

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502149

(P2018-502149A)

(43) 公表日 平成30年1月25日 (2018.1.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D 4 C 0 8 5
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-549176 (P2017-549176)	(71) 出願人	514291864
(86) (22) 出願日	平成27年12月8日 (2015.12.8)		ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月4日 (2017.8.4)		Sorrento Therapeutics, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/064571		アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、ジュディシャル・ドライブ9380番
(87) 国際公開番号	W02016/094455	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成28年6月16日 (2016.6.16)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/089, 203	(72) 発明者	ジュウ, トン
(32) 優先日	平成26年12月8日 (2014.12.8)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・92127、サン・ディエゴ、シマロン・クレスト・ドライブ・16657
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 c-Me t 抗体薬物コンジュゲート

(57) 【要約】

I g G 抗体のヒンジ領域の両方の C y s 部位にコンジュゲートされた、c-Me t 標的と結合する I g G 抗体を有する抗体薬物コンジュゲート (A D C) が開示される。有効量の c-Me t A D C を提供することを含む、乳がんを治療するための方法がさらに開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

c-Met と結合する I g G 抗体、I g G 抗体のヒンジ領域の両方の C y s 残基と結合するコンジュゲーションリンカー部分および毒素部分を含む、抗体薬物コンジュゲート（A D C）組成物。

【請求項 2】

毒素部分がチューブリン阻害剤またはドキソルビシンアナログである、請求項 1 に記載の A D C 組成物。

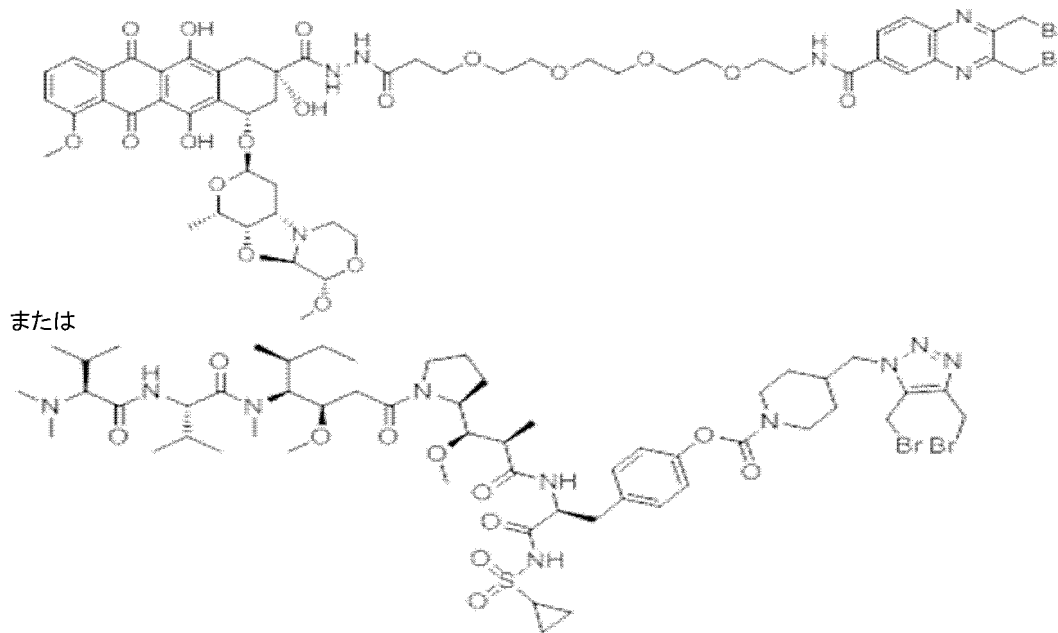
【請求項 3】

抗体が、H 8（重／軽 配列番号 1 9／2 0）ファミリーに由来する I g G 抗体である、または B 1 2（重／軽 配列番号 7／8）であり、H 8 抗体ファミリーが、H 8-A 2、H 8-9、H 8-9 E E 8 L 3、H 8-C 1、H 8-D 4、H 8-D 5、H 8-D 6、H 8-D 1 0、H 8-E 5、H 8-G 7、H 8-H 6、H 8-2 A 2、H 8-2 B 1、H 8-2 B 2、H 8-2 B 4、H 8-2 B 7、H 8-A 7 P、H 8-9 E H 1 1 L、H 8-9 E H 1 1 L および H 8-6 A G 2 H 3 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の A D C 組成物。

【請求項 4】

コンジュゲートされた毒素が、

【化 1】



である、請求項 1 に記載の A D C 組成物。

【請求項 5】

c-Met と結合する I g G 抗体、I g G 抗体のヒンジ領域の両方の C y s 残基と結合するコンジュゲーションリンカー部分および毒素部分を含む有効量の抗体薬物コンジュゲート（A D C）組成物を投与することを含む、乳がんを治療するための方法。

【請求項 6】

毒素部分がチューブリン阻害剤またはドキソルビシンアナログである、請求項 5 に記載の乳がんを治療するための方法。

【請求項 7】

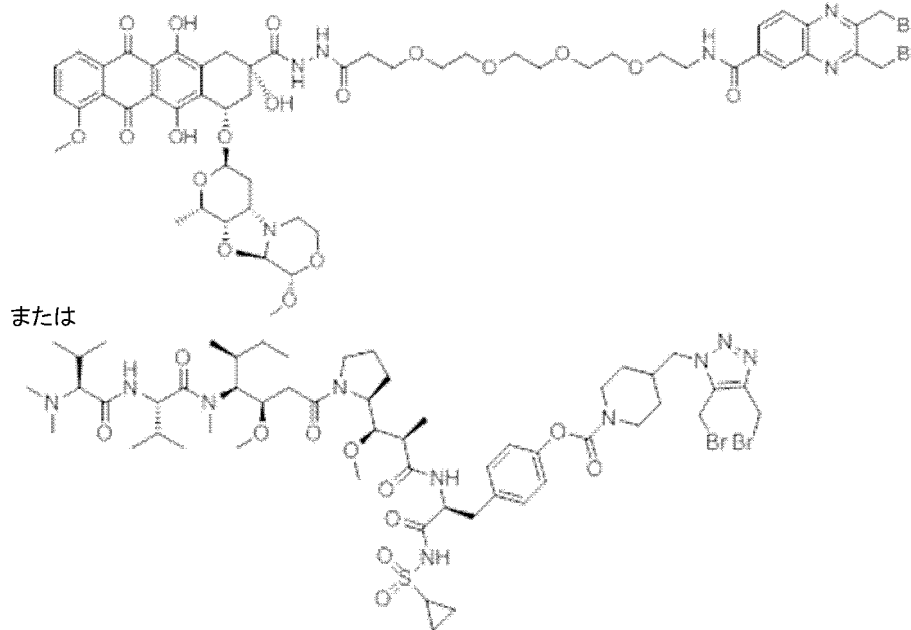
抗体が、H 8（重／軽 配列番号 1 9／2 0）ファミリーに由来する I g G 抗体である、または B 1 2（重／軽 配列番号 7／8）であり、H 8 抗体ファミリーが、H 8-A 2、H 8-9、H 8-9 E E 8 L 3、H 8-C 1、H 8-D 4、H 8-D 5、H 8-D 6、H 8-D 1 0、H 8-E 5、H 8-G 7、H 8-H 6、H 8-2 A 2、H 8-2 B 1、H 8-2 B 2、H 8-2 B 4、H 8-2 B 7、H 8-A 7 P、H 8-9 E H 1 1 L、H 8-

9 E H 1 1 L および H 8 - 6 A G 2 H 3 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の乳がんを治療するための方法。

【請求項 8】

コンジュゲートされた毒素が、

【化 2】



である、請求項 5 に記載の乳がんを治療するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、I g G 抗体のヒンジ領域の両方の C y s 部位にコンジュゲートされた、c - M e t 標的と結合する I g G 抗体を有する抗体薬物コンジュゲート (A D C) を提供する。本開示は、有効量の c - M e t A D C を提供することを含む、乳がんを治療するための方法をさらに提供する。

【背景技術】

【0002】

H G F は、多数の異なる細胞型に対する分裂促進性、運動源性および形態形成性作用を有する間葉由来多面作用因子 (m e s e n c h y m e - d e r i v e d p l e i o t r o p h i c f a c t o r) である。H G F 効果は、特異的チロシンキナーゼである c - M e t を通じて媒介され、異常 H G F および c - M e t 発現は、様々な腫瘍において頻繁に観察される。(M a u l i k ら、C y t o k i n e & G r o w t h F a c t o r R e v i e w s (2002)、13:41-59頁; D a n i l k o v i t c h - M i a g k o v a & Z b a r、J. C l i n. I n v e s t. (2002)、109(7):863-867頁)。H G F / c - M e t シグナリング経路の調節は、腫瘍進行および転移に参与する。(T r u s o l i n o & C o m o g l i o、N a t u r e R e v. (2002)、2:289-300頁)。

【0003】

H G F は、M e t 受容体チロシンキナーゼ (R T K) の細胞外ドメインと結合し、細胞散乱、増殖、および生存のような多様な生物学的プロセスを調節する。H G F - M e t シグナリングは、正常な胚発生のために、とりわけ筋肉前駆細胞の移動ならびに肝臓および神経系の発達において不可欠である (B l a d t ら、N a t u r e 376、768-771頁、1995年; H a m a n o u e ら J. N e u r o s c i. R e s. 43、554-564頁、1996年; S c h m i d t ら、P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 94、11445-11450頁、1995年; U e h a r a ら、N a t u r e

e 373、702-705頁、1995年)。MetおよびHGFノックアウトマウスの発生表現型は非常に類似しており、HGFがMet受容体の同族リガンドであることを示唆する(Schmidtら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94、11445-11450頁、1995年; Ueharaら、Nature 373、702-705頁、1995年)。HGF-Metはまた、肝再生、血管新生、および創傷治癒において役割を果たす(Bussolinoら、J. Cell Biol. 119、629-641頁 1992年; Nusratら、J. Clin. Invest. 93、2056-2065頁 1994年)。前駆体Met受容体は、タンパク質切断を受けて、ジスルフィド結合により連結された細胞外サブユニットおよび膜貫通サブユニットとなる(Tempestら、Br. J. Cancer 58、3-7頁 1988年)。サブユニットは細胞質キナーゼドメインを含有し、アダプタータンパク質が結合してシグナリングを開始するC末端に多基質ドッキング部位を有する。HGF結合の際、Metの活性化が、それぞれGab1およびGrb2/Sos媒介性PI3キナーゼおよびRas/MAPK活性化を通じて、チロシンリン酸化および下流シグナリングをもたらし、これは、細胞運動および増殖を駆動する(Furgeら、Oncogene 19、5582-5589頁 2000年; Hartmannら、J. Biol. Chem. 269、21936-21939頁 1994年; Ponzettoら、Cell 87、531-542頁 1996年; ならびにRoyalおよびPark、J. Biol. Chem. 270、27780-27787頁 1995年)。

【0004】

Met過剰発現または遺伝子増幅が、様々なヒトがんにおいて観察されてきた。たとえば、Metタンパク質は、結腸直腸がんにおいて少なくとも5倍過剰発現し、肝転移において遺伝子増幅されることが報告されている(Di Renzoら、Clin. Cancer Res. 1、147-154頁、1995年; Liuら、Oncogene 7、181-185頁 1992年)。Metタンパク質はまた、口腔扁平上皮癌、肝細胞癌、腎細胞癌、乳癌、および肺癌において過剰発現すると報告されている(Jinら、Cancer 79、749-760頁 1997年; Morelloら、J. Cell Physiol. 189、285-290頁 2001年; Nataliら、Int. J. Cancer 69、212-217頁 1996年; Oliveroら、Br. J. Cancer 74、1862-1868頁 1996年; Suzukiら、Hepatology 20、1231-1236頁 1994年)。加えて、mRNAの過剰発現が、肝細胞癌、胃癌、および結腸直腸癌において観察された(Boixら、Hepatology 19、88-91頁 1994年; Kuniyasuら、Int. J. Cancer 55、72-75頁 1993年; Liuら、Oncogene 7、181-185頁 1992年)。

【0005】

腎乳頭癌において、Metのキナーゼドメインにおける数多くの変異が見出されており、これは、構成的受容体活性化をもたらす(Oliveroら、Int. J. Cancer 82、640-643頁 1999年; Schmidtら、Nat. Genet. 16、68-73頁 1997年; Schmidtら、Oncogene 18、2343-2350頁 1999年)。これらの活性化変異は、構成的Metチロシンリン酸化を付与し、MAPK活性化、フォーカス形成、および腫瘍形成をもたらす(Jeffersら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94、11445-11450頁 1997年)。加えて、これらの変異は、細胞運動性および浸潤を増強する(Giordanoら、2000年; Lorenzatoら、Cancer Res. 62、7025-7030頁 2002年)。形質転換細胞内でのHGF依存性Met活性化は、運動性、散乱、および移動の増加を媒介し、これは最終的に、浸潤性腫瘍増殖および転移をもたらす(Jeffersら、Mol. Cell Biol. 16、1115-1125頁 1996年; Meinersら、Oncogene 16、9-20頁 1998年)。

【0006】

Metは、RonおよびSeaを含むRTKのサブファミリーのメンバーである(Maulikら、Cytokine Growth Factor Rev. 13、41-59頁 2002年)。Metの細胞外ドメイン構造の予測は、セマフォリンおよびプレキシンと共有される相同性を示唆する。MetのN末端は、すべてのセマフォリンおよびプレキシンにおいて保存されている、およそ500アミノ酸のSemaドメインを含有する。セマフォリンおよびプレキシンは、当初は神経発生における役割について記載された分泌膜結合タンパク質の大きなファミリーに属する(Van VactorおよびLorenz、Curr. Biol. 9、R201-204頁 1999年)。しかしながら、セマフォリン過剰発現は、腫瘍浸潤および転移と関連させられてきた。プレキシン、セマフォリン、およびインテグリンに見出されるシステインリッチPSIドメイン(Met関連配列ドメインとも呼ばれる)は、Semaドメインと隣接し、プレキシンおよび転写因子に見出される免疫グロブリン様領域である4つのIPTリピートが続く。近年の研究は、Met Semaドメインが、HGFおよびヘパリン結合に十分であることを示唆する(Gherardiら、(2003). Functional map and domain structure of Met, the product of the c-Met protooncogene and receptor for hepatocyte growth factor/scatter factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003年)。さらに、Kong-Belttranら(Cancer Cell (2004)、6:61-73頁)は、MetのSemaドメインが、受容体二量化および活性化に必要であることを報告した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Maulikら、Cytokine & Growth Factor Reviews (2002)、13:41-59頁

【非特許文献2】Danilkevitch-Miagkova & Zbar、J. Clin. Invest. (2002)、109(7):863-867頁

【非特許文献3】Trusolino & Comoglio、Nature Rev. (2002)、2:289-300頁

【非特許文献4】Bladtら、Nature 376、768-771頁. 1995年

【非特許文献5】Hamanoueら J. Neurosci. Res. 43、554-564頁. 1996年

【非特許文献6】Schmidtら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94、11445-11450頁、1995年

【非特許文献7】Ueharaら、Nature 373、702-705頁、1995年

【非特許文献8】Bussolinoら、J. Cell Biol. 119、629-641頁 1992年

【非特許文献9】Nusratら、J. Clin. Invest. 93、2056-2065頁 1994年

【非特許文献10】Tempestら、Br. J. Cancer 58、3-7頁 1988年

【非特許文献11】Furgeら、Oncogene 19、5582-5589頁 2000年

【非特許文献12】Hartmannら、J. Biol. Chem. 269、21936-21939頁 1994年

【非特許文献13】Ponzettoら、Cell 87、531-542頁 1996年

【非特許文献14】RoyalおよびPark、J. Biol. Chem. 270、27

10

20

30

40

50

780-27787頁 1995年

【非特許文献15】Di Renzoら、Clin. Cancer Res. 1、147-154頁、1995年

【非特許文献16】Liuら、Oncogene 7、181-185頁 1992年

【非特許文献17】Jinら、Cancer 79、749-760頁 1997年

【非特許文献18】Morelloら、J. Cell Physiol. 189、285-290頁 2001年

【非特許文献19】Nataliら、Int. J. Cancer 69、212-217頁、1996年

【非特許文献20】Oliveroら、Br. J. Cancer 74、1862-1868頁 1996年 10

【非特許文献21】Suzukiら、Hepatology 20、1231-1236頁 1994年

【非特許文献22】Boixら、Hepatology 19、88-91頁 1994年

【非特許文献23】Kuniyasuら、Int. J. Cancer 55、72-75頁 1993年

【非特許文献24】Oliveroら、Int. J. Cancer 82、640-643頁 1999年

【非特許文献25】Schmidtら、Nat. Genet. 16、68-73頁 1997年 20

【非特許文献26】Schmidtら、Oncogene 18、2343-2350頁 1999年

【非特許文献27】Jeffersら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94、11445-11450頁 1997年

【非特許文献28】Giordanoら、2000年

【非特許文献29】Lorenzatoら、Cancer Res. 62、7025-7030頁 2002年

【非特許文献30】Jeffersら、Mol. Cell Biol. 16、1115-1125頁 1996年 30

【非特許文献31】Meinersら、Oncogene 16、9-20頁 1998年

【非特許文献32】Van VactorおよびLorenz、Curr. Biol. 9、R201-204頁 1999年

【非特許文献33】Gherardiら、(2003). Functional map and domain structure of Met, the product of the c-Met protooncogene and receptor for hepatocyte growth factor/scatter factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003年

【非特許文献34】Kong-Beltranら、Cancer Cell (2004) 40、6:61-73頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

膜貫通受容体チロシンキナーゼであるc-Metは、細胞増殖、生存、移動および浸潤のために不可欠なシグナル伝達経路を活性化させることにより、上皮細胞の悪性転換において重要な役割を果たす。c-Met過剰発現は、遺伝子増幅ありまたはなしで、原発性乳がんにおいて報告されてきたのであり、予後不良と相関する。チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)のようなc-Metシグナリング阻害は、通常は持続的治効のために十分でない。したがって、本発明者らは、抗体薬物コンジュゲート(ADC)が、副作用の低減と

いう利点を有する強力な抗腫瘍活性をもたらす将来性および潜在性を提示すると考える。

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

本開示は、IgG抗体のヒンジ領域の両方のCys部位にコンジュゲートされた、c-Met標的と結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート(ADC)を提供する。本開示は、有効量のc-Met ADCを提供することを含む、乳がんを治療するための方法をさらに提供する。

【0010】

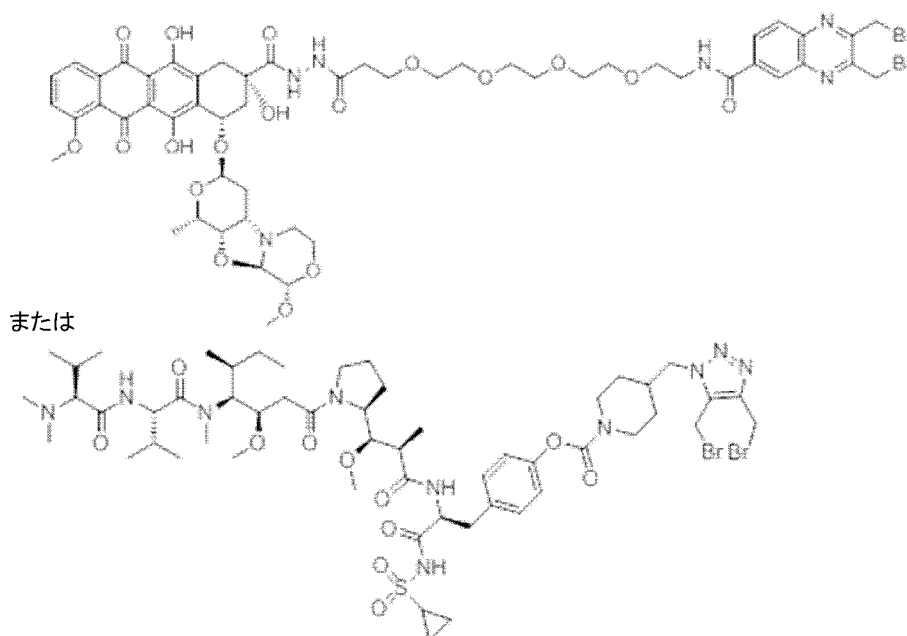
本発明者らは、新規ヒト抗c-Met抗体(STI-0602)(2013年6月21日出願の米国特許出願番号第13/924,492号に記載、その開示を参照により本明細書に組み込む)を、チューブリン阻害剤またはドキソルビシンアナログのようなDNA傷害剤のいずれかとともに含有する抗体薬物コンジュゲートを生成した。ADCコンジュゲートは、結合親和性を保持し、様々なc-Met陽性細胞株において強力な殺細胞性を示した。

【0011】

本開示は、c-Metと結合するIgG抗体、IgG抗体のヒンジ領域の両方のCys残基と結合するコンジュゲーションリンカー部分および毒素部分を含む抗体薬物コンジュゲート(ADC)組成物を提供する。好ましくは、毒素部分は、チューブリン阻害剤またはドキソルビシンアナログである。好ましくは、抗体は、H8(重/軽配列番号19/20)ファミリーに由来するIgG抗体である、またはB12(重/軽配列番号7/8)であり、H8抗体ファミリーは、H8-A2、H8-9、H8-9EE8L3、H8-C1、H8-D4、H8-D5、H8-D6、H8-D10、H8-E5、H8-G7、H8-H6、H8-2A2、H8-2B1、H8-2B2、H8-2B4、H8-2B7、H8-A7P、H8-9EH11L、H8-9EH11LおよびH8-6AG2H3からなる群から選択される。好ましくは、コンジュゲートされた毒素は、

【0012】

【化1】



である。

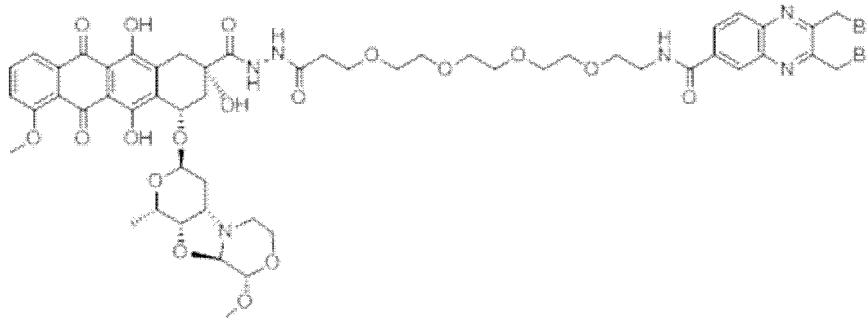
【0013】

本開示は、c-Metと結合するIgG抗体、IgG抗体のヒンジ領域の両方のCys残基と結合するコンジュゲーションリンカー部分および毒素部分を含む有効量の抗体薬物

コンジュゲート（ADC）組成物を投与することを含む、乳がんを治療するための方法を提供する。好ましくは、毒素部分は、チューブリン阻害剤またはドキソルビシンアナログである。好ましくは、抗体は、H8（重／軽 配列番号19／20）ファミリーに由来するIgG抗体である、またはB12（重／軽 配列番号7／8）であり、H8抗体ファミリーは、H8-A2、H8-9、H8-9EE8L3、H8-C1、H8-D4、H8-D5、H8-D6、H8-D10、H8-E5、H8-G7、H8-H6、H8-2A2、H8-2B1、H8-2B2、H8-2B4、H8-2B7、H8-A7P、H8-9EH11L、H8-9EH11LおよびH8-6AG2H3からなる群から選択される。好ましくは、コンジュゲートされた毒素は、

【0014】

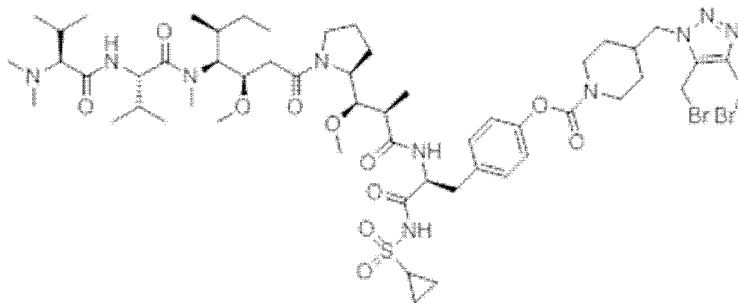
【化2】



コンジュゲーションおよび薬物のための0276構造または

【0015】

【化3】



コンジュゲーションおよび薬物のための0174構造である。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】本明細書に記載の抗cMet IgG1抗体STI-0602によるMDA-MB-231およびHS578Tの処置の効果を示す図である。細胞を、細胞10K個／ウェルで一晩、完全RPMI中で蒔き、次に、10μg/mlの初期濃度から開始して全部で8つの異なる濃度となるよう1：5に連続希釈したSTI-0602抗体を用いて、無血清RPMI中で4時間処置した。4時間後、細胞を、無血清RPMI中で希釈された50ng/mlのHGFを用いて15分間刺激した（培地対照は未刺激のままにした）。次に、細胞を溶解し、-80℃の冷凍庫で一晩冷凍し、リン酸化c-Metレベルを、細胞シグナリングELISAキットを使用して決定した。

【図2】2つのc-Met ADC用量（3mg/kgおよび10mg/kg）を、c-Met抗体のみ（STI-0602、H8-A2とも呼ばれ、重鎖配列番号25および軽鎖配列番号26として本明細書に開示）および対照ADCと比較する、達成されたインビボの結果の比較を示す図である。実験の詳細は、実施例1に記載されている。

【図3】2つのc-Met ADC用量（3mg/kgおよび10mg/kg）をc-Met抗体のみおよび対照ADCと比較する、達成されたインビボの結果の比較を示す図である。実験の詳細は、実施例1に記載されている。

【図4】実施例1に記載の実験の詳細を示す表である。図2および図3は、インビボの結果を示す。

【図5】STI 0602抗c-Met IgG1抗体をそれぞれ有する、3つの異なるADCのグラフを示す図である。異なる毒素がc-Met TNBC細胞に対するそれらの結合親和性を保持する。マウスは、単回のiv用量を10mg/kgで与えられた。血清中の全抗体およびADCの平均濃度は、ELISAにより決定された。

【図6】ADCおよび対照STI 0602抗c-Met IgG1抗体のグラフが、マウスにおいて類似した薬物動態特性を有することを示す図である。マウスは、単回のiv用量を10mg/kgで与えられた。血清中の全抗体およびADCの平均濃度は、ELISAにより決定された。

【図7A】抗c-Met ADCが、c-Met TNBC細胞増殖を特異的に阻害することを示す図である。HS578Tの細胞増殖の阻害を示す。細胞を、1ウェル当たり4000個で蒔き、3つのADCのうちの1つで処置した。4日間のインキュベーション後、Cell Titer Gloアッセイを使用して増殖を測定した。

【図7B】抗c-Met ADCが、c-Met TNBC細胞増殖を特異的に阻害することを示す図である。T47Dの細胞増殖の阻害を示す。細胞を、1ウェル当たり4000個で蒔き、3つのADCのうちの1つで処置した。4日間のインキュベーション後、Cell Titer Gloアッセイを使用して増殖を測定した。

【図8】抗c-Met IgG1抗体が、トリプルネガティブ乳がん細胞株内に内部移行したことを示す図である。MDA-MB468における抗c-Met抗体IgG1 H8-A2 (STI-0602 配列番号25/配列番号26とも呼ばれる)の内部移行。MDA-MB468を一晩蒔き、1μg/ml 抗c-Met H8A2抗体と180分間、37℃でインキュベートした。細胞を抗AF488で染色した。

【図9】3mg/kgおよび10mg/kgの2つの用量のc-Met 0174 ADCならびにc-Met抗体を有するビヒクル対照の、インビボでの比較を示す図である。

【図10】単回1mg/kgのはるかに低量の用量のc-Met 0276 ADCおよびビヒクル対照を示す図である。腫瘍体積は、すべてのマウスにおいて週2回測定した。図10は、これらの比較データを提供し、腫瘍体積の測定時により低量の1mg/kg用量について有意な効果を示す。

【図11A】ビヒクル対照と比較して、c-Met 0276 ADCについて、これらのマウスに有意な体重変化がなかったことを示す図である。これらのデータは、試験されたADCから毒性が観察されなかったことを示唆する。

【図11B】ビヒクル対照と比較して、c-Met 0174 ADCについて、これらのマウスに有意な体重変化がなかったことを示す図である。これらのデータは、試験されたADCから毒性が観察されなかったことを示唆する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

抗体成分

本開示は、少なくとも 10^{-6} Mの結合親和性でc-Met エピトープと結合するIgGクラスの完全ヒト抗体を提供し、これは、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号36、配列番号37、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号56、配列番号58、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号69、配列番号71、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号79、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である重鎖可変ドメイン配列を有し、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番

10

20

30

40

50

号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 5、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 1、配列番号 4 3、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 7、配列番号 7 8、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3 およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一である軽鎖可変ドメイン配列を有する。好ましくは、完全ヒト抗体は重鎖および軽鎖の両方を有し、この抗体は、配列番号 1 / 配列番号 2 (本明細書では A 1 と呼ぶ)、配列番号 3 / 配列番号 4 (本明細書では A 2 と呼ぶ)、配列番号 5 / 配列番号 6 (本明細書では A 8 と呼ぶ)、配列番号 7 / 配列番号 8 (本明細書では B 1 2 と呼ぶ)、配列番号 9 / 配列番号 1 0 (本明細書では D 6 と呼ぶ)、配列番号 1 1 / 配列番号 1 2 (本明細書では E 1 と呼ぶ)、配列番号 1 3 / 配列番号 1 4 (本明細書では E 6 と呼ぶ)、配列番号 1 5 / 配列番号 1 6 (本明細書では F 3 と呼ぶ)、配列番号 1 7 / 配列番号 1 8 (本明細書では H 6 と呼ぶ)、配列番号 1 9 / 配列番号 2 0 (本明細書では H 8 と呼ぶ)、配列番号 2 1 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - 9 と呼ぶ)、配列番号 2 1 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - 9 E E 8 L 3 と呼ぶ)、配列番号 2 4 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - G 3 S と呼ぶ)、配列番号 2 5 / 配列番号 2 6 (本明細書では H 8 - A 2 と呼ぶ)、配列番号 2 7 / 配列番号 2 8 (本明細書では H 8 - B 6 と呼ぶ)、配列番号 2 9 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - C 1 と呼ぶ)、配列番号 2 4 / 配列番号 3 0 (本明細書では H 8 - D 4 と呼ぶ)、配列番号 3 1 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - D 5 と呼ぶ)、配列番号 2 4 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - D 6 と呼ぶ)、配列番号 3 2 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - D 1 0 と呼ぶ)、配列番号 3 3 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - E 5 と呼ぶ)、配列番号 3 4 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - G 7 と呼ぶ)、配列番号 2 4 / 配列番号 3 5 (本明細書では H 8 - G 9 と呼ぶ)、配列番号 3 6 / 配列番号 2 6 (本明細書では H 8 - H 6 と呼ぶ)、配列番号 2 9 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - 2 A 2 と呼ぶ)、配列番号 3 7 / 配列番号 3 8 (本明細書では H 8 - 2 B 1 と呼ぶ)、配列番号 3 4 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - 2 B 2 と呼ぶ)、配列番号 3 7 / 配列番号 2 3 (本明細書では H 8 - 2 B 4 と呼ぶ)、配列番号 3 2 / 配列番号 3 9 (本明細書では H 8 - 2 B 7 と呼ぶ)、配列番号 3 2 / 配列番号 2 2 (本明細書では H 8 - A 7 P と呼ぶ)、配列番号 4 0 / 配列番号 4 1 (本明細書では G C E - A 1 0 と呼ぶ)、配列番号 4 2 / 配列番号 4 3 (本明細書では G C E - A 1 1 と呼ぶ)、配列番号 4 4 / 配列番号 4 1 (本明細書では G C E - A 1 3 と呼ぶ)、配列番号 4 5 / 配列番号 4 6 (本明細書では G C E - A 1 4 と呼ぶ)、配列番号 4 7 / 配列番号 4 8 (本明細書では G C E - A 1 6 と呼ぶ)、配列番号 4 9 / 配列番号 5 0 (本明細書では G C E - A 1 8 と呼ぶ)、配列番号 5 1 / 配列番号 5 2 (本明細書では G C E - B 2 と呼ぶ)、配列番号 5 3 / 配列番号 5 4 (本明細書では G C E - B 9 と呼ぶ)、配列番号 4 5 / 配列番号 5 5 (本明細書では G C E - B 1 1 と呼ぶ)、配列番号 5 6 / 配列番号 5 7 (本明細書では G C E - B 1 3 と呼ぶ)、配列番号 5 8 / 配列番号 5 7 (本明細書では G C E - B 1 9 と呼ぶ)、配列番号 5 9 / 配列番号 6 0 (本明細書では G C E - B R 1 と呼ぶ)、配列番号 6 1 / 配列番号 6 2 (本明細書では G C E - B 2 0 と呼ぶ)、配列番号 6 3 / 配列番号 6 4 (本明細書では G C E - A 1 9 と呼ぶ)、配列番号 6 5 / 配列番号 6 6 (本明細書では G C E - B 1 0 と呼ぶ)、配列番号 5 8 / 配列番号 6 7 (本明細書では G C E - B 5 と呼ぶ)、配列番号 6 1 / 配列番号 6 8 (本明細書では G C E - B 4 と呼ぶ)、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0 (本明細書では G C E - A 2 6 と呼ぶ)、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2 (本明細書では G C E - L 1 A - 9 と呼ぶ)、配列番号 4 9 / 配列番号 7 3 (本明細書では G C E - H 3 4 - 3 6 と呼ぶ)、配列番号 7 4 / 配列番号 7 3 (本明細書では G C E - H 1 3 - 1 と呼ぶ)、配列番号 6 1 / 配列番号 7 3 (本明細書では G C E - H 1 3 - 2 と呼ぶ)、配列番号 4 4 / 配列番号 7 3 (本明細書では G C E - H 1 3 - 3 と呼ぶ)、配列番号 4 0 / 配列番号 7 3 (本明細書

ではG C E-H 1 3-4と呼ぶ)、配列番号75/配列番号73(本明細書ではG C E-H 1 3-5と呼ぶ)、配列番号69/配列番号73(本明細書ではG C E-H 1 3-6と呼ぶ)、配列番号76/配列番号73(本明細書ではG C E-H 1 3-8と呼ぶ)、配列番号21/配列番号77(本明細書ではH 8-9 E H 1 1 Lと呼ぶ)、配列番号21/配列番号78(本明細書ではH 8-9 E G 1 1 Lと呼ぶ)、配列番号79/配列番号20(本明細書ではH 8-6 A G 2 H 3と呼ぶ)、配列番号80/配列番号81(本明細書ではA 1-2と呼ぶ)、配列番号82/配列番号83(本明細書ではA 1-4と呼ぶ)、配列番号84/配列番号85(本明細書ではA 1-6と呼ぶ)、配列番号86/配列番号87(本明細書ではA 1-8と呼ぶ)、配列番号88/配列番号89(本明細書ではA 1-9と呼ぶ)、配列番号90/配列番号91(本明細書ではA 1-2 4と呼ぶ)、配列番号92/配列番号93(本明細書ではA 1-3 2と呼ぶ)およびこれらの組合せからなる群から選択される重鎖/軽鎖可変ドメイン配列を有する。

10

【0018】

本開示は、重鎖に由来する可変ドメイン領域および軽鎖に由来する可変ドメイン領域を有する完全ヒト抗体F a bフラグメントを提供し、重鎖可変ドメイン配列は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号36、配列番号37、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号56、配列番号58、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号69、配列番号71、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号79、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であり、軽鎖可変ドメイン配列は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号23、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号35、配列番号38、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号57、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号73、配列番号77、配列番号78、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一である。好ましくは、完全ヒト抗体F a bフラグメントは、重鎖可変ドメイン領域および軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、この抗体は、配列番号1/配列番号2、配列番号3/配列番号4、配列番号5/配列番号6、配列番号7/配列番号8、配列番号9/配列番号10、配列番号11/配列番号12、配列番号13/配列番号14、配列番号15/配列番号16、配列番号17/配列番号18、配列番号19/配列番号20、配列番号21/配列番号22、配列番号21/配列番号23、配列番号24/配列番号22、配列番号25/配列番号26、配列番号27/配列番号28、配列番号29/配列番号23、配列番号24/配列番号30、配列番号31/配列番号23、配列番号24/配列番号23、配列番号32/配列番号23、配列番号33/配列番号22、配列番号34/配列番号22、配列番号24/配列番号35、配列番号36/配列番号26、配列番号29/配列番号22、配列番号37/配列番号38、配列番号34/配列番号23、配列番号37/配列番号23、配列番号32/配列番号39、配列番号32/配列番号22、配列番号40/配列番号41、配列番号42/配列番号43、配列番号44/配列番号41、配列番号45/配列番号46、配列番号47/配列番号48、配列番号49/配列番号50、配列番号51/配列番号52、配列番号53/配列番号54、配列番号45/配列番号55、配列番号56/配列番号57、配列番号58/配列番号57、配列番号59/配列番号60、配列番号61/配列番号62、配列番号63/配列番号64、配

20

30

40

50

列番号 6 5 / 配列番号 6 6、配列番号 5 8 / 配列番号 6 7、配列番号 6 1 / 配列番号 6 8、配列番号 6 9 / 配列番号 7 0、配列番号 7 1 / 配列番号 7 2、配列番号 4 9 / 配列番号 7 3、配列番号 7 4 / 配列番号 7 3、配列番号 6 1 / 配列番号 7 3、配列番号 4 4 / 配列番号 7 3、配列番号 4 0 / 配列番号 7 3、配列番号 7 5 / 配列番号 7 3、配列番号 6 9 / 配列番号 7 3、配列番号 7 6 / 配列番号 7 3、配列番号 2 1 / 配列番号 7 7、配列番号 2 1 / 配列番号 7 8、配列番号 7 9 / 配列番号 2 0、配列番号 8 0 / 配列番号 8 1、配列番号 8 2 / 配列番号 8 3、配列番号 8 4 / 配列番号 8 5、配列番号 8 6 / 配列番号 8 7、配列番号 8 8 / 配列番号 8 9、配列番号 9 0 / 配列番号 9 1、配列番号 9 2 / 配列番号 9 3 およびこれらの組合せからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【0019】

本開示は、重鎖に由来する可変ドメイン領域および軽鎖に由来する可変ドメイン領域ならびに重鎖および軽鎖可変ドメイン領域を接続するペプチドリンカーを有する単鎖ヒト抗体を提供し、重鎖可変ドメイン配列は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 74、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92 およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であり、軽鎖可変ドメイン配列は、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 35、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 73、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93 およびこれらの組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一である。好ましくは、完全ヒト単鎖抗体は、重鎖可変ドメイン領域および軽鎖可変ドメイン領域の両方を有し、この単鎖完全ヒト抗体は、配列番号 1 / 配列番号 2、配列番号 3 / 配列番号 4、配列番号 5 / 配列番号 6、配列番号 7 / 配列番号 8、配列番号 9 / 配列番号 10、配列番号 11 / 配列番号 12、配列番号 13 / 配列番号 14、配列番号 15 / 配列番号 16、配列番号 17 / 配列番号 18、配列番号 19 / 配列番号 20、配列番号 21 / 配列番号 22、配列番号 21 / 配列番号 23、配列番号 24 / 配列番号 22、配列番号 25 / 配列番号 26、配列番号 27 / 配列番号 28、配列番号 29 / 配列番号 23、配列番号 24 / 配列番号 30、配列番号 31 / 配列番号 23、配列番号 24 / 配列番号 23、配列番号 32 / 配列番号 23、配列番号 33 / 配列番号 22、配列番号 34 / 配列番号 22、配列番号 24 / 配列番号 35、配列番号 36 / 配列番号 26、配列番号 29 / 配列番号 22、配列番号 37 / 配列番号 38、配列番号 34 / 配列番号 23、配列番号 37 / 配列番号 23、配列番号 32 / 配列番号 39、配列番号 32 / 配列番号 22、配列番号 40 / 配列番号 41、配列番号 42 / 配列番号 43、配列番号 44 / 配列番号 41、配列番号 45 / 配列番号 46、配列番号 47 / 配列番号 48、配列番号 49 / 配列番号 50、配列番号 51 / 配列番号 52、配列番号 53 / 配列番号 54、配列番号 45 / 配列番号 55、配列番号 56 / 配列番号 57、配列番号 58 / 配列番号 57、配列番号 59 / 配列番号 60、配列番号 61 / 配列番号 62、配列番号 63 / 配列番号 64、配列番号 65 / 配列番号 66、配列番号 58 / 配列番号 67、配列番号 61 / 配列番号 68、配列番号 69 / 配列番号 70、配列番号 71 / 配列番号 72、配列番号 49 / 配列番号 73、配列番号 74 / 配列番号 73、配

10

20

30

40

50

列番号 61 / 配列番号 73、配列番号 44 / 配列番号 73、配列番号 40 / 配列番号 73、配列番号 75 / 配列番号 73、配列番号 69 / 配列番号 73、配列番号 76 / 配列番号 73、配列番号 21 / 配列番号 77、配列番号 21 / 配列番号 78、配列番号 79 / 配列番号 20、配列番号 80 / 配列番号 81、配列番号 82 / 配列番号 83、配列番号 84 / 配列番号 85、配列番号 86 / 配列番号 87、配列番号 88 / 配列番号 89、配列番号 90 / 配列番号 91、配列番号 92 / 配列番号 93 およびこれらの組合せからなる群から選択される重鎖／軽鎖可変ドメイン配列を有する。

【0020】

cMet-DM1 ADC の調製

抗 cMet 抗体は、pH 6.5 から 7.5 のリン酸緩衝液に緩衝液交換した。毒素リンカー、SMCC-DM1 を、DMA（ジメチルアセトアミド）溶液中に溶解させ、7 から 10 の毒素／抗体比で抗体溶液に添加した。抗体－毒素溶液を室温で一晩インキュベートした。非コンジュゲート抗体を、ゲル濾過クロマトグラフィーまたは遠心濾過のいずれかにより除去した。cMet-DM1 を HPLC により特徴づけた。薬物抗体比（DAR）を、cMet-DM1 の UV-VIS に基づいて算出した。

10

【0021】

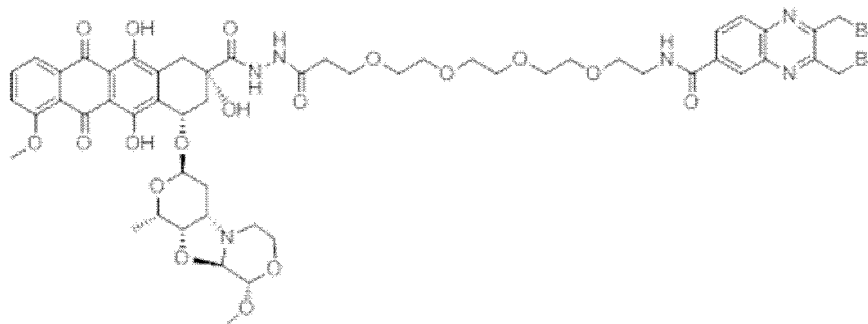
cMet-Duo3 の調製

抗 cMet 抗体を TCEP（トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン）により 20 mM まで還元した。過量の TCEP を、ゲル濾過クロマトグラフィーまたは遠心濾過により除去した。毒素-Duo3 リンカーを DMA 溶液中に溶解させ、還元抗体に 4.5 から 6 の毒素／抗体比で添加した。室温での数時間のインキュベーション後、非コンジュゲート Duo3 リンカーを、ゲル濾過クロマトグラフィーまたは遠心濾過により除去した。cMet-Duo3 を HPLC により特徴づけた。薬物抗体比（DAR）を、UV-VIS または HIC-HPLC に基づいて算出した。

20

【0022】

【化 4】



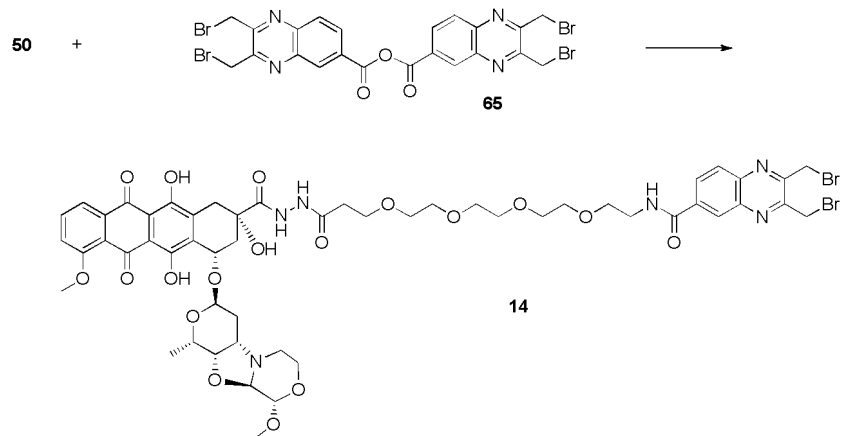
30

【0023】

化合物 030-0260 の構造および調製は以下のとおりである。

【0024】

【化 5】



10

【0025】

化合物 50 (18 mg、0.02 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、化合物 65 (15 mg)、続いて DIEA (5 μ L) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に、反応物を DCM (30 mL) で希釈し、水性飽和 NaHCO₃ を用いて洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を RP-HPLC により精製し、化合物 14 を赤色の固体として凍結乾燥後に得た (7 mg、29%)。MS m/z 1231.3 (M+H)。

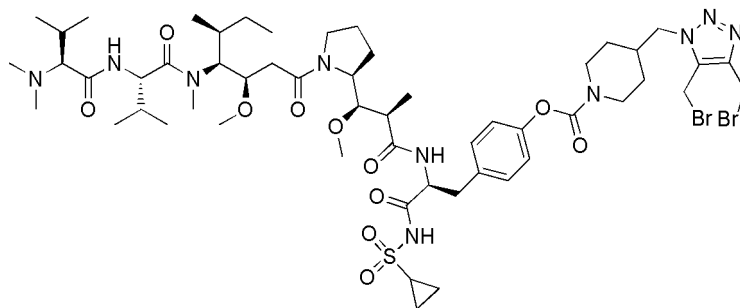
20

【0026】

化合物 030-0174 の構造

【0027】

【化 6】



30

【0028】

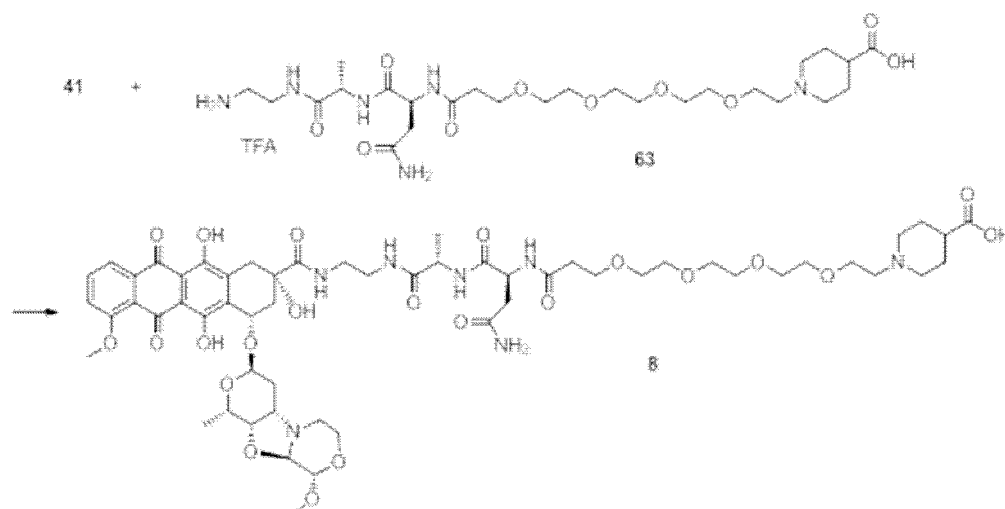
この化合物の合成を、化合物 8 として記載した。

【0029】

化合物 8 の調製

【0030】

【化 7】



10

【0031】

3 mL の DMF 中の化合物 41 (72 mg、0.10 mmol) に、DIEA (75 μ L)、およびアミン TFA 63 (86 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次に、DCM (40 mL) で希釈した。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、乾燥状態になるまで蒸発させた。残留物を、カラム (シリカゲル、DCM:MeOH、9:1) により精製し、化合物 8 (63 mg、52%) を得た。MS m/z 1214.5 (M+H)。

20

【実施例】

【0032】

[実施例 1]

受領後に、動物を、制御環境下の部屋において 1 ケージ当たり 5 匹のマウスで収容した。動物に、げっ歯類動物の食餌および水を自由に与えた。実験室条件へのマウスの馴化は、細胞投与および投薬の開始前の少なくとも 72 時間だった。馴化期間中、動物の健康状態を決定した。試験開始前に健康であることが認められた動物のみを使用した。

30

【0033】

この実施例は、対照 (PBS)、抗 c-Met IgG1 抗体 (STI-0602 および STI-0607) ならびに両抗体の ADC 変異体を用いたマウスの処置を比較する、インビボ実験を提供する。手順は、最初に、腫瘍細胞移植および腫瘍の定着を行う。

【0034】

a. U87 細胞を 10% FBS U87 培地 (EMEM) を用いて培養し、0.05% トリプシンを用いて回収した。細胞を、無血清 EMEM を用いて 2 回洗浄し、計数し、無血清 EMEM およびマトリゲルの 1:1 ミックス 0.2 mL 中細胞 5×10^6 個、または、無血清 EMEM およびマトリゲルの 1:1 ミックス 1 mL 中細胞 2.5×10^6 個で再懸濁させ、各マウスの右側腹上部内に皮下注射した。

【0035】

b. 腫瘍増殖を、デジタルキャリパーを使用した腫瘍体積測定により、移植後第 6-9 日に開始して、その後は週 2 回、および試験終了前にモニタリングした。

40

【0036】

c. 腫瘍をデジタルキャリパーを用いて測定した。長さ (最長寸法) および幅 (長さとは垂直で同一平面上の距離) を測定した。腫瘍体積を算出する式は、 $TV (mm^3) = 1/2 \times L \times W^2$ だった。

【0037】

処置:

a. 腫瘍が所望の体積 (平均で 200 から 300 mm^3) に達したら、動物をランダム化し、非常に大きいまたは小さい腫瘍を有するマウスを間引いた。マウスを、それぞれ 1

50

0匹のマウスからなる8つの群に分け、腫瘍体積によりランダム化した。

【0038】

b. マウスを図4に記載のビヒクルまたは被験物質のいずれかで処置した。マウスに、全5回の用量を投与した。

【0039】

c. 腫瘍応答をモニタリングし、明確な治療傾向が確立されたとおおよび／またはビヒクル処置マウスの腫瘍量がIACUCプロトコル限界(2000mm³)に達するとき、試験を終了した。

【0040】

[実施例2]

この実施例は、H292非小細胞肺癌株を有するマウスを用いて2つの開示されたc-Met ADCをインビボで比較するインビボ実験である。ADCまたはビヒクル対照は、ivで尾部に週3回の用量で投与した。図9は、3mg/kgおよび10mg/kgの2つの異なる用量のc-Met 0174 ADCならびにビヒクル対照を示す。腫瘍体積は、すべてのマウスにおいて週2回測定した。

【0041】

図9は、これらの比較データを提供し、腫瘍体積の測定時の有意な用量依存効果を示す。図11Bは、ビヒクル対照と比較して、これらのマウスについて有意な体重変化がなかったことを示す。これらのデータは、ADCから毒性が観察されなかったことを示唆する。

【0042】

図10は、単回1mg/kgのはるかに低量の用量のc-Met 0276 ADCおよびビヒクル対照を示す。腫瘍体積は、すべてのマウスにおいて週2回測定した。図10は、これらの比較データを提供し、腫瘍体積の測定時により低量の1mg/kg用量について有意な効果を示す。図11Aは、ビヒクル対照と比較して、これらのマウスについて有意な体重変化がなかったことを示す。これらのデータは、このADCから毒性が観察されなかったことを示唆する。

【0043】

【表1】

配列表

	重鎖可変ドメイン領域	軽鎖可変ドメイン領域
A1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHHPGKGLEWIGEINHSGSTNYP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGRDGYDFDPWGQGTLLVTVSS 配列番号 1	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSLRSSSALVVFGGGTL LTVL 配列番号 2

A2	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISRS NWWVVRQPPGKGLEWIGEVYHSGSTNYNP SLKSRVTISVDKSKNQFSLKVNSTAAADTAVY YCARDSDGGYFDYWGGQTLTVSS 配列番号 3	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYKYVSWYQQHPGKAPKLLIYDVT DRPSGVSNRFGSGSGNTASLTISGLQ TEDEADYYCSSYTDNGALVVFGGGK LTVL 配列番号 4
A8	QITLKESGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY GISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARDEVAPDYYGSGPSYGMVWGGQTMVT VSS 配列番号 5	SYELMQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGGYDHVSWYQQHPGKAPKLMYAV RNRPSGVPRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSLTYVFGTGKTV TVL 配列番号 6
B12	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTG YYMHVVRQAPGQGLEWMGWPNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDYWGGQTTTVSS 配列番号 7	QAVLTQPPSVSGSPGQSITISCTGTSS DVGTFNLVSWYQQHPGKAPKLLIYEV KRPSDVSPRYSKSGTASLTISVLQ TEDEADYYCSSYTSSSYVFGIGTKVT VL 配列番号 8
D6	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSG YYWSWVRQPPGKGLEWIGEVHSGSTNYNP LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGRDGYDFDPWGGQTLTVSS 配列番号 9	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEV SKRPSGVPRFSGSKSGNTASLTISGL LQAEDEADYYCSSYAGSNNLVVFGGG TQLTVL 配列番号 10
E1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWPNPNSGGTNY AQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGMVWGGQTTTV SS 配列番号 11	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTVPKLLIYGN SNRPSGVPRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSAYVFGTGT KTVL 配列番号 12
E6	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSG YYWSWVRQPPGKGLEWIGEVHSGSTNYNP LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGRVYSNYYMDVWGKTTTVTVSS 配列番号 13	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTRS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDV SNRPSGVSNRFGSGSGNTASLTISGL QTEDEADYYCSSYTDNSALVVFGGGT KTVL 配列番号 14
F3	QVQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISS NWWVVRQPPGKGLEWIGEVHSGSTNYNP SLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARSAVDYFLDYWGQGTTLTVSS 配列番号 15	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDV DSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSFTSSSTLVVFGGGT KTVL 配列番号 16
H6	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YEMNWVRQAPGKGLEWVSYSSSGSTIYAD SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRADTAVY YCARDGAATGDQIDYWGGQTLTVSS 配列番号 17	AIRMTQSPAFMSATPGDKVNISYKASQ DVDDDMTWCEKPGEAIFQEAATL VPGIPRLSGSGNGTDFTLTINNMESE DAAYFCLQQDNFPLTFGQGTVDIK 配列番号 18
H8	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSS YYMHVVRQAPGQGLEWMGWPNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDYWGGQTLTVSS 配列番号 19	QLVLTQSPSVSVAPGQRTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAGVFGGGTKL TVL 配列番号 20
H8-9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFYS YYMHVVRQAPGQGLEWMGWPNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGGQTLTVSS 配列番号 21	QLVLTQSPSVSVAPGQRTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22
H8-9EE8L3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFYS YYMHVVRQAPGQGLEWMGWPNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGGQTLTVSS 配列番号 21	QLVLTQSPSVSVAPGQRTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23

10

20

30

40

H8-G3S	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 24	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22
H8-A2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGV APKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 25	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWAFGGGK LTVL 配列番号 26
H8-B6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 27	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS FTDNTYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 28
H8-C1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL APKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 29	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-D4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 24	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RQSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 30
H8-D5	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGV AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 31	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-D6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 24	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-D10	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 32	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-E5	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY APKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 33	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22
H8-G7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGV AQKFQGRVTMTNRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS 配列番号 34	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22

10

20

30

40

H8-G9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 24	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS FSSNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 35
H8-H6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 36	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWAFGGGK LTVL 配列番号 26
H8-2A2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL APKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 29	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22
H8-2B1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL APKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 37	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWAFGGGK LTVL 配列番号 38
H8-2B2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGV AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 34	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-2B4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL APKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 37	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWLFGGGTKL TVL 配列番号 23
H8-2B7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 32	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSASNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 39
H8-A7P	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS EYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGL AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGLTVTVSS SEQ 配列番号 32	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 22
GCE-A10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 40	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSL SAYVFGTGTK VTVL 配列番号 41
GCE-A11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 42	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRISGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSL SAYLFGTGTKV TVL 配列番号 43

10

20

30

40

GCE-A13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 44	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGTK VTVL 配列番号 41
GCE-A14	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 45	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCIGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGTK VTVL 配列番号 46
GCE-A16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 47	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCIGSSS NIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NLP SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYESSLSAVYVFGTGTK VTVL 配列番号 48
GCE-A18	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 49	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCIGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGTK VTVL 配列番号 50
GCE-B2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 51	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGTK VTVL 配列番号 52
GCE-B9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 53	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NLP SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 54
GCE-B11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 45	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCIGSSS NIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRISGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 55
GCE-B13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 56	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 57
GCE-B19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPGRDYYYYDGLDVWGQGTITVTVS S 配列番号 58	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 57
GCE-BR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 59	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCLGSAS NIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 60

10

20

30

40

GCE-B20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGMVWVGQTTVT SS 配列番号 61	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRISGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 62
GCE-A19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYYGLDVWVGQTTVT S 配列番号 63	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRISGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGK VTVL 配列番号 64
GCE-B10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGGTNYA QKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLKSDDTA VYYCAREPARDYYYYDGLDVWVGQTTVT SS 配列番号 65	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NLP SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGK VTVL 配列番号 66
GCE-B5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSG DYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCAREPGRDYYYYDGLDVWVGQTTVT S 配列番号 58	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGK VTVL 配列番号 67
GCE-B4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGMVWVGQTTVT SS 配列番号 61	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSAS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRISGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVLFGTGTKV TVL 配列番号 68
GCE-A26	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWVGQTTVT SS 配列番号 69	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSSS NIGAGHDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGK TVL 配列番号 70
GCE-L1A-9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGMVWVGQTTVT SS 配列番号 71	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCLGSSS NIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNS NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTGK VTVL 配列番号 72
GCE-H3B-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGLDVWVGQTTVT SS 配列番号 49	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTG KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGLDVWVGQTTVT SS 配列番号 74	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTG KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGMVWVGQTTVT SS 配列番号 61	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAVYVFGTG KVTVL 配列番号 73

10

20

30

40

GCE-H13-3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 44	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAIVFVGTGT KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 40	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAIVFVGTGT KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 75	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAIVFVGTGT KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPARDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 69	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAIVFVGTGT KVTVL 配列番号 73
GCE-H13-8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG DYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDT AVYYCAREPGRDYYYYDGLDVWGQGTITVTV SS 配列番号 76	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYSSSLSAIVFVGTGT KVTVL 配列番号 73
H8-9EH11L	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGTITVTVSS 配列番号 21	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS FIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 77
H8-9EG11L	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYS YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRGTTVSFDTWGQGTITVTVSS 配列番号 21	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNTYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAWVFGGGTK LTVL 配列番号 78
H8-6AG2H3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSD YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRATTVSFDYWGQGTITVTVSS 配列番号 79	QLVLTQSPSVSVAPGQRVTISCSGSNS NIGNNYVSWYHHLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQP GDEAHYYCGTWDSTLSAGVFGGGTKL TVL 配列番号 20
A1-2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGESTHSGSTNIN PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGRDGYFDAWGQGTITVTVSS 配列番号 80	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSTFD VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCQSSFRSSSALVVFVGGGTGL TVL 配列番号 81
A1-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGESSHSGSTNIN PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGRDGYFDAWGQGTITVTVSS 配列番号 82	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYPYVSWYQQHPGKAPKLMYVVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCQSSYRSSSALVVFVGGGTQ LTVL 配列番号 83

10

20

30

40

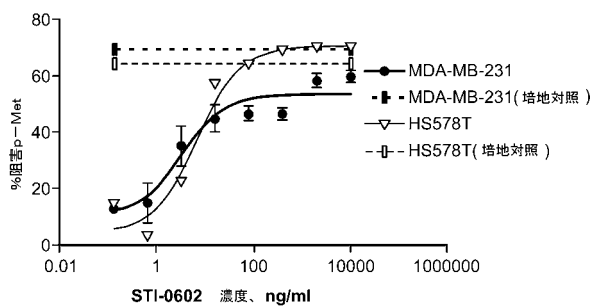
A1-6	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGEITHSGSTNYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGRDGYDIDAWGQGLTVTVSS 配列番号 84	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSTW DVGGYPYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS SDRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSLRSVSALVVFGGGT KLTVL 配列番号 85
A1-8	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGEISHSGSTNYNP SLESRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGRDGYDLDRWGQGLTVTVSS 配列番号 86	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYPYVSWYQQHPGKAPKLMYRVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSLRSSAALVVFGGGTK LTVL 配列番号 87
A1-9	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGEISHSGSTNYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGRDGYLDQWGQGLTVTVSS 配列番号 88	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYNVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSFRSSALVVFGGGTKL TVL 配列番号 89
A1-24	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGESTHSGSTNYNP PSLESRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGRDSYFDAWGQGLTVTVSS 配列番号 90	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSTW VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSFRSSAALVVFGGGTKL TVL 配列番号 91
A1-32	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKGLEWIGESTHSGSTNYNP PSLDSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGRDGYLDQWGQGLTVTVSS 配列番号 92	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSTW VGGYPYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS DRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSFRSSAALVVFGGGTKL TVL 配列番号 93

10

20

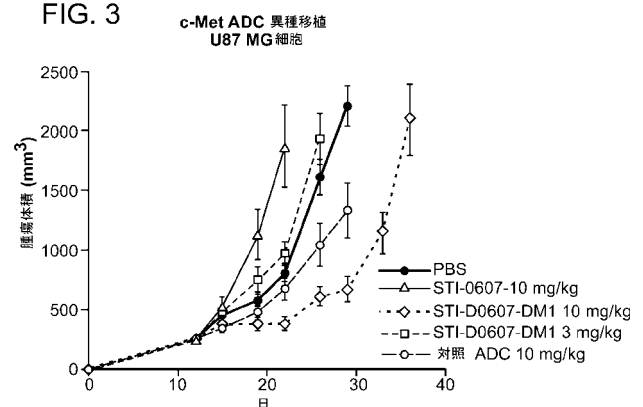
【図 1】

FIG. 1



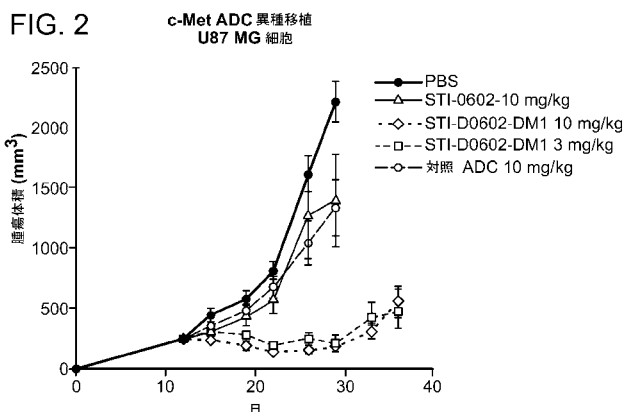
【図 3】

FIG. 3



【図 2】

FIG. 2



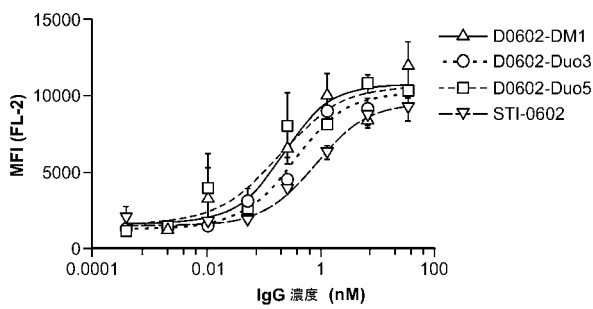
【図 4】

FIG. 4

群	1群当たりの動物数	腫瘍細胞	細胞濃度	処置	用量	用量体積 (mL/マウス)	経路
1	10	U87	5×10^6 /マウス	PBS		0.2	IP
2	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-0602	10 mg/kg x 週2回	0.2	IP
3	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-D0602-DM1	10 mg/kg x 週2回	0.2	IP
4	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-D0602-DM1	3 mg/kg x 週2回	0.2	IP
5	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-0607	10 mg/kg x 週2回	0.2	IP
6	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-D0607-DM1	10 mg/kg x 週2回	0.2	IP
7	10	U87	5×10^6 /マウス	STI-D0607-DM1	3 mg/kg x 週2回	0.2	IP
8	10	U87	5×10^6 /マウス	対照 ADC	10 mg/kg x 週2回	0.2	IP

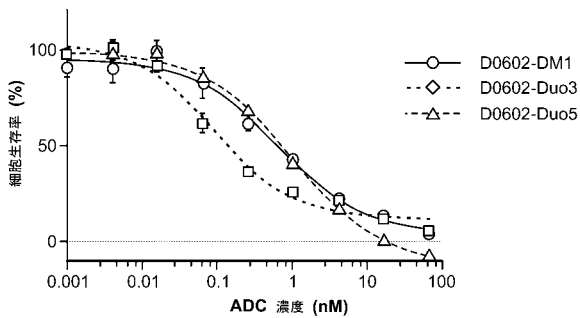
【図 5】

FIG. 5



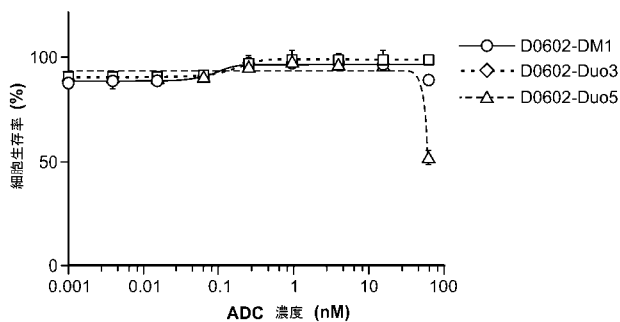
【図 7 A】

FIG. 7A



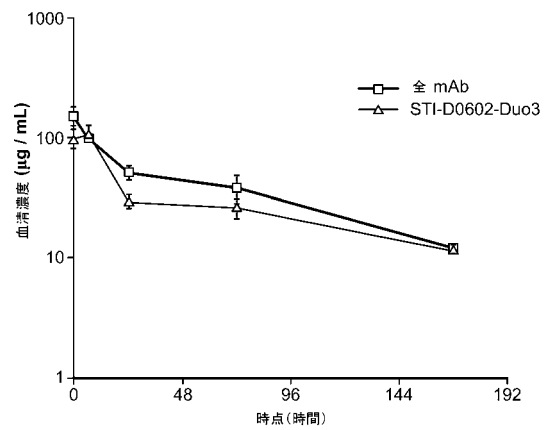
【図 7 B】

FIG. 7B



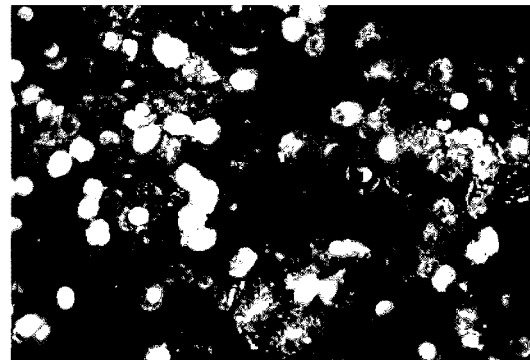
【図 6】

FIG. 6



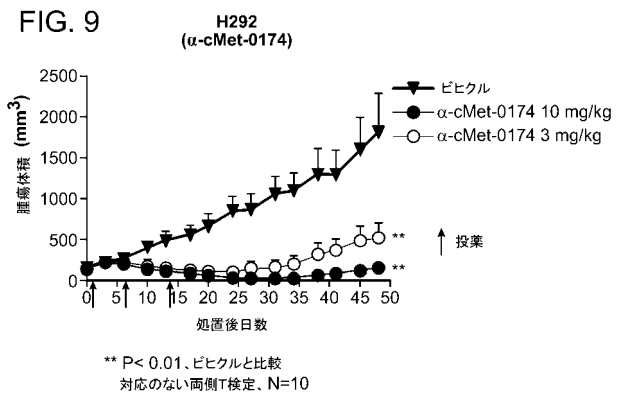
【図 8】

FIG. 8



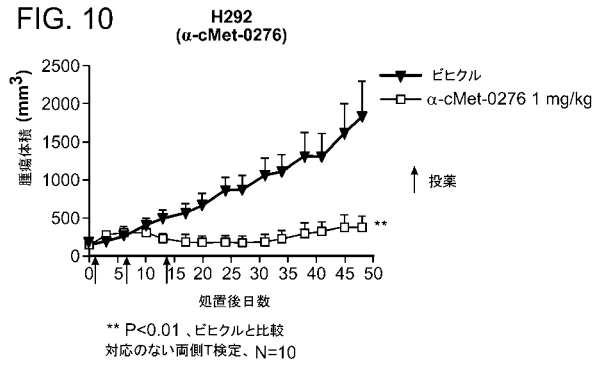
【図 9】

FIG. 9



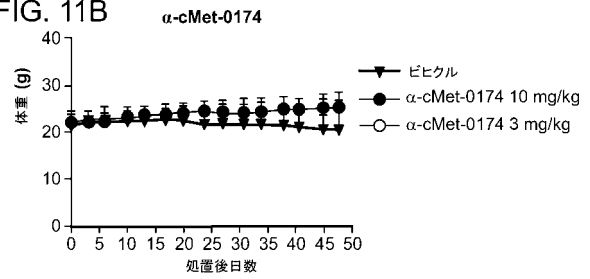
【図 1 0】

FIG. 10



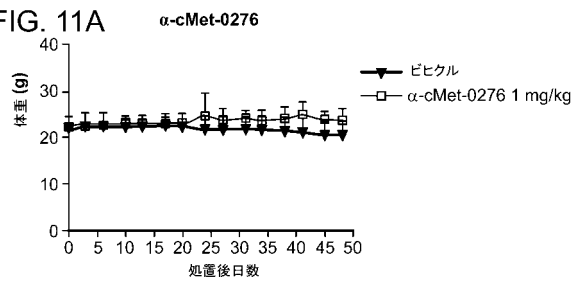
【図 1 1 B】

FIG. 11B



【図 1 1 A】

FIG. 11A



【配列表】

2018502149000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/64571
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 47/48, C07K 16/28 (2016.01) CPC - A61K 47/4847, C07K 16/2863, A61K 2039/505 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)- A61K 47/48, C07K 16/28 (2016.01) CPC- A61K 47/4847, C07K 16/2863, A61K 2039/505 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC- A61K 47/4847, C07K 16/2863, A61K 2039/505 (keyword search, terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patents/Scholar Search Terms Used: c-Met, antibody drug conjugate, doxorubicin, MMAE, hinge, interchain disulfide, re-bridging, cysteine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"Bridging Disulfides for Stable and Defined Antibody Drug Conjugates" to Badescu et al. Bioconjugate Chem. 2014, 25, 112471136; (03 May 2014) abstract	1-8
Y	WO 2013/192594 A2 (SORRENTO THERAPEUTICS INC.) 27 December 2013 (27.12.2013) pg 55, ln 3-19, claims 1, 2, 8	1-8
Y	US 2011/0076287 A1 (Cohen et al.) 31 March 2011 (31.03.2011) para [0007], [0008], [0074]-[0077]	4, 8
Y	WO 2013/173391 A1 (CONCORTIS BIOSYSTEMS, CORP) 21 November 2013 (21.11.2013) para [0002]-[0003], [0180]-[0181]	4, 8
A	WO 2013/190292 A2 (POLYETHERICS LIMITED) 27 December 2013 (27.12.2013) entire doc.	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2016		Date of mailing of the international search report 23 FEB 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/64571

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	38/05	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383
C 0 7 K	16/00	(2006.01)	A 6 1 K	38/05
			C 0 7 K	16/00 Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 チェン, ガン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 2 1 3 0、サン・ディエゴ、クエーカー・ヒル・レイン・ 5
2 7 7

(72)発明者 フー, イェンウエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 2 1 3 0、サン・ディエゴ、カミニート・ベソ・ 1 2 8 1 4

(72)発明者 グロス, エドウィージュ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 2 1 0 9、サン・ディエゴ、ベリル・ストリート・ 9 6 7

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA17 BA01 BA14 BA23 BA32 DC50 NA06 ZB261
4C085 AA13 AA14 AA16 AA27 BB36
4C086 AA01 AA02 CB22 NA06 ZB26
4H045 AA11 AA30 BA10 BA51 BA72 CA40 DA76 DA83 EA20 FA10
FA72 FA74 GA22