳癌、黑色素瘤、肝癌、膀胱癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、多形性神經膠質胚細胞瘤、肝臟癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌腫瘤、肛門癌腫瘤、或陰莖癌。

[34]一種腫瘤及/或癌之治療方法，其特徵為投予如[1]至[28]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[35]如[29]記載之醫藥、[30]或[31]記載之抗腫瘤藥及/或抗癌藥、[32]或[33]記載之醫藥組成物、或[34]記載之治療方法，其係與其他藥劑組合而被投予。

[36]如[32]或[33]記載之醫藥組成物，其亦含有其他之藥劑作為活性成分。

【0028】

[35]一種抗體-藥物結合物之製造方法，其特徵為使下式所示的化合物：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX)或(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX)

與抗 HER3 抗體或其反應性衍生物反應，藉由於該抗體之鉸鏈部存在的雙硫鍵部分形成硫醚鍵的方法而使藥物-連接物部分與該抗體結合。

【0029】式中，n^3表示整數之 2 至 8，

L^2表示-NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-或單鍵，

其中，n^4表示 1 至 6 之整數，

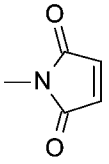
L^P表示以選自苯丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸的 2 至 7 個胺基酸所構成的胜肽殘基，

n^1表示 0 至 6 之整數，

n^2表示 0 至 5 之整數，

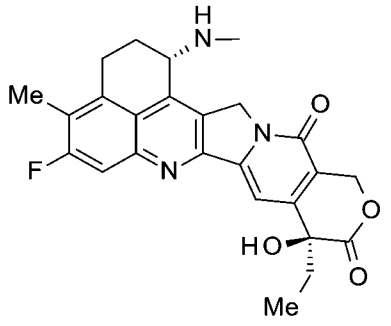
L^a表示-O-或單鍵，

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-係下式：



所示的氮原子為結合部位的基。

-(NH-DX)係下式



所示的1位之胺基之氮原子成為結合部位的基。

【0030】

[36]如[35]記載之製造方法，其中使藥物-連接物部分與抗 HER3 抗體結合的方法係將該抗體還原處理而變換為反應性衍生物的方法。

【0031】

[37]如[35]或[36]記載之製造方法，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為1至10個之範圍。

[38]如[35]或[36]記載之製造方法，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為2至8個之範圍。

[39]如[35]或[36]記載之製造方法，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為3至8個之範圍。

[40]一種抗體-藥物結合物，其係藉由如[35]至[39]中任一項之製造方法而獲得。

【0032】

[41]一種於該抗體之鉸鏈部之雙硫鍵部分形成硫醚鍵而獲得的抗體-藥物結合物，其特徵為其係使抗 HER3 抗體於還原條件下處理後，與選自以下之化合物群組的化合物反應：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

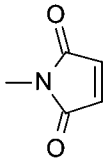
(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、或

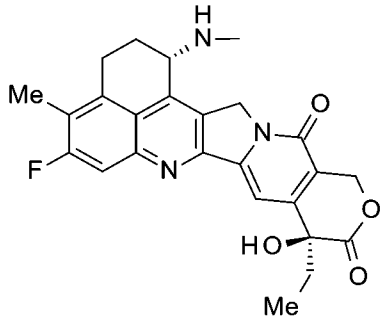
(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

【0033】其中，(順丁烯二醯亞胺-N-基)-係下式：



所示的氮原子為結合部位的基。

-(NH-DX)係下式



所示的1位之胺基之氮原子成為結合部位的基。

-GGFG-表示-Gly-Gly-Phe-Gly-之四胜肽殘基、-DGGFG-表示-Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-之五胜肽殘基。

【0034】[42]一種於該抗體之鉸鏈部之雙硫鍵部分形成硫醚鍵而獲得的抗體-藥物結合物，其特徵為係使抗 HER3 抗體於還原條件下處理後，與選自以下之化合物群組的化合物反應：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、或

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)。

其中，(順丁烯二醯亞胺-N-基)-、-(NH-DX)、及-GGFG-係如上述。

【0035】

[43]如[41]或[42]記載之抗體-藥物結合物，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為1至10個之範圍。

[44]如[41]或[42]記載之抗體-藥物結合物，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為2至8個之範圍。

[45]如[41]或[42]記載之抗體-藥物結合物，其所選擇的1種之藥物-連接物結構之每1抗體的平均結合數為3至8個之範圍。

[46]一種醫藥，其含有如[40]至[45]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[47]一種抗腫瘤藥及/或抗癌藥，其含有如[40]至[45]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[48]如[47]記載之抗腫瘤藥及/或抗癌藥，其係用以應用於肺癌、腎癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、乳癌、黑色素瘤、肝癌、膀胱癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、多形性神經膠質胚細胞瘤、肝臟癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、

結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌腫瘤、肛門癌腫瘤、或陰莖癌。

[49]一種醫藥組成物，其含有作為活性成分之如[40]至[45]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物，以及藥學上可容許的製劑成分。

[50]如[49]記載之醫藥組成物，其係用以應用於肺癌、腎癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、乳癌、黑色素瘤、肝癌、膀胱癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、多形性神經膠質胚細胞瘤、肝臟癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌腫瘤、肛門癌腫瘤、或陰莖癌。

[51]一種腫瘤及/或癌之治療方法，其特徵為投予如[40]至[45]中任一項記載之抗體-藥物結合物、其鹽、或彼等之水合物。

[52]如[46]記載之醫藥、[47]或[48]記載之抗腫瘤藥及/或抗癌藥、[49]或[50]記載之醫藥組成物、或[51]記載之治療方法，其係與其他藥劑組合而被投予。

[53]如[49]或[50]記載之醫藥組成物，其亦含有其他之藥劑作為活性成分。

[發明之效果]

【0036】藉由經由特定結構之連接物而結合抗腫瘤性化合物依喜替康的抗HER3抗體-藥物結合物，可達成優異的抗腫瘤效果及安全性。

【圖式簡單說明】

【0037】

圖1呈示抗HER3人類抗體U1-59重鏈之全長胺基酸序列(序列識別號583)。

圖2呈示抗HER3人類抗體U1-59輕鏈之全長胺基酸序列(序列識別號584)。

圖3呈示以U1-59或抗體-藥物結合物之連續稀釋液處理的HCC1569之平均螢光強度。藉由GraphPad Prism軟體，算出KD與Bmax值。

圖4將A549細胞與U1-59或各種抗體-藥物結合物一起培養2日。藉由西方氏轉漬法(Western blotting)評價HER3或磷酸化HER3。檢測泛-肌動蛋白(pan-Actin)作為電泳對照組。

圖5呈示由U1-59或抗體-藥物結合物處理(37℃，1小時)所致之HCC1569細胞表面的HER3表現降低之平均值。

圖6呈示於人類乳癌株(HCC 1569)之由HER3抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制試驗之結果。

A：呈示於10% FBS存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。數據係呈現三重複之平均±標準誤差。縱軸呈示成為各樣品之ATP活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。

B：呈示將無處理組作為100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

圖 7 呈示於人類乳癌株(MDA-MB 453)之由 HER3 抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制試驗的結果。

A：呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。縱軸呈示成為各樣品之 ATP 活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。

B：呈示將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

圖 8 呈示於人類黑色素瘤株(A375)之由 HER3 抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制試驗之結果。

A：呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。縱軸呈示成為各樣品之 ATP 活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。

B：呈示將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

圖 9 呈示於人類大腸癌株(HT 29)之由 HER3 抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制試驗之結果。

A：呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。縱軸呈示成為各樣品之 ATP 活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。

B：呈示將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

圖 10 呈示於人類肺癌株(A 549)之由 HER3 抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制試驗之結果。

A：呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。縱軸呈示成為各樣品之 ATP 活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。

B：呈示將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

圖 11 呈示抗體-藥物結合物(3)與抗體-藥物結合物(4)之細胞增殖・生存抑制率之比較結果。左圖係呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存抑制率。縱軸呈示顯示各樣品之 ATP 活性的發光，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。右圖係將無處理組作為 100%的情形，將由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率以高藥物承載(HDL)與中藥物承載(MDL)加以比較。

圖 12 呈示抗體-藥物結合物(10)與抗體-藥物結合物(11)之細胞增殖・生存抑制率之比較結果。左圖係呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物之細胞增殖・生存抑制率。縱軸呈示顯示各樣品之 ATP 活性的發光，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。右圖係將無處理組作為 100%的情形，將由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率以高藥物承載(HDL)與中藥物承載(MDL)加以比較。

圖 13 呈示抗體-藥物結合物(13)與抗體-藥物結合物(14)之細胞增殖・生存抑制率之比較結果。左圖係呈示 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存抑制率。縱軸呈示顯示各樣品之 ATP 活性的發光，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。右圖係將無處理組作為 100%的情形，將由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率以高藥物承載(HDL)與中藥物承載(MDL)加以比較。

圖 14 呈示使用抗體-藥物結合物(3)、(10)、或(13)的人類乳癌(HCC1569)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 來解析。

圖 15 呈示使用抗體-藥物結合物(3)、(10)、或(13)的人類黑色素瘤(HT-144)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 而解析。

圖 16 呈示使用抗體-藥物結合物(3)、(10)、或(13)的人類乳癌(MDA-MB-453)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 而解析。

圖 17 呈示使用抗體-藥物結合物(3)、(10)、或(13)的人類大腸癌株(HT-29)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 而解析。

圖 18 呈示使用抗體-藥物結合物(3)、(10)、或(13)的人類肺癌株(A549)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 而解析。

圖 19 呈示使用抗體-藥物結合物(13)的人類三陰性(triple-negative)乳癌株(MDA-MB-468)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，使用 Microsoft Excel 2009 而解析。

圖 20 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類管腔乳癌株(MCF-7)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 21 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類黑色素瘤株(WM-266-4)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 22 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類卵巢癌株(OVCAR-8)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 23 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類膀胱癌株(SW-780)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 24 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類乳癌株(MDA-MB-453)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 25 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類乳癌株(MDA-MB-453)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 26 呈示使用抗體-藥物結合物(15)的人類人類乳癌株(JIMT-1)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 27 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類肺癌株(PC9)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 28 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類三陰性乳癌株(MDA-MB-468)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 29 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)的人類頭頸部癌株(Fadu)抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

圖 30 呈示使用抗體-藥物結合物(16a)之使用來自人類胃癌患者的腫瘤片(NIBIO-G016)的抗腫瘤試驗之結果。縱軸表示平均腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後之日數。全部的值係以平均±標準誤差表示。初期腫瘤體積及初期小鼠重量係使用記述的數據(平均及標準誤差)，並使用 Microsoft Excel 2009 解析。

【實施方式】

[用以實施發明之形態]

【0038】以下，一邊參照圖式一邊說明用以實施本發明之較佳形態。又，以下說明的實施形態係呈示本發明之代表性的實施形態之一例，並非藉由此等而狹隘解釋本發明之範圍。

【0039】本發明係提供 HER3 結合蛋白質-藥物結合物。本發明之 HER3 結合蛋白質較佳係具有抗體樣結合活性的支架蛋白(scaffolding protein)或抗體，即，抗 HER3 抗體。

【0040】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物係使抗腫瘤性化合物經由連接物結構部分而結合於抗 HER3 抗體的抗腫瘤性藥物，詳細說明如下。

於本發明之文脈內，本說明書所使用的「支架蛋白」的用語係意指具有高度容許胺基酸的插入、取代或刪除之露出表面的多胜肽或蛋白質。依據本發明，可使用的支架蛋白之例，有自金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)獲得的蛋白質 A (protein A)、自歐洲粉蝶(Pieris brassicae)獲得的膽素(bilin)結合蛋白質或其他之脂質運載蛋白(lipocalin)、錨蛋白(ankyrin)重複蛋白質及人類纖網蛋白(fibronectin)(概述於 Binz and Pluckthun，Curr Opin Biotechnol. 16，459-69 中)。支架蛋白之操作係可視為於安定折疊的蛋白質結構的框架上或結構的框架中移植、或組入親和性機能。親和性機能係意指依據本發明之蛋白質結合親和性。支架係有可能自賦予結合特異性的胺基酸序列結構性地分離。一般而言，被認為適合此種人工的親和性試藥之開發的蛋白質，可依據推論，或依據最一般性地藉由對 HER3(經純化的蛋白質或展示於細胞表面上的蛋白質之任一者)的淘選(panning)等之對於活體外展示的人工支架庫之結合劑的組合蛋白質工程技術(此等之技術係於本領域周知(Skerra，J. Mol. Recog. ，2000；Binz and Pluckthun，2005))而取得。再者，具有抗體樣結合活性的支架蛋白可來自含有支架功能域的受體多胜肽，為了對含有受體多胜肽的支架功能域上賦予供體多胜肽之結合特異性，可將供體多胜肽之結合功能域移植至受體多胜肽。前述被插入的結合功能域可為例如，抗體之互補性決定區(CDR)，尤其是抗 HER3 抗體之互補性決定區。插入係

可藉由例如，利用本技術領域者周知之重組法之各式各樣的形態的多胜肽合成、編碼的胺基酸之核酸合成等之本項技術領域者周知之各式各樣方法而達成。

[抗體]

【0041】再者，於本說明書所使用的所謂「抗體」或「抗 HER3 抗體」的用語係意指單株抗體、多株抗體、重組抗體、人化抗體(Jones et al.，Nature 321(1986)，522-525；Riechmann et al.，Nature 332(1988)，323-329；and Presta，Curr. Op. Struct. Biol. 2(1992)，593-596)、嵌合抗體(Morrison et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81(1984)，6851-6855)、人類抗體與完全人類抗體、(Tomizuka，K. et al.，Nature Genetics(1997)16，p. 133-143，；Kuroiwa，Y. et. al.，Nucl. Acids Res. (1998)26，p. 3447-3448；Yoshida，H. et. al.，Animal Cell Technology：Basic and Applied Aspects vol. 10，p. 69-73(Kitagawa，Y.，Matsuda，T. and Iijima，S. eds.)，Kluwer Academic Publishers，1999.；Tomizuka，K. et. al.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000)97，p. 722-727、國際公開第2007/077028號等)、由至少2種抗體所形成的多重特異性抗體(例如，雙重特異性抗體)或此等之抗體片段。所謂「抗體片段」的用語係包含上述抗體之各式各樣的一部分，較佳為包含彼等之抗原結合區或可變區。於抗體片段之例，包含 Fab 片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、Fv 片段、雙價抗體(diabodies)(Hollinger et al.，Proc.

Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90(1993)，6444-6448)、單鏈抗體分子(Pluckthun in：The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113，Rosenburg and Moore，EDS，Springer Verlag，N. Y. (1994)，269-315)及只要展現對 HER3 之所需的結合能力的其他片段皆包含在內。

【0042】再者，於本說明書所使用的所謂「抗體」或「抗 HER3 抗體」的用語可包含：含有抗體之經加工的次功能域的抗體樣分子或天然存在的抗體變種。此等之抗體樣分子可為獲自駱駝科之動物(camelid)等之天然取得來源(Muyldermans et al. ，Reviews in Molecular Biotechnology 74，277-302)、或通過自人類、駱駝科之動物或其他物種獲得的資料庫之活體外展示而獲得(Holt et al. ，Trends Biotechnol. ，21，484-90)之僅 VH 或僅 VL 的功能域等之單一功能域抗體。

【0043】於本發明，「Fv 片段」係含有完全抗原辨識及結合部位的最低的抗體片段。此等之區域係包含緊密地非共價結合的 1 個重鏈可變功能域與 1 個輕鏈可變功能域之二聚體。各可變功能域之 3 個 CDR 用以規定 V_H-V_L 二聚體之表面上之抗原結合部位而相互作用者位於此立體配置中。總括而言，6 個 CDR 對抗體賦予抗原結合特異性。然而，即使為單一之可變功能域(或僅含對抗原為特異性的 3 個 CDR 的 Fv 之一半)，一般而言，雖較完全結合部位為低的親和性，但具有辨識及結合抗原的能力。

「Fab 片段」亦含有輕鏈之恆定功能域及重鏈之第一恆定功能域(CH1)。「Fab 片段」係於在重鏈 CH1 功能域之羧基末端附加來自抗體鉸鏈區之 1 個或以上之半胱胺酸等之數個殘基的點，與「Fab'片段」不同。「$F(ab')_2$片段」係作為原來於其之間具有鉸鏈半胱胺酸的「Fab'片段」之對而被製作。木瓜酵素或胃蛋白酶消化等之調製此類的抗體片段的方法係本項技術領域者周知。

【0044】於本發明之其他較佳實施形態，本發明之抗 HER3 抗體係針對 HER3 之細胞外功能域(ECD)而誘導的抗 HER3 抗體。

【0045】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物所使用的抗 HER3 抗體係可來自任一物種，但較佳可例示人類、大鼠、小鼠、及兔。來自人類以外之物種的情形，使用周知之技術而嵌合化或人化較佳。本發明之抗體可為多株抗體，亦可為單株抗體，但單株抗體較佳。

抗 HER3 抗體係可以腫瘤細胞為標的的抗體，即具備可辨識腫瘤細胞的特性、可與腫瘤細胞結合的特性、被攝入腫瘤細胞內而內在化的特性、而且具備對腫瘤細胞的殺細胞活性等，使具有抗腫瘤活性的化合物經由連接物結合而可作成抗體-藥物結合物。

抗體之對腫瘤細胞的結合性係可使用流動式細胞測量術(flow cytometry)而確認。至腫瘤細胞內之抗體之攝入，可使用下列檢驗而確認：(1)使用與治療抗體結合的二次抗體(螢光標識)而將被攝入細胞內的抗體藉由螢

光顯微鏡加以可視化的檢驗(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)、(2)使用與治療抗體結合的二次抗體(螢光標識)而測量被攝入細胞內的螢光量的檢驗(Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004)、或(3)使用與治療抗體結合的免疫毒素，一旦被攝入細胞內則毒素被釋放而細胞增殖被抑制的 Mab-ZAP 檢驗(Bio Techniques 28：162-165，January 2000)。就免疫毒素而言，亦可使用白喉毒素之觸媒區與蛋白質 G(Protein G)之重組複合蛋白質。

抗體之抗腫瘤活性，於活體外可藉由測定細胞之增殖的抑制活性而確認。例如，可培養過度表現抗體之標的蛋白質的癌細胞株，於培養系統中以各種濃度添加抗體，測定對病灶形成、菌落形成及類球狀體(spheroid)增殖的抑制活性。於活體內，例如，藉由對移植高度表現標的蛋白質的腫瘤細胞株的裸鼠投予抗體，測定癌(腫瘤)細胞之變化，而可確認抗腫瘤活性。

抗體-藥物結合物由於使發揮抗腫瘤效果的化合物結合，故抗體本身具有抗腫瘤效果雖較佳，但非必須。由使抗腫瘤性化合物之細胞毒殺性於腫瘤細胞特異性・選擇性地發揮之目的而言，具有抗體內在化而移動至腫瘤細胞內的性質是重要且較佳的。

【0046】抗 HER3 抗體可藉由使用此領域通常實施的方法，將成為抗原的多胜肽對動物免疫，採取、純化活體內產生的抗體而獲得。抗原之來源並未限於人類，亦可將來自小鼠、大鼠等之人類以外之動物的抗原對動物

免疫。於此情形，藉由試驗與取得的異種抗原結合的抗體與人類抗原之交叉反應性，可選出可應用於人類疾病的抗體。

又，依據周知之方法(例如，Kohler and Milstein, Nature(1975)256, p.495-497、Kennet, R.ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，藉由使產生對抗抗原的抗體之抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，亦可建立融合瘤，獲得單株抗體。

又，抗原可藉由利用基因操作使編碼抗原蛋白質的基因於宿主細胞中產生而獲得。具體而言，只要製作可表現抗原基因的載體(vector)，將其導入宿主細胞而使該基因表現，純化表現的抗原即可。使用將利用上述之基因操作的抗原表現細胞或表現抗原的細胞株對動物進行免疫的方法，藉此亦可取得抗體

抗 HER3 抗體係可藉由周知之手段取得。

【0047】本發明可使用的抗 HER3 抗體並未特別限制，但例如期望為具有以下特性者。

(1)一種抗 HER3 抗體，其特徵為具有以下之特性；

(a)與 HER3 特異性結合。

(b)具有藉由與 HER3 結合，而內在化至 HER3 表現細胞的活性。

(2)如上述(1)記載之抗體，其結合於 HER3 之細胞外功能域。

(3)如上述(1)或(2)記載之抗體，其係單株抗體。

(4)如上述(1)至(3)中任一項記載之抗體，其具有抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)活性及/或補體依賴性細胞毒殺(CDC)活性。

(5)如上述(1)乃至(4)中任一項記載之抗體，其係小鼠單株抗體、嵌合單株抗體、人化單株抗體或者人類或完全人類(單株)抗體。

(6)如上述(1)至(5)中任一項記載之抗體，其係包含含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈而成的人化單株抗體。

(7)如上述(1)至(6)中任一項記載之抗體，其重鏈羧基末端之離胺酸殘基缺失。

(8)如上述(7)記載之抗體，其包含序列識別號 70 記載之胺基酸序列所示的重鏈可變領域及序列識別號 72 記載之胺基酸序列所示的輕鏈可變領域而成。

(9)一種抗體，其係藉由下列抗體之製造方法而獲得的抗體，該方法包含培養宿主細胞的步驟，該宿主細胞係藉由含有編碼如上述(1)至(8)中任一項記載之抗體的多核苷酸的表現載體而轉形；及自該步驟獲得的培養物採集目的抗體的步驟。

【0048】以下，說明於本發明所使用的抗 HER3 抗體。

於本說明書，「癌」與「腫瘤」係以相同意義使用。

於本說明書，所謂「基因」之用語不僅包含 DNA，亦包含其 mRNA、cDNA、及其 cRNA。

於本說明書，所謂「多核苷酸」之用語係以與核酸相同的意義使用，亦包含 DNA、RNA、探針、寡核苷酸、及引子。

於本說明書，「多胜肽」與「蛋白質」並未區別地使用。

於本說明書，「細胞」亦包含動物個體內之細胞、培養細胞。

於本說明書，所謂「HER3」之用語係以與 HER3 蛋白相同的意義使用。

本說明書中的「CDR」係意指互補性決定區(CDR：Complementarity determining region)。已知於抗體分子之重鏈及輕鏈各自有 3 處之 CDR。CDR 亦稱為超可變區(hypervariable domain)，位於抗體之重鏈及輕鏈之可變區內，為一次結構之變異性特高的部位，於重鏈及輕鏈之多胜肽鏈之一次結構上，各自分離於 3 處。於本說明書中，針對抗體之 CDR，將重鏈之 CDR 自重鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRH1、CDRH2、CDRH3，將輕鏈之 CDR 自輕鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRL1、CDRL2、CDRL3。此等之部位係於立體結構上相互近接，而決定對結合的抗原的特異性。

於本發明，「於嚴格條件下雜交」係指於市售之雜交溶液 ExpressHyb Hybridization Solution(Clontech 公司製)中，於 68℃雜交；或指於下述條件下雜交：藉由使用將 DNA 固定的濾紙，於 0.7-1.0M 之 NaCl 存在下、於 68℃進行雜交後，使用 0.1-2 倍濃度之 SSC 溶液(1 倍濃

度 SSC 係包含 150mM NaCl、15mM 檸檬酸鈉)，於 68℃洗淨，而可鑑定的條件或與其同等的條件。

1.HER3

【0049】HER3 為人類上皮增殖因子受體 3，亦被稱為 HER3、ErbB3，為受體蛋白質酪胺酸激酶，與 HER1、HER2 及 HER4 一起屬於受體蛋白質酪胺酸激酶之上皮增殖因子受體次家族。HER3 為跨膜型受體，包含細胞外配位子結合功能域(ECD)、ECD 內之二聚體化功能域、跨膜型功能域、細胞內蛋白質酪胺酸激酶功能域(TKD)及羧基末端磷酸化功能域。HER3 於乳癌、胃腸癌及胰臟癌等之一些種類的癌中過度表現。可見 HER2-HER3 之表現與自非浸潤性階段至浸潤性階段的進行之間有相關。

本發明所使用的 HER3 蛋白質係可由人類、非人類哺乳動物(大鼠、小鼠等)之 HER3 表現細胞直接純化而使用，或者可調製該細胞之細胞膜劃分(fraction)而使用，又可藉由將 HER3 於活體外合成而獲得、或者可藉由利用基因操作使其於宿主細胞中產生而獲得。基因操作具體而言，藉由將 HER3 cDNA 組入可表現的載體後，於含轉錄及轉譯所必要的酵素、基質及能量物質的溶液中合成，或藉由利用使其他原核生物、或真核生物之宿主細胞轉形來使 HER3 表現，而可獲得該蛋白質。又，亦可將利用前述之基因操作之 HER3 表現細胞、或表現 HER3 的細胞株作為 HER3 蛋白使用。

HER3 之 RNA 序列、cDNA 序列及胺基酸序列已於公眾的資料庫被公開，例如，可藉由 AAA35979(包含含胺基末端 19 個胺基酸殘基的訊息序列的先驅體)、M34309(NCBI)等之登錄號而參照。

又，HER3亦包含下述蛋白質：包含於上述 HER3之胺基酸序列取代、刪除、添加及/或插入 1或數個之胺基酸的胺基酸序列，且具有與該蛋白質同等之生物活性的蛋白質。

2.抗 HER3 抗體之製造

【0050】本發明之抗 HER3的抗體係可藉由依據此領域通常實施的方法，將 HER3 或選自 HER3 之胺基酸序列的任意多胜肽對動物免疫，採取、純化活體內產生的抗體而獲得。成為抗原的 HER3 之生物種類並未限定於人類，亦可將來自小鼠、大鼠等之人類以外的動物的 HER3 對動物作免疫。於此情形，藉由試驗與所取得的異種 HER3 結合的抗體及人類 HER3 之交叉反應性，可選出可應用於人類疾病的抗體。

又，依據周知之方法(例如，Kohler and Milstein，Nature(1975)256，p.495-497、Kennet，R.ed.，Monoclonal Antibodies，p.365-367，Plenum Press，N.Y.(1980))，藉由使產生抗 HER3 的抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，亦可建立融合瘤，獲得單株抗體。

又，成為抗原的HER3可藉由利用基因操作使 HER3基因於宿主細胞中表現而獲得。

具體而言，只要製作可表現 HER3 基因的載體，將其導入宿主細胞而使該基因表現，純化表現的 HER3 即可。

又，亦可將利用上述之基因操作之 HER3 表現細胞、或表現 HER3 的細胞株作為 HER3 蛋白來使用。以下，具體說明抗 HER3 的抗體之取得方法。

(1)抗原之調製

【0051】就用以製作抗 HER3 抗體之抗原而言，可列舉 HER3 或包含其至少 6 個連續的部分胺基酸序列的多胜肽、或於彼等附加有任意之胺基酸序列或載體(carrier)的衍生物。

HER3 係可自人類之腫瘤組織或腫瘤細胞直接純化而使用，又，可藉由將 HER3 於活體外合成而獲得、或可藉由利用基因操作使其於宿主細胞中產生而獲得。

基因操作具體而言，藉由將 HER3 之 cDNA 組入可表現的載體後，於含轉錄及轉譯所必要的酵素、基質及能量物質的溶液中合成，或藉由將其他原核生物或真核生物之宿主細胞轉形來使 HER3 表現，而可獲得抗原。

又，藉由使連結膜蛋白質的 HER3 之細胞外區域與抗體之恆定區的融合蛋白質於適當宿主・載體(vector)系統中表現，亦可獲得呈分泌蛋白質之抗原。

HER3 之 cDNA，例如可藉由將表現 HER3 之 cDNA 的 cDNA 庫作為模板，使用將 HER3 cDNA 特異性增幅的引子，而進行聚合酶連鎖反應(以下稱為「PCR」；參照 Saiki，R. K.，et al.，Science(1988)239，p.487-489)，即藉由所謂的 PCR 法而取得。

就多胜肽之活體外(in vitro)合成而言，例如，可列舉 Roche Diagnostics 公司製之快速轉譯系統(Rapid Translation System)(RTS)，但未限定於此。

就原核細胞之宿主而言，例如，可列舉大腸桿菌(Escherichia coli)或枯草桿菌(Bacillus subtilis)等。為了使目的基因於此等之宿主細胞內轉形，係以含有來自可適合作為宿主物種之複製單元(replicon)，即複製起點，及調節序列的質體載體使宿主細胞轉形。又，就載體而言，具有可對轉形細胞賦予表型(表現型)之選擇性的序列者為較佳。

真核細胞之宿主細胞包含脊椎動物、昆蟲、酵母等之細胞，就脊椎動物細胞而言，例如，常使用猴之細胞的 COS 細胞(Gluzman，Y.Cell(1981)23，p.175-182、ATCC CRL-1650；ATCC：美國菌種保存中心(American Type Culture Collection))、小鼠纖維母細胞 NIH3T3(ATCC No.CRL-1658)或中國倉鼠卵巢細胞(CHO 細胞、ATCC CCL-61)之二氫葉酸還原酵素缺損株(Urlaub，G. and Chasin，L.A.Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1980)77，p.4126-4220)等，但未限定於此等。

如上述而獲得的轉形體，可依據此領域通常實施的方法加以培養，藉由該培養而於細胞內或細胞外產生目的之多胜肽。

就該培養所使用的培養基而言，可因應採用的宿主細胞而適宜選擇慣用的各種者，若為大腸桿菌，例如，因應必要可於 LB 培養基中添加安比西林(ampicillin)等之抗生素或 IPMG 而使用。

藉由上述培養，轉形體之細胞內或細胞外所產生的重組蛋白質可藉由利用該蛋白質之物理性質或化學性質等的各種周知的分離操作法而分離・純化。

就該方法而言，具體而言，例如可例示利用通常之蛋白質沉澱劑的處理、超過濾、分子篩層析(凝膠過濾)、吸附層析、離子交換層析、親和性層析等之各種液體層析、透析法、此等之組合等。

又，藉由於所表現的重組蛋白質連接包含 6 個殘基的組胺酸標籤(histidine tag)，可以鎳親和性管柱有效率地純化。或者，藉由於所表現的重組蛋白質連接 IgG 之 Fc 區域，可以蛋白質 A(Protein A)管柱有效率地純化。

藉由組合上述方法，可容易地大量製造以高產率、高純度為目的之多胜肽。

亦可將上述所述轉形體本身作為抗原而使用。又，亦可將表現 HER3 的細胞株作為抗原來使用。

(2)抗 HER3 單株抗體之製造

【0052】就與 HER3 特異性結合的抗體之例而言，可列舉與 HER3 特異性結合的單株抗體，但其取得方法係如以下記載。

於單株抗體之製造，一般而言如下述的作業步驟係必要的。

即，

(a)作為抗原使用的生物高分子之純化、或抗原表現細胞之調製，

(b)藉由將抗原注射於動物而免疫後，採取血液，檢定其抗體力價而決定脾臟摘出之時期後，調製抗體產生細胞的步驟，

(c)骨髓瘤細胞(以下稱為「骨髓瘤」)之調製，

(d)抗體產生細胞與骨髓瘤之細胞融合，

(e)產生作為目的之抗體的融合瘤群之選出，

(f)對單一細胞選殖株的分割(選殖)，

(g)依據情形，用以大量製造單株抗體的融合瘤之培養、或移植融合瘤的動物之飼育，

(h)如此製造的單株抗體之生理活性、及其結合特異性之檢討、或作為標識試藥之特性之檢定等。

以下，將單株抗體之製作法依上述步驟詳述，但該抗體之製作法並未限制於此，例如，亦可使用脾細胞以外之抗體產生細胞及骨髓瘤。

(a)抗原之純化

【0053】就抗原而言，可使用如前述方法所調製的HER3或其一部分。

又，亦可將下列作為抗原來使用：藉由HER3表現重組體細胞所調製的膜劃分，或HER3表現重組體細胞本身，再者，使用本技術領域者所周知之方法而化學合成的本發明之蛋白質之部分胜肽。

再者，亦可將HER3表現細胞株作為抗原來使用。

(b)抗體產生細胞之調製

【0054】將步驟(a)所獲得的抗原與弗氏完全或不完全佐劑、或鉀礬(potash alum)之類的輔助劑混合，作為

免疫原對實驗動物免疫。除此之外，亦有將抗原表現細胞作為免疫原對實驗動物免疫的方法。實驗動物可無障礙地使用周知融合瘤製作法所使用的動物。具體而言，例如可使用小鼠、大鼠、山羊、綿羊、牛、馬等。惟，由與摘出的抗體產生細胞融合的骨髓瘤細胞之取得容易性等之觀點，將小鼠或大鼠作為被免疫動物較佳。

又，實際上使用的小鼠及大鼠之品系並未別限制，於小鼠之情形，例如，可使用各品系 A、AKR、BALB/c、BDP、BA、CE、C3H、57BL、C57BL、C57L、DBA、FL、HTH、HT1、LP、NZB、NZW、RF、R III、SJL、SWR、WB、129 等，又於大鼠的情形，例如，可使用 Wistar、Low、Lewis、Sprague、Dawley、ACI、BN、Fischer 等。

此等之小鼠及大鼠可例如獲自日本 CLEA 股份有限公司、日本 Charles River 股份有限公司等之實驗動物飼育販售業者。

就被免疫動物而言，若考慮後述之與骨髓瘤細胞之融合適合性，則小鼠係 BALB/c 品系為特佳，大鼠係 Wistar 及 Low 品系為特佳。

又，考慮抗原之於人類與小鼠之同源性，使用去除自體抗體之使生物機制降低的小鼠，即使用自體免疫疾病小鼠為較佳。

又，此等小鼠或大鼠之免疫時的週齡，較佳為 5～12 週齡，更佳為 6～8 週齡。

藉由 HER3 或其重組體而免疫動物時，例如，可使用 Weir，D.M.，Handbook of Experimental Immunology Vol.I.II.III.，Blackwell Scientific Publications，Oxford(1987)；Kabat，E.A.and Mayer，M.M.，Experimental Immunochemistry，Charles C Thomas Publisher Springfield，Illinois(1964)等所詳細記載的周知方法。

此等之免疫法中，若具體呈示本發明之較佳方法，例如，如以下所示。

即，首先，將作為抗原的膜蛋白質劃分、或表現抗原的細胞投予至動物之皮內或腹腔內。惟，為了提高免疫效率，兩者之併用為較佳，若前半進行皮內投予、後半或僅最終次進行腹腔內投予，則可特別地提高免疫效率。

抗原之投予時程係依被免疫動物之種類、個體差等而異，但一般而言，抗原投予次數 3～6 次、投予間隔 2～6 週較佳，投予次數 3～4 次、投予間隔 2～4 週更佳。

又，抗原之投予量係依動物之種類、個體差異等而異，但一般而言，作成 0.05～5mg，較佳為作成 0.1～0.5mg 左右。

追加免疫係在如以上之抗原投予 1～6 週後，較佳為 1～4 週後，更佳為 1～3 週後進行。免疫原為細胞的情形，使用 1×10^6 至 1×10^7 個細胞。

又，進行追加免疫之際之抗原投予量，依動物種類、大小等而異，但一般而言，例如為小鼠的情形，作成 0.05～5mg，較佳為 0.1～0.5mg，更佳為 0.1～0.2mg 左右。免疫原為細胞的情形，使用 1×10^6 至 1×10^7 個細胞。

上述追加免疫後 1～10 日後，較佳為 2～5 日後，更佳為 2～3 日後，自被免疫動物無菌地取出含抗體產生細胞的脾臟細胞或淋巴球。此時，測量抗體力價，若將抗體力價變的充分高的動物作為抗體產生細胞之供給源使用，可提高以後操作之效率。

就本文使用的抗體力價之測定法而言，例如，可列舉 RIA 法或 ELISA 法，但未限定於此等方法。本發明中的抗體力價之測定，例如，若依據 ELISA 法，可藉由如以下記載的順序進行。

首先，使純化或部分純化的抗原吸附於 ELISA 用 96 孔盤等之固相表面，進一步將抗原未吸附的固相表面以與抗原無關係的蛋白質覆蓋，例如，藉由牛血清白蛋白(以下稱為「BSA」)覆蓋，將該表面洗淨後，與作為第一抗體之連續稀釋的試料(例如，小鼠血清)接觸，使上述抗原與試料中之抗體結合。

再者作為第二抗體，添加經酵素標識的抗小鼠抗體之抗體而與小鼠抗體結合，洗淨後添加該酵素之基質，藉由測量由基於基質分解的顯色所造成之吸光度變化等，而算出抗體力價。

自被免疫動物的脾臟細胞或淋巴球之抗體產生細胞的分離，可依據周知方法(例如，Kohler et al., Nature (1975) 256, p.495；Kohler et al., Eur. J. Immunol. (1977) 6, p.511；Milstein et al., Nature (1977), 266, p.550；Walsh, Nature, (1977)266, p.495)而進行。例如，脾臟細胞之情形，可採用將脾臟細切而將細胞以不鏽鋼篩網過濾後，使其游離於伊格爾最低必須培養基(Eagle minimal essential medium)(MEM)而將抗體產生細胞加以分離的一般方法。

(c)骨髓瘤細胞(以下，稱為「骨髓瘤」)之調製

【0055】用於細胞融合的骨髓瘤細胞並未特別限定，可由周知之細胞株適當選擇來使用。惟，考慮自融合細胞選擇融合瘤之際之便利性，較佳使用其選擇手續已確立的 HGPRT(次黃嘌呤-鳥糞嘌呤磷酸核糖轉移酵素，Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)缺損株。

即，來自小鼠之 X63-Ag8(X63)、NS1-ANS/1(NS1)、P3X63-Ag8.U1(P3U1)、X63-Ag8.653(X63.653)、SP2/0-Ag14(SP2/0)、MPC11-45.6TG1.7(45.6TG)、FO、S149/5XXO、BU.1 等；來自大鼠之 210.RSY3.Ag.1.2.3(Y3)等；來自人類之 U266AR(SKO-007)、GM1500・GTG-A12(GM1500)、UC729-6、LICR-LOW-HMy2(HMy2)、8226AR/NIP4-1(NP41)等。此等之 HGPRT 缺損株例如可獲自 ATCC 等。

此等之細胞株係以適當培養基，例如以 8-氮鳥嘌呤培養基(於 RPMI-1640 培養基中添加麩醯胺酸、2-巰基乙醇、健它黴素(gentamycin)、及胎牛血清(以下稱為「FBS」)的培養基中添加 8-氮鳥嘌呤的培養基)、伊斯科夫氏改良杜爾貝科氏培養基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium；IMDM)、或杜爾貝科氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium；以下稱為 DMEM)繼代培養，但細胞融合之 3 至 4 日前以正常培養基(例如，含 10% FCS 的 ASF104 培養基(味之素股份有限公司製))繼代培養，於融合當日確保 2×10^7 以上之細胞數目。

(d)細胞融合

【0056】抗體產生細胞與骨髓瘤細胞之融合可依據周知之方法(Weir，D.M.，Handbookof Experimental Immunology Vol.I.II.III.，Blackwell Scientific Publications，Oxford(1987)；Kabat，E.A.and Mayer，M.M.，Experimental Immunochemistry，Charles C Thomas Publisher Springfield，Illinois(1964)等)，於使細胞生存率未極度降低的程度的條件下適當實施。

就此類方法而言，例如，可使用於聚乙二醇等之高濃度聚合物溶液中將抗體產生細胞與骨髓瘤細胞混合的化學方法、利用電刺激的物理方法等。其中，若呈示上述化學方法之具體例係如以下。

即，使用聚乙二醇作為高濃度聚合物溶液的情形，於分子量 1500～6000，較佳為 2000～4000 之聚乙二醇

溶液中，於30～40℃，較佳為於35～38℃之溫度下，將抗體產生細胞與骨髓瘤細胞混合1～10分鐘，較佳為5～8分鐘。

(e)融合瘤群之選擇

【0057】藉由上述細胞融合獲得的融合瘤之選擇方法並未特別限制，但通常使用HAT(次黃嘌呤・胺基喋呤・胸苷)選擇法(Kohler et al.，Nature(1975)256，p.495；Milstein et al.，Nature(1977)266，p.550)。

此方法對使用於胺基喋呤中無法生存的HGPRT缺損株之骨髓瘤細胞而獲得融合瘤的情形為有效的。即，藉由將未融合細胞及融合瘤以HAT培養基培養，可僅使具有對胺基喋呤之耐性的融合瘤選擇性殘存，且使其增殖。

(f)對單一細胞選殖株之分割(選殖)

【0058】就融合瘤之選殖法而言，例如，可使用甲基纖維素法、軟瓊脂糖法、極限稀釋法等之周知方法(例如，參照Barbara，B.M.and Stanley，M.S.：Selected Methods in Cellular Immunology，W.H.Freeman and Company，San Francisco(1980))。此等之方法中，尤其是甲基纖維素法等之三維培養法為較佳。例如，將藉由細胞融合所形成的融合瘤群懸浮於ClonaCell-HY Selection Medium D(StemCell Technologies公司製#03804)等之甲基纖維素培養基而培養，藉由回收形成的融合瘤菌落，可取得單株融合瘤。培養所回收的各融合瘤群落，將於獲得的融合瘤培養上清液中安定而被認

可抗體力價者，選擇作為 HER3 單株抗體產生融合瘤株。

(g)利用融合瘤的培養之單株抗體之調製

【0059】如此選擇的融合瘤，藉由將其培養，可有效率地獲得單株抗體，但期望於培養之前，篩選產生目的單株抗體的融合瘤。

此篩選係可採用本身已知之方法。

本發明中的抗體力價的測定可藉由例如，上述(b)之項目中說明的 ELISA 法而進行。

藉由以上之方法所獲得的融合瘤可於液態氮中或-80℃以下之冷凍庫中以凍結狀態保存。

完成選殖的融合瘤係將培養基由 HT 培養基換成正常培養基而被培養。

大量培養係以使用大型培養瓶的旋轉培養、或旋轉器(spinner)培養來進行。自此大量培養中的上清液，藉由使用膠體過濾等之本技術領域者所周知之方法而純化，可獲得與本發明之蛋白質特異性結合的單株抗體。

又，藉由於同品系之小鼠(例如，上述之 BALB/c)、或 Nu/Nu 小鼠之腹腔內注射融合瘤，使該融合瘤增殖，可獲得含大量本發明之單株抗體的腹水。

投予腹腔內的情形，於事前(3～7 日前)，投予 2,6,10,14-四甲基十五烷(2,6,10,14-tetramethylpentadecane；姥鮫烷(pristane))等之礦物油時，可獲得較多量之腹水。

例如，於與融合瘤同品系的小鼠腹腔內預先注射免疫抑制劑，使 T 細胞不活化後，於 20 日後，使 10^6～10^7

個之融合瘤・選殖株細胞於不含血清的培養基中游離(0.5ml)而投予至腹腔內，通常於腹部為膨滿、腹水累積時，自小鼠採取腹水。藉由此方法，與培養液相比，可獲得約 100 倍以上之濃度之單株抗體。

藉由上述方法所獲得的單株抗體，可以例如，Weir，D.M.：Handbook of Experimental Immunology，Vol.I，II，III，Blackwell Scientific Publications，Oxford(1978) 記載的方法而加以純化。

如此獲得的單株抗體係對 HER3 具有高抗原特異性。

(h)單株抗體之檢定

【0060】如此獲得的單株抗體之同型(isotype)及亞型(subtype)之決定係可如以下方式進行。

首先，可列舉歐氏(Ouchterlony)法、ELISA 法、或 RIA 法作為鑑定法。

歐氏法係為簡便，但單株抗體濃度低的情形，需要濃縮操作。

另一方面，使用 ELISA 法或 RIA 法的情形，藉由使培養上清液直接與抗原吸附固相反應，進一步使用對應各種免疫球蛋白同型、亞型的抗體作為二次抗體，而可鑑定單株抗體之同型、亞型。

又，就更簡便的方法而言，亦可利用市售之鑑定用之套組(例如，Mouse typer kit：Bio-Rad 公司製)等。

再者，蛋白質之定量係可藉由自斐林-洛瑞法(Folin Lowry method)及 280nm 中的吸光度(1.4(OD280)＝免疫球蛋白 1mg/ml)算出的方法而進行。

再者，再次實施(2)之(a)至(h)的步驟而另外獨立取得單株抗體的情形，亦可能取得具有與抗 HER3 抗體同等之細胞傷害活性的抗體。就此類抗體之一例而言，可列舉於與抗 HER3 抗體相同之抗原決定位結合的抗體。新製作的單株抗體若與抗 HER3 抗體之結合的部分胜肽或部分立體結構結合，則可判定該單株抗體於與抗 HER3 抗體相同之抗原決定位結合。又，藉由確認對於「抗 HER3 抗體之對於 HER3 的結合」，該單株抗體為競合(即，該單株抗體妨礙抗 HER3 抗體與 HER3 之結合)，即使未決定具體的抗原決定位之序列或結構，亦可判定該單株抗體結合於與抗 HER3 抗體相同之抗原決定位。確認抗原決定位相同的情形，強烈地期待該單株抗體具有與抗 HER3 抗體同等之抗原結合能力或生物活性。

(3)其他之抗體

【0061】本發明之抗體，除了上述抗 HER3 的單株抗體之外，亦包含以使對人類的異種抗原性降低等為目的而人為地改變的基因重組型抗體，例如，嵌合(Chimeric)抗體、人化(Humanized)抗體、人類抗體等。此等之抗體可使用已知方法來製造。

就嵌合抗體而言，可列舉抗體之可變區與恆定區彼此為異種的抗體，例如，將來自小鼠或大鼠的抗體之可變區與來自人類的恆定區接合的嵌合抗體(參照 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.，81，6851-6855，(1984))。

就人化抗體而言，可列舉僅將互補性決定區(CDR；complementarity determining region)組入來自人類的抗體的抗體(參照 Nature(1986)321，p.522-525)、藉由 CDR 移植法而除了 CDR 之序列外將一部分之框架區胺基酸殘基亦移植於人類抗體的抗體(國際公開第 90/07861 號)。

又，本說明書中的「數個」係意指 1 至 10 個、1 至 9 個、1 至 8 個、1 至 7 個、1 至 6 個、1 至 5 個、1 至 4 個、1 至 3 個、或者 1 或 2 個。

【0062】於本發明，本發明之結合蛋白質之胺基酸序列應理解並未限定於 20 個一般的胺基酸(請參照 Immunology-A Synthesis 2nd Edition，E.S.Golub and D.R.Gren，Eds.，Sinauer Associates，Sunderland，Mass.(1991)(藉由參照而併入本說明書))。例如，胺基酸可包含 20 個一般的胺基酸之立體異構物(例如，D 胺基酸)、經 α,α-二取代的胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸及其他之非慣用胺基酸等之非天然胺基酸。亦可為對本發明之結合蛋白質的適切成分的非慣用胺基酸之例包含 4-羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸、ε-N,N,N-三甲基離胺酸、ε-N-乙醯基離胺酸、O-磷絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯基甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、σ-N-甲基精胺酸以及其他類似之胺基酸及亞胺酸(例如，4-羥基脯胺酸)。

【0063】又，就本說明書中的胺基酸之取代而言，保存性胺基酸取代為較佳。保存性胺基酸取代係指與胺

基酸側鏈有關連的胺基酸基團內產生的取代。較佳的胺基酸基團係如以下：酸性基團＝天冬胺酸、麩胺酸；鹼性基團＝離胺酸、精胺酸、組胺酸；非極性基團＝丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸；及非帶電極性家族＝甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸。其他適合的胺基酸基團係如下：脂肪族羥基團＝絲胺酸及蘇胺酸；含醯胺基的基團＝天冬醯胺酸及麩醯胺酸；脂肪族基團＝丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；以及芳香族基團＝苯丙胺酸、色胺酸及酪胺酸。該胺基酸取代係於不使具有原本胺基酸序列的物質之特性降低的範圍內進行者為較佳。於本發明之抗體之重鏈及輕鏈，N末端之胺基酸為麩胺酸的情形，其有環化(成為焦麩醯胺酸)的情況。於本發明，在胺基酸序列上，此種焦麩醯胺酸亦未與通常之麩醯胺酸區別。又，於本發明之抗體之重鏈及輕鏈，半胱胺酸有半胱胺醯基(cysteinyl)化的情況。於本發明，在胺基酸序列上，此種經半胱胺醯基(cysteinyl)化者亦未與通常之半胱胺酸區別。

【0064】就本發明之抗體而言，進一步可列舉與HER3結合的人類抗體。抗HER3人類抗體係意指僅具有來自人類染色體之抗體之基因序列的人類抗體。抗HER3人類抗體可藉由使用具有含人類抗體之重鏈及輕鏈之基因的人類染色體片段的人類抗體產生小鼠的方法(參照Tomizuka，K.et al.，Nature Genetics(1997)16，

p.133-143；Kuroiwa，Y.et.al.，Nucl.Acids Res.(1998)26，p.3447-3448；Yoshida，H.et.al.，Animal Cell Technology：Basic and Applied Aspects vol.10，p.69-73(Kitagawa，Y.，Matsuda，T.and Iijima，S.eds.)，Kluwer Academic Publishers，1999；Tomizuka，K.et.al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2000)97，p.722-727 等)而取得。

【0065】此類人類抗體產生小鼠，具體而言，作為將內在性免疫球蛋白重鏈及輕鏈之基因座破壞、取而代之以通過酵母人工染色體(Yeast artificial chromosome，YAC)載體等而導入人類免疫球蛋白重鏈及輕鏈之基因座的重組動物，可藉由基因剔除動物及基因轉殖動物之製作及使此等動物彼此交配而作出。

又，利用基因重組技術，藉由各自編碼此類人類抗體之重鏈及輕鏈的 cDNA，較佳為藉由含該 cDNA 的載體，而將真核細胞轉形、培養產生基因重組人類單株抗體的轉形細胞，藉此亦可自培養上清液中獲得此抗體。

其中，作為宿主，例如可使用真核細胞，較佳為CHO 細胞、淋巴球或骨髓瘤等之哺乳動物細胞。

關於人類抗體製作，詳細記載於國際公開第2007/077028號。國際公開第 2007/077028號之內容構成本發明之揭示之一部分。

【0066】又，亦已知取得自人類抗體庫選出的來自噬菌體顯示的人類抗體的方法(參照 Wormstone，I.M.et.al，Investigative Ophthalmology & Visual Science.(2002)43(7)，p.2301-2308；Carmen，S.et.al.，

Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002)，1(2)，p.189-203；Siriwardena，D.et.al.，Ophthalmology(2002)109(3)，p.427-431 等)。

例如，可使用使人類抗體之可變區作為單鏈抗體(scFv)而於噬菌體表面表現，而選擇與抗原結合的噬菌體的噬菌體顯示法(Nature Biotechnology(2005)，23，(9)，p.1105-1116)。

藉由解析以與抗原結合而選擇的噬菌體之基因，可決定編碼與抗原結合的人類抗體之可變區的 DNA 序列。

若與抗原結合的 scFv 之 DNA 序列變得清楚，則可藉由製作具有該序列的表現載體，導入於適當宿主而使其表現，來取得人類抗體(國際公開第 92/01047 號、國際公開第 92/20791 號、國際公開第 93/06213 號、國際公開第 93/11236 號、國際公開第 93/19172 號、國際公開第 95/01438 號、國際公開第 95/15388 號；Annu.Rev.Immunol(1994)12，p.433-455；Nature Biotechnology (2005)23(9)，p.1105-1116)。

【0067】本發明之一面係關於與 HER3 結合的蛋白質。於本發明具有之態樣，本發明之經單離的 HER3 結合蛋白質包含重鏈胺基酸序列及輕鏈胺基酸序列，該重鏈胺基酸序列包含(a)序列識別號 2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、

142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 或 230 所示的胺基酸序列所含的 CDHR1；(b)序列識別號 2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 或 230 所示的胺基酸序列所含的 CDRH2；及(c)序列識別號 2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226 或 230 所示的胺基酸序列所含的 CDRH3；以及該輕鏈胺基酸序列包含(d)序列識別號 4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228 或 232 所示的胺基酸序列所含的 CDRL1；(e)序列識別號 4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、

56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228或232所示的胺基酸序列所含的CDRL2；及(f)序列識別號4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228或232所示的胺基酸序列所含的CDRL3。

【0068】本發明之經單離的HER3結合蛋白質較佳包含重鏈胺基酸序列以及輕鏈胺基酸序列，其中重鏈胺基酸序列含有：(a)含有選自包含序列識別號236、251、252及256的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRH1；(b)含有選自包含序列識別號258、278、280及282的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRH2；及(c)含有選自包含序列識別號283、285、309、313及315的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRH3；輕鏈胺基酸序列含有:(d)含有選自包含序列識別號320、334、337及340的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRL1；(e)含有選自包含序列識別號343、356、351及344的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRL2；及(f)含有選自包含序列識別號360、381、385及387的群組的一個所示的胺基酸序列的CDRL3。

【0069】於本發明之另一形態，本發明之經單離的HER3結合蛋白質係包含選自包含序列識別號 2、6、10、14、18、22、26、30、34、36、40、42、46、50、54、60、62、66、70、74、78、80、84、88、92、96、100、104、108、112、116、120、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、178、182、186、190、194、198、202、206、210、214、218、222、226及230的群組的重鏈可變區胺基酸序列、及/或選自包含序列識別號 4、8、12、16、20、24、28、32、38、44、48、52、56、58、64、68、72、76、82、86、90、94、98、102、106、110、114、118、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、176、180、184、188、192、196、200、204、208、212、216、220、224、228及 232 的群組的輕鏈可變區胺基酸序列。

【0070】於本發明之又另一形態，本發明之經單離的HER3結合蛋白質係較佳包含序列識別號 2及4、6及8、10及12、14及16、18及20、22及24、26及28、30及32、36及38、42及44、46及48、50及52、54及56、60及58、62及64、66及68、70及72、74及76、78及82、80及82、84及86、88及90、92及94、96及98、100及102、104及106、108及110、112及114、116及118、122及124、126及128、130及132、134及136、138及140、142及144、146及148、150

及 152、154 及 156、158 及 160、162 及 164、166 及 168、170 及 172、174 及 176、178 及 180、182 及 184、186 及 188、190 及 192、194 及 196、198 及 200、202 及 204、206 及 208、210 及 212、214 及 216、218 及 220、222 及 224、226 及 228、或 230 及 232 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列、或者包含序列識別號 34、40、60、62 或 120 所示的重鏈可變區胺基酸序列及序列識別號 58 或 64 所示的輕鏈可變區胺基酸序列。

本發明之經單離的 HER3 結合蛋白質係更佳為包含序列識別號 42、54、70、92 或 96 所示的重鏈可變區胺基酸序列、及序列識別號 44、56、72、94 或 98 所示的輕鏈可變區胺基酸序列。

【0071】將含序列識別號 2 及 4 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-39」；將包含序列識別號 6 及 8 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-40」；將包含序列識別號 10 及 12 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-38」；將包含序列識別號 14 及 16 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-41」；將包含序列識別號 18 及 20 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-42」；將包含序列識別號 22 及 24 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-

43」；將包含序列識別號 26 及 28 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-44」；將將包含序列識別號 30 及 32 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-45」；將包含序列識別號 36 及 38 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-47」；將包含序列識別號 42 及 44 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-49」；將包含序列識別號 46 及 48 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-50」；將包含序列識別號 50 及 52 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-51」；將包含序列識別號 54 及 56 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-53」；將序列識別號 60 及 58 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-55」；將包含序列識別號 62 及 64 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-57」；將包含序列識別號 66 及 68 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-58」；將包含序列識別號 70 及 72 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-59」；將包含序列識別號 74 及 76 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-52」；將包含序列識別號 78 及 82 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈

可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-61」；將包含序列識別號 80 及 82 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-61.1」；將包含序列識別號 84 及 86 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-62」；將包含序列識別號 88 及 90 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-2」；將包含序列識別號 92 及 94 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-7」；將包含序列識別號 96 及 98 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-9」；將包含序列識別號 100 及 102 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-10」；將包含序列識別號 104 及 106 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-12」；將包含序列識別號 108 及 110 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-13」；將包含序列識別號 112 及 114 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-14」；將包含序列識別號 116 及 118 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-15」；將包含序列識別號 122 及 124 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-20」；將包含序列識別號 126 及 128 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-21」；將包含序列識別號 130 及

132 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-22」；將包含序列識別號 134 及 136 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-23」；將包含序列識別號 138 及 140 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-24」；將包含序列識別號 142 及 144 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-25」；將包含序列識別號 146 及 148 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-26」；將包含序列識別號 150 及 152 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-27」；將包含序列識別號 154 及 156 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-28」；將包含序列識別號 158 及 160 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-31」；將包含序列識別號 162 及 164 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-32」；將包含序列識別號 166 及 168 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-35」；將包含序列識別號 170 及 172 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-36」；將包含序列識別號 174 及 176 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-37」；將包含序列識別號 178 及 180 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸

序列的抗體稱為「U1-34」；將包含序列識別號 182 及 184 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-1」；將包含序列識別號 186 及 188 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-3」；將包含序列識別號 190 及 192 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-4」；將包含序列識別號 194 及 196 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-5」；將包含序列識別號 198 及 200 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-6」；將包含序列識別號 202 及 204 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-8」；將包含序列識別號 206 及 208 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-11」；將包含序列識別號 210 及 212 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-16」；將包含序列識別號 214 及 216 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-17」；將包含序列識別號 218 及 220 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-18」；將包含序列識別號 222 及 224 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-33」；將包含序列識別號 226 及 228 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-29」；將包含序列識別號 230 及

232 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-30」；將包含序列識別號 34 所示的重鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-46」；將包含序列識別號 40 所示的重鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-48」；將包含序列識別號 60 及 58 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-55.1」；將包含序列識別號 120 所示的重鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-19」；將包含序列識別號 62 及 64 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列的抗體稱為「U1-57.1」。關於此等之抗體，詳細記載於實施例。

本發明之經單離的 HER3 結合蛋白質更佳地係含有序列識別號 42 及 44 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列、序列識別號 54 及 56 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列、序列識別號 70 及 72 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列、序列識別號 92 及 94 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列、或序列識別號 96 及 98 所示的重鏈可變區胺基酸序列及輕鏈可變區胺基酸序列，又更佳為該 HER3 結合蛋白質為抗 HER3 抗體的 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9。

【0072】以下序列表中之「Antibody」為抗體，「Heavy chain」為重鏈，「Light Chain」為輕鏈，「Protein」為蛋白質。

序列表

Antibody U1-39

1 Heavy Chain DNA:
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGATTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCA
GACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCAGTGG
CTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2 Heavy Chain Protein:
EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLDWVSVIYSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLDVWGQGTTVTVSS

3 Light Chain DNA:
CATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCAAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAGGCCAGGGCAGTCTCCACAACTCCTGTTCTATTTGGGTTTTCATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCAGGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

4 Light Chain Protein:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQRPGQSPQLLFYLGFHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCRQALQTPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-40

5 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTCCAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGGGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

6 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

7 Light Chain DNA:
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8 Light Chain Protein:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-38

9 Heavy Chain DNA:
CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG
ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGT
CAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGACTGGCTTGCACTCATTTATTGGAATGATGATAAGCGC

TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTG
GTCCTTACAATGACCAACATGGATCTTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACACAGA
GACGAAGTTCGAGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10 Heavy Chain Protein:
QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALDWLALIYWNDDKR
YSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDLVDTATYYCVHRDEVRGFDYWGQGTLVTVSS

11 Light Chain DNA:
GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGATACACCTACTTGCATTGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTTATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
TCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATC
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTGCACACTGGCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

12 Light Chain Protein:
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGYTYLHWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWD
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-41

13 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGAT
CGGGAACTTGAGGGTTACTCCAACTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

14 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARDRELEGYSNYYGVDVWGQGTT
VTVS

15 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAATAATAGTCTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

16 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNSLPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-42

17 Heavy Chain DNA:
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATCTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18 Heavy Chain Protein:
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY
SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGTLVTVSS

19 Light Chain DNA:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTGCTGTCAACAGAGTAACGGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

20 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFALYCCQQSNGSPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-43

21 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGAGAGAGAGAGTGGGATGATTACGGTGACCCCCAAGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

22 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRREREWDDYGDPQGMDVWGQG
TTVTVS

23 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCCAA

24 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLHWYQQKPGKAPKLLIHAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIQ

Antibody U1-44

25 Heavy Chain DNA:
GAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTGGCCTGGTGACTCTGATACCATATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

26 Heavy Chain Protein:
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIWPGDSDTIY
SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGTLVTVSS

27 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGAAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCG
GGGAATGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTACTGTCAACAGAGTATCAGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

28 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGNAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFALYYCQQSISSPLTFGGGTKVEIK

Antibody (U1-45)

29 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCC
ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTGACACTGGCTAT
GCACAGGTGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCTGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTAC
ATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTTGGG
GATCTCCCGTATGACTACAGTTACTACGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCCTC

30 Heavy Chain Protein:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGDTGY
AQVFQGRVTMTWNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFGDLPYDYSYYEWFDPWGQGTL
VTVS

31 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGCCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

32 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQRPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK

Antibody (U1-46

33 Heavy Chain DNA:
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGCACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATCTCTACGATTTTTGGAGTGGTTATCCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

34 Heavy Chain Protein:
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLYDFWSGYPYYYGMDVWG
QGTTVTVS

Antibody U1-47

35 Heavy Chain DNA:
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATTACTATGGTTCGGGGAGTTTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAA
GGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

36 Heavy Chain Protein:
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY

NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDYYGSGSFYYYYGMDVWGQ
GTTVTVS

37 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

38 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKVLIYAASNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVEIK

Antibody U1-48

39 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCATATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGCGATT
TTTGGAGTGGGCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

40 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKGLEWIGHIYTSGSTNYN
PSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAIFGVGPYYYYGMDVWGQGTTV
TVS

Antibody U1-49

41 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGCGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAATATTGGTGGCACAAACTGT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGA
CGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

42 Heavy Chain Protein:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNIGGTNC
AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGRYSSSWSYYYYGMDVWGQGT
TVTVS

43 Light Chain DNA:
GATATTCTGATGACCCAGACTCCACTCTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCTTAGTGATGGAGGGACCTATTTGTATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTC
TCTGGAGTGCCAGATAGGTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATC
AGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAAGTATGCAGCTTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAAATTAAA

44 Light Chain Protein:
DILMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLLSDGGTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSMQLPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-50

45 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GGGGACAGTAACTACGAGGATTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

46 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDSNYEDYYYYYGMDVWGQG
TTVTVS

47 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCTTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTTCCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

48 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLHWYQQKPGKAPKLLISAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQSYTSPITFGQGTRLEIK

49 Antibody U1-51
Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
CCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGCACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCGAGT
TACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTATACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

50 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKHQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSYYDSSGYYLYYYAMDVWGQG
TTVTVS

51 Light Chain DNA:
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGG
GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATACTACT
CCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

52 Light Chain Protein:
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPLTFGPGTKVDIK

Antibody U1-53
53 Heavy Chain DNA:
GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTATCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGG

GGTGACTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

54 Heavy Chain Protein:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYY
ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVTVSS

55 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATAACTGTCAACAGTGTGAAAATTTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

56 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-55

57 Light Chain DNA:
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

58 Light Chain Protein:
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Antibody (U1-55.1)

59 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGCACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

60 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

Antibody (U1-57)

61 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

62 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT

VTVS

Antibody U1-57.1

63 Light Chain DNA:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCATGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

64 Light Chain Protein:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-58

65 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTAT
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCAGCT
CGCCTTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

66 Heavy Chain Protein:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAARLDYYYGMDVWGQGTTVTVS
S

67 Light Chain DNA:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTTTCAGCAGAAGCCA
GGGAAAGCCCCTCAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCGCTCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

68 Light Chain Protein:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQSINSYLNWFQQKPGKAPQLLIFGASGLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTRLEIK

Antibody U1-59

69 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCC
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAAGCACCAACTACAAC
CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGAAACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAGTGG
ACCTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCA

70 Heavy Chain Protein:

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
PSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS

71 Light Chain DNA:

GACATCGAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAGGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAGCAATAGGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAACCCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG

GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACT
CCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

72 Light Chain Protein:
DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIK

Antibody U1-52

73 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTGAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGG
GGAACTGGAACCAATTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

74 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWMGNIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSENQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGGTGTNYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

75 Light Chain DNA:
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCTGGGCCACTGGCATCCCA
AACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

76 Light Chain Protein:
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSWATGIP
NRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-61

77 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

78 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

Antibody U1-61.1

79 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC

ACGGTCACCGTCTCCTC

80 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

81 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGTATCTGGGACAGATTTCACCCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

82 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQTISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQGGVPS
RFSGSVSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-62 (2.9.1)

83 Heavy Chain DNA:
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATGTCAGCCGACAAGTCCATCAGTACCGCCTAC
CTGCAGCTGAGCAGCCATGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGAT
GGCTGGAAACTACGTACATCACGGGTGATCGAGACGTCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

84 Heavy Chain Protein:
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY
SPSFQGQVTMSADKSISTAYLQLSSHEGLGHRHVLLCETDGWKLRTSRVIETSWGQGTTV
TVS

85 Light Chain DNA:
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTATCAGCATCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGCAGTTTTGGC
CAGGGGACCAAACTGGAGATCAAA

86 Light Chain Protein:
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVISIYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCSFGQGTKLEIK

Antibody U1-2

87 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTCACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

88 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

89 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAACAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

90 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-7

91 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

92 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

93 Light Chain DNA:
GACTTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTCGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

94 Light Chain Protein:
DFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-9

95 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAATAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

96 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

97 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT

GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

98 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-10

99 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTACACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCA
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

100 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPTQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

101 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

102 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-12

103 Heavy Chain DNA
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

104 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

105 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

106 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1- 13

107 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG
GACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

108 Heavy Chain Protein:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDGMDVWGQGTTVTVSS

109 Light Chain DNA:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATTTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGAATGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCCCCACAGTTCATGATTTATTTGGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

110 Light Chain Protein:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQFMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-14

111 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

112 Heavy Chain Protein:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

113 Light Chain DNA:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATACTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

114 Light Chain Protein:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-15

115 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC

TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
GGGGACGTGGATACAGCTATGGTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCCTCA

116 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDVDTAMVDAFDIWGQGTMV
TVSS

117 Light Chain DNA:
GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTTAAGCGGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAG
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTGTGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCACAAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATAGGTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

118 Light Chain Protein:
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSGNYLAWYQQKPGQAPRLIICGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-19

119 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGCGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGA
GATTACGATTTTTGGAGTGGAGAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

120 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGDYDFWSGEFDYWGQGTLVTV
SS

Antibody U1-20

121 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATGACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CAGGGGCAGGACGGATACAGCTATGGTTACGGCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

122 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYDSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDQGQDGYSYGYGYYYGMDVWG
QGTTVTVS

123 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGTTGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTGTGATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

124 Light Chain Protein:

124 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQCDNLPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-21

125 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

126 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
S

127 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

128 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-22

129 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAACGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

130 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

131 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

132 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-23

Antibody U1-23

133 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTC
TCCTC

134 Heavy Chain Protein:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGILVTV
S

135 Light Chain DNA:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

136 Light Chain Protein:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-24

137 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

138 Heavy Chain Protein:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

139 Light Chain DNA:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGCTGGAAATCAAA

140 Light Chain Protein:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-25

141 Heavy Chain DNA:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC

TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

142 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

143 Light Chain DNA:
GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

144 Light Chain Protein:
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-26

145 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

146 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDFWGQGTLVTV
S

147 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

148 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-27

149 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

150 Heavy Chain Protein:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDFWGQGTLVTV
S

151 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

152 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-28

153 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

154 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDSWGQGTLVTV
SS

155 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

156 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-31

157 Heavy Chain DNA:
CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGGCAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTTACAGAAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACTGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTT
CAAGACTACGGTGACTACGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

158 Heavy Chain Protein:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNY
AQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDYFDYWGQGTLVTV
SS

159 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC

ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGATTCAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTCCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

160 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-32

161 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
GCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

162 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

163 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAGGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTCAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCTCTCTCACAATCTCCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

164 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-35

165 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTAGTAGTGGTAATAACATATACCAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGA
TATAGTGGCTACGACGACCCTGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
GTCTCTTCA

166 Heavy Chain Protein:
QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNNIYH
ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGYDDFDGFDIWGQGTMVT
VSS

167 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGTTGGTTTCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCTTCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCCCCCGTGCAGTTTTGGCCAG
GGGACCAAGCTGGAGATCAAA

168 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLSWFQQKPGKAPKLLIHDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNPPCSFGQGTKLEIK

Antibody U1-36
169 Heavy Chain DNA:
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTTATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAATCCGTCCTTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAACTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA
170 Heavy Chain Protein:
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGYYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
YNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDYWGQGTLVTV
SS
171 Light Chain DNA:
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTCGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
172 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-37
173 Heavy Chain DNA:
CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTCACACAAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACCCC
CATGACTACAGTAACTACGAGGCTTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC
174 Heavy Chain Protein:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGHTNY
AQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPHDYSNYEAFDFWGQGTLVTV
S

175 Light Chain DNA
atgaggtcccctgctcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaagtcagagcattagcagttatttaaattggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctaacctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaagat
tcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaaga
ttttgcaacttactactgtcaacagagttacagtaccccatcaccttcggccaagggaca
cgactggagattaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

176 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-34

177 Heavy Chain DNA:
accatggactggacctggagggtcctttcttggtggcagcagcaacaggtgcccactccca
ggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcct
gcaaggcttctggttacacctttaccaactatggtatcagctgggtgcggcaggcccctgga
caagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacgatggttacagaaactatgcacagaa
gctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccactgcctacatggagctga
ggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagatgttcaagactacggt
gactacgactactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcttccac
caagggcccatccgtcttccccctggtgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg
ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg

178 Heavy Chain Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNYA
QKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDYFDYWGQGTLVTVSS

179 Light Chain DNA:
cagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtgacatccagatgaccc
agtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaag
tcagagcattagcagttatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaacctc
ctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaagattcagtggcagtggat
ctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttacta
ctgtcaacagagttacagtaccccatcaccttcggccaagggacacgactggagattaaa
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgcc

180 Light Chain Protein:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Antibody U1-1

181 Heavy Chain DNA:
catctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagc
tgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgt
ctctggtggctccatcaacagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccaggg
aagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccc
tcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgag
ctctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcagattacgatttttgg
agtggttactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacaacggc
cctgg

182 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

183 Light Chain DNA:
atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgc

184 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-3
185 Heavy Chain DNA:
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtggttactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagatggctatgatagtagtggttattaccac
ggctactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggg
cc

186 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDSSGYYHGYFDYWGQGTLVT
VSS

187 Light Chain DNA:
H3_130_1N1K
caggtcttcatttctctgttgctctggatctctggtgcctacggggacatcgtgatgaccc
agtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtccag
ccagagtgttttatacagctccaacaataagaactacttagcttggtaccagcagaaacca
ggacagcctcctaagctgctcatttactgggcatctacccgggaatccggggtccctgacc
gattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctga
agatgtggcagtttattactgtcagcaatattatagtactccgctcactttcggcggaggg
accaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc

188 Light Chain Protein:
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-4
H3_133_1N1G1
189 Heavy Chain DNA
ctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgca
ggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctg
gtggctccatcagtagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagag
tcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagttgagctctgtga
ctgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttggagtggttat
tttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatc
ggtcttcccccctggcaccctc

190 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

191 Light Chain DNA
H3_133_1N1K
gtgcccgctcagcgcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtgacatcc
agatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg
ccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaagcc
cctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagcg
gcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgc
aacttattactgtctacagcataataattacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactg

192 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-5
193 Heavy Chain DNA:
H3_138_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttggagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc

194 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

195 Light Chain DNA:
H3_138_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa

gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgc

196 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-6
197 Heavy Chain DNA:
H3_162_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgattttttggaatggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggccc

198 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

199 Light Chain DNA:
H3_162_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcttccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgcc

200 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-8
201 Heavy Chain DNA:
H3_174_1N1G1
ttggtggcagcagctacaggcacccacgcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggt
gaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggtttccggatacaccctcactgaat
tatccatgtactgggtgcgacaggctcctggaaaagggcttgagtggatgggaggttttgat

cctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgagga
cacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcaactgggtggaactacgtctttgactactggggccagggaaccctggtcacc
gtctcctcagcctccaccaagggccc

202 Heavy Chain Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYA
QKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGWNYVFDYWGQGTLVTVSS

203 Light Chain DNA:
H3_174_1N1K
ggatccagtggggatattgtgatgactcagtctccactctccctgcccgtcacccctggaga
gccggcctccatctcctgcaggtccagtcagagcctcctgcatagtaatggatacaactatt
tggattggtacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatctatttggattctcat
cgggcctccggggtccctgacaggttcagtggcagtggatcaggcacagatttacactgaa
aatcagcagagtggaggctgaggatgttggggtttattactgcatgcaagctctacaaactc
cgctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccat

204 Light Chain Protein
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLDSHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-11
205 Heavy Chain DNA:
H3_178_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttggagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcgag
tcttccccctgg

206 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

207 Light Chain DNA:
H3_178_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggatctgggacaaaattcactctcactatcagcagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggacc
aaggtggaaatcagacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

208 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVP
SRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIR

Antibody U1-16
209 Heavy Chain DNA:
H3_221_1N1G1
accatgaaacatctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtccc
aggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcac
ctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccag
cacccagggaagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactaca
acccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccct
gaagctgagctctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattac
gatttttggagtggttattttgactactggggccagggaatcctggtcaccgtctcctcag
cctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagaacacctctggggg
cacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcctgg
aactcaggcgccctg

210 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGILVTVSS

211 Light Chain DNA:
H3_221_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgt
gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacc
atcacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaacca
gggaaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatca
aggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagattttgcaacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaa
gggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

212 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-17
213 Heavy Chain DNA:
H3_224_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattggatacatctattacagtgggagcacctactacaattcgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattacgattttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc
catcg

214 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

215 Light Chain DNA:
H3_224_1N1K
ggtgccaggtgtgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggag
acagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatca
gcagaaacctgggaaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggg
gtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcc
tgcagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagcacaatagttacccgtggacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgcca

216 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-18
217 Heavy Chain DNA:
H3_227_1N1G1
aggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattggatacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc
catcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctggg
ctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct

218 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

219 Light Chain DNA:
H3_227_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacg

220 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-33

221 Heavy Chain DNA:

H4_14_1N1G4

ctgtggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgc
aggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctc
tggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaag
ggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctca
agagtcgagttaccatgtcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctc
tgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttggagt
ggtcactttgactgctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcttccaccaagg
gccccatccgtcttccccc

222 Heavy Chain Protein

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDCWGQGTLVTVSS

223 Light Chain DNA:

H4_14_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagagatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgaatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcatcatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc

224 Light Chain Protein

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYAESSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIK

Antibody U1-29

225 Heavy Chain DNA:

H4_107_1N1G4

tggctgagctgggttttcctcgttgctcttttaagaggtgtccagtgtcaggtgcagctgg
tggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtc
tggattcaccttcaatagctatgacatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctg
gagtgggtggcagttatatggtatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagg
gccgattcaccatctctagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcct
gagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaccgcttgtgtactaatggtgta
tgctatgaagactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag
cttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacagccgccctgggc

226 Heavy Chain Protein

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLCTNGVCYEDYGMDVWGQGTTV
TVSS

227 Light Chain DNA:

H4_107_1N1K

atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggctctcaggtgccagatgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca

cttgccaggcgagtcaggacattagcaactatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaaggtcctgatctacgatgcatccaatttggaaacaggggtcccatcaaggttcag
tggaagtggatctgggacagattttactttcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg
caacatattactgtcaacactatgatactctcccgctcactttcggcggagggaccaaggtg
gagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgg

228 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDVATYYCQHYDTLPLTFGGGTKVEIK

Antibody U1-30
229 Heavy Chain DNA:
H4_116_1_1N1G4
ggactgtgcaagaacatgaaacacctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatg
ggtcctgtcccaggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagcctttacagaccc
tgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctgg
atccgccagcacccagggaagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggaccac
ctactacaacccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagt
tcgccctgaagctgaactctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcc
gattacgatttttggagtggttattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctc
ctcagcttccaccaagggcccatccgtcttccccctgg

230 Heavy Chain Protein
QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

231 Light Chain DNA:
H4_116_1_1N1K
atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaggtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctcagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggatctgggacagaattctctctcacaatctccagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggacc
aaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcccttccaatcggg

232 Light Chain Protein
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

【0073】

CDR 序列表之表

抗體鏈	Pat. 編號	CDR1	CDR2	CDR3
重	U1-1	GGSINSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-2	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
重	U1-3	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DGYDSSGYYHGYFDY
輕		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYYSTPLT
重	U1-4	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
重	U1-5	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
重	U1-6	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
重	U1-7	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-8	GYTLTELSMY	GFDPEDGETIYAQKFQG	GWNYVFDY
輕		RSSQSLLHSNGYNYLD	LDSHRAS	MQALQTPLT
重	U1-9	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
輕		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-10	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
重	U1-11	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
重	U1-12	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
重	U1-13	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	EDDGMDV
輕		RSSQSLLHSNGYNYLE	LGSNRAS	MQALQTPIT
重	U1-14	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT

重	U1-15	GGSVSSGGYYWS	YIYYSGSTNYNPSLKS	DGDVDTAMVDAFDI
輕		RASQSLSGNYLA	GASSRAT	QQYDRSPLT
重	U1-16	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-17	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNSSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-18	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-19	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	GDYDFWSGEFDY
輕		無法取得序列		
重	U1-20	GGSISSGGYYWS	YIYDSGSTYYNPSLKS	DQGQDGYSYGYGYYYGMDV
輕		QASQDISNYLN	VASNLET	QQCDNLPLT
重	U1-21	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQDIRNDLG	AASRLQS	LQHNSYPWT
重	U1-22	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
重	U1-23	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-24	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
重	U1-25	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
重	U1-26	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
重	U1-27	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
重	U1-28	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDS
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
重	U1-29	GFTFNSYDMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	DRLCTNGVCYEDYGMDV
輕		QASQDISNYLN	DASNLET	QHYDTLPLT
重	U1-30	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT

重	U1-31	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQKLQG	DVQDYGDYDYFDY
輕		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
重	U1-32	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
輕		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-33	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGHFDC
輕		RASQGIRDDLG	AESSLQS	LQHHSYPWT
重	U1-34	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQKLQG	DVQDYGDYDYFDY
輕		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
重	U1-35	GFTFSDYYMS	YISSSGNNIYHADSVKG	ERYSGYDDPDGFDI
輕		QASQDISNYLS	DASNLET	QQYDNPPCS
重	U1-36	GGSISSGYYYWS	YIYYSGTTYYNPSPKS	ADYDFWSGHFDY
輕		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
重	U1-37	GYTFTSYGIS	WISAYDGHTNYAQKLQG	DPHDYSNYEAFDF
輕		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
重	U1-38	GFSLSTSGVGVG	LIYWNDDKRYSPSLKS	RDEVRGFDY
輕		RSSQSLVYSDGYTYLH	KVSNWDS	MQGAHWPIT
重	U1-39	GFTVSSNYMS	VIYSGGSTYYADSVKG	GQWLDV
輕		RSSQSLLHSNGYNYLD	LGFHRAS	RQALQTPLT
重	U1-40	GGSISSGGYYWS	YIYSSGSTYYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
輕		RSSQSLLYSNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPLT
重	U1-41	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DRELEGYSNYYGVDV
輕		RASQAISNYLN	AASSLQS	QQNNSLPIT
重	U1-42	GYSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	HENYGDYNY
輕		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSNGSPLT
重	U1-43	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	DRERENDDYGDPQGMDV

輕		RASQSISSYLH	AASSLQS	QQSYSNPLT
重	U1-44	GYSFTSYWIG	IIWPGDSDTIYSPSFQG	HENYGDYNY
輕		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSISSPLT
重	U1-45	GYTFTSYDIN	WMNPNSGDTGYAQVFQG	PGDLPYDYSYYEWFDP
輕		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPLT
重	U1-46	GDSVSSNSAAWN	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	DLYDFWSGYPYYYGMDV
輕		無法取得序列		
重	U1-47	GDSVSSNSAAWN	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	DYYGSGSFYYYYGMDV
輕		RASQSISSYLN	AASNLQS	QQSYSTPRT
重	U1-48	GGSISSYYWS	HIYTSGSTNYNPSLKS	EAIFGVGPYYYYGMDV
輕		無法取得序列		
重	U1-49	GYTFTGYYMH	WINPNIGGTNCAQKFQG	GGRYSSSWSYYYYGMDV
輕		KSSQSLLLSDGGTYLY	EVSNRFS	MQSMQLPIT
重	U1-50	GGSVSSGGYYWS	YIYYSGSTNYNPSLKS	GGDSNYEDYYYYYGMDV
輕		RASQSISIYLH	AASSLQS	QQSYTSPIT
重	U1-51	GGSISSYYWS	YIYYSGSTNYNPSLKS	DSSYYDSSGYYLYYYAMDV
輕		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYYTTPLT
重	U1-52	GGSISSGGYYWS	NIYYSGSTYYNPSLKS	GGTGTNYYYYYGMDV
輕		RASQSVSSSYLA	GASSWAT	QQYGSSPLT
重	U1-53	GFTFSIYSMN	YISSSSSTIYYADSVKG	DRGDFDAFDI
輕		QASQDITNYLN	DASNLET	QQCENFPIT
重	U1-55.1	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
輕		與 U1-55 相同		
重	U1-55	與 U1-55.1 相同		
輕		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
重	U1-57.1	與 U1-57 相同		

輕		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
重	U1-57	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
輕		與U1-61.1相同		
重	U1-58	GFTFSSYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	AARLDYYYGMDV
輕		RASQSINSYLN	GASGLQS	QQSYSSPLT
重	U1-59	GGSFSGYYWS	EINHSGSTNYNPSLKS	DKWTWYFDL
輕		RSSQSVLYSSSNRNYLA	WASTRES	QQYYSTPRT
重	U1-61.1	GVSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
輕		RASQTISSYLN	AASSLQG	QQSYSNPLT
重	U1-61	GVSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
輕		與U1-61.1相同		
重	U1-62	GYSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	QMAGNYYYGMDV
輕		RASQSVISIYLA	GASSRAT	QQYGSSPCS

【0074】新製作的單株抗體若與 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體之結合的部分胜肽或部分立體結構結合，則可判定該抗體結合於與 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體相同之抗原決定位。又，藉由確認對於「U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體之對於 HER3 的結合」，該抗體為競合(即，該抗體妨礙 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體與 HER3 之結合)，即使未決定具體的抗原決定位之序列或結構，亦可判定該抗體結合於與 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體相同之抗原決定位。確認抗原決定位相同的情形，強烈地期待該抗體具有與 U1-49、U1-53、U1-59、U1-7 或 U1-9 抗體同等之生物活性。

【0075】依據本發明，本發明之HER3結合蛋白質係與HER3之細胞外部分中之至少1個抗原決定位相互作用。抗原決定位較佳位於胺基末端功能域的功能域L1(胺基酸19至184)、富含半胱胺酸的2個功能域的功能域S1(胺基酸185至327)及S2(胺基酸500至632)、與富含半胱胺酸的2個功能域鄰接的功能域L2(328至499)或HER3功能域之組合之中。抗原決定位亦可位於由L1及S1之一部分所構成的抗原決定位等(惟，並未限定於此)之功能域之組合中。再者，本發明之結合蛋白質之特徵進一步為其對HER3的結合使藉由HER3而媒介的訊息傳導降低。依據本發明，藉由HER3媒介的訊息傳導的降低係例如，可藉由自細胞表面使HER3分子至少部分地消失的HER3的下游控制，或藉由實質上不活性的形態(即，與未安定化的形態相比，呈現更低訊息傳導的形態)之細胞表面上之HER3的安定化所引起。或者，亦可藉由HER3所媒介的訊息傳導的降低係藉由影響對HER3之配位子或HER家族之其他成員的結合、對HER-2之GRB2的結合或對SHC之GRB2的結合(例如，減少或抑制)，藉由抑制受體酪胺酸磷酸化、AKT磷酸化、PYK2酪胺酸磷酸化或ERK2磷酸化，或藉由使腫瘤之浸潤性減少而引起。或者，藉由HER3而媒介的訊息傳導的降低亦可藉由影響與其他之HER家族之成員的含HER3的二聚體形成(例如，減少或抑制)而引起。尤其其1例可為減少或抑制HER3-EGFR蛋白質複合體之形成。

【0076】再者，於本發明，序列識別號 1 至 232 之任一者所示的胺基酸序列中的些微變動被假定由本發明所包含，然而胺基酸序列中之變動係維持序列識別號 1 至 232 之任一者所示的序列之至少 75%，較佳為至少 80%、90%、95%、96%、97%、98%及最佳為 99%。變動可發生於框架區內(即，CDR 外)、CDR 內、或框架區及 CDR 內。序列識別號 1 至 232 所示的胺基酸序列中之較佳變動，即 1 至數個胺基酸之缺失、插入及/或取代，係發生於機能的功能域之邊境附近。結構的及機能的功能域係可藉由將核苷酸及/或胺基酸序列資料，與公開序列資料庫或獨自之序列資料庫加以比較而鑑定。為了鑑定周知之結構及/或機能之其他結合蛋白質中產生的序列基序(motif)或被預測的蛋白質立體結構功能域，可使用電腦化的比較法。用以鑑定摺疊為周知三維結構的蛋白質序列的方法為周知的。例如，請參照 Bowie et al.，Science 253，164(1991)；Proteins，Structures and Molecular Principles(Creighton，Ed.，W.H.Freeman and Company，New York(1984))；Introduction to Protein Structure(C.Branden and J.Tooze，eds.，Garland Publishing，New York，N.Y.(1991))；及 Thornton et al.，Nature 354：105(1991)(此等全部藉由參照而併入本說明書中)。因此，若為本項技術領域者，可依據本發明辨識為了定義結構及機能的功能域而可使用的序列基序及結構的立體結構。由將具有此種胺基酸序列中之變動的重鏈及輕鏈組合而獲得的抗體之中，可選擇與原

本抗體(母抗體(parent antibody))同等或較母抗體更優異的抗體。本發明之 HER3 結合蛋白質、抗 HER3 抗體等係即使如前述於胺基酸序列中發生變動，亦保持 HER3 結合活性。

於本發明，「同源性」係與「同一性」同意義。二種類之胺基酸序列間之同源性係可藉由使用 Blast algorithm 第 2.2.2 版(Altschul，Stephen F.，Thomas L.Madden，Alejandro A.Schaeffer，Jinghui Zhang，Zheng Zhang，Webb Miller，and David J.Lipman(1997)，「Gapped BLAST and PSI-BLAST：a new generation of protein database search programs」，Nucleic Acids Res.25：3389-3402)之系統內定參數(default parameter)而決定。Blast algorithm 亦可藉由例如於網際網路存取 www.ncbi.nlm.nih.gov/blast 而使用。

【0077】藉由以上之方法所獲得的嵌合抗體、人化抗體、或人類抗體係可藉由周知方法等評價對抗原的結合性，並選出適合的抗體。

本發明之抗 HER3 抗體亦包含 MEHD-7945A(或多利戈珠單抗(doligotuzumab))、RG-7116、MM-111、MM-121(或西利班珠單抗(seribantumab))、MM-141、LJM-716、huHER3-8、三-特異性抗-EGFR/ErbB3 zybody、GSK-2849330、REGN-1400、KTN-3379、AV-203、單特異性替代抗體(monospecific surrobody)(ErbB3)、倫雷珠單抗(lumretuzumab)、MP-EV-20、ZW-9、Dimercept™、抗-Erb3 替代抗體(surrobody)(SL-175 或 SL-176)、SYM-013、彼等之變異體、活性片段、修飾體等。

【0078】就比較抗體性質之際之其他指標之一例而言，可列舉抗體之安定性。示差掃描熱析儀(DSC)係可快速又正確地測量成為蛋白質之相對的結構安定性良好指標的熱變性中點(Tm)的裝置。藉由使用 DSC 測量 Tm 值，比較其值，可比較熱安定性之差異。已知抗體之保存安定性呈現與抗體之熱安定性有某程度之相關(Lori Burton，et.al.，Pharmaceutical Development and Technology(2007)12，p.265-273)，可將熱安定性作為指標而選擇適合的抗體。就用以選擇抗體的其他指標而言，可列舉於適當宿主細胞中的產量高、及水溶液中之凝集性低。例如，產量最高的抗體不一定呈現最高的熱安定性，因此基於以上所述指標而綜合地判斷，有必要選出最適合對人類投予之抗體。

【0079】本發明之抗體亦包含抗體之修飾體。該修飾體係意指對本發明之抗體施予化學或生物學的修飾者。化學的修飾體係包含對胺基酸骨架之化學部分之鍵結、N-鍵結或 O-鍵結碳水化物鏈之化學修飾體等。生物學的修飾體包含施予轉譯後修飾(例如，對 N-鍵結或 O-鍵結之糖鏈附加、N 末端或 C 末端之加工、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化)者、藉由使用原核生物宿主細胞表現，而於 N 末端附加甲硫胺酸殘基者等。又，為了可進行本發明之抗體或抗原之檢測或單離而被標識者，例如，酵素標識體、螢光標識體、親和性標識體亦包含於該修飾物之意義。此類本發明之抗體之修飾物係有用於抗體的安定性及血中滯留性之改善、抗原性之減輕、抗體或抗原之檢出或單離等。

【0080】又，藉由調節與本發明之抗體結合的糖鏈修飾(糖苷化(glycosylation)、脫岩藻糖(fucose)化等)，可增強抗體依賴性細胞毒殺活性。就抗體之糖鏈修飾之調節技術而言，已知有國際公開第 1999/54342 號、國際公開第 2000/61739 號、國際公開第 2002/31140 號等，但未限定於此等。本發明之抗體亦包含該糖鏈修飾被調節的抗體。

一旦單離抗體基因後，導入適當宿主而製作抗體的情形，可使用適當的宿主與表現載體之組合。就抗體基因之具體例而言，可列舉將編碼本說明書記載的抗體之重鏈序列的基因、及編碼輕鏈序列的基因加以組合者。將宿主細胞轉形之際，重鏈序列基因與輕鏈序列基因可被插入相同表現載體，又亦可被插入各別表現載體。

將真核細胞作為宿主使用的情形，可使用動物細胞、植物細胞、或真核微生物。尤其就動物細胞而言，可列舉哺乳類細胞，例如，為猴細胞的 COS 細胞(Gluzman，Y.Cell(1981)23，p.175-182、ATCC CRL-1650)、小鼠纖維母細胞 NIH3T3(ATCC No.CRL-1658)或中國倉鼠卵巢細胞(CHO 細胞、ATCC CCL-61)之二氫葉酸還原酵素缺損株(Urlaub，G.and Chasin，L.A.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.(1980)77，p.4126-4220)。

使用原核細胞的情形，例如，可列舉大腸桿菌、枯草桿菌。

藉由轉形而於此等之細胞中導入作為目的之抗體基因，並藉由將經轉形的細胞於活體外培養，可獲得抗體。於該培養，依抗體之序列而有產量不同的情形，自具有同等結合活性的抗體之中，以產量作為指標而可選出容易作為醫藥生產者。據此，本發明之抗體亦包含藉由下列抗體之製造方法所獲得的抗體，該製造方法之特徵為包含：培養上述經轉形的宿主細胞的步驟、及自該步驟所獲得的培養物採收目的之抗體或該抗體的機能性片段的步驟。

【0081】又，已知哺乳類培養細胞所生產的抗體之重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失(Journal of Chromatography A，705：129-134(1995))，又，已知相同重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸之2個胺基酸殘基缺失，且新位於羧基末端的脯胺酸殘基經醯胺化(Analytical Biochemistry，360：75-83(2007))。然而，此等重鏈序列之缺失及修飾對於抗體之抗原結合能力及效應子機能(補體之活性化或抗體依賴性細胞毒殺作用等)並無影響。據此，本發明之抗體亦包含受該修飾的抗體及該抗體之機能性片段，亦包含於重鏈羧基末端有1或2個之胺基酸缺失的缺失體、及經醯胺化的該缺失體(例如，羧基末端部位之脯胺酸殘基經醯胺化的重鏈)等。惟，只要保有抗原結合能力及效應子機能，本發明之抗體之重鏈之羧基末端的缺失體並未限於上述種類。構成本發明之抗體的2股重鏈可為選自包含完全長度及上述之缺失體之群組的重鏈之任一種，亦可組合任二

種。各缺失體之量比係受產生本發明之抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但就本發明之抗體之主成分而言，可列舉於 2 股重鏈之雙方，羧基末端之一個胺基酸殘基缺失的情形。本發明之全長抗體(於本發明，亦有僅記載為「抗體」)之範圍亦包含彼等之缺失體、含 1 種或 2 種以上之彼等之缺失體的混合物等。又，本發明之「抗體」亦包含：N 末端為麩醯胺酸時，含其環化而成為焦麩醯胺酸的重鏈或輕鏈者；及/或含半胱胺酸之一部分作半胱胺醯基(cysteinyl)化的重鏈或輕鏈者。

【0082】就本發明之抗 HER3 抗體之同型而言，例如，可列舉 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM 型，較佳為 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1 及 IgM2 型等，但未限定於彼等，更佳為 IgG 或 IgM 型，最佳為 IgG1、IgG2 或 IgG4。

【0083】就抗體之生物活性而言，一般可列舉抗原結合活性、藉由與抗原結合而內在化至表現該抗原的細胞的活性、中和抗原之活性的活性、增強抗原之活性的活性、抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)活性、補體依賴性細胞毒殺(CDC)活性及抗體依賴性細胞媒介吞噬作用(ADCP)，但本發明之抗體所具有的機能係對 HER3 的結合活性，較佳為藉由與 HER3 結合而內在化至 HER3 表現細胞的活性。再者，本發明之抗體除了細胞內在化活性之外，亦可兼具 ADCC 活性、CDC 活性及/或 ADCP 活性。

【0084】於某一觀點，例如，關於製作抗HER3的抗體作為治療候補物，本發明之抗 HER3 抗體可期望有將補體固定，可參與補體依賴性細胞毒殺(CDC)的情形。小鼠 IgM、小鼠 IgG2a、小鼠 IgG2b、小鼠 IgG3、人類 IgM、人類 IgG1、人類 IgG3 及人類 IgA 等(惟，並未限定於此等)，存有許多可能參與補體之固定及補體依賴性細胞毒殺(CDC)的抗體之同型。製作的抗體並無必要從一開始即具有此種同型，而是製作的抗體可具有各式各樣的同型，以及被理解為使用本領域周知的慣用分子生物學的技術，於適當表現載體中加入經分子選殖的恆定區基因或對 cDNA 加入經分子選殖的 V 區基因或cDNA，其次，藉由使用本領域周知的技術而於宿主細胞中使抗體表現，可將抗體做同型交換。經同型交換的抗體以與天然存在的變種相比具有優異的 CDC 的方式被分子性地加工(Idusogie et al.，J Immunol.，166，2571-2575)，使用本領域周知之技術，亦可具有於宿主細胞中重組表現的 Fc 區。此種技術，尤其是包含直接的重組技術(例如，參照美國專利第 4,816,397 號)、細胞-細胞融合技術(例如，美國專利第 5,916,771 號及美國專利第 6,207,418 號)之使用。於細胞-細胞融合技術，調製保有具有任何所欲之同型的重鏈的骨髓瘤或其他細胞株(CHO 等)，進一步調製保有輕鏈的其他骨髓瘤或其他細胞株(CHO 等)。之後，可將此種細胞融合，將表現完全狀態的抗體的細胞株加以單離。作為一例，為了具有(規定抗體之特異性及抗體之親和性的多少之)相同可變

區，同時製作人類 IgM、人類 IgG1 或人類 IgG3 同型，可容易地使具有對 HER3 抗原之所欲結合的人類抗 HER3 IgG4 抗體進行同型交換。之後，此種分子係有可將補體固定、參與 CDC 的可能。

【0085】再者，本發明之抗 HER3 抗體係可對單核球及自然殺手(NK)細胞等之效應細胞上之 Fc 受體結合，亦可期待有參與抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)的情形。小鼠 IgG2a、小鼠 IgG2b、小鼠 IgG3、人類 IgG1 及人類 IgG3 等(惟，並未限定於此等)，存有許多上述為可能的抗體之同型。製作的抗體並無必要從一開始即具有此種同型，而是製作的抗體可具有各式各樣的同型，以及被理解為使用本領域周知的慣用分子生物學的技術，於適當表現載體中加入經分子選殖的恆定區基因或對 cDNA 加入經分子選殖的 V 區基因或 cDNA 後，藉由使用本領域周知的技術而於宿主細胞中使抗體表現，可實施抗體之同型交換。經同型交換的抗體以與天然存在的變種相比具有優異的 ADCC 的方式而被分子性地加工(Shields et al.J Biol Chem.，276，6591-6604)，使用本領域周知之技術，亦可具有於宿主細胞中重組表現的 Fc 區。此種技術，尤其是包含直接的重組技術(例如，參照美國專利第 4,816,397 號)、細胞-細胞融合技術(例如，美國專利第 5,916,771 號及美國專利第 6,207,418 號)之使用。於細胞-細胞融合技術，調製保有具有任何所欲之同型的重鏈的骨髓瘤或其他細胞株(CHO 等)，及調製保有輕鏈的其他骨髓瘤或其他細胞株(CHO 等)。之後，可將此

種細胞融合，將表現完全狀態的抗體的細胞株加以單離。作為一例，為了具有(規定抗體之特異性及抗體之親和性的多少之)相同可變區，同時製作人類 IgG1 或人類 IgG3 同型，可容易地使具有對 HER3 抗原之所欲結合的人類抗 HER3 IgG4 抗體進行同型交換。其次，此種分子有可與效應細胞上之 FcγR 結合、參與 ADCC 的可能。

【0086】獲得的抗體可純化至均一。抗體之分離、純化只要使用通常之蛋白質所使用的分離、純化方法即可。例如，只要適宜選擇管柱層析、過濾器過濾、超過濾、鹽析、透析、調製用聚丙烯醯胺膠體電泳、等電點電泳等加以組合，即可將抗體分離、純化(Strategies for Protein Purification and Characterization：A Laboratory Course Manual，Daniel R.Marshak et al.eds.，Cold Spring Harbor Laboratory Press(1996)；Antibodies：A Laboratory Manual.Ed Harlow and David Lane，Cold Spring Harbor Laboratory(1988))，但未限定於此等。

就層析而言，可列舉親和性層析、離子交換層析、疏水性層析、膠體過濾層析、逆相層析、吸附層析等。

此等之層析可使用 HPLC 或 FPLC 等之液相層析來進行。

就用於親和性層析所使用的管柱而言，可列舉蛋白質 A 管柱、蛋白質 G 管柱。例如，就使用蛋白質 A 管柱的管柱而言，可列舉 Hyper D、POROS、Sepharose F.F.(Pharmacia 公司)等。

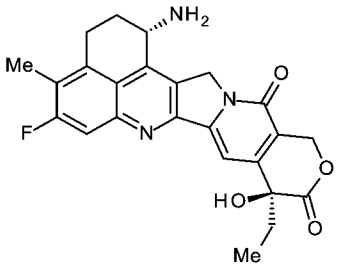
又亦可使用將抗原固定化的載體(carrier)，利用對抗原之結合性而純化抗體。

[抗腫瘤性化合物]

【0087】茲描述於本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物所結合的抗腫瘤性化合物。就本發明所使用的抗腫瘤性化合物而言，只要為具有抗腫瘤效果的化合物，且具有可與連接物結構結合的取代基、部分結構者即可，並未特別限制。抗腫瘤性化合物係連接物之一部份或全部於腫瘤細胞內被切斷，抗腫瘤性化合物部分游離，而表現抗腫瘤效果。若連接物與藥物結合部分被切斷，則抗腫瘤性化合物以未修飾的結構游離，而發揮其本來之抗腫瘤效果。

就本發明所使用的抗腫瘤性化合物而言，較佳可使用為喜樹鹼衍生物的依喜替康((1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮；下式：)

【0088】



。

【0089】此依喜替康雖具有優異的抗腫瘤活性，但尚未作為抗腫瘤藥被市售。該化合物可以周知方法容易地取得，且可適合使用 1 位之胺基作為對連接物結構之結合部位。又，依喜替康亦有連接物之一部份為結合的狀態下於腫瘤細胞內游離的情形，但其係即使為如此的結構，亦發揮優異抗腫瘤效果的優異化合物。

已知依喜替康因具有喜樹鹼結構，於酸性水性介質中(例如，pH3 左右)平衡偏向有內酯環形成的結構(閉環體)，另一方面，於鹼性水性介質中(例如，pH10 左右)平衡偏向內酯環為開環的結構(開環體)。即使為導入對應如此的閉環結構及開環結構的依喜替康殘基的藥物結合物，亦被期待同等之抗腫瘤效果，不用說，任一者之狀態亦被包含於本發明之範圍。

【0090】就其他之抗腫瘤性化合物而言，例如，可列舉阿黴素(Doxorubicin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、絲裂黴素 C(Mitomycin C)、博來黴素(Bleomycin)、環胞苷(Cyclocytidine)、長春新鹼(Vincristine)、長春鹼(Vinblastine)、甲氨蝶呤(Methotrexate)、白金系抗腫瘤劑(順鉑(Cisplatin)或其衍生物)、塔克素(Taxol)或其衍生物、其他之喜樹鹼或其衍生物(日本特開平 6-87746 號公報記載的抗腫瘤劑)等。

【0091】於抗體-藥物結合物，對抗體 1 分子之藥物之結合數係影響其有效性、安全性的重要因子。抗體-藥物結合物之製造係以藥物之結合數成為一定數目的方式，規定反應的原料・試藥之使用量等之反應條件而實施，但與低分子化合物之化學反應不同，通常係作為結合相異數目的藥物之混合物而獲得。對抗體 1 分子之藥物結合數係標記平均值，即，被特定為平均藥物結合數。本發明原則上，除非另有指定，即，除了表示於具有相異藥物結合數的抗體-藥物結合物混合物中所含之具有特定藥物結合數的抗體-藥物結合物的情形，藥物之結合數係意指平均值。

依喜替康對抗體分子之結合數係可控制，就每 1 抗體之藥物平均結合數而言，可使 1 至 10 個左右的依喜替康結合，但較佳為 2 至 8 個，更佳為 3 至 8 個。又，若為本技術領域者，由本案實施例之記載，可設計使必要數目的藥物結合於抗體的反應，可取得控制依喜替康之結合數的抗體-藥物結合物。

本發明之抗體-藥物結合物係即使藥物對抗體 1 分子的結合數變多的情形，亦難以產生凝集、不溶性、片段化(fragmentation)等。

[連接物結構]

【0092】針對於本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物中使抗腫瘤性化合物與抗 HER3 抗體結合的連接物結構加以描述。該連接物係具有下式之結構：

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 或 $-L^1-L^2-L^P-$，

抗體係於 L^1 之末端(與 L^2 結合者的相反側之末端)結合，抗腫瘤性化合物係於 $-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ 部分之羰基或 L^P 之 C 末端結合。

n^1 表示 0 至 6 之整數，但較佳為 1 至 5 之整數，更佳為為 1 至 3。

【0093】

1.L^1

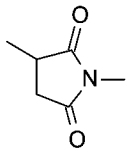
L^1 係

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-

之結構所示者。

其中，n^3為2至8之整數，『-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-』係具有下式所示的結構：

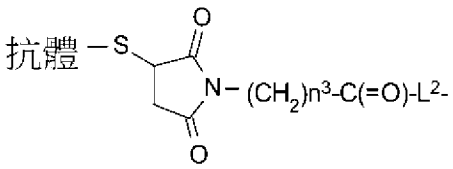
【0094】



。

【0095】此部分結構中的3位係對抗HER3抗體之結合部位。於此3位之與該抗體之結合，其特徵係形成硫醚而結合。此結構部分之1位氮原子係與含其結構的連接物內存在的亞甲基之碳原子結合。即，-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-為下式所示的結構(其中，「抗體-S-」係來自抗體)。

【0096】



【0097】式中，n^3為2至8之整數，但較佳為2至5。

【0098】就L^1之具體例而言，可列舉

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-

等。

【0099】

2.L^2

L^2係

$-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$

所示的結構，但L^2亦可不存在，於此情形，L^2成為單鍵。尤其於本發明之藥物-連接物結構，有L^P與藥物直接鍵結的情形，但於此情形，此L^2係單鍵為特佳。n^4為1至6之整數，較佳為2至4。L^2為於末端之胺基與L^1結合，於相反側末端之羰基與L^P結合。

【0100】就L^2之具體例而言，可列舉

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$、

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$、

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$、

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$、

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$、

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-$等。

【0101】

3.L^P

L^P為以2至7個胺基酸所構成的胜肽殘基。即，由2至7個之胺基酸經胜肽鍵結的寡肽之殘基所構成。L^P係於N末端與L^2結合，於C末端與連接物之$-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$部分之胺基結合。

【0102】構成 L^P 的胺基酸並未特別限定，但例如，L-或 D-胺基酸，較佳為 L-胺基酸。又，α-胺基酸之外，可為 β-丙胺酸、ε-胺基己酸、γ-胺基丁酸等之結構的胺基酸，又例如亦可為經 N-甲基化的胺基酸等之非天然型之胺基酸。

L^P 之胺基酸序列並未特別限定，但就構成的胺基酸而言，可列舉苯丙胺酸(Phe；F)、酪胺酸(Tyr；Y)、白胺酸(Leu；L)、甘胺酸(Gly；G)、丙胺酸(Ala；A)、纈胺酸(Val；V)、離胺酸(Lys；K)、瓜胺酸(Cit)、絲胺酸(Ser；S)、麩胺酸(Glu；E)、天冬胺酸(Asp；D)等。此等中，較佳可列舉苯丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸。依據胺基酸之種類，可控制藥物游離的樣式。胺基酸之數目可為 2 至 7 個。

【0103】就 L^P 之具體例而言，可列舉

-GGF-、

-DGGF-、

-(D-)D-GGF-、

-EGGF-、

-GGFG-、

-SGGF-、

-KGGF-、

-DGGFG-、

-GGFGG-、

-DDGGFG-、

-KDGGFG-、

-GGFGGGF-。

上述之『(D-)D』意指 D-天冬胺酸。就本發明之抗體-藥物結合物之特佳 L^P 而言，可列舉-GGFG-及-DGGFG-胜肽殘基。再者，於本發明之藥物-連接物結構，有 L^P 與藥物直接鍵結的情形，但於此情形，就較佳 L^P 而言，可列舉-DGGFG-之五胜肽殘基。

【0104】

4.L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-

L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-中的 L^a 為-O-之結構、或單鍵。n^2 為 0 至 5 之整數，但較佳為 0 至 3，更佳為 0 或 1。

就 L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-而言，可列舉以下之結構。

-O-CH_2-C(=O)-、

-O-CH_2CH_2-C(=O)-、

-O-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-O-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-O-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-CH_2-C(=O)-、

-CH_2CH_2-C(=O)-、

-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-。

此等中為

-O-CH_2-C(=O)-、

-O-CH_2CH_2-C(=O)-

的情形，或 L^a 為單鍵且 n^2 為 0 的情形較佳。

【0105】就連接物之-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的結構之具體例而言，可列舉

-NH-CH_2-C(=O)-、

-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-NH-CH_2CH_2-O-C(=O)-、

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-等。

【0106】此等中更佳為

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-NH-CH_2CH_2-O-C(=O)-。

【0107】連接物之-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-，就鏈長而言，為4至7原子之鏈長者為較佳，但更佳為具有5或6原子之鏈長者。

【0108】本發明之抗HER3抗體-藥物結合物被認為係移動至腫瘤細胞內後，連接物部分被切斷，NH_2-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX)所示的結構之藥物衍生物游離而表現抗腫瘤作用。就自本發明之抗體-藥物結合物游離而表現抗腫瘤效果的抗腫瘤性衍生物而言，可列舉先前舉例的連接物之-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的結構之末端具有成為胺基的結構部分的抗腫瘤性衍生物，但特佳為下列各者。

NH_2-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

NH_2-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

NH_2-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

NH_2-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)。

又，NH_2-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)的情形，已確認因相同分子內的縮醛胺(aminal)結構不安定，進一步自己分解，而

HO-CH_2-C(=O)-(NH-DX)

被游離。此等之化合物亦可適合使用作為本發明之抗體-藥物結合物之製造中間體。

又，於本發明之藥物-連接物結構，有 L^P 與藥物直接鍵結的情形。於此情形，L^P之C末端為甘胺酸時，經游離的抗腫瘤性藥物為依喜替康本身或依喜替康之胺基有甘胺酸鍵結的化合物。

【0109】於將藥物作成依喜替康的本發明之抗體-藥物結合物，使下述之結構之藥物-連接物結構部分

-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX)、或

-L^1-L^2-L^P-(NH-DX)

與抗體結合者為較佳。此等之藥物-連接物結構部分，就每1抗體之平均結合數，若使與1至10個結合即可，但較佳為2至8，更佳為3至8。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

此等中更佳為下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

再者，較佳為下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

特佳為下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)。

【0110】於本案之抗體-藥物結合物，將抗 HER3 抗體與藥物結合的連接物結構藉由結合目前為止所述的連接物各部分所示的較佳結構者，可構築較佳連接物。就此種連接物結構而言，可較佳使用以下之結構。又，結構之左端為與抗體的結合部位，右端為與藥物的結合部位。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-。

此等中更佳為下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-。

再者，較佳可列舉下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-。

特佳可列舉下列各者。

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-、

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-。

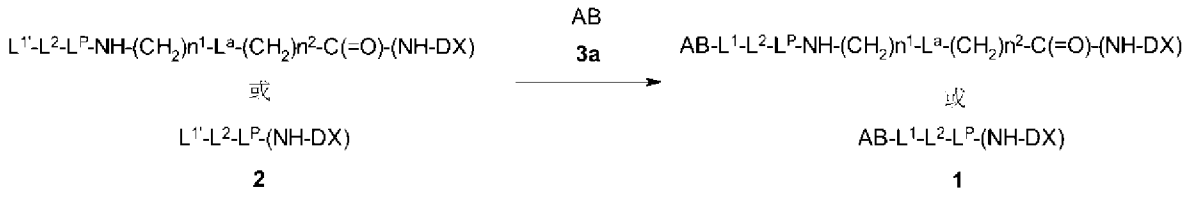
[製造方法]

【0111】其次，說明本發明之抗體-藥物結合物或其製造中間體之代表性的製造方法。又，於以下，將化合物以各反應式中所示的編號表示。即，稱為『式(1)之化合物』、『化合物(1)』等。又關於此以外之編號之化合物亦同樣地記載。

1.製造方法1

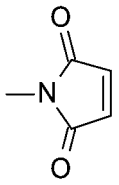
【0112】式(1)所示之抗體與藥物-連接物結構經由硫醚而結合的抗體-藥物結合物可藉由例如下述之方法來製造。

【0113】



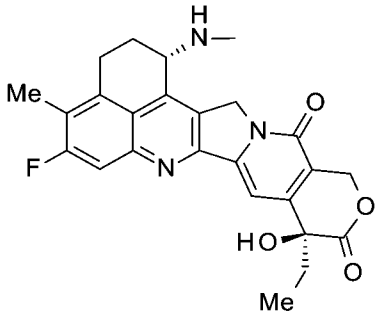
【0114】[式中，AB 表示具有氫硫基(sulfhydryl)的抗體，$L^{1'}$為於 L^1 所示的連接物結構，末端變換為順丁烯二醯亞胺基(下式)的結構：

【0115】



【0116】(其中，氮原子為結合部位)。具體而言，表示於-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的 L^1 之結構，該-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-部分成為順丁烯二醯亞胺基的結構之連接物。又，-(NH-DX)係下式所示的結構：

【0117】



，

【0118】表示依喜替康之 1 位之胺基之 1 個氫原子被去除而生成的基]。

【0119】又，於上述之反應式，式(1)之化合物可被解釋為由藥物至連接物末端之結構部分 1 個對 1 個之抗體結合的結構。然而，此係用以說明之方便的記載，實際上大多為該結構部分對抗體分子 1 個為結合複數個的情形。此狀況於以下之製造方法之說明亦為相同。

【0120】即，藉由使利用後述方法取得的化合物(2)與具有氫硫基的抗體(3a)反應，可製造抗體-藥物結合物(1)。

具有氫硫基的抗體(3a)係可以本技術領域者周知之方法獲得(Hermanson, G.T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。例如，可列舉使陶特氏試藥(Traut's reagent)對抗體之胺基作用；使 N-琥珀醯亞胺基 S-乙醯基硫烷酸酯類與抗體之胺基作用後，使羥基胺作用；使 N-琥珀醯亞胺基 3-(吡啶基二硫基)丙酸酯作用後，使還原劑作用；使二硫蘇糖醇、2-巰基乙醇、參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)等之還原劑對抗體作用而將抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原、生成氫硫基等之方法，但未限定於此等。

具體而言，將 TCEP 作為還原劑，相對於抗體內鉸鏈部雙硫鍵每 1 個使用 0.3 至 3 莫耳當量，於含螯合劑的緩衝液中，藉由使其與抗體反應，可獲得抗體內鉸鏈部雙硫鍵被部分或完全地還原的抗體。就螯合劑而言，例如可列舉乙二胺四乙酸(EDTA)、二伸乙三胺 5 乙酸(DTPA)等。將此等以 1mM 至 20mM 之濃度使用即可。就緩衝液而言，可使用磷酸鈉或硼酸鈉、乙酸鈉溶液等。具體而言，抗體藉由於 4℃至 37℃使其與 TCEP 反應 1 至 4 小時，可獲得具有部分或完全地還原的具有氫硫基的抗體(3a)。

其中藉由實施使氫硫基附加於藥物-連接物部分的反應，可藉由硫醚鍵使藥物-連接物部分結合。

具有氫硫基的抗體(3a)每 1 個，使用 2 至 20 莫耳當量之化合物(2)，可製造抗體每 1 個結合 2 個至 8 個藥物的抗體-藥物結合物(1)。具體而言，於含有氫硫基的抗體(3a)的緩衝液中，添加使化合物(2)溶解的溶液而使其反應即可。其中，就緩衝液而言，只要使用乙酸鈉溶液、磷酸鈉或硼酸鈉等即可。反應時之 pH 為 5 至 9，更佳為使其於 pH7 附近反應即可。就使化合物(2)溶解的溶媒而言，可使用二甲基亞碸(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)等之有機溶劑。

只要將溶解有化合物(2)的有機溶媒溶液，添加 1 至 20%v/v 至含有含氫硫基之抗體(3a)的緩衝液而使其反應即可。反應溫度係 0 至 37℃，更適合地為 10 至 25℃，反應時間係 0.5 至 20 小時。反應可藉由利用含有硫醇的試藥使未反應之化合物(2)之反應性失活而結束。含有硫醇的試藥係例如，半胱胺酸或 N-乙醯基-L-半胱胺酸(NAC)。更具體而言，相對於使用的化合物(2)，添加 1 至 2 莫耳當量之 NAC，並藉由於室溫保溫(incubate)10 至 30 分鐘而可結束反應。

製造的抗體-藥物結合物(1)係藉由以下之共通操作而進行濃縮、緩衝液交換、純化、抗體濃度及抗體每一分子的藥物平均結合數之測定，可進行抗體-藥物結合物(1)之鑑定。

共通操作 A：抗體或抗體-藥物結合物水溶液之濃縮

【0121】於 Amicon Ultra(50,000 MWCO，Millipore Corporation)之容器內置入抗體或抗體-藥物結合物溶液，以使用離心機(Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc.)的離心操作(以 2000G 至 3800G 離心 5 至 20 分鐘)，而將抗體或抗體-藥物結合物溶液濃縮。

共通操作 B：抗體之濃度測定

【0122】使用 UV 測定器(Nanodrop 1000，Thermo Fisher Scientific Inc.)，依據製造商規定之方法，進行抗體濃度之測定。其中，280nm 吸光係數係可自抗體之胺基酸序列，藉由已知之計算方法(Protein Science, 1995, vol.4, 2411-2423)而推定，各抗體使用相異的 280nm 吸光係數($1.3mLmg^{-1}cm^{-1}$至$1.8mLmg^{-1}cm^{-1}$)。U1-59 的情形，依據其胺基酸序列，使用 $1.768mLmg^{-1}cm^{-1}$之 280nm 吸光係數作為推定值。

共通操作 C：抗體之緩衝液交換

【0123】將使用 Sephadex G-25 載體(carrier)的 NAP-25 管柱(Cat. No.17-0852-02，GE Healthcare Japan Corporation)，依據製造商規定之方法，以含氯化鈉(137mM)及乙二胺四乙酸(EDTA，5mM)的磷酸緩衝液(10mM，pH6.0；本說明書中稱為 PBS6.0/EDTA)使其平衡化。對每一根此 NAP-25 管柱，放置抗體水溶液 2.5mL 後，分取以 PBS6.0/EDTA3.5mL 溶出的劃分(3.5mL)。將此劃分藉由共通操作 A 而濃縮，使用共通操作 B 而進行抗體濃度之測定後，使用 PBS6.0/EDTA 而調整抗體濃度為 10mg/mL。

共通操作 D：抗體-藥物結合物之純化

【0124】以含山梨糖醇(5%)的乙酸緩衝液(10mM，pH5.5；於本說明書稱為 ABS)使 NAP-25 管柱平衡化。藉由於此 NAP-25 管柱，置入抗體-藥物結合物反應水溶液(2.5mL)，以製造商規定之量的緩衝液使其溶出，而分取抗體劃份。藉由重複將此分取劃份再次置入 NAP-25 管柱、以緩衝液使其溶出的膠體過濾純化操作共計 2 至 3 次，而獲得去除未結合之藥物連接物或低分子化合物(參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)、N-乙醯基-L-半胱胺酸(NAC)、二甲基亞碸)的抗體-藥物結合物。

共通操作 E：抗體-藥物結合物中的抗體濃度及抗體每一分子之藥物平均結合數之測定(1)

【0125】抗體-藥物結合物中的結合藥物濃度係可藉由測定抗體-藥物結合物水溶液之 280nm 及 370nm 之二波長中的 UV 吸光度後，進行下述之計算而算出。

因某波長中的全吸光度係相等於系統內存在的全部吸收化學物種之吸光度之和[吸光度之加成性]，故於抗體與藥物之結合前後，假設抗體及藥物之莫耳吸光係數未變化時，則抗體-藥物結合物中的抗體濃度及藥物濃度係如下述之關係式所示。

$$A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = \varepsilon_{D,280} C_D + \varepsilon_{A,280} C_A \quad 式(1)$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = \varepsilon_{D,370} C_D + \varepsilon_{A,370} C_A \quad 式(2)$$

其中，A_{280} 表示 280nm 中的抗體-藥物結合物水溶液之吸光度；A_{370} 表示 370nm 中的抗體-藥物結合物水溶液之吸光度；$A_{A,280}$ 表示 280nm 中的抗體之吸光度；

$A_{A,370}$ 表示 370nm 中的抗體之吸光度；$A_{D,280}$ 表示 280nm 中的結合物先驅體之吸光度；$A_{D,370}$ 表示 370nm 中的結合物先驅體之吸光度；$\varepsilon_{A,280}$ 表示 280nm 中的抗體之莫耳吸光係數；$\varepsilon_{A,370}$ 表示 370nm 中的抗體之莫耳吸光係數；$\varepsilon_{D,280}$ 表示 280nm 中的結合物先驅體之莫耳吸光係數；$\varepsilon_{D,370}$ 表示 370nm 中的結合物先驅體之莫耳吸光係數；C_A 表示抗體-藥物結合物中的抗體濃度；C_D 表示抗體-藥物結合物中的藥物濃度。

其中，$\varepsilon_{A,280}$、$\varepsilon_{A,370}$、$\varepsilon_{D,280}$、$\varepsilon_{D,370}$ 係使用事前準備的值(計算推定值或由化合物之 UV 測定而獲得的實測值)。例如，$\varepsilon_{A,280}$ 係可自抗體之胺基酸序列，藉由已知之計算方法(Protein Science, 1995, vol.4, 2411-2423)而推定。$\varepsilon_{A,370}$ 係通常為零。U1-59 的情形，依據其胺基酸序列，$\varepsilon_{A,280}$ 係使用 259400 作為推定值。$\varepsilon_{D,280}$ 及 $\varepsilon_{D,370}$ 係可藉由測定將使用的結合物前驅物溶解成某莫耳濃度的溶液之吸光度，依據朗伯-比爾定律(Lambert-Beer law)(吸光度＝莫耳濃度×莫耳吸光係數×槽光徑長)而獲得。藉由測定抗體-藥物結合物水溶液之 A_{280} 及 A_{370}，將此等之值代入式(I)及(II)而解出連立方程式，可求得 C_A 及 C_D。再者，藉由以 C_A 除 C_D，可求得每 1 抗體之藥物平均結合數。

於本發明，將以上說明的每 1 抗體之藥物平均結合數的求出方法稱為「UV 法」。

共通操作 F：抗體-藥物結合物中的抗體每一分子之藥物平均結合數之測定(2)

【0126】抗體-藥物結合物中的抗體每一分子之藥物平均結合數係除了前述之共通操作 E 之外，亦可藉由使用以下之方法的高速液體層析(HPLC)分析而求得。

[F-1.HPLC 分析用樣品之調製(抗體-藥物結合物之還原)]

將抗體-藥物結合物溶液(約 1mg/mL、60μL)與二硫蘇糖醇(DTT)水溶液(100mM、15μL)混合。將混合物於37℃保溫 30 分鐘，將藉此切斷抗體-藥物結合物之 L 鏈及 H 鏈間的雙硫鍵的樣品用於 HPLC 分析。

[F-2.HPLC 分析]

將 HPLC 分析以下述之測定條件進行。

HPLC 系統：Agilent 1290 HPLC 系統(Agilent Technologies)

檢測器：紫外吸光度計(測定波長：280nm)

管柱：PLRP-S(2.1×50mm、8μm、1000Å；Agilent Technologies、P/N PL1912-1802)

管柱溫度：80℃

移動相 A：0.04%三氟乙酸(TFA)水溶液

移動相 B：含 0.04%TFA 的乙腈溶液

梯度程式：29%-36%(0 分鐘-12.5 分鐘)、36%-42%(12.5-15 分鐘)、42%-29%(15 分鐘-15.1 分鐘)、29%-29%(15.1 分鐘-25 分鐘)

樣品注入量：15μL

[F-3.資料解析]

〔F-3-1〕相對於未結合藥物之抗體之 L 鏈(L_0)及 H 鏈(H_0)，藥物結合的 L 鏈(結合一個藥物的 L 鏈：L_1)及

H鏈(結合一個藥物的H鏈：H_1、結合二個藥物的H鏈：H_2、結合三個藥物的H鏈：H_3)係與結合的藥物數成比例地增加疏水性而滯留時間變大，故以L_0、L_1、H_0、H_1、H_2、H_3之順序被溶出。可藉由L_0及H_0之滯留時間比較，將檢出波峰分配於L_0、L_1、H_0、H_1、H_2、H_3之任一者。

〔F-3-2〕因於藥物連接物有UV吸收，因應藥物連接物之結合數，使用L鏈、H鏈及藥物連接物之莫耳吸光係數而依據下式進行波峰面積值之補正。

【0127】

$$\text{L鏈波峰面積補正值}\ (L_i) = \text{波峰面積} \times \frac{\text{L鏈之莫耳吸光係數}}{\text{L鏈之莫耳吸光係數}+\text{結合藥物數}\times\text{藥物連結物之莫耳吸光係數}}$$

【0128】

$$\text{H鏈波峰面積補正值}\ (H_i) = \text{波峰面積} \times \frac{\text{H鏈之莫耳吸光係數}}{\text{H鏈之莫耳吸光係數}+\text{結合藥物數}\times\text{藥物連結物之莫耳吸光係數}}$$

【0129】其中，各抗體中的L鏈及H鏈之莫耳吸光係數(280nm)係可藉由已知之計算方法(Protein Science, 1995, vol.4, 2411-2423)，使用自各抗體之L鏈及H鏈之胺基酸序列所推定的值。U1-59之情形，依據其胺基酸序列，就L鏈之莫耳吸光係數而言，使用34690作為推定值，就H鏈之莫耳吸光係數而言，使用95000作為推定值。又，藥物連接物之莫耳吸光係數(280nm)係使用

將各藥物連接物以巰基乙醇或N-乙醯基半胱胺酸反應，將順丁烯二醯亞胺基變換為琥珀醯亞胺硫醚的化合物之實測之莫耳吸光係數(280nm)。

〔F-3-3〕依據下式計算相對於波峰面積補正值合計之各鏈波峰面積比(%)。

【0130】

$$\text{L鏈波峰面積比} = \frac{A_{Li}}{A_{L0}+A_{L1}} \times 100$$

$$\text{H鏈波峰面積比} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0}+A_{H1}+A_{H2}+A_{H3}} \times 100$$

A_{Li}, A_{Hi}：L_i, H_i各波峰面積補正值

【0131】〔F-3-4〕將抗體-藥物結合物中的抗體每一分子之藥物平均結合數，依據下式計算。

藥物平均結合數＝(L_0波峰面積比×0＋L_0波峰面積比×1＋H_0波峰面積比×0＋H_1波峰面積比×1＋H_2波峰面積比×2＋H_3波峰面積比×3)/100×2

【0132】以下描述於製造方法1所使用的製造中間體化合物。製造方法1中的式(2)所示的化合物係下式所示的化合物：

【0133】

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX)或

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX)。

式中，

n^3表示整數之2至8，

L^2表示-NH-$(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)$-或單鍵，

其中，n^4表示1至6之整數，

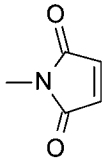
L^P表示以選自苯丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸的2至7個胺基酸所構成的胜肽殘基，

n^1表示0至6之整數，

n^2表示0至5之整數，

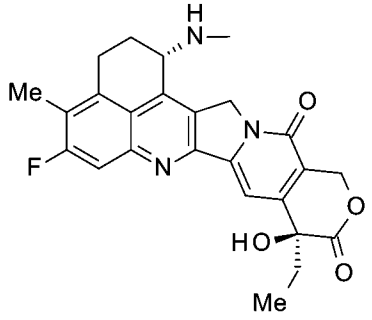
L^a表示-O-或單鍵，

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-係下式：



【0134】所示的順丁烯二醯亞胺基(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)，氮原子成為結合部位的基，

-(NH-DX)係下式：



【0135】所示的1位之胺基之氮原子成為結合部位的基。

【0136】就L^P之胜肽殘基而言，為包含選自苯丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸、瓜胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸的胺基酸的胺基酸殘基者作為製造中間體

較佳。此種胜肽殘基 L^P 中，為以 4 或 5 個之胺基酸所構成的胜肽殘基者作為製造中間體較佳。更具體而言，L^P 為 -GGFG- 之四胜肽殘基或 -DGGFG- 之五胜肽者作為製造中間體較佳，但更佳為 -GGFG-。

【0137】又，就 $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-$ 而言，為 $-NH-CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2-O-CH_2-$、或 $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-$ 者作為製造中間體較佳，為 $-NH-CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2-O-CH_2-$、或 $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2$ 者更佳。

就 n^3 而言，為整數之 2 至 8 者作為製造中間體較佳。

L^2 為單鍵、或 $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$，且 n^4 為整數之 2 至 4 者作為製造中間體較佳。

【0138】再者，n^3 為整數之 2 至 5，L^2 為單鍵，$-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-$ 為 $-NH-CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2-O-CH_2-$、或 $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-$ 者作為製造中間體較佳。而且，此等中更佳為 $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-$ 為 $-NH-CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2-O-CH_2-$、或 $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-$ 的化合物。再者，n^3 為整數之 2 或 5 者較佳。

【0139】又，n^3 為整數之 2 至 5，L^2 為 $-NH-(CH_2-CH_2-O)n^4-CH_2-CH_2-C(=O)-$，且 n^4 為整數之 2 至 4，$-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-$ 為 $-NH-CH_2CH_2-$、$-NH-CH_2CH_2CH_2-$、

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-NH-CH_2-O-CH_2-、或-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-者作為製造中間體較佳。更佳係 n^4 為整數之 2 或 4 之化合物。再者，-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-為-NH-$CH_2CH_2CH_2$-、-NH-CH_2-O-CH_2-、或-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-者較佳。

【0140】就此種對本發明化合物之製造有用的中間體而言，可例示以下各者作為較佳者：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、或

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

【0141】藉由使選自上述之製造中間體化合物之群組的藥物-連接物化合物，與抗 Her3 抗體或其反應性衍生物反應，可於抗 Her3 抗體之鉸鏈部存在的雙硫鍵部分使硫醚鍵形成而製造本發明之抗 Her3 抗體-藥物結合物。此情形，較佳使用抗 Her3 抗體之反應性衍生物，尤其將抗 Her3 抗體還原處理而獲得的反應性衍生物為較佳。

【0142】以下者為作為製造中間體更佳的化合物。

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

【0143】又，上述之中間體化合物群組之中係下式：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、或

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)。

所示的中間體為更佳的化合物。

特佳為下式所示的化合物：

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX)、

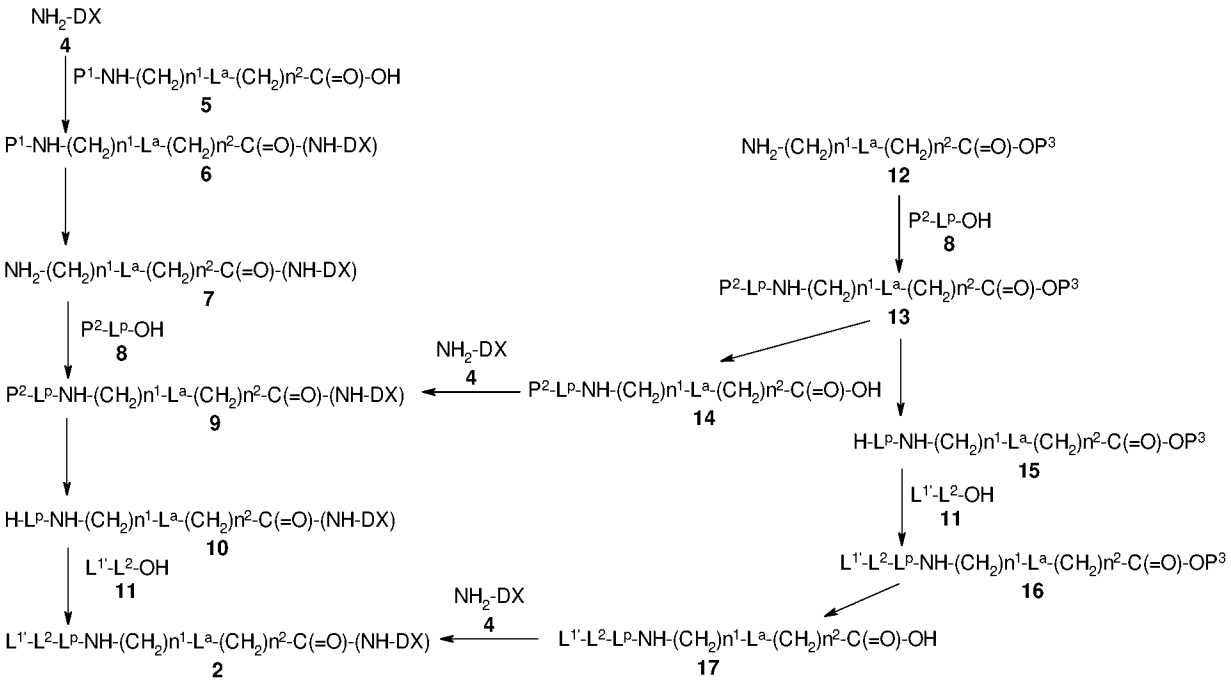
(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)、或

(順丁烯二醯亞胺-N-基)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)。

2.製造方法 2

【0144】於先前之製造方法所使用的中間體的式(2)所示的化合物或彼等之藥理上可容許的鹽可藉由例如下述之方法來製造。

【0145】



【0146】[式中，$L^{1'}$為 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，P^1、P^2 及 P^3 表示保護基。]

【0147】藉由將羧酸(5)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與 NH_2-DX[表示依喜替康；化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮](4)或其藥理上可容許的鹽反應，可製造化合物(6)。

此反應只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可。活性酯係有各種者，但例如，將 p-硝基酚等之酚類、N-羥基苯并三唑或 N-羥基琥珀醯亞胺等與羧酸

(5)，使用 N,N'-二環己基碳二亞胺(dicyclohexyl carbodiimide)或 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺・鹽酸鹽等之縮合劑而使其反應即可製造。又，活性酯亦可藉由下列反應製造：羧酸(5)與五氟苯基三氟乙酸酯等之反應；羧酸(5)與 1-苯并三唑基氧基三吡咯啶鏻六氟亞磷酸酯(1-benzotriazolyloxy tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphite)之反應；羧酸(5)與氰基膦酸二乙酯之反應(鹽溶法)；羧酸(5)與三苯基膦及 2,2'-二吡啶基二硫醚之反應(向山法(Mukaiyama's method))；羧酸(5)與氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三哄-2-基)-4-甲基味啉鎓(DMTMM)等之三哄衍生物之反應等。又，亦可利用藉由將羧酸(5)於鹼存在下，以亞硫醯氯、草醯氯等之酸鹵化物處理而製造之酸鹵化物法等來進行反應。

藉由將如上述獲得的羧酸(5)之活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物，與化合物(4)於適當鹼存在下，使其於惰性溶媒中於-78℃～150℃之反應溫度下反應，可製造化合物(6)。又，「惰性溶媒」係意指於採用該溶媒的反應中不阻礙實施目的之反應的溶媒。

【0148】上述之各步驟所使用的具體的鹼而言，例如，可列舉碳酸鈉、碳酸鉀、乙醇鈉、丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀等之鹼金屬或鹼土類金屬之碳酸鹽、烷氧化物、氫氧化物或氫化物；n-丁基鋰等之烷基鋰、二異丙基醯胺鋰(lithium diisopropylamide)等之二烷基胺基鋰所代表的有機金屬鹼；鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺等之雙矽烷基胺之有機金

屬鹼；或吡啶、2,6-二甲基吡啶、柯林鹼(collidine)、4-二甲基胺基吡啶、三乙基胺、N-甲基味啉、二異丙基乙基胺、二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等之有機鹼等。

【0149】就本反應所使用的惰性溶媒而言，可列舉二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等之鹵化烴系溶媒；四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷等之醚系溶媒；苯、甲苯等之芳香族烴系溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮等之醯胺系溶媒；除了此等之外，依情形亦可使用二甲基亞碸、環丁碸等之亞碸系溶媒；丙酮、甲基乙基酮等之酮系溶媒；甲醇、乙醇等之醇系之溶媒等。再者，亦可將此等混合而使用。

【0150】就化合物(6)之末端胺基之保護基 P^1 而言，可使用三級丁氧基羰基或 9-芴基甲氧基羰基、苯甲氧基羰基等之胜肽合成通常使用的胺基之保護基。就其他之胺基之保護基而言，可列舉乙醯基等之烷醯基；甲氧基羰基、乙氧基羰基等之烷氧基羰基；對甲氧基苯甲氧基羰基、對(或鄰)硝基苯甲氧基羰基等之芳基甲氧基羰基；苯甲基、三苯基甲基等之芳基甲基；苯甲醯基等之芳醯基；2,4-二硝基苯磺醯基、鄰硝基苯磺醯基等之芳基磺醯基。保護基 P^1 只要因應保護胺基的化合物之性質等來選擇即可。

可藉由使獲得的化合物(6)之末端胺基之保護基 P^1 脫保護，而製造化合物(7)。此脫保護係只要選擇因應保護基的試藥或條件即可。

藉由將 N 末端以 P^2 保護的胜肽羧酸(8)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與獲得的化合物(7)反應，可製造化合物(9)。形成胜肽羧酸(8)與化合物(7)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒，只要由化合物(6)之合成所述者加以適宜選擇來使用即可。保護基 P^2 係只要由化合物(6)之保護基所述者加以適宜選擇來使用即可，只要因應保護胺基的化合物之性質等來選擇即可。又，如胜肽合成通常使用的方式，重複將構成胜肽羧酸(8)的胺基酸或胜肽依序反應並脫保護，而使其伸長，亦可製造化合物(9)。

可藉由使獲得的化合物(9)之胺基之保護基 P^2 脫保護而製造化合物(10)。此保護基係選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由將羧酸(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，使其與獲得的化合物(10)反應，可製造化合物(2)。形成羧酸(11)與化合物(10)之胜肽鍵的反應條件或試藥、及鹼、惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0151】化合物(9)亦可例如以下述之方法製造。

可藉由將 N 末端以 P^2 保護的胜肽羧酸(8)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，使其與羧基經 P^3 保護的胺化合物(12)反應而製造化合物(13)。形成胜肽羧酸(8)與化合物(12)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

就化合物(13)之胺基之保護基 P^2 而言，係只要為通常使用的保護基則未特別限制。具體而言，就羥基之保護基而言，可列舉甲氧基甲基等之烷氧基甲基；苯甲基、4-甲氧基苯甲基、三苯基甲基等之芳基甲基；乙醯基等之烷醯基；苯甲醯基等之芳醯基；三級丁基二苯基矽烷基等之矽烷基等。羧基可作成與甲基、乙基、三級丁基等之烷基、烯丙基、或苯甲基等之芳基甲基之酯等而加以保護。胺基可列舉三級丁氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基等之烷氧基羰基；烯丙氧基羰基、或 9-茀基甲氧基羰基、苯甲氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、對(或鄰)硝基苯甲氧基羰基等之芳基甲氧基羰基；此外，乙醯基等之烷醯基；苯甲基、三苯基甲基等之芳基甲基；苯甲醯基等之芳醯基；或 2,4-二硝基苯磺醯基、鄰硝基苯磺醯基等之芳基磺醯基等。

就羧基之保護基 P^3 而言，只要使用有機合成化學中於胜肽合成通常使用作為羧基之保護基的保護基即可，具體而言為甲基、乙基、三級丁基等之烷酯、烯丙酯、苯甲酯等，只要由上述之保護基加以適宜選擇來使用即可。

於此情形，胺基之保護基與羧基之保護基可以相異方法或條件除去者為較佳。例如可列舉 P^2 為三級丁氧基羰基，P^3 為苯甲基的組合等作為代表性者。彼等之保護基係因應保護胺基與羧基的化合物之性質等而由上述選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由使獲得的化合物(13)之羧基之保護基 P^3 脫保護而製造化合物(14)。此脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將獲得的化合物(14)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應而製造化合物(9)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0152】化合物(2)亦可例如以下述之方法製造。

可藉由使化合物(13)之胺基之保護基 P^2 脫保護而製造化合物(15)。此脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與獲得的化合物(15)反應，而製造化合物(16)。形成胜肽羧酸(11)與化合物(15)之醯胺鍵的反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(16)之羧基之保護基脫保護而製造化合物(17)。此脫保護可與化合物(14)之製造中的羧基之脫保護同樣地進行。

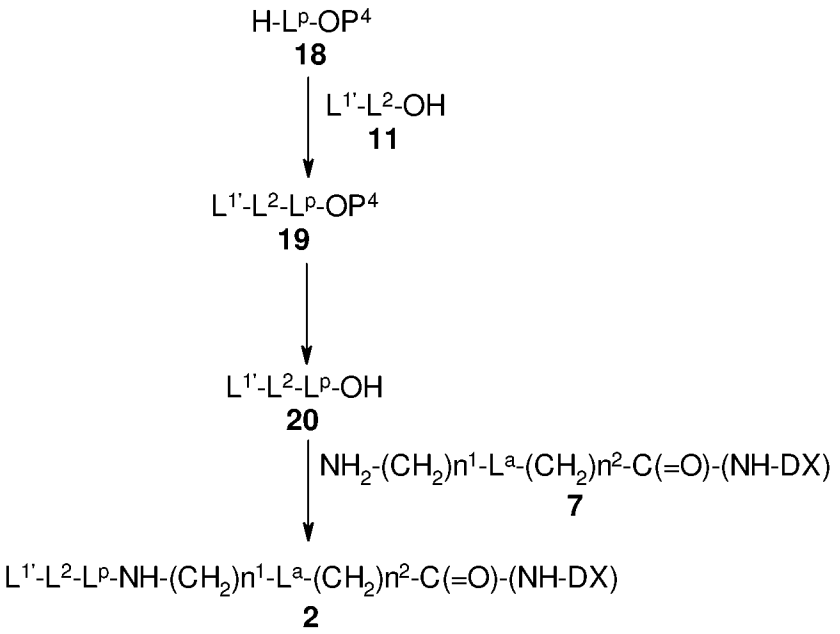
可藉由將化合物(17)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應而製造化合物(2)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的

反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

3.製造方法 3

【0153】中間體之式(2)所示的化合物亦可藉由下述之方法來製造。

【0154】



【0155】[式中，$L^{1'}$為 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，P^4 表示保護基]。

【0156】藉由將化合物(11)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，使其與 C 末端以 P^4 保護的胜肽羧酸(18)反應，可製造化合物(19)。形成胜肽羧酸(18)與化合物(11)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。化合物(18)之羧基之保護基 P^4 只要由先前所述保護基適宜選擇來使用即可。

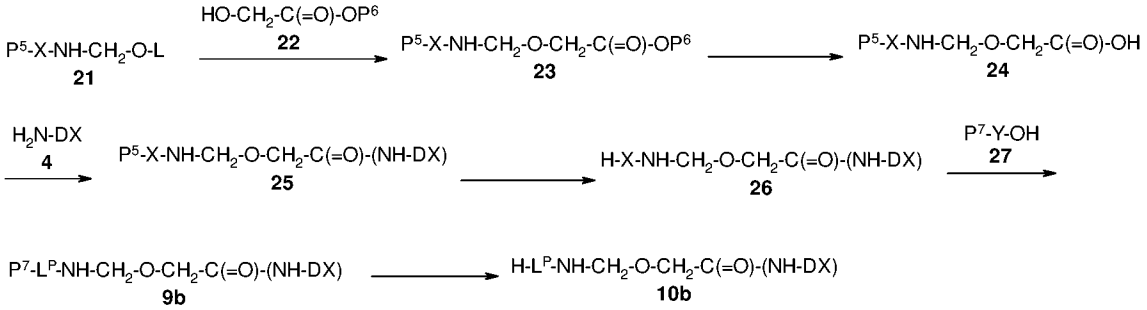
可藉由使獲得的化合物(19)之羧基之保護基脫保護來製造化合物(20)。此脫保護係可與化合物(14)之製造中的羧基之脫保護同樣地進行。

藉由將獲得的化合物(20)誘導為活性酯、或混合酸酐等，使其與化合物(7)反應，可製造化合物(2)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼、及惰性溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

4.製造方法 4

【0157】以下，詳述製造方法 2 記載之製造中間體(10)中，成為 $n^1=1$、$L^a=O$ 的化合物(10b)之製造方法。式(10b)所示的化合物、其鹽或彼等之溶媒合物可例如以下述之方法製造。

【0158】



【0159】[式中，L^P 表示與前述相同者，L 表示醯基、乙醯基等之烷醯基或苯甲醯基等之芳醯基、或氫原子等，X 及 Y 表示由 1 至 3 個之胺基酸所構成的寡肽，P^5 及 P^7 表示胺基之保護基，P^6 表示羧基之保護基]。

【0160】式(21)所示的化合物可藉由日本特開 2002-60351 號公報記載的手法或文獻(J. Org. Chem., 51 卷，3196 頁，1986 年)記載之方法、或應用其方法而因應必

要進行保護基之去除或官能基變換而加以製造。此外，藉由將末端胺基經保護的胺基酸或胺基經保護的寡肽之酸醯胺與醛或酮進行處理，可加以獲得。

藉由使化合物(21)，於惰性溶媒中、酸或鹼存在下，於冷卻下至室溫之溫度條件，與具有羥基的化合物(22)反應，可製造化合物(23)。

其中就可使用的酸而言，例如，可列舉氫氟酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等之無機酸；乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等之有機酸；四氟硼酸鹽、氯化鋅、氯化錫、氯化鋁、氯化鐵等之路易士酸等。此等中以磺酸類為較佳，特佳為對甲苯磺酸。再者，就使用的鹼而言，只要自已述之鹼之中適宜選擇來使用即可，尤其較佳為三級丁醇鉀等之鹼金屬烷氧化物；氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物；氫化鈉、氫化鉀等之鹼金屬氫化物；二異丙基醯胺鋰(lithium diisopropylamide)等之二烷基胺基鋰所代表的有機金屬鹼；雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰等之雙矽烷基胺之有機金屬鹼等。

就反應所使用的溶媒而言，可使用四氫呋喃、1,4-二噁烷等之醚系溶媒；苯、甲苯等之芳香族烴系溶媒等。上述之溶媒可為與水之混合物。

又，就P^5所例示的胺基之保護基而言，通常，只要為用於胺基之保護的基即可，並未特別限制，作為代表性者，可列舉製造方法 2 所記載的胺基之保護基，但於本反應中，作為P^5所例示的胺基之保護基有被切斷的情

形。於此情形，因應必要只要與適當的胺基之保護試藥反應而再度導入保護基即可。

化合物(24)可藉由去除化合物(23)之保護基 P^6 而製造。其中，就 P^6 所示的羧基之保護基而言，製造方法 2 已記載了代表性者，可自此適宜選擇。於化合物(23)，冀望胺基之保護基 P^5 與羧基之保護基 P^6 為可以相異方法或條件去除的保護基。例如，可列舉 P^5 為 9-芴基甲氧基羰基，P^6 為苯甲基的組合等作為代表性者。彼等之保護基係只要因應保護胺基及羧基的化合物之性質等來選擇即可，彼等之保護基之去除之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由將羧酸(24)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)或其藥理上可容許的鹽反應而製造化合物(25)，可藉由去除獲得的化合物(25)之保護基 P^5 而製造化合物(26)。化合物(4)與羧酸(24)之反應及去除保護基 P^6 的反應係只要使用與製造方法 2 所述試藥或反應條件相同者即可。

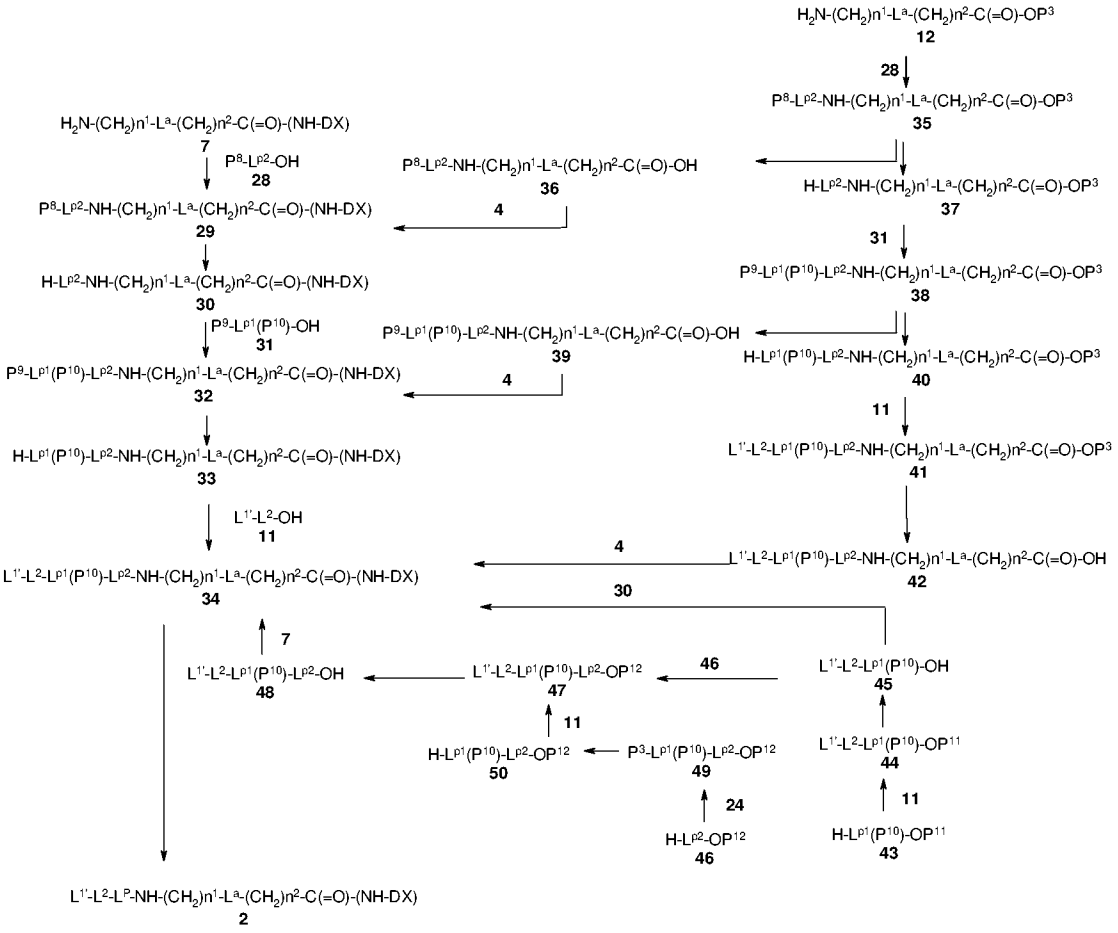
藉由使化合物(26)與末端胺基被保護的胺基酸或胺基被保護的寡肽(27)反應而製造化合物(9b)，去除獲得的化合物(9b)之保護基 P^7，藉此可製造化合物(10b)。就 P^7 所示的胺基之保護基而言，通常，只要為用於胺基之保護的基即可並未特別限制，作為代表性者可列舉製造方法 2 記載的胺基之保護基，其去除之際亦只要選擇因應保護基的試藥或條件即可。化合物(26)與化合物(27)之反應，只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件

即可。以上述方法所製造的化合物(10b)係可依據上述之製造方法而導向本發明化合物(1)。

5.製造方法 5

【0161】中間體之式所示的化合物(2)亦可藉由下述之方法來製造。

【0162】



【0163】[式中，$L^{1'}$為 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，L^P 表示包含-L^{p1}-L^{p2}-的結構，P^3、P^8、P^9、P^{10}、P^{11}、及 P^{12}表示保護基。]

【0164】L^P因係使 L^{p1}及 L^{p2}結合而形成，由於 L^P之 N 末端之親水性胺基酸係來自 L^{p1}，L^{p1}只要採用 N 末端為親水性胺基酸者即可。又，親水性胺基酸可為複數

個。又，若於 L^{p2} 採用有親水性胺基酸者，因應其位置，可製造於 L^P 之 N 末端或 N 末端與其以外之位置含有複數個之親水性胺基酸的 L^P。

【0165】藉由將 N 末端為經 P^2 保護的胜肽或胺基酸(28)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與獲得的化合物(7)反應，可製造化合物(29)。形成胜肽或胺基酸(28)與化合物(7)之醯胺鍵的反應條件或試藥、鹼、及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。胺基之保護基 P^8 係由化合物(6)之保護基所述者適宜選擇而使用即可，因應其化合物之性質等而選擇即可。又，如胜肽合成通常使用的方式，重複將構成胜肽或胺基酸(28)的胺基酸或胜肽依序反應並脫保護，使其伸長，亦可製造化合物(29)。

可藉由使獲得的化合物(29)之胺基之保護基 P^8 脫保護而製造化合物(23)。脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由使 N 末端經 P^8 保護、側鏈之羧基羥基或胺基經 P^9 保護的胺基酸或胜肽(31)誘導為活性酯、混合酸酐等，與獲得的化合物(30)反應，可製造化合物(32)。形成胺基酸或胜肽(31)與化合物(30)的胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。就保護基 P^8 及 P^9 而言，只要由化合物(6)之胺基、羧基或羥基之保護基所述者適宜選擇來使用即可。惟，於此情形，胺基之保護基 P^9 與側鏈之官能基之保護基 P^{10} 可以相異方法或條件去除係有必要

的。例如可列舉下述之組合等作為代表性者：P^9為9-芴基甲氧基羰基；P^{10}若為羧基之保護基則為三級丁基等、若為羥基之保護基則為甲氧基甲基等、若為胺基之保護基則為三級丁氧基羰基等。側鏈之官能基之保護基P^{10}係藉由付加酸性條件而可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，只要因應保護的化合物之胺基、羧基或羥基之性質等自上述者選擇即可。又，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。又，如胜肽合成通常使用的方式，化合物(32)亦可重複將構成的胺基酸或胜肽依序反應、脫保護，使其伸長而製造。

可藉由使獲得的化合物(32)之末端胺基之保護基P^9脫保護而製造化合物(33)。此脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，使其與獲得的化合物(33)反應，可製造化合物(34)。其中羧酸衍生物(11)係$L^{1'}$之連接物末端具有順丁烯二醯亞胺基的結構之化合物。

形成羧酸衍生物(11)與化合物(33)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(34)之胜肽部分之胺基酸側鏈的羧基或羥基、胺基之保護基P^{10}脫保護而製造化合物(2)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

【0166】化合物(29)例如亦可以下述方法製造。

藉由使N末端經P^8保護的胜肽或胺基酸(28)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，與末端之羧基經P^3保護的胺化合物(12)反應，可製造化合物(35)。形成胜肽或胺基酸(28)與化合物(12)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼、及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。化合物(35)之胺基之保護基P^8係由化合物(6)之保護基所述者適宜選擇來使用即可。就羧基之保護基P^3而言，只要使用有機合成化學中於胜肽合成作為羧基之保護基所通常使用的保護基即可，具體而言只要自甲基、乙基、三級丁基等之烷酯、烯丙酯、苯甲酯等、化合物(6)之保護基所述者適宜選擇而使用即可。於此情形，胺基之保護基P^8與羧基之保護基P^3可以相異方法或條件除去係有必要的。例如可列舉P^8為三級丁氧基羰基，P^3為苯甲基的組合等作為代表性者。彼等之保護基只要因應保護胺基與羧基的化合物之性質等自上述者選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由使獲得的化合物(35)之羧基之保護基P^3脫保護而製造化合物(36)。脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由將獲得的化合物(36)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應，可製造化合物(29)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及

溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0167】化合物(32)例如亦可以下述方法製造。

可藉由使化合物(35)之胺基之保護基 P^8 脫保護而製造化合物(37)。脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將胺基酸或胜肽(31)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與獲得的化合物(37)反應而製造化合物(38)。形成胺基酸或胜肽(31)與化合物(37)之醯胺鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。其中，胺基酸或胜肽(31)之保護基 P^9、P^{10} 與化合物(37)之保護基 P^3 可各自以相異方法或條件去除係有必要的。例如可列舉 P^9 為 9-芴基甲氧基羰基，P^{10} 為三級丁氧基羰基、三級丁基、或甲氧基甲基，P^3 為苯甲基等的組合等作為代表性者。又，如上述，側鏈之官能基之保護基 P^{10} 為藉由付加酸性條件而可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，因應保護的化合物之胺基、羧基或羥基之性質等自上述者選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由使獲得的化合物(38)之羧基之保護基 P^3 脫保護而製造化合物(39)。脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

藉由將化合物(39)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應，可製

造化合物(32)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0168】化合物(34)例如亦可以下述方法製造。

可藉由使化合物(38)之胺基之保護基 P^9 脫保護而製造化合物(40)。脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與獲得的化合物(40)反應而製造化合物(41)。形成羧酸衍生物(11)與化合物(40)之醯胺鍵的反應條件或試藥、及鹼、溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(41)之羧基之保護基 P^3 脫保護而製造化合物(42)。脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將化合物(42)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應而製造化合物(34)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0169】化合物(34)例如亦可以下述方法製造。

可藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與羧基經 P^{11} 保護、側鏈之羧基、羥基或胺基經 P^{10} 保護的胺基酸或胜肽(43)反應而製造化合物(44)。形成羧酸衍生物(11)與

化合物(43)之醯胺鍵的反應條件或試藥、及鹼、溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。其中就化合物(44)之保護基 P^{10} 及 P^{11} 而言，只要自化合物(6)之羧基、羥基、或胺基之保護基所述者適宜選擇而使用即可。惟，於此情形，羧基之保護基 P^{11} 與側鏈之官能基之保護基 P^{10} 可以相異方法或條件去除係有必要的。例如可列舉下述之組合等作為代表性者：P^{11} 為苯甲基；P^{10} 若為羧基之保護基則為三級丁基等、若為羥基之保護基則為甲氧基甲基等、若為胺基之保護基則為三級丁氧基羰基等。側鏈之官能基之保護基 P^{10} 係藉由付加酸性條件而可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，因應保護的化合物之胺基、羧基或羥基之性質等自上述者選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由使獲得的化合物(44)之羧基之保護基 P^{11} 脫保護而製造化合物(45)。此脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將化合物(45)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(30)反應而製造化合物(34)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

又，可藉由將化合物(45)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與羧基經 P^{12} 保護的胺基酸或胜肽(46)反應而製造化合物(47)。此反應

係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。其中就化合物(47)之保護基 P^{10} 及 P^{12} 而言，自化合物(6)之羧基、羥基或胺基之保護基所述者適宜選擇來使用即可。惟，於此情形，羧基之保護基 P^{12} 與側鏈之官能基之保護基 P^{10} 可以相異方法或條件去除係有必要的。例如可列舉下述之組合等作為代表性者：P^{12} 為苯甲基；P^{10} 若為羧基之保護基則為三級丁基等、若為羥基之保護基則為甲氧基甲基等、若為胺基之保護基則為三級丁氧基羰基等。側鏈之官能基之保護基 P^{10} 係藉由付加酸性條件而可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，因應保護的化合物之胺基、羧基或羥基之性質等自上述者選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。又，化合物(47)亦可重複將構成的胺基酸或胜肽依序反應、脫保護，使其伸長而製造。

可藉由使獲得的化合物(47)之羧基之保護基 P^{12} 脫保護而製造化合物(48)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將化合物(48)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與化合物(7)反應而製造化合物(34)。此反應係只要適用胜肽合成通常使用的反應試藥或條件即可，反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

化合物(47)例如亦可以下述方法製造。

可藉由將胺基酸或胜肽(46)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與N末端經P^9保護、側鏈之羧基、羥基或胺基經P^{10}保護的胺基酸或胜肽(31)反應而製造胜肽(49)。形成胺基酸或胜肽(46)與胺基酸或胜肽(31)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。其中就胺基酸或胜肽(46)之羧基之保護基P^{12}、及胺基酸或胜肽(31)之保護基P^9及P^{10}而言，如上述，但可彼此以相異的方法或條件去除係有必要的。例如可列舉下述的組合等作為代表性者：P^9為9-芴基甲氧基羰基；P^{10}若為羧基之保護基則為三級丁基等、若為羥基之保護基則為甲氧基甲基等、若為胺基之保護基則為三級丁氧基羰基等；P^{12}為苯甲基。側鏈之官能基之保護基P^{10}係藉由付加酸性條件而可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，因應保護的化合物之胺基、羧基或羥基之性質等自上述者選擇即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

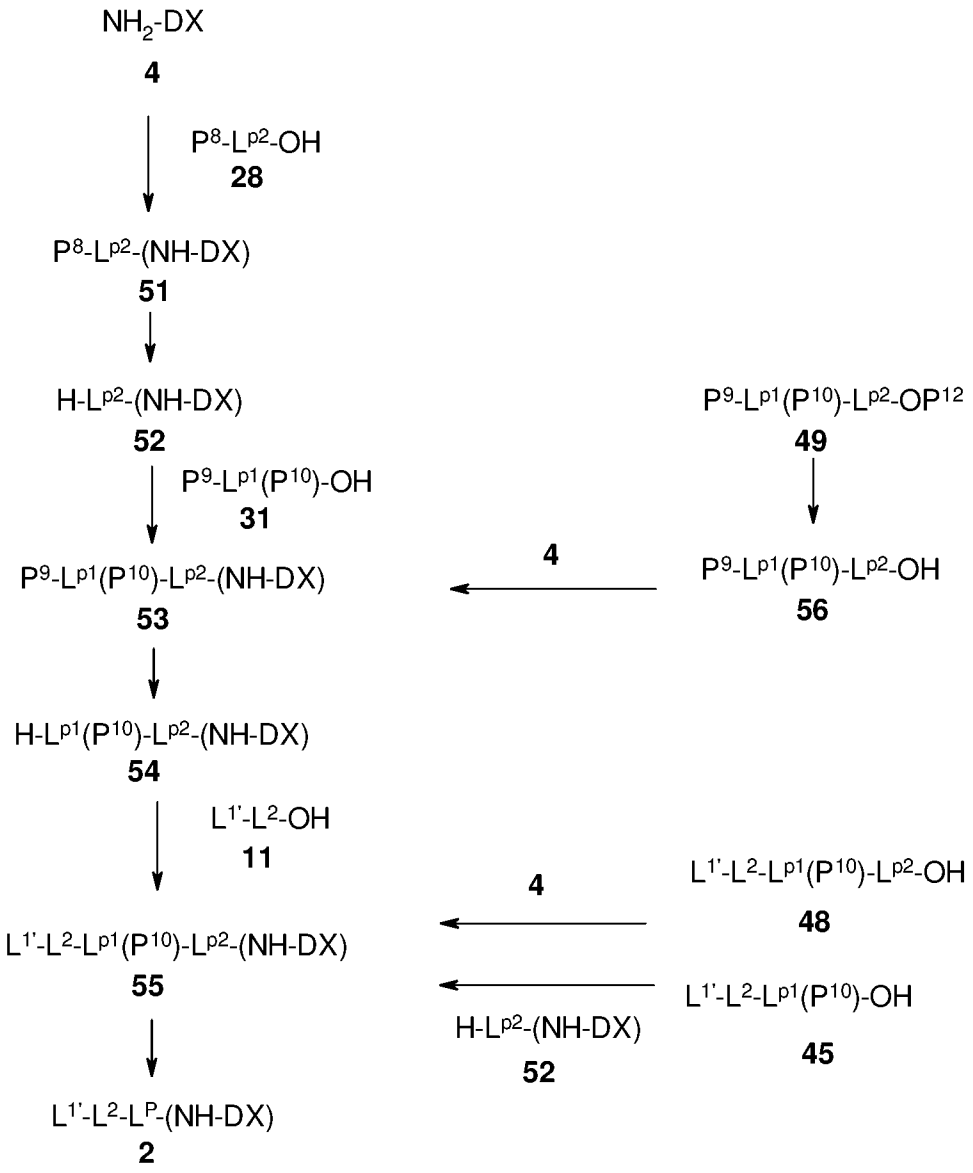
可藉由使獲得的胜肽(49)之N末端之保護基P^9脫保護而製造胜肽(50)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與獲得的胜肽(50)反應而製造化合物(47)。形成羧酸衍生物(11)與胜肽(50)之醯胺鍵的反應條件或試藥、及鹼、溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

6.製造方法 6

【0170】製造中間體(2)之中，連接物為-L^1-L^2-L^P-所示的結構，該 L^P 為其 N 末端為親水性胺基酸的胜肽殘基，存在於該 N 末端的親水性胺基酸為甘胺酸以外之親水性胺基酸的胜肽殘基者亦可藉由下述之方法製造。

【0171】



【0172】[式中，$L^{1'}$係 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，L^P 表示包含-L^{p1}-L^{p2}-的結構，P^8、P^9、P^{10}、及 P^{12} 表示保護基。]

【0173】L^P因係使L^{p1}及L^{p2}結合而形成，由於L^P之N末端之親水性胺基酸來自L^{p1}的緣故，L^{p1}只要採用N末端為親水性胺基酸者即可。又，親水性胺基酸可為複數個。又，若於L^{p2}採用有親水性胺基酸者，則因應其位置，可製造於L^P之N末端或N末端與其以外之位置含有複數個親水性胺基酸的L^P。

可藉由將製造方法5記載之N末端經P^8保護的胜肽或胺基酸(28)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與化合物(4)及其鹽反應，而製造化合物(51)。形成胜肽或胺基酸(28)與化合物(4)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。保護基P^8係由化合物(6)之保護基所述者適宜選擇而使用即可，只要因應保護胺基的化合物之性質等來選擇即可。又，如胜肽合成通常使用的方式，重複將構成胜肽或胺基酸(28)的胺基酸或胜肽依序反應及脫保護，而使其伸長，亦可製造化合物(51)。

可藉由使獲得的化合物(51)之胺基之保護基P^8脫保護而製造化合物(52)。此脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將製造方法4記載之N末端經P^9保護、側鏈之羧基、羥基、或胺基經P^{10}保護的胺基酸或胜肽(31)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與獲得的化合物(52)反應，而製造化合物(53)。形成胺基酸或胜肽(31)與化合物(52)之胜肽鍵的反應條件或試藥、及鹼、溶媒，係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用

即可。就保護基 P^9 及 P^{10} 而言，係如製造方法 5 記載。又，如胜肽合成通常使用的方式，化合物(53)亦可重複將構成的胺基酸或胜肽依序反應、脫保護，使其伸長而製造。

可藉由使獲得的化合物(53)之胺基之保護基 P^9 脫保護而製造化合物(54)。此脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，使其與獲得的化合物(54)反應而製造化合物(55)。形成羧酸衍生物(11)與化合物(54)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒，係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(55)之羧基或羥基、胺基之保護基 P^{10} 脫保護而製造化合物(2)。此脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

【0174】化合物(53)例如亦可以下述方法製造。

可藉由使製造方法 5 記載之胜肽(49)之羧基之保護基 P^{12} 脫保護而製造胜肽(56)。此脫保護係只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將獲得的胜肽(56)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，使其與化合物(4)或其鹽反應而製造化合物(53)。形成化合物(56)與化合物(4)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

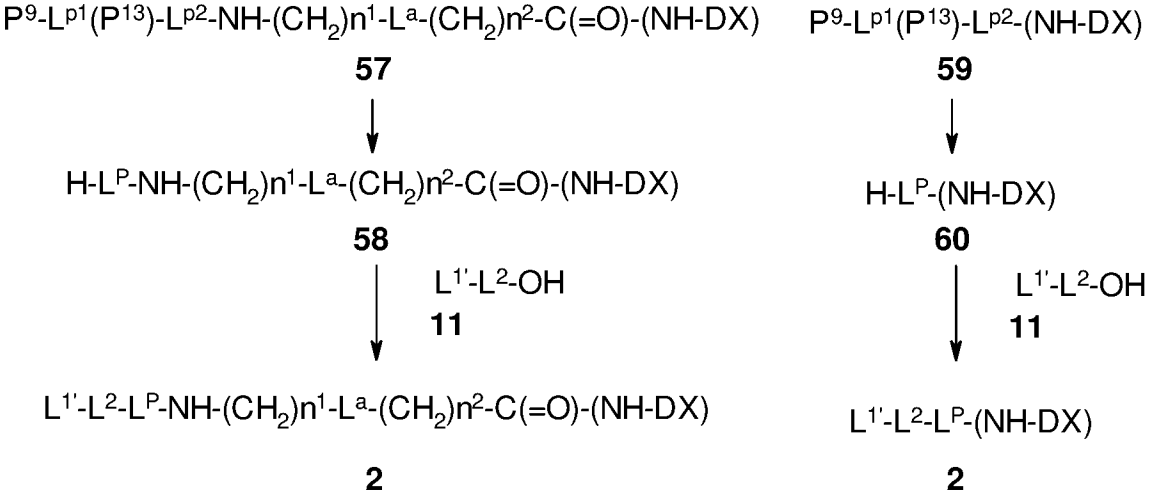
【0175】化合物(55)例如亦可以下述方法製造。

藉由將製造方法 5 記載之化合物(48)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，使其與化合物(4)反應，或藉由將製造方法 5 記載之胺基酸或胜肽(45)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，使其與上述之化合物(52)反應，可製造化合物(55)。形成各自胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒，係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

7.製造方法 7

【0176】式(2)所示的製造中間體中，連接物為-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的結構，該 L^P 為其 N 末端為親水性胺基酸的胜肽殘基，存在於 N 末端的該親水性胺基酸為甘胺酸以外之親水性胺基酸的情形，例如亦可藉由下述之方法製造。

【0177】



【0178】[式中，$L^{1'}$為 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，L^P表示包含-L^{p1}-L^{p2}-的結構，P^9、P^{13}表示保護基。]

【0179】於式(2)所示的製造中間體，連接物有-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的結構、及-L^1-L^2-L^P-所示的結構之二個態樣。

連接物為-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-所示的結構之化合物(2)可如以下方式製造。

化合物(57)可與製造方法 5 記載之化合物(32)同樣地合成，但與化合物(32)不同，其胺基之保護基 P^9 與側鏈之官能基之保護基 P^{13} 可以相異方法或條件去除並非必要。側鏈之官能基為羧基或羥基，亦可使其胺基之保護基 P^9 與側鏈之羧基或羥基之保護基 P^{13} 同時脫保護。例如可列舉 P^9 為三級丁氧基羰基，P^{13} 為三級丁基或三苯甲基、或者 P^3 為苯甲氧基羰基、P^{13} 為苯甲基等之組合等作為代表性者。彼等之保護基係因應保護的化合物之胺基、羧基、或羥基之性質等而由化合物(6)之保護基所述者適宜選擇而使用即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。化合物(57)係只要使用滿足上述性質的經保護的胺基酸或胜肽，則可與製造方法 5 同樣地合成。

可藉由使化合物(57)之保護基 P^9、P^{13} 依序或同時脫保護而製造化合物(51)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

化合物(58)係 L^P 之親水性側鏈之官能基並未被特別保護，但於鹼存在下，藉由使其與誘導為活性酯、混合酸酐等的化合物(11)反應，可製造化合物(2)。形成各自之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

連接物為$-L^1-L^2-L^P-$所示的結構之化合物(2)係可如以下方式製造。

化合物(59)亦可與製造方法 6 記載之化合物(53)同樣地合成，但與化合物(53)相異，其胺基之保護基 P^3 與側鏈之官能基之保護基 P^8 可以相異方法或條件去除並非必要。側鏈之官能基為羧基或羥基，亦可使其胺基之保護基 P^9 與側鏈之羧基或羥基之保護基 P^{13} 同時脫保護。例如可列舉 P^9 為三級丁氧基羰基，P^{13} 為三級丁基或三苯甲基、或者 P^3 為苯甲氧基羰基、P^{13} 為苯甲基等之組合等作為代表性者。彼等之保護基係因應保護的化合物之胺基、羧基、或羥基之性質等而由化合物(6)之保護基所述者適宜選擇而使用即可，彼等之保護基之切斷之際亦只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。化合物(59)係只要使用滿足上述性質的經保護的胺基酸或胜肽，可與製造方法 6 同樣地合成。

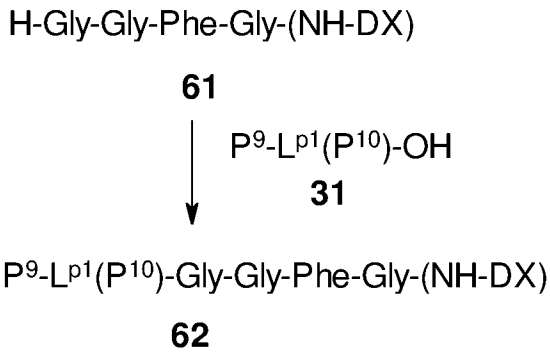
可藉由使化合物(59)之保護基 P^9、P^{13} 依序或同時脫保護而製造化合物(53)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

化合物(60)係 L^P 之親水性側鏈之官能基並未特別被保護，但於鹼存在下，藉由使其與誘導為活性酯、混合酸酐等的化合物(11)反應，可製造化合物(2)。形成各自之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

8.製造方法 8

【0180】製造方法 5 所示的化合物(43)之中，連接物 -L^P- 為具有包含 -L^{p1}-Gly-Gly-Phe-Gly- 的結構的情形亦可藉由下述之方法製造。

【0181】



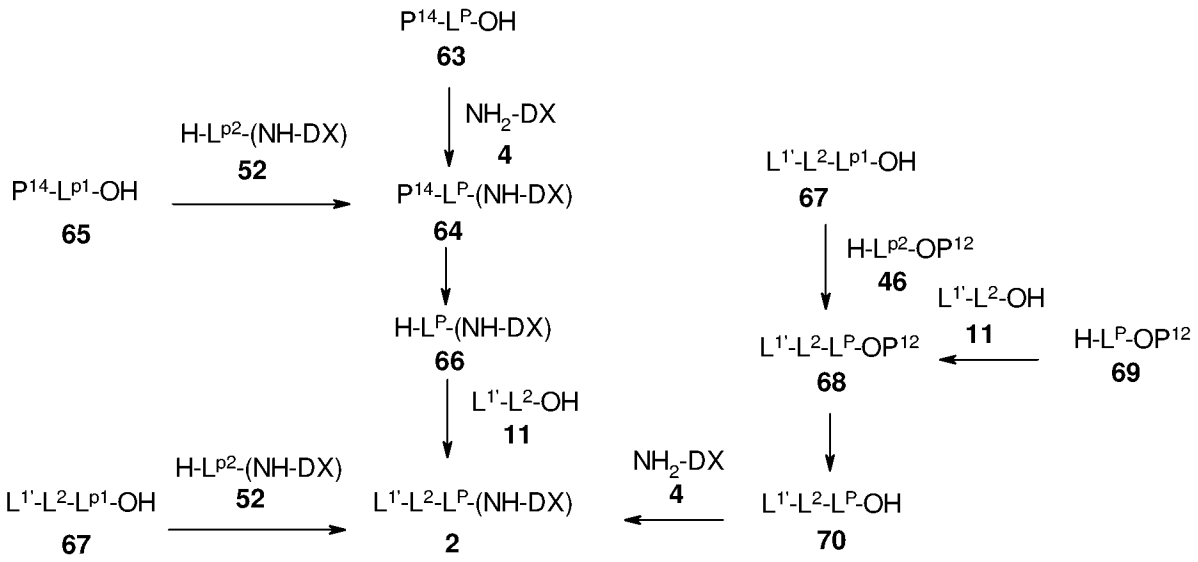
【0182】[式中，P^9、P^{10} 表示保護基。]

【0183】可藉由將製造方法 5 記載之胺基酸或胜肽(31)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，於鹼存在下，使其與甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]甘胺醯胺(國際公開第 1997/46260 號記載的醫藥化合物之游離體)(61)或其鹽反應而製造化合物(62)。形成胺基酸或胜肽(31)與化合物(61)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。就 N 末端之保護基 P^3、側鏈之官能基之保護基 P^{10} 而言，如於上述製造方法 5。又，亦可無側鏈之官能基之保護基 P^{10}，使用僅保護 N 末端的胺基酸或胜肽(31)進行反應，可獲得化合物(62)。

9.製造方法 9

【0184】式(2)所示的化合物中，連接物係-L^1-L^2-L^P-所示的結構，該 L^P 係其 C 末端為包含 2 或 3 個以上之甘胺酸的寡肽且與藥物結合，且該胜肽殘基之 N 末端為親水性胺基酸的情形、為甘胺酸的胜肽殘基的情形，例如亦可以下述之方法製造。

【0185】



【0186】[式中，$L^{1'}$為 L^1 之末端變換為順丁烯二醯亞胺基的結構，L^P 表示包含 L^{p1}-L^{p2} 的結構，P^{12} 及 P^{14} 表示保護基。]

【0187】L^P 因係使 L^{p1} 及 L^{p2} 結合而形成，用以構成此等所含的 L^P 之 C 末端的甘胺酸之數目係只要考慮 L^P 具有的 C 末端之甘胺酸之數目、進一步考慮於反應時使用此等的反復次數來設計即可。

胜肽(63)，其 C 末端為包含 2 或 3 個以上之甘胺酸的寡肽，且該胜肽殘基之 N 末端成為親水性胺基酸的情形係為甘胺酸的胜肽殘基，該 N 末端係經 P^{14} 保護。胜

肽(63)係如胜肽合成通常使用的方式，可重複將其構成的胺基酸或胜肽依序縮合反應及脫保護而合成。

藉由將胜肽(63)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與化合物(4)或其鹽反應，可製造化合物(64)。形成胜肽(63)與化合物(4)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。保護基 P^{14} 係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

又，化合物(64)亦可藉由將 N 末端以 P^{14} 保護的胺基酸或胜肽(65)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與製造方法 6 記載之化合物(52)反應而製造。形成胺基酸或胜肽(65)與化合物(52)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。保護基 P^{14} 係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(64)之胺基之保護基 P^{14} 脫保護而製造化合物(66)。只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由使羧酸衍生物(11)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，與獲得的化合物(66)反應，而製造化合物(2)。形成羧酸衍生物(11)與化合物(66)之醯胺鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

化合物(2)亦可以下述之方法製造。

化合物(67)係 L^{p1} 之 N 末端之甘胺酸與 L^2 結合，可與製造方法 5 記載之化合物(45)同樣地合成。可藉由將製造方法 5 記載的胺基酸或胜肽(46)誘導為活性酯、混合酸酐、或酸鹵化物等，使其與化合物(67)反應，而製造化合物(68)。其中，胺基酸或胜肽(46)為甘胺酸或其 C 末端包含 2 或 3 個以上之甘胺酸的寡肽，其 C 末端經 P^{12} 保護。形成胺基酸或胜肽(46)與化合物(67)之醯胺鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

化合物(68)亦可藉由使化合物(11)誘導為活性酯、混合酸酐等，與 C 末端經 P^{12} 保護的胜肽(69)反應而製造。其中，胜肽(69)係其 C 末端包含 2 或 3 個以上之甘胺酸的寡肽，且於 N 末端成為親水性胺基酸的場合係成為甘胺酸的胜肽殘基。胜肽(69)係如胜肽合成通常使用的方式，可重複將其構成的胺基酸或胜肽依序縮合反應與重複脫保護而合成。形成胜肽(69)與化合物(11)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。保護基 P^{12} 係於酸條件可脫保護的保護基為較佳，但並未限定於此，只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

可藉由使獲得的化合物(68)之羧基之保護基 P^{12} 脫保護而製造化合物(70)。此脫保護只要選擇因應其保護基的試藥或條件即可。

可藉由將化合物(70)誘導為活性酯、混合酸酐等，使其與化合物(4)或其鹽反應，而製造化合物(2)。形成

化合物(70)與化合物(4)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

此外化合物(2)亦可以下述之方法製造。

可藉由將製造方法 6 記載之化合物(52)誘導為活性酯、混合酸酐等，於鹼存在下，使其與化合物(67)反應，而製造化合物(2)。形成化合物(67)與化合物(52)之胜肽鍵的反應條件或試藥、鹼及溶媒係只要由化合物(6)之合成所述者適宜選擇來使用即可。

【0188】又，製造方法 1 至製造方法 9 之中間體之化合物皆可成為鹽及/或水合物。

【0189】本發明之抗體-藥物結合物藉由放置於大氣中、或進行再結晶等之純化操作，而吸收水分，或有吸附水附著等而成為水合物的情形，此類含水的化合物或鹽亦包含於本發明。

又，本發明中亦包含以各種放射性或非放射性同位素標誌的化合物。構成本發明之抗體-藥物結合物的原子之 1 個以上可以非天然比率含有原子同位素。就原子同位素而言，例如，可列舉氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等。又，本發明化合物係例如，可以氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)、碳-14(^{14}C)、銅-64(^{64}Cu)、鋯-89(^{89}Zr)、碘-124(^{124}I)、氟-18(^{18}F)、銦-111(^{111}I)、碳-11(^{11}C)或碘-131(^{131}I)之類的放射性同位素作放射性標識。經放射性標識的化合物係有用於作為治療或預防劑、研究試藥，例如，檢驗試藥、及診斷劑，例如，活

體影像診斷劑。本發明之抗體-藥物結合物之全部之同位素變異種不論是否有放射性，皆包含於本發明之範圍。

[醫藥]

【0190】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物因對癌細胞顯示細胞毒殺活性，故可作為醫藥使用，尤其可作為抗癌的治療劑及/或預防劑使用。

即，本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物係可選擇作為癌治療之主要治療法的化學療法用之藥劑而使用，就其結果而言，可使癌細胞之成長遲緩、抑制增殖、進而破壞癌細胞。藉由此等，於癌患者，可達成由癌所致的症狀的解放、生活品質(QOL)之改善，保持癌患者之生命而達成治療效果。即使為未達到癌細胞之破壞的情形，可藉由癌細胞之增殖之抑制或控制，而於癌患者達成高 QOL 的同時，亦達成更長期之生存。

除了於此類藥物療法中的藥物單獨使用之外，亦可於輔助療法中作為與其他療法組合的藥劑來使用，可與外科手術、或放射線療法、荷爾蒙療法等組合。再者，亦可作為新輔助療法(neoadjuvant therapy)中的藥物療法之藥劑使用。

如以上的治療用途之外，亦可期待抑制微細轉移癌細胞之增殖，進而破壞的效果。尤其於原發性之癌細胞中 HER3 的表現被確認時，藉由投予本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物，可期待癌轉移之抑制或預防效果。例如，可期待抑制、破壞在轉移過程位於體液中的癌細

胞的效果、或對於剛在任一組織著床的微細癌細胞的抑制、破壞等之效果。據此，尤其可期待於外科的癌去除後之癌轉移的抑制、預防效果。

本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物，對患者除了作為全身療法而投予之外，於癌組織局部投予亦可期待治療效果。

抗體-藥物結合物(1)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(2)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用，於於活體內顯示較 U1-59 更強的抗乳癌作用及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(3)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗卵巢癌、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用，於活體內顯示較 U1-59 更強的抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用、抗胃癌作用、及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(4)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用。

抗體-藥物結合物(5)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(6)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗

黑色素瘤作用，於活體內顯示較 U1-59 更強的抗乳癌作用。

抗體-藥物結合物(7)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(8)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗黑色素瘤作用，於活體內顯示較 U1-59 更強的抗乳癌作用。

抗體-藥物結合物(9)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗卵巢癌、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(10)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用，於活體內顯示較 U1-59 更強的抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用、抗胃癌作用、及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(11)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用。

抗體-藥物結合物(12)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗卵巢癌、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(13)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用及抗黑色素瘤作用，於活體內顯示較 U1-59

更強的抗乳癌(包含三陰性乳癌)作用、抗肺癌作用、抗大腸癌作用、抗胃癌作用、抗胰臟癌作用、及抗黑色素瘤作用。

抗體-藥物結合物(14)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於活體外顯示抗乳癌作用。

抗體-藥物結合物(16a)具有優異的抗腫瘤活性、安全性及物性，於單獨或與曲妥珠單抗(trastuzumab)、吉非替尼(gefitinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)或帕妥珠單抗(pertuzumab)併用下，於活體內顯示抗乳癌(包含管腔(luminal)乳癌及三陰性乳癌)作用、抗黑色素瘤作用、抗卵巢癌作用、抗膀胱癌作用、抗肺癌作用、抗頭頸部癌作用及抗胃癌作用。

【0191】就本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物所應用的癌之種類而言，例如，可列舉肺癌、腎癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、乳癌、轉移性乳癌、管狀乳癌、黑色素瘤、肝癌、膀胱癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、多形性神經膠質胚細胞瘤、肝臟癌、肝細胞癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌腫瘤、肛門癌腫瘤、或陰莖癌等。尤其乳癌中之三陰性乳癌(不表現 HER2、雌激素受體、助孕酮受體)於現行治療僅有化學療法，可謂預後不良。於三陰性乳癌關於 HER3 表現係幾乎未被報告，然而，HER3 表現若於三陰性乳癌患者中被觀察

到，則本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物可使用作為治療劑及/或予防劑。惟，於成為治療對象的癌細胞，只要為表現抗體-藥物結合物中之抗體可辨識的蛋白質的癌細胞即可，並未限定於此等。

本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物係於成為治療對象的癌細胞，以表現抗體-藥物結合物中之抗體可辨識的 HER3 蛋白的癌細胞成為治療對象。於本說明書，「表現 HER3 蛋白的癌」係包含於其細胞表面具有 HER3 蛋白的細胞的癌、或將 HER3 蛋白分泌於血液中的癌。HER3 蛋白係於各式各樣的人類腫瘤中過度表現，可使用評價腫瘤(原發、轉移)檢體中的 HER3 蛋白之過度表現的免疫組織化學染色法(IHC)、或評價 HER3 基因增幅的螢光原位雜交法(fluorescence in situ hybridization)(FISH)、或評價血液檢體中的 HER3 蛋白之過度表現的酵素結合免疫吸附法(ELISA)等之本領域通常實施的方法而加以評價。

又，本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物並未因藉由其抗 HER3 抗體辨識於癌細胞表面表現的 HER3 蛋白，進一步內在化而表現抗腫瘤效果，而限定本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物之治療對象於「表現 HER3 蛋白的癌」，例如白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、或肉瘤亦可成為治療對象。

【0192】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物係可適合對哺乳動物投予，但更佳為人類。

【0193】就含本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物的醫藥組成物中使用的物質而言，於投予量或投予濃度，可自此領域所通常使用的其他製劑添加物加以適宜選擇而應用。

【0194】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物係可作為含有 1 種以上之藥學上適合性之成分的藥學組成物而投予。例如，上述藥學組成物，就代表而言，含有 1 種以上之藥學載劑(例如，滅菌液體)。其中，液體包含例如，水及油(石油、動物來源、植物來源、或合成來源之油)。油可為例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。於將上述藥學組成物經靜脈內投予的情形，水更為代表性的載劑。食鹽水溶液、以及右旋糖水溶液及甘油水溶液亦可作為液體載劑，尤其可用於注射用溶液。適當的藥學賦形劑可自此領域周知者適宜選擇。又上述組成物，只要需要，亦可含有微量之濕潤劑或乳化劑、或 pH 緩衝化劑。適當之藥學載劑之例係記載於 E.W.Martin 之「Remington's Pharmaceutical Sciences」。其處方係對應投予之態樣。

【0195】各種輸送系統為周知的，可用於投予本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物。就導入方法而言，可列舉皮內、肌肉內、腹腔內、靜脈內、及皮下之路徑，但並未限定於此等。投予可為例如經由注入或團式注射(bolus injection)者。於特定之較佳實施形態，上述配位體藥物結合體之投予係經由注入。非經口的投予係較佳投予路徑。

【0196】於代表的實施形態，上述藥學組成物係作為適合對人類靜脈內投予的藥學組成物，依據常用順序而被調配。代表性地，靜脈內投予用之組成物係滅菌之等張性之水性緩衝液中的溶液。必要的情形，上述醫藥亦可含有助溶劑及用以緩和注射部位之疼痛的局部麻醉劑(例如，利卡多因(lignocaine))。一般而言，上述成分係以下列任一者而供給，例如，作為密封於顯示活性劑的量的安瓿或小袋(sachet)等而經封口的容器中之乾燥冷凍乾燥粉末或無水之濃縮物，各別、或於單位劑型中一起混合而供給。藉由注入上述醫藥而被投予的形態的情形，其可例如以含有滅菌之製藥等級的水或食鹽水的注入瓶而投藥。上述醫藥係藉由注射而被投予的情形，注射用滅菌水或食鹽水之安瓿例如可以將上述成分於投予前混合的方式而提供。

【0197】本發明之醫藥組成物作為有效成分可僅含有本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物，亦可含有抗 HER3 抗體-藥物結合物及至少一個其他之藥劑(例如癌治療劑)。本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物亦可與其他癌治療劑一起投予，據此，可使抗癌效果增強。以如此之目的而使用的其他抗癌劑，例如，可於投予後投予含本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物作為有效成分的醫藥組成物、或於投予含抗 HER3 抗體-藥物結合物作為有效成分的醫藥組成物後投予、或與抗體-藥物結合物同時、各別(個別)、或連續被投予個體，亦可變換各自之投予間隔來投予。本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物於

本發明，於將抗體-藥物結合物與其他藥劑作為單一製劑而同時投予的情形，及作為個別製劑而同時、連續、或變換投予間隔而投予的情形之任一者皆包含於「含抗體-藥物結合物及其他藥劑的醫藥組成物」之意義中。就此種癌治療劑而言，可列舉 5-FU、曲妥珠單抗、曲妥珠單抗依坦辛(trastuzumab emtansine)(T-DM1)、西妥昔單抗、吉非替尼、帕尼單抗、帕妥珠單抗、Abraxane、埃羅替尼(erlotinib)、卡鉑定(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、吉西他濱(gemcitabine)、截瘤達錠(capecitabine)、愛萊諾迪肯(irinotecan)(CPT-11)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、索拉非尼(sorafenib)、長春鹼(vinblastine)、溫諾平(vinorelbine)、維羅非尼(vemurafenib)或國際公開第 2003/038043 號小冊記載之藥劑，又可列舉 LH-RH 類似物(亮丙瑞林(leuprorelin)、戈舍瑞林(goserelin)等)、雌二醇氮芥磷酸酯(estramustine phosphate)、雌激素(estrogen)拮抗藥(他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)等)、芳香酶(aromatase)抑制劑(阿那曲唑(anastrozole)、利妥唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)等)等，但只要具有抗腫瘤活性的藥劑即可，並未限定。此等之癌治療劑，基於其標的，可分類為西妥昔單抗、吉非替尼、帕尼單抗等之抗 FGER 劑；曲妥珠單抗、T-DM1、帕妥珠單抗等之抗 HER2 劑；派崔單抗(patritumab)、MM-121、MM-111 等之抗 HER3 劑；英夫利昔單抗(infliximab)、

阿達木單抗(adalimumab)等之抗 VEGF 劑等。再者，可分類為西妥昔單抗、帕尼單抗等之抗 EGFR 抗體、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗等之抗 HER2 抗體、派崔單抗、MM-121、MM-111 等之抗 HER3 抗體、英夫利昔單抗、阿達木單抗等之抗 VEGF 抗體等。本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物若為下述則產生優異效果:i)於胃癌、乳癌、三陰性乳癌等之治療，與抗 HER2 劑或抗 HER2 抗體組合而投予、或 ii)於肺癌、頭頸部癌、胃癌、乳癌、三陰性乳癌等之治療，與抗 EGFR 劑或抗 EGFR 抗體組合而投予。又，其他藥劑為 1 或 2 種以上，其他藥劑可為抗癌劑，亦可為用以減輕併用劑所引起的副作用的藥劑。

【0198】於本發明，「含抗 HER3 抗體-藥物結合物及其他藥劑的醫藥組成物」係與「將抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑組合而被投予的醫藥組成物」同義。於本發明，抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑「組合而被投予」係指於某一定期間，使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑被攝入被投予對象之體內。可投予使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑含於單一製劑中的製劑，又可各自被個別製劑化而各別被投予。各別被製劑化的情形，其投予之時期並未被特別限定，可同時被投予，亦可於間隔一段時間之不同的時間、或不同日被投予。抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他之藥劑於各別相異的時間或日被投予的情形，其投予之順序並未特別限定。通常，因各自之製劑係依據各自之投予方法被投

予，故彼等之投予有成為相同次數的情形，亦有成為相異次數的情形。又，各自被各別製劑化的情形，各製劑之投予方法(投予路徑)可為相同，亦可以相異的投予方法(投予路徑)被投予。又，抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑並無同時存在於體內的必要，於某一定期間(例如一個月，較佳為 1 週，更佳為數日，又更佳為 1 日)之間被攝入體內即可，任一者之投予時另一種有效成分可已自體內消失。

就「將抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑組合而被投予的醫藥組成物」之投予形態而言，例如，可列舉 1)含抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑的單一製劑之投予、2)將使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑各別被製劑化而獲得的 2 種製劑以同一投予路徑之同時投予、3)將使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑各別被製劑化而獲得的 2 種製劑以同一投予路徑之間隔時間差的投予、4)將使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑被各別製劑化而獲得的 2 種製劑以相異投予路徑之同時投予、5)將使抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑各別製劑化而獲得的 2 種製劑以相異投予路徑之間隔時間差的投予等。「將抗 HER3 抗體-藥物結合物與其他藥劑組合而被投予的醫藥組成物」之投予量、投予間隔、投予形態、製劑等係依據含有本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物的醫藥組成物之彼等，但並未限定於彼等。

該醫藥組成物係將其作成 2 種相異製劑的情形，可為含有彼等的套組。

於本發明，抗 HER3 抗體-藥物結合物及其他藥劑之「組合」係意指使抗 HER3 抗體-藥物結合物及其他劑「組合而被投予」。

【0199】此類醫藥組成物，作為具有所選擇的組成及必要純度的製劑，只要製劑化為冷凍乾燥製劑或液狀製劑即可。製劑化為冷凍乾燥製劑之際，可為含有此領域所使用的適當製劑添加物的製劑。又於液劑亦同樣地可製劑化為含有此領域所使用的各種製劑添加物的液狀製劑。

【0200】醫藥組成物之組成及濃度亦依投予方法而變化，但本發明之醫藥組成物所含的抗 HER3 抗體-藥物結合物，於抗體-藥物結合物之對抗原的親和性、即對抗原的解離常數(Kd 值)之點，係親和性越高(Kd 值低)，越能以即使為少量之投予量來發揮藥效。據此，於抗體-藥物結合物之投予量之決定時，亦可基於抗體-藥物結合物與抗原之親和性的狀況而設定投予量。將本發明之抗體-藥物結合物對人類投予之際，例如，只要將約 0.001～100mg/kg 以 1 次或以 1～180 日 1 次之間隔作複數次投予即可。

[實施例]

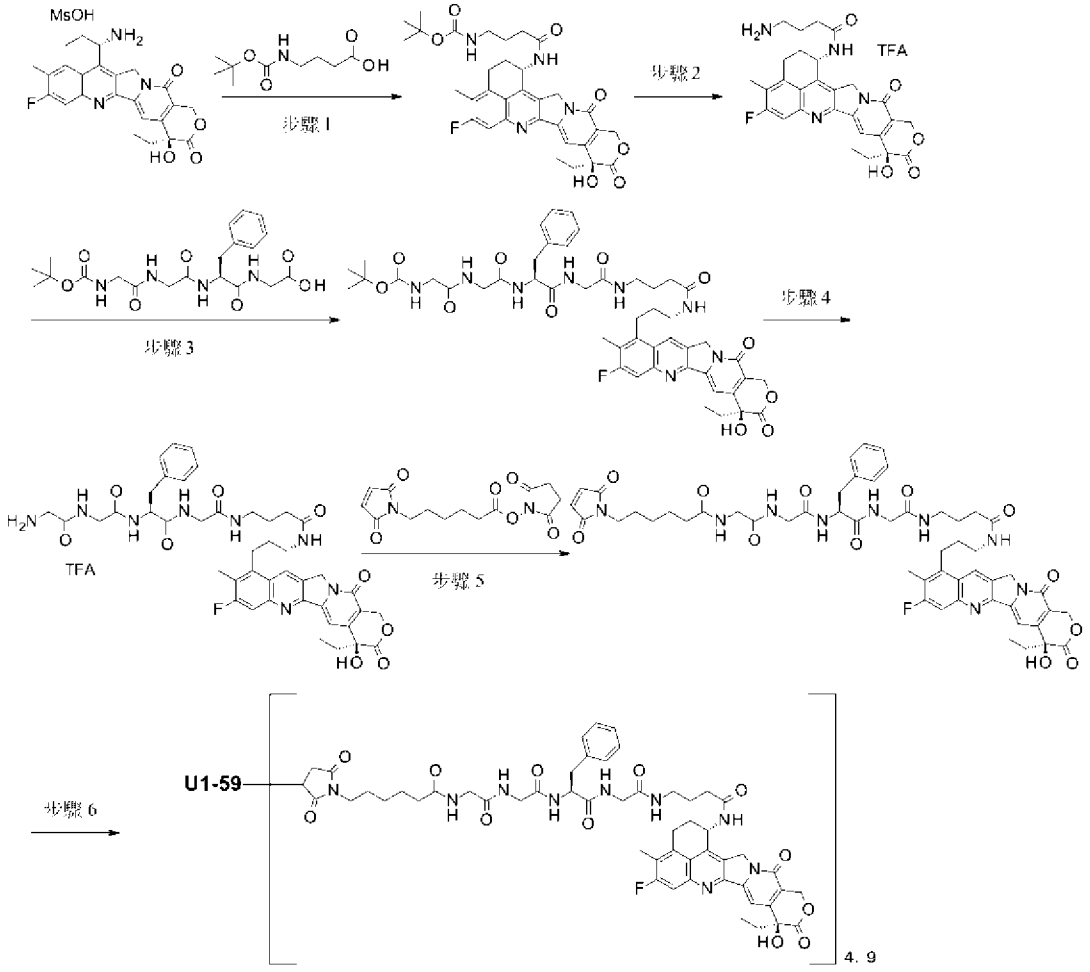
【0201】藉由以下所示實施例而具體說明本發明，但本發明並未限定於此等。又，此等於任何的意義皆非作限定解釋。又，於本說明書，未特別記載之試藥、溶媒及起始材料係可自市售之供給源容易地取得。

參考例 1　U1-59 之製作

【0202】U1-59 係基於國際公開 2007/077028 號記載之方法而製作。

實施例 1　抗體-藥物結合物(1)

【0203】



【0204】步驟 1：(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)胺甲酸三級丁酯

將 4-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸(0.237g、1.13mmoL)溶解於二氯甲烷(10mL)，添加 N-羥基琥珀醯亞胺(0.130g、1.13mmoL)、及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基

丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.216g、1.13mmoL)而攪拌 1 小時。將此反應溶液滴加於添加了依喜替康之甲磺酸鹽(0.500g、0.94mmoL)、及三乙基胺(0.157mL、1.13mmoL)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(10mL)中，於室溫攪拌一日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝8：2(v/v)]純化，獲得標題化合物(0.595g、定量的)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.2Hz)，1.31(9H，s)，1.58(1H，t，J＝7.2Hz)，1.66(2H，t，J＝7.2Hz)，1.89-1.82(2H，m)，2.12-2.21(3H，m)，2.39(3H，s)，2.92(2H，t，J＝6.5Hz)，3.17(2H，s)，5.16(1H，d，J＝19.2Hz)，5.24(1H，d，J＝18.8Hz)，5.42(2H，s)，5.59-5.55(1H，m)，6.53(1H，s)，6.78(1H，t，J＝6.3Hz)，7.30(1H，s)，7.79(1H，d，J＝11.0Hz)，8.40(1H，d，J＝8.6Hz).

MS(APCI)m/z：621(M＋H)$^+$.

【0205】步驟 2：4-胺基-N-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]丁醯胺三氟乙酸鹽

將上述步驟 1 所獲得的化合物(0.388g、0.61mmoL)溶解於二氯甲烷(9mL)。添加三氟乙酸(9mL)而攪拌 4 小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇：水＝7：3：1(v/v/v)之分配有機層]純化，獲得標題化合物(0.343g、定量的)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)0.87(3H，t，J＝7.2Hz)，1.79-1.92(4H，m)，2.10-2.17(2H，m)，2.27(2H，t，J＝7.0Hz)，2.40(3H，s)，2.80-2.86(2H，m)，3.15-3.20(2H，m)，5.15(1H，d，J＝18.8Hz)，5.26(1H，d，J＝18.8Hz)，5.42(2H，s)，5.54-5.61(1H，m)，6.55(1H，s)，7.32(1H，s)，7.72(3H，brs)，7.82(1H，d，J＝11.0Hz)，8.54(1H，d，J＝8.6Hz).

MS(APCI)m/z：521$(M+H)^+$.

【0206】步驟 3：N-(三級丁氧基羰基)甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)甘胺醯胺

將 N-(三級丁氧基羰基)甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基甘胺酸(0.081g、0.19mmoL)溶解於二氯甲烷(3mL)，添加 N-羥基琥珀醯亞胺(0.021g、0.19moLL)、及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.036g、0.19mmoL)而攪拌 3.5 小時。將此反應溶液滴加至添加上述步驟 2 所獲得的化合物(0.080g、0.15mmoL)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(1.5mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝8：2(v/v)]純化，獲得標題化合物(0.106g、73%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.4Hz)，1.36(9H，s)，1.71(2H，m)，1.86(2H，t，J＝7.8Hz)，2.15-2.19(4H，m)，2.40(3H，s)，2.77(1H，dd，J＝12.7，8.8Hz)，3.02(1H，dd，J＝14.1，4.7Hz)，3.08-3.11(2H，m)，3.16-3.19(2H，m)，3.54(2H，d，J＝5.9Hz)，3.57-3.77(4H，m)，4.46-4.48(1H，m)，5.16(1H，d，J＝19.2Hz)，5.25(1H，d，J＝18.8Hz)，5.42(2H，s)，5.55-5.60(1H，m)，6.53(1H，s)，7.00(1H，t，J＝6.3Hz)，7.17-7.26(5H，m)，7.31(1H，s)，7.71(1H，t，J＝5.7Hz)，7.80(1H，d，J＝11.0Hz)，7.92(1H，t，J＝5.7Hz)，8.15(1H，d，J＝8.2Hz)，8.27(1H，t，J＝5.5Hz)，8.46(1H，d，J＝8.2Hz).

MS(APCI)m/z：939(M＋H)$^+$.

【0207】步驟 4：甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3’,4’：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)甘胺醯胺三氟乙酸鹽

將上述步驟3所獲得的化合物(1.97g、2.10mmoL)溶解於二氯甲烷(7mL)。添加三氟乙酸(7mL)而攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，添加甲苯而共沸，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇：水＝7：3：1(v/v/v)之分配有機層]純化，獲得標題化合物(1.97g、99%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.4Hz)，1.71-1.73(2H，m)，1.82-1.90(2H，m)，2.12-2.20(4H，m)，2.40(3H，s)，2.75(1H，dd，J＝13.7，9.4Hz)，3.03-3.09(3H，m)，3.18-3.19(2H，m)，3.58-3.60(2H，m)，3.64(1H，d，J＝5.9Hz)，3.69(1H，d，J＝5.9Hz)，3.72(1H，d，J＝5.5Hz)，3.87(1H，dd，J＝16.8，5.9Hz)，4.50-4.56(1H，m)，5.16(1H，d，J＝19.2Hz)，5.25(1H，d，J＝18.8Hz)，5.42(2H，s)，5.55-5.60(1H，m)，7.17-7.27(5H，m)，7.32(1H，s)，7.78-7.81(2H，m)，7.95-7.97(3H，m)，8.33-8.35(2H，m)，8.48-8.51(2H，m).

MS(APCI)m/z：839$(M+H)^+$.

【0208】步驟 5：N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)甘胺醯胺

於上述步驟 4 所獲得的化合物(337mg，0.353mmoL)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.2mL)溶液中，添加三乙基胺(44.3mL，0.318mmoL)、6-順丁烯二醯亞胺己酸 N-琥珀醯亞胺基酯(119.7mg，0.388mmoL)，於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝5：1(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(278.0mg，76%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.3Hz)，1.12-1.22(2H，m)，1.40-1.51(4H，m)，1.66-1.76(2H，m)，1.80-1.91(2H，m)，2.05-2.21(6H，m)，2.39(3H，s)，2.79(1H，dd，J＝14.0，9.8Hz)，2.98-3.21(5H，m)，3.55-3.77(8H，m)，4.41-4.48(1H，m)，5.15(1H，d，J＝18.9Hz)，5.24(1H，d，J＝18.9Hz)，5.40(1H，d，J＝17.1Hz)，5.44(1H，d，J＝17.1Hz)，5.54-5.60(1H，m)，6.53(1H，s)，6.99(2H，s)，7.20-7.27(5H，m)，7.30(1H，s)，7.70(1H，t，J＝5.5Hz)，7.80(1H，d，J＝11.0Hz)，8.03(1H，t，J＝5.8Hz)，8.08(1H，t，J＝5.5Hz)，8.14(1H，d，J＝7.9Hz)，8.25(1H，t，J＝6.1Hz)，8.46(1H，d，J＝8.5Hz).

MS(APCI)m/z：1032$(M+H)^+$.

【0209】步驟6：抗體-藥物結合物(1)

抗體之還原：將參考例1製作的U1-59，使用製造方法1記載的共通操作B及C，將介質取代為PBS6.0/EDTA，調製為10mg/mL之抗體濃度。將本溶液(1.00mL)置入2.0mL聚丙烯製管，於其中添加10mM TCEP(東京化成工業股份有限公司)水溶液(0.0307mL；相對於抗體一分子為4.6當量)及1M磷酸氫二鉀水溶液(Nacalai Tesque，Inc.；0.050mL)。確認本溶液之pH為7.4±0.1內後，藉由於37℃保溫1小時，使抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

抗體與藥物連接物之結合：將上述溶液於22℃水浴保溫10分鐘後，添加二甲基亞碸(Sigma-Aldrich

Co.LLC；0.0586mL)與含上述步驟 5 所獲得的化合物 10mM的二甲基亞碸溶液(0.0615mL；相對於抗體一分子為 9.2 當量)，並於 22℃水浴保溫 40 分鐘，使藥物連接物與抗體結合。其次，添加 100mM NAC(Sigma-Aldrich Co.LLC)水溶液(0.0123mL)，再於室溫使用試管混勻器(Tube Rotator)(MTR-103，AS ONE 股份有限公司)而攪拌 20 分鐘，而使藥物連接物之反應停止。

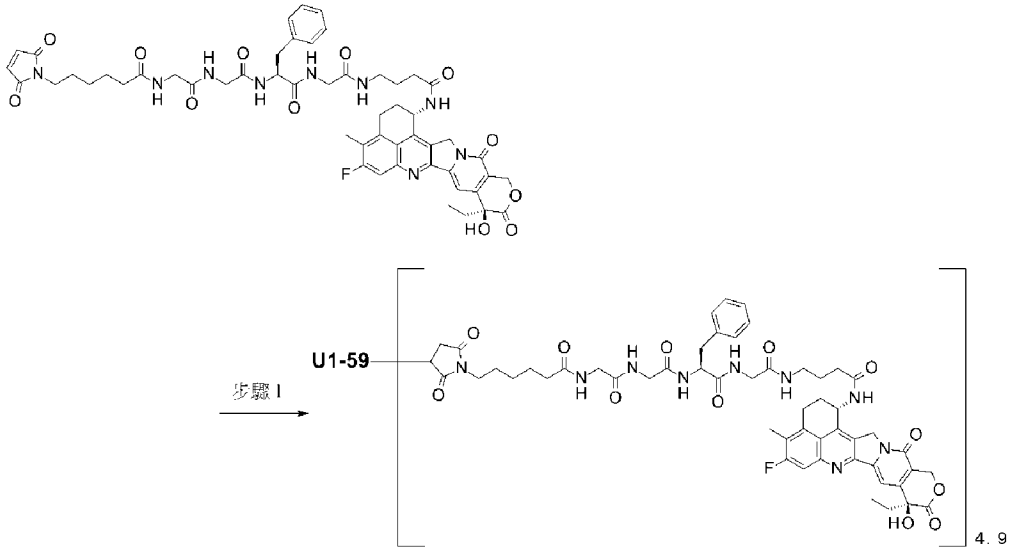
純化：將上述溶液，進行使用製造方法 1 記載的共通操作 D(使用 ABS 作為緩衝液)的純化，獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液 6mL。

特性評價：使用製造方法 1 記載的共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝7280 $\varepsilon_{D,370}$＝23400)，獲得下述之特性值。

抗體濃度：1.29mg/mL，抗體產量：7.74mg(77%)，以共通操作 E 測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.9。

實施例 2　抗體-藥物結合物(2)

【0210】



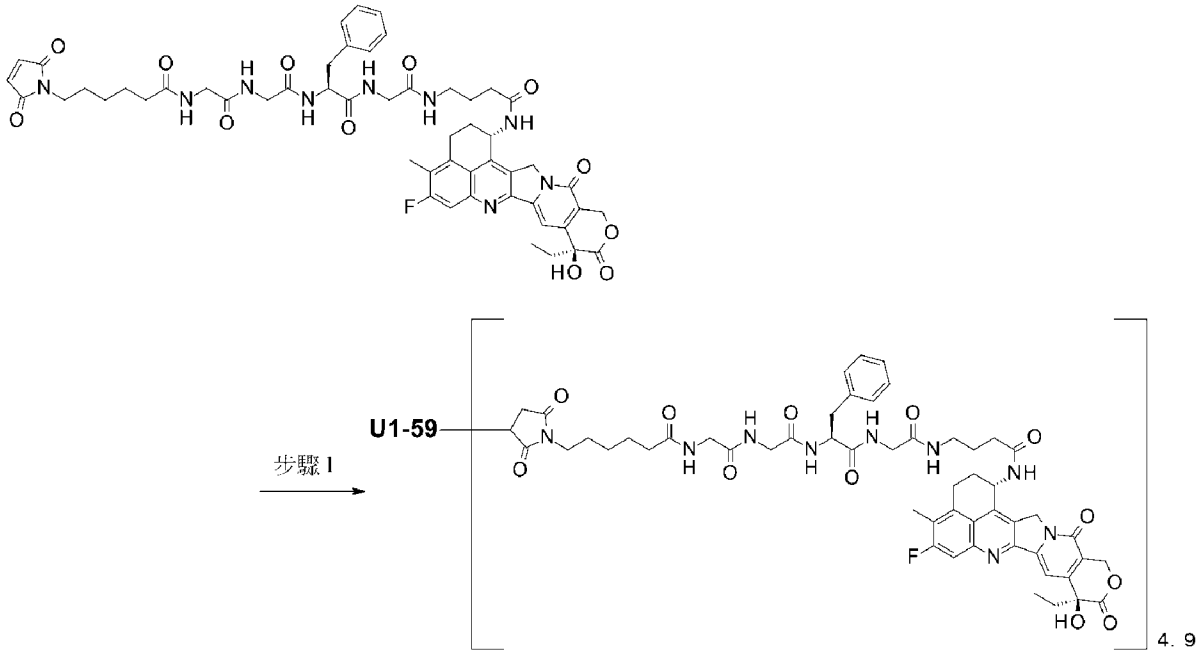
【0211】步驟 1：抗體-藥物結合物(2)

使用參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 1 步驟 5 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：12.0mg/mL，抗體產量：226.8mg(91%)，以共通操作 E 測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.9。

實施例 3　抗體-藥物結合物(3)

【0212】



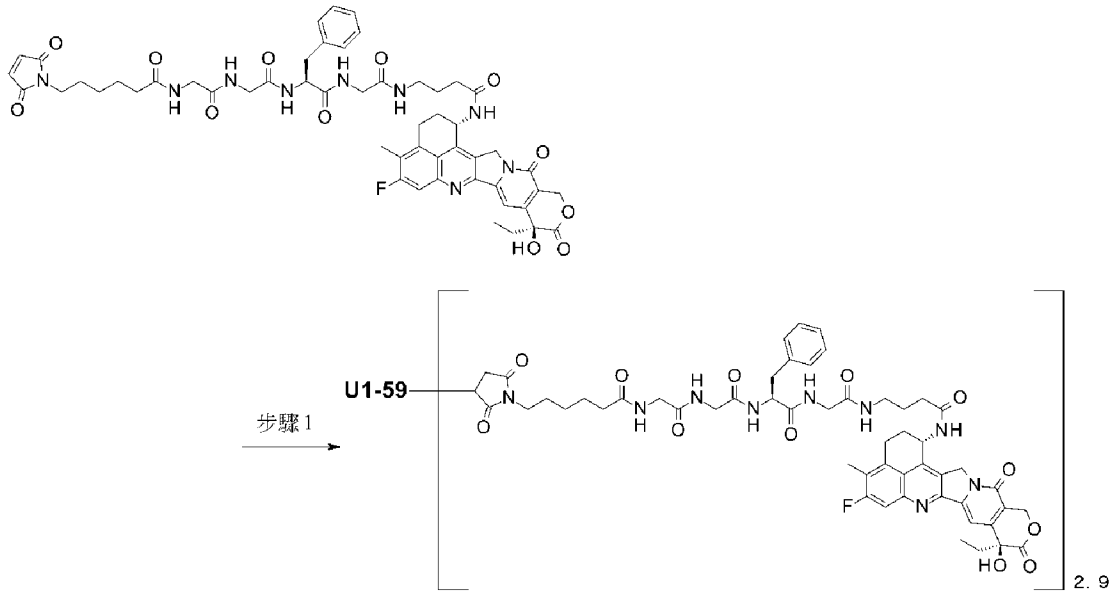
【0213】步驟 1：抗體-藥物結合物(3)

使用參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 1 步驟 5 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：16.9mg/mL，抗體產量：219.7mg(88%)，以共通操作 E 測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.9。

實施例 4　抗體-藥物結合物(4)

【0214】



【0215】步驟 1：抗體-藥物結合物(4)

抗體之還原：將參考例 1 製作的 U1-59，使用製造方法 1 記載的共通操作 B 及共通操作 C，將介質置換為 PBS6.0/EDTA，調製為 10mg/mL 之抗體濃度。將本溶液(1.00mL)置入 1.5mL 聚丙烯製管，於其中添加 10mM TCEP(東京化成工業股份有限公司)水溶液(0.0187mL；相對於抗體一分子為 2.8 當量)及 1M 磷酸氫二鉀水溶液(Nacalai Tesque，Inc.；0.0170mL)。確認本溶液之 pH 為 7.0±0.1 內後，藉由於 37℃保溫 1 小時，使抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

抗體與藥物連接物之結合：對上述溶液，於室溫添加含上述步驟 5 所獲得的化合物 10mM 的二甲基亞碸溶液(0.0314mL；相對於抗體一分子為 4.7 當量)，於 15℃保溫 1 小時，使藥物連接物與抗體結合。其次，添加 100mM NAC(Sigma-Aldrich Co.LLC)水溶液(0.0123mL；

相對於抗體一分子為 18.4 當量)，再於室溫保溫 20 分鐘，使藥物連接物之反應停止。

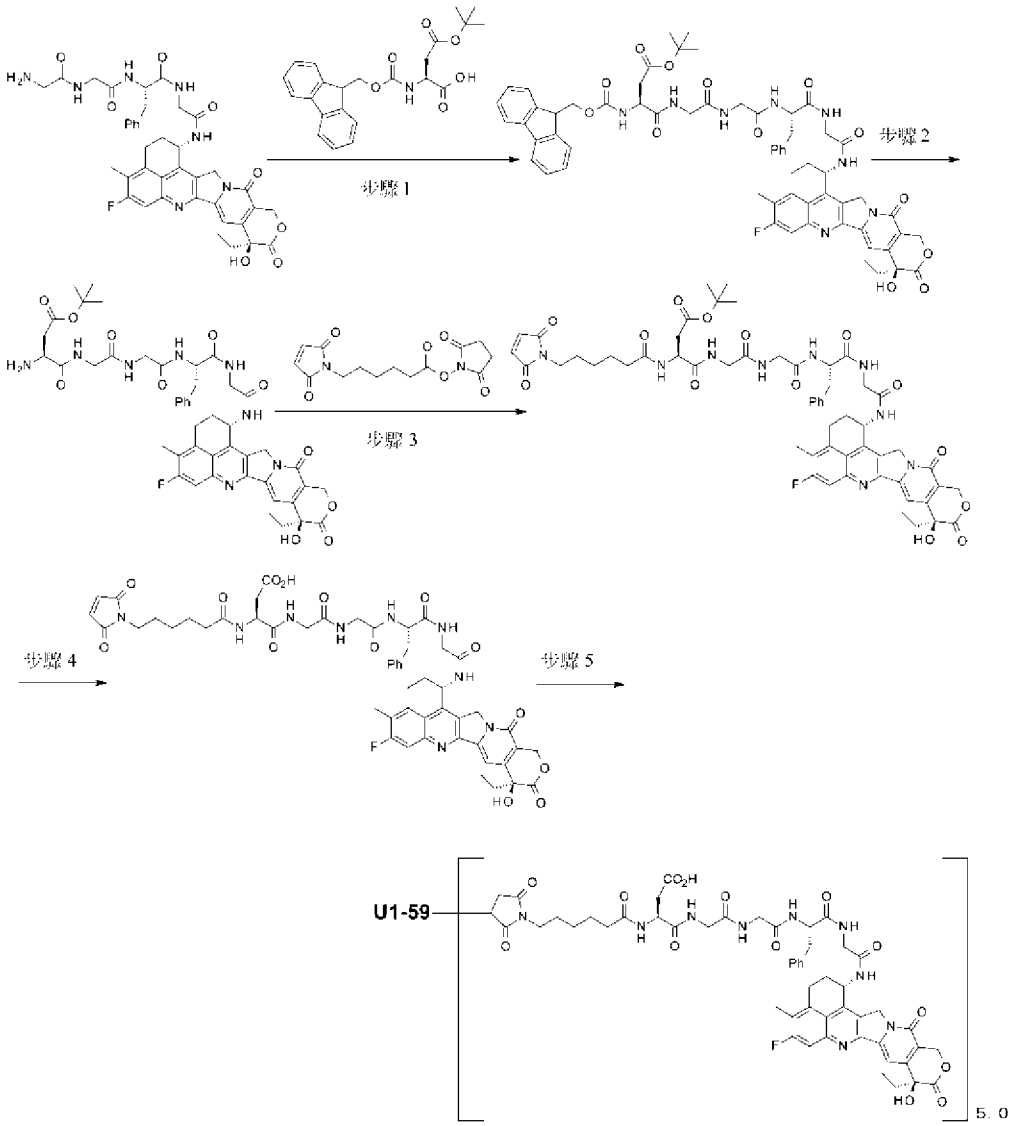
純化：將上述溶液，進行使用製造方法 1 記載的共通操作 D(使用 ABS 作為緩衝液)的純化，獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液 6mL 後，使用共通操作 A 而將溶液濃縮

特性評價：使用製造方法 1 記載的共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝5000、$\varepsilon_{D,370}$＝19000)，獲得下述之特性值。

抗體濃度：1.02mg/mL，抗體產量：6.1mg(61%)，以共通操作 E 測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：2.9；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝5000)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：3.2。

實施例 5　抗體-藥物結合物(5)

【0216】



【0217】步驟 1：(5S，14S)-5-苯甲基-1-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-14-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基}-1,4,7,10,13-五側氧基-3,6,9,12-四氮十六-16-酸三級丁酯

冰冷下，於甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]甘胺醯胺(國際公開第

1997/46260 號記載的醫藥化合物之游離體；0.250g，0.332mmoL)、N-羥基琥珀醯亞胺(57.2mg，0.497mmoL)、及 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-天冬胺酸 4-三級丁酯(0.205g，0.497mmoL)之 N,N-二甲基甲醯胺(10.0mL)溶液中，添加 N,N'-二環己基碳二亞胺(0.123g，0.497mmoL)，並於室溫攪拌 2 日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝9：1(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.278g，73%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.86(3H，t，J＝7.1Hz)，1.35(9H，s)，1.79-1.90(2H，m)，2.03-2.25(2H，m)，2.40(3H，s)，2.40-2.51(2H，m)，2.64-2.82(2H，m)，2.98(1H，dd，J＝13.7，4.6Hz)，3.16(2H，brs)，3.55(1H，dd，J＝16.7，5.7Hz)，3.63-3.80(4H，m)，4.16-4.34(3H，m)，4.36-4.50(2H，m)，5.23(2H，s)，5.37(1H，d，J＝16.5Hz)，5.43(1H，d，J＝16.5Hz)，5.51-5.62(1H，m)，6.52(1H，s)，7.10-7.25(5H，m)，7.26-7.33(3H，m)，7.39(2H，t，J＝7.3Hz)，7.65-7.72(3H，m)，7.80(1H，d，J＝11.0Hz)，7.86(2H，d，J＝7.3Hz)，7.98(1H，t，J＝5.5Hz)，8.07(1H，d，J＝7.8Hz)，8.15(1H，t，J＝5.5Hz)，8.31(1H，t，J＝5.5Hz)，8.41(1H，d，J＝8.7Hz).

MS(ESI)m/z：1147$(M+H)^{+}$.

【0218】步驟 2：(5S,14S)-14-胺基-5-苯甲基-1-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-

2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-1,4,7,10,13-五側氧基-3,6,9,12-四氮十六-16-酸三級丁酯

於上述步驟1所獲得的化合物(0.279g，0.242mmoL)之N,N-二甲基甲醯胺(2.00mL)溶液中，添加哌啶(0.240mL，2.42mmoL)，於室溫攪拌1小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝2：1(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.265g，定量的)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.88(3H，t，J＝7.2Hz)，1.39(9H，s)，1.81-1.94(1H，m)，2.07-2.28(2H，m)，2.37(1H，dd，J＝15.8，8.0Hz)，2.43(3H，s)，2.60(1H，dd，J＝15.8，4.9Hz)，2.75-2.82(1H，m)，3.00(1H，dd，J＝13.9，4.5Hz)，3.16-3.25(2H，m)，3.50-3.61(2H，m)，3.65-3.81(5H，m)，4.40-4.51(1H，m)，5.27(2H，dd，J＝24.1，19.0Hz)，5.43(2H，dd，J＝21.3，16.2Hz)，5.56-5.65(1H，m)，6.55(1H，s)，7.15-7.28(5H，m)，7.33(1H，s)，7.83(1H，d，J＝11.0Hz)，8.04(1H，t，J＝5.7Hz)，8.09(1H，d，J＝8.2Hz)，8.26-8.39(2H，m)，8.44(1H，d，J＝8.2Hz).

【0219】步驟3：(5S,14S)-5-苯甲基-14-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-1-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':

6,7]吲哄并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-1,4,7,10,13-五側氧基-3,6,9,12-四氮十六-16-酸三級丁酯

於上述步驟2所獲得的化合物(0.100g，0.108mmoL)之N,N-二甲基甲醯胺(2.00mL)溶液中，添加6-順丁烯二醯亞胺己酸 N-琥珀醯亞胺基酯(40.0mg，0.130mmoL)，並於室溫攪拌2日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝9：1(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(80.0mg，66%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.88(3H，t，J＝7.2Hz)，1.13-1.23(2H，m)，1.37(9H，s)，1.42-1.54(4H，m)，1.80-1.96(2H，m)，2.08-2.25(4H，m)，2.35-3.76(15H，m)，2.43(3H，s)，4.39-4.49(1H，m)，4.55-4.67(1H，m)，5.21-5.34(2H，m)，5.43(2H，dd，J＝21.1，16.4Hz)，5.56-5.64(1H，m)，6.55(1H，s)，7.01(2H，d，J＝0.8Hz)，7.16-7.26(5H，m)，7.33(1H，s)，7.83(1H，d，J＝11.3Hz)，8.04-8.18(3H，m)，8.30-8.37(1H，m)，8.43(1H，d，J＝8.6Hz).

MS(ESI)m/z：1118$(M+H)^+$.

【0220】步驟4：N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-α-天冬胺醯基甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲哄并[1,2-b]喹啉-1-基]甘胺醯胺

冰冷下，於上述步驟 3 所獲得的化合物(70.0mg，62.6μmoL)中添加三氟乙酸(4.00mL)，於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(55.0mg，83%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.88(3H，t，J＝7.4Hz)，1.14-1.24(2H，m)，1.41-1.53(4H，m)，1.79-1.95(2H，m)，2.08-2.28(4H，m)，2.37-2.60(2H，m)，2.42(3H，s)，2.63-2.82(2H，m)，2.99(1H，dd，J＝14.1，5.1Hz)，3.12-3.25(2H，m)，3.29-3.44(1H，m)，3.52-3.80(6H，m)，4.38-4.48(1H，m)，4.56(1H，dd，J＝13.7，7.4Hz)，5.27(2H，dd，J＝24.3，18.8Hz)，5.43(2H，dd，J＝21.5，16.4Hz)，5.57-5.62(1H，m)，6.55(1H，s)，7.01(2H，s)，7.15-7.26(5H，m)，7.33(1H，s)，7.82(1H，d，J＝11.0Hz)，7.98(1H，brs)，8.08(1H，d，J＝6.7Hz)，8.15(1H，d，J＝7.8Hz)，8.34(1H，brs)，8.44(1H，d，J＝8.6Hz)，12.26(1H，brs).

MS(ESI)m/z：1062$(M+H)^+$.

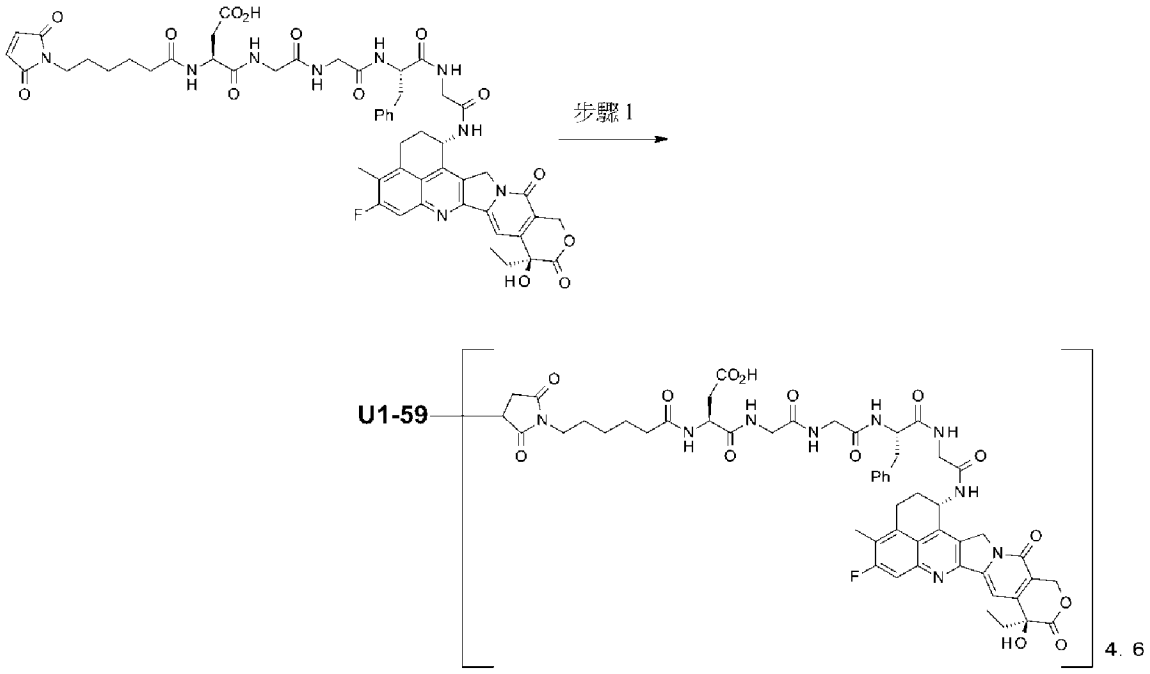
【0221】步驟 5：抗體-藥物結合物(5)

使用參考例 1 製作的 U1-59 及上述步驟 4 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：1.36mg/mL，抗體產量：8.16mg(82%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用$\varepsilon_{D,280}$＝7620、$\varepsilon_{D,370}$＝23700)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：5.0。

實施例 6　抗體-藥物結合物(6)

【0222】



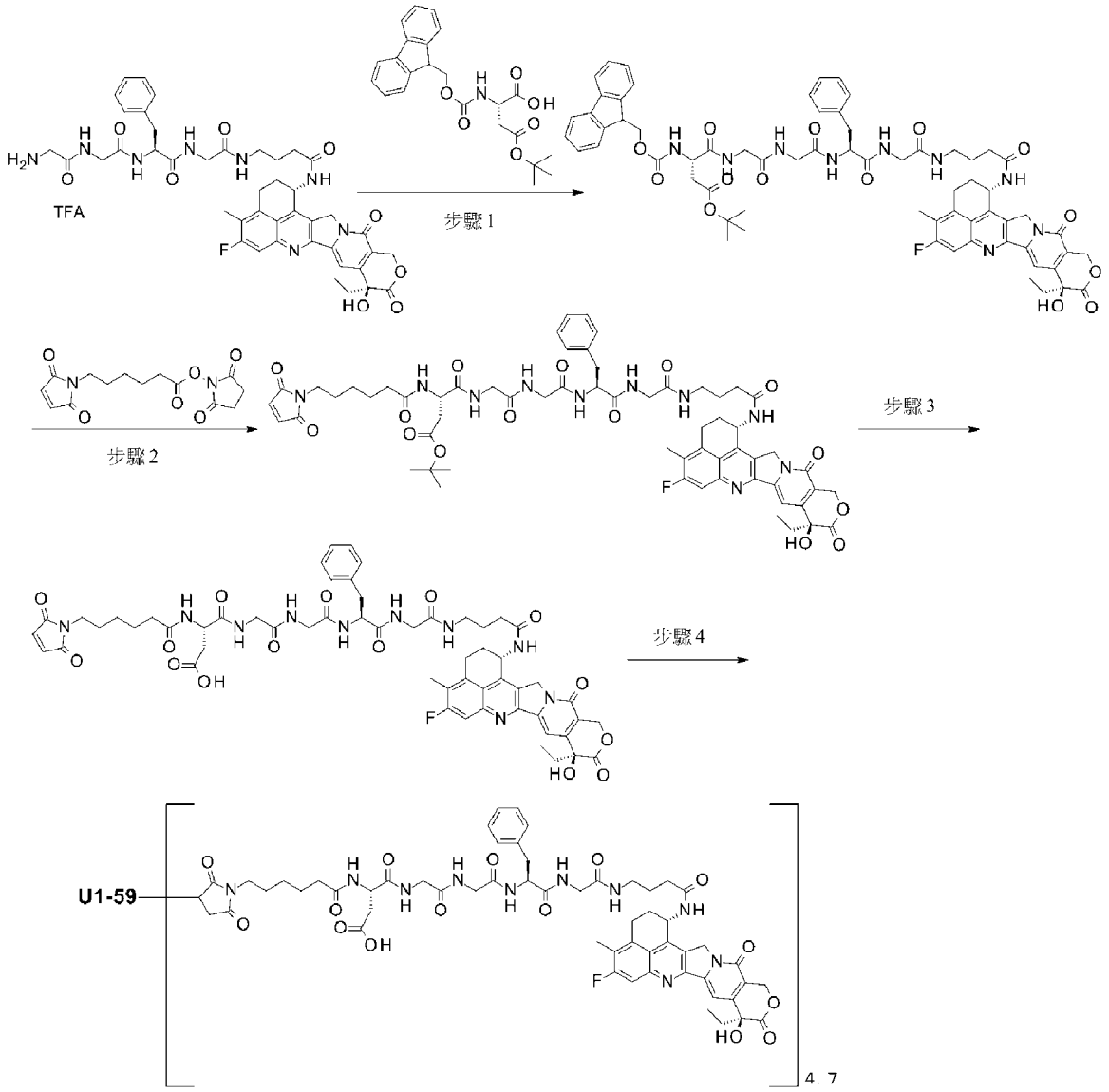
【0223】步驟 1：抗體-藥物結合物(6)

使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 5 步驟 4 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：11.5mg/mL，抗體產量：224.2mg(90%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 7620、$\varepsilon_{D,370}$ = 23700)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.6。

實施例 7　抗體-藥物結合物(7)

【0224】



【0225】步驟 1：(3S,12S)-12-苯甲基-21-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-3-{[(9H-茀-9-基甲氧基)羰基]胺基}-4,7,10,13,16,21-六側氧基-5,8,11,14,17-五氮二十一-1-酸三級丁酯

將(2S)-4-三級丁氧基-2-{[(9H-茀-9-基甲氧基)羰基]胺基}-4-側氧基丁酸(0.625g、1.52mmoL)溶解於二氯甲烷(10.0mL)，添加 N-羥基琥珀醯亞胺(0.175g、

1.52moL)、及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.291g、1.52mmoL)而攪拌 1 小時。將此反應溶液滴加於添加有實施例 1 步驟 4 所獲得的化合物(1.00g、1.01mmoL)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(10.0mL)中，並於室溫攪拌 20 小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝8：2(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.873g、70%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.88(3H，t，J＝7.4Hz)，1.37(9H，s)，1.68-1.78(2H，m)，1.81-1.93(2H，m)，2.10-2.23(4H，m)，2.41(3H，s)，2.68-2.85(3H，m)，2.99-3.22(5H，m)，3.58-3.81(6H，m)，4.19-4.36(3H，m)，4.38-4.52(2H，m)，5.17(1H，d，J＝19.2Hz)，5.25(1H，d，J＝19.2Hz)，5.43(2H，s)，5.54-5.62(1H，m)，6.55(1H，s)，7.15-7.34(8H，m)，7.41(2H，t，J＝7.2Hz)，7.66-7.75(4H，m)，7.81(1H，d，J＝11.0Hz)，7.88(2H，d，J＝7.4Hz)，8.01-8.06(1H，m)，8.14(1H，d，J＝8.2Hz)，8.17-8.22(1H，m)，8.25-8.30(1H，m)，8.47(1H，d，J＝8.6Hz).

MS(APCI)m/z：1232$(M+H)^{+}$.

【0226】步驟 2：(3S,12S)-12-苯甲基-3-{[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]胺基}-21-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4,7,10,13,16,21-六側氧基-5,8,11,14,17-五氮二十一-1-酸三級丁酯

將上述步驟1所獲得的化合物(0.800g、0.649mmoL)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3.00mL)，添加哌啶(0.643mL、6.49mmoL)並攪拌1小時。將溶媒減壓乾燥，並將獲得的殘留物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)。添加6-順丁烯二醯亞胺己酸N-琥珀醯亞胺基酯(0.300g、0.974mmoL)，攪拌20小時。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝8：2(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.224g、29%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.6Hz)，1.15-1.22(2H，m)，1.35(9H，s)，1.44-1.47(4H，m)，1.71-1.73(2H，m)，1.80-1.91(2H，m)，2.08(2H，t，J＝7.6Hz)，2.13-2.20(4H，m)，2.40(3H，s)，2.67(1H，dt，J＝11.1，4.8Hz)，2.78(1H，dd，J＝13.6，9.4Hz)，2.99-3.17(6H，m)，3.31-3.36(2H，m)，3.57-3.76(6H，m)，4.45-4.47(1H，m)，4.57-4.60(1H，m)，5.16(1H，d，J＝18.7Hz)，5.25(1H，d，J＝18.7Hz)，5.42(2H，s)，5.55-5.60(1H，m)，6.53(1H，s)，6.99(2H，s)，7.15-7.27(5H，m)，7.31(1H，s)，7.70(1H，t，J＝5.4Hz)，7.80(1H，d，J＝10.9Hz)，7.99(1H，t，J＝5.7Hz)，8.09-8.12(3H，m)，8.25(1H，t，J＝6.0Hz)，8.45(1H，d，J＝9.1Hz).

MS(APCI)m/z：1203$(M+H)^+$.

【0227】步驟3：N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]-L-α-天冬胺醯基甘胺醯基甘胺醯基-

L-苯丙胺醯基-N-(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)甘胺醯胺

使上述步驟2所獲得的化合物(0.224g、0.186mmoL)與實施例1步驟2同樣地反應，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(21.2mg、10%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.87(3H，t，J＝7.2Hz)，1.13-1.21(2H，m)，1.42-1.45(6H，m)，1.70-1.72(2H，m)，1.85-1.88(2H，m)，2.06-2.20(6H，m)，2.39(3H，s)，2.63-2.67(1H，m)，2.78-2.81(1H，m)，3.04-3.12(6H，m)，3.63-3.70(6H，m)，4.46-4.52(2H，m)，5.16(1H，d，J＝19.2Hz)，5.25(1H，d，J＝18.8Hz)，5.42(2H，s)，5.55-5.58(1H，m)，6.53(1H，s)，6.99(2H，s)，7.18-7.23(6H，m)，7.30(1H，s)，7.71(1H，t，J＝5.5Hz)，7.79(1H，d，J＝10.9Hz)，7.99-8.02(1H，m)，8.10-8.11(3H，m)，8.27-8.30(1H，m)，8.47-8.50(1H，m).

MS(APCI)m/z：1147$(M+H)^+$.

【0228】步驟4：抗體-藥物結合物(7)

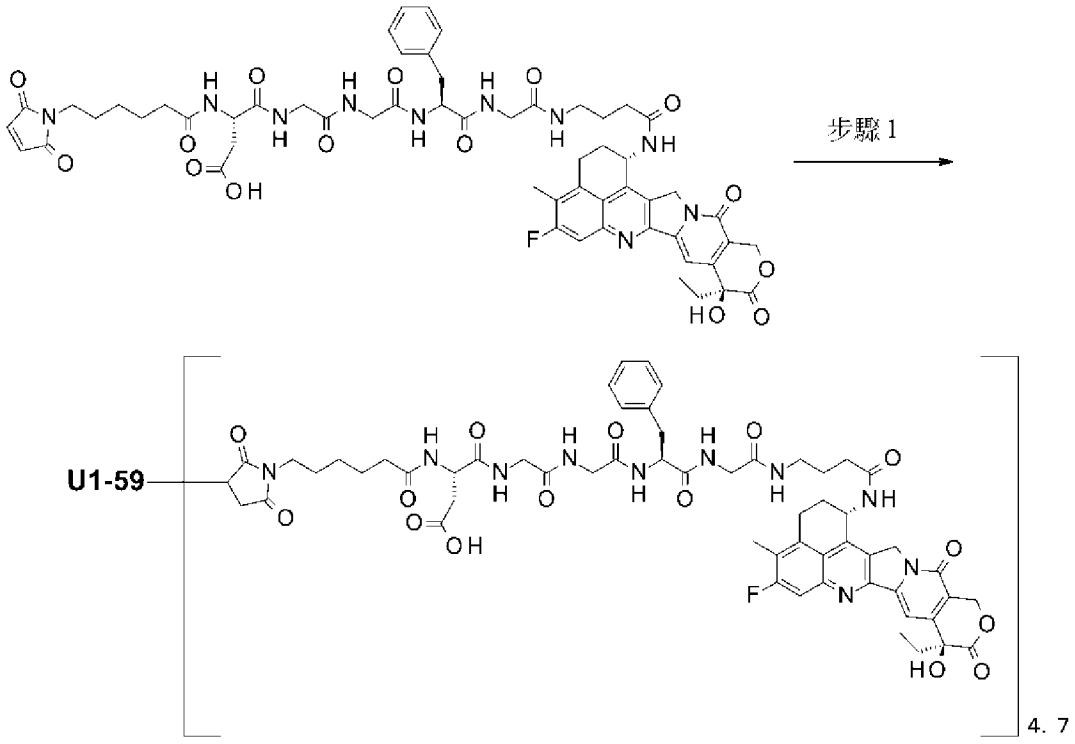
使用以參考例1製作的U1-59及上述步驟3所獲得的化合物，藉由與實施例1步驟6同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：1.39mg/mL，抗體產量：8.34mg(83%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用

$\varepsilon_{D,280}$ = 7670、$\varepsilon_{D,370}$ = 24800)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.7。

實施例 8　抗體-藥物結合物(8)

【0229】



【0230】步驟 1：抗體-藥物結合物(8)

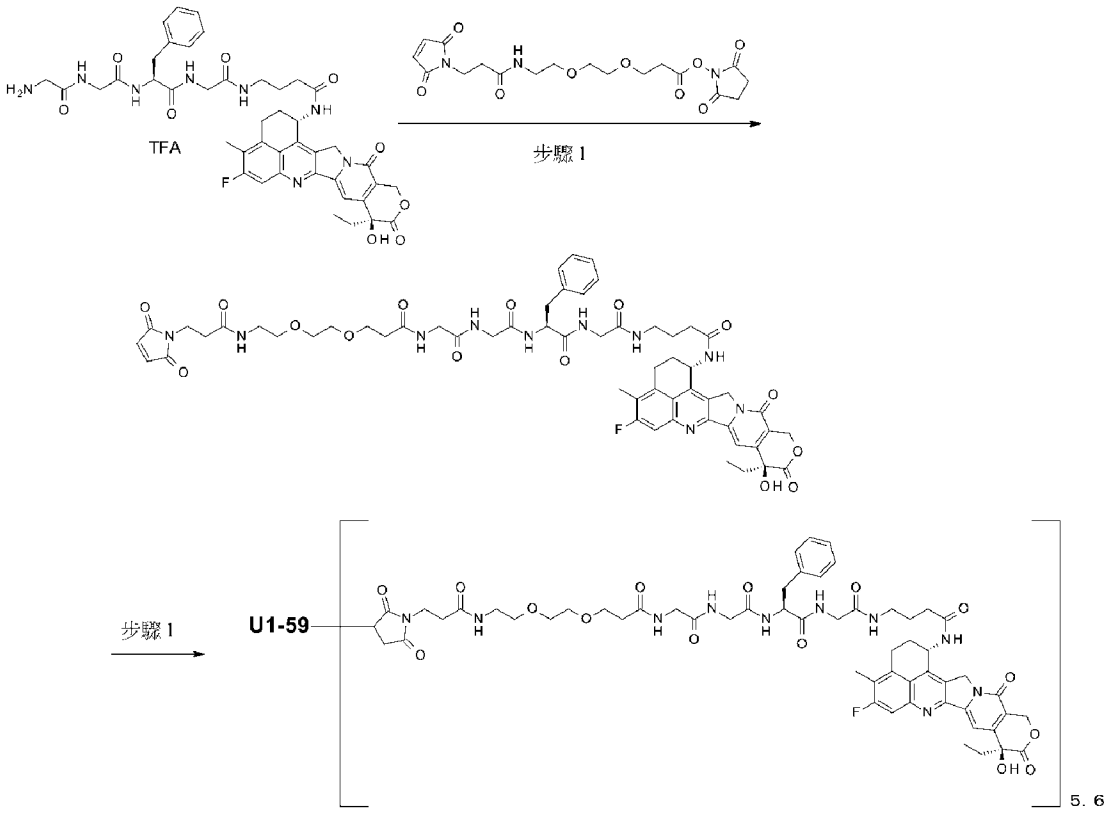
使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 7 步驟 3 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：11.2mg/mL，抗體產量：228.5mg(91%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 7670、$\varepsilon_{D,370}$ = 24800)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.7。

【0231】

實施例 9　抗體-藥物結合物(9)

【0232】



【0233】步驟1：N-{3-[2-(2-{[3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯基]胺基}乙氧基)乙氧基]丙醯基}甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-(4-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-4-側氧基丁基)甘胺醯胺

將實施例1之步驟4所獲得的化合物(100mg，0.119mmoL)，使用3-(2-(2-(3-順丁烯二醯亞胺丙醯胺)乙氧基)乙氧基)丙酸N-琥珀醯亞胺基酯(50.7mg，0.119mmoL)替代6-順丁烯二醯亞胺己酸N-琥珀醯亞胺基酯，而使其與實施例1之步驟5同樣地反應，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(66.5mg，48%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.85(3H，t，J＝7.4Hz)，1.65-1.74(2H，m)，1.77-1.90(2H，m)，2.07-2.19(4H，m)，2.30(2H，t，J＝7.2Hz)，2.33-2.36(2H，m)，2.38(3H，s)，2.76(1H，dd，J＝13.7，9.8Hz)，2.96-3.18(9H，m)，3.42-3.44(4H，m)，3.53-3.76(10H，m)，4.43(1H，td，J＝8.6，4.7Hz)，5.14(1H，d，J＝18.8Hz)，5.23(1H，d，J＝18.8Hz)，5.38(1H，d，J＝17.2Hz)，5.42(1H，d，J＝17.2Hz)，5.52-5.58(1H，m)，6.52(1H，s)，6.98(2H，s)，7.12-7.17(1H，m)，7.18-7.25(4H，m)，7.29(1H，s)，7.69(1H，t，J＝5.5Hz)，7.78(1H，d，J＝11.3Hz)，7.98-8.03(2H，m)，8.11(1H，d，J＝7.8Hz)，8.16(1H，t，J＝5.7Hz)，8.23(1H，t，J＝5.9Hz)，8.44(1H，d，J＝9.0Hz).

MS(APCI)m/z：1149$(M+H)^+$.

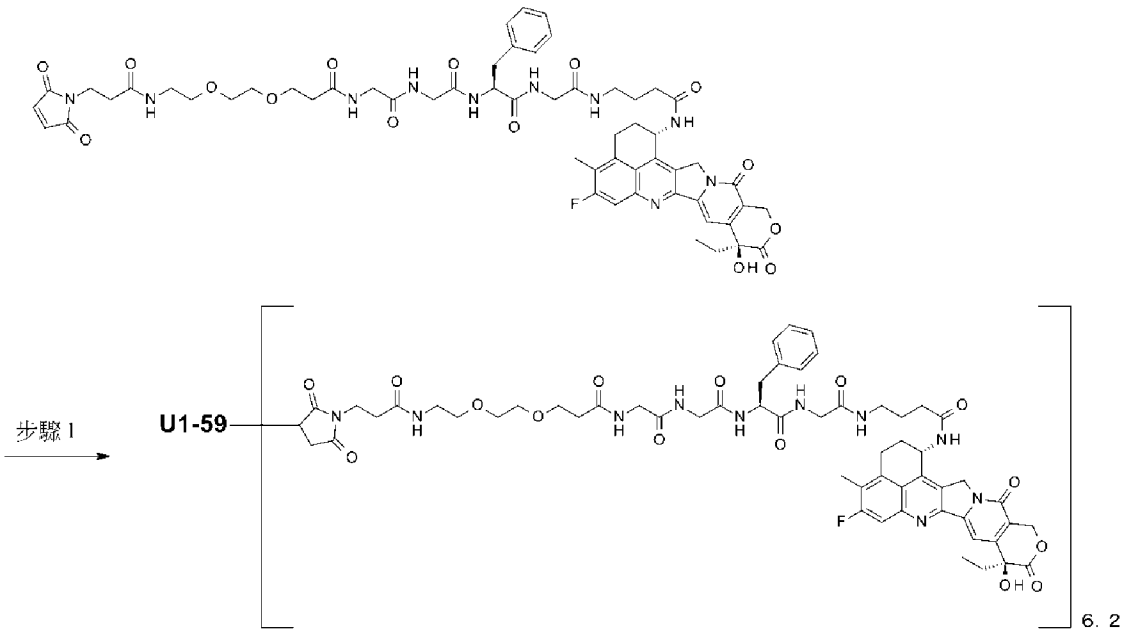
【0234】步驟2：抗體-藥物結合物(9)

使用以參考例1製作的U1-59及上述步驟1所獲得的化合物，藉由與實施例1步驟6同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：2.08mg/mL，抗體產量：18.7mg(94%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用$\varepsilon_{D,280}$＝4964、$\varepsilon_{D,370}$＝18982)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：5.6。

實施例10　抗體-藥物結合物(10)

【0235】



【0236】步驟 1：抗體-藥物結合物(10)

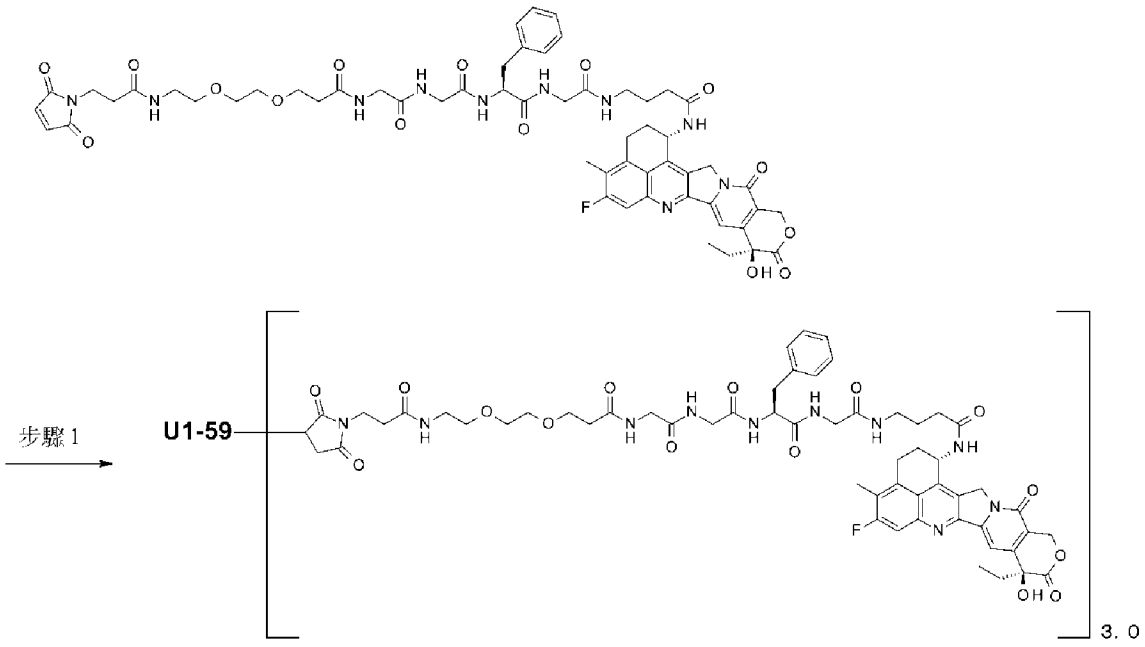
使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 9 步驟 1 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：19.7mg/mL，抗體產量：236.4mg(95%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 4964、$\varepsilon_{D,370}$ = 18982)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.2；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 4964)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.4。

【0237】

實施例 11　抗體-藥物結合物(11)

【0238】



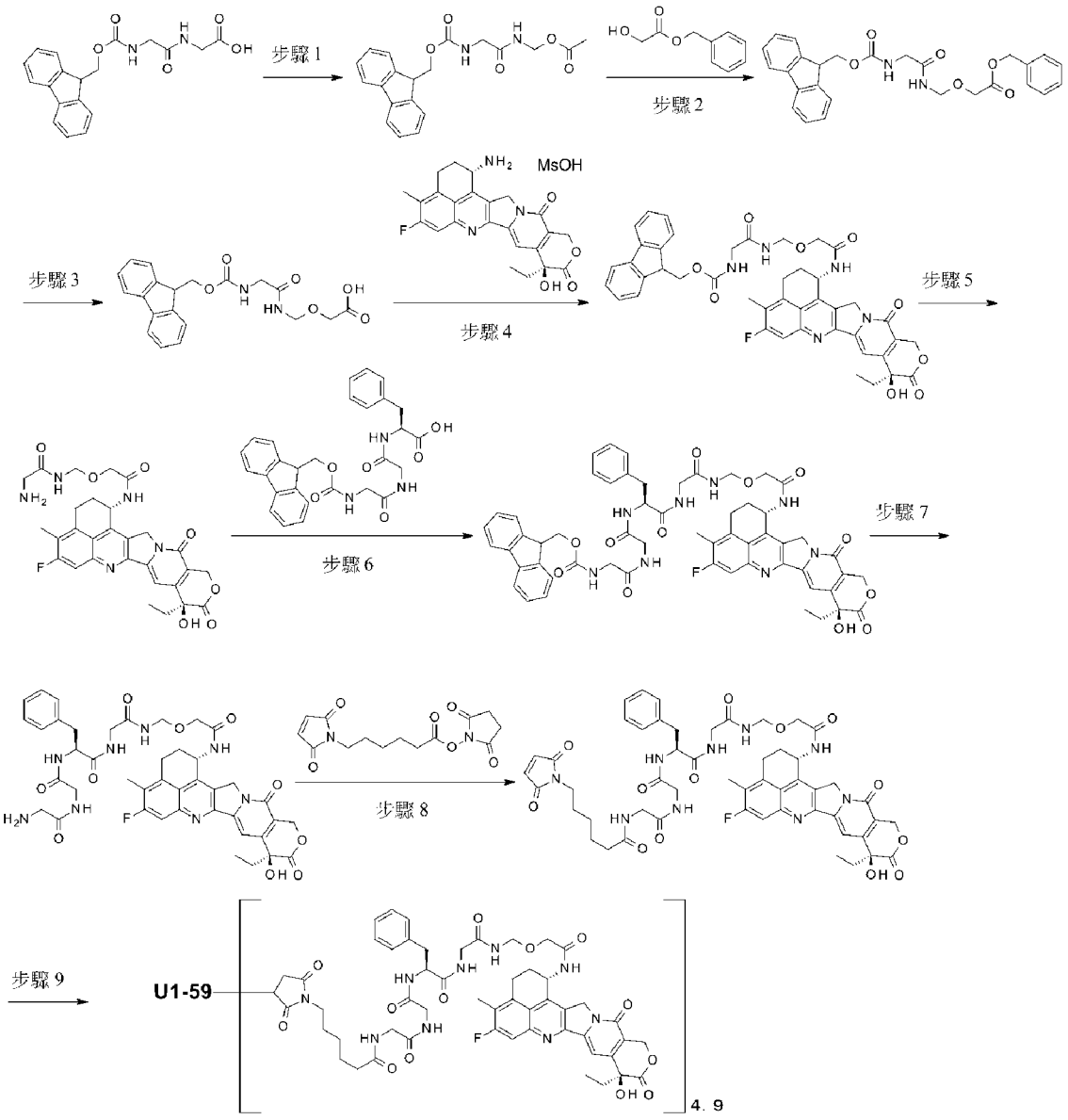
【0239】步驟 1：抗體-藥物結合物(11)

使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 9 步驟 1 所獲得的化合物，藉由與實施例 4 步驟 1 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：0.88mg/mL，抗體產量：5.28mg(53%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 4964、$\varepsilon_{D,370}$ = 18982)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：3.0；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 4964)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：3.3。

實施例 12　抗體-藥物結合物(12)

【0240】



【0241】步驟1：({N-[(9H-茀-9-基甲氧基)羰基]甘胺醯基}胺基)甲基乙酸酯

於包含N-9-茀基甲氧基羰基甘胺醯基甘胺酸(4.33g，12.2mmol)、四氫呋喃(120mL)、及甲苯(40.0mL)的混合物中，添加吡啶(1.16mL，14.7mmol)及四乙酸鉛(6.84g，14.7mmol)，並加熱回流5小時。將反應液冷卻至室溫後，藉由矽藻土過濾去除不溶物，減壓下濃縮濾液之溶媒。將獲得的殘留物溶解於乙酸乙酯，

以水及飽和食鹽水洗淨後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒後，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[己烷：乙酸乙酯＝9：1(v/v)～乙酸乙酯]純化，獲得呈無色固體之標題化合物(3.00g，67%)。

^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ：2.07(3H，s)，3.90(2H，d，J＝5.1Hz)，4.23(1H，t，J＝7.0Hz)，4.46(2H，d，J＝6.6Hz)，5.26(2H，d，J＝7.0Hz)，5.32(1H，brs)，6.96(1H，brs)，7.32(2H，t，J＝7.3Hz)，7.41(2H，t，J＝7.3Hz)，7.59(2H，d，J＝7.3Hz)，7.77(2H，d，J＝7.3Hz).

【0242】步驟 2：[({N-[(9H-茀-9-基甲氧基)羰基]甘胺醯基}胺基)甲氧基]乙酸苯甲酯

於上述步驟1所獲得的化合物(3.68g，10.0mmoL)及乙醇酸苯甲酯(4.99g，30.0mmoL)之四氫呋喃(40.0mL)溶液中，於 0℃添加三級丁醇鉀(2.24g，20.0mmoL)，並於室溫攪拌 15 分鐘。於 0℃，於反應溶液中添加乙酸乙酯、水，以乙酸乙酯、氯仿萃取，將獲得的有機層以硫酸鈉乾燥，並過濾。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物溶解於二噁烷(40.0mL)、水(10.0mL)，添加碳酸氫鈉(1.01g，12.0mmoL)、氯甲酸 9-茀基甲酯(2.59g，10.0mmoL)，於室溫攪拌 2 小時。於反應溶液中添加水，以乙酸乙酯萃取，將獲得的有機層以硫酸鈉乾燥，並過濾。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[己烷：乙酸乙酯＝100：0(v/v)～0：100]純化，獲得無色油狀之標題化合物(1.88g、40%)。

^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ：3.84(2H，d，J＝5.5Hz)，4.24(3H，t，J＝6.5Hz)，4.49(2H，d，J＝6.7Hz)，4.88(2H，d，J＝6.7Hz)，5.15-5.27(1H，m)，5.19(2H，s)，6.74(1H，brs)，7.31-7.39(7H，m)，7.43(2H，t，J＝7.4Hz)，7.61(2H，d，J＝7.4Hz)，7.79(2H，d，J＝7.4Hz).

【0243】步驟 3：[({N-[(9H-茀-9-基甲氧基)羰基]甘胺醯基}胺基)甲氧基]乙酸

將上述步驟 2 所獲得的化合物(1.88g、3.96mmoL)溶解於乙醇(40.0mL)、乙酸乙酯(20.0mL)。添加鈀碳觸媒(376mg)，在氫氣環境下，於室溫攪拌 2 小時。藉由矽藻土過濾去除不溶物，減壓餾除濾液之溶媒，獲得呈無色固體之標題化合物(1.52g、定量的)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：3.62(2H，d，J＝6.3Hz)，3.97(2H，s)，4.18-4.32(3H，m)，4.60(2H，d，J＝6.7Hz)，7.29-7.46(4H，m)，7.58(1H，t，J＝5.9Hz)，7.72(2H，d，J＝7.4Hz)，7.90(2H，d，J＝7.4Hz)，8.71(1H，t，J＝6.5Hz).

【0244】步驟 4：9H-茀-9-基甲基(2-{[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]胺基}-2-側氧基乙基)胺甲酸酯

冰冷下，於依喜替康之甲磺酸鹽(0.283g，0.533mmoL)、N-羥基琥珀醯亞胺(61.4mg，

0.533mmoL)、及上述步驟 3 所獲得的化合物(0.205g，0.533mmoL)之 N,N-二甲基甲醯胺(10.0mL)溶液中，添加 N,N-二異丙基乙基胺(92.9μL，0.533mmoL)及 N,N'-二環己基碳二亞胺(0.143g，0.693mmoL)，並於室溫攪拌 3 日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇：水＝7：3：1(v/v/v)之分配有機層]純化，獲得呈淡茶色固體之標題化合物(0.352g，82%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.81(3H，t，J＝7.4Hz)，1.73-1.87(2H，m)，2.06-2.20(2H，m)，2.34(3H，s)，3.01-3.23(2H，m)，3.58(2H，d，J＝6.7Hz)，3.98(2H，s)，4.13-4.25(3H，m)，4.60(2H，d，J＝6.7Hz)，5.09-5.22(2H，m)，5.32-5.42(2H，m)，5.50-5.59(1H，m)，6.49(1H，s)，7.24-7.30(3H，m)，7.36(2H，t，J＝7.4Hz)，7.53(1H，t，J＝6.3Hz)，7.66(2H，d，J＝7.4Hz)，7.75(1H，d，J＝11.0Hz)，7.84(2H，d，J＝7.4Hz)，8.47(1H，d，J＝8.6Hz)，8.77(1H，t，J＝6.7Hz).

MS(ESI)m/z：802$(M+H)^+$.

【0245】步驟 5：N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺

於上述步驟 4 所獲得的化合物(0.881g，1.10mmoL)之 N,N-二甲基甲醯胺(11.0mL)溶液中，添加哌啶

(1.1mL)，並於室溫攪拌2小時。減壓餾除溶媒，獲得含標題化合物的混合物。本混合物未進一步純化而用於下一反應。

【0246】步驟 6：N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺

冰冷下，於上述步驟 5 所獲得的混合物(0.439mmoL)、N-羥基琥珀醯亞胺(0.101g，0.878mmoL)、及 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺酸(日本特開 2002-60351 號公報記載的化合物；0.440g，0.878mmoL)之 N,N-二甲基甲醯胺(50.0mL)溶液中，添加 N,N'-二環己基碳二亞胺(0.181g，0.878mmoL)，並於室溫攪拌4日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝9：1(v/v)]純化，獲得呈淡橙色固體之標題化合物(0.269g，58%)。

MS(ESI)m/z：1063$(M+H)^+$.

【0247】步驟 7：甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺

於上述步驟6所獲得的化合物(0.269g，0.253mmoL)之N,N-二甲基甲醯胺(4.00mL)溶液中，添加哌啶(0.251mL，2.53mmoL)，於室溫攪拌2小時。減壓餾除溶媒，獲得含標題化合物的混合物。本混合物未進一步純化而用於下一反應。

【0248】步驟8：N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺

於上述步驟7所獲得的化合物(0.253mmoL)之N,N-二甲基甲醯胺(10.0mL)溶液中，添加6-順丁烯二醯亞胺己酸N-琥珀醯亞胺基酯(0.156g，0.506mmoL)，並於室溫攪拌3日。減壓餾除溶媒，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析[氯仿～氯仿：甲醇＝9：1(v/v)]純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.100g，38%)。

^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ：0.83(3H，t，J＝7.2Hz)，1.09-1.21(2H，m)，1.33-1.47(4H，m)，1.75-1.90(2H，m)，2.00-2.23(4H，m)，2.36(3H，s)，2.69-2.81(1H，m)，2.94-3.03(1H，m)，3.06-3.22(2H，m)，3.23-3.74(6H，m)，3.98(2H，s)，4.39-4.50(1H，m)，4.60(2H，d，J＝6.7Hz)，5.17(2H，s)，5.39(2H，s)，5.53-5.61(1H，m)，6.50(1H，s)，6.96(2H，s)，7.11-7.24(5H，m)，7.28(1H，s)，7.75(1H，d，J＝11.0Hz)，

7.97(1H，t，J＝5.7Hz)，8.03(1H，t，J＝5.9Hz)，8.09(1H，d，J＝7.8Hz)，8.27(1H，t，J＝6.5Hz)，8.48(1H，d，J＝9.0Hz)，8.60(1H，t，J＝6.5Hz).

MS(ESI)m/z：1034$(M+H)^+$.

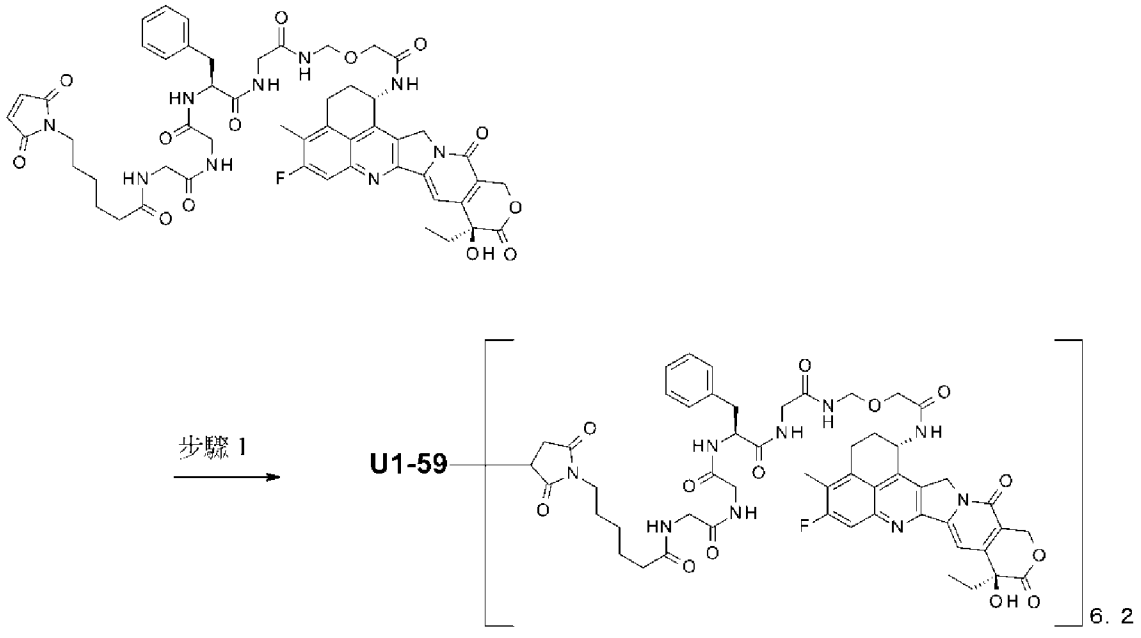
【0249】步驟9：抗體-藥物結合物(12)

使用以參考例1製作的U1-59及上述步驟8所獲得的化合物，藉由與實施例1步驟6同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：2.11mg/mL，抗體產量：19.0mg(95%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用$\varepsilon_{D,280}$＝5178、$\varepsilon_{D,370}$＝20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：4.9。

實施例13　抗體-藥物結合物(13)

【0250】



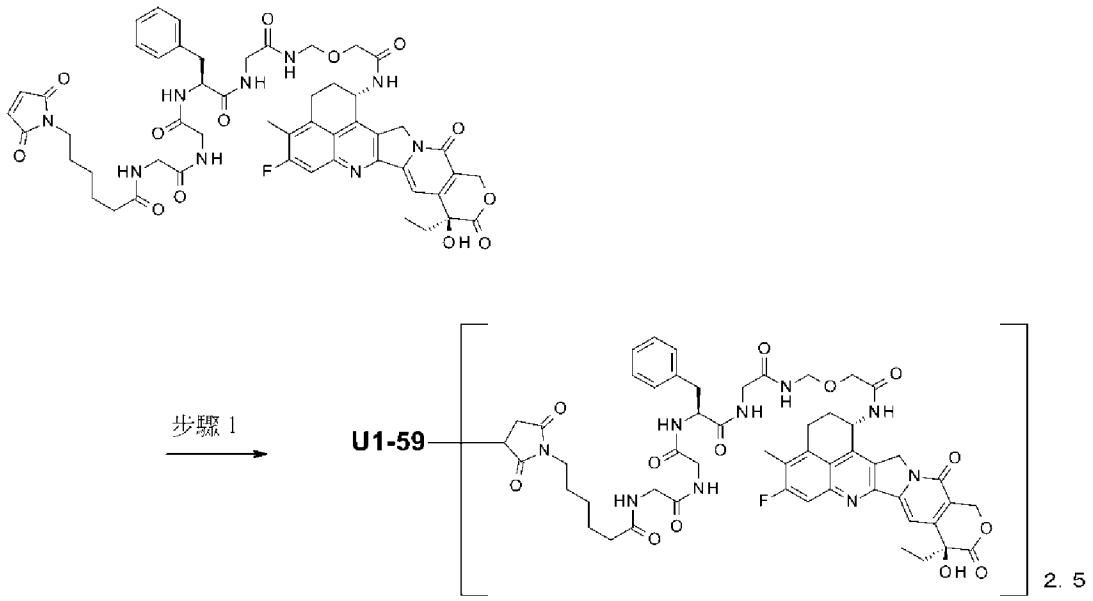
【0251】步驟1：抗體-藥物結合物(13)

使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物，藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：22.2mg/mL，抗體產量：244.2mg(98%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178、$\varepsilon_{D,370}$ = 20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.2；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：7.0。

實施例 14　抗體-藥物結合物(14)

【0252】



【0253】步驟 1：抗體-藥物結合物(14)

抗體之還原：將參考例 1 製作的 U1-59，使用製造方法 1 記載的共通操作 B 及共通操作 C，將介質置換為 PBS6.0/EDTA，調製為 10mg/mL 之抗體濃度。將本溶液(1.00mL)置入 2.0mL 聚丙烯製管，於其中添加 10mM TCEP(東京化成工業股份有限公司)水溶液(0.0160mL；

相對於抗體一分子為 2.4 當量)及 1M 磷酸氫二鉀水溶液(Nacalai Tesque，Inc.；0.0150mL)。確認本溶液之 pH 為 7.0±0.1 內後，藉由於 37℃保溫 1 小時，使抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

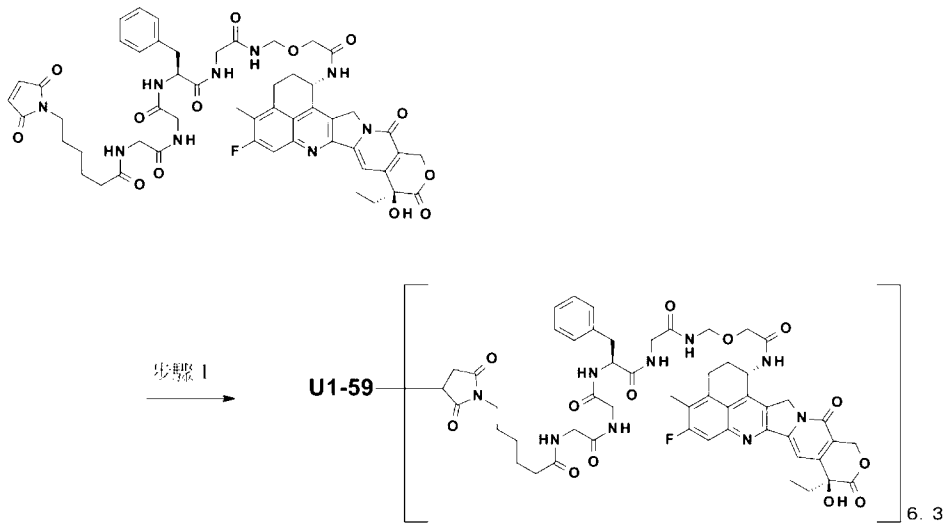
抗體與藥物連接物之結合：將上述溶液於 15℃水浴保溫 10 分鐘後，添加二甲基亞碸(Sigma-Aldrich Co.LLC；0.0209mL)及含實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物 10mM 的二甲基亞碸溶液(0.0315mL；相對於抗體一分子為 5.0 當量)，於 15℃水浴保溫 60 分鐘，使藥物連接物與抗體結合。其次，添加 100mM NAC(Sigma-Aldrich Co.LLC)水溶液(0.0050mL)，再於室溫使用試管混勻器(MTR-103，AS ONE 股份有限公司)攪拌 20 分鐘，使藥物連接物之反應停止。

藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之純化操作及特性評價，獲得下述之特性值。

抗體濃度：1.46mg/mL，抗體產量：8.76mg(88%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178、$\varepsilon_{D,370}$ = 20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：2.5；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：2.9。

實施例 15　抗體-藥物結合物(15)

【0254】



【0255】步驟 1：抗體-藥物結合物(15)

抗體之還原：將參考例 1 製作的 U1-59，使用製造方法 1 記載的共通操作 B 及共通操作 C，將介質置換為 PBS6.0/EDTA，調製為 10mg/mL 之抗體濃度。將本溶液(100mL)置入聚碳酸酯製之 250mL 三角燒瓶容器，於磁攪拌器攪拌下，於室溫添加 1M 磷酸氫二鉀水溶液(1.70mL)後，添加 10mM TCEP 水溶液(4.010mL；相對於抗體一分子為 6.0 當量)。確認本溶液之 pH 為 7.0±0.1 內後，停止攪拌，藉由於 37℃保溫 1 小時，將抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

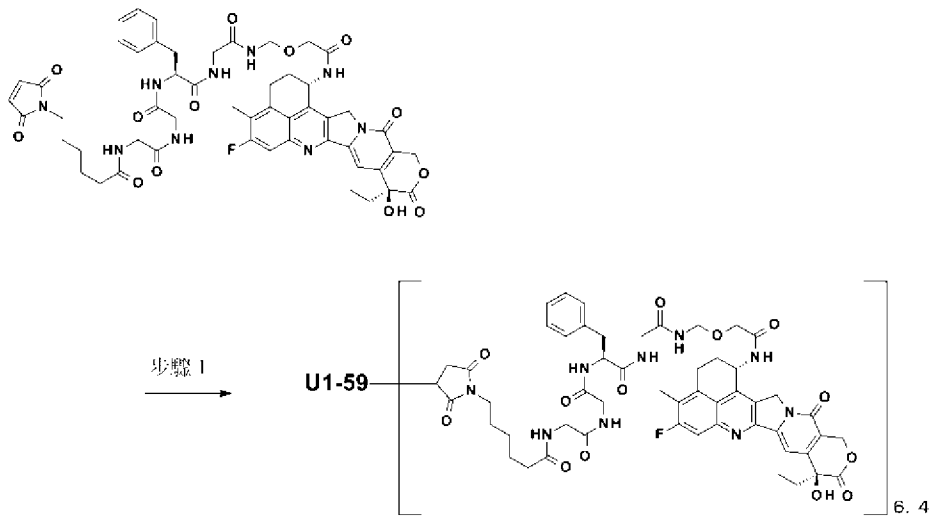
抗體與藥物連接物之結合：將上述溶液冷卻至 15℃後，於攪拌下，緩緩滴加含實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物 10mM 的 DMSO 溶液(6.684mL；相對於抗體一分子為 10.0 當量)。於 15℃，最初之 30 分鐘攪拌，其次之 1 小時使攪拌停止而保溫，使藥物連接物與抗體結合。其次，於攪拌下，添加 100mM NAC 水溶液(0.862mL；相對於抗體一分子為 12.9 當量)，再於室溫下保溫 20 分鐘，使未反應之藥物連接物之反應性停止。

純化：於攪拌下，於上述溶液中緩緩添加 20%乙酸水(約 0.6mL)及 ABS(100mL)，將本溶液之 pH 作成 5.5±0.1。將此溶液進行精密過濾(Millipore Co. Millex-HV 過濾器，0.45μm、PVDF 膜)而去除白濁物。對此溶液，使用由超過濾膜(Merck 股份有限公司、Pellicon XL Cassette、Biomax 50KDa)、管幫浦(美國 Cole-Parmer 公司 Masterflex Pump model 77521-40、幫浦壓頭 model 7518-00)及管(美國 Cole-Parmer 公司 Masterflex tube L/S16)所構成的超過濾裝置，進行超過濾純化。即，藉由於反應液中一邊滴加作為純化緩衝液之 ABS(共計 1600mL)，一邊進行超過濾純化，而去除未結合之藥物連接物及其他低分子量試藥，並將緩衝液置換為 ABS，進一步進行至濃縮。對獲得的純化溶液，進行精密過濾(0.22μm(Millipore Co. Millex-GV 過濾器，PVDF 膜)，獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液 37.5mL。

抗體濃度：26.5mg/mL，抗體產量：993.0mg(90%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝5178、$\varepsilon_{D,370}$＝20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.3；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝5178)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：7.3。

實施例 16a　抗體-藥物結合物(16a)

【0256】



【0257】步驟 1：抗體-藥物結合物(16a)

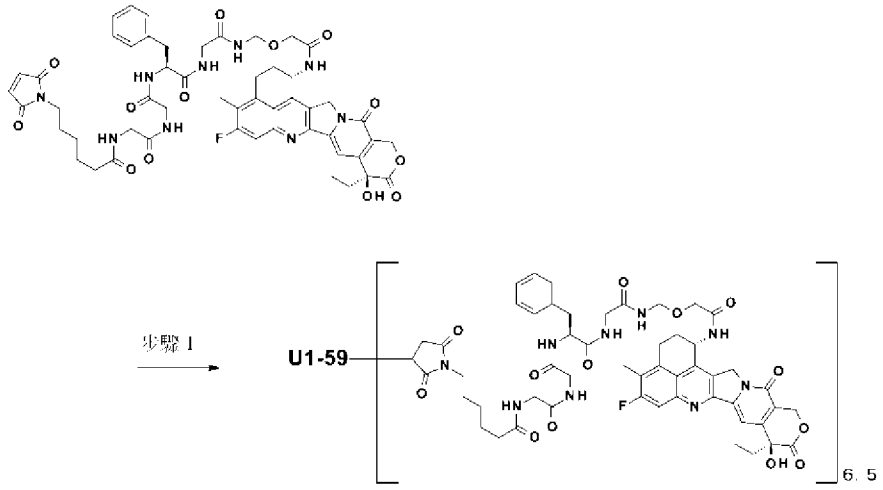
抗體之還原：將參考例 1 製作的 U1-59，使用製造方法 1 記載的共通操作 B 及共通操作 C，將介質置換為 PBS6.0/EDTA，調製為 10mg/mL 之抗體濃度。將本溶液(15mL)置入聚對苯二甲酸乙二酯製之 50mL 容器中，於磁攪拌器攪拌下，於室溫添加 1M 磷酸氫二鉀水溶液(0.255mL)後，添加 10mM TCEP 水溶液(0.601mL；相對於抗體一分子為 6.0 當量)。確認本溶液之 pH 為 7.0±0.1 內後，藉由於 37℃保溫 2 小時，將抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

抗體與藥物連接物之結合：將上述溶液冷卻至 15℃後，於攪拌下，緩緩滴加含實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物 10mM 的 DMSO 溶液(1.002mL；相對於抗體一分子為 10.0 當量)。於 15℃，攪拌 30 分鐘，使藥物連接物與抗體結合。其次，於攪拌下，添加 100mM NAC 水溶液(0.129mL；相對於抗體一分子為 12.9 當量)，再於室溫下保溫 20 分鐘，使未反應之藥物連接物之反應性停止。藉由與實施例 1 步驟 6 同樣之純化操作及特性評價，獲得下述之特性值。

抗體濃度：2.36mg/mL，抗體產量：140mg(59.5mL)(94%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178、$\varepsilon_{D,370}$ = 20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.4；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：7.7。

實施例 16b　抗體-藥物結合物(16b)

【0258】



【0259】抗體之還原：將參考例 1 製作的 U1-59，使用製造方法 1 記載的共通操作 B 及共通操作 C，將介質置換為 PBS6.0/EDTA，調製為 10mg/mL 之抗體濃度。將本溶液(900mL)置入聚碳酸酯製之 2000mL 三角燒瓶容器，於磁攪拌器攪拌下，於室溫添加 1M 磷酸氫二鉀水溶液(15.3mL)後，添加 10mM TCEP 水溶液(36.1mL；相對於抗體一分子為 6.0 當量)。確認本溶液之 pH 為 7.0±0.1 內後，藉由停止攪拌並於 37℃保溫 2 小時，將抗體內鉸鏈部之雙硫鍵還原。

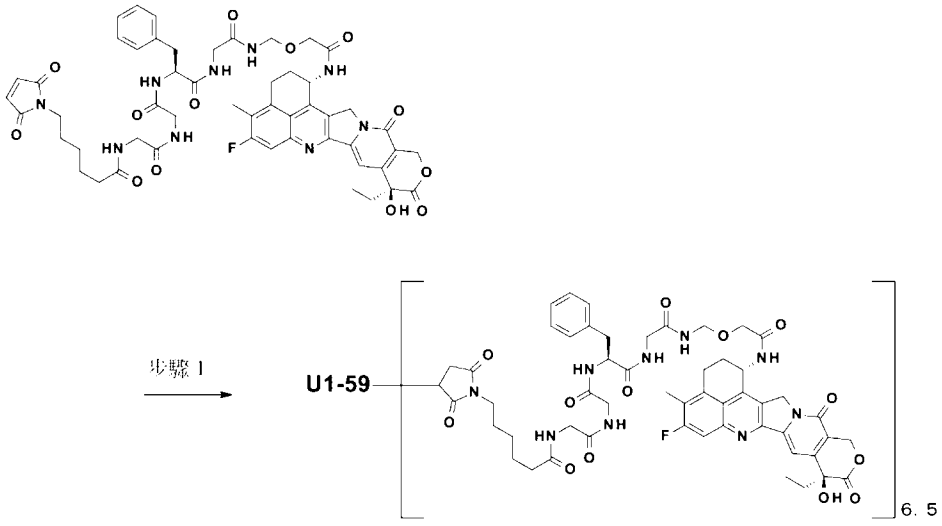
抗體與藥物連接物之結合：將上述溶液冷卻至 15℃後，於攪拌下，緩緩滴加含實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物 10mM 的 DMSO 溶液(60.16mL；相對於抗體一分子為 10.0 當量)。於 15℃攪拌 30 分鐘，使藥物連接物與抗體結合。其次，於攪拌下，添加 100mM NAC 水溶液(7.76mL；相對於抗體一分子為 12.9 當量)，再於室溫下保溫 20 分鐘，使未反應之藥物連接物之反應性停止。

純化：於攪拌下，於上述溶液緩緩添加 20%乙酸水(約 5mL)及 ABS(1000mL)，將本溶液之 pH 作成 5.5±0.1。將此溶液進行精密過濾(Millipore Co. Stericup、0.45μm、PVDF 膜)而去除白濁物。對此溶液，使用由超過濾膜(Merck 股份有限公司、Pellicon 2 mini casette、Ultracel 30KDa、0.1m^2)、管幫浦(美國 Cole-Parmer 社 Masterflex Pump model 7528-20、幫浦壓頭 model 77800-62)及管(美國 Cole-Parmer 公司 Masterflex tube L/S24 及 25)所構成的超過濾裝置，進行超過濾純化。即，藉由於反應液中一邊滴加作為純化緩衝液之 ABS(共計 16L)，一邊進行超過濾純化，而去除未結合之藥物連接物及其他低分子量試藥，並將緩衝液置換為 ABS，進一步進行至濃縮。獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液約 500mL。

抗體濃度：19.66mg/mL，抗體產量：9830mg(109%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$＝5178、$\varepsilon_{D,370}$＝20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.5。

實施例 16c　抗體-藥物結合物(16c)

【0260】

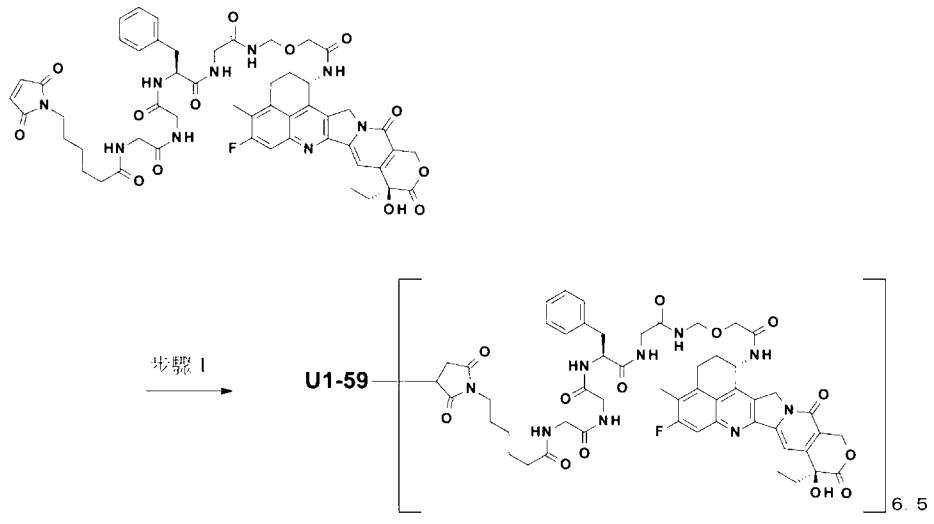


【0261】使用以參考例 1 製作的 U1-59 及實施例 12 步驟 8 所獲得的化合物，藉由與實施例 16b 同樣之方法，獲得標題抗體-藥物結合物。

抗體濃度：16.21mg/mL，抗體產量：9726mg(600mL、108%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178、$\varepsilon_{D,370}$ = 20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.5。

實施例 16d　抗體-藥物結合物(16d)

【0262】



【0263】將實施例 16a、16b 及 16c 製作的抗體-藥物結合物(16a)、(16b)及(16c)混合(共計約 18g)，再者，進行與實施例 16b 同樣之超過濾純化(使用 11L 之 ABS)。對獲得的純化溶液，進行精密過濾(Millipore Co. Stericup、0.45μm 及 0.22μm、PVDF 膜)，獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液 745mL。再藉由添加 ABS 110mL，獲得含有標題抗體-藥物結合物的溶液 855mL。

抗體濃度：20.0mg/mL，抗體產量：17.1g(94%)，以共通操作 E(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178、$\varepsilon_{D,370}$ = 20217)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：6.5；以共通操作 F(作為藥物連接物之莫耳吸光係數，使用 $\varepsilon_{D,280}$ = 5178)所測定的抗體每一分子之藥物平均結合數(n)：7.8。

試驗例 1　與 U1-59 比較的抗體-藥物結合物之對 HER3 的結合親和性

【0264】方法：

將來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 HCC1569 (CRL-2330)以 RPMI1640 培養基(購自 Invitrogen，含 10%牛血清白蛋白(Invitrogen 製)及 2mM 之 L-麩醯胺酸(Invitrogen 製))培養。將細胞以 ACCUTASE(註冊商標)SOLUTION (Millipore，SCR005)或 EDTA(5mM、磷酸鹽緩衝液(phosphate buffered saline) (PBS，137mM 氯化鈉，2.7mM 氯化鉀，1.47mM 磷酸二氫鉀，10.5mM 磷酸氫二鈉))自培養盤剝離，藉由台酚藍(Trypan Blue)處理而測定活細胞數。將懸浮於螢光活化細胞分選

(Fluorescence-activated cell sorting) (FACS)緩衝液(含3% FBS及0.004%疊氮化鈉的PBS)的相同數目細胞接種於96孔U底盤，藉由離心分離使細胞沉澱，懸浮於100μL之冰冷抗體或抗體-藥物結合物稀釋液、或FACS緩衝液。

抗體或抗體-藥物結合物係以FACS緩衝液，以1/3進行連續稀釋(serial dilution)，調整為30μg/mL～5ng/mL (200nM～0.03nM)。將未添加一次抗體的以FACS緩衝液處理的細胞作為對照組。

作為抗體或抗體-藥物結合物，評價U1-59、抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、抗體-藥物結合物(13)。

各細胞以一次抗體稀釋液於冰上使反應45分鐘後，以FACS緩衝液洗淨。再添加100μL之FACS緩衝液、或二次抗體(藻紅素(PE)-偶合的抗人類抗體，Dianova #709-116-149)以1/100稀釋的反應液。於黑暗、冰上處理45分鐘後，以FACS緩衝液洗淨，以FACS緩衝液或添加有7-胺基放線菌素D(7AAD，Sigma，#A9400，1.1μg/mL)的FACS緩衝液排除死細胞。

活細胞中的螢光訊號使用Accuri C6流式細胞儀(BD Biosciences/Accuri(註冊商標)Cytometers Inc，序號1424)及CFlow軟體(CFlow sampler版本1.0.264.13)評價。

為了補正來自 PE 及 7-AAD 的訊號，評價 U1-59(30μg/mL)及以 PE 標識二次抗體或 7-AAD 染色的細胞之螢光訊號。

為了定量細胞中的 U1-59 特異性螢光訊號，使用減去僅以二次抗體或 7-AAD 處理的細胞之 FL-2 訊號的值。平衡的結合親和性(KD)及最大結合強度(Bmax)係以 GraphPad Prism 軟體(Windows 用 5.04 版(註冊商標)(單位點特異性結合(one-site-specific binding)))計算。

【0265】將結果示於圖 3 及表 1。圖 3 及表 1 呈現以 U1-59 或抗體-藥物結合物之連續稀釋液處理的 HCC1569 之平均螢光強度。平衡結合親和性 KD 及最大結合強度 Bmax 係藉由 GraphPad Prism 軟體計算。

【0266】表 1

	U1-59	抗體-藥物複合體(3)	抗體-藥物複合體(10)	抗體-藥物複合體(13)
Bmax	31830	28981	28841	28415
Kd (nM)	1.672	1.653	1.554	2.757

【0267】抗體-藥物結合物(3)或抗體-藥物結合物(10)對 HCC-1569 的平均結合親和性 KD 係顯示與非結合物的抗 HER3 抗體 U1-59 相同程度的 KD。再者，抗體-藥物結合物(13)之平均結合親和性 KD 係顯示與非結合物的抗 HER3 抗體 U1-59 相同程度的 KD(2.7nM 及 1.6nM)。由相異的抗體-藥物結合物之 KD 值，暗示抗體-藥物結合・處理無顯著地損及 U1-59 之結合親和性。

試驗例 2　由抗 HER3 抗體-藥物結合物所致的 HER3 訊息之抑制

【0268】方法：

將來自 Cell Line Service 的人類肺癌細胞株 A549 (CRS-300114)以胰蛋白酶處理而剝離，於 6 孔盤將 50,000 個之活細胞接種於 3mL 之 DMEM/F12 (Invitrogen，#21331-020) + 10% FBS (Invitrogen，#10270-106)。將細胞培養 3 日後，交換成 2mL 之新鮮培養基。

將抗體及抗體-藥物結合物以成為最終濃度 10μg/mL 的方式，直接添加於 6 孔之各 2mL 培養基(添加 1μg/μL 之抗體或抗體-藥物結合物之母液 20μL)。

使用 U1-59、抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、抗體-藥物結合物(13)作為抗體或抗體-藥物結合物，將未處理組作為對照組。

培養細胞 2 日，以 PBS 洗淨 1 次，以 100μL 之冰冷緩衝液(於 50mM 4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙烷磺酸(HEPES)pH7.5，150mM 氯化鈉，1mM 乙二胺四乙酸(EDTA)，12.5%甘油，1% Triton X-100，10mM 四元焦磷酸鈉(sodium pyrophosphate tetrabasic)添加蛋白酶抑制劑(Roche，#11697 498 001)，10mM 氟化鈉，1mM 釩酸鈉，1mM 苯基-甲烷-磺醯基-氟化物(PMSF)，10μg/mL 抑肽酶(aprotinin)(Sigma，A1153))，於 4℃進行處理 30 分鐘，進行溶解化(lysis)。將溶解產物於 13000rpm、4℃洗淨 20 分鐘，將上清液用於利用布拉德福試驗(Bradford assay)(Sigma，#B6916，BSA 標準係來自 Thermo Scientific，#23209)之蛋白質濃度測定。將蛋白

質量 120μg 作為一樣品，添加 4 倍濃度之 LDS 緩衝液(Invitrogen、含最終濃度 166.67mM 之 DTT)，最終以水作成 40μL。將樣品於 70 度煮沸 10 分鐘，添加於 NuPage Mini Bis-Tris 膠體(4%-12%，1.5mm 厚、10 溝槽/膠體、Invitrogen)之孔。添加 7.5μL 之 Novex(註冊商標)sharp ladder(Invitrogen，P/N 57318)作為蛋白質標準。樣品係以 175 伏特，將含 NuPage 抗氧化劑(Invitrogen，NP0005，Lot 1356629 的 1×MOPS 電泳緩衝液(Running buffer)(Invitrogen)添加於內腔，進行電泳 70 分鐘。藉由膠體電泳而分離的蛋白質係使用含 10%甲醇與 NuPage 抗氧化劑(Invitrogen，NP0005，Lot 1356629，1：1000 稀釋)的 NuPage 轉印緩衝液(Invitrogen)，而轉印(transfer)於 0.45μm 孔徑之硝基纖維素膜(GE Healthcare Life Sciences)。蛋白質係於 30V 定壓下轉印 80 分鐘。

切斷轉印膜，分成 100kDa 以上及 30-100kDa 之劃份，以含 0.1% Tween-20 的 PBS 洗淨 2 次，以奧德賽封阻液(Odyssey Blocking solution)(LI-COR，#927-40000)於室溫使其震盪一小時，進行封阻。封阻後，轉印膜係於 4℃進行一晚一次抗體稀釋的溶液(將奧德賽封阻液及 PBS 等量混合)之處理。

作為一次抗體，使用抗 HER3 抗體(Santa Cruz，SC-81455，1：500 稀釋)、抗磷酸化 HER 抗體(Cell Signaling Technology，#4791 1：1000)，而且作為電泳對照組，使用抗肌動蛋白抗體(Neomarkers，#MS1295，稀釋 1：3333)。

轉印膜係以含 0.1%Tween-20 的 PBS 洗淨 3 次(各 5 分鐘)，藉由含二次抗體的稀釋液(將奧德賽封阻液與 PBS 等量混合)而於暗室、於室溫使其反應 1 小時。

作為二次抗體，使用山羊抗小鼠 IRDye 680RD (Li-COR，#926-68070，稀釋 1：25000)或山羊抗兔 IR Dye 800CW(Li-COR，#926-32211，1：10000 稀釋)。轉印膜係藉由含 0.1% Tween-20 的 PBS 洗淨 3 次、各 6 分鐘，藉由 Li-COR/奧德賽紅外光顯像器(Odyssey infrared imager)檢測訊號。

【0269】將結果示於圖 4。將 A549 細胞與 U1-59 或相異的抗體-藥物結合物一起培養 2 日。藉由西方氏轉漬(Western blotting)評價 HER3 或磷酸化 HER3。作為電泳對照組，檢測泛-肌動蛋白(pan-Actin)。

【0270】將 A549 與 U1-59 或抗體-藥物結合物 10μg/mL 一起培養 2 日的結果，與未處理細胞相比，HER3 之磷酸化降低。此 HER3 磷酸化的降低係 U1-59 及抗體-藥物結合物為相同程度，暗示來自 U1-59 之 HER3 訊息抑制機能並未因複數之藥物結合物操作而受損。

將 A549 以 U1-59 及抗體-藥物結合物處理 2 日的情形，與未處理細胞相比，亦觀察到 HER3 的表現降低。表現降低的程度係 U1-59 及抗體-藥物結合物為相同程度，此係暗示介由 U1-59 存在之內在化(參照內在化之試驗例)及 U1-59 誘導性 HER 向下調節(down regulation)(參照訊息抑制之試驗例)並未因複數之藥物結合物操作而受損。

試驗例 3　因 U1-59 及抗體-藥物結合物所致的細胞表面 HER3 的表現降低

【0271】方法：

因 U1-59 及抗體-藥物結合物所致的 HER3 之內在化係藉由流式細胞測量術評價。將 70,000 個之活細胞 HCC1569 (來自 ATCC)，懸浮於 0.5mL 之 RPMI1640 (Invitrogen，#31870-025) (含 10%FBS(Invitrogen，#10270-106 或 PAN Biotech，# 1505-P131304)及 2mM 麩醯胺酸(Invitrogen，#25030-024))，接種於 24 孔盤之各孔。細胞係培養 4 日，於內在化試驗開始前，交換成 0.5mL 之新鮮培養基。將 5μg 之抗體或抗體-藥物結合物，添加 0.5mL 於 24 孔盤之各孔，將最終濃度作成 10μg/mL。將細胞於 37℃，於抗體或抗體-藥物結合物之存在下，培養 1 小時。使用 U1-59、抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、或抗體-藥物結合物(13)作為抗體或抗體-藥物結合物。作為陽性對照組或陰性對照組之細胞，一部分操作為未處理。

為了流式細胞測量術解析，將細胞以 PBS 洗淨 1 次，以 ACCUTASE(註冊商標)SOLUTION(Millipore，SCR005)或溶解於 PBS 的 5mM EDTA(100μL/well)將細胞剝離。懸浮於 200μL 之冰冷 FACS 緩衝液(含 3% FBS 及 0.004%疊氮化鈉的 PBS)後，添加於 96 孔 U 底盤之各孔，並置於冰上。將細胞以 FACS 緩衝液洗淨 1 次，於各樣品中添加稀釋於 100μL 之 FACS 緩衝液的 U1-59(10μg/mL)或僅添加 FACS 緩衝液。將細胞一邊於冰上

振盪，一邊處理 45 分鐘處理後，以 FACS 緩衝液洗淨，於各孔添加 100μL 之將 PE 標識二次抗體抗人類抗體(Dianova，709-116-149)以 1：100 溶解於 FACS 緩衝液者，或僅添加 FACS 緩衝液。將細胞一邊於冰上振盪一邊進行暗室處理 45 分鐘。將細胞以 FACS 緩衝液洗淨，以 FACS 緩衝液或含將死細胞染色的 7AAD(Sigma，A9400,1.1μg 至 1.25μg/mL)的 FACS 緩衝液處理。藉由 Accuri C6 流式細胞儀測定活細胞之螢光訊號，為了補正 PE 及 7-AAD 之訊號，使用 U1-59(10μg/mL)及 PE 標識二次抗體或僅以 7-AAD 染色的細胞。

為了定量 HER3 特異性訊號，自一次抗體與二次抗體、進一步以 7-AAD 染色的 FL-2 值減去二次抗體或僅以 7-AAD 染色的值。

將未進行 U1-59 或抗體-藥物結合物處理的(未使其內在化的)細胞之 FL-2 訊號作為最大值，計算於 37℃處理的由 U1-59 或抗體-藥物結合物所致的細胞表面 HER3 之降低(內在化)。

陽性對照組(無 37℃之處理)及陰性對照組(未添加一次抗體)係作為自 2～3 個孔算出的平均值而將各處理組之孔之內在化定量化。

【0272】將結果示於圖 5。圖中呈現由 U1-59 或抗體-藥物結合物處理(37℃，1 小時)所致的 HCC1569 細胞表面之 HER 表現降低的平均值。細胞中的 HER3 表現的最大值係作為未添加 U1-59 或抗體-藥物結合物的組。背景之值為僅二次抗體或僅 7-AAD 處理的組。將 U1-59 或

各抗體-藥物結合物處理1小時者作為處理組。由U1-59及抗體-藥物結合物所致的FL-2之值幾乎相同。

【0273】藉由將HCC-1569以U1-59或各抗體-藥物結合物處理而產生的螢光降低係顯示HER3表現之降低。由於與由U1-59所致的HER3之表現降低約50%比較，由各抗體-藥物結合物所致的HER3表現降低亦呈現同等或其以上之值，故暗示使HER3內在化的抗體之機能並未因對抗體之藥物結合物操作而受損。

試驗例4　由HER3抗體-藥物結合物所致的於人類癌細胞株之活體外增殖・生存訊息之抑制

【0274】方法：

由HER3抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制活性係於10% FBS存在下測定。細胞之增殖及成長係藉由測定未處理及抗體-藥物結合物處理組之三磷酸腺苷(ATP)活性而評價。接著性之癌細胞株(來自ATCC之人類乳癌細胞株HCC1569(CRL-2330)、來自ATCC之人類乳癌細胞株MDA-MB-453(CLB-22)及來自ProQinase之人類大腸癌細胞株HT-29(CPQ-57))係以2D培養系統培養，浮游性之(非接著性)癌細胞株(來自ATCC之人類黑色素瘤細胞株A375(CRL-1619)及來自Cell Line Service之人類肺癌細胞株A549(CRS-300114))係以3D培養系統培養。

接著細胞之處理

癌細胞株係以低密度(HT-29為500個細胞/孔，MDA-MB-453係800個細胞/孔，HCC-1569係1000個細

胞/孔)懸浮於 100μL 之各培養基，接種於 96 微孔光學底部盤 (96 MicroWell Optical Bottom Plate)(Thermo Scientific/Nunc，#165306、白壁透明底)。關於 HCC-1569 及 MDA-MB-453，以含 10% FBS(Invitrogen，10270-106)及 2mM 麩醯胺酸(Invitrogen，25030-024)的 RPMI1640 培養基(Invitrogen，31870-025)培養，關於 HT-29，以含 10% FBS(Invitrogen，10270-106)及 2mM 麩醯胺酸(Invitrogen，25030-024)的 Mc Coy's 5A 培養基(Invitrogen，26600-023)培養。各盤之邊緣之孔，以 100μL 培養基填滿。

培養細胞 3 日，於抗體-藥物結合物處理前交換成 95μL 之新鮮培養基。

使用抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、以及使用抗體-藥物結合物(13)，為了測定通常之細胞增殖，放置無處理組作為對照組。

將濃縮 20 倍濃度的抗體-藥物結合物 5μL，添加於置入 96 孔盤之各孔的 95μL 之培養基(10% FBS)而作成最終濃度。於對照組之孔中僅添加 5μL 之培養基。每 1 樣品以三重複實施。

為了算出使細胞之增殖・生存降低 50%的抗體-藥物結合物之濃度，抗體-藥物結合物之濃度係以 4 倍稀釋作成 (10μg/mL 至 0.15ng/mL、或 40μg/mL ～ 0.15ng/mL)，處理細胞，與無處理組比較 ATP 活性。添加抗體-藥物結合物後，關於 HT-29，以 5 日之培養進行評價，關於 HCC-1569 及 MDA-MB-453，以 7 日之培養

進行評價。為了評價抗體-藥物結合物之活性，利用CellTiter-Glo(註冊商標)發光細胞生存力試驗(Luminescent Cell Viability Assay)。此係以ATP活性作為基準測定有代謝活性的活細胞，而最終評估活細胞數的方法，使用作為套組之 CellTiter-Glo(註冊商標) 發光細胞(Promega，G7573)。

將100μL之CellTiter-Glo(註冊商標)試劑添加於96孔盤之各孔，以 Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter(program luminescence，測定時間0.5s)測定前，於暗室室溫保存25分鐘至65分鐘。將未接種細胞且僅含培養液的孔，作為空白組。為了測定 ATP 活性的降低，算出各條件各 3 孔之平均發光值(Microsoft Excel 2010)。為了去除非細胞依賴的訊號，自抗體-藥物結合物處理的細胞之平均發光值減去空白組平均發光值(Microsoft Excel 2010)。發光降低率(%)係藉由與無處理組之細胞比較而算出(Microsoft Excel 2010)，其值被解釋為細胞增殖・生存抑制率(%)。

浮游細胞之處理

因A375與A549較其他細胞株之增殖速度快，以非接著的3D培養系統實施增殖測定。

癌細胞株係以低密度(A375為500個細胞/孔、A549係1500個細胞/孔)懸浮於75μL之各培養基，接種於96圓底孔非接著3D培養盤(Prime Surface 96U；Sumitomo Bakelite Co，Ltd.；order no. MS-9096U)。關於A375，以含10% FBS(Invitrogen，10270-106)及2mM麩醯胺酸

(Invitrogen，25030-024)的 DMEM 培養基(Invitrogen，41965-039) 培養，關於 A549，以含 10% FBS(Invitrogen，10270-106) 及 2mM 麩醯胺酸(Invitrogen，25030-024) 的 DMEM/F12 培養基(Invitrogen，21331-020)培養。各盤之邊緣之孔以 150μL 培養基注滿。培養細胞 3 日，於抗體-藥物結合物添加前添加 67.5 或 75μL 之新鮮培養基，最終用量作成 142.5μL 或 150μL。使用抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、或抗體-藥物結合物(13)，為了測定通常之細胞增殖，放置無處理組作為對照組。

將濃縮 20 倍濃度的抗體-藥物結合物 7.5 或 8μL，添加於置入 96 孔盤之各孔的 142.5 或 150μL 之培養基(10% FBS)而作成最終濃度，最終用量作成 150μL 或 158μL。於對照組僅添加培養基 7.5 或 8μL。每 1 樣品以三重複實施。

為了算出使細胞之增殖・生存降低 50%的抗體-藥物結合物之濃度，抗體-藥物結合物之濃度係以 4 倍稀釋作成 (10μg/mL 至 0.15ng/mL、或 40μg/mL～0.15ng/mL)，處理細胞，與無處理組比較 ATP 活性。添加抗體-藥物結合物後，以 7 日之培養來評價。為了評價抗體-藥物結合物之活性，利用 CellTiter-Glo(註冊商標)發光細胞生存力試驗(Luminescent Cell Viability Assay)。此係以 ATP 活性作為基準測定有代謝活性的活細胞，而最終評估活細胞數的方法，使用作為套組之 CellTiter-Glo(註冊商標)發光細胞(Promega，G7573)。

測定前，自各孔去除 50μL 之培養基，將 100μL 之 CellTiter-Glo(註冊商標)試劑添加於 96 孔盤之各孔，以 Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter(程式：發光(luminescence)，測定時間 0.5 秒)測定前於暗室室溫保存 30 分鐘至 55 分鐘。測定前採取各孔之 180μL，移至可測定的 96 微孔光學底部白色盤。將未接種細胞而僅含培養液的孔作為空白組測定。關於抑制 50%細胞之增殖・生存的抗體-藥物結合物之濃度算出方法，記載於接著細胞之評價法。

【0275】將人類乳癌株 HCC1569 及 MDA-MB453 之結果各自示於圖 6 及圖 7。又，將人類黑色素瘤株 A375 之結果示於圖 8，將人類大腸癌株 HT29 之結果示於圖 9，將人類肺癌株 A549 之結果示於圖 10。A：呈示於 10% FBS 存在下之來自抗體-藥物結合物的細胞增殖・生存。縱軸呈示成為各樣品之 ATP 活性的發光值，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。數據係呈示三重複之平均±標準誤差。B：呈示將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率。

【0276】於 10% FBS 存在下，於各式各樣人類癌細胞株中添加三種類之抗體-藥物結合物，評價於 2D 或 3D 之活體外增殖。自利用 CellTiter-Glo(註冊商標)的 ATP 活性之測定，算出無處理及由抗體-藥物結合物所致的細胞之增殖・成長抑制率。自 ATP 活性之評價，抗體-藥物結合物係強烈抑制 2 種類之乳癌細胞株(HCC-1569、MDA-MB-453)及一種類之人類黑色素瘤株 A375 之細胞增殖・生存。

藉由添加抗體-藥物結合物而培養 7 日(於 10%FBS 存在下)，於 HCC1569 為 55 至 75% ATP 活性降低、MDA-MB-453 為 60-83% ATP 活性降低、A375 為 60 至 70%ATP 活性降低。與人類乳癌株及人類黑色素瘤株比較，於人類大腸癌株 HT-29 與人類肺癌株 A549，由抗體-藥物結合物所致的細胞增殖・生存之抑制活性不強。於 HCC-1569 及 MDA-MB-453，抗體-藥物結合物(10)顯示強的抑制活性，與抗體-藥物結合物(3)之抑制活性於活體外亦無大差別。關於此，於雙方之人類乳癌株，抗體-藥物結合物(13)顯示低活性，對於抗體-藥物結合物(3)或抗體-藥物結合物(10)以 1nM 以下達成可抑制的細胞增殖・生存之 50%抑制，抗體-藥物結合物(13)必須為 15nM 之濃度。相對於人類乳癌株，於人類黑色素瘤株，抗體-藥物結合物(13)之活性係與抗體-藥物結合物(3)或抗體-藥物結合物(10)相同。

全部之抗體-藥物結合物係支持 61 至 68%左右之最大抑制率，於 ATP 活性 50%抑制，抗體-藥物結合物係以 1 至 4nM 之濃度達成。

除上述之外，由抗體-藥物結合物(13)所致的對人類卵巢癌細胞株 OVCAR-8 之細胞增殖・生存抑制活性亦於活體外確認(資料未呈現)。

試驗例 5　於人類癌細胞株之活體外細胞增殖・生存之由抗體-藥物結合物之藥物承載數(高、中)所致的抑制率之比較

【0277】方法：

評價具有相異藥物承載數的抗體-藥物結合物之活體外細胞增殖・生存之抑制活性。高藥物承載係表示 5 至 7 個之藥劑與抗體結合的狀態，中藥物承載係表示約 3 個之藥劑與抗體結合的狀態。與 1 抗體結合的藥劑之平均個數係藉由 UV 法(記載於本發明之其他部分)測定。

【0278】**與 1 個抗體結合的藥劑之平均個數：**

高藥物承載〈HDL：High drug loading〉

抗體-藥物結合物(3)：4.9 個

抗體-藥物結合物(10)：6.2 個

抗體-藥物結合物(13)：6.2 個

中藥物承載〈MDL：Middle drug loading〉

抗體-藥物結合物(4)：2.9 個

抗體-藥物結合物(11)：3.0 個

抗體-藥物結合物(14)：2.5 個

【0279】由 HER3 抗體-藥物結合物所致的增殖・生存訊息之抑制活性係於 10% FBS 存在下測定。細胞增殖及成長係藉由測定未處理及抗體-藥物結合物處理組之三磷酸腺苷(ATP)活性而評價。癌細胞株係以低密度(來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 MDA-MB-453(CLB-22))為 750 個細胞/孔)懸浮於 100μL 之各培養基，並接種於 96 微孔光學底部白色盤(Thermo Scientific/Nunc，#165306)。以含 10% FBS(Invitrogen，10270-106)及 2mM 麩醯胺酸(Invitrogen，25030-024)的 RPMI1640 培

養基(Invitrogen，31870-025)培養。各盤之邊緣之孔以100μL培養基注滿。

培養細胞3日，於抗體-藥物結合物添加前交換成95μL之新鮮培養基。使用抗體-藥物結合物(3)、抗體-藥物結合物(10)、抗體-藥物結合物(13)、抗體-藥物結合物(4)、抗體-藥物結合物(11)、或抗體-藥物結合物(14)，為了測定通常之細胞增殖，放置無處理組作為對照組。

將濃縮20倍濃度的抗體-藥物結合物5μL添加於置入96孔盤之各孔的95μL之培養基(10% FBS)而作成最終濃度。對照組之孔中僅添加5μl培養基。每1樣品以三重複實施。為了算出使細胞之增殖・生存降低50%的抗體-藥物結合物之濃度，抗體-藥物結合物之濃度係以4倍稀釋作成(10μg/mL至0.15ng/mL)，並處理細胞，與無處理組比較ATP活性。添加抗體-藥物結合物後，以7日之培養來評價。為了評價抗體-藥物結合物之活性，利用CellTiter-Glo(註冊商標)發光細胞生存力試驗。此係以ATP活性作為基準測定有代謝活性的活細胞，而最終評估活細胞數的方法，使用作為套組之CellTiter-Glo(註冊商標)發光細胞(Promega，G7573)。將100μL之CellTiter-Glo(註冊商標)試劑添加於96孔盤之各孔，以Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter(程式：發光(luminescence)，測定時間0.5s)測定前，於暗室室溫保存25分鐘至55分鐘。將未接種細胞且僅含培養液的孔，作為空白組。為了測定ATP活性的降低，算出各條

件各 3 孔之平均發光值(Microsoft Excel 2010)。為了去除非細胞依賴的訊號，自抗體-藥物結合物處理的細胞之平均發光值減去空白組平均發光值(Microsoft Excel 2010)。發光降低率(%)係藉由與無處理組之細胞比較而算出(Microsoft Excel 2010)，其值被解釋為細胞增殖・生存抑制率(%)。

【0280】結果示於圖 11～圖 13。圖 11 呈示抗體-藥物結合物(3)與抗體-藥物結合物(4)之比較的結果，圖 12 呈示抗體-藥物結合物(10)與抗體-藥物結合物(11)之比較的結果，圖 13 呈示抗體-藥物結合物(13)與抗體-藥物結合物(14)之比較的結果。於各圖，左圖呈示實施 3 次的試驗之 1 次中的於 10% FBS 存在下的來自抗體-藥物結合物之細胞增殖・生存抑制率。縱軸呈示顯示各樣品之 ATP 活性的發光，橫軸呈示各抗體-藥物結合物之濃度。右圖係將無處理組作為 100%的情形之由抗體-藥物結合物處理所致的發光降低率以高藥物承載(HDL)與中藥物承載(MDL)加以比較。

【0281】高藥物承載及中藥物承載之抗體-藥物結合物係藉由對 MDA-MB-453 之處理及 7 日之培養，而抑制細胞增殖・生存。雖已以高藥物承載的結果表示，但中藥物承載之抗體-藥物結合物(11)顯示與抗體-藥物結合物(4)相同程度的高活性。於藥物承載數之比較，高藥物承載數之抗體-藥物結合物係較中藥物承載者顯示較高的 ATP 降低。以 10μg/mL 之濃度，高藥物承載數之抗體-藥物結合物(3)顯示 68%之抑制率，抗體-藥物結合物

(10)顯示 76%之抑制率，抗體-藥物結合物(13)顯示 56%之抑制率，但於相同濃度，中藥物承載數之抗體-藥物結合物(4)僅顯示 44%之抑制，抗體-藥物結合物(11)僅顯示 47%之抑制，抗體-藥物結合物(14)僅顯示 27%之抑制率。由癌細胞之增殖・生存之 50%抑制濃度，高藥物承載數之抗體-藥物結合物較中藥物承載數之抗體-藥物結合物更為優異。高藥物承載數之抗體-藥物結合物(3)或抗體-藥物結合物(10)為了使 ATP 活性值降低 50%，15ng/mL(1nM)之抗體-藥物結合物為必要的，抗體-藥物結合物(13)係至少於試驗的最高濃度使其降低 50%，但中藥物承載數之抗體-藥物結合物於評價濃度範圍內 1000ng/mL(67nM)以下，未觀察到相當於此的 ATP 活性降低。由活體外之高藥物承載數與中藥物承載數之比較，暗示即使於活體內，抗體-藥物結合物之對癌細胞增殖的抑制活性亦高藥物承載數較為優異。

試驗例 6 抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)於人類乳癌抗腫瘤活體內試驗顯示抗腫瘤效果

【0282】使用馴化後之體重為 15 至 20g 之 5 週齡之雌性 BALB/C 裸鼠。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。將來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 HCC1569(CRL-2330)5×10^6 個，懸浮於將 50μL 之將 PBS 與 Matrigel(PBS：PAA #H21-002，Matrigel：BD #354230)以 1 對 1 混合的調整液中，於 BALB/C 裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。

體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(maual caliper，OMC Fontana)於1週測定2次，並計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示(於以下之試驗例亦相同)。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第19日，腫瘤徑成為約150mm^3後，使用腫瘤徑將70隻動物實施隨機分成7組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)及作為對照組之PBS以下述之用量作尾靜脈內投予。

【0283】

投予組：將PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(3)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(10)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

【0284】全部之資料係以±SEM之平均值呈現，腫瘤徑及體重係以平均值±SEM評價。全部之資料解析係使用Microsoft Excel 2009(於以下之試驗例亦相同)。

【0285】將結果示於圖14。因超過可容許的最大腫瘤徑，故PBS投予組係於移植後第53日進行安樂死。於全部之抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類乳癌細胞株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少於處置組中並未觀察到。

試驗例 7 抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)於人類黑色素瘤抗腫瘤試驗顯示抗腫瘤效果

【0286】使用馴化後之體重為 22 至 26g 之 5 至 6 週齡之雌性 NMRI 裸鼠。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類黑色素瘤細胞株 HT-144(HTB-63)5×10^6個，懸浮於將 50μL 之將 PBS 與 Matrigel(PBS：PAA #H21-002，Matrigel：BD #354230)以 1 對 1 混合的調整液中，於 NMRI 裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。

體重、腫瘤徑之測定、及腫瘤體積之測定、算出係藉由試驗例 6 記載之方法進行。

於第 22 日，腫瘤徑成為約 150mm^3時，使用腫瘤徑將 80 隻動物實施隨機分成 8 組的分組。同日，將 U1-59 或抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)及作為對照組之 PBS 以下述之用量作尾靜脈內投予。

【0287】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：U1-59，以 25mg/kg，每週 2 次皮下注射。

投予組：抗體-藥物結合物(3)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(10)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

【0288】將結果示於圖 15。因超過可容許的最大腫瘤徑，故 PBS 及 U1-59 投予組係各自於移植後第 48 日、第 52 日進行安樂死。於全部之抗體-藥物結合物之投予，與對照組及 U1-59 投予組比較，觀察到人類黑色素瘤細胞株之腫瘤增殖抑制。

試驗例 8 抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)於人類乳癌株抗腫瘤試驗顯示抗腫瘤效果

【0289】使用馴化後之體重為 17 至 25.5g 之 16 週齡之雌性 SCID 裸鼠。小鼠係於換氣籠中室溫及濕度被保持一定。

來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 MDA-MB-453(CLB-22)之固態腫瘤，第 1 次繼代(批次(Batch) 1089)係將 MDA-MB-453 移植於 3 隻小鼠(對 1 隻於 2 處所，右體側部及左體側部)，13 至 17 週後回收腫瘤片，並冷凍保存。第 2 次繼代係將第 1 次繼代之腫瘤片(2×2×2mm)再皮下移植(10 隻，對 1 隻為 2 處所，右體側部及左體側部)而使其增殖，使其形成 7 週之腫瘤。將於此形成的腫瘤作成腫瘤片(2×2×2mm，第 2 次繼代)，移植於 SCID 裸鼠之右體側部。

體重係藉由體重計量測。將腫瘤之長徑(length)及直徑(diameter)以電子式數位測徑器(Pro-Max 150mm hand-held calipers、Fred V. Fowler Co., Inc)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝π/6×長徑(mm)×[直徑(mm)]^2

於第 40 日，腫瘤徑成為約 143mm^3時，將 72 隻之動物實施隨機分成 8 組的分組。同日，將 U1-59 或抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)及作為對照組之 PBS 以下述之用量作尾靜脈內投予。

【0290】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：U1-59，以 25mg/kg，每週 2 次皮下注射。

投予組：抗體-藥物結合物(3)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(10)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

【0291】將結果示於圖 16。於全部之抗體-藥物結合物之投予，與對照組及 U1-59 投予組比較，觀察到人類乳癌細胞株之腫瘤增殖抑制。又，小鼠之體重減少於處置組未觀察到。又，於使用人類乳癌細胞株 HCC1954 或 JIMT1-PR10(曲妥珠單抗耐性、帕妥珠單抗耐性、T-DM1 耐性)的抗腫瘤試驗，抗體-藥物結合物(16a)呈現活體內抗腫瘤效果。

試驗例 9　抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)於人類大腸癌株抗腫瘤試驗顯示抗腫瘤效果

【0292】使用馴化後之體重為15至20g之5至6週齡之雌性NMRI裸鼠。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自ProQinase之人類大腸癌細胞株HT-29(CPQ-57)4×10^6個，懸浮於將PBS與Matrigel (PBS：PAA #H21-002，Matrigel：BD #354230)以1對1混合的調整液中，於NMRI裸鼠之右體側部，使用29G針，進行皮下移植。

體重、腫瘤徑之測定、及腫瘤體積之測定、算出係藉由試驗例6記載之方法進行。

於第8日，腫瘤徑成為約150mm^{3}時，使用腫瘤徑將70隻動物實施隨機分成7組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)及作為對照組之PBS以下述之用量，作尾靜脈內投予。

【0293】

投予組：將PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(3)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(10)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以3或10mg/kg，每週1次靜脈注射。

【0294】將結果示於圖 17。因超過可容許的最大腫瘤徑、或潰瘍形成，故使 PBS 投予組(10 隻中 6 隻)、抗體-藥物結合物(3)之 3mg/kg(10 隻中 3 隻)、10mg/kg(10 隻中 4 隻)、抗體-藥物結合物(10)之 3mg/kg(10 隻中 2 隻)、10mg/kg(10 隻中 2 隻)、抗體-藥物結合物(13)之 3mg/kg(10 隻中 2 隻)，於移植後第 50 日進行安樂死。於全部之抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類大腸癌細胞株之腫瘤增殖抑制。又抗體-藥物結合物(13)係顯示較抗體-藥物結合物(3)或抗體-藥物結合物(10)更強的抗腫瘤活性。又小鼠之體重減少於處置組中並未觀察到。

試驗例 10　抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)於人類肺癌株抗腫瘤試驗顯示抗腫瘤效果

【0295】使用馴化後之體重為 24 至 28g 的 5 至 6 週齡之雌性 CD1 裸鼠。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 Cell Line Service 之人類肺癌細胞株 A549(CRS-300114)5×10^6 個，懸浮於 200μL 之將 PBS 與 Matrigel(PBS：PAA #H21-002，Matrigel：BD #354230)以 1 對 1 混合的調整液，於 CD1 裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。

體重、腫瘤徑之測定、及腫瘤體積之測定、算出係藉由試驗例 6 記載之方法進行。

於第 38 日腫瘤徑成為約 200 mm^3 時，使用腫瘤徑將 70 隻動物實施隨機分成 7 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(3)、(10)、(13)及作為對照組之 PBS 以下述之用量作尾靜脈內投予。

【0296】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(3)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(10)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以 3 或 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

【0297】將結果示於圖 18。於全部之抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類肺癌細胞株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少於處置組中並未觀察到。

試驗例 11　抗體-藥物結合物(13)於人類三陰性乳癌(Triple-Negative Breast Cancer)株抗腫瘤試驗，顯示活體內抗腫瘤效果

【0298】三陰性乳癌係指不表現荷爾蒙受體(雌激素受體及助孕酮受體)，又不表現 HER2 的乳癌。因未表現此等之受體，由於無法利用荷爾蒙治療(他莫昔芬等)或抗 HER2 治療(曲妥珠單抗、曲妥珠單抗依坦辛、帕妥珠單抗)，故為生存率低的乳癌，現在亦於臨床試驗嘗試

許多治療劑。於人類三陰性乳癌株的 MDA-MB-468，因確認 HER3 之表現(資料未呈示)，而評價抗體-藥物結合物之抗腫瘤活性。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類三陰性乳癌細胞株 MDA-MB-468(CRL-2322)5×10^6 個，懸浮於 200μL 之將 PBS 與 Matrigel(PBS：PAA #10010-023，Matrigel：BD #354234)以 1 對 1 混合的調整液，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，作皮下移植而移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 20 日，腫瘤徑成為約 170 mm^3 時，使用腫瘤徑將 18 隻動物實施隨機分成 3 組的分組。同日，將 U1-59 或抗體-藥物結合物(13)及作為對照組之 PBS，以下述之用量作尾靜脈內投予。

【0299】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：U1-59，以 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(13)，以 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

【0300】將結果示於圖 19。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組及 U1-59 投予組比較，觀察到人類三陰性乳癌株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 12 抗體-藥物結合物(16a)於人類管腔乳癌株抗腫瘤試驗顯示活體內抗腫瘤效果

【0301】人類管腔乳癌係指表現荷爾蒙受體(雌激素受體)，不表現 HER2 的乳癌。因此等之受體不表現，由於無法利用抗 HER2 治療(曲妥珠單抗、曲妥珠單抗依坦辛、帕妥珠單抗)，故為生存率低的乳癌，現在亦於臨床試驗嘗試許多治療劑。於人類管腔乳癌株的 MCF-7，因已確認 HER3 之表現(資料未顯示)，而評價抗體-藥物結合物之抗腫瘤活性。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 Athymic 裸鼠 Nude-Foxn1^{nu}(Proqinase)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將人類管腔乳癌細胞株 MCF-7(CRQ-#327)5×10^6 個，懸浮於 200μL 之將 PBS 與 Matrigel(PBS：PAA #10010-023，Matrigel：BD #354234)以 1 對 1 混合的調整液中，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第11日，腫瘤徑成為約250 mm^3時，使用腫瘤徑將20隻動物實施隨機分成2組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)及作為對照組之PBS以下述之用量投予。

【0302】

投予組：將PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)，以10mg/kg，單次靜脈注射。

【0303】將結果示於圖20。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類管腔乳癌株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例13　抗體-藥物結合物(16a)於人類黑色素瘤株抗腫瘤試驗顯示活體內抗腫瘤效果

【0304】使用馴化後之體重為15至20g，5-6週齡之雌CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本Charles River公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類黑色素瘤細胞株 WM-266-4 (CRL-1676)3×10^6 個混合・懸浮於 Matrigel (BD #354234)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝ 1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 19 日，腫瘤徑成為約 220 mm^3 時，使用腫瘤徑將 8 隻動物實施隨機分成 2 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、及作為對照組之 PBS 以下述之用量投予。

【0305】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg，單次靜脈注射。

【0306】將結果示於圖 21。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類黑色素瘤株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。又即使於其他之人類黑色素瘤株 C32 之抗腫瘤試驗，抗體-藥物結合物(16a)亦呈現活體內抗腫瘤效果。

試驗例 14　抗體-藥物結合物(16a)於人類卵巢癌株抗腫瘤試驗顯示活體內抗腫瘤效果

【0307】使用馴化後之體重為15至20g，5-6週齡之雌CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本Charles River公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自ATCC之人類卵巢癌細胞株OVCAR-8(HTB-161)5×10^6個混合・懸浮於Matrigel(BD #354234)，於裸鼠之右體側部，使用29G針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第21日，腫瘤徑成為約140 mm^3時，使用腫瘤徑將8隻動物實施隨機分成2組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、及作為對照組之PBS以下述之用量投予。

【0308】

投予組：將PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)，以10mg/kg，單次靜脈注射。

【0309】將結果示於圖22。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類卵巢癌株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 15 抗體-藥物結合物(16a)於人類膀胱癌株抗腫瘤試驗顯示活體內抗腫瘤效果

【0310】使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類膀胱癌細胞株 SW-780(CRL-2169)8×10^6 個，混合・懸浮於 Matrigel(BD #354234)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝ 1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 7 日，腫瘤徑成為約 190 mm^3 時，使用腫瘤徑將 10 隻動物實施隨機分成 2 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、及作為對照組之 PBS 以下述之用量投予。

【0311】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg，單次靜脈注射。

【0312】將結果示於圖 23。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，觀察到人類膀胱癌株之腫瘤增殖抑制。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 16 抗體-藥物結合物(16a)於人類乳癌株抗腫瘤試驗顯示 HER3 依存的活體內抗腫瘤效果

【0313】人類乳癌株的 MDA-MB-453 係表現 HER3，如於試驗例 8 所記載，對抗體-藥物結合物(13)有感受性。然而，因無法證明此藥效係經由 HER3 所致，故藉由將 U1-59 事前投予而遮蔽 HER3，來評價藥效是否降低。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 MDA-MB-453(CLB-22)1×10^7 個，混合・懸浮於 Matrigel(BD #354234)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝ 1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 11 日，腫瘤徑成為約 130 mm^3 時，使用腫瘤徑將 16 隻動物實施隨機分成 4 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、U1-59 及作為對照組之 PBS 以下述之用量投予。

【0314】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：U1-59，以 30mg/kg，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)、3mg/kg、單次靜脈注射。

投予組：於投予 U1-59(單次靜脈注射)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以 3mg/kg 單次靜脈注射。

【0315】將結果示於圖 24。於抗體-藥物結合物之投予，與對照組比較，雖觀察到人類乳癌株之腫瘤增殖抑制，但此腫瘤抑制效果藉由 U1-59 之事前投予而減弱。由以上證明，由抗體-藥物結合物所致的腫瘤抑制效果係經由 HER3 的藥效。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 17　抗體-藥物結合物(16a)於人類乳癌株抗腫瘤試驗，呈現與曲妥珠單抗之活體內抗腫瘤併用效果

【0316】於人類 HER2 陽性乳癌之治療藥，曲妥珠單抗已被承認。然而，已知有曲妥珠單抗耐性，已報告於耐性機構之一與 PIK3CA 之變異〈H1047R，H420R〉有關。於本試驗，評價對於為曲妥珠單抗耐性的乳癌株，曲妥珠單抗與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC之人類乳癌細胞株 MDA-MB-453(CLB-22， PIK3CA H1047R 變異)1×10^7 個，混合・懸浮於 Matrigel(PBS ： PAA #10010-023 ， Matrigel ： BD #354234)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝ 1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 11 日，腫瘤徑成為約 130 mm^3 時，使用腫瘤徑將 16 隻動物實施隨機分成 4 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、曲妥珠單抗、兩劑之併用、及作為對照組之 PBS，以下述之用量投予。

【0317】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次靜脈注射。

投予組：曲妥珠單抗(Roche)，以 1mg/kg，單次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)、3mg/kg、單次靜脈注射。

投予組：於投予曲妥珠單抗(Roche)(單次靜脈注射)30分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以3mg/kg單次靜脈注射。

【0318】將結果示於圖25。於曲妥珠單抗與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於人類乳癌株(PIK3CA H1047R)之抗腫瘤併用效果。由以上顯示，抗體-藥物結合物之藥效係藉由與曲妥珠單抗之併用而增強。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。又即使於其他之人類乳癌株(PIK3CA H1047R)之HCC1954之抗腫瘤試驗，抗體-藥物結合物(16a)亦顯示與曲妥珠單抗之活體內抗腫瘤併用效果。

試驗例 18 抗體-藥物結合物(15)於人類乳癌株抗腫瘤試驗，呈現與曲妥珠單抗之活體內抗腫瘤併用效果

【0319】於人類HER2陽性乳癌之治療藥，曲妥珠單抗已被承認。然而，已知有曲妥珠單抗耐性，已報告於耐性機構之一與PIK3CA之變異〈H1047R，H420R〉有關。於本試驗，評價對於為曲妥珠單抗耐性的乳癌株，曲妥珠單抗與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。

使用馴化後之體重為15至20g，5-6週齡之雌CAnN·Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本Charles River公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類乳癌細胞株 JIMT-1(ACC-589 PIK3CA H420R 變異)5×10^6個，懸浮於 PBS(PAA #10010-023)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 10 日，腫瘤徑成為約 200 mm^3 時，使用腫瘤徑將 24 隻動物實施隨機分成 4 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(15)、曲妥珠單抗、兩劑之併用、及作為對照組之 PBS，以下述之用量投予。

【0320】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：曲妥珠單抗(Roche)，以 10mg/kg，每週 1 次靜脈注射。

投予組：抗體-藥物結合物(15)、10mg/kg、每週 1 次靜脈注射。

投予組：於投予曲妥珠單抗(Roche)(每週 1 次靜脈注射)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(15)、以 10mg/kg 每週 1 次靜脈注射。

【0321】將結果示於圖 26。於曲妥珠單抗與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於人類乳癌株(PIK3CA H420R)之抗腫瘤併用效果。由以上顯示，抗體

-藥物結合物之藥效係藉由與曲妥珠單抗之併用而增強。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 19 抗體-藥物結合物(16a)於人類肺癌株抗腫瘤試驗，呈現與吉非替尼之活體內抗腫瘤併用效果

【0322】於人類肺癌之治療藥，吉非替尼已被承認。於本試驗，評價吉非替尼與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大 4 隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔 1 日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類肺癌細胞株 PC-9(RCB0446)3×10^6個，懸浮於 PBS(PAA #10010-023)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，而進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝ 1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 14 日，腫瘤徑成為約 270 mm^3 時，使用腫瘤徑將 16 隻動物實施隨機分成 4 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、吉非替尼、兩劑之併用、及作為對照組之 PBS，以下述之用量投予。

【0323】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，每週 1 次靜脈注射。

投予組：吉非替尼(Astra Zeneca)、以 6mg/kg，每日 1 次經口投予。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)、10mg/kg、每週 1 次靜脈注射。

投予組：於投予吉非替尼(Astra Zeneca)(每日 1 次經口投予)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg 每週 1 次靜脈注射。

【0324】將結果示於圖 27。於吉非替尼與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於人類肺癌株之抗腫瘤併用效果。由以上顯示，抗體-藥物結合物之藥效係藉由與吉非替尼之併用而增強。又小鼠之體重減少係於任一處置組皆未被觀察到。

試驗例 20 抗體-藥物結合物(16a)於人類三陰性乳癌株抗腫瘤試驗，顯示與西妥昔單抗及帕尼單抗之活體內抗腫瘤併用效果

【0325】對人類三陰性乳癌，已實施為抗 EGFR 抗體的西妥昔單抗或帕尼單抗之臨床試驗。於本試驗，評價西妥昔單抗或帕尼單抗與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。

使用馴化後之體重為 15 至 20g，5-6 週齡之雌 CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本 Charles River 公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大

4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自ATCC之人類三陰性乳癌細胞株MDA-MB-468(CRL-2322)5×10^6個，懸浮於200μL之將PBS與Matrigel(PBS：PAA #10010-023，Matrigel：BD #354234)以1對1混合的調整液中，使用29G針，皮下移植於裸鼠之右體側部。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第21日腫瘤徑成為約160 mm^3時，使用腫瘤徑將30隻動物實施隨機分成6組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、西妥昔單抗、帕尼單抗、兩劑之併用、及作為對照組之PBS，以下述之用量投予。

【0326】投予組：將PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次投予。

投予組：西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)，以10mg/kg，單次投予。

投予組：帕尼單抗(AMGEN)，以10mg/kg，單次投予。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)，10mg/kg、單次投予。

投予組：於投予西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)(單次投予)30分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以10mg/kg單次投予。

投予組：於投予帕尼單抗(AMGEN)(單次投予)30分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以10mg/kg單次投予。

【0327】將結果示於圖28。於西妥昔單抗(A)或帕尼單抗(B)與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於人類三陰性乳癌株之抗腫瘤併用效果。以上顯示，抗體-藥物結合物之藥效係藉由與西妥昔單抗或帕尼單抗之併用而增強。又小鼠之體重減少係於任一處置組皆未觀察到。又即使使用其他之人類三陰性乳癌株MDA-MB-231，抗體-藥物結合物(16a)藉由與西妥昔單抗或帕尼單抗之併用而亦顯示抗腫瘤併用效果。

試驗例21　抗體-藥物結合物(16a)於人類頭頸部癌株抗腫瘤試驗，呈現與西妥昔單抗及帕尼單抗之活體內抗腫瘤併用效果

【0328】對人類頭頸部癌，為抗EGFR抗體的西妥昔單抗已被承認，又已實施帕尼單抗之臨床試驗。於本試驗，評價西妥昔單抗或帕尼單抗與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。

使用馴化後之體重為15至20g，5-6週齡之雌CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本Charles River公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自 ATCC 之人類頭頸部癌細胞株 Fadu(HTB-43)4×10^6個，懸浮於 200μL 之 PBS(PAA #10010-023)，於裸鼠之右體側部，使用 29G 針，進行皮下移植。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 6 日腫瘤徑成為約 330 mm^3時，使用腫瘤徑將 30 隻動物實施隨機分成 6 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、西妥昔單抗、帕尼單抗、兩劑之併用、及作為對照組之 PBS，以下述之用量投予。

【0329】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次投予。

投予組：西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)，以 5mg/kg，單次投予。

投予組：帕尼單抗(AMGEN)，以 5mg/kg，單次投予。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)、10mg/kg、單次投予。

投予組：於投予西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)(單次投予)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg 單次投予。

投予組：於投予帕尼單抗(AMGEN)(單次投予)30分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)以10mg/kg單次投予。

【0330】將結果示於圖29。於西妥昔單抗(A)或帕尼單抗(B)與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於人類頭頸部癌株之抗腫瘤併用效果。由以上顯示，抗體-藥物結合物之藥效係藉由與西妥昔單抗或帕尼單抗之併用而增強。又小鼠之體重減少係於任一處置組中皆未被觀察到。

試驗例 22 抗體-藥物結合物(16a)於胃癌患者腫瘤之移植抗腫瘤試驗，呈現與西妥昔單抗及帕妥珠單抗之活體內抗腫瘤併用效果。

【0331】對人類胃癌，已實施為抗EGFR抗體的西妥昔單抗、及抗HER2抗體之帕妥珠單抗之臨床試驗。於本試驗，評價西妥昔單抗與帕妥珠單抗與抗體-藥物結合物之併用是否有效果。又並非使用通常之人類癌株的評價系統，而藉由將來自患者之腫瘤移植於小鼠而進行抗腫瘤試驗，以於包含患者之間質的接近臨床的狀態來實施評價。

使用馴化後之體重為15至20g，5-6週齡之雌CAnN．Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu]裸鼠(日本Charles River公司)。小鼠於換氣籠(IVC，各籠最大4隻)，室溫及濕度被保持一定。隨機化後，每隔1日測量小鼠體重，記錄每日動物之行動。

將來自獨立行政法人・醫藥基盤研究所(National Institute of Biomedical Innovation)之來自胃癌患者的腫

瘤 NIBIO-G016 皮下移植於裸鼠之右體側部。體重藉由體重計(Mettler Toledo PB602-L)量測。

腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitsutoyo Corp)測定，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如以下所示。

腫瘤體積(mm^3)＝1/2×長徑(mm)×[短徑(mm)]^2

於第 56 日腫瘤徑成為約 220 mm^3 時，使用腫瘤徑將 30 隻動物實施隨機分成 6 組的分組。同日，將抗體-藥物結合物(16a)、西妥昔單抗、帕妥珠單抗、兩劑之併用、及作為對照組之 PBS，以下述之用量投予。

【0332】

投予組：將 PBS，以與抗體-藥物結合物相同容量，單次投予。

投予組：西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)，以 10mg/kg，單次投予。

投予組：帕妥珠單抗(Roche)，以 10mg/kg，單次投予。

投予組：抗體-藥物結合物(16a)、10mg/kg、單次投予。

投予組：於投予西妥昔單抗(Bristol-Myers Squibb)(單次投予)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg 單次投予。

投予組：於投予帕妥珠單抗(Roche)(單次投予)30 分鐘後，抗體-藥物結合物(16a)，以 10mg/kg 單次投予。

【0333】將結果示於圖 30。於西妥昔單抗(A)或帕妥珠單抗(B)與抗體-藥物結合物投予，與各單劑比較，觀察到於來自胃癌患者的腫瘤模式之抗腫瘤併用效果。由以上，於來自癌患者之腫瘤模式中顯示抗體-藥物結合物之藥效藉由與西妥昔單抗或帕尼單抗之併用而增強者。又小鼠之體重減少係於任一個處置組皆未被觀察到。又，即使於使用人類胰臟癌細胞株 BxPC3 的抗腫瘤試驗，抗體-藥物結合物(13)與 PBS 投予之對象組或 U1-59 投予組比較，亦顯示強的抗腫瘤效果。又，即使於使用獲得曲妥珠單抗及帕妥珠單抗之併用之耐性或對曲妥珠單抗依坦辛之耐性的 HER2 陽性乳癌細胞株 JIMT1 的活體內抗腫瘤模式，其抗體-藥物結合物亦呈現強的抗腫瘤效果。

試驗例 23　抗體-藥物結合物之於非人類動物之安全性

【0334】本發明之抗 HER3 抗體-藥物結合物及含其之醫藥組成物係作為疾病之治療或預防劑之安全性優異。例如，將抗體-藥物結合物(5)、(10)或(13)以最大 30mg/kg、以每週 1 次之間隔，投予為交叉種的大鼠共計 2 次，觀察至最終投予後 7 日的結果，於任一者之抗體-藥物結合物皆未觀察到嚴重的毒性。又，將抗體-藥物結合物(5)、(10)或(13)以最大 30mg/kg，單次投予為交叉種的猴而觀察 7 日的結果，於任一者之抗體-藥物結合物皆未觀察到顯著毒性。

又，對猴投予複數次〈3 週間隔〉而觀察的結果，於任一者之抗體-藥物結合物亦未觀察到顯著毒性。如此，本發明之抗體-藥物結合物係具備作為疾病之治療或預防用之醫藥組成物之優異安全性。

[序列表之非關鍵詞文字(Sequence Listing Free Text)]

【0335】

序列識別號 1：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-39 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 2：抗 HER3 人類抗體 U1-39 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 3：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-39 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 4：抗 HER3 人類抗體 U1-39 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 5：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-40 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 6：抗 HER3 人類抗體 U1-40 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 7：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-40 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 8：抗 HER3 人類抗體 U1-40 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 9：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-38 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 10：抗 HER3 人類抗體 U1-38 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 11：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-38 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 12：抗 HER3 人類抗體 U1-38 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 13：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-41 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 14：抗 HER3 人類抗體 U1-41 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 15：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-41 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 16：抗 HER3 人類抗體 U1-41 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 17：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-42 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 18：抗 HER3 人類抗體 U1-42 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 19：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-42 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 20：抗 HER3 人類抗體 U1-42 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 21：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-43 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 22：抗 HER3 人類抗體 U1-43 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 23：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-43 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 24：抗 HER3 人類抗體 U1-43 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 25：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-44 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 26：抗 HER3 人類抗體 U1-44 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 27：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-44 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 28：抗 HER3 人類抗體 U1-44 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 29：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-45 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 30：抗 HER3 人類抗體 U1-45 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 31：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-45 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 32：抗 HER3 人類抗體 U1-45 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 33：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-46 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 34：抗 HER3 人類抗體 U1-46 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 35：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-47 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 36：抗 HER3 人類抗體 U1-47 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 37：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-47 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 38：抗 HER3 人類抗體 U1-47 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 39：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-48 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 40：抗 HER3 人類抗體 U1-48 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 41：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-49 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 42：抗 HER3 人類抗體 U1-49 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 43：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-49 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 44：抗 HER3 人類抗體 U1-49 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 45：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-50 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 46：抗 HER3 人類抗體 U1-50 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 47：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-50 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 48：抗 HER3 人類抗體 U1-50 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 49：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-51 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 50：抗 HER3 人類抗體 U1-51 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 51：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-51 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 52：抗 HER3 人類抗體 U1-51 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 53：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-53 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 54：抗 HER3 人類抗體 U1-53 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 55：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-53 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 56：抗 HER3 人類抗體 U1-53 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 57：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-55 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 58：抗 HER3 人類抗體 U1-55 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 59：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-55.1 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 60：抗 HER3 人類抗體 U1-55.1 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 61：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-57 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 62：抗 HER3 人類抗體 U1-57 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 63：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-57.1 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 64：抗 HER3 人類抗體 U1-57.1 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 65：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-58 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 66：抗 HER3 人類抗體 U1-58 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 67：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-58 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 68：抗 HER3 人類抗體 U1-58 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 69：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 70：抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 71：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 72：抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 73：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-52 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 74：抗 HER3 人類抗體 U1-52 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 75：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-52 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 76：抗 HER3 人類抗體 U1-52 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 77：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-61 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 78：抗 HER3 人類抗體 U1-61 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 79：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 80：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 81：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 82：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 83：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-62 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 84：抗 HER3 人類抗體 U1-62 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 85：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-62 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 86：抗 HER3 人類抗體 U1-62 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 87：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-2 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 88：抗 HER3 人類抗體 U1-2 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 89：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-2 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 90：抗 HER3 人類抗體 U1-2 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 91：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-7 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 92：抗 HER3 人類抗體 U1-7 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 93：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-7 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 94：抗 HER3 人類抗體 U1-7 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 95：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-9 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 96：抗 HER3 人類抗體 U1-9 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 97：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-9 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 98：抗 HER3 人類抗體 U1-9 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 99：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-10 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 100：抗 HER3 人類抗體 U1-10 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 101：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-10 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 102：抗 HER3 人類抗體 U1-10 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 103：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-12 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 104：抗 HER3 人類抗體 U1-12 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 105：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-12 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 106：抗 HER3 人類抗體 U1-12 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 107：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-13 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 108：抗 HER3 人類抗體 U1-13 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 109：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-13 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 110：抗 HER3 人類抗體 U1-13 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 111：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-14 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 112：抗 HER3 人類抗體 U1-14 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 113：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-14 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 114：抗 HER3 人類抗體 U1-14 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 115：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-15 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 116：抗 HER3 人類抗體 U1-15 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 117：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-15 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 118：抗 HER3 人類抗體 U1-15 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 119：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-19 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 120：抗 HER3 人類抗體 U1-19 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 121：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-20 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 122：抗 HER3 人類抗體 U1-20 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 123：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-20 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 124：抗 HER3 人類抗體 U1-20 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 125：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-21 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 126：抗 HER3 人類抗體 U1-21 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 127：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-21 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 128：抗 HER3 人類抗體 U1-21 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 129：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-22 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 130：抗 HER3 人類抗體 U1-22 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 131：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-22 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 132：抗 HER3 人類抗體 U1-22 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 133：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-23 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 134：抗 HER3 人類抗體 U1-23 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 135：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-23 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 136：抗 HER3 人類抗體 U1-23 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 137：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-24 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 138：抗 HER3 人類抗體 U1-24 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 139：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-24 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 140：抗 HER3 人類抗體 U1-24 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 141：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-25 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 142：抗 HER3 人類抗體 U1-25 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 143：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-25 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 144：抗 HER3 人類抗體 U1-25 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 145：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-26 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 146：抗 HER3 人類抗體 U1-26 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 147：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-26 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 148：抗 HER3 人類抗體 U1-26 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 149：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-27 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 150：抗 HER3 人類抗體 U1-27 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 151：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-27 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 152：抗 HER3 人類抗體 U1-27 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 153：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-28 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 154：抗 HER3 人類抗體 U1-28 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 155：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-28 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 156：抗 HER3 人類抗體 U1-28 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 157：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-31 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 158：抗 HER3 人類抗體 U1-31 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 159：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-31 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 160：抗 HER3 人類抗體 U1-31 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 161：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-32 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 162：抗 HER3 人類抗體 U1-32 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 163：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-32 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 164：抗 HER3 人類抗體 U1-32 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 165：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-35 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 166：抗 HER3 人類抗體 U1-35 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 167：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-35 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 168：抗 HER3 人類抗體 U1-35 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 169：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-36 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 170：抗 HER3 人類抗體 U1-36 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 171：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-36 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 172：抗 HER3 人類抗體 U1-36 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 173：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-37 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 174：抗 HER3 人類抗體 U1-37 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 175：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-37 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 176：抗 HER3 人類抗體 U1-37 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 177：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-34 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 178：抗 HER3 人類抗體 U1-34 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 179：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-34 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 180：抗 HER3 人類抗體 U1-34 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 181：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-1 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 182：抗 HER3 人類抗體 U1-1 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 183：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-1 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 184：抗 HER3 人類抗體 U1-1 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 185：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-3 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 186：抗 HER3 人類抗體 U1-3 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 187：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-3 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 188：抗 HER3 人類抗體 U1-3 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 189：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-4 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 190：抗 HER3 人類抗體 U1-4 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 191：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-4 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 192：抗 HER3 人類抗體 U1-4 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 193：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-5 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 194：抗 HER3 人類抗體 U1-5 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 195：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-5 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 196：抗 HER3 人類抗體 U1-5 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 197：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-6 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 198：抗 HER3 人類抗體 U1-6 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 199：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-6 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 200：抗 HER3 人類抗體 U1-6 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 201：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-8 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 202：抗 HER3 人類抗體 U1-8 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 203：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-8 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 204：抗 HER3 人類抗體 U1-8 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 205：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-11 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 206：抗 HER3 人類抗體 U1-11 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 207：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-11 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 208：抗 HER3 人類抗體 U1-11 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 209：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-16 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 210：抗 HER3 人類抗體 U1-16 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 211：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-16 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 212：抗 HER3 人類抗體 U1-16 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 213：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-17 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 214：抗 HER3 人類抗體 U1-17 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 215：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-17 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 216：抗 HER3 人類抗體 U1-17 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 217：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-18 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 218：抗 HER3 人類抗體 U1-18 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 219：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-18 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 220：抗 HER3 人類抗體 U1-18 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 221：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-33 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 222：抗 HER3 人類抗體 U1-33 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 223：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-33 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 224：抗 HER3 人類抗體 U1-33 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 225：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-29 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 226：抗 HER3 人類抗體 U1-29 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 227：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-29 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 228：抗 HER3 人類抗體 U1-29 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 229：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-30 重鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 230：抗 HER3 人類抗體 U1-30 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 231：編碼抗 HER3 人類抗體 U1-30 輕鏈可變區胺基酸序列的鹼基序列

序列識別號 232：抗 HER3 人類抗體 U1-30 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 233：引子

序列識別號 234：引子

序列識別號 235：抗 HER3 人類抗體 U1-1 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 236：抗 HER3 人類抗體 U1-1 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 237：抗 HER3 人類抗體 U1-1 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 238：抗 HER3 人類抗體 U1-1 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 239：抗 HER3 人類抗體 U1-1 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 240：抗 HER3 人類抗體 U1-1 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 241：抗 HER3 人類抗體 U1-2 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 242：抗 HER3 人類抗體 U1-2 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 243：抗 HER3 人類抗體 U1-2 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 244：抗 HER3 人類抗體 U1-2 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 245：抗 HER3 人類抗體 U1-2 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 246：抗 HER3 人類抗體 U1-2 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 247：抗 HER3 人類抗體 U1-3 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 248：抗 HER3 人類抗體 U1-3 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 249：抗 HER3 人類抗體 U1-3 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 250：抗 HER3 人類抗體 U1-3 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 251：抗 HER3 人類抗體 U1-3 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 252：抗 HER3 人類抗體 U1-3 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 253：抗 HER3 人類抗體 U1-4 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 254：抗 HER3 人類抗體 U1-4 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 255：抗 HER3 人類抗體 U1-4 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 256：抗 HER3 人類抗體 U1-4 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 257：抗 HER3 人類抗體 U1-4 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 258：抗 HER3 人類抗體 U1-4 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 259：抗 HER3 人類抗體 U1-5 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 260：抗 HER3 人類抗體 U1-5 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 261：抗 HER3 人類抗體 U1-5 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 262：抗 HER3 人類抗體 U1-5 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 263：抗 HER3 人類抗體 U1-5 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 264：抗 HER3 人類抗體 U1-5 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 265：抗 HER3 人類抗體 U1-6 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 266：抗 HER3 人類抗體 U1-6 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 267：抗 HER3 人類抗體 U1-6 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 268：抗 HER3 人類抗體 U1-6 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 269：抗 HER3 人類抗體 U1-6 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 270：抗 HER3 人類抗體 U1-6 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 271：抗 HER3 人類抗體 U1-7 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 272：抗 HER3 人類抗體 U1-7 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 273：抗 HER3 人類抗體 U1-7 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 274：抗 HER3 人類抗體 U1-7 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 275：抗 HER3 人類抗體 U1-7 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 276：抗 HER3 人類抗體 U1-7 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 277：抗 HER3 人類抗體 U1-8 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 278：抗 HER3 人類抗體 U1-8 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 279：抗 HER3 人類抗體 U1-8 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 280：抗 HER3 人類抗體 U1-8 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 281：抗 HER3 人類抗體 U1-8 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 282：抗 HER3 人類抗體 U1-8 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 283：抗 HER3 人類抗體 U1-9 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 284：抗 HER3 人類抗體 U1-9 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 285：抗 HER3 人類抗體 U1-9 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 286：抗 HER3 人類抗體 U1-9 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 287：抗 HER3 人類抗體 U1-9 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 288：抗 HER3 人類抗體 U1-9 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 289：抗 HER3 人類抗體 U1-10 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 290：抗 HER3 人類抗體 U1-10 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 291：抗 HER3 人類抗體 U1-10 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 292：抗 HER3 人類抗體 U1-10 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 293：抗 HER3 人類抗體 U1-10 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 294：抗 HER3 人類抗體 U1-10 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 295：抗 HER3 人類抗體 U1-11 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 296：抗 HER3 人類抗體 U1-11 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 297：抗 HER3 人類抗體 U1-11 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 298：抗 HER3 人類抗體 U1-11 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 299：抗 HER3 人類抗體 U1-11 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 300：抗 HER3 人類抗體 U1-11 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 301：抗 HER3 人類抗體 U1-12 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 302：抗 HER3 人類抗體 U1-12 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 303：抗 HER3 人類抗體 U1-12 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 304：抗 HER3 人類抗體 U1-12 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 305：抗 HER3 人類抗體 U1-12 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 306：抗 HER3 人類抗體 U1-12 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 307：抗 HER3 人類抗體 U1-13 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 308：抗 HER3 人類抗體 U1-13 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 309：抗 HER3 人類抗體 U1-13 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 310：抗 HER3 人類抗體 U1-13 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 311：抗 HER3 人類抗體 U1-13 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 312：抗 HER3 人類抗體 U1-13 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 313：抗 HER3 人類抗體 U1-14 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 314：抗 HER3 人類抗體 U1-14 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 315：抗 HER3 人類抗體 U1-14 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 316：抗 HER3 人類抗體 U1-14 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 317：抗 HER3 人類抗體 U1-14 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 318：抗 HER3 人類抗體 U1-14 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 319：抗 HER3 人類抗體 U1-15 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 320：抗 HER3 人類抗體 U1-15 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 321：抗 HER3 人類抗體 U1-15 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 322：抗 HER3 人類抗體 U1-15 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 323：抗 HER3 人類抗體 U1-15 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 324：抗 HER3 人類抗體 U1-15 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 325：抗 HER3 人類抗體 U1-16 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 326：抗 HER3 人類抗體 U1-16 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 327：抗 HER3 人類抗體 U1-16 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 328：抗 HER3 人類抗體 U1-16 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 329：抗 HER3 人類抗體 U1-16 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 330：抗 HER3 人類抗體 U1-16 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 331：抗 HER3 人類抗體 U1-17 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 332：抗 HER3 人類抗體 U1-17 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 333：抗 HER3 人類抗體 U1-17 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 334：抗 HER3 人類抗體 U1-17 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 335：抗 HER3 人類抗體 U1-17 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 336：抗 HER3 人類抗體 U1-17 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 337：抗 HER3 人類抗體 U1-18 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 338：抗 HER3 人類抗體 U1-18 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 339：抗 HER3 人類抗體 U1-18 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 340：抗 HER3 人類抗體 U1-18 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 341：抗 HER3 人類抗體 U1-18 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 342：抗 HER3 人類抗體 U1-18 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 343：抗 HER3 人類抗體 U1-19 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 344：抗 HER3 人類抗體 U1-19 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 345：抗 HER3 人類抗體 U1-19 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 346：抗 HER3 人類抗體 U1-20 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 347：抗 HER3 人類抗體 U1-20 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 348：抗 HER3 人類抗體 U1-20 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 349：抗 HER3 人類抗體 U1-20 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 350：抗 HER3 人類抗體 U1-20 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 351：抗 HER3 人類抗體 U1-20 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 352：抗 HER3 人類抗體 U1-21 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 353：抗 HER3 人類抗體 U1-21 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 354：抗 HER3 人類抗體 U1-21 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 355：抗 HER3 人類抗體 U1-21 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 356：抗 HER3 人類抗體 U1-21 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 357：抗 HER3 人類抗體 U1-21 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 358：抗 HER3 人類抗體 U1-22 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 359：抗 HER3 人類抗體 U1-22 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 360：抗 HER3 人類抗體 U1-22 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 361：抗 HER3 人類抗體 U1-22 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 362：抗 HER3 人類抗體 U1-22 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 363：抗 HER3 人類抗體 U1-22 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 364：抗 HER3 人類抗體 U1-23 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 365：抗 HER3 人類抗體 U1-23 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 366：抗 HER3 人類抗體 U1-23 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 367：抗 HER3 人類抗體 U1-23 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 368：抗 HER3 人類抗體 U1-23 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 369：抗 HER3 人類抗體 U1-23 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 370：抗 HER3 人類抗體 U1-24 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 371：抗 HER3 人類抗體 U1-24 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 372：抗 HER3 人類抗體 U1-24 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 373：抗 HER3 人類抗體 U1-24 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 374：抗 HER3 人類抗體 U1-24 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 375：抗 HER3 人類抗體 U1-24 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 376：抗 HER3 人類抗體 U1-25 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 377：抗 HER3 人類抗體 U1-25 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 378：抗 HER3 人類抗體 U1-25 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 379：抗 HER3 人類抗體 U1-25 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 380：抗 HER3 人類抗體 U1-25 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 381：抗 HER3 人類抗體 U1-25 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 382：抗 HER3 人類抗體 U1-26 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 383：抗 HER3 人類抗體 U1-26 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 384：抗 HER3 人類抗體 U1-26 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 385：抗 HER3 人類抗體 U1-26 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 386：抗 HER3 人類抗體 U1-26 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 387：抗 HER3 人類抗體 U1-26 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 388：抗 HER3 人類抗體 U1-27 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 389：抗 HER3 人類抗體 U1-27 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 390：抗 HER3 人類抗體 U1-27 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 391：抗 HER3 人類抗體 U1-27 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 392：抗 HER3 人類抗體 U1-27 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 393：抗 HER3 人類抗體 U1-27 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 394：抗 HER3 人類抗體 U1-28 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 395：抗 HER3 人類抗體 U1-28 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 396：抗 HER3 人類抗體 U1-28 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 397：抗 HER3 人類抗體 U1-28 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 398：抗 HER3 人類抗體 U1-28 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 399：抗 HER3 人類抗體 U1-28 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 400：抗 HER3 人類抗體 U1-29 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 401：抗 HER3 人類抗體 U1-29 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 402：抗 HER3 人類抗體 U1-29 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 403：抗 HER3 人類抗體 U1-29 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 404：抗 HER3 人類抗體 U1-29 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 405：抗 HER3 人類抗體 U1-29 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 406：抗 HER3 人類抗體 U1-30 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 407：抗 HER3 人類抗體 U1-30 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 408：抗 HER3 人類抗體 U1-30 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 409：抗 HER3 人類抗體 U1-30 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 410：抗 HER3 人類抗體 U1-30 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 411：抗 HER3 人類抗體 U1-30 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 412：抗 HER3 人類抗體 U1-31 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 413：抗 HER3 人類抗體 U1-31 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 414：抗 HER3 人類抗體 U1-31 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 415：抗 HER3 人類抗體 U1-31 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 416：抗 HER3 人類抗體 U1-31 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 417：抗 HER3 人類抗體 U1-31 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 418：抗 HER3 人類抗體 U1-32 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 419：抗 HER3 人類抗體 U1-32 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 420：抗 HER3 人類抗體 U1-32 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 421：抗 HER3 人類抗體 U1-32 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 422：抗 HER3 人類抗體 U1-32 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 423：抗 HER3 人類抗體 U1-32 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 424：抗 HER3 人類抗體 U1-33 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 425：抗 HER3 人類抗體 U1-33 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 426：抗 HER3 人類抗體 U1-33 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 427：抗 HER3 人類抗體 U1-33 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 428：抗 HER3 人類抗體 U1-33 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 429：抗 HER3 人類抗體 U1-33 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 430：抗 HER3 人類抗體 U1-34 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 431：抗 HER3 人類抗體 U1-34 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 432：抗 HER3 人類抗體 U1-34 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 433：抗 HER3 人類抗體 U1-34 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 434：抗 HER3 人類抗體 U1-34 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 435：抗 HER3 人類抗體 U1-34 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 436：抗 HER3 人類抗體 U1-35 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 437：抗 HER3 人類抗體 U1-35 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 438：抗 HER3 人類抗體 U1-35 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 439：抗 HER3 人類抗體 U1-35 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 440：抗 HER3 人類抗體 U1-35 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 441：抗 HER3 人類抗體 U1-35 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 442：抗 HER3 人類抗體 U1-36 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 443：抗 HER3 人類抗體 U1-36 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 444：抗 HER3 人類抗體 U1-36 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 445：抗 HER3 人類抗體 U1-36 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 446：抗 HER3 人類抗體 U1-36 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 447：抗 HER3 人類抗體 U1-36 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 448：抗 HER3 人類抗體 U1-37 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 449：抗 HER3 人類抗體 U1-37 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 450：抗 HER3 人類抗體 U1-37 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 451：抗 HER3 人類抗體 U1-37 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 452：抗 HER3 人類抗體 U1-37 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 453：抗 HER3 人類抗體 U1-37 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 454：抗 HER3 人類抗體 U1-38 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 455：抗 HER3 人類抗體 U1-38 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 456：抗 HER3 人類抗體 U1-38 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 457：抗 HER3 人類抗體 U1-38 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 458：抗 HER3 人類抗體 U1-38 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 459：抗 HER3 人類抗體 U1-38 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 460：抗 HER3 人類抗體 U1-39 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 461：抗 HER3 人類抗體 U1-39 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 462：抗 HER3 人類抗體 U1-39 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 463：抗 HER3 人類抗體 U1-39 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 464：抗 HER3 人類抗體 U1-39 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 465：抗 HER3 人類抗體 U1-39 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 466：抗 HER3 人類抗體 U1-40 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 467：抗 HER3 人類抗體 U1-40 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 468：抗 HER3 人類抗體 U1-40 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 469：抗 HER3 人類抗體 U1-40 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 470：抗 HER3 人類抗體 U1-40 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 471：抗 HER3 人類抗體 U1-40 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 472：抗 HER3 人類抗體 U1-41 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 473：抗 HER3 人類抗體 U1-41 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 474：抗 HER3 人類抗體 U1-41 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 475：抗 HER3 人類抗體 U1-41 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 476：抗 HER3 人類抗體 U1-41 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 477：抗 HER3 人類抗體 U1-41 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 478：抗 HER3 人類抗體 U1-42 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 479：抗 HER3 人類抗體 U1-42 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 480：抗 HER3 人類抗體 U1-42 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 481：抗 HER3 人類抗體 U1-42 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 482：抗 HER3 人類抗體 U1-42 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 483：抗 HER3 人類抗體 U1-42 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 484：抗 HER3 人類抗體 U1-43 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 485：抗 HER3 人類抗體 U1-43 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 486：抗 HER3 人類抗體 U1-43 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 487：抗 HER3 人類抗體 U1-43 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 488：抗 HER3 人類抗體 U1-43 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 489：抗 HER3 人類抗體 U1-43 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 490：抗 HER3 人類抗體 U1-44 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 491：抗 HER3 人類抗體 U1-44 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 492：抗 HER3 人類抗體 U1-44 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 493：抗 HER3 人類抗體 U1-44 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 494：抗 HER3 人類抗體 U1-44 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 495：抗 HER3 人類抗體 U1-44 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 496：抗 HER3 人類抗體 U1-45 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 497：抗 HER3 人類抗體 U1-45 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 498：抗 HER3 人類抗體 U1-45 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 499：抗 HER3 人類抗體 U1-45 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 500：抗 HER3 人類抗體 U1-45 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 501：抗 HER3 人類抗體 U1-45 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 502：抗 HER3 人類抗體 U1-46 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 503：抗 HER3 人類抗體 U1-46 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 504：抗 HER3 人類抗體 U1-46 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 505：抗 HER3 人類抗體 U1-47 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 506：抗 HER3 人類抗體 U1-47 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 507：抗 HER3 人類抗體 U1-47 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 508：抗 HER3 人類抗體 U1-47 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 509：抗 HER3 人類抗體 U1-47 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 510：抗 HER3 人類抗體 U1-47 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 511：抗 HER3 人類抗體 U1-48 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 512：抗 HER3 人類抗體 U1-48 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 513：抗 HER3 人類抗體 U1-48 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 514：抗 HER3 人類抗體 U1-49 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 515：抗 HER3 人類抗體 U1-49 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 516：抗 HER3 人類抗體 U1-49 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 517：抗 HER3 人類抗體 U1-49 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 518：抗 HER3 人類抗體 U1-49 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 519：抗 HER3 人類抗體 U1-49 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 520：抗 HER3 人類抗體 U1-50 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 521：抗 HER3 人類抗體 U1-50 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 522：抗 HER3 人類抗體 U1-50 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 523：抗 HER3 人類抗體 U1-50 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 524：抗 HER3 人類抗體 U1-50 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 525：抗 HER3 人類抗體 U1-50 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 526：抗 HER3 人類抗體 U1-51 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 527：抗 HER3 人類抗體 U1-51 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 528：抗 HER3 人類抗體 U1-51 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 529：抗 HER3 人類抗體 U1-51 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 530：抗 HER3 人類抗體 U1-51 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 531：抗 HER3 人類抗體 U1-51 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 532：抗 HER3 人類抗體 U1-52 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 533：抗 HER3 人類抗體 U1-52 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 534：抗 HER3 人類抗體 U1-52 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 535：抗 HER3 人類抗體 U1-52 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 536：抗 HER3 人類抗體 U1-52 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 537：抗 HER3 人類抗體 U1-52 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 538：抗 HER3 人類抗體 U1-53 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 539：抗 HER3 人類抗體 U1-53 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 540：抗 HER3 人類抗體 U1-53 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 541：抗 HER3 人類抗體 U1-53 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 542：抗 HER3 人類抗體 U1-53 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 543：抗 HER3 人類抗體 U1-53 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 544：抗 HER3 人類抗體 U1-55.1 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 545：抗 HER3 人類抗體 U1-55.1 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 546：抗 HER3 人類抗體 U1-55.1 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 547：抗 HER3 人類抗體 U1-55 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 548：抗 HER3 人類抗體 U1-55 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 549：抗 HER3 人類抗體 U1-55 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 550：抗 HER3 人類抗體 U1-57.1 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 551：抗 HER3 人類抗體 U1-57.1 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 552：抗 HER3 人類抗體 U1-57.1 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 553：抗 HER3 人類抗體 U1-57 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 554：抗 HER3 人類抗體 U1-57 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 555：抗 HER3 人類抗體 U1-57 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 556：抗 HER3 人類抗體 U1-58 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 557：抗 HER3 人類抗體 U1-58 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 558：抗 HER3 人類抗體 U1-58 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 559：抗 HER3 人類抗體 U1-58 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 560：抗 HER3 人類抗體 U1-58 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 561：抗 HER3 人類抗體 U1-58 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 562：抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 563：抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 564：抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 565：抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 566：抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 567：抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 568：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 569：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 570：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 571：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 572：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 573：抗 HER3 人類抗體 U1-61.1 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 574：抗 HER3 人類抗體 U1-61 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 575：抗 HER3 人類抗體 U1-61 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 576：抗 HER3 人類抗體 U1-61 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 577：抗 HER3 人類抗體 U1-62 重鏈 CDRH1 胺基酸序列

序列識別號 578：抗 HER3 人類抗體 U1-62 重鏈 CDRH2 胺基酸序列

序列識別號 579：抗 HER3 人類抗體 U1-62 重鏈 CDRH3 胺基酸序列

序列識別號 580：抗 HER3 人類抗體 U1-62 輕鏈 CDRL1 胺基酸序列

序列識別號 581：抗 HER3 人類抗體 U1-62 輕鏈 CDRL2 胺基酸序列

序列識別號 582：抗 HER3 人類抗體 U1-62 輕鏈 CDRL3 胺基酸序列

序列識別號 583：抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈之全長胺基酸序列

序列識別號 584：抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈之全長胺基酸序列

【符號說明】

無。

序列表

<110> 日商第一三共股份有限公司(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED)
德商第一三共歐洲公司(DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH)
<120> 抗 HER3 抗體-藥物結合物之用途

<130> PD20-9009WO

<141> 2015-04-10

<150> JP2014-081454
<151> 2014-04-10

<160> 584

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 1
gaggtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agggcagtgg 300

ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 2
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 3
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 3
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtcaagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga ggccagggca gtctccacaa ctcctgttct atttgggttt tcatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca ggcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Phe His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Arg Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 5
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 5
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attccagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

agggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 7
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 7
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 8

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 9
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 9
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagccccag gaaaggccct ggactggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggatcttgtg gacacagcca catattactg tgtacacaga 300

gacgaagttc gagggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 10
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 10

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Asp
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Leu Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val His Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 11
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120

tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180

tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtgc acactggccg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 12

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Ala His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 13
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 13
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgggt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagat 300

cgggaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 14
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 15
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 15
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggccattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 17
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300

aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 19
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacggtt ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 380
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 21
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

agagagagag agtgggatga ttacggtgac ccccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 22
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 23
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcca a 321

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Gln
            100                 105
```

<210> 25
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 25

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc       60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg      120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctggcctg gtgactctga taccatatac      180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac      240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa      300

aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca            354
```

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 26

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 27
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg 120

gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 29
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtga cactggctat 180

gcacaggtgt tccagggcag agtcaccatg acctggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatttggg 300

gatctcccgt atgactacag ttactacgaa tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 30
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120

<210> 31
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 31
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagcca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagagacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 386
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 33
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagatctct acgatttttg gagtggttat ccctactact acggtatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 34
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 383
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 35
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360

gggaccacgg tcaccgtctc ctc 383

<210> 36
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 37
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 37

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 371
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 39
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagcgatt 300

tttggagtgg gcccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct c 371

<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 41
<211> 377
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 41
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta atattggtgg cacaaactgt 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300

cggtatagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctc 377

<210> 42
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 43
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 43
gatattctga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cttagtgatg gagggaccta tttgtattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctcctgatct atgaagtttc caaccggttc 180

tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agccgggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggaa attaaa 336

<210> 44
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 44

Asp Ile Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Met Gln Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 380
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 45
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg 300

ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 46
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 47
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 380
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agattcgagt 300

tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 50
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 51
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 51
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300

cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 52

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 53
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 53
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300

ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 55
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 57
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 59
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120

cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatca ttacagtgg gagcaccaac 180

tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 60
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 60

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 61
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatca ttacagtgg gagcaccaac 180

tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 62
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 63

<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 63
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 65

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcagct 300

cgccttgact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 67
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtttca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctcagctcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 69
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 300

acctggtact tcgatctctg gggccgtggc accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 71
gacatcgaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaacccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ttctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300

cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 72

Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 73
<211> 374
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 73
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg 300

ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 74
<211> 124
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 74

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 75
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 75
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatccca 180

aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 76

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr Gly Ile Pro Asn Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 377
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 77
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctc 377

<210> 78
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 78

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 79
<211> 377
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 79
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctc 377

<210> 80
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 80

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 81
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 81
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcaccctca ccgtcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83
<211> 371
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 83
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatg tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240

ctgcagctga gcagccatga aggcctcgga caccgccatg tattactgtg cgagacagat 300

ggctggaaac tacgtacatc acgggtgatc gagacgtcct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct c 371

<210> 84
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 84

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
85 90 95

Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 85
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 85
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300

caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 86

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 87
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 88

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 89
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91

<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 91
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 92
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 92

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93
<211> 322
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 93
gacttccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 94

Asp Phe Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 95
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 95
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 96
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 96

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 97
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 97
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 99
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300

gattacgatt tttggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 100
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 101
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 103
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 104
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 106

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 107
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300

gacgacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 108

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 109
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggaatgg 120

tacctgcaga agccagggca gtccccacag ttcatgattt atttggggtc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 110
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Phe Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 112

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 113
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 115
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 115
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 116
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 116

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 117
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 117
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag 120

cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata ggtcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 118

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Ile
35 40 45

Ile Cys Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 119
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 119
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300

gattacgatt tttggagtgg agagtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 120
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 121
<211> 386
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atgacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

caggggcagg acggatacag ctatggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 122

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 123
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 123

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tccctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 365
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 125
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 126
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 126

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 127
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 127
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 129
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 129
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 130
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 130

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 131
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 133
<211> 365
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 133
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 134
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 134

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 135
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 135
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 138
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 138

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 142

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 143
gacatccagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 144

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 365
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 145
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 146

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 147

<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 147
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 148

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 365
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 149

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 150
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 150

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 151
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 151
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 152

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 153
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 154
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 154

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 155
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 156

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 157
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 157
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtta cagaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 300

caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 158
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 159
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 161
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 161
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaccacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 162
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 162

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 164

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 165
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 165
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggtaataa catataccac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga 300

tatagtggct acgacgaccc tgatggtttt gatatctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 166
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa gttggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 168

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggttatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaccacctac 180

tacaatccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 170
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 170

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 171
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 171
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 172

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 173

<211> 365
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 173
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtca cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc 300

catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 174
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 174

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 175
<211> 519
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 175
atgaggtccc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccccatcac cttcggccaa 360

gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 176

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 177
<211> 534
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 177
accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc 60

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 120

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 180

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtta cagaaactat 240

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 300

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 360

caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accg 534

<210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 504
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 179
cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcca gatgtgacat ccagatgacc 60

cagtctccat cctccctgtc tgcatctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120

agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaac 180

ctcctgatct atgctgcatc cagtttgcaa agtggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240

ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact 300

tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaagggac acgactggag 360

attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg 420

aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480

gtacagtgga aggtggataa cgcc 504

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 181
<211> 493
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 181
catctgtggt tcttcctcct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcacaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcaa cagtggtgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca 180

gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaacccg 240

tccctcaaga gtcgagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat 360

ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480

acaacggccc tgg 493

<210> 182
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 182

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 518
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 183
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 436
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 185
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagatggcta tgatagtagt 360

ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gcctccacca agggcc 436

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 186

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 187
<211> 521
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 187
caggtcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60

cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120

agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggta ccagcagaaa 180

ccaggacagc ctcctaagct gctcatttac tgggcatcta cccgggaatc cggggtccct 240

gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300

gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360

ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c 521

<210> 188
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 189
<211> 455
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 189
ctgtggttct tcctcctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60

caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120

tctggtggct ccatcagtag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180

aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caacccgtcc 240

ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg 300

agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360

tggagtggtt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctc 455

<210> 190
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 190

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 442
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 191
gtgcccgctc agcgcctggg gctcctgctg ctctggttcc caggtgccag gtgtgacatc 60

cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 120

tgccgggcaa gtcagggcat tagaaatgat ttaggctggt atcagcagaa accagggaaa 180

gcccctaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc 240

agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcacaatca gcagcctgca gcctgaagat 300

tttgcaactt attactgtct acagcataat aattacccgt ggacgttcgg ccaagggacc 360

aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420

gagcagttga aatctggaac tg 442

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 427
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 193
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360

agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcc 427

<210> 194
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 518
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 195
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 196

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 197
<211> 428
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 197

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360

aatggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggccc 428

<210> 198
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 519
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 199

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 200
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 200

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 201
<211> 398
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 201
ttggtggcag cagctacagg cacccacgcc caggtccagc tggtacagtc tggggctgag 60

gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc tcctgcaagg tttccggata caccctcact 120

gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt 180

tttgatcctg aagatggtga aacaatctac gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg 240

accgaggaca catctacaga cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac 300

acggccgtgt attactgtgc aactgggtgg aactacgtct ttgactactg gggccaggga 360

accctggtca ccgtctcctc agcctccacc aagggccc 398

<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 388
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 203
ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct ccctgcccgt caccctgga 60

gagccggcct ccatctcctg caggtccagt cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac 120

tatttggatt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat 180

tctcatcggg cctccggggt ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt 240

acactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg tttattactg catgcaagct 300

ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct 360

gcaccatctg tcttcatctt cccgccat 388

<210> 204
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 204

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 205
<211> 446
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 205
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca gagccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360

agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cgagtcttcc ccctgg 446

<210> 206
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 206

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 519
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 207
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaaa ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 208
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 208

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 209
<211> 564
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 209
accatgaaac atctgtggtt cttcctcctg ctggtggcag ctcccagatg ggtcctgtcc 60

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 180

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 240

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc 420

tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagaacacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcctgga actcaggcgc cctg 564

<210> 210
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 210

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 519
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 211
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 212
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 212

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 213
<211> 432
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 213
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca gagccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttcgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagcggatta cgatttttgg 360

agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cg 432

<210> 214
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 214

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 215
ggtgccaggt gtgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 60

gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120

cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt 180

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240

agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttacccgtgg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc ca 372

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 216

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 217
<211> 548
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 217
aggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180

ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360

agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccct 548

<210> 218
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 218

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 517
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 219
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacg 517

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 220

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 221
<211> 446
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 221
ctgtggttct tccttctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60

caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120

tctggtggct ccatcagcag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180

aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caacccgtcc 240

ctcaagagtc gagttaccat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg 300

agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360

tggagtggtc actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcttcc 420

accaagggcc ccatccgtct tccccc 446

<210> 222
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 222

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223
<211> 419
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 223
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 419

<210> 224
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 224

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 225
<211> 504
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 225
tggctgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagaggtg tccagtgtca ggtgcagctg 60

gtggagtctg ggggaggcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120

tctggattca ccttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180

ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240

aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 300

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat 360

ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420

tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggc 504

<210> 226

<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 226

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 504
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 227
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggctctcagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaaggtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 240

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgctcac tttcggcgga 360

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 229
<211> 472
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 229
ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc agctcccaga 60

tgggtcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcgggcccag gactggtgaa gcctttacag 120

accctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtggtga ttactactgg 180

agctggatcc gccagcaccc agggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt 240

gggaccacct actacaaccc gtccctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct 300

aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac 360

tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt ggttattttg actactgggg ccagggaacc 420

ctggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttcccccc gg 472

<210> 230
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 230

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 531
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 231
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc ttccaatcgg g 531

<210> 232

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 抗體

<400> 232

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 引子

<220>
<221> 初始轉錄本（prim_transcript）
<222> (1)..(26)

<400> 233
cgggatccat gtcctagcct aggggc 26

<210> 234
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 引子

<220>
<221> 初始轉錄本
<222> (1)..(39)

<400> 234

gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgtcctaaa 39

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-1-h

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-2-h

<400> 236

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 237
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-3-h

<400> 237

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-1-l

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-2-l

<400> 239

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-1 CDR-3-l

<400> 240

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-1h

<400> 241

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-2h

<400> 242

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-1l

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-2l

<400> 245

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-3l

<400> 246

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2h

<400> 248

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-3h

<400> 249

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1l

<400> 250

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2l

<400> 251

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-3l

<400> 252

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-1h

<400> 253

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 254
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-2h

<400> 254

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 255
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-3h

<400> 255

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-1l

<400> 256

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-2l

<400> 257

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-3l

<400> 258

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 259
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-1h

<400> 259

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-2h

<400> 260

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 261
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3h

<400> 261

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-1l

<400> 262

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-2l

<400> 263

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3l

<400> 264

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-1h

<400> 265

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-1l

<400> 268

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-2l

<400> 269

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-6-CDR-3l

<400> 270

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-1h

<400> 271

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 272
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-2h

<400> 272

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-3h

<400> 273

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-1l

<400> 274

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-2l

<400> 275

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-3l

<400> 276

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1h

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr
1 5 10

<210> 278
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2h

<400> 278

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3h

<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1l

<400> 280

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2l

<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3l

<400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-1h

<400> 283

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 284
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-2h

<400> 284

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-3h

<400> 285

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-1l

<400> 286

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-2l

<400> 287

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-3l

<400> 288

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-1h

<400> 289

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-2h

<400> 290

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-3h

<400> 291

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-1l

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-2l

<400> 293

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-10-CDR-3l

<400> 294

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-1h

<400> 295

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-2h

<400> 296

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-3h

<400> 297

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-1l

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-2l

<400> 299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -11-CDR-3l

<400> 300

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-1h

<400> 301

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-2h

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-12-CDR-3h

<400> 303

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-12-CDR-1l

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-12-CDR-2l

<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-12-CDR-3l

<400> 306

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 307

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-1h

<400> 307

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-2h

<400> 308

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-3h

<400> 309

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-1l

<400> 310

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-2l

<400> 311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U 1 -13-CDR-3l

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-1h

<400> 313

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-2h

<400> 314

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 315
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-3h

<400> 315

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-1l

<400> 316

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-2l

<400> 317

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-14-CDR-3l

<400> 318

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 319
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-1h

<400> 319

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-2h

<400> 320

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-3h

<400> 321

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 322
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-1l

<400> 322

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 323
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-2l

<400> 323

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-15-CDR-3l

<400> 324

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-1h

<400> 325

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-2h

<400> 326

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-3h

<400> 327

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-1l

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-2l

<400> 329

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-16-CDR-3l

<400> 330

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 331
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-1h

<400> 331

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 332
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-2h

<400> 332

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 333
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-3h

<400> 333

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-1l

<400> 334

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-2l

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-17-CDR-3l

<400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-1h

<400> 337

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 338
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-2h

<400> 338

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 339
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-3h

<400> 339

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 340
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-1l

<400> 340

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 341

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-2l

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-18-CDR-3l

<400> 342

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 343
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-19-CDR-1h

<400> 343

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 344
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-19-CDR-2h

<400> 344

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-19-CDR-3h

<400> 345

Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-1h

<400> 346

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-2h

<400> 347

Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 348
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-3h

<400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-1l

<400> 349

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-2l

<400> 350

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-20-CDR-3l

<400> 351

Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-1h

<400> 352

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-2h

<400> 353

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-3h

<400> 354

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-1l

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-2l

<400> 356

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-21-CDR-3l

<400> 357

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-1h

<400> 358

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-2h

<400> 359

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 360
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-3h

<400> 360

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-1l

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-2l

<400> 362

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-22-CDR-3l

<400> 363

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-1h

<400> 364

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 365

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-2h

<400> 365

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-3h

<400> 366

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 367
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-1l

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-2l

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-23-CDR-3l

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-2h

<400> 371

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-3h

<400> 372

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-1l

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-2l

<400> 374

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-24-CDR-3l

<400> 375

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-1h

<400> 376

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 377
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-2h

<400> 377

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-3h

<400> 378

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 379
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-1l

<400> 379

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-2l

<400> 380

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-25-CDR-3l

<400> 381

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-1h

<400> 382

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-2h

<400> 383

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-3h

<400> 384

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 385
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-1l

<400> 385

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-2l

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-26-CDR-3l

<400> 387

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-1h

<400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-2h

<400> 389

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-3h

<400> 390

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-1l

<400> 391

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-2l

<400> 392

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-27-CDR-3l

<400> 393

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 394
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-1h

<400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-2h

<400> 395

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-1l

<400> 396

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 397
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-1l

<400> 397

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-2l

<400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 399

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-28-CDR-3l

<400> 399

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-1h

<400> 400

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-2h

<400> 401

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-3h

<400> 402

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 403
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-1l

<400> 403

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 404
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-2l

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-29-CDR-3l

<400> 405

Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-1h

<400> 406

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 407
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-2h

<400> 407

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 408
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-3h

<400> 408

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-1l

<400> 409

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-2l

<400> 410

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-30-CDR-3l

<400> 411

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-1h

<400> 412

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 413

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-2h

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 414
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 415
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-1l

<400> 415

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-2l

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-31-CDR-3l

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-1h

<400> 418

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 419
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-2h

<400> 419

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-3h

<400> 420

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 421
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-1l

<400> 421

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-2l

<400> 422

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-32-CDR-3l

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 425
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-1l

<400> 427

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-2l

<400> 428

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-33-CDR-3l

<400> 429

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-1h

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-2h

<400> 431

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-3h

<400> 432

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-1l

<400> 433

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 434
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-2l

<400> 434

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-34-CDR-3l

<400> 435

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-1h

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-2h

<400> 437

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 438
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-3h

<400> 438

Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 439
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-1l

<400> 439

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 440
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-2l

<400> 440

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-35-CDR-3l

<400> 441

Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-1h

<400> 442

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 443
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-2h

<400> 443

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Phe Lys Ser
1 5 10 15

<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-3h

<400> 444

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-1l

<400> 445

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 446
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-2l

<400> 446

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-36-CDR-3l

<400> 447

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-1h

<400> 448

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-2h

<400> 449

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 450
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-3h

<400> 450

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-1l

<400> 451

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-2l

<400> 452

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-37-CDR-3l

<400> 453

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-1h

<400> 454

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5 10

<210> 455
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-2h

<400> 455

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-3h

<400> 456

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 457
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-1l

<400> 457

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-2l

<400> 458

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-38-CDR-3l

<400> 459

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-1h

<400> 460

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 461
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-2h

<400> 461

Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-3h

<400> 462

Gly Gln Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 463
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-1l

<400> 463

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-2l

<400> 464

Leu Gly Phe His Arg Ala Ser
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-39-CDR-3l

<400> 465

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 466
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-1h

<400> 466

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 467
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 468
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-3h

<400> 468

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-1l

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 470
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-2l

<400> 470

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-40-CDR-3l

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-1h

<400> 472

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 473
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-2h

<400> 473

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 474
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-3h

<400> 474

Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 475

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-1l

<400> 475

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 476
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-2l

<400> 476

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-41-CDR-3l

<400> 477

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-1h

<400> 478

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-2h

<400> 479

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-3h

<400> 480

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 481
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-1l

<400> 481

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-2l

<400> 482

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-42-CDR-3l

<400> 483

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 484
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-1h

<400> 484

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-2h

<400> 485

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 486
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-3h

<400> 486

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 487
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-1l

<400> 487

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 488
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-2l

<400> 488

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 489

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-43-CDR-3l

<400> 489

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 490
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-1h

<400> 490

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 491
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-2h

<400> 491

Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-3h

<400> 492

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-1l

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 494
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-2l

<400> 494

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-44-CDR-3l

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-1h

<400> 496

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

<210> 497
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-2h

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 498
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 499
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-1l

<400> 499

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 500
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-2l

<400> 500

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-45-CDR-3l

<400> 501

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-46-CDR-1h

<400> 502

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 503

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-46-CDR-2h

<400> 503

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 505
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-1h

<400> 505

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 506
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 507

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-3h

<400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-1l

<400> 508

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-2l

<400> 509

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-47-CDR-3l

<400> 510

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-48-CDR-1h

<400> 511

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-48-CDR-2h

<400> 512

His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 513
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-48-CDR-3h

<400> 513

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 515
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-2h

<400> 515

Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-3h

<400> 516

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 517
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-1l

<400> 517

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-2l

<400> 518

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-49-CDR-3l

<400> 519

Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-1h

<400> 520

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 521

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-2h

<400> 521

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 522
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-3h

<400> 522

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-1l

<400> 523

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10

<210> 524
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-2l

<400> 524

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-50-CDR-3l

<400> 525

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-1h

<400> 526

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-2h

<400> 527

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 528
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-3h

<400> 528

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 529
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-1l

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-2l

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-51-CDR-3l

<400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 532
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-1h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 533
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-2h

<400> 533

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 534
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-3h

<400> 534

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-1l

<400> 535

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-2l

<400> 536

Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
1 5

<210> 537
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-52-CDR-3l

<400> 537

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-1h

<400> 538

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 539
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-2h

<400> 539

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-3h

<400> 540

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-1l

<400> 541

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 542
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-2l

<400> 542

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 543
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-53-CDR-3l

<400> 543

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 544
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-55.1-CDR-1h

<400> 544

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 545
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-55.1-CDR-2h

<400> 545

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 546
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-55.1-CDR-3h

<400> 546

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 547
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-55-CDR-1l

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 548
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-55-CDR-2l

<400> 548

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 549

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-55-CDR-3l

<400> 549

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 550
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57.1-CDR-1l

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 551
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57.1-CDR-2l

<400> 551

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57.1-CDR-3l

<400> 552

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57_CDR-1h

<400> 553

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 554
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57_CDR-2h

<400> 554

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-57_CDR-3h

<400> 555

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 557
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 558
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-3h

<400> 558

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 559
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-1l

<400> 559

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-2l

<400> 560

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-58-CDR-3l

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 562
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-1h

<400> 562

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 563
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 564
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-3h

<400> 564

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 565
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-1l

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-2l

<400> 566

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 567
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-59-CDR-3l

<400> 567

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 568
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-1h

<400> 568

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 569
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-2h

<400> 569

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 570
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-3h

<400> 570

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-1l

<400> 571

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 572
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-2l

<400> 572

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly

1 5

<210> 573
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61.1-CDR-3l

<400> 573

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 574
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61-CDR-2h

<400> 575

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 577
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 578
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 579
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 580
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-1l

<400> 580

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-2l

<400> 581

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> U1-62-CDR-3l

<400> 582

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser
1 5

<210> 583
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體

<400> 583

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 584
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體

<400> 584

```
Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

【發明申請專利範圍】

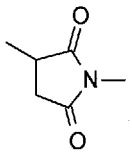
【請求項 1】一種抗體-藥物結合物用於製造治療乳癌的醫藥之用途，其中該抗體-藥物結合物為一種抗體-藥物結合物中，下式所示藥物-連接物結構與抗 HER3 抗體結合，

藥物-連接物：

-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)，

其中

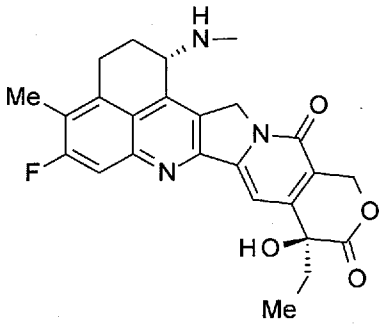
-(琥珀醯亞胺-3-基-N)-具有下式所示的結構：



，

於其 3 位通過硫醚鍵與抗 HER3 抗體結合，於 1 位之氮原子上與含此結構的連接物結構內之亞甲基結合，其中-GGFG-表示-Gly-Gly-Phe-Gly-之四胜肽殘基，

-(NH-DX)係下式表示的 1 位之胺基之氮原子成為結合部位的基：



，

該抗 HER3 抗體包含各自在重鏈及輕鏈之由 SEQ ID NO 562 之胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO

563 之胺基酸序列所組成的 CDRH2 及由 SEQ ID NO 564 之胺基酸序列所組成的 CDRH3、以及由 SEQ ID NO 565 之胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO 566 之胺基酸序列所組成的 CDRL2 及由 SEQ ID NO 567 之胺基酸序列所組成的 CDRL3。

【請求項 2】如請求項 1 之用途，其中藥物-連接物結構之每 1 抗體的平均結合數為 2 至 8 個之範圍。

【請求項 3】如請求項 1 之用途，其中藥物-連接物結構之每 1 抗體的平均結合數為 3 至 8 個之範圍。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該藥物-連接物係與另一癌治療劑投予。

【發明圖式】

抗 HER3 人類抗體 U1-59 重鏈之全長胺基酸序列(序列識別號 583)

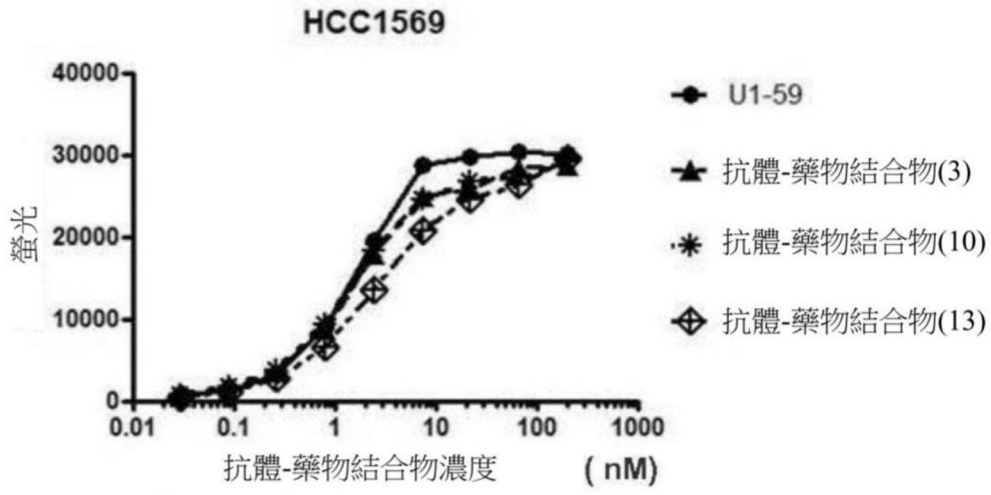
Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L S L T C A V Y G G S F S G Y Y W S W
I R Q P P G K G L E W I G E I N H S G S T N Y N P S L K S R V T I S V E
T S K N Q F S L K L S S V T A A D T A V Y Y C A R D K W T W Y F D L W G
R G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C
L V K D Y F P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

【圖 1】

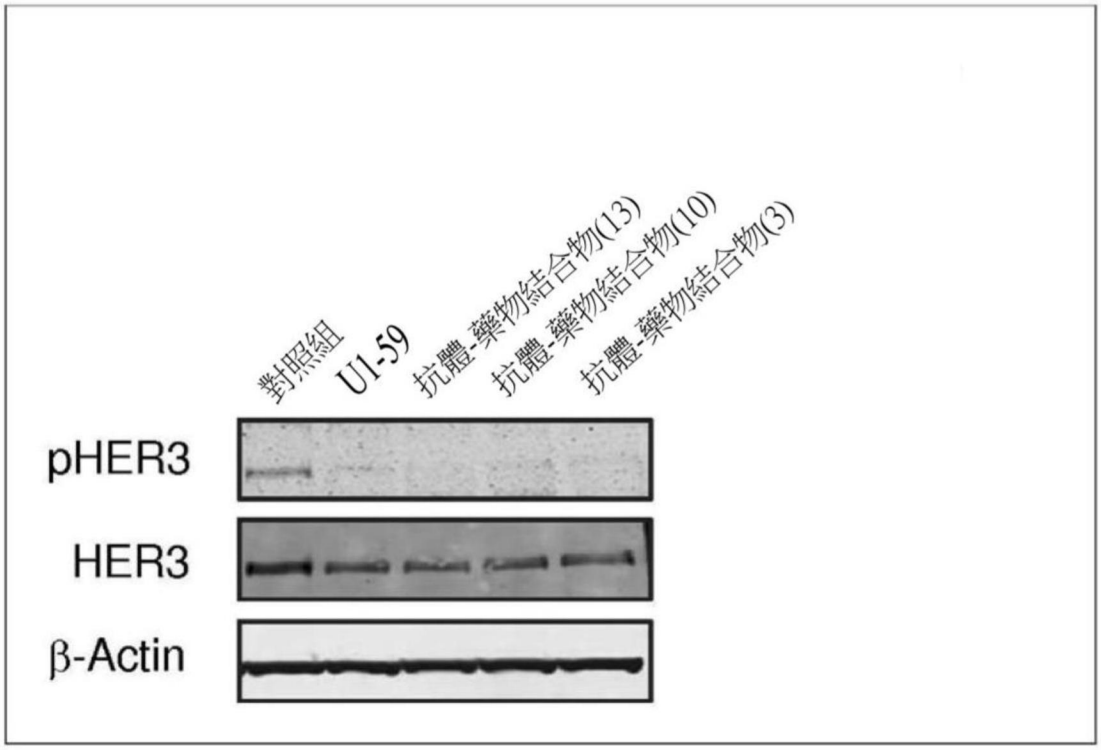
抗 HER3 人類抗體 U1-59 輕鏈之全長胺基酸序列(序列識別號 584)

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

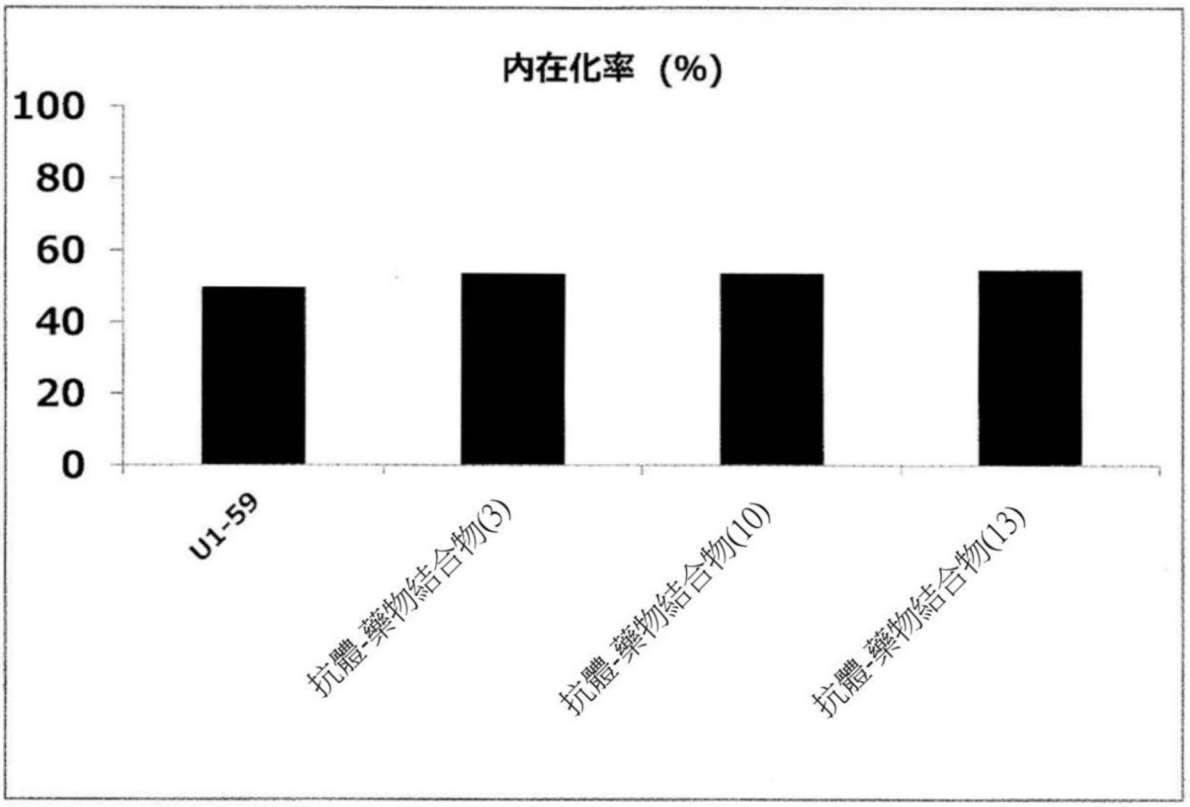
【圖 2】


HCC1569
40000
30000
20000
10000
0
螢光
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體-藥物結合物濃度
(nM)
U1-59
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)

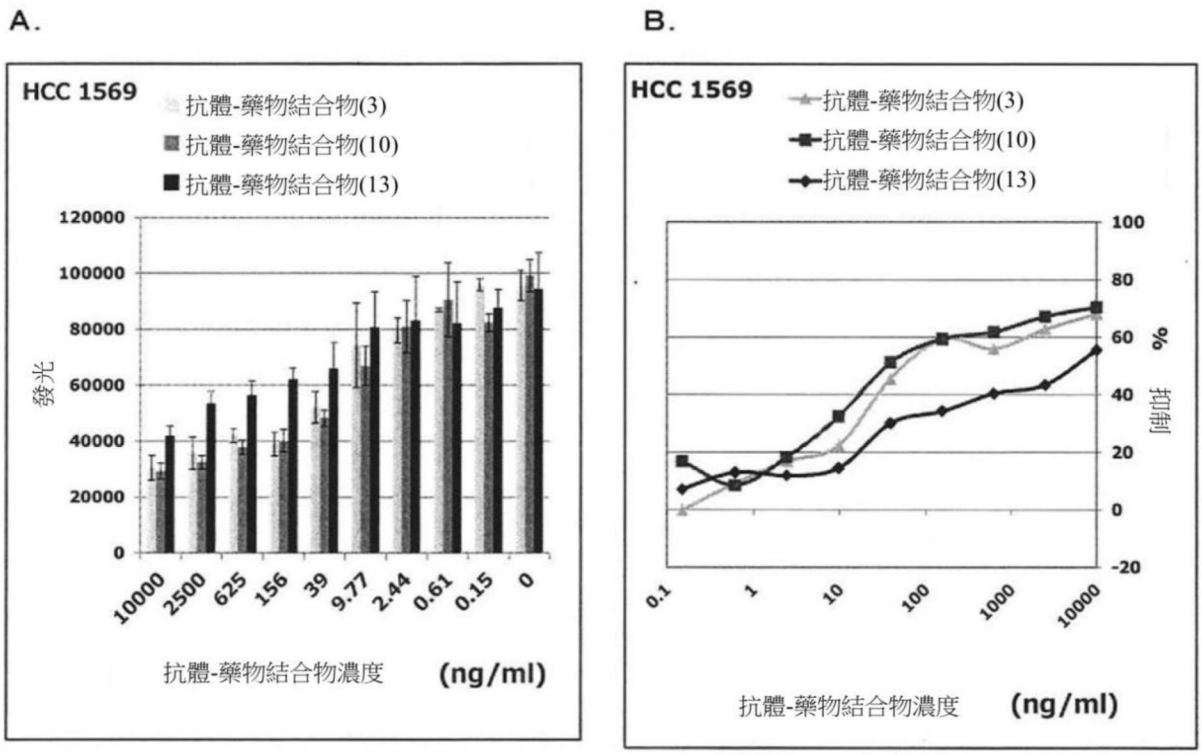
【圖 3】



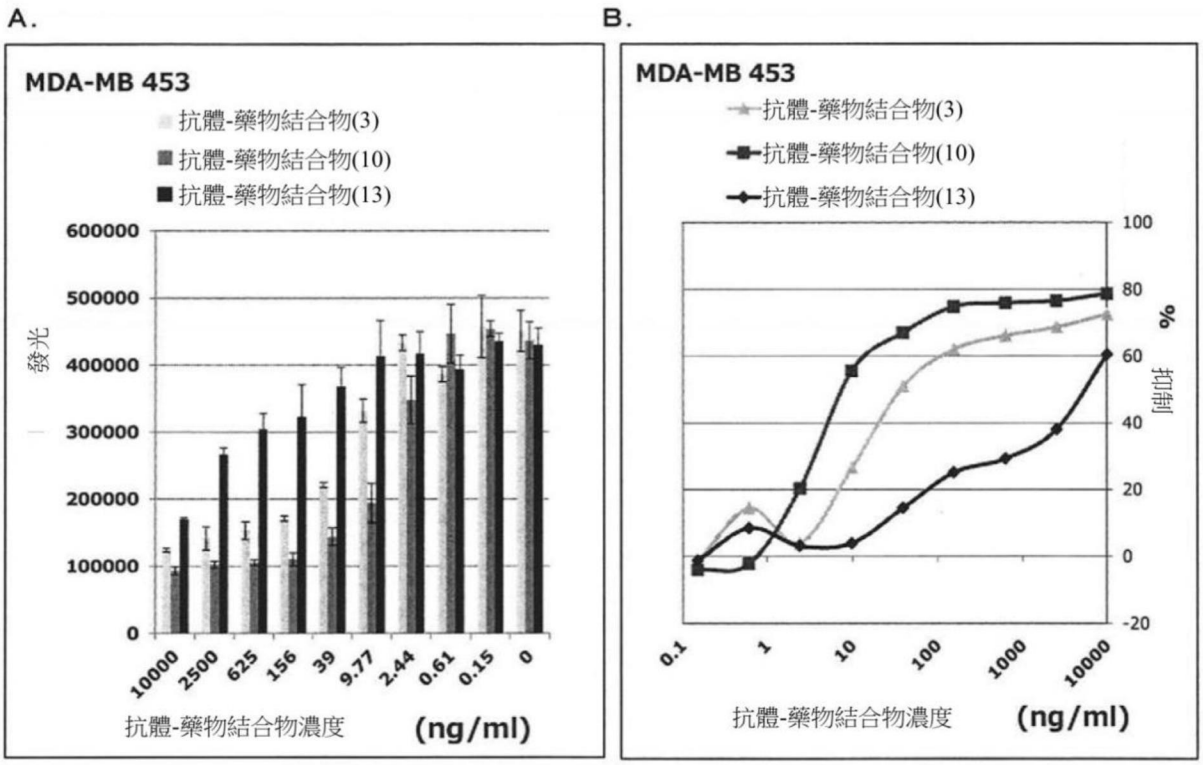
【圖 4】



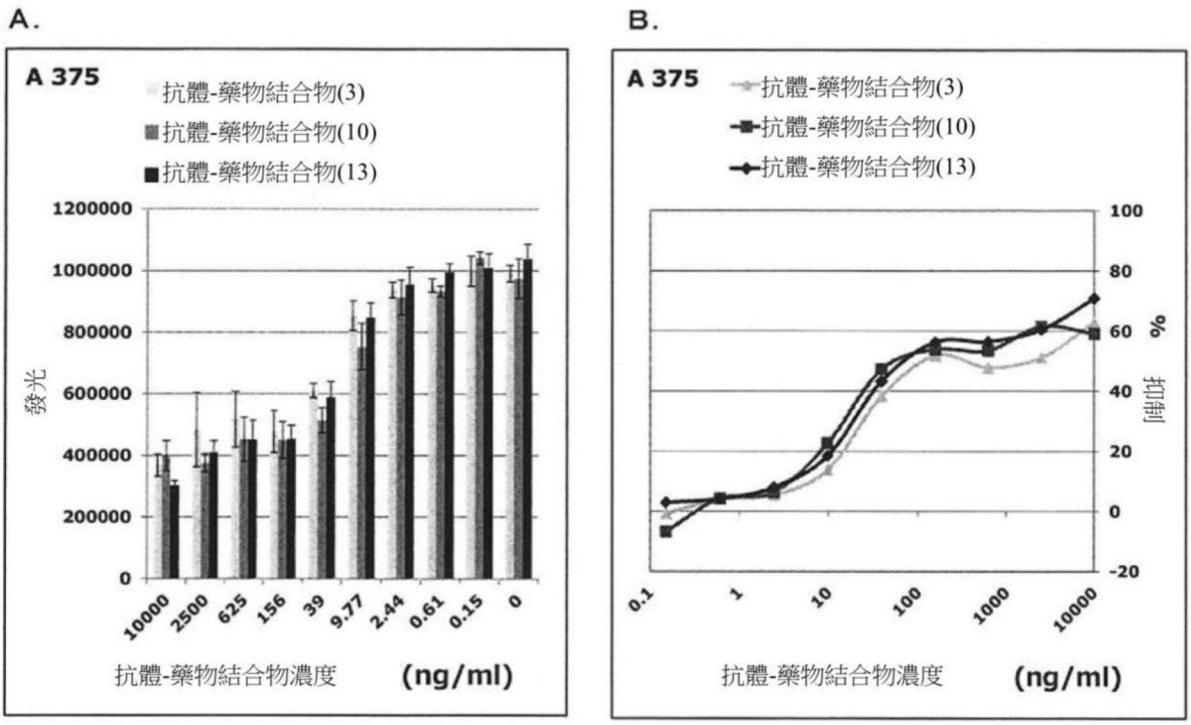
【圖 5】


A.
HCC 1569
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
發光
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度 (ng/ml)
B.
HCC 1569
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
0.1
1
10
100
1000
10000
抗體-藥物結合物濃度 (ng/ml)

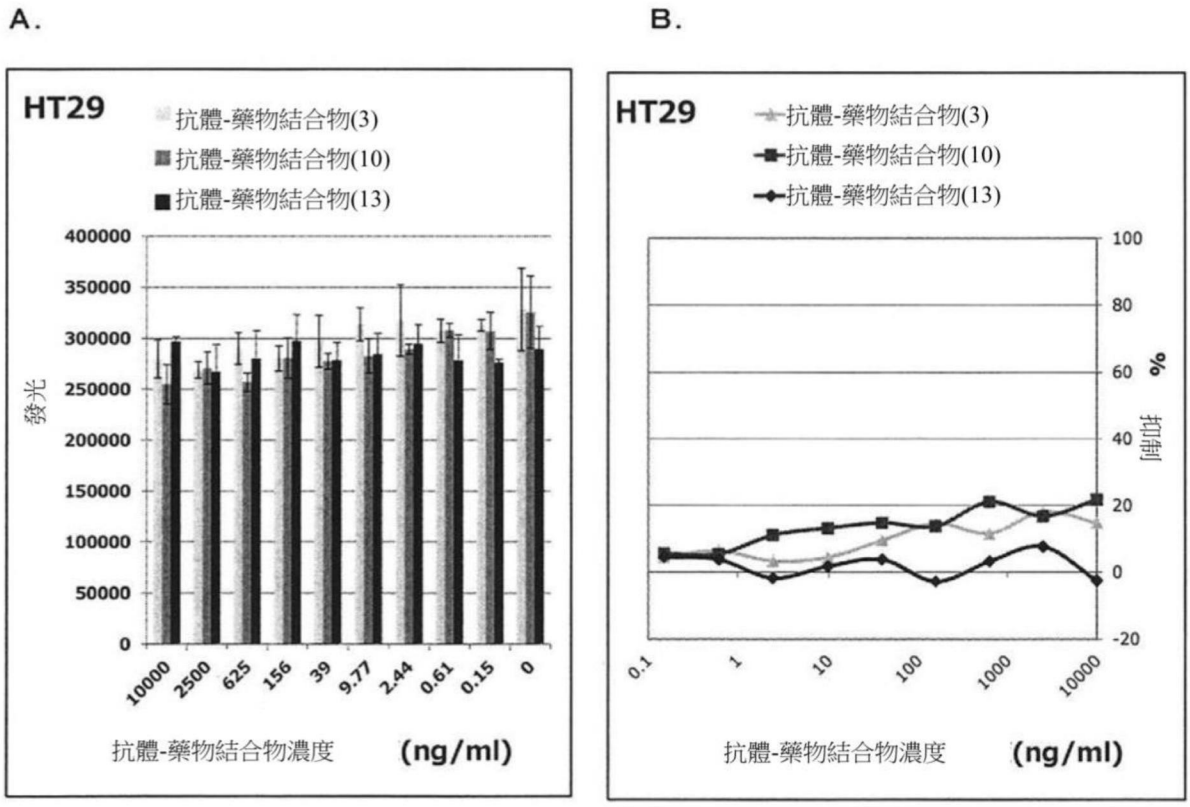
【圖 6】


A.
MDA-MB 453
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
發光
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)
B.
MDA-MB 453
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
0.1
1
10
100
1000
10000
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)

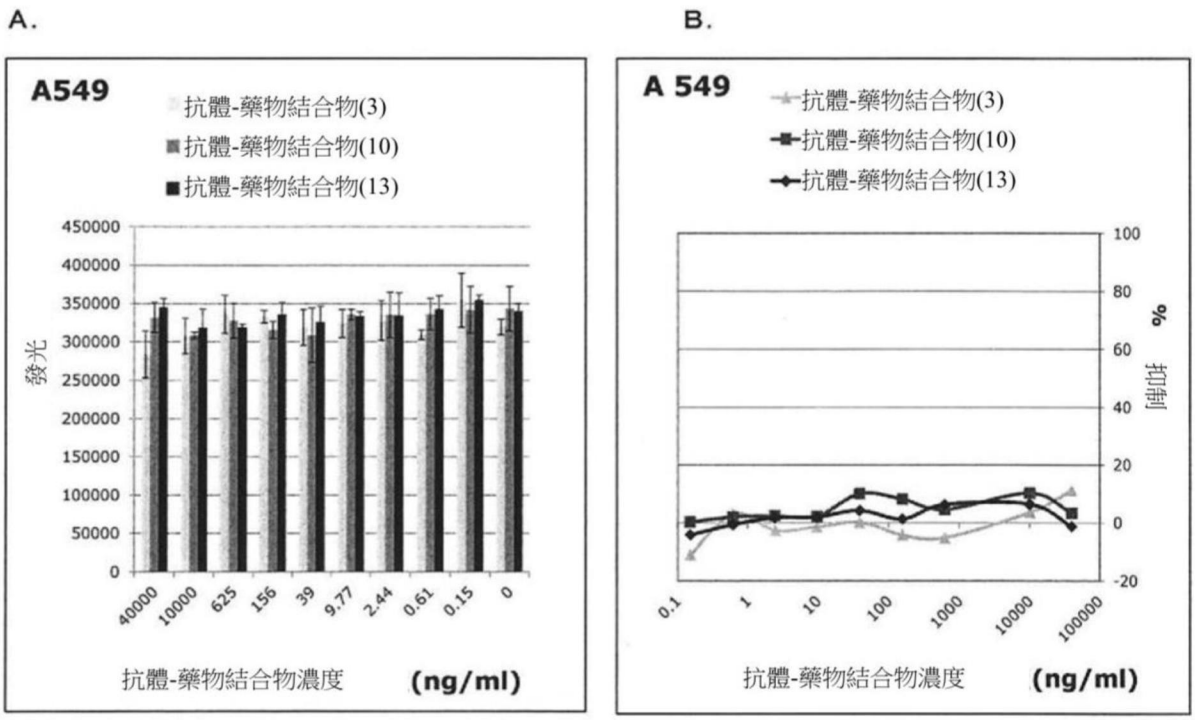
【圖 7】


A.
A 375
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
發光
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)
B.
A 375
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
0.1
1
10
100
1000
10000
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)

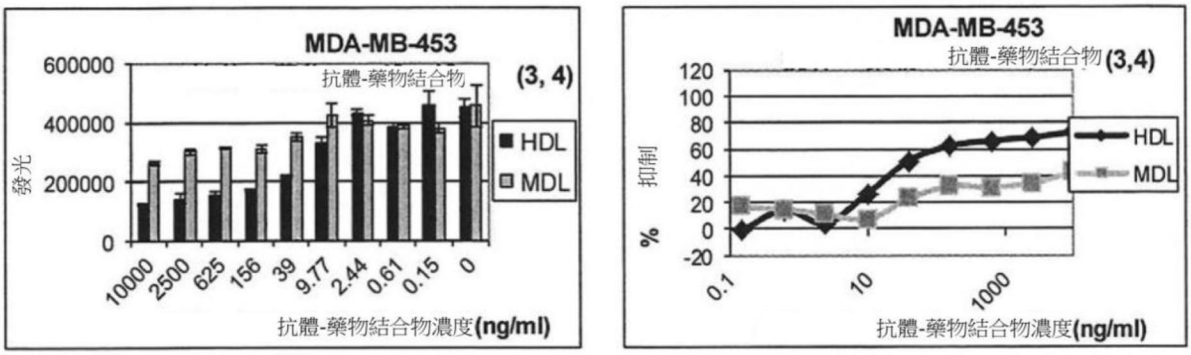
【圖 8】


A.
HT29
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
發光
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)
B.
HT29
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
0.1
1
10
100
1000
10000
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)

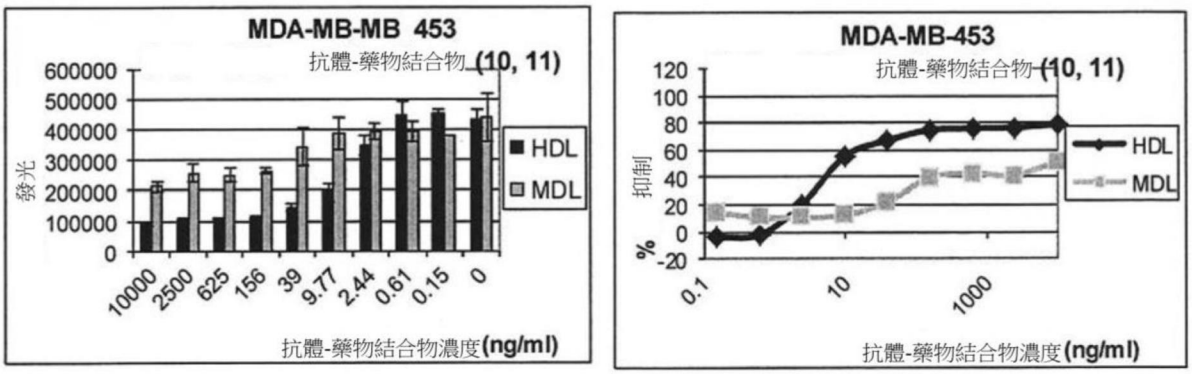
【圖 9】


A.
A549
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
發光
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
40000
10000
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)
B.
A 549
抗體-藥物結合物(3)
抗體-藥物結合物(10)
抗體-藥物結合物(13)
抑制
%
100
80
60
40
20
0
-20
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
抗體-藥物結合物濃度
(ng/ml)

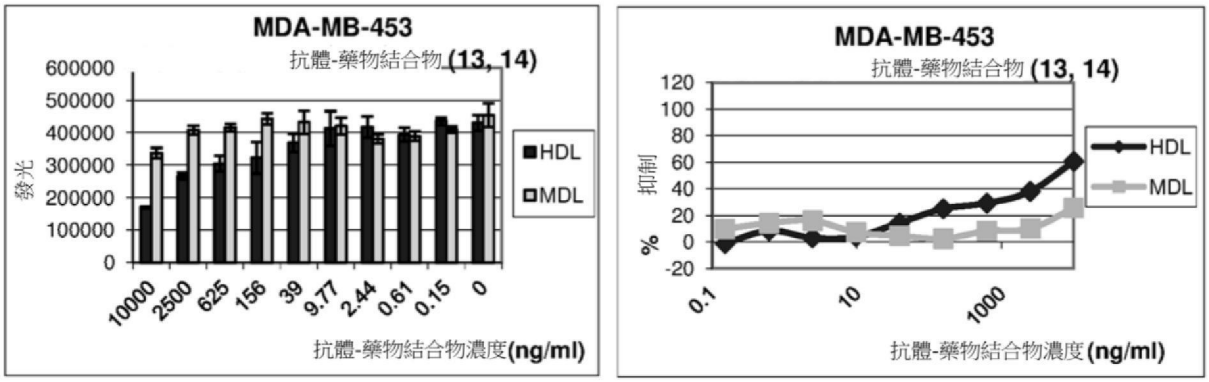
【圖 10】


MDA-MB-453
抗體-藥物結合物 (3, 4)
600000
400000
200000
0
發光
HDL
MDL
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)
MDA-MB-453
抗體-藥物結合物 (3,4)
120
100
80
60
40
20
0
-20
% 抑制
HDL
MDL
0.1
10
1000
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)

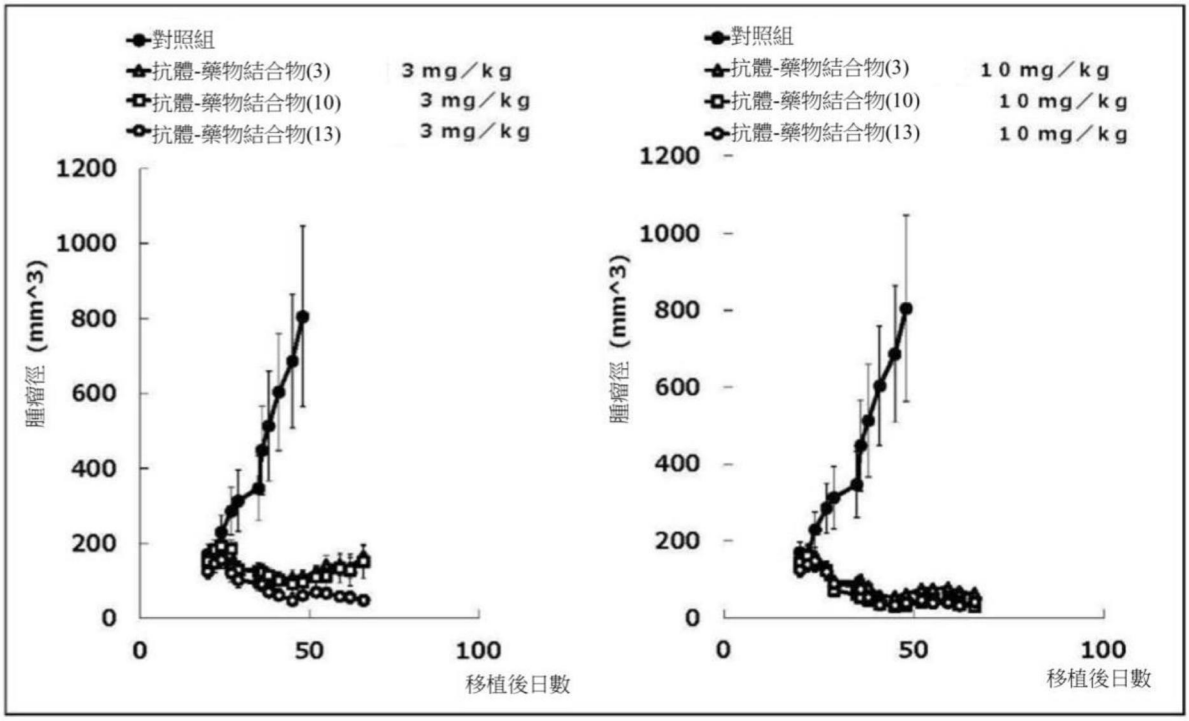
【圖 11】


MDA-MB-MB 453
抗體-藥物結合物(10, 11)
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
發光
HDL
MDL
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)
MDA-MB-453
抗體-藥物結合物(10, 11)
120
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
HDL
MDL
0.1
10
1000
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)

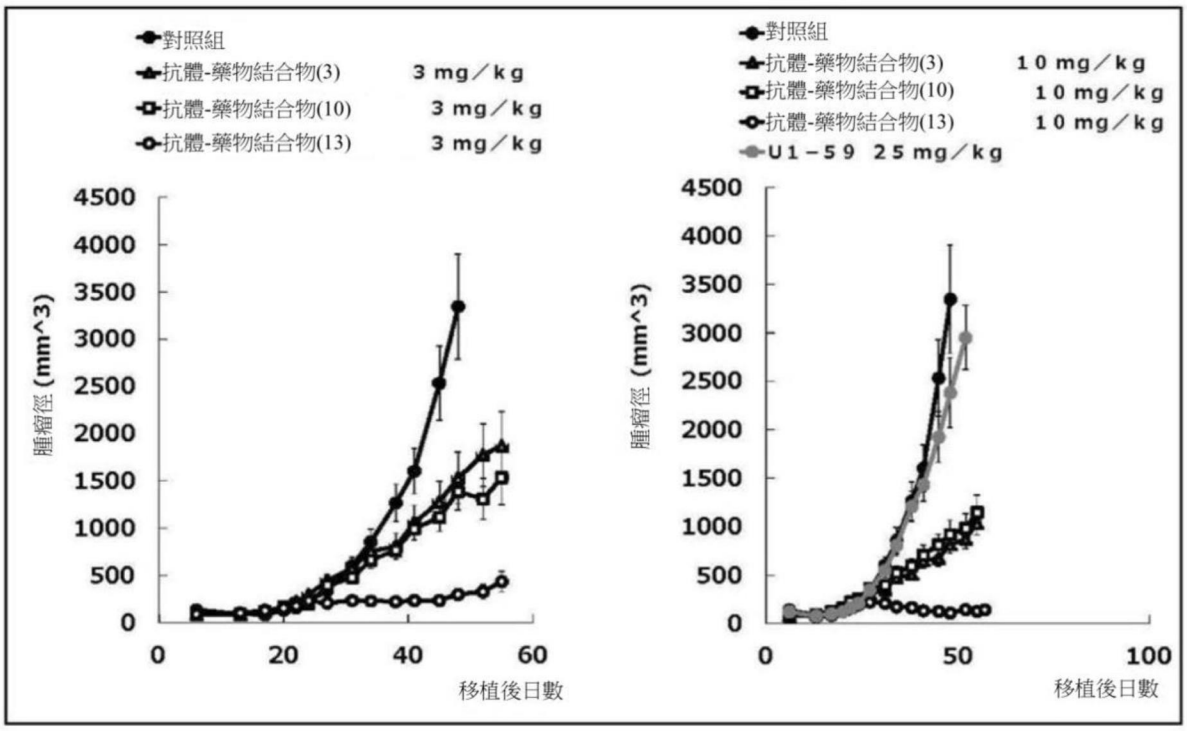
【圖 12】


MDA-MB-453
抗體-藥物結合物 (13, 14)
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
發光
HDL
MDL
10000
2500
625
156
39
9.77
2.44
0.61
0.15
0
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)
MDA-MB-453
抗體-藥物結合物 (13, 14)
120
100
80
60
40
20
0
-20
%
抑制
HDL
MDL
0.1
10
1000
抗體-藥物結合物濃度(ng/ml)

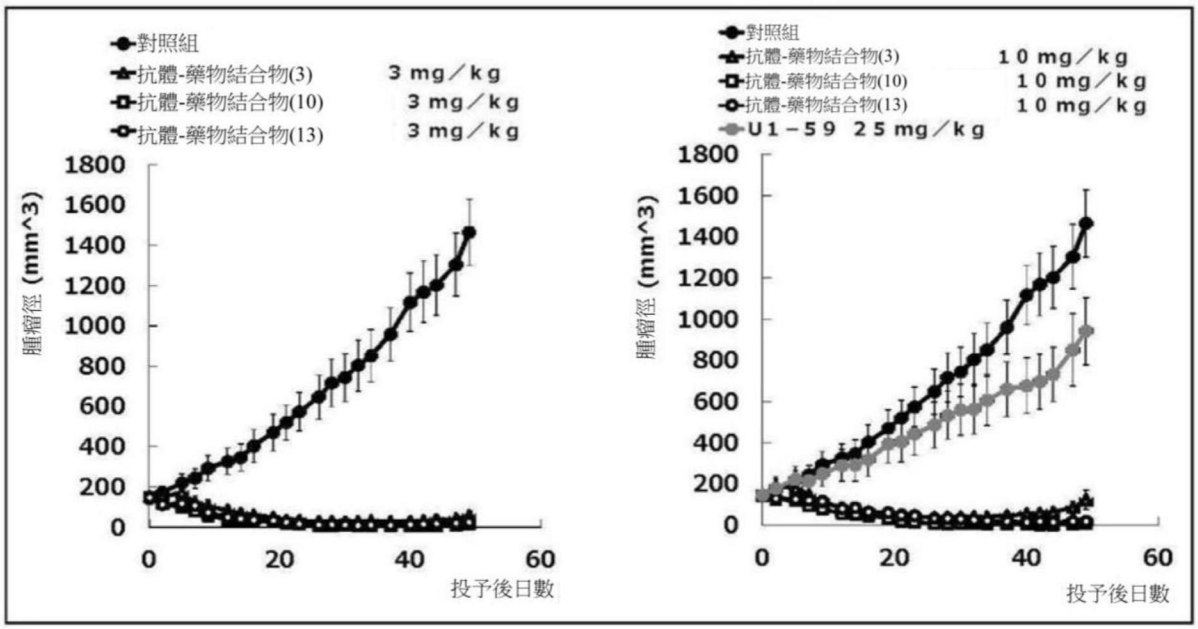
【圖 13】


對照組
抗體-藥物結合物(3) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 3 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
50
100
移植後日數
對照組
抗體-藥物結合物(3) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 10 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
50
100
移植後日數

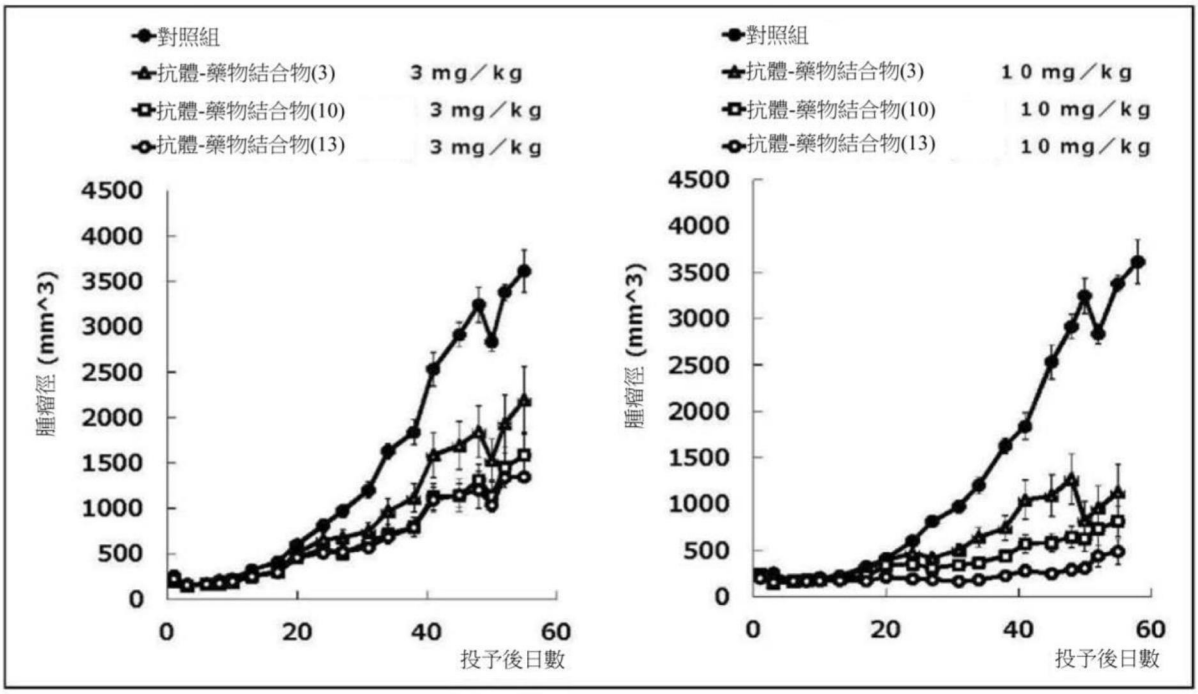
【圖 14】


對照組
抗體-藥物結合物(3) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 3 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
移植後日數
對照組
抗體-藥物結合物(3) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 10 mg／kg
U1-59 25 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
移植後日數

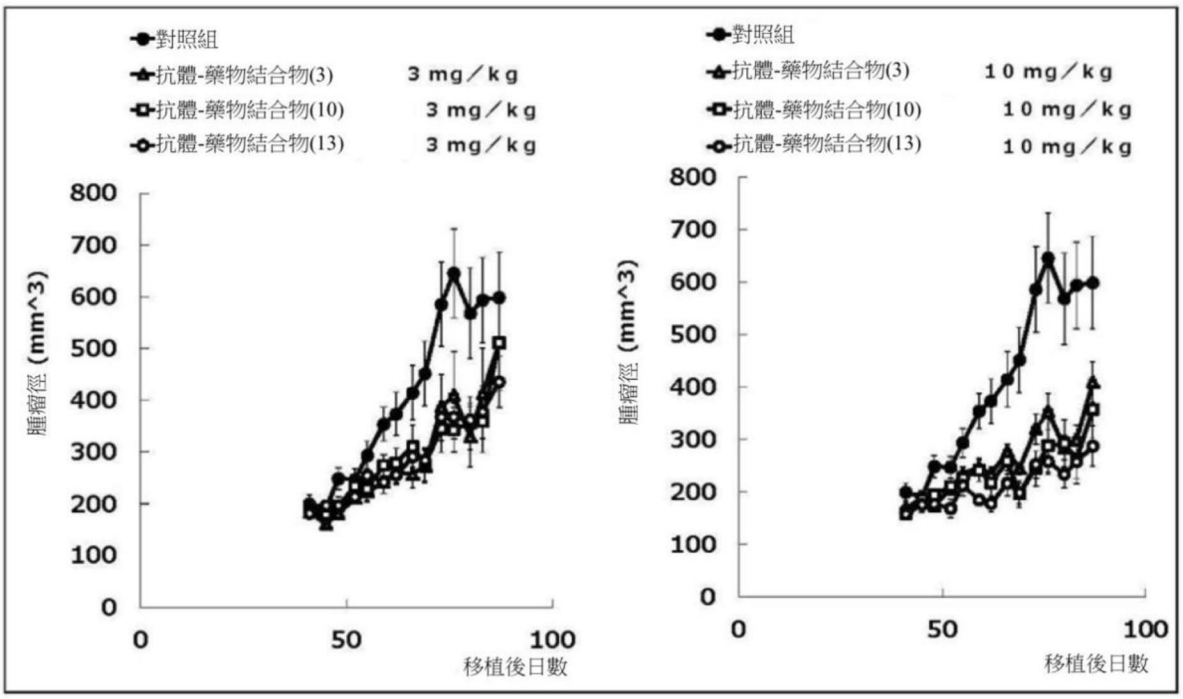
【圖 15】


對照組
抗體-藥物結合物(3) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 3 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
投予後日數
對照組
抗體-藥物結合物(3) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 10 mg／kg
U1-59 25 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
投予後日數

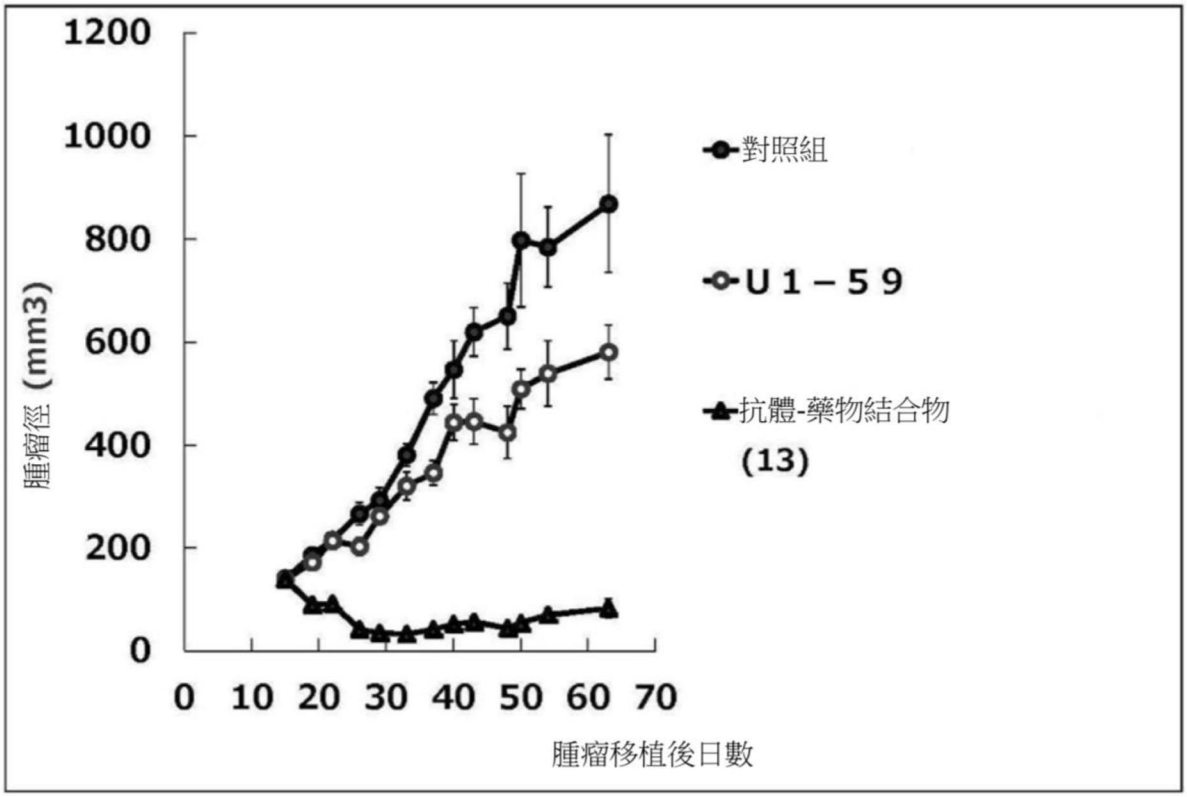
【圖 16】


對照組
抗體-藥物結合物(3) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 3 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
投予後日數
對照組
抗體-藥物結合物(3) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 10 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
投予後日數

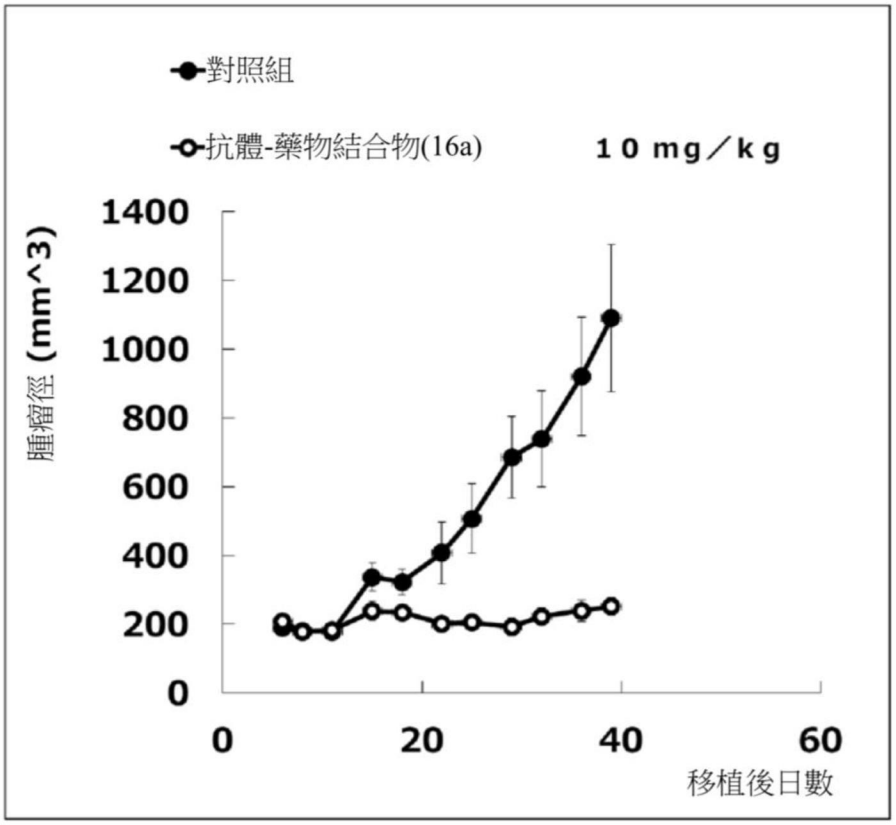
【圖 17】


對照組
抗體-藥物結合物(3) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 3 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 3 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
移植後日數
對照組
抗體-藥物結合物(3) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(10) 10 mg／kg
抗體-藥物結合物(13) 10 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
移植後日數

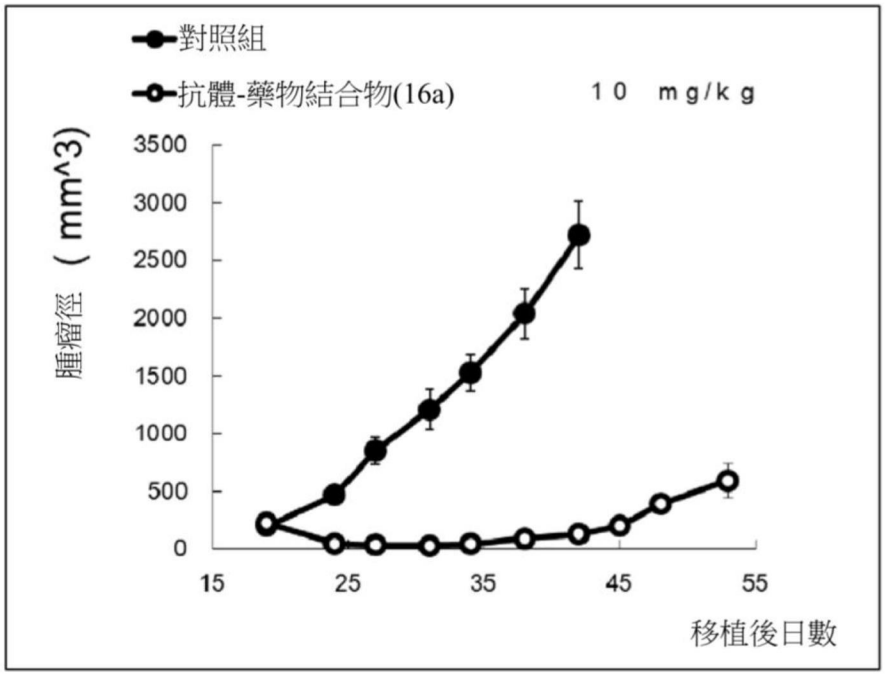
【圖 18】


1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘤徑 (mm3)
0 10 20 30 40 50 60 70
腫瘤移植後日數
對照組
U1-59
抗體-藥物結合物
(13)

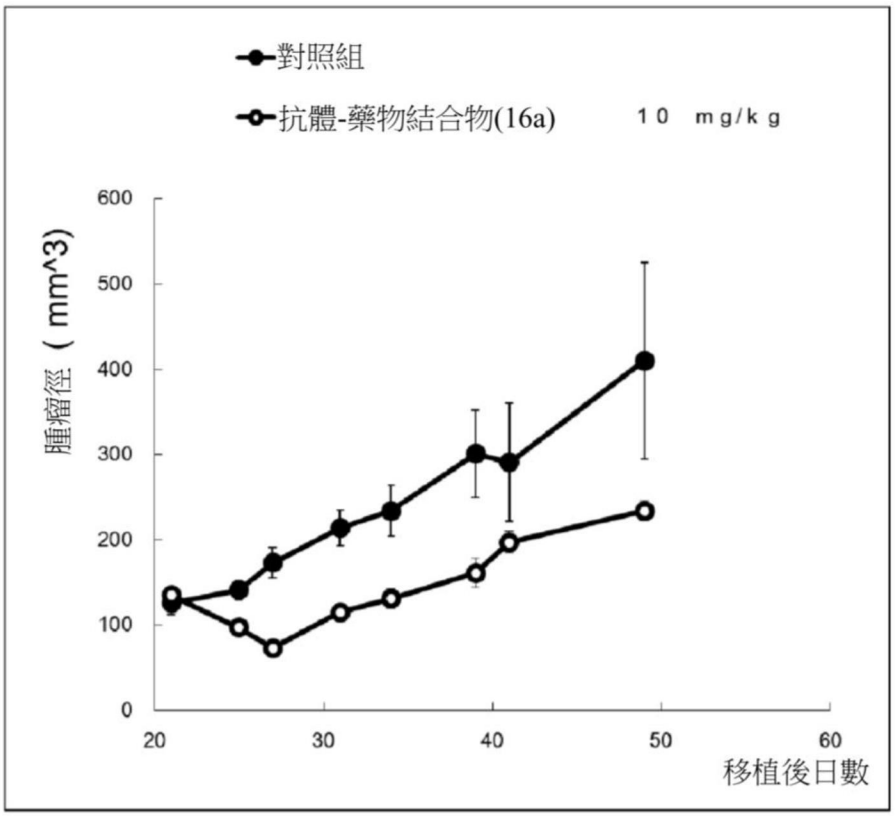
【圖 19】


對照組
抗體-藥物結合物(16a)
10 mg／kg
腫瘤徑 (mm^3)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
移植後日數

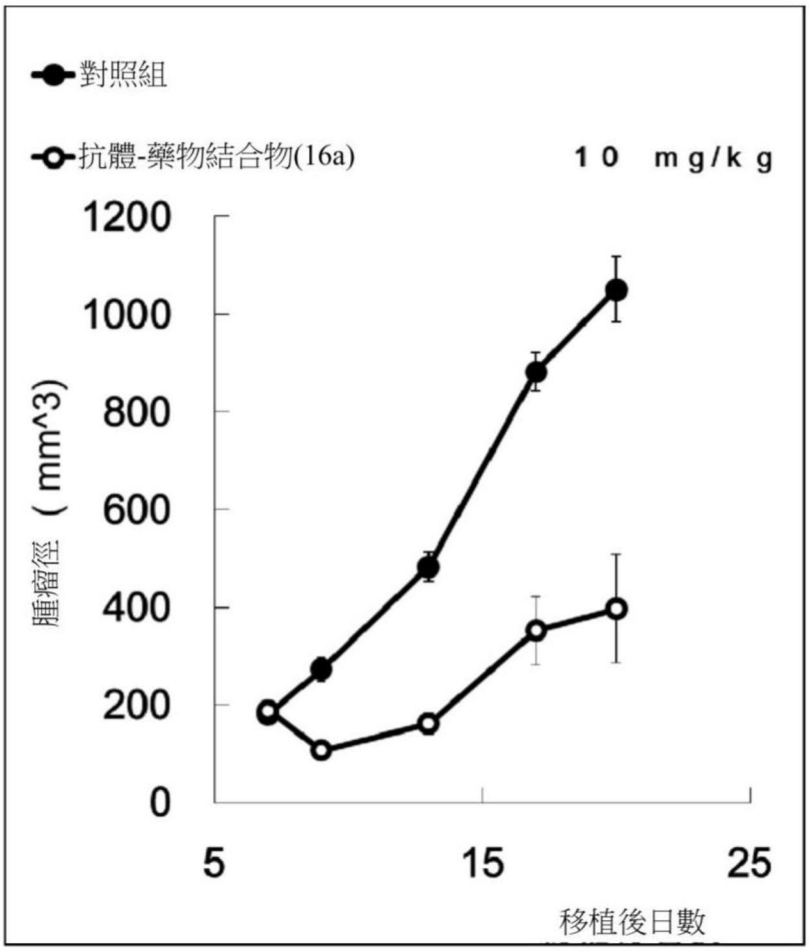
【圖 20】


對照組
抗體-藥物結合物(16a)
10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
15
25
35
45
55
移植後日數

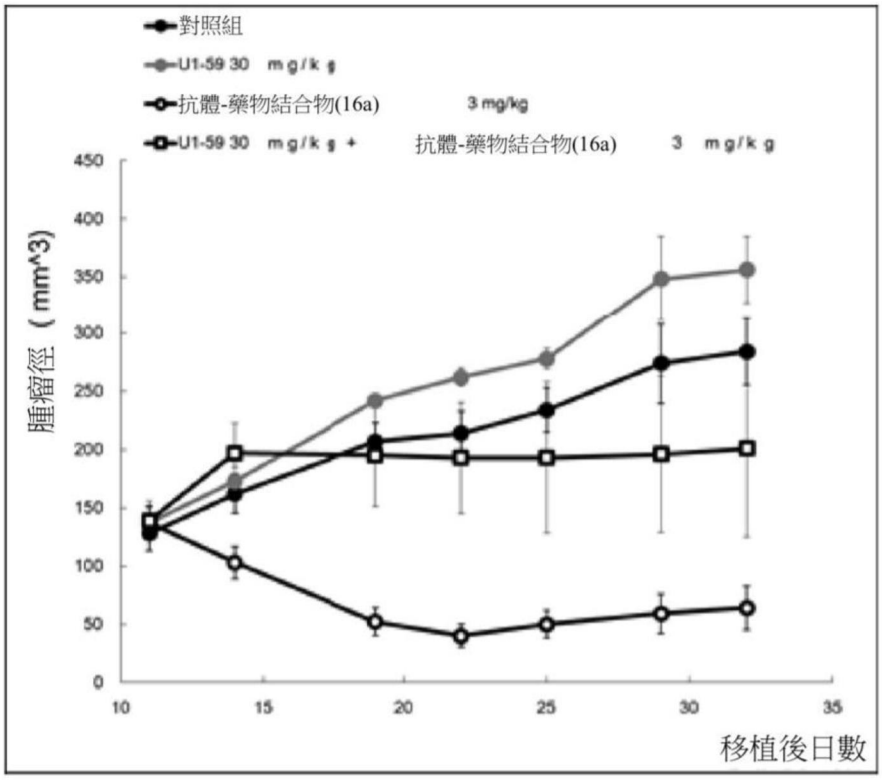
【圖 21】


對照組
抗體-藥物結合物(16a)
10 mg/kg
腫瘤徑 (mm^3)
600
500
400
300
200
100
0
20
30
40
50
60
移植後日數

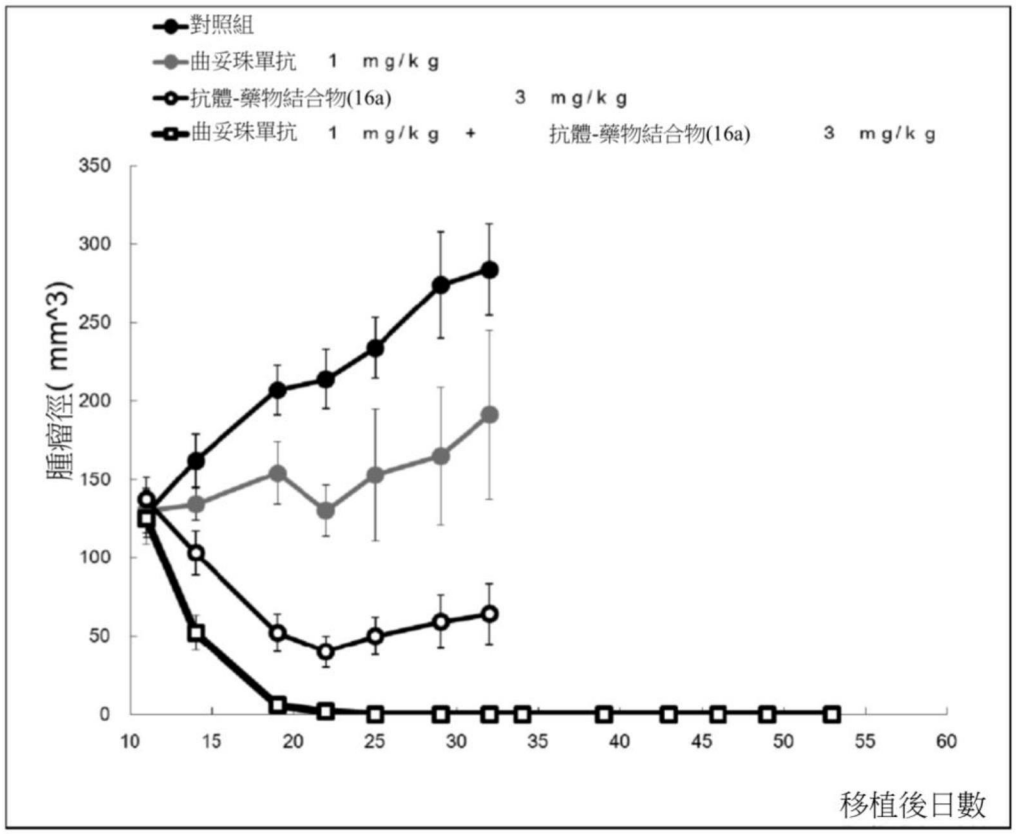
【圖 22】


對照組
抗體-藥物結合物(16a)
10 mg/kg
1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘤徑（mm^3）
5
15
25
移植後日數

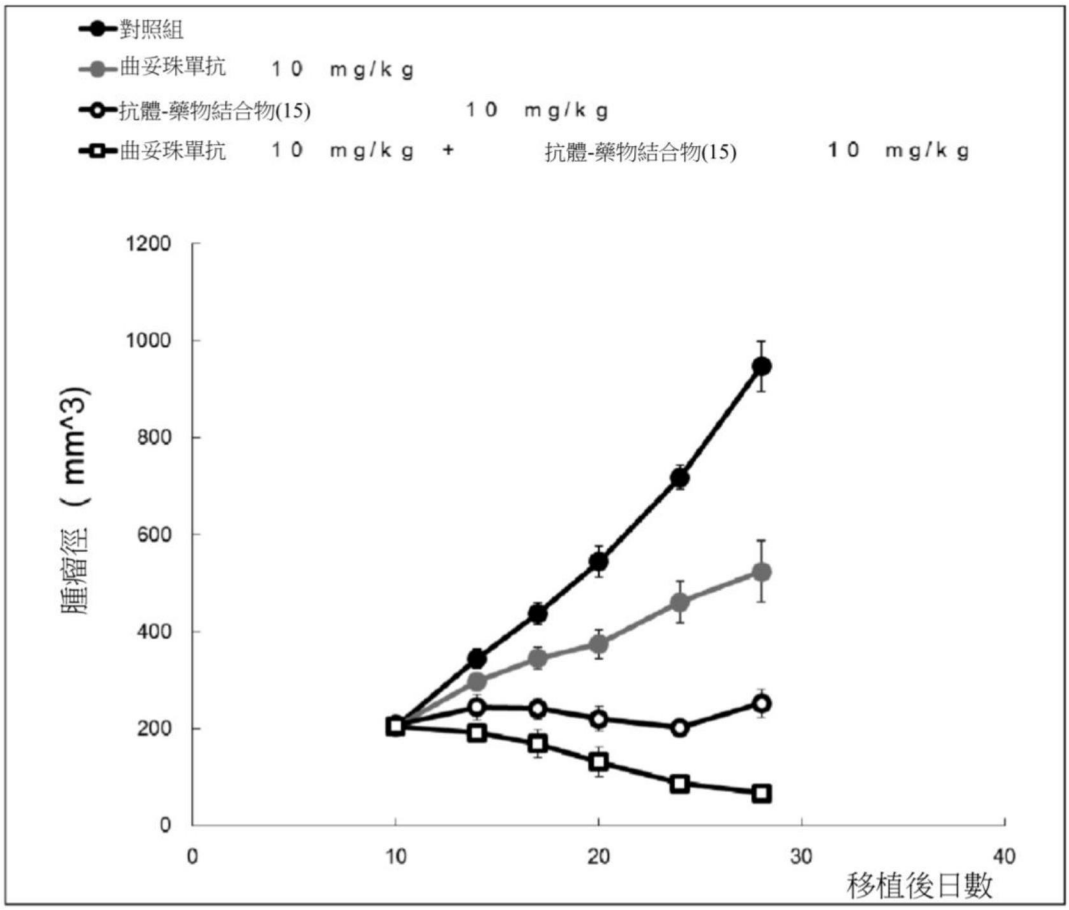
【圖 23】


對照組
U1-59 30 mg/kg
抗體-藥物結合物(16a) 3 mg/kg
U1-59 30 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 3 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
移植後日數
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
10
15
20
25
30
35

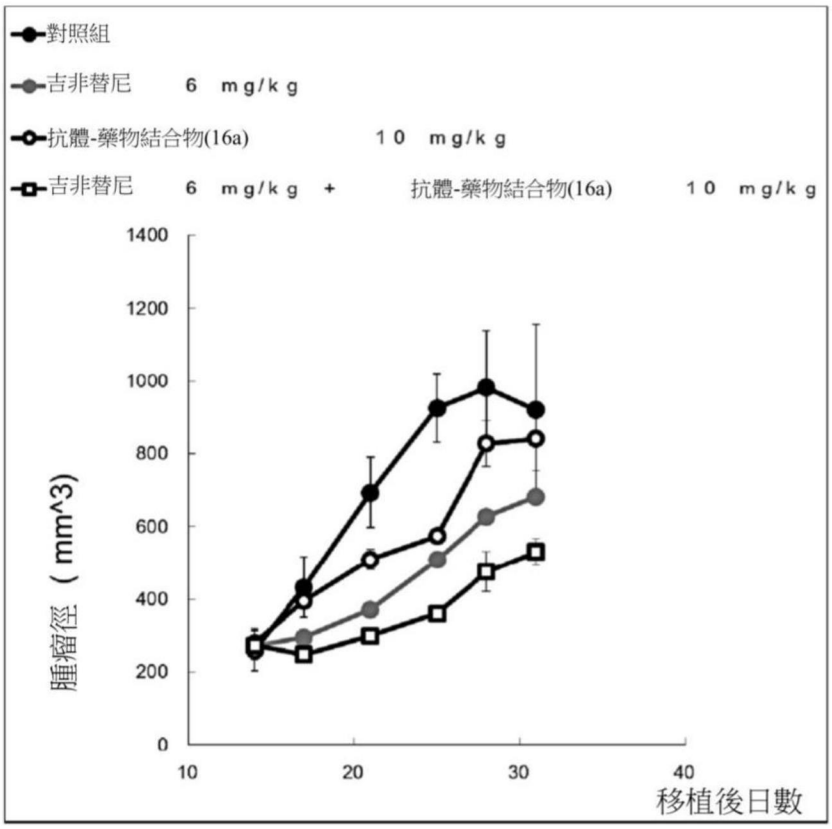
【圖 24】


對照組
曲妥珠單抗 1 mg/kg
抗體-藥物結合物(16a) 3 mg/kg
曲妥珠單抗 1 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 3 mg/kg
腫瘤徑(mm^3)
350
300
250
200
150
100
50
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
移植後日數

【圖 25】

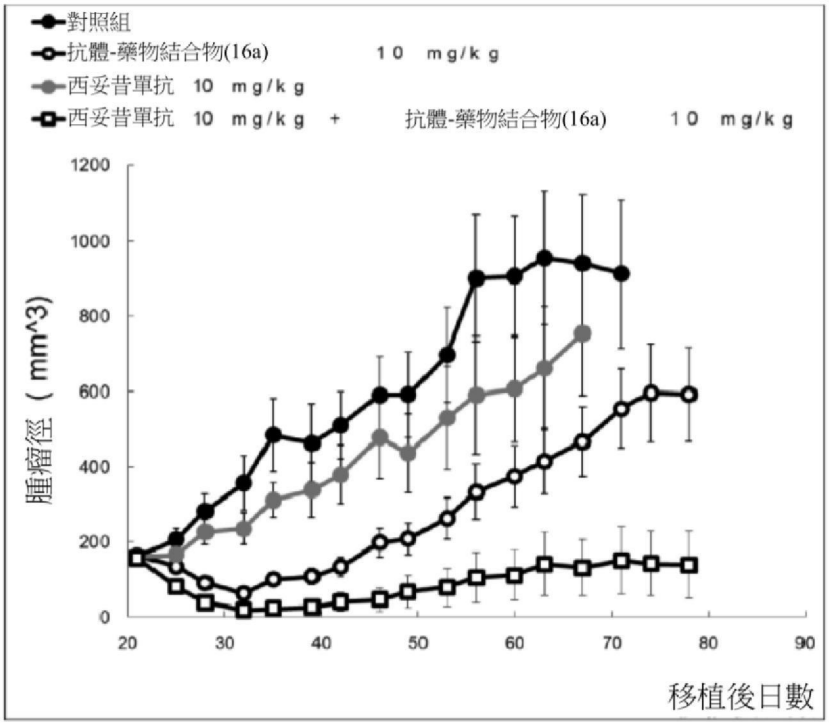

對照組
曲妥珠單抗 10 mg/kg
抗體-藥物結合物(15) 10 mg/kg
曲妥珠單抗 10 mg/kg + 抗體-藥物結合物(15) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
移植後日數

【圖 26】

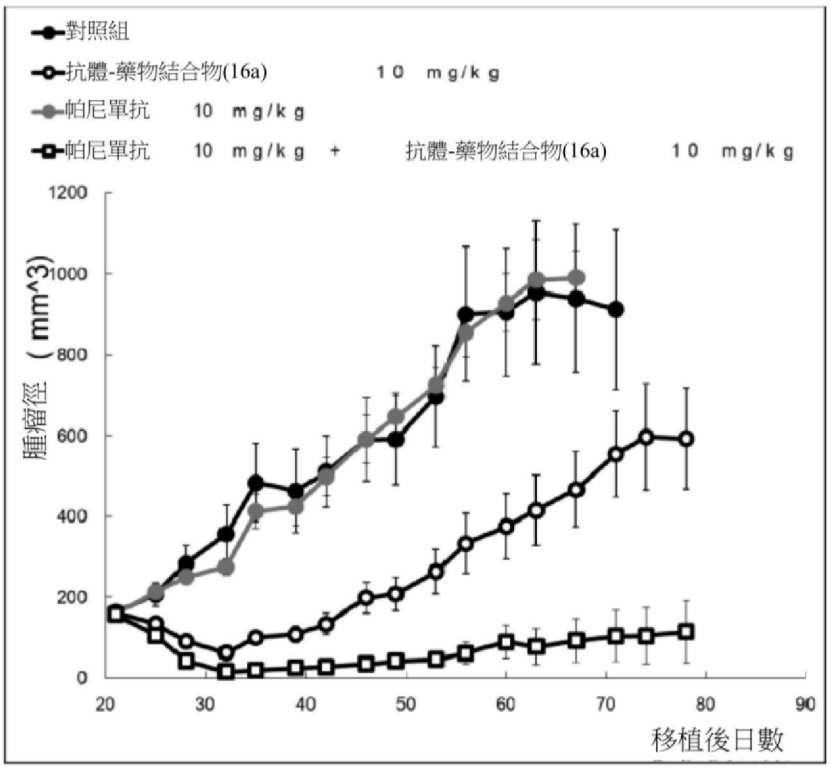

對照組
吉非替尼 6 mg/kg
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
吉非替尼 6 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
移植後日數

【圖 27】

（A）

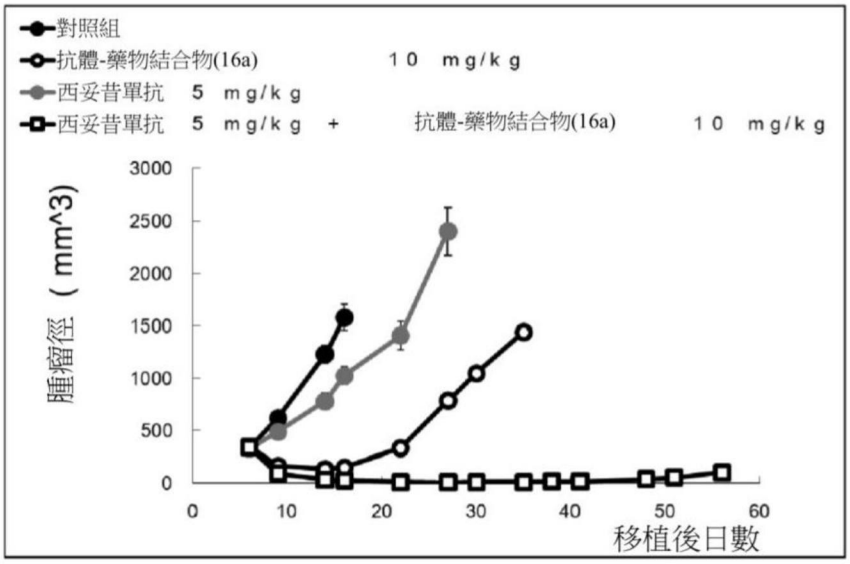

對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
西妥昔單抗 10 mg/kg
西妥昔單抗 10 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
移植後日數

（B）

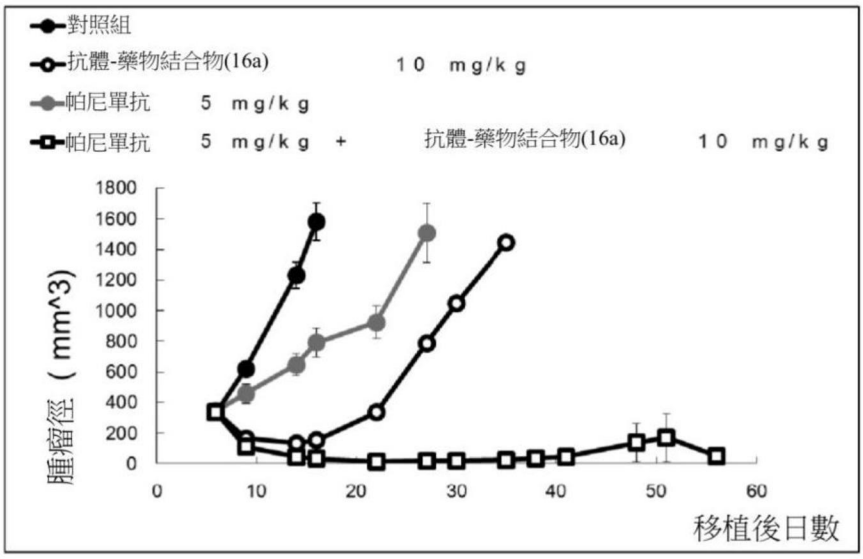

對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
帕尼單抗 10 mg/kg
帕尼單抗 10 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
移植後日數

【圖 28】

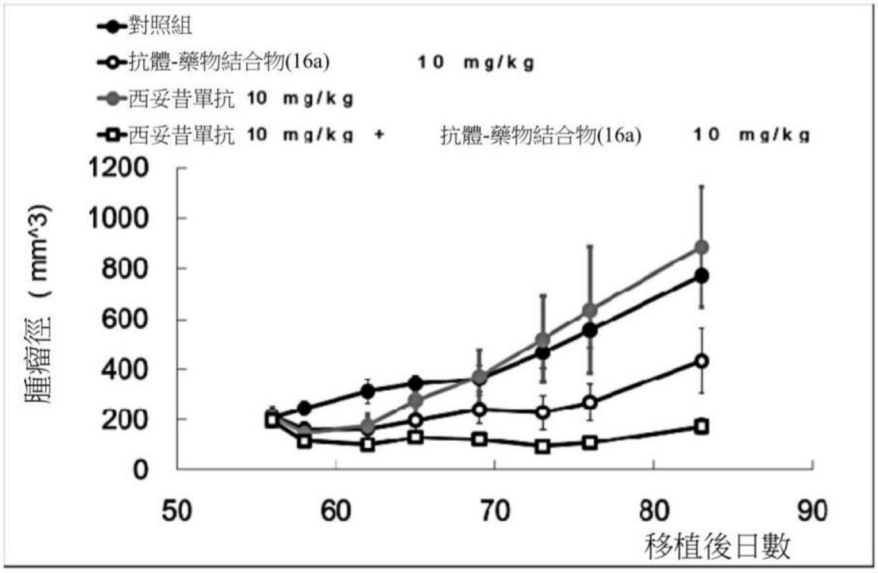
（A）


對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
西妥昔單抗 5 mg/kg
西妥昔單抗 5 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 10 20 30 40 50 60
移植後日數

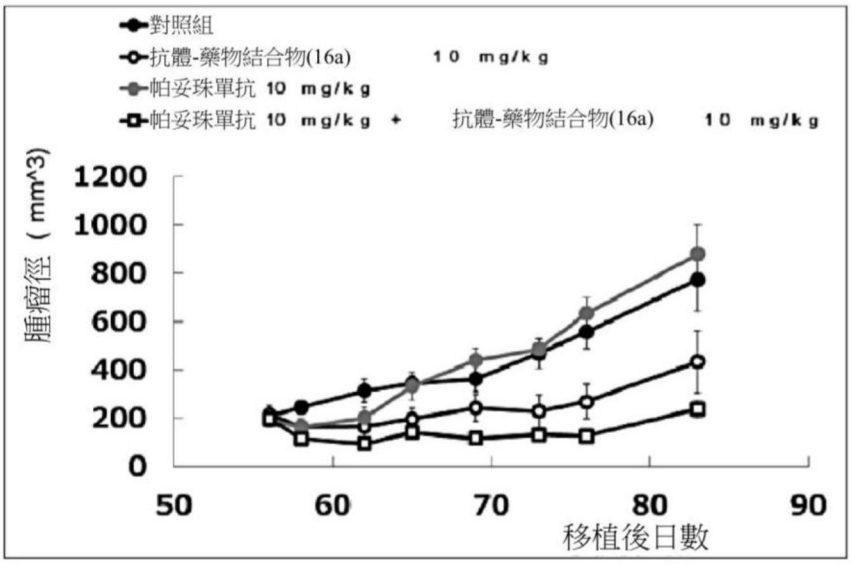
（B）


對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
帕尼單抗 5 mg/kg
帕尼單抗 5 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑（mm^3）
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 10 20 30 40 50 60
移植後日數

【圖 29】


對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
西妥昔單抗 10 mg/kg
西妥昔單抗 10 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑 (mm^3)
1200
1000
800
600
400
200
0
50
60
70
80
90
移植後日數

（B）


對照組
抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
帕妥珠單抗 10 mg/kg
帕妥珠單抗 10 mg/kg + 抗體-藥物結合物(16a) 10 mg/kg
腫瘤徑 (mm^3)
1200
1000
800
600
400
200
0
50
60
70
80
90
移植後日數

【圖 30】