(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7607564号
(P7607564)

(45)発行日　令和6年12月27日(2024.12.27)

(24)登録日　令和6年12月19日(2024.12.19)

(51)国際特許分類

		FI		
C07K 16/18 (2006.01)		C07K	16/18	ZNA
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	47/68	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	T
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	

請求項の数　42　（全264頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-535893(P2021-535893)
(86)(22)出願日　令和1年12月18日(2019.12.18)
(65)公表番号　特表2022-515760(P2022-515760A)
(43)公表日　令和4年2月22日(2022.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/IB2019/001333
(87)国際公開番号　WO2020/128612
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日　令和4年12月15日(2022.12.15)
(31)優先権主張番号　62/783,565
(32)優先日　平成30年12月21日(2018.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/803,110
(32)優先日　平成31年2月8日(2019.2.8)
最終頁に続く

(73)特許権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　バーガー，マシュー
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＭＥＬ１７に対する抗体及びその結合体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

ａ．配列番号１の重鎖ＣＤＲ１(相補性決定領域１)、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２(相補性決定領域２)、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲ３(相補性決定領域３)を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｂ．配列番号４の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｃ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１７の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；又は

ｄ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２０の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域

を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。

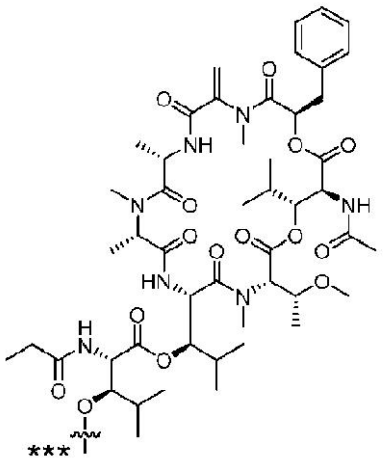
【請求項２】

ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

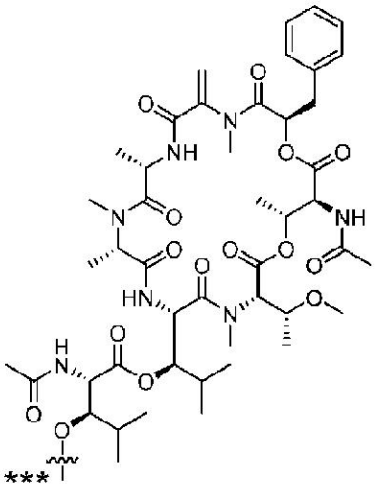
ａ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２１のアミノ

酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｂ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；又は
ｃ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。
【請求項３】
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、
ａ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｂ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
ｃ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。
【請求項４】
前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ抗体またはその抗原結合フラグメントであって、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの定常領域に１つ以上のシステイン置換を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。
【請求項５】
前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖のＥ１５２Ｃ、Ｓ３７５Ｃ、又はＥ１５２Ｃ及びＳ３７５Ｃの両方から選択される１つ以上の位置に１つ以上のシステイン置換を含み、前記１つ以上の位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる、請求項４に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。
【請求項６】
モノクローナル抗体である、請求項１～５のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。
【請求項７】
式(Ｃ)
$Ab-(L_A-(D)_n)_y$ (Ｃ)
(式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ａｂは、請求項１～６の何れかのヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
L_Aは、リンカーであり；
ｎは、１、２、３又は４であり、
ｙは、１、２、３又は４である)
を含む、抗体薬物結合体。
【請求項８】
前記ｎは、１である、請求項７に記載の抗体薬物結合体。
【請求項９】
前記ｙは、２である、請求項７又は８に記載の抗体薬物結合体。
【請求項１０】
前記リンカーは、開裂性リンカー又は非開裂性リンカーである、請求項７～９のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。
【請求項１１】
前記リンカーは、ＶａｌＣｉｔペプチドリンカーを含む、請求項１０に記載の抗体薬物結合体。
【請求項１２】
Ｄは、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタである、請求項７～１１のいずれか一項に

記載の抗体薬物結合体。
【請求項１３】
Ｄは、
【化１】

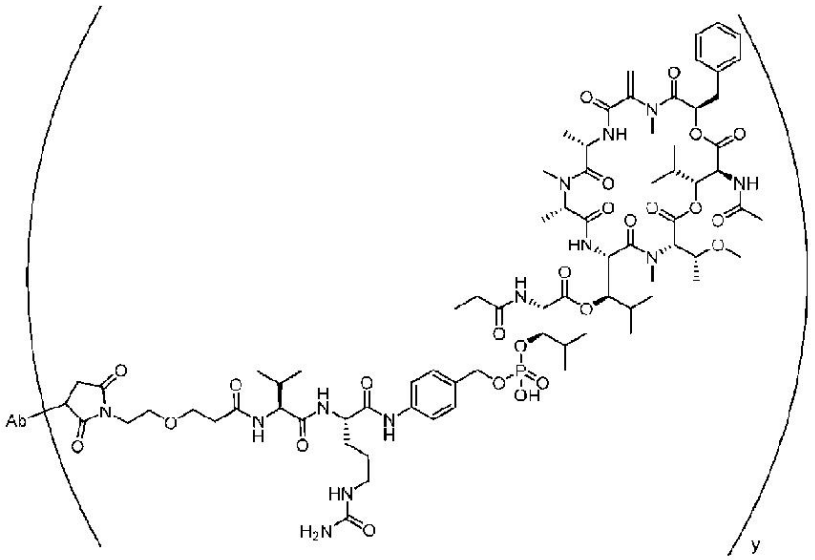


である、請求項７～１２のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。
【請求項１４】
Ｄは、
【化２】



である、請求項７～１２のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。
【請求項１５】
以下の構造

【化３】

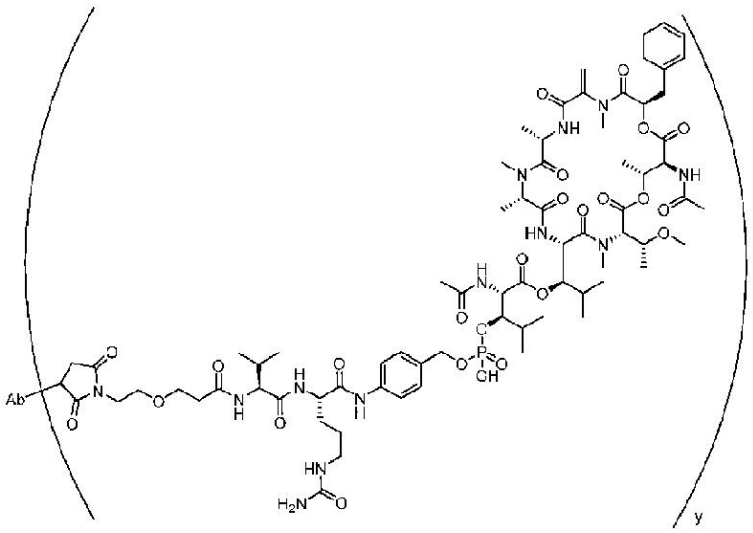


を含む、請求項７～１３のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

【請求項１６】

以下の構造

【化４】

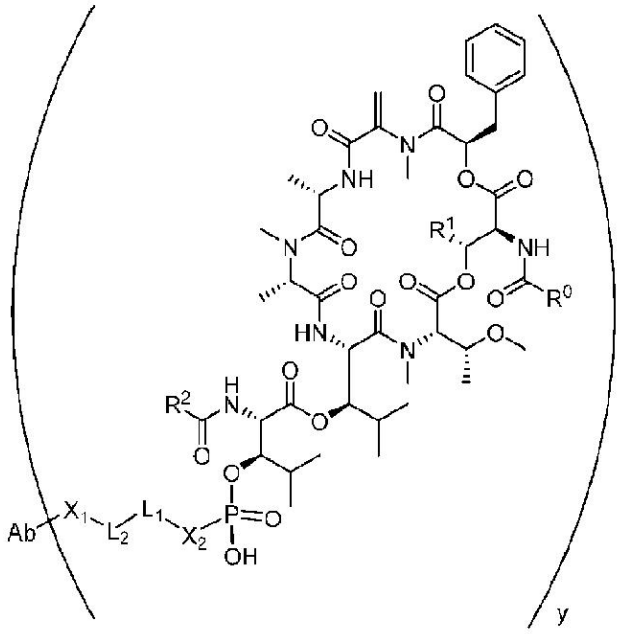


を含む、請求項７～１２または１４のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

【請求項１７】

以下の式(Ｃ－２)：

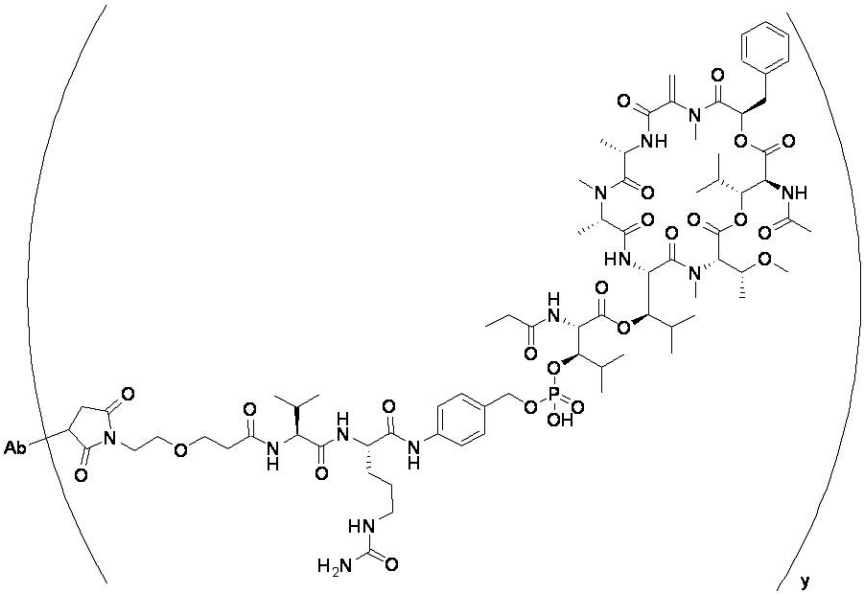
【化５】



(C-2)

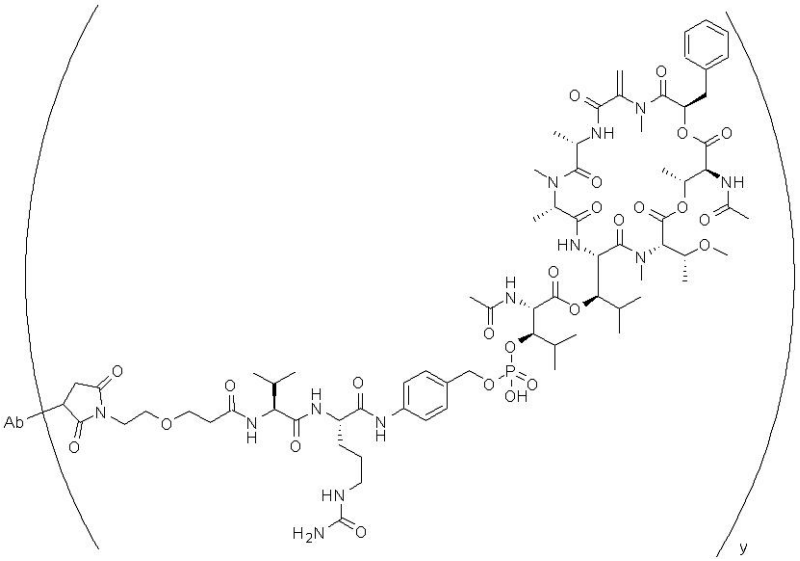
(式中、
　Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
　Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
　Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり；
　Ａｂは、請求項１～６の何れかのヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
　Ｘ$_{1}$は、二価結合基であり；
　Ｘ$_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
　Ｌ$_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり；
　Ｌ$_{2}$は、結合又はリンカーであり、
　ｙは、１、２、３又は４である)
を含む、抗体薬物結合体。

【請求項１８】
以下の構造：
【化６】



を含み、ここで、Ａｂは
ａ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｂ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｃ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｄ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｅ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
ｆ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み；そして
ｙは２である、
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、
抗体薬物結合体。

【請求項１９】
以下の構造：
【化７】

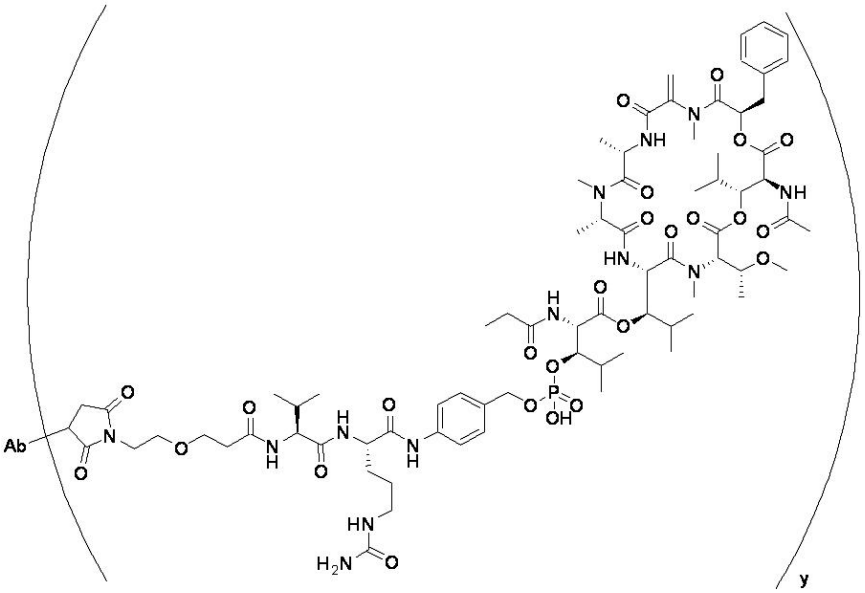


を含み、ここで、Ａｂは
ａ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｂ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｃ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び配列番号２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
ｄ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｅ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
ｆ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み；そして
ｙは２である、
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、

抗体薬物結合体。
【請求項２０】
抗体又はその抗原結合フラグメントが抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖のＥ１５２Ｃ、Ｓ３７５Ｃ又はＥ１５２Ｃ及びＳ３７５Ｃの両方から選択される１つ以上の位置に１つ以上のシステイン置換を含み、前記１つ以上の位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる、請求項１８又は１９に記載の抗体薬物結合体。
【請求項２１】
請求項１～６のいずれか一項に記載の抗体、又はその抗原結合フラグメント及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。
【請求項２２】
請求項７～２０のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。
【請求項２３】
対象における癌の処置又は予防における使用のための、請求項２１又は２２に記載の医薬組成物であって、癌がＰＭＥＬ１７を発現する；又は癌がＧＮＡＱ遺伝子、ＧＮＡ１１遺伝子又はＧＮＡＱ遺伝子とＧＮＡ１１遺伝子両方の突然変異を含有する；又は癌がＰＭＥＬ１７を発現し、かつＧＮＡＱ遺伝子、ＧＮＡ１１遺伝子又はＧＮＡＱとＧＮＡ１１遺伝子両方の突然変異を含有するものである、医薬組成物。
【請求項２４】
前記癌は、ブドウ膜黒色腫、皮下黒色腫、肝細胞癌、又はそれらの転移性癌である、請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
患者に１つ以上の追加の治療化合物との組合せで投与する、請求項２３又は２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記１つ以上の追加の治療化合物は、標準治療の化学療法薬、ＭＤＭ２インヒビタ、ＭＲＣ２インヒビタ、ＰＫＣインヒビタ、ＭＡＰＫインヒビタ、共刺激分子、又はチェックポイントインヒビタから選択される、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記共刺激分子は、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、ＳＴＩＮＧ、又はＣＤ８３リガンドのアゴニストから選択される、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
前記チェックポイントインヒビタは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／又はＴＧＦＲベータのインヒビタから選択される、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
請求項１～６のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする核酸。
【請求項３０】
配列番号１３、２４、２８又は３２の何れかのヌクレオチド配列を含む、請求項２９に記載の核酸。
【請求項３１】
請求項２９又は３０に記載の核酸を含むベクター。
【請求項３２】
請求項２９若しくは３０に記載の核酸又は請求項３１に記載のベクターを含む、宿主細胞。

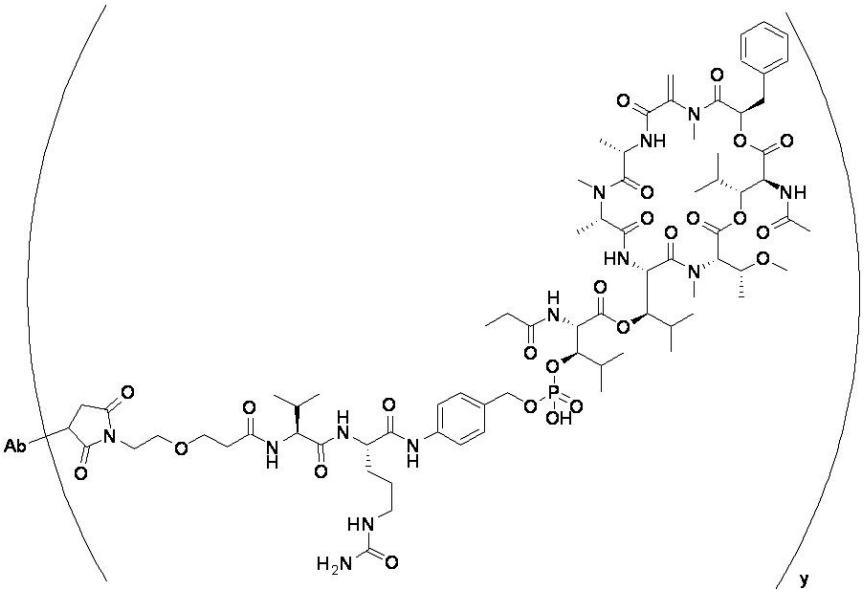
【請求項３３】
請求項１～６の何れかの抗体又はその抗原結合フラグメントを産生する方法であって、請求項３２に記載の宿主細胞を培養し、細胞培養物から前記抗体又はその抗原結合フラグメントを回収することを含む、方法。
【請求項３４】
細胞培養物から前記抗体又はその抗原結合フラグメントを回収することは、
ａ）細胞を除去して細胞培養物上清を得て、前記細胞培養物上清を濾過するステップ；
ｂ）前記細胞培養物上清を親和性クロマトグラフィによって精製するステップ；
ｃ）ｐＨを３．４～３．６に調整することによって前記細胞培養物上清中のあらゆるウイルスを不活性化させ、次いでｐＨを５．８～６．２に再調整し、前記培養物を濾過するステップ；
ｄ）前記培養物をカチオン交換クロマトグラフィによって精製し、前記細胞培養物上清のオンカラム還元を実施するステップ；
ｅ）前記細胞培養物上清に対してアニオン交換クロマトグラフィを実施するステップ；
ｆ）ウイルスをナノ濾過によって除去するステップ；
ｇ）前記抗体又はその抗原結合フラグメントを含有する前記細胞培養物上清を濾過するステップ；及び
ｈ）精製された抗体又はその抗原結合フラグメントを得るステップ
を含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
抗ＰＭＥＬ１７抗体薬物結合体を産生する方法であって、
(ａ）以下の式(Ｂ）：
$R^8-L_B-(D)_n$ （Ｂ）
(式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
R^8は、反応性基であり；
L_Bは、開裂性又は非開裂性リンカーであり、
ｎは、１、２、３又は４である）
のリンカー－薬物部分を事前形成すること；
(ｂ）前記リンカー－薬物部分を、請求項３３または３４に記載の通り前記細胞培養物から回収された前記抗体又はその抗原結合フラグメントに結合させて抗体薬物結合体を産生すること；及び
(ｃ）前記抗体薬物結合体を精製すること
を含む、方法。
【請求項３６】
請求項１～６のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、診断試薬。
【請求項３７】
前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、放射標識、蛍光標識、発色団、イメージング剤、又は金属イオンによって標識されている、請求項３６に記載の診断試薬。
【請求項３８】
以下の構造：

【化８】

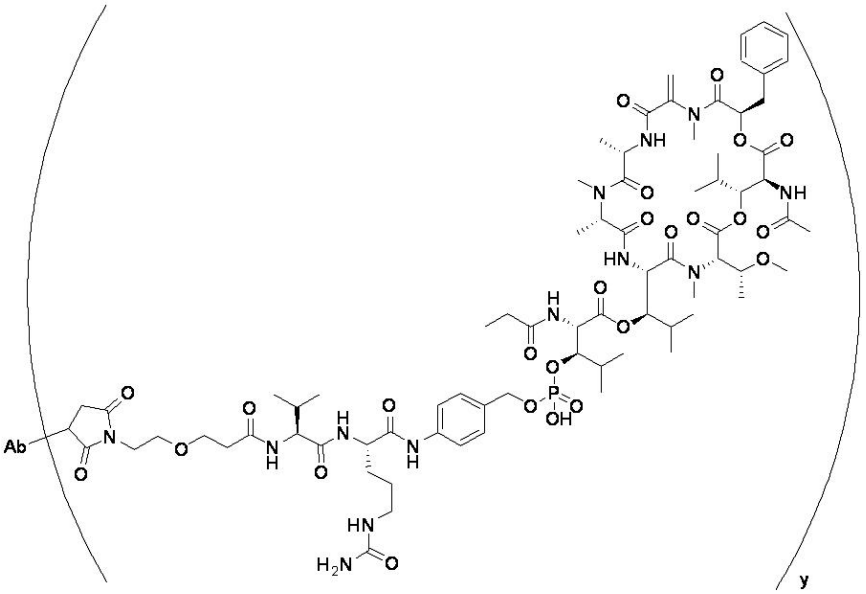


を含み；
ここで、Ａｂは
ａ．配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｂ．配列番号４の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｃ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１７の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；又は
ｄ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８の重鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２０の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域
を含み、そして
ｙは２である、
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、
抗体薬物結合体。
【請求項３９】
以下の構造：

【化９】



を含み；
ここで、Ａｂは、
配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)を含み；そして
ｙは２である、
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、
抗体薬物結合体。
【請求項４０】
以下の構造：
【化１０】



を有し、ここで、Ａｂは、ＥＵ体系に従ってナンバリングして３７５位がＳである以外、配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み；そして
ｙは２である、
ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、
抗体薬物結合体。
【請求項４１】

請求項３８～４０の何れか一項に記載の抗体薬物結合体及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。
【請求項４２】
対象における癌の処置又は予防における使用のための、請求項４１に記載の医薬組成物であって、癌がＰＭＥＬ１７を発現する；又は癌がＧＮＡＱ遺伝子、ＧＮＡ１１遺伝子又はＧＮＡＱ遺伝子とＧＮＡ１１遺伝子両方の突然変異を含有する又は；又は癌がＰＭＥＬ１７を発現し、かつＧＮＡＱ遺伝子、ＧＮＡ１１遺伝子又はＧＮＡＱ遺伝子とＧＮＡ１１遺伝子両方の突然変異を含有するものである、医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、参照によって全体として本明細書に組み込まれる配列表を含有する。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０１９年１２月６日に作成され、ＰＡＴ０５８３５９－ＷＯ－ＰＣＴ＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、２８５，２５３バイトのサイズである。
【０００２】
本発明は、一般に、抗ＰＭＥＬ１７抗体、又はそのフラグメント、その結合体、例として、そのＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ結合体、及び癌の処置又は予防のためのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
ＰＭＥＬ１７（ｇｐ１００及びＳＩＬＶとも称される）は、メラニン細胞によって産生され、メラニン合成に関与するＩ型１回膜貫通タンパク質である。ＰＭＥＬ１７は、その成熟の間、細胞表面において一過的に発現されてからメラノソームにトラフィキングされ、そこでＰＭＥＬ１７が種々のドメインに分解され、それらは多量体化して線維状シートを形成する。次いで、そのようなパターンは、メラニンを捕捉するための支持体として機能する。メラノソームＰＭＥＬ１７発現は、系統癌遺伝子のＭＩＴＦによって調節され、種々の原発性及び転移性の皮下及びブドウ膜黒色腫において上方調節されることが見出された。ＰＭＥＬ１７の一過的細胞表面発現及び後続の内在化によって、それは黒色腫の処置のための抗体薬物結合体（ＡＤＣ）の開発に好適な標的となる。
【０００４】
ＰＭＥＬ１７及び癌
ＰＭＥＬ１７は、その成熟の間、プロタンパク質転換酵素によって大幅にプロセシングされる。タンパク質はＶ４６７／Ｋ４６８間で開裂され、ジスルフィド架橋を介して維持されると考えられる２つのサブドメイン、Ｎ末端におけるＭα及びＣ末端におけるＭβを形成する。一部のＰＭＥＬ１７分子は、ゴルジ装置を出た後、細胞表面において一過的に発現される。次いで、ほとんどのＰＭＥＬ１７は、さらなる成熟のためにメラニン細胞に再指向される一方、一部のＰＭＥＬ１７は削減されると考えられる。追加の酵素的開裂後、ＰＭＥＬ１７は種々のドメインに分解され、それらは再組織化し、メラニンが重合する線維状シートを形成する（非特許文献１；非特許文献２）。
【０００５】
ＰＭＥＬ１７は、黒色腫の処置のための潜在的な治療標的を構成する。ＰＭＥＬ１７は、ｍＲＮＡ発現研究によって観察される通り黒色腫における系統癌遺伝子のＭＩＴＦの直接的な転写標的である（非特許文献３）。ＰＭＥＬ１７発現は、メラニン細胞系統、例として、皮膚メラニン細胞、毛球メラニン細胞、網膜色素上皮、色素性毛様体上皮、及びおそらく網膜中の脈絡膜メラニン細胞に制限される。ＰＭＥＬ１７は、メラニン細胞系統腫瘍、例えば、皮下及びブドウ膜黒色腫においても高度に発現される。対照的に、ｍＲＮＡ研究は、ＰＭＥＬ１７発現が他の腫瘍タイプ及び正常組織に限定されることを実証している（非特許文献４）。加えて、ＰＭＥＬ１７を標的化するＡＤＣ及びＩｍｍＴＡＣ化合物

は、インビボ及びインビトロで黒色腫の殺傷を特異的に誘導することが既に記載されており、臨床試験において現在評価されている（非特許文献５）。

【０００６】

ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１及び癌

ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１遺伝子は、ほぼユビキタスに発現され、活性グアノシン三リン酸（ＧＴＰ）結合状態及び不活性グアノシン二リン酸（ＧＤＰ）結合状態間をサイクルさせる二元分子スイッチとして作用するヘテロ三量体Ｇタンパク質Ｇｑ／１１のアルファサブユニットをコードする。ＧＴＰ結合Ｇαｑ及びＧα１１は、ホスホリパーゼＣのβ－アイソフォームを活性化させ、それがセカンドメッセンジャーＩＰ３及びＤＡＧの生成を介して多数のシグナル伝達経路を誘発する。シグナリング終結は、それらのＧαタンパク質の固有のＧＴＰアーゼ活性によって媒介されるＧＴＰ加水分解によって誘発される。Ｇｑ及びＧ１１は、広範な生理学的機能、例として、血小板活性化、心筋肥大、及び平滑筋緊張に関与することが示されている。

【０００７】

ＧＮＡＱ又はＧＮＡ１１のいずれかの発癌突然変異は、ブドウ膜黒色腫（ＵＭ）の症例の最大９０％で、及び皮膚黒色腫の約２～３％で生じる。これらの突然変異のおおよそ９５％は、Ｒａｓ様ドメイン中のコドン２０９（Ｑ２０９）に影響し、ＧＴＰアーゼ活性の完全な又は部分的な損失及びそれによってＧＮＡＱ／１１のその活性状態への固定をもたらす。Ｑ２０９　ＧＮＡＱ／１１は、複数の経路、例として、ＰＫＣ／ＭＡＰＫ、Ｒｈｏ／Ｒａｃ、β－カテニン、及びＹＡＰの活性化を誘発することによってメラニン細胞を形質転換する優先的な作用癌遺伝子である。ＰＫＣ／ＭＡＰＫ経路はＧＮＡＱ媒介発癌に対する１つの寄与因子として示されているが、複数の一連の証拠は、突然変異ＧＮＡＱ／１１がＵＭ腫瘍発生において同様に役割を果たす可能性が高い追加の経路（すなわち、ＹＡＰ、β－カテニン）を支配することを示唆している。興味深いことに、ＧＮＡＱ中の別の体細胞活性化突然変異（Ｒ１８３Ｑ）は近年、毛細血管奇形（ポートワイン斑）、並びに脈絡膜及び軟髄膜血管奇形によって特徴付けられる神経皮膚障害のスタージ・ウェーバー症候群（ＳＷＳ）の原因であることが記載された。したがって、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１は、ブドウ膜及び皮膚黒色腫の処置のための潜在的な治療標的を構成する。

【０００８】

抗体薬物結合体

抗体薬物結合体（「ＡＤＣ」）は、癌の処置における細胞毒性剤の局所送達に用いられている（例えば、非特許文献６参照）。ＡＤＣは、最小の毒性で最大有効性を達成することができる薬物部分の標的化送達を可能とする。ＡＤＣは、治療介入のために標的化される細胞に結合する能力について選択され、細胞増殖抑制又は細胞毒性活性について選択される薬物に結合している抗体を含む。それによって、標的化される細胞に対する抗体の結合が薬物をその治療効果が必要とされる部位に送達する。

【０００９】

標的化される細胞、例えば、癌細胞を認識し、それに選択的に結合する多くの抗体が、ＡＤＣにおける使用について開示されている。ＡＤＣに関する集中的な研究にかかわらず、目的の特定の標的に対する抗体結合は、ＡＤＣ用途における成功を予測するために十分でない。ＡＤＣの治療有効性に（標的固有特徴の他に）影響し得る因子の例として、カスタム化された微調整を必要とする種々の態様、例えば、標的媒介動態（ｔａｒｇｅｔ－ｍｅｄｉａｔｅｄ　ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ）（ＴＭＤＤ）と有効性を推進する曝露とのバランスとしての最適な抗体親和性、Ｆｃ媒介機能（抗体依存性細胞媒介細胞毒性、ＡＤＣＣ）の評価、結合（部位特異的又は部位特異的でない）の方法、それぞれの抗体に結合する薬物／ペイロード分子の比（「ＤＡＲ」又は「薬物抗体比」）、リンカーの開裂性又は安定性、ＡＤＣの安定性、並びにＡＤＣの凝集傾向が挙げられる。

【００１０】

有効なＡＤＣ治療組成物及び方法としての使用のために向上された特性を有する抗体、付着方法、及び細胞毒性ペイロードが依然として必要とされている。

【先行技術文献】
【非特許文献】
【００１１】
【文献】Ｖａｌｅｎｃｉａ ＪＣ，ｅｔ ａｌ．Ｓｏｒｔｉｎｇ ｏｆ Ｐｍｅｌ１７ ｔｏ ｍｅｌａｎｏｓｏｍｅｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｔｈｅ ｐｌａｓｍａ ｍｅｍｂｒａｎｅ ｂｙ ＡＰ１ ａｎｄ ＡＰ２：ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｆｏｒ ｔｈｅ ｐｏｌａｒｉｚｅｄ ｎａｔｕｒｅ ｏｆ ｍｅｌａｎｏｃｙｔｅｓ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．２００６ Ｍａｒ １５；１１９（Ｐｔ ６）：１０８０－９１
【文献】Ｔｈｅｏｓ ＡＣ，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｓｉｌｖｅｒ ｌｏｃｕｓ ｐｒｏｄｕｃｔ Ｐｍｅｌ１７／ｇｐ１００／Ｓｉｌｖ／ＭＥ２０：ｃｏｎｔｒｏｖｅｒｓｉａｌ ｉｎ ｎａｍｅ ａｎｄ ｉｎ ｆｕｎｃｔｉｏｎ．Ｐｉｇｍｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．２００５ Ｏｃｔ；１８（５）：３２２－３６
【文献】Ｄｕ Ｊ，ｅｔ ａｌ．ＭＬＡＮＡ／ＭＡＲＴ１ ａｎｄ ＳＩＬＶ／ＰＭＥＬ１７／ＧＰ１００ ａｒｅ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌｌｙ ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｂｙ ＭＩＴＦ ｉｎ ｍｅｌａｎｏｃｙｔｅｓ ａｎｄ ｍｅｌａｎｏｍａ．Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ．２００３ Ｊｕｌ；１６３（１）：３３３－４３
【文献】Ｗａｇｎｅｒ ＳＮ，Ｗａｇｎｅｒ Ｃ，Ｓｃｈｕｌｔｅｗｏｌｔｅｒ Ｔ，Ｇｏｏｓ Ｍ．Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｐｍｅｌ１７／ｇｐ１００ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ ｔｉｓｓｕｅ ｓｐｅｃｉｍｅｎｓ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｍｅｌａｎｏｍａ ｉｍｍｕｎｏ－ａｎｄ ｇｅｎｅ－ｔｈｅｒａｐｙ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．１９９７ Ｊｕｎ；４４（４）：２３９－４７
【文献】Ｃｈｅｎ Ｙ，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ ｍｅｌａｎｏｓｏｍａｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ＰＭＥＬ１７ ａｓ ａ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ｍｅｌａｎｏｍａ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２０１２ Ｊｕｌ １３；２８７（２９）：２４０８２－９１．ｄｏｉ：１０．１０７４／ｊｂｃ．Ｍ１１２．３６１４８５．Ｅｐｕｂ ２０１２ Ｍａｙ ２１
【文献】Ｌａｍｂｅｒｔ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ５：５４３－５４９，２００５
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１２】
一実施形態において、本出願は、ＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、
ａ．配列番号１、４、５又は７の重鎖ＣＤＲ１（相補性決定領域１）、配列番号２、６又は８の重鎖ＣＤＲ２（相補性決定領域２）、及び配列番号３又は９の重鎖ＣＤＲ３（相補性決定領域３）を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４、１７又は２０の軽鎖ＣＤＲ１（相補性決定領域１）、配列番号１５又は１８の軽鎖ＣＤＲ２（相補性決定領域２）、及び配列番号１６又は１９の軽鎖ＣＤＲ３（相補性決定領域３）を含む軽鎖可変領域；
ｂ．配列番号３３、３６、３７又は３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４、３８又は４０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号３５又は４１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号４６、４９又は５２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号４８又は５１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ．配列番号５、７、５７又は６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８、６１又は６２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号５９又は６３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号６８、７１又は７４の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号６９又は７２の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７０又は７３の軽鎖ＣＤＲ３；
ｄ．配列番号７９、８２、８３又は８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０、８４又は８６の重鎖ＣＤＲ２；配列番号８１又は８７の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号９２、９５又は９８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号９３又は９６の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号９

４又は９７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｅ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１０５又は１１１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７又は１１８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｆ．配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１２５又は１３１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１３８又は１４１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｇ．配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１４７又は１４８の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１５５又は１５７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｈ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１６３又は１６４の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６９又は１７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｉ．配列番号１７５、１７８、１７９又は１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６、１８０又は１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１７７又は１８３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１８８又は１８９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｊ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１９４又は１９５の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２００又は２０１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｋ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２０８又は２１４の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２１９又は２２０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｌ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２２５又は２２６の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１又は２３２の軽鎖ＣＤＲ３；
ｍ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７又は２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４３、２４５又は２４７のＬＣＤＲ１、配列番号４７又は５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４又は２４６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｎ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２又は２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５３、１５６又は１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０又は１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８又は２５９のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｏ．配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；
ｐ．配列番号４の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；
ｑ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３

、配列番号１７の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｒ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号２０の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；
ｓ．配列番号３３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｔ．配列番号３６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｕ．配列番号３７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号５１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｖ．配列番号３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号４１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｗ．配列番号５７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｘ．配列番号６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｙ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７１の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７３の軽鎖ＣＤＲ３；
ｚ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ａａ．配列番号７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂｂ．配列番号８２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃｃ．配列番号８３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９５の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｄｄ．配列番号８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｅｅ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｆｆ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｇｇ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｈｈ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１１１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１　配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｉｉ．配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｊｊ．配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｋｋ．配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１４１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｌｌ．配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１３１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｍｍ．配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｎｎ．配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｏｏ．配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｐｐ．配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｑｑ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｒｒ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｓｓ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｔｔ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｕｕ．配列番号１７５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｖｖ．配列番号１７８の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｗｗ．配列番号１７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｘｘ．配列番号１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１８３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列

番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｙｙ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｚｚ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ａａａ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２０１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂｂｂ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃｃｃ．配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｄｄｄ．配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｅｅｅ．配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２２０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｆｆｆ．配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２１４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｇｇｇ．配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｈｈｈ．配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｉｉｉ．配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３２の軽鎖ＣＤＲ３；
ｊｊｊ．配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２６の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｋｋｋ．配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｌｌｌ．配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｍｍｍ．配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４５のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｎｎｎ．配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４７のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｏｏｏ．配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５

２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｐｐｐ．配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｑｑｑ．配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５６のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５９のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；又は
ｒｒｒ．配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域
を含む抗体又はその抗原結合フラグメントを開示する。

【００１３】

本出願のＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、
ａ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｂ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｃ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｄ．配列番号４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｅ．配列番号６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｆ．配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｇ．配列番号１１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｈ．配列番号１３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｉ．配列番号１４９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｊ．配列番号１６５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｋ．配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１９０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｌ．配列番号１９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２０２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｍ．配列番号２１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｎ．配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
ｏ．配列番号２３９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；又は
ｐ．配列番号２５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）
も含み得る。

【００１４】

別の実施形態において、ＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントは、
ａ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽

鎖；
ｂ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｃ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｄ．配列番号４４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｅ．配列番号６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号７７のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｆ．配列番号９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１０１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｇ．配列番号１１４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｈ．配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１４５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｉ．配列番号１５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｊ．配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｋ．配列番号１８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｌ．配列番号１９８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｍ．配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｎ．配列番号２２９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｏ．配列番号２４１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
ｐ．配列番号２５６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２６２のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む。

【００１５】

本明細書に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントは、１つ以上のシステイン置換を含み得る。一実施形態において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖のＳ１５２Ｃ、Ｓ３７５Ｃ、又はＳ１５２Ｃ及びＳ３７５Ｃの両方から選択される１つ以上のシステイン置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる。本明細書に開示の抗体は、モノクローナル抗体であり得る。

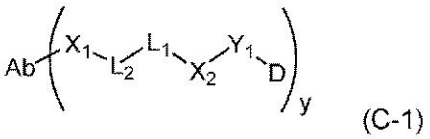
【００１６】

一態様において、本発明の抗体薬物結合体は、式（Ｃ）：

$$Ab-(L_A-(D)_n)_y \quad (C)$$

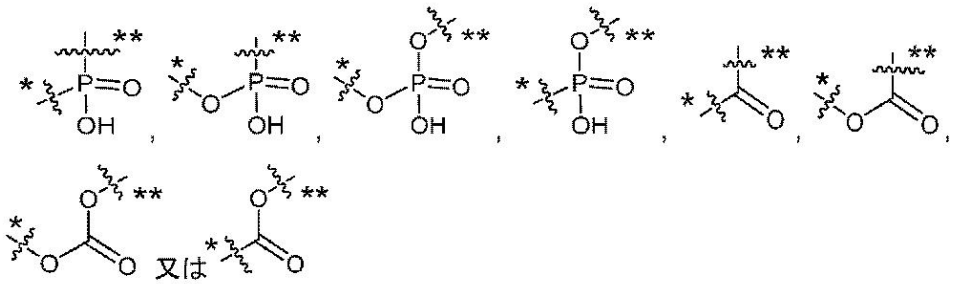
（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
L_Aは、リンカーであり；
ｎは、１、２、３又は４であり、
ｙは、１、２、３又は４であり、
リンカー－薬物部分－（L_A－（Ｄ）$_n$）は、抗体又はその抗原結合フラグメントに共有

結合的に付着している）
の結合体である。
【００１７】
式（Ｃ）の抗体薬物結合体の別の態様において、L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、カルボネート基及び二価ペプチドリンカーから選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーである。
【００１８】
別の態様において、式（Ｃ）の抗体薬物結合体は、
式（Ｃ－１）：
【化１】



(C-1)

（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
Y_1は、
【化２】



であり、式中、Y_1の＊は、X_2への付着点を示し、Y_1の＊＊は、Ｄへの付着点を示し；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
の結合体である。
【００１９】
本出願はまた、本明細書に開示の抗体、又はその抗原結合フラグメント及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物を開示する。本出願はまた、本明細書に開示の抗体薬物結合体及び薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物を開示する。
【００２０】
本出願はまた、癌の処置又は予防を必要とする患者における癌を処置し、又は予防する方法であって、前記患者に本明細書に開示の抗体薬物結合体又は医薬組成物を投与することを含み、癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、ＧＮＡＱ又はＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有し、又は癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、ＧＮＡＱ、ＧＮＡ１１若しくはその両方の突然変異を含有する方法を開示する。
【００２１】
癌を処置し、又は予防する方法の一部の実施形態において、抗体薬物結合体又は医薬組

成物は、患者に１つ以上の追加の治療化合物との組合せで投与する。一実施形態において、１つ以上の追加の治療化合物は、標準治療の化学療法薬、ＭＤＭ２インヒビタ、ＭＲＣ２インヒビタ、ＰＫＣインヒビタ、ＭＡＰＫインヒビタ、共刺激分子、又はチェックポイントインヒビタから選択される。一実施形態において、共刺激分子は、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、ＳＴＩＮＧ、又はＣＤ８３リガンドのアゴニストから選択される。別の実施形態において、チェックポイントインヒビタは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／又はＴＧＦＲベータのインヒビタから選択される。

【００２２】

本出願はまた、医薬品としての使用のための、本明細書に開示の抗体薬物結合体又は医薬組成物を開示する。一実施形態において、本明細書に開示の抗体薬物結合体又は医薬組成物は、ＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌の処置又は予防を必要とする患者におけるＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌の処置又は予防における使用のためのものである。

【００２３】

一実施形態において、本出願は、ＰＭＥＬ１７発現癌の処置又は予防を必要とする患者におけるＰＭＥＬ１７発現癌を処置し、又は予防するための、本明細書に開示の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、抗体薬物結合体又は医薬組成物の使用を開示する。

【００２４】

一実施形態において、本出願は、癌の処置又は予防を必要とする患者におけるＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌を処置し、又は予防するための、本明細書に開示の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、抗体薬物結合体、又は医薬組成物の使用を開示する。一実施形態において、本出願は、医薬品の製造における、本明細書に開示の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、抗体薬物結合体、又は医薬組成物の使用を開示する。

【００２５】

一実施形態において、癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する。一実施形態において、癌は、ブドウ膜黒色腫、皮下黒色腫、肝細胞癌、又はそれらの転移性癌である。

【００２６】

本出願はまた、本明細書に開示の抗体又は抗原結合フラグメントをコードする核酸を開示する。一実施形態において、核酸は、配列番号１３、２４、２８、３２、４５、５６、６７、７８、９１、１０２、１１５、１２２、１３５、１４６、１５２、１６２、１６８、１７４、１８７、１９３、１９９、２０５、２１８、２２４、２３０、２３６、２４２、２５１、２５７、又は２６のヌクレオチド配列を含む。本出願はまた、核酸を含むベクター、及びベクター又は核酸を含む宿主細胞を開示する。本出願はまた、本明細書に開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生する方法であって、宿主細胞を培養し、細胞培養物から抗体を回収することを含む方法を開示する。一実施形態において、細胞培養物から抗体を回収する方法は、

ａ）細胞を除去し、培養物を濾過するステップ；

ｂ）培養物を親和性クロマトグラフィによって精製するステップ；

ｃ）ｐＨを３．４～３．６に調整することによって培養物中のあらゆるウイルスを不活性化させ、次いでｐＨを５．８～６．２に再調整し、培養物を濾過するステップ；

ｄ）培養物をカチオン交換クロマトグラフィによって精製し、培養物のオンカラム還元を実施するステップ；

ｅ）培養物に対してアニオン交換クロマトグラフィを実施するステップ；

ｆ）ウイルスをナノ濾過によって除去するステップ；
ｇ）抗体を含有する培養物を濾過するステップ；及び
ｈ）精製された抗体を得るステップ
を含む。
【００２７】
本出願はまた、抗ＰＭＥＬ１７抗体薬物結合体を産生する方法であって、
（ａ）以下の式（Ｂ）：
$R^8-L_B-(D)_n$ （Ｂ）
（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
R^8は、反応性基であり；
L_Bは、開裂性又は非開裂性リンカーであり、
ｎは、１、２、３又は４である）
のリンカー－薬物部分を事前形成すること；
（ｂ）前記リンカー－薬物部分を、本明細書に開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生する方法を用いて細胞培養物から回収された抗体に結合させて抗体薬物結合体を産生すること；及び
（ｃ）抗体薬物結合体を精製すること
を含む方法を開示する。
【００２８】
本出願はまた、本明細書に開示の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む診断試薬を開示する。一部の実施形態において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、放射標識、蛍光標識、発色団、イメージング剤、又は金属イオンによって標識されている。
【図面の簡単な説明】
【００２９】
【図１Ａ－Ｂ】ＧＮＡＱ／１１インヒビタ化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）のインビトロ抗ＵＭ活性に関する例示的データを示す。
【図２】ブドウ膜黒色腫細胞においてアポトーシスを誘導するＧＮＡＱ／１１インヒビタ化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）の活性に関する例示的データを示す。
【図３Ａ－Ｃ】化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）によるＧＮＡＱ／１１阻害に関する例示的データを示す。化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）は、９２．１細胞におけるＩＰ１レベル（図３Ａ）及び相対増殖率（図３Ｂ）を引き下げた。化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）によって処理された９２．１細胞の免疫ブロットは、引き下げられたＥＲＫシグナリングを示した（図３Ｃ）。
【図４Ａ－Ｄ】化合物（Ａ１）の代謝安定性及びＰＫ特性に関する例示的データを示す。化合物（Ａ１）（図４Ａ）の消失及び開環形態の化合物（Ａ８）の出現（図４Ｂ）の両方を２４時間にわたり監視した。ラットを除き、％残留化合物（Ａ１）及び％形成化合物（Ａ８）の加算は、２４時間にわたり化学量論を示す（図４Ｃ）。マウスにおける静脈内投与後の化合物（Ａ１）のＰＫは、極めて高いクリアランス及び中程度から高い分布容積によって特徴付けられる（図４Ｄ）。
【図５Ａ－Ｄ】化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）の代謝安定性及びＰＫ特性に関する例示的データを示す。化合物（Ａ２）のインビトロ安定性を、異なる種からの血漿及び血液中で試験した（図５Ａ）。化合物（Ａ２）は、３つの異なる系において良好な化学的安定性を示した（図５Ｂ）。雌ｂａｌｂ／ｃマウスにおける化合物（Ａ２）のＰＫは、高いクリアランス及び短い排泄半減期を示した（図５Ｃ）。化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）は、ｐＨ５．６におけるバッファ中で、及びリソソーム中で４時間にわたり安定的であった（図５Ｄ）。
【図６Ａ－Ｂ】抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣのインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性に関する例示的データを示す。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処

理細胞（対照）に対して提示する。
【図７】ブドウ膜黒色腫細胞においてアポトーシスを誘導する抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣに関する例示的データを示す。データを３つの独立したレプリケートの平均として提示する。
【図８Ａ－Ｂ】抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣ及び抗ＰＭＥＬ１７　ｍＡｂのインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性に関する例示的データを示す。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する。
【図９】ブドウ膜黒色腫細胞における抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）及び抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣによるＧＮＡＱ／１１阻害に関する例示的データを示す。ＩＰ１レベル（ｎＭ）を３つの独立したレプリケートの平均として提示する。
【図１０Ａ－Ｄ】無傷の血小板及びブドウ膜黒色腫細胞に対する抗ＰＭＥＬ１７抗体の結合活性に関する例示的データを示す。
【図１１Ａ－Ｃ】ヒト血小板凝集に対する化合物（Ａ１）及び抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣの影響に関する例示的データを示す。
【図１２Ａ－Ｅ】抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣのインビボ抗腫瘍活性に関する例示的データを示す。Ｇ１－（Ｂ１）は、腫瘍成長を用量依存的に阻害した（図１２Ａ）。値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～１２匹のマウス）。０日目における初期腫瘍容積は、おおよそ２００～２５０mm^3であった。体重損失は処理の１４日後まで観察されなかった（図１２Ｂ）。値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝４匹のマウス）。Ｇ１－（Ｂ１）処理は、それぞれｐＥＲＫ及びＫｉ６７のレベルの引き下げによって示される通りＧＮＡＱシグナリング阻害及び腫瘍細胞増殖の阻害をもたらした（図１２Ｃ）。さらに、Ｇ１－（Ｂ１）は、ビヒクル及びアイソタイプ対照３２０７－（Ｂ１）処理マウスと比較して細胞アポトーシスを誘導し、それはＩｇＧ染色によって検出される通りＧ１－（Ｂ１）ＡＤＣの腫瘍細胞蓄積と相関した（図１２Ｃ）。変化は、ＧＮＡＱ阻害後にＭＩＴＦ及びＰＭＥＬ１７レベルにおいて観察されなかった（図１２Ｃ）。血小板凝集阻害は、Ｇ１－（Ｂ１）処理マウスにおいて７日間まで観察されなかった（図１２Ｄ及びＥ）。
【図１３Ａ－Ｃ】ブドウ膜黒色腫の肝及び肺転移マウスモデルに対するＧ１－（Ｂ１）ＡＤＣの効果に関する例示的データを示す。それぞれのマウスからの個々の写真を、９２．１－ルシフェラーゼ細胞のｉ．ｖ．注射の４５日後（処理の開始直前）及び処理の１２日後において提示する（図１３Ａ及び１３Ｂ）；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝６匹のマウス）。０日目における肝転移についての初期ＢＬＩは、おおよそ２．８＊１０９ｐ／秒／ｃｍ２であった。図１３Ｂにおける肺腫瘍（生体発光シグナル）を、黒色矢印によって示す。対応する体重変調（１５日目に対する％）を、Ｇ１－（Ｂ１）２０ｍｇ／ｋｇによる処理前後の週２～３回評価した（灰色丸）。図１３Ｃにおける値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～６匹のマウス）。１５日目における初期体重は、おおよそ２１ｇであった。
【図１４Ａ－Ｅ】Ｇ１－（Ｂ１）ＡＤＣのＰＫ特性に関する例示的データを示す。Ｇ１－（Ｂ１）の薬物動態プロファイル（総ＩｇＧレベル）は、ヌードマウスにおける７．５から３０ｍｇ／ｋｇの用量による曝露のわずかに正比例を上回る増大を示した（図１４Ａ）。腫瘍担持マウスにおいて、遊離ペイロード濃度を標的結合Ｇ１－（Ｂ１）又はアイソタイプ対照３２０７－（Ｂ１）のいずれかの投与後に測定した。化合物（Ａ１）ペイロードの腫瘍送達の明らかな（＞４倍）の増大は、標的化ＡＤＣを用いて観察することができた（図１４Ｂ）。抗体に結合されたままの化合物（Ａ１）（白色丸）のその開環形態の化合物（Ａ８）（黒色丸）への変換が、インビボでマウスにおいて示された（図１４Ｃ）。２つの異なるＤＡＲ２フォーマットをＧ１－（Ｂ１）のＤＡＲ４フォーマットと、及びＤＡＲ４　Ｆｃサイレントフォーマットと比較するインビボ有効性試験における曝露は、ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）及びＤＡＲ４　ＦｃサイレントＡＤＣについて最小のクリアランスを示した一方、ＤＡＲ２（Ｓ３７５Ｃ）曝露は、より早く低下させた（図１４Ｄ）。図１４Ｅは、３２０７（アイソタイプ対照抗体）－（Ｂ１）ＤＡＲ４（Ｅ１５２Ｃ、Ｓ３７５Ｃ

）及び３２０７（アイソタイプ対照抗体）－（Ｂ１）ＤＡＲ４　Ｆｃサイレント結合体の濃度を経時的に示す。
【図１５Ａ－Ｃ】バッファ、マウス、ラット、及びヒト血漿中の抗ＰＭＥＬ１７－ＧＮＡＱ／１１ｉ　ＡＤＣのインビトロ安定性並びにマウスにおける抗ＰＭＥＬ１７－ＧＮＡＱ／１１ｉ　ＡＤＣのインビボ安定性に関する例示的データを示す。
【図１６Ａ－Ｂ】ブドウ膜黒色腫のゼノグラフトモデルにおけるＧ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－（Ｂ１）のインビボ有効性に関する例示的データを示す。値は平均±ＳＥＭを表す；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～６匹のマウス）。０日目における初期腫瘍容積は、おおよそ３００～３２５mm^3であった。
【図１７Ａ－Ｂ】抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣのインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性に関する例示的データを示す。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する。
【図１８】抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣのインビボ抗腫瘍活性に関する例示的データを示し、例示的データを示す。
【図１９Ａ－Ｂ】転移性ブドウ膜黒色腫患者からの腫瘍生検物の免疫組織化学的分析に関する例示的データを示す。
【図２０Ａ－Ｃ】抗ＰＭＥＬ抗体のエピトープビニングを評価するための例示的センサーグラムを示す。図２０Ａは、結合ステップを説明する。図２０Ｂは、最初に抗体Ｇ１　３ＪＬＣを固定化し、１７Ａ９を流動させる場合のセンサーグラムを示す。図２０Ｃは、最初に１７Ａ９を固定化し、Ｇ１　３Ｊ　ＬＣを流動させる場合のセンサーグラムを示す。両方の場合において、第２の抗体を流動させる場合に結合が観察され、これはＧ１　３Ｊ　ＬＣ及び１７Ａ９がヒトＰＭＥＬの異なるエピトープに結合することを示唆する。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
定義
特に明記されない限り、本明細書中で用いられる以下の用語及びフレーズは、以下の意味を有することが意図される。
【００３１】
用語「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する一価飽和炭化水素鎖を指す。例えば、C_1～C_6アルキルは、１から６つの炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、直鎖でも分枝鎖でもよい。代表的な分枝鎖アルキル基は、１、２、又は３つの分枝鎖を有する。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル（ｎ－プロピル及びイソプロピル）、ブチル（ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔ－ブチル）、ペンチル（ｎ－ペンチル、イソペンチル、及びネオペンチル）、及びヘキシルが挙げられる。
【００３２】
本明細書中で用いられる「開裂性」は、２つの部分を共有結合的連結によって連結するが、生理学的関連条件下で分解して部分間の共有結合的連結を切断する結合基又はリンカー成分を指し、典型的には、開裂性結合基は、インビボで細胞外側の場合よりも細胞内環境中で急速に切断され、ペイロードの放出の、標的化された細胞内側での優先的な発生を引き起こす。開裂は、酵素的でも非酵素的でもよいが、一般に抗体から抗体を分解せずにペイロードを放出する。開裂は、ペイロードに付着している結合基若しくはリンカー成分の一部の部分を残し得、又はそれは、結合基のいかなる残基も有さないペイロードを放出し得る。
【００３３】
本明細書中で用いられる「非開裂性」は、生理学的条件下での分解に特に感受性でない結合基又はリンカー成分を指し、例えば、これは少なくとも結合体の抗体又は抗原結合フラグメント部分と同程度に安定的である。そのような結合基は、「安定的」と称されることがあり、抗体又は抗原結合フラグメントがそれ自体少なくとも部分的に分解されるまで

それらが抗体又は抗原結合フラグメントに連結されたペイロードを保持するために分解に十分に耐性であること、すなわち、抗体又は抗原結合フラグメントの分解がインビボでの結合基の開裂に先行することを意味する。安定的又は非開裂性結合基を有するＡＤＣの抗体部分の分解は、インビボで送達されるペイロード又は薬物部分に付着している抗体からの結合基の一部又は全部、例えば、１つ以上のアミノ酸基を残し得る。

【００３４】

用語「抗体」は、対応する抗原に非共有結合的に可逆的に、且つ特異的に結合し得る免疫グロブリンファミリのポリペプチドを指す。例えば、天然に存在するＩｇＧ抗体は、ジスルフィド結合によって相互に連結される少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む四量体である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書中でＶＨと省略した）及び重鎖定常領域で構成される。重鎖定常領域は、３つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３で構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書中でＶＬと省略した）及び軽鎖定常領域で構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメイン、ＣＬで構成される。ＶＨ領域及びＶＬ領域はさらに、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変性の領域に再分割され得、より保存されている、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる領域が散在する。ＶＨ及びＶＬはそれぞれ、アミノ末端からカルボキシル末端まで以下の順序で配置される３つのＣＤＲ及び４つのＦＲで構成される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫グロブリンの、宿主の組織又は因子への結合を媒介し得る（免疫系の種々の細胞（例えばエフェクタ細胞）及び古典的補体系の第１の成分（Ｃ１ｑ）が挙げられる）。

【００３５】

用語「抗体」は、以下に限定されないが、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、及び抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例として、例えば、本発明の抗体に対する抗Ｉｄ抗体）を含む。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＹ）、又はサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）のものであり得る。

【００３６】

「相補性決定ドメイン」又は「相補性決定領域」（「ＣＤＲ」）は、互換的に、ＶＬ及びＶＨの超可変領域を指す。ＣＤＲは、抗体鎖の標的タンパク質結合部位であり、これは、そのような標的タンパク質に対する特異性を保有する。３つのＣＤＲ（Ｎ末端から順に番号を付けられる、ＣＤＲ１～３）が、ヒトの各ＶＬ又はＶＨ中に存在し、可変ドメインの約１５～２０％を構成する。ＣＤＲは、構造的に、標的タンパク質のエピトープと相補的であるので、結合特異性を直接担う。ＶＬ又はＶＨの残りの範囲、いわゆるフレームワーク領域は、アミノ酸配列においてあまり変異を示さない（Ｋｕｂｙ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４ｔｈ ｅｄ．，Ｃｈａｐｔｅｒ ４．Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ＆ Ｃｏ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０００）。

【００３７】

ＣＤＲ及びフレームワーク領域の位置は、当該技術分野における種々の周知の定義、例えば、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、国際ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓデータベース（ＩＭＧＴ）（ワールドワイドウェブ上ではｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／）、及びＡｂＭ（例えば、Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２９：２０５－２０６（２００１）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９６：９０１－９１７（１９８７）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３４２：８７７－８８３（１９８９）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：７９９－８１７（１９９２）；Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２７３：９２７－７４８（１９９７）参照）を用いて判定され得る。抗原結合部位の定義は、以下にも記載されている：Ｒｕｉｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２８：２１９－２２１（２０００）；及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．Ｐ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２９：２０７－２０９（２００

１）；ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２６２：７３２－７４５（１９９６）；及びＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８６：９２６８－９２７２（１９８９）；Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．，２０３：１２１－１５３（１９９１）；及びＲｅｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎ Ｓｔｅｒｎｂｅｒｇ Ｍ．Ｊ．Ｅ．（ｅｄ．），Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，１４１－１７２（１９９６）。

【００３８】

軽鎖及び重鎖は双方とも、構造的相同領域及び機能的相同領域に分割される。用語「定常」及び「可変」は、機能的に用いられる。この点に関して、軽（ＶＬ）鎖部分及び重（ＶＨ）鎖部分の双方の可変ドメインが、抗原認識及び特異性を決定することは勿論である。逆に、軽鎖（ＣＬ）及び重鎖（ＣＨ１、ＣＨ２、又はＣＨ３）の定常ドメインは、重要な生物学的特性、例えば、分泌、経胎盤運動能、Ｆｃ受容体結合、補体結合などを付与する。表記規則によって、定常領域ドメインのナンバリングは、抗体の抗原結合部位又はアミノ末端から遠位になるにつれ、増大する。Ｎ末端は可変領域であり、Ｃ末端では定常領域である；ＣＨ３ドメイン及びＣＬドメインはそれぞれ、実際に、重鎖及び軽鎖のカルボキシ末端ドメインを含む。

【００３９】

本明細書中で用いられる用語「抗原結合フラグメント」は、抗原のエピトープと特異的に（例えば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間分布によって）相互作用する能力を保持する抗体の１つ以上の部分を指す。結合フラグメントの例として、以下に限定されないが、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ラクダ抗体、ジスルフィド架橋Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）フラグメント、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ、及びＣＨ１ドメインからなる一価のフラグメント；Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、ヒンジ領域にてジスルフィド架橋によって結合される２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメント；ＶＨドメイン及びＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；抗体のシングルアームのＶＬドメイン及びＶＨドメインからなるＦｖフラグメント；ＶＨドメインからなるｄＡｂフラグメント（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６，１９８９）；並びに単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）、又は抗体の他のエピトープ結合フラグメント。

【００４０】

さらに、Ｆｖフラグメントの２つのドメイン、ＶＬ及びＶＨは、別々の遺伝子によってコードされるが、組換え方法を用いて、合成リンカーによって結合され得、これは、２つのドメインを、ＶＬ領域及びＶＨ領域が対形成して、一価の分子を形成する単一のタンパク質鎖として製造することを可能にする（単一鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）として知られている；例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６，１９８８；及びＨｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８５：５８７９－５８８３，１９８８参照）。そのような単鎖抗体もまた、用語「抗原結合フラグメント」内に包含されることが意図される。これらの抗原結合フラグメントは、当業者に知られている従来の技術を用いて得られ、そして当該フラグメントは、無傷の抗体であるのと同じ様式で、実用性の有無に関してスクリーニングされる。

【００４１】

抗原結合フラグメントはまた、単一のドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、単一のドメイン抗体、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲ、及びビス－ｓｃＦｖ中に組み込まれてもよい（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３：１１２６－１１３６，２００５参照）。抗原結合フラグメントは、ポリペプチドに基づくスカフォールド、例えばフィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）中に融合（ｇｒａｆｔｅｄ）されてよい（米国特許第６，７０３，１９９号明細書（フィブロネクチンポリペプチドモノボディを記載）参照）。

【００４２】

抗原結合フラグメントは、一対のタンデムＦｖセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）を含む単鎖分子中に組み込まれてよく、これは、相補的軽鎖ポリペプチドと一緒になって、一対の抗原結合領域を形成する（Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８：１０５７－１０６２，１９９５；及び米国特許第５，６４１，８７０号明細書）。

【００４３】

本明細書中で用いられる用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」は、ポリペプチドを指し、実質的に同じアミノ酸配列を有し、又は同じ遺伝的源に由来する抗体及び抗原結合フラグメントが挙げられる。当該用語はまた、単一の分子組成の抗体分子の調製物を含む。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性及び親和性を示す。

【００４４】

本明細書中で用いられる用語「ヒト抗体」は、フレームワーク及びＣＤＲ領域の双方が、ヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体を含む。さらに、抗体が定常領域を含有するならば、定常領域もまた、例えば、ヒト生殖細胞系配列、若しくはヒト生殖細胞系配列の突然変異バージョン、又は、例えばＫｎａｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９６：５７－８６，２０００に記載されている、ヒトフレームワーク配列分析に由来する抗体含有コンセンサスフレームワーク配列のようなヒト配列に由来する。親和性成熟のため又は製造／ペイロード結合目的のために１つ以上のＣＤＲが突然変異されたヒト配列に由来する抗体も含まれる。Ｋｉｌｐａｔｒｉｃｋ ｅｔ ａｌ．，“Ｒａｐｉｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｍａｔｕｒｅｄ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｕｓｉｎｇ ＲＩＭＭＳ，”Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ．１９９７ Ａｕｇ；１６（４）：３８１－９参照。

【００４５】

本発明のヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的な突然変異誘発によって、又はインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異、あるいは安定性又は製造を促進する保存的置換）を含み得る。

【００４６】

本明細書中で用いられる用語「認識する」は、抗体又はその抗原結合フラグメントが、そのエピトープを見つけ出してそれと相互作用する（例えば結合する）ことを指し、当該エピトープは、直鎖状であるか立体配座的であるかは問わない。用語「エピトープ」は、本発明の抗体又は抗原結合フラグメントが特異的に結合する抗原上の部位を指す。エピトープは、隣接アミノ酸、又はタンパク質の三次折畳みによって並べられる非隣接アミノ酸の双方から形成され得る。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは、典型的に、変性溶媒への曝露直後に保持されるが、三次折畳みによって形成されるエピトープは、典型的に、変性溶媒による処理直後に失われる。エピトープは典型的に、特有の空間的立体配座において少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５個のアミノ酸を含む。エピトープの空間的立体配座を判定する方法として、当該技術における技術、例えば、Ｘ線結晶解析及び二次元核磁気共鳴（例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇ．Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．（１９９６）参照）が挙げられる。「パラトープ」は、抗原のエピトープを認識する抗体の部分である。

【００４７】

用語「親和性」は、単一の抗原部位での抗体と抗原との相互作用の強度を指す。各抗原部位内で、抗体「アーム」の可変領域は、抗原と、多数の部位にて、弱い非共有結合力を介して相互作用する；相互作用が多いほど、親和性は強い。

【００４８】

用語「単離された抗体」は、抗原特異性が異なる他の抗体が実質的にない抗体を指す。しかしながら、ある抗原に特異的に結合する単離された抗体は、他の抗原への交差反応性

を有する場合がある。さらに、単離された抗体は、他の細胞の物質及び／又は化学物質が実質的にない場合もある。

【００４９】

用語「対応するヒト生殖細胞系の配列」は、ヒト生殖細胞系の免疫グロブリン可変領域配列によってコードされる他の全ての知られている可変領域のアミノ酸配列との比較において判定された、参照可変領域のアミノ酸配列又はサブ配列との最も高いアミノ酸配列同一性を共有する、ヒト可変領域のアミノ酸配列又はサブ配列をコードする核酸配列を指す。対応するヒト生殖細胞系の配列はまた、評価された他の全ての可変領域アミノ酸配列との比較において、参照可変領域のアミノ酸配列又はサブ配列とのアミノ酸配列同一性が最も高い、ヒト可変領域のアミノ酸配列又はサブ配列を指し得る。対応するヒト生殖細胞系の配列は、フレームワーク領域のみ、相補性決定領域のみ、フレームワーク及び相補性決定領域、可変セグメント（先で定義される）、又は可変領域を含む配列若しくはサブ配列の他の組合せであってよい。配列同一性が、本明細書中に記載される方法を用いて判定され得、例えば、当該技術において知られているＢＬＡＳＴ、ＡＬＩＧＮ、又は別のアラインメントアルゴリズムを用いて２つの配列をアラインするものがある。対応するヒト生殖細胞系の核酸配列又はアミノ酸配列は、参照可変領域の核酸配列又はアミノ酸配列との配列同一性が、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％であり得る。対応するヒト生殖細胞系配列は、例えば、公的に利用可能な国際ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓデータベース（ＩＭＧＴ）（ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／におけるワールドワイドウェブ上）及びＶ－ｂａｓｅ（ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋにおけるワールドワイドウェブ上）を介して決定することができる。

【００５０】

抗原（例えばタンパク質）と、抗体、抗体フラグメント、又は抗体由来の結合剤との相互作用を説明する文脈において用いられる場合のフレーズ「特異的に結合する」又は「選択的に結合する」は、タンパク質及び他の生物製剤の不均一集団における、例えば、生体サンプル、例えば、血液、血清、血漿、又は組織サンプルにおける、抗原の存在で決定的となる結合反応を指す。ゆえに、指定された特定の免疫アッセイ条件下で、特定の結合特異性を有する抗体又は結合剤は、特定の抗原に、バックグラウンドの少なくとも２倍結合し、実質的に、サンプル中に存在する他の抗原に多量に結合しない。一実施形態において、指定された免疫アッセイ条件下で、特定の結合特異性を有する抗体又は結合剤は、特定の抗原に、バックグラウンドの少なくとも１０倍結合し、実質的に、サンプル中に存在する他の抗原に多量に結合しない。そのような条件下での抗体又は結合剤への特異的な結合は、抗体又は剤が、その、特定のタンパク質に対する特異性について、選択されていることを必要とする場合がある。所望され、又は適切であるならば、この選択は、分子と交差反応する抗体を、他の種（例えば、マウス又はラット）又は他のサブタイプから取り去ることによって、達成され得る。これ以外にも、一部の実施形態において、特定の所望の分子と交差反応する抗体又は抗体フラグメントが選択される。

【００５１】

種々の免疫アッセイフォーマットが、特定のタンパク質と特異的に免疫反応性である抗体を選択するのに用いられてよい。例えば、固相ＥＬＩＳＡ免疫アッセイが、タンパク質と特異的に免疫反応性である抗体を選択するのにルーチン的に用いられる（特異的な免疫反応性を判定するのに用いられ得る免疫アッセイのフォーマット及び条件の説明について、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ＆ Ｌａｎｅ，Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（１９９８）参照）。典型的には、特異的な、又は選択的な結合反応が、シグナルを、バックグラウンドシグナルの少なくとも２倍、より典型的にはバックグラウンドの少なくとも１０～１００倍生じさせることとなる。

【００５２】

用語「平衡解離定数（Ｋｄ、Ｍ）」は、会合速度定数（ｋａ、ｔｉｍｅ－１、Ｍ－１）で割った解離速度定数（ｋｄ、ｔｉｍｅ－１）を指す。平衡解離定数は、当該技術におい

て知られているあらゆる方法を用いて測定され得る。本発明の抗体は通常、平衡解離定数が約１０－７又は１０－８Ｍ未満、例えば約１０－９Ｍ又は１０－１０Ｍ未満、一部の実施形態では、約１０－１１Ｍ、１０－１２Ｍ、又は１０－１３Ｍ未満となるであろう。

【００５３】

用語「バイオアベイラビリティ」は、患者に投与される薬物の所定の量の全身的アベイラビリティ（すなわち血液／血漿レベル）を指す。バイオアベイラビリティは、投与された剤形から全身循環系に達する薬物の時間（速度）及び総量（程度）の双方の測定値を示す絶対値である。

【００５４】

本明細書中で用いられるフレーズ「から本質的になる」は、方法又は組成物中に含まれる活性薬剤の属又は種、及び当該方法又は組成物の使用目的について不活性のあらゆる賦形剤を指す。一部の実施形態において、フレーズ「から本質的になる」は明示的に、本発明の抗体薬物結合体以外の１つ以上の追加の活性剤の包含を除外する。一部の実施形態において、フレーズ「から本質的になる」は明示的に、本発明の抗体薬物結合体及び同時投与される第２の剤以外の１つ以上の追加の活性剤の包含を除外する。

【００５５】

用語「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸、合成アミノ酸、及び非天然のアミノ酸、並びにアミノ酸類似体、及び天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸模擬物を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝的コードによってコードされるアミノ酸、並びに後に修飾されたアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタマート、及びＯ－ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を有する化合物、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びＲ基に結合したα－炭素、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを指す。そのような類似体は、修飾されたＲ基（例えばノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持する。アミノ酸模擬物は、アミノ酸の一般的な化学構造と異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化合物を指す。

【００５６】

用語「保存的に修飾された変異体」は、アミノ酸配列及び核酸配列の双方に用いられる。特定の核酸配列に関して、保存的に修飾された変異体は、同じ、若しくは本質的に同じアミノ酸配列をコードする核酸を、又は、核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同じ配列を指す。遺伝的コードの縮重によって、多数の機能的に同じ核酸が、所定のいずれかのタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ、及びＧＣＵは全て、アミノ酸アラニンをコードする。ゆえに、コドンによってアラニンが特定される全ての位置にて、コドンは、記載される対応するコドンのいずれかに変更され得、コードされるポリペプチドを変更することはない。そのような核酸変異は「サイレント変異」であり、これは、保存的に修飾された変異の一種である。また、ポリペプチドをコードする本明細書中の全ての核酸配列が、核酸の全ての可能なサイレント変異を記載する。当業者であれば、核酸中の各コドン（通常メチオニンの唯一のコドンであるＡＵＧ、及び通常トリプトファンの唯一のコドンであるＴＧＧ以外）が、機能的に同じ分子を産するように修飾され得ることを認識するであろう。したがって、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異が、記載される各配列内に潜在する。

【００５７】

ポリペプチド配列について、「保存的に修飾された変異体」は、化学的に類似するアミノ酸でアミノ酸を置換する、ポリペプチド配列に対する個々の置換、欠失、又は付加を含む。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換の表が、当該技術において周知である。そのような保存的に修飾された変異体は、本発明の多型の変異体、異種間相同体、及び対立遺伝子にも加えられ、これらを排除しない。以下の８つの群が、互いに保存的置換であるアミノ酸を含有する：１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；４）アルギ

ニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）；及び８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（１９８４）参照）。一部の実施形態において、用語「保存的配列修飾」は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特性に大きく影響を及ぼさないか、又はこれを大きく変更しないアミノ酸修飾を指すのに用いられる。

【００５８】

本明細書中で用いられる用語「最適化された」は、産生細胞又は産生生物、通常真核細胞、例えば、酵母細胞、ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）属細胞、真菌細胞、トリコデルマ（Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ）属細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）、又はヒト細胞において好まれるコドンを用いてアミノ酸配列をコードするように変更されたヌクレオチド配列を指す。最適化されたヌクレオチド配列は、「親」配列としても知られている出発ヌクレオチド配列によって元々コードされるアミノ酸配列を完全に、又は可能な限り保持するように操作されている。

【００５９】

２つ以上の核酸配列又はポリペプチド配列の文脈における用語「同じパーセント」又は「パーセント同一性」は、２つ以上の配列又はサブ配列が同じである程度を指す。２つの配列は、比較される領域にわたってアミノ酸又はヌクレオチドの配列が同じであるならば、「同じである」。２つの配列は、比較ウィンドウ、又は指定された領域上で、以下の配列比較アルゴリズムの１つを用いて、又は手動のアラインメント及び視覚による検査によって測定されて、最大一致について比較且つアラインされた場合に、アミノ酸残基又はヌクレオチドの特定のパーセンテージが同じである（すなわち、特定の領域にわたって、又は、特定されない場合には、配列全体にわたって、６０％の同一性、場合によっては６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％の同一性）ならば、「実質的に同じである」。場合によっては、同一性は、長さが少なくとも約３０ヌクレオチド（又は１０アミノ酸）である領域、より好ましくは長さが１００～５００ヌクレオチド又は１０００ヌクレオチド以上（又は２０、５０、２００アミノ酸以上）である領域にわたって存在する。

【００６０】

配列比較について、典型的には、１つの配列が、試験配列が比較される参照配列として機能する。配列比較アルゴリズムを用いて、試験配列及び参照配列がコンピュータに入力されて、必要に応じて、サブ配列座標（ｓｕｂｓｅｑｕｅｎｃｅ　ｃｏｏｒｄｉｎａｔｅ）が指定されて、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。デフォルトのプログラムパラメータが用いられてもよいし、代替パラメータが指定されてもよい。次に、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を算出する。

【００６１】

本明細書中で用いられる「比較ウィンドウ」は、２つの配列が最適にアラインされた後に、配列が、同じ数の隣接位置の参照配列と比較され得る、２０～６００、通常約５０～約２００、さらに通常約１００～約１５０からなる群から選択される隣接位置の数のいずれか１つのセグメントへの言及を含む。比較のための配列アラインメント方法が、当該技術において周知である。比較のための最適な配列アラインメントが、例えば、Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃ（１９７０）の局所的相同性アルゴリズムによって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性アラインメントアルゴリズムによって、Ｐｅａｒｓｏｎ　ａｎｄ　Ｌｉｐｍａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：２４４４（１９８８）の類似性検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化されたインプリメンテーション（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ，５７５　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩにおける、ＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳ

ＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）によって、又は手動アラインメント及び視覚による検査（例えば、Ｂｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２００３参照）によって行われ得る。

【００６２】

パーセント配列同一性及び配列類似性を判定するのに適したアルゴリズムの２つの例として、ＢＬＡＳＴアルゴリズム及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムがあり、これらはそれぞれ、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２，１９７７；及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０，１９９０に記載されている。ＢＬＡＳＴ分析を実行するためのソフトウェアが、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎから一般に入手可能である。このアルゴリズムは、最初に、高いスコアリング配列対（ＨＳＰ）を、クエリ配列中の長さＷのショートワードを特定することによって特定することを包含し、これは、データベース配列において同じ長さのワードとアラインされた場合に、一部の正の値の閾値スコアＴにマッチし、又はこれを満たすものである。Ｔは、近隣ワードスコア閾値と呼ばれる（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，前掲）。これらの最初の近隣ワードヒットは、これを含有するより長いＨＳＰを見出すための検索を開始させるシードとして機能する。ワードヒットは、累積アラインメントスコアが増大し得る限り、各配列に沿って両方向に延長される。累積スコアが、ヌクレオチド配列について、パラメータＭ（一対のマッチング残基についての報酬スコア；常に＞０）及びＮ（ミスマッチング残基についてのペナルティスコア；常に＜０）を用いて算出される。アミノ酸配列について、スコアリングマトリックスが、累積スコアを算出するのに用いられる。各方向におけるワードヒットの延長は、次の場合に停止する：累積アラインメントスコアが、その最大達成値から量Ｘ落ちた場合；累積スコアが、１つ以上の負の値のスコアリング残基アラインメントの蓄積に起因して、ゼロ以下になった場合；又はいずれかの配列の端部に達した場合。ＢＬＡＳＴアルゴリズムのパラメータＷ、Ｔ、及びＸは、アラインメントの感度及び速度を判定する。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列用）は、デフォルトとして、１１のワード長（Ｗ）、１０の予想（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、及び双方の鎖の比較を用いる。アミノ酸配列について、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、デフォルトとして３のワード長、及び１０の予想（Ｅ）、並びにＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックス（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ ａｎｄ Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５参照）は、５０のアラインメント（Ｂ）、１０の予想（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、及び双方の鎖の比較を用いる。

【００６３】

ＢＬＡＳＴアルゴリズムはまた、２つの配列間の類似性の統計学的分析を実行する（例えば、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５７８７，１９９３参照）。ＢＬＡＳＴアルゴリズムによって提供される類似性の一尺度が、最小和確率（Ｐ（Ｎ））であり、これは、２つのヌクレオチド配列又はアミノ酸配列間のマッチが偶然によって起こるであろう確率の指標を提供する。例えば、核酸は、参照核酸に対する試験核酸の比較において最小和確率が約０．２未満、より好ましくは約０．０１未満、最も好ましくは約０．００１未満であれば、参照配列に類似すると考える。

【００６４】

２つのアミノ酸配列間のパーセント同一性はまた、Ｅ．Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ，Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．４：１１－１７（１９８８）のアルゴリズムを用いて（これは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている）、ＰＡＭ１２０加重残留表（ｗｅｉｇｈｔ ｒｅｓｉｄｕｅ ｔａｂｌｅ）、１２のギャップ長ペナルティ、及び４のギャップペナルティを用いて判定され得る。加えて、２つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３（１９７０）アルゴリズムを用いて（これは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍから入手可能）において、

ＧＡＰプログラムに組み込まれている）、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス又はＰＡＭ２５０マトリックス、並びに１６、１４、１２、１０、８、６、又は４のギャップ加重及び１、２、３、４、５、又は６の長さ加重を用いて判定され得る。

【００６５】

先で注目された配列同一性のパーセンテージ以外の、２つの核酸配列又はポリペプチドが実質的に同じであることの別の指標として、第１の核酸によってコードされるポリペプチドが、下記のように、免疫学的に、第２の核酸によってコードされるポリペプチドに対して高められた抗体と交差反応性であることがある。ゆえに、ポリペプチドは典型的に、第２のポリペプチドと、例えば、２つのペプチドが保存的置換によってのみ異なる場合、実質的に同じである。２つの核酸配列が実質的に同じであることの別の指標として、下記のように、２つの分子又はそれらの相補体が、ストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズすることがある。２つの核酸配列が実質的に同じであることのさらに別の指標として、配列を増幅させるのに同じプライマーが用いられ得ることがある。

【００６６】

用語「核酸」は、本明細書中で、用語「ポリヌクレオチド」と互換的に用いられ、一本鎖の形態又は二本鎖の形態のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド、及びそれらのポリマーを指す。当該用語は、知られているヌクレオチド類似体又は修飾された骨格残基若しくは結合を含有する核酸を包含し、これらは、合成核酸、天然に存在する核酸、及び天然に存在しない核酸であり、参照核酸と類似の結合特性を有し、そして参照ヌクレオチドと類似の様式で代謝される。そのような類似体の例として、限定されないが、ホスホロチオアート、ホスホロアミダート、メチルホスホナート、キラルメチルホスホナート、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）が挙げられる。

【００６７】

特に明記されない限り、特定の核酸配列はまた、暗に、その保存的に修飾された変異体（例えば縮重コドン置換）及び相補配列、並びに明示的に示される配列を包含する。具体的には、以下で詳述されるように、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第３の位置が、混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換されている配列を生じさせることによって、達成され得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，（１９８５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８；及びＲｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８）。

【００６８】

核酸の文脈における用語「作動可能に結合される」は、２つ以上のポリヌクレオチド（例えばＤＮＡ）セグメント間の機能的関係を指す。典型例として、転写調節配列の、転写される配列との機能的関係を指す。例えば、プロモータ又はエンハンサ配列は、適切な宿主細胞又は他の発現系において、コード配列の転写を刺激又は調節するならば、コード配列に作動可能に結合されている。通常、転写される配列に作動可能に結合されるプロモータ転写調節配列は、転写される配列に物理的に隣接している、すなわちシス作用性である。しかしながら、一部の転写調節配列、例えばエンハンサは、転写を増強するコード配列に物理的に隣接する必要もないし、それに近接して位置決めされる必要もない。

【００６９】

用語「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを指すのに、本明細書中で互換的に用いられる。当該用語は、１つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学模擬物であるアミノ酸ポリマーに、そして天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに用いられる。特に明記されない限り、特定のポリペプチド配列はまた、暗に、その保存的に修飾された変異体を包含する。

【００７０】

本明細書中で用いられる用語「抗体薬物結合体」又は「免疫結合体」は、抗体又はその抗原結合フラグメントと、別の剤、例えば、化学療法剤、毒素、免疫療法剤、イメージン

グプローブなどとの結合を指す。結合は、共有結合、又は非共有結合的相互作用、例えば、静電力を介するものであり得る。当該技術分野において公知の種々のリンカーを、抗体薬物結合体を形成するために使用することができる。さらに、抗体薬物結合体は、免疫結合体をコードするポリヌクレオチドから発現させることができる融合タンパク質の形態で提供することができる。本明細書中で用いられる「融合タンパク質」は、別個のタンパク質（例として、ペプチド及びポリペプチド）を最初にコードした２つ以上の遺伝子又は遺伝子フラグメントの結合を介して作出されるタンパク質を指す。融合遺伝子の翻訳は、元のタンパク質のそれぞれに由来する機能的特性を有する単一タンパク質をもたらす。

【００７１】

用語「対象」は、ヒト及び非ヒト動物を含む。非ヒト動物として、全ての脊椎動物、例えば哺乳類及び非哺乳類、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、及び爬虫類が挙げられる。示される場合以外は、用語「患者」又は「対象」は、本明細書中で互換的に用いられる。

【００７２】

本明細書中で用いられる用語「細胞毒素」、又は「細胞毒性剤」は、細胞の成長及び増殖に有害であり、細胞又は悪性腫瘍を引き下げ、阻害し、又は破壊するように作用し得る任意の剤を指す。

【００７３】

本明細書中で用いられる用語「抗癌剤」は、細胞増殖障害、例えば、癌を処置し、又は予防するために用いることができる任意の剤、例として、以下に限定されないが、細胞毒性剤、化学療法剤、放射線療法及び放射線療法剤、標的化抗癌剤、及び免疫療法剤を指す。

【００７４】

本明細書中で用いられる用語「薬物部分」又は「ペイロード」は、本発明の抗体又は抗原結合フラグメントに結合される化学的部分を指し、それとして、任意の治療又は診断剤、例えば、抗癌、抗炎症、抗感染（例えば、抗真菌、抗菌、抗寄生虫、抗ウイルス）、又は麻酔剤を挙げることができる。例えば、薬物部分は、抗癌剤、例えば、細胞毒素であり得る。特定の実施形態において、薬物部分は、標的インヒビタ化合物である。さらに、ペイロードは、生物物理学的プローブ、蛍光標識、スピンラベル、赤外プローブ、親和性プローブ、キレータ、分光プローブ、放射性プローブ、脂質分子、ポリエチレングリコール、ポリマー、スピンラベル、ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質、ペプチド、表面、抗体、抗体フラグメント、ナノ粒子、量子ドット、リポソーム、ＰＬＧＡ粒子、糖又は多糖であり得る。

【００７５】

一部の実施形態において、薬物部分又はペイロードは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）である。一部の実施形態において、ＧＮＡＱ／１１インヒビタは、ＩＰ３のＧＮＡＱ／１１媒介産生を阻害し、及び／又はＧＮＡＱ／１１シグナリングに依存的な細胞（すなわち、ＧＮＡＱ／１１突然変異ブドウ膜黒色腫細胞）中で用量応答抗増殖効果を示す分子である。一部の実施形態において、ＧＮＡＱ／１１インヒビタは、ＧＮＡＱ／１１を不活性ＧＤＰ結合状態で安定化させ、ＧＤＰ放出を防止し、又は活性ＧＴＰ結合状態に結合し、下流エフェクタとのＧＮＡＱ／１１相互作用を防止する化合物である。一部の実施形態において、ＧＮＡＱ／１１インヒビタは、突然変異ＧＮＡＱ及び／又はＧＮＡ１１、例えば、Ｑ２０９Ｌ／Ｐ突然変異を含むものを阻害することによって機能する。そのような薬物部分を標的化部分と適合性のリンカーに付着させる方法は、当該技術分野において公知の方法とともに本開示に挙げられる。例えば、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，ｖｏｌ．５２５，４４５－４５７参照。

【００７６】

ＧＮＡＱ（グアニンヌクレオチド結合タンパク質Ｇ（ｑ）サブユニットアルファ、ＣＭＣ１、Ｇ－ＡＬＰＨＡ－ｑ、ＧＡＱ、ＳＷＳ、及びＧタンパク質サブユニットアルファｑ

としても公知）及びＧＮＡ１１（グアニンヌクレオチド結合タンパク質サブユニットアルファ－１１、ＦＢＨ、ＦＢＨ２、ＦＨＨ２、ＧＮＡ－１１、ＨＨＣ２、ＨＹＰＯＣ２、及びＧタンパク質サブユニットアルファ１１としても公知）は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）の下流で作用するヘテロ三量体Ｇタンパク質のαサブユニットを構成する密接に関連するＧＴＰアーゼである。αサブユニットは、グアノシン二リン酸（ＧＤＰ）をグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）と交換することによってＧタンパク質の活性化のためのスイッチとして作用し、区別される下流エフェクタの活性化をもたらす。活性化は、固有のＧＴＰアーゼ活性によって終結される。それというのも、ＧＴＰがＧＤＰに加水分解されるためである（Ｖａｎ　Ｒａａｍｓｄｏｎｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ．；３６３（２３）：２１９１－９）。Ｇｑタンパク質カスケードの古典的活性化は、リン脂質ホスファチジルイノシトール４，５－二リン酸を加水分解して２つの強力なセカンドメッセンジャー：Ｄ－ミオ－イノシトール１，４，５－三リン酸（ＩＰ３）及びジアシルグリセロール（ＤＡＧ）を放出させるホスホリパーゼＣ－β（ＰＬＣ－β）を介して生じる。細胞内Ca^{2+}の一過的増大後、ＩＰ３は、ＩＰ２、ＩＰ１、及びミオ－イノシトールに急速に変換される。他方、ＤＡＧは、プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）を活性化させ、ＲＡＦ、ＭＥＫ、及びＥＲＫのリン酸化のカスケードをもたらし、それが核にトランスロケートして細胞増殖及び生存を調節する（Ｋｒａｎｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｃｌｉｎ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．；１１：２７９－２８９）。

【００７７】

ヒトＧＮＡＱの核酸及びアミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋにおいて以下のアクセッション番号で公開されている。

ＮＰ＿００２０６３（配列番号２６８）

【化３】

1 mtlesimacc lseeakearr indeierqlr rdkrdarrel kllllgtges gkstfikqmr
61 iihgsgysde dkrgftklvy qniftamqam iramdtlkip ykyehnkaha qlvrevdvek
121 vsafenpyvd aikslwndpg iqecydrrre yqlsdstkyy lndldrvadp aylptqqdvl
181 rvrvpttgii eypfdlqsvi frmvdvggqr serrkwihcf envtsimflv alseydqvlv
241 esdnenrmee skalfrtiit ypwfqnssvi lflnkkdlle ekimyshlvd yfpeydgpqr
301 daqaarefil kmfvdlnpds dkiiyshftc atdtenirfv faavkdtilq lnlkeynlv

ＮＭ＿００２０７２（配列番号２６９）

【化４】

1 agactatccg ctcccaccgc gcccccggcc cacctggtgg ccccggccct ggccgccgcc
61 cccgcggcgg ttcccggagc tcgtcccgga cgcgcgcccg ggcggcgggg gctcggcggc
121 caccgctgcc tcgggggagc gagggcggga gggtgtgtgt gcgcgctgtg agcaggggt
181 gccggcgggg ctgcagcgga ggcactttgg aagaatgact ctggagtcca tcatggcgtg
241 ctgcctgagc gaggaggcca aggaagcccg gcggatcaac gacgagatcg agcggcagct
301 ccgcagggac aagcgggacg cccgccggga gctcaagctg ctgctgctcg ggacaggaga
361 gagtggcaag agtacgttta tcaagcagat gagaatcatc catgggtcag gatactctga
421 tgaagataaa aggggcttca ccaagctggt gtatcagaac atcttcacgg ccatgcaggc
481 catgatcaga gccatggaca cactcaagat cccatacaag tatgagcaca ataaggctca
541 tgcacaatta gttcgagaag ttgatgtgga gaaggtgtct gcttttgaga atccatatgt
601 agatgcaata aagagtttat ggaatgatcc tggaatccag gaatgctatg atagacgacg
661 agaatatcaa ttatctgact ctaccaaata ctatcttaat gacttggacc gcgtagctga
721 ccctgcctac ctgcctacgc aacaagatgt gcttagagtt cgagtcccca ccacagggat
781 catcgaatac ccctttgact tacaaagtgt cattttcaga atggtcgatg taggggcca
841 aaggtcagag agaagaaaat ggatacactg ctttgaaaat gtcacctcta tcatgtttct
901 agtagcgctt agtgaatatg atcaagttct cgtggagtca gacaatgaga accgaatgga
961 ggaaagcaag gctctcttta gaacaattat cacatacccc tggttccaga actcctcggt
1021 tattctgttc ttaaacaaga aagatcttct agaggagaaa atcatgtatt cccatctagt
1081 cgactacttc ccagaatatg atggacccca gagagatgcc caggcagccc gagaattcat
1141 tctgaagatg ttcgtggacc tgaacccaga cagtgacaaa attatctact cccacttcac
1201 gtgcgccaca gacaccgaga atatccgctt tgtctttgct gccgtcaagg acaccatcct
1261 ccagttgaac ctgaaggagt acaatctggt ctaattgtgc ctcctagaca cccgccctgc
1321 ccttccctgg tgggctattg aagatacaca agagggactg tatttctgtg gaaaacaatt
1381 tgcataatac taatttattg ccgtcctgga ctctgtgtga gcgtgtccac agagtttgta
1441 gtaaatatta tgattttatt taaactattc agaggaaaaa cagaggatgc tgaagtacag
1501 tcccagcaca tttcctctct atctttttt taggcaaaac cttgtgactc agtgtatttt
1561 aaattctcag tcatgcactc acaaagataa gacttgtttc tttctgtctc tctctctttt

【化５】

1621 tcttttctat ggagcaaaac aaagctgatt tccctttttt cttcccccgc taattcatac
1681 ctccctcctg atgtttttcc caggttacaa tggcctttat cctagttcca ttcttggtca
1741 agtttttctc tcaaatgata cagtcaggac acatcgttcg atttaagcca tcatcagctt
1801 aatttaagtt tgtagttttt gctgaaggat tatatgtatt aatacttacg gttttaaatg
1861 tgttgctttg gatacacaca tagtttcttt tttaatagaa tatactgtct tgtctcactt
1921 tggactggga cagtggatgc ccatctaaaa gttaagtgtc atttctttta gatgtttacc
1981 ttcagccata gcttgattgc tcagagaaat atgcagaagg caggatcaaa gacacacagg
2041 agtcctttct tttgaaatgc cacgtgccat tgtctttcct cccttctttg cttctttttc
2101 ttaccctctc tttcaattgc agatgccaaa aaagatgcca acagacacta cattacccta
2161 atggctgcta cccagaacct ttttataggt tgttcttaat ttttttgttg ttgttgttca
2221 agcttttcct ttcttttttt tcttggtgtt tgggccacga ttttaaaatg acttttatta
2281 tgggtatgtg ttgccaaagc tggcttttttg tcaaataaaa tgaatacgaa cttaaaaaat
2341 aaaagctggt atcttaaaat gtaagagagt aagactgtga agcctaaaat gactggctga
2401 gaatgaacca gaaatgccat ttgccaaaca gttgtaacta gaaatttgat tctcacggtc
2461 cattcttttc tttgtcctta agatgacatt gttagtgttc acgtcccatg ttcagtgtcc
2521 aaaccggcaa tgtaaaaagt atcctgtgtg gtttaacagg aaatctgttt atgtctcttt
2581 atttgaaacc agttttactc tcagtggttc tttaagttca atgaagtctg ccaggaacat
2641 tggttggtag tattattccg acacctttaa tttccaaaat ctgaagttcc tgctagttta
2701 ccaccttcat gatcttcttg aactggtaac tgattaggtt gaacttatgg aagatttgtg
2761 gacttaactc aaaagtaacc tctcagtgtt ctatagaaca tgtatttgtg taactgaacc
2821 taccaggaga aatgtttgga attctatatg tgcaattttt caacaaatgc aaaaaaaata
2881 cagcacatgt attgacaagc ttctgtcaag cagcttgagt tgaaatttga tttaagaaaa
2941 taaatcatga ttgttcaaag ctgctgggac gttagaatta ggccatgata ctggtctcat
3001 tttaactaca gtggtatttg gcactagtgt aaacttccat ataaatcact cttttggaac
3061 aacaaagggg gagggagaaa aatcacggcc tgttaaatga gtaccaaagc cgcccaacag
3121 taatgagatg ttctcatcct tgattctccc agcctcaaac aacacagctt actttttttt
3181 tcccttgctc agaaagtacc tgtaatttaa caaacagact gcctgtaggt atagtgcaat
3241 tacaaatgct ctaatcattg tacatacatc tctcttgata ttgcagcatc catactggct
3301 ttgtaatcat taatttttg gcagattgaa tgtgctgtat tgatatgtat ctatgtaatt
3361 gtattgtatg tctatagcta attcacgttt tgaataatgt tattttattt acttttttaa
3421 gagaggagaa tgtaaatttg tcagtttatt tctgactagg gatattttct ttccatttag
3481 aaaagaagaa aaaaaaaaaa ccttactgtc atacagagcg gtactagcgt cgtgctgtat
3541 aaaatcattt gcacattcct gagtagaggt atactgatta taagacccaa aggtaatttc
3601 atagcaaaat acataaaatc agtcggagct tttatacaaa catggaaacc aactttgtag
3661 aacttttgcc atttgatcta ggattggaat atgagctttt atacaattca tattcttatt
3721 tggcaaatgc acagtttagt attacctctc tgatggcctt tactagaaag gcagttttag
3781 aagctattgt gatccactaa ggaaatgttt taacagctag agaccactgc ttgcctgaaa
3841 gggcgttctt aaatttggtg cagcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ttaaacaaca
3901 acatttgaag gcctacagtg tgtatagaga aaacctcatc acaagatcat aagtgttaca
3961 gttttaggga atcaagatat tctatttaat agagctatag taaatgtagt caattaaacc
4021 tgatctcaaa gcttgaagaa gctgagcaaa acagggaaag attgttatat ttgtctttat
4081 gaaattggga tggaatttgc tatgcagaat tgaggtttgt ggcttcgctg ttcctgtagg
4141 gtgcatgaca agatcccttc tcttgagaaa ggaaaaaatt gatcacccta gcagcagtga
4201 tgcatagaaa cctaatttta gccacaccag tcaatcgaag ctaaaggatt ttctttttg
4261 tttcttcggg gttttattga aggggctagg ggcgggacgg gattcttttc agttttgtat
4321 aaaaacaaag tttactcatg ctttatatta tattgtgatt gcaagcgtta taagcgtgtg
4381 ccactggcct cctattgttg atgcttaggt aatggaggcc tgtggtgagt tttatggtga
4441 cttgggcatg tcttattcaa aaacaaaaac ataaaacaca gaaacctttc ttcagcatac
4501 caaggcaagc agccatttca tgactcactt aacacattgc agtgtaccag tttacagatg
4561 atttttccct ttttgcgtga catggcagtt ctaaccccca gagaattcct tatttgtaaa
4621 ttggaagttt ctactatgcc ttacagagct taaattcaga agtttgtgcc tcatatctga

【化６】

4681 aacaaaggga aataacacac ccattcaaaa gtaaataaat ctcctagaag tttttgtttt
4741 taacatttcc atataaagag ctctgttgaa tgtcatgaat agactggaaa aaaaaatttt
4801 aagaacctgc atatgttgtt tactagcaga tgacaactac aaaaggaatc tgaagaacac
4861 gtaaaacttg tatttttttt tttttggtag attaactagc aggcctattt taaaaaggta
4921 attcagctaa agggcaattt actttttgt acttcagact atcttgattg tcaaagtgta
4981 cgaactgtaa ttttaaaatt tatactgcca catgattgta aattttagtt gtcttaagtt
5041 aggaattggt gaaaagctat ttatgctgga tttgggtcaa aatgacttat ttgcaaaaaa
5101 ataaataatg ggaagaaagg gctgtataat gaaatactgc aagactcaca tattggttgg
5161 aaatttccct caaatcacct accgattacc cttgatttcc ctttgttttc agtttctcaa
5221 aacgaatgaa atgaaatata gcagaatgtt aacccatata aaaataaagt gtacccaaat
5281 attgtaatgt atattgctgc tcttcttcaa attaaataag ggtttaaaac cacttaattg
5341 gtaatcaaca tctcaattga tacaaataag gtgtgcttgg tatacattaa tattttcttc
5401 caaagatata tctttggtta gaaacacaaa aaaataaaac tagtaatatt gtatgtttat
5461 ctatctctac atatttccag catatgtagc gttaatagat ctgtcctggt aactgtgtct
5521 ttgggatttc attttggttc catcaaatta ggaaaagaaa tggcttagtt gtatatgatt
5581 agctagagat ttttggagcc agacacctgc tgtttagtag ataacttagt acagacccta
5641 aacttgtcat ttgtttttct cacagaatag ccatttcctg ctgtcttccc aatgatcact
5701 gcccctttcaa taacactctt gcctctagaa tcatatgttc aaagtatgaa tacacaccta
5761 gcacatagta ggtgctcaaa tattaatttc ctccttgcct tccttatcta ccctgtgtcc
5821 tccatttccc cgtatgattc caacccaata tagcaaatga catttacatg ttatgaaaac
5881 atctattggg taaaatcaga tcttggataa agaaattctg acttttatat aagcttttgg
5941 tagacagaaa aaacagaaag gtattcgttg gtagaacatt tttaagttca ggaaagaaag
6001 ctggaataat actacgtaac tttgtccagg ttactttgac tgaaacacgt ttttggtgga
6061 tttcttttcc tcaaagaact ctctaaatgc aactccttgc tggattcctc acccatcatc
6121 ctgttggaaa cccttactag acctatgtat ttagggagtt ttgtcagaaa acatttttaa
6181 cttgcagtat ttaaaagaat atttactgtt cctaaaatgt cattcaaatg catgtactgt
6241 ctattgtttg gggatgggaa ctagttttgc aaaaaacacc taatgttgta taataatgcc
6301 ccaatgatct tgctggttaa aaatacagta tttttggcca taa

【００７８】

ヒトＧＮＡ１１の核酸及びアミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋにおいて以下のアクセッション番号で公開されている。

ＮＰ＿００２０５８（配列番号２７０）

【化７】

1 mtlesmmacc lsdevkeskr inaeiekqlr rdkrdarrel kllllgtges gkstfikqmr
61 iihgagysee dkrgftklvy qniftamqam irametlkil ykyeqnkana llirevdvek
121 vttfehqyvs aiktlwedpg iqecydrrre yqlsdsakyy ltdvdriatl gylptqqdvl
181 rvrvpttgii eypfdlenii frmvdvggqr serrkwihcf envtsimflv alseydqvlv
241 esdnenrmee skalfrtiit ypwfqnssvi lflnkkdlle dkilyshlvd yfpefdgpqr
301 daqaarefil kmfvdlnpds dkiiyshftc atdtenirfv faavkdtilq lnlkeynlv

ＮＭ＿００２０６７（配列番号２７１）

【化８】

1 aggttgtccg gcgctgtcgc tcggttgcgg cggctgcggt tggcggtggc tgcggcggcg
61 gcgcgggctg agtgcggccg cgcgggagtc cgcggctggc gcggcccgag cggggacccg
121 gcggctcgcc aggcggcggc cgaggcgggg cgggccggcc cggggccgag ggccggtggc
181 cgaggccgga gggccgcggc gggcggcggc cgaggcggct ccggccaggg ccgggccggg
241 ggccgggggg cggcggcggg caggcggccg cgtcggccgg ggccgggacg atgactctgg

【化９】

301 agtccatgat ggcgtgttgc ctgagcgatg aggtgaagga gtccaagcgg atcaacgccg
361 agatcgagaa gcagctgcgg cgggacaagc gcgacgcccg gcgcgagctc aagctgctgc
421 tgctcggcac gggcgagagc gggaagagca cgttcatcaa gcagatgcgc atcatccacg
481 gcgccggcta ctcggaggag gacaagcgcg gcttcaccaa gctcgtctac cagaacatct
541 tcaccgccat gcaggccatg atccgggcca tggagacgct caagatcctc tacaagtacg
601 agcagaacaa ggccaatgcg ctcctgatcc gggaggtgga cgtggagaag gtgaccacct
661 tcgagcatca gtacgtcagt gccatcaaga ccctgtggga ggacccgggc atccaggaat
721 gctacgaccg caggcgcgag taccagctct ccgactctgc caagtactac ctgaccgacg
781 ttgaccgcat cgccaccttg ggctacctgc ccacccagca ggacgtgctg cgggtccgcg
841 tgcccaccac cggcatcatc gagtaccctt tcgacctgga gaacatcatc ttccggatgg
901 tggatgtggg gggccagcgg tcggagcgga ggaagtggat ccactgcttt gagaacgtga
961 catccatcat gtttctcgtc gccctcagcg aatacgacca agtcctggtg gagtcggaca
1021 acgagaaccg gatggaggag agcaaagccc tgttccggac catcatcacc tacccctggt
1081 tccagaactc ctccgtcatc ctcttcctca acaagaagga cctgctggag gacaagatcc
1141 tgtactcgca cctggtggac tacttccccg agttcgatgg tccccagcgg gacgcccagg
1201 cggcgcggga gttcatcctg aagatgttcg tggacctgaa ccccgacagc gacaagatca
1261 tctactcaca cttcacgtgt gccaccgaca cggagaacat ccgcttcgtg ttcgcggccg
1321 tgaaggacac catcctgcag ctcaacctca aggagtacaa cctggtctga gcgcccaggc
1381 ccagggagac gggatggaga cacggggcag gaccttcctt ccacggagcc tgcggctgcc
1441 gggcgggtgg cgctgccgag tccgggccgg ggcctctgcc cgcgggagga gatttttttt
1501 tttcatattt ttaacaaatg gtttttattt cacagttatc aggggatgta catctctccc
1561 tccgtacact tcgcgcacct tctcaccttt tgtcaacggc aaaggcagcc tttttctggc
1621 cttgacttat ggctcgcttt tttctaaaaa aaaaaaaaaa agaaagaaag aaaaaaagca
1681 acgaaacata aaacacacaa gcgccccgtg cccccagtga ctctgggcct cacagagccc
1741 ccgccagcca gcatggggcc ccgccctgca gccagtcacg cgccccaca ccgcagcccc
1801 ccgtggctgt ccttccaacc ccacgtgctt tttctttctc ctgcccgctt cttttcttca
1861 tcacaaaagg cgtggagact cggagacgga cgtttttccc cttttttaag ttattgacgc
1921 ccagcgcgcc tcgcctcttc acccatcaac gctgtgcttt gcccactgga ctcctgaaga
1981 gggggtgggg ggctccctcg gtcgcccacc ctgggaagtg cctaaccttt tattttattt
2041 tatttttttg aggaaaaaga acgcctgact cacaggttga agaaacaccc tgggccctct
2101 ctcatggccg ggttccccgt ccctctgcag aggctgggaa gggtccccgg gctggagcca
2161 cgggggcttc tctgggctgt gcctccgggg ccaacactgg ctgcttgggg ctgcccgggg
2221 actccagagg gctgcacggc caccctgccc tggctagagc gcaccccacc ggagcccacg
2281 tgggctgggc ggctggaggg atggtccccc ggtgacactg ggagaaaggc cacttggatg
2341 ggggcgtttc tgttttgttc cgctttgtga tgtcaccaat ttggaaacag cgagggtggg
2401 tggggacttt tacagaatat tctcaggtgt gtacccgaga ggcagagaga gggacgtggc
2461 cggcagctct gtgcgtggcc ttgtcccaag cacttgcgcc cgcccccgag cgccgccccc
2521 ggggagcggg aagccagcac tcgcactttg gccaggggcg cgtggaaggt ggtggcaggc
2581 accggcctgg gcagcttcca ggcctggctg gccacgacca cggcccgagg gggagcccgc
2641 caggccacgc cgcactgagc cacagccccg ggggccgcct cccggggccc cttgaggcac
2701 tgaggcaccg agactggttc tccccgagag actcggaagg tggggaacga ggggactgtg
2761 tttggggagg tggctttttc gtctgctgtt gactgaacac tacagcgccc tgtggttccg
2821 ggcttcgcac agctgtccca gggatggatc gcctgtgctg ccttcgcccg ccgccacacc
2881 gggaccctgc acggctgctt ctggcctcga cagatgacaa aagaaacagc cccaaaatac
2941 gaccactcca accagcagtt cccgcctgcc tgcccgccac tgtcaggcct gccctggcct
3001 cctcgtccgc agggctgtct gctggcttct gggggcagaa gagcggggag ccccgtggaa
3061 gggtcagggg agaccaggtc agggcagcta catttctggt gatcagcccc atggggagac
3121 ggggctggcg ggatacccca ccccggcttc ccccacacca cttctgtctc acccggaagc
3181 gtcctttttt tgtgccaggt gtctacctaa gagggttggt gccagaagcc ccccatggcg
3241 agtgctgggg cccggcggtg ccctggggga gcagatgggg ccacccctgg cagggccgct
3301 acaacctttt ccagcagcgg agccctctgg ggggcctgtg cttgtggcat ctctgagggc

【化１０】

3361 ctagattgca caaggtgacc tggccgtggc ctgagggtgg agtcgcccag cacgcaggcc
3421 ggggcgctgc ggggctaagt attaggcctt cccagggagg gggcgtgcca agcatcccag
3481 agccgggctg ggaccgccaa aacgtcgtgg cctggatcct ctgggtctga gtgcctgatc
3541 ccctgccccc caaaaaagca gaggtaggtg ttgcaggccc agggcagggg tgcctgcccc
3601 aggagagtcc caggcagtgg ttctcgtgcc agtggcaccc aggggcaagg acagccaacc
3661 cccacccttg ccacgtgtgg ggccacgtgg gcatgtgggg tgtgtgtttt taccttggtg
3721 aatctcacct gccaacgatt tctcgtgagt gccgaccacc ttctccgacc atgttacgcc
3781 cgggcggcag cagcccccgg ccactgcaaa cccatgccct gggtcccccg gctcccccag
3841 ggaggcatcc ccgtgccaat gtcccccagt ggtggcagca gatcctgtgg ccggcctggc
3901 ggacgggacc cagtgatact tgtatattac acagtcctga tttcagacaa tttcaacctt
3961 aatctattta aaaaagaata ttctatacaa gctgttttta agccttttac catttgaaat
4021 gcatgtgttg tgcgcgttgg ggatgggagg aggggctgag gagcggctca gtgtcacctc
4081 ccacagccac cggccctgac ccttaatcca gacaccgatg gaagtcgact tttcatatct
4141 ttctcctgaa atgaactctg ttttaaattg gaataaattt tgttcctaaa

【００７９】

「腫瘍」は、新生物細胞成長及び増殖を指し、悪性か良性かを問わず、全ての前癌性及び癌性細胞及び組織を指す。

【００８０】

用語「抗腫瘍活性」は、腫瘍細胞増殖の速度、生存、又は転移活性の引き下げを意味する。例えば、抗腫瘍活性は、治療の間に生じる異常細胞の成長速度の降下又は腫瘍サイズの安定性若しくは引き下げ、又は治療なしの対照と比較して長い、治療に起因する生存期間によって示すことができる。そのような活性は、承認されたインビトロ又はインビボ腫瘍モデル、例として、以下に限定されないが、ゼノグラフトモデル、アログラフトモデル、ＭＭＴＶモデル、及び抗腫瘍活性を調査するための当該技術分野において公知の他の公知のモデルを用いて評価することができる。

【００８１】

用語「悪性腫瘍」は、非良性腫瘍又は癌を指す。本明細書中で用いられる用語「癌」は、調節不全又は無制御の細胞成長によって特徴付けられる悪性腫瘍を含む。例示的な癌として、癌腫、肉腫、白血病、及びリンパ腫が挙げられる。

【００８２】

用語「癌」は、原発性悪性腫瘍（例えば、細胞が最初の腫瘍の部位以外の対象の身体中の部位に移動しなかったもの）及び続発性悪性腫瘍（例えば、最初の腫瘍の部位と異なる続発性部位への腫瘍細胞の移動である転移から生じるもの）を含む。

【００８３】

用語「ＰＭＥＬ１７」（プレメラノソームタンパク質（ＰＭＥＬ）、Ｄ１２Ｓ５３Ｅ、ＭＥ２０、ＭＥ２０－Ｍ、ＭＥ２０Ｍ、Ｐ１、Ｐ１００、ｇｐ１００、ＳＩ、ＳＩＬ、及び銀遺伝子座タンパク質相同体（ｓｉｌｖｅｒ　ｌｏｃｕｓ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｈｏｍｏｌｏｇ）（ＳＩＬＶ）とも称される）は、メラニン細胞によって産生され、メラニン合成に関与するＩ型１回膜貫通タンパク質を指す。ヒトＰＭＥＬ１７の核酸及びアミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋにおいて以下のアクセッション番号：ＮＰ＿００８８５９、ＮＰ＿００１３０７０５０、ＮＰ＿００１３０７０５１、ＮＰ＿００１１８６９８２、ＮＰ＿００１１８６９８３（アミノ酸配列）、及びＮＭ＿００６９２８、ＮＭ＿００１２０００５３、ＮＭ＿００１２０００５４、ＮＭ＿００１３２０１２１、ＮＭ＿００１３２０１２２（ヌクレオチド配列）で公開されている。本明細書中で用いられる用語「ＰＭＥＬ１７」は、ＰＭＥＬ１７タンパク質の全ての天然発生アイソフォーム、又はそれらの変異体をまとめて指すために用いられる。

ＮＰ＿００８８５９（配列番号２７２）

【化１１】

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt
421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry
481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl
541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpgqe aglgqvpliv
601 gillvlmavv lasliyrrrl mkqdfsvpql phssshwlrl prifcscpig enspllsgqq
661 v

ＮＰ＿００１３０７０５０（配列番号２７３）

【化１２】

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgpildgta
421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk
481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst
541 qlimpvpgil ltgqeaglgq vplivgillv lmavvlasli yrrrlmkqdf svpqlphsss
601 hwlrlprifc scpigenspl lsgqqv

ＮＰ＿００１３０７０５１（配列番号２７４）

【化１３】

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgpildgta
421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk
481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst
541 qlimpgqeag lgqvplivgi llvlmavvla sliyrrrlmk qdfsvpqlph sshwlrlpr
601 ifcscpigen splsgqqv

ＮＰ＿００１１８６９８２（配列番号２７５）

【化１４】

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkgsqvw ggqpvypqet ddacifpdgg pcpsgswsqk
61 rsfvyvwktw gqywqvlggp vsglsigtgr amlgthtmev tvyhrrgsrs yvplahsssa
121 ftitdqvpfs vsvsqlrald ggnkhflrnq pltfalqlhd psgylaeadl sytwdfgdss
181 gtlisralvv thtylepgpv taqvvlqaai pltscgsspv pgttdghrpt aeapnttagq
241 vpttevvgtt pgqaptaeps gttsvqvptt evistapvqm ptaestgmtp ekvpvsevmg
301 ttlaemstpe atgmtpaevs ivvlsgttaa qvtttewvet tarelpipep egpdassims
361 tesitgslgp lldgtatlrl vkrqvpldcv lyrygsfsvt ldivqgiesa eilqavpsge
421 gdafeltvsc qgglpkeacm eisspgcqpp aqrlcqpvlp spacqlvlhq illggsgtyc
481 lnvsladtns lavvstqlim pgqeaglgqv plivgillvl mavvlasliy rrrlmkqdfs
541 vpqlphsssh wlrlprifcs cpigenspll sgqqv

10

ＮＰ＿００１１８６９８３（配列番号２７６）

【化１５】

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt
421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry
481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl
541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpvpg illtgqeagl
601 gqvplivgil lvlmavvlas liyrrrlmkq dfsvpqlphs sshwlrlpri fcscpigens
661 pllsgqqv

ＮＭ＿００６９２８（配列番号２７７）

【化１６】

1 cccagcgctc ctccccgcaa atgatcccgc cccaggggcc tatcccagtc cccccagtgc
61 ctttggttgc tggagggaag aacacaatgg atctggtgct aaaaagatgc cttcttcatt
121 tggctgtgat aggtgctttg ctggctgtgg gggctacaaa agtacccaga aaccaggact
181 ggcttggtgt ctcaaggcaa ctcagaacca aagcctggaa caggcagctg tatccagagt
241 ggacagaagc ccagagactt gactgctgga gaggtggtca agtgtccctc aaggtcagta
301 atgatgggcc tacactgatt ggtgcaaatg cctccttctc tattgccttg aacttccctg
361 gaagccaaaa ggtattgcca gatgggcagg ttatctgggt caacaatacc atcatcaatg
421 ggagccaggt gtggggagga cagccagtgt atccccagga aactgacgat gcctgcatct
481 tccctgatgg tggaccttgc ccatctggct cttggtctca gaagagaagc tttgtttatg
541 tctggaagac ctggggccaa tactggcaag ttctaggggg cccagtgtct gggctgagca
601 ttgggacagg cagggcaatg ctgggcacac acaccatgga agtgactgtc taccatcgcc
661 ggggatcccg gagctatgtg cctcttgctc attccagctc agccttcacc attactgacc
721 aggtgccttt ctccgtgagc gtgtcccagt tgcgggcctt ggatggaggg aacaagcact
781 tcctgagaaa tcagcctctg acctttgccc tccagctcca tgaccccagt ggctatctgg
841 ctgaagctga cctctcctac acctgggact ttggagacag tagtggaacc ctgatctctc
901 gggcacttgt ggtcactcat acttacctgg agcctggccc agtcactgcc caggtggtcc
961 tgcaggctgc cattcctctc acctcctgtg gctcctcccc agttccaggc accacagatg
1021 ggcacaggcc aactgcagag gcccctaaca ccacagctgg ccaagtgcct actacagaag
1081 ttgtgggtac tacacctggt caggcgccaa ctgcagagcc ctctggaacc acatctgtgc
1141 aggtgccaac cactgaagtc ataagcactg cacctgtgca gatgccaact gcagagagca
1201 caggtatgac acctgagaag gtgccagttt cagaggtcat gggtaccaca ctggcagaga
1261 tgtcaactcc agaggctaca ggtatgacac ctgcagaggt atcaattgtg gtgctttctg
1321 gaaccacagc tgcacaggta acaactacag agtgggtgga gaccacagct agagagctac
1381 ctatccctga gcctgaaggt ccagatgcca gctcaatcat gtctacggaa agtattacag
1441 gttccctggg ccccctgctg gatggtacag ccaccttaag gctggtgaag agacaagtcc
1501 ccctggattg tgttctgtat cgatatggtt ccttttccgt caccctggac attgtccagg
1561 gtattgaaag tgccgagatc ctgcaggctg tgccgtccgg tgaggggat gcatttgagc
1621 tgactgtgtc ctgccaaggc gggctgccca aggaagcctg catggagatc tcatcgccag
1681 ggtgccagcc ccctgcccag cggctgtgcc agcctgtgct acccagccca gcctgccagc
1741 tggttctgca ccagatactg aagggtggct cggggacata ctgcctcaat gtgtctctgg
1801 ctgataccaa cagcctggca gtggtcagca cccagcttat catgcctggt caagaagcag
1861 gccttgggca ggttccgctg atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg
1921 catctctgat atataggcgc agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac
1981 atagcagcag tcactggctg cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga
2041 acagcccccc cctcagtggg cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgatttttcc
2101 tggagttgac agaaacacct atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg
2161 aaataaatac tcagagcctg aaaaaaaaaa aaaaa

ＮＭ＿００１２０００５３（配列番号２７８）

【化１７】

```
   1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg
  61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct
 121 acaaaaggga gccaggtgtg gggaggacag ccagtgtatc cccaggaaac tgacgatgcc
 181 tgcatcttcc ctgatggtgg accttgccca tctggctctt ggtctcagaa gagaagcttt
 241 gtttatgtct ggaagacctg gggccaatac tggcaagttc taggggccc agtgtctggg
 301 ctgagcattg ggacaggcag ggcaatgctg ggcacacaca ccatggaagt gactgtctac
 361 catcgccggg gatcccggag ctatgtgcct cttgctcatt ccagctcagc cttcaccatt
 421 actgaccagg tgcctttctc cgtgagcgtg tcccagttgc gggccttgga tggagggaac
 481 aagcacttcc tgagaaatca gcctctgacc tttgccctcc agctccatga ccccagtggc
 541 tatctggctg aagctgacct ctcctacacc tgggactttg gagacagtag tggaaccctg
 601 atctctcggg cacttgtggt cactcatact tacctggagc ctggcccagt cactgcccag
 661 gtggtcctgc aggctgccat tcctctcacc tcctgtggct cctccccagt tccaggcacc
 721 acagatgggc acaggccaac tgcagaggcc cctaacacca cagctggcca agtgcctact
 781 acagaagttg tgggtactac acctggtcag gcgccaactg cagagccctc tggaaccaca
 841 tctgtgcagg tgccaaccac tgaagtcata agcactgcac ctgtgcagat gccaactgca
 901 gagagcacag gtatgacacc tgagaaggtg ccagtttcag aggtcatggg taccacactg
 961 gcagagatgt caactccaga ggctacaggt atgacacctg cagaggtatc aattgtggtg
1021 ctttctggaa ccacagctgc acaggtaaca actacagagt gggtggagac cacagctaga
1081 gagctaccta tccctgagcc tgaaggtcca gatgccagct caatcatgtc tacggaaagt
1141 attacaggtt ccctgggccc cctgctggat ggtacagcca ccttaaggct ggtgaagaga
1201 caagtccccc tggattgtgt tctgtatcga tatggttcct tttccgtcac cctggacatt
1261 gtccagggta ttgaaagtgc cgagatcctg caggctgtgc cgtccggtga gggggatgca
1321 tttgagctga ctgtgtcctg ccaaggcggg ctgcccaagg aagcctgcat ggagatctca
1381 tcgccagggt gccagccccc tgcccagcgg ctgtgccagc ctgtgctacc cagcccagcc
1441 tgccagctgg ttctgcacca gatactgaag ggtggctcgg ggacatactg cctcaatgtg
1501 tctctggctg ataccaacag cctggcagtg gtcagcaccc agcttatcat gcctggtcaa
1561 gaagcaggcc ttgggcaggt tccgctgatc gtgggcatct tgctggtgtt gatggctgtg
1621 gtccttgcat ctctgatata taggcgcaga cttatgaagc aagacttctc cgtaccccag
1681 ttgccacata gcagcagtca ctggctgcgt ctaccccgca tcttctgctc ttgtcccatt
1741 ggtgagaaca gccccctcct cagtgggcag caggtctgag tactctcata tgatgctgtg
1801 attttcctgg agttgacaga aacacctata tttcccccag tcttccctgg gagactacta
1861 ttaactgaaa taaatactca gagcctgaaa aaaaaaaaaa aa
```

ＮＭ＿００１２０００５４（配列番号２７９）

【化１８】

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg
61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct
121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc
181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt
241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc
301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc
361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc
421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg
481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta
541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc
601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc
661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg
721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag
781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga
841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct
901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc
961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca
1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca
1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct
1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacaggt atgacacctg agaaggtgcc agtttcagag
1201 gtcatgggta ccacactggc agagatgtca actccagagg ctacaggtat gacacctgca
1261 gaggtatcaa ttgtggtgct ttctggaacc acagctgcac aggtaacaac tacagagtgg
1321 gtggagacca cagctagaga gctacctatc cctgagcctg aaggtccaga tgccagctca
1381 atcatgtcta cggaaagtat tacaggttcc ctgggccccc tgctggatgg tacagccacc
1441 ttaaggctgg tgaagagaca agtccccctg gattgtgttc tgtatcgata tggttccttt
1501 tccgtcaccc tggacattgt ccagggtatt gaaagtgccg agatcctgca ggctgtgccg
1561 tccggtgagg gggatgcatt tgagctgact gtgtcctgcc aaggcgggct gcccaaggaa
1621 gcctgcatgg agatctcatc gccagggtgc cagccccctg cccagcggct gtgccagcct
1681 gtgctaccca gcccagcctg ccagctggtt ctgcaccaga tactgaaggg tggctcgggg
1741 acatactgcc tcaatgtgtc tctggctgat accaacagcc tggcagtggt cagcacccag
1801 cttatcatgc ctgtgcctgg gattcttctc acaggtcaag aagcaggcct tgggcaggtt
1861 ccgctgatcg tgggcatctt gctggtgttg atggctgtgg tccttgcatc tctgatatat
1921 aggcgcagac ttatgaagca agacttctcc gtaccccagt tgccacatag cagcagtcac
1981 tggctgcgtc taccccgcat cttctgctct tgtcccattg gtgagaacag ccccctcctc
2041 agtgggcagc aggtctgagt actctcatat gatgctgtga ttttcctgga gttgacagaa
2101 acacctatat ttcccccagt cttccctggg agactactat taactgaaat aaatactcag
2161 agcctgaaaa aaaaaaaaaa a

ＮＭ＿００１３２０１２１（配列番号２８０）

【化１９】

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg
61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct
121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc
181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt
241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc
301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc
361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc
421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg
481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta
541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc
601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc
661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg
721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag
781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga
841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct
901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc
961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca
1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca
1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct
1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag
1201 accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg
1261 tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg
1321 ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc
1381 accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt
1441 gaggggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc
1501 atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta
1561 cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac
1621 tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc
1681 atgcctgtgc ctgggattct tctcacaggt caagaagcag gccttgggca ggttccgctg
1741 atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg catctctgat atataggcgc
1801 agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac atagcagcag tcactggctg
1861 cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga acagcccccc cctcagtggg
1921 cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgattttcc tggagttgac agaaacacct
1981 atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg aaataaatac tcagagcctg
2041 a

ＮＭ＿００１３２０１２２（配列番号２８１）

【化２０】

```
   1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg
  61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct
 121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc
 181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt
 241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc
 301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc
 361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc
 421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg
 481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta
 541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc
 601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc
 661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg
 721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag
 781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga
 841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct
 901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc
 961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca
1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca
1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct
1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag
1201 accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg
1261 tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg
1321 ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc
1381 accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt
1441 gaggggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc
1501 atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta
1561 cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac
1621 tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc
1681 atgcctggtc aagaagcagg ccttgggcag gttccgctga tcgtgggcat cttgctggtg
1741 ttgatggctg tggtccttgc atctctgata tataggcgca gacttatgaa gcaagacttc
1801 tccgtacccc agttgccaca tagcagcagt cactggctgc gtctaccccg catcttctgc
1861 tcttgtccca ttggtgagaa cagccccctc ctcagtgggc agcaggtctg agtactctca
1921 tatgatgctg tgattttcct ggagttgaca gaaacaccta tatttccccc agtcttccct
1981 gggagactac tattaactga aataaatact cagagcctga
```

【００８４】

用語「変異体」は、参照ポリペプチドと実質的に同一のアミノ酸配列を有し、又は実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされ、参照ポリペプチドの１つ以上の活性を有し得るポリペプチドを指す。例えば、変異体は、参照ポリペプチドと約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上の配列同一性を有する一方、参照ポリペプチドの１つ以上の活性を保持し得る。

【００８５】

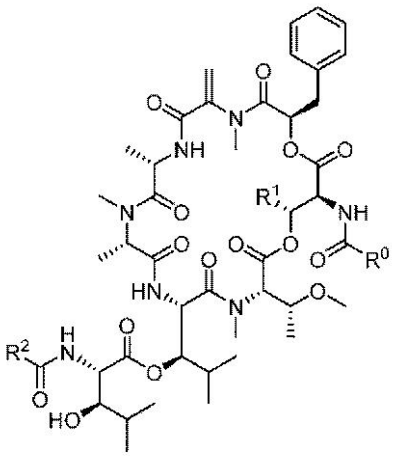
本明細書中で用いられる、いずれかの疾患又は障害を「処置する」、「処置すること」、又はその「処置」という用語は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患の進行、又はその臨床病徴の少なくとも１つを遅らせ、抑制し、又は軽減すること）を指す。別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、患者によって識別され得ないものを含む少なくとも１つの物理的パラメータを軽減又は改善することを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、物理的に（例えば、識別できる病徴の安定化）、生理的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、又は両方で、疾患又は障害を調節することを指す。

【００８６】

本明細書中で用いられる、いずれかの疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」、「予防」という用語は、疾患又は障害の予防的な処置、又は疾患又は障害の進行を遅延させることを指す。

【００８７】
用語「治療的に許容可能な量」又は「治療的に有効な用量」は、互換的に、所望の結果（すなわち、腫瘍サイズの引下げ、腫瘍増殖の阻害、転移の予防、ウイルス、細菌、真菌、又は寄生虫感染の阻害又は予防）をもたらすのに十分な量を指す。一部の実施形態において、治療的に許容可能な量は、不所望の副作用を誘導も引起しもしない。一部の実施形態において、治療的に許容可能な量は、副作用を誘導し、又は引き起こすが、患者の病態の観点で医療提供者によって許容可能な副作用のみを誘導し、又は引き起こす。治療的に許容可能な量は、最初に低い用量を投与してから、当該用量を、所望の効果が達成されるまで段々に増大させることによって、決定され得る。本発明の分子の「予防的に有効な投薬量」、及び「治療的に有効な投薬量」はそれぞれ、病徴、例として、癌関連病徴の発症を予防することができるか、又は病徴の重症度を軽減することができる。
【００８８】
用語「同時投与」は、個人の血液中での２つの活性剤の同時の存在を指す。活性剤は、同時に送達されても、順次送達されてもよい。
【００８９】
本発明は、ＰＭＥＬ１７に結合する抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、及びそれらの薬物結合体、すなわち、抗体薬物結合体又はＡＤＣを提供する。特に、本発明は、ＰＭＥＬ１７に結合し、そのような結合時に内在化する抗体及び抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）を提供する。本発明の抗体及び抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、抗体薬物結合体の産生に用いることができる。さらに、本発明は、所望の薬物動態特徴及び他の所望の属性を有し、ゆえにＰＭＥＬ１７を発現する癌の処置又は予防に用いることができる抗体薬物結合体を提供する。本発明は、本発明の抗体薬物結合体を含む医薬組成物、並びに癌の処置又は予防のためのそのような医薬組成物の作製方法及びその使用方法をさらに提供する。
【００９０】
薬物部分（Ｄ）
一態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分（Ｄ）は、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ、又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）である。
【００９１】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分（Ｄ）は、ＧＮＡＱインヒビタである。
【００９２】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分（Ｄ）は、ＧＮＡ１１インヒビタである。
【００９３】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分（Ｄ）は、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）である。
【００９４】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分は、
式（Ａ）の構造：

【化２１】



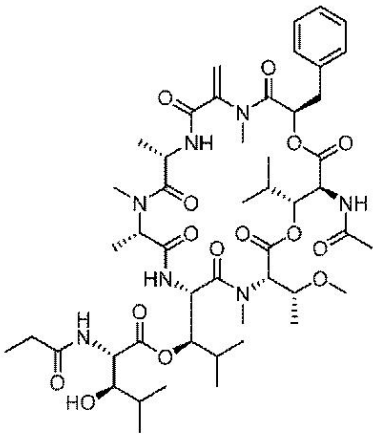
(A)

（式中、R_0は、メチル又はエチルであり、R_1は、メチル又はｉ－プロピルであり、R_2は、メチル又はエチルである）
を有する化合物である。

【００９５】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分は、以下の構造：

【化２２】



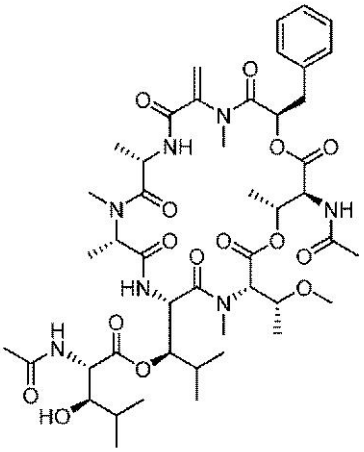
(A1)

を有する化合物（Ａ１）である。

【００９６】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分は、以下の構造：

【化２３】



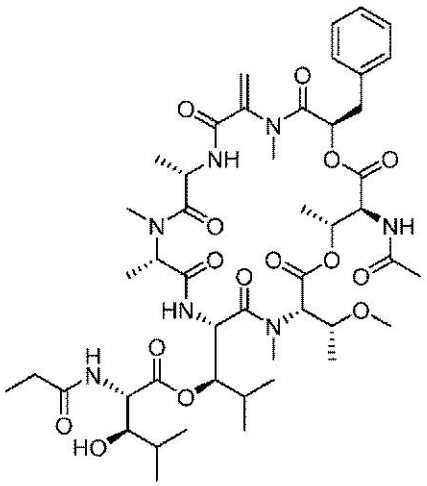
(A2)

を有する化合物（Ａ２）である。

【００９７】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体の薬物部分は、以下の構造：

【化２４】



(A3)

を有する化合物（Ａ３）である。

【００９８】

表１は、実施例５に記載のアッセイを用いて得られた化合物（Ａ１）、（Ａ２）及び（Ａ３）の阻害活性を示す。

【００９９】

【表１】

表1

化合物	GI_{50} (nM) 92.1GNAQ ^{Q209L}
A1	0.467
A2	22.1
A3	9.3

【０１００】
リンカー－薬物部分（L_A－（D）$_n$）
第２の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。
【０１０１】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタから選択される。
【０１０２】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に付着している１つ以上の薬物部分を含み、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡ１１インヒビタから選択される。
【０１０３】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。
【０１０４】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。
【０１０５】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタから選択される。
【０１０６】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（D）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧ

ＮＡ１１インヒビタから選択される。

【０１０７】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。

【０１０８】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、非開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。

【０１０９】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、非開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱインヒビタから選択される。

【０１１０】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、非開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡ１１インヒビタから選択される。

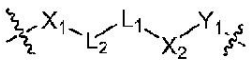
【０１１１】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））は、リンカー（L_A）に共有結合的に付着している１つ以上の薬物部分を含み、リンカー（L_A）は、非開裂性リンカーであり、１つ以上の薬物部分は、それぞれ独立してＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）から選択される。

【０１１２】

別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分（（L_A－（Ｄ）$_n$））のリンカー（L_A）は、以下の式：

【化２５】



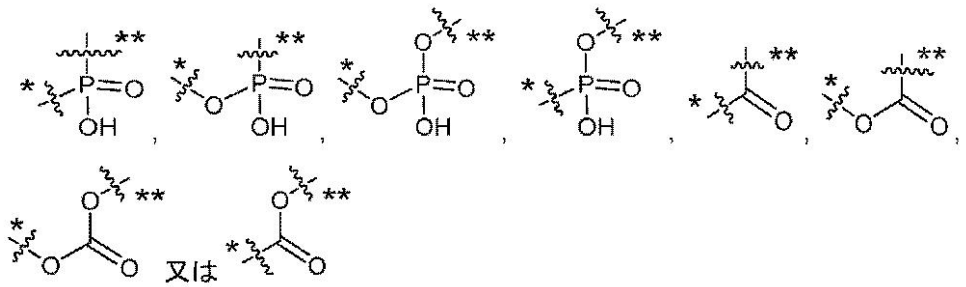
（式中、

X_1は、二価結合基であり；

X_2は、自己犠牲スペーサであり；

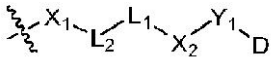
Y_1は、

【化２６】

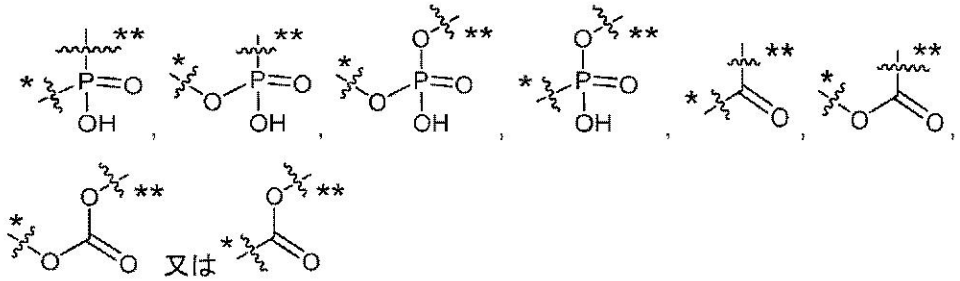


であり、式中、Y_1の＊は、X_2への付着点を示し、Y_1の＊＊は、他の付着点を示し；

L_1は、二価ペプチドリンカーであり、
L_2は、結合又はリンカーである）
を有する。
【０１１３】
別の態様において、本発明の抗体薬物結合体のリンカー－薬物部分、（（L_A－（D）$_n$））は、以下の式：
【化２７】

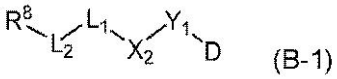


（式中、
Dは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
Y_1は、
【化２８】



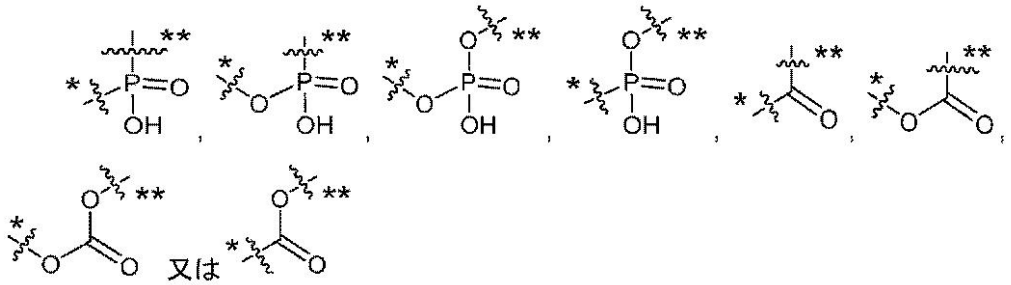
であり、式中、Y_1の＊は、X_2への付着点を示し、Y_1の＊＊は、Dへの付着点を示し；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり、
L_2は、結合又はリンカーである）
を有する。
【０１１４】
リンカー－薬物化合物（L_B－（D）$_n$）
一態様において、本発明のリンカー－薬物は、式（Ｂ）の構造、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩
R^8－L_B－（D）$_n$　（Ｂ）
（式中、
Dは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
R^8は、反応性基であり；
L_Bは、開裂性リンカー又は非開裂性リンカーであり、
nは、１、２、３又は４である）
を有する化合物である。
【０１１５】
一態様において、式中、
Dは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
R^8は、反応性基であり；
L_Bは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、カルボネート基及び二価ペプチドリンカーから選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーであり、

ｎは、１、２、３又は４である、
式（Ｂ）の構造、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩を有する本発明のリンカー－薬物。
【０１１６】
一態様において、本発明のリンカー－薬物は、式（Ｂ－１）の構造、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩
【化２９】



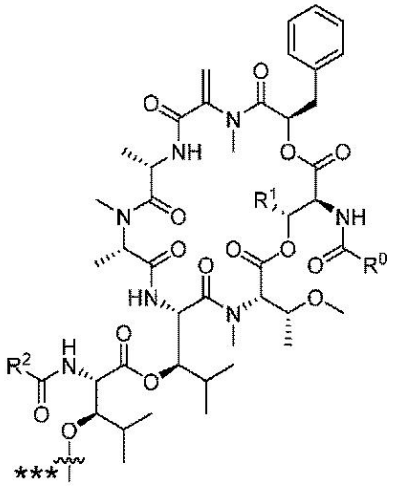
(B-1)

（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ｒ^{8}は、反応性基であり；
Ｘ$_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
Ｙ$_{1}$は、
【化３０】



であり、式中、Ｙ$_{1}$の＊は、Ｘ$_{2}$への付着点を示し、Ｙ$_{1}$の＊＊は、Ｄへの付着点を示し；
Ｌ$_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり、
Ｌ$_{2}$は、結合又はリンカーである）
を有する化合物である。
【０１１７】
本発明のリンカー－薬物化合物の特定の態様及び例は、追加の列挙実施形態の以下のリストに提供される。それぞれの実施形態において特定される特徴部を他の特定の特徴部と組み合わせて本発明のさらなる実施形態を提供することができることが認識される。
【０１１８】
実施形態１．式中、Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタである、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。
【０１１９】
実施形態２．式中、Ｄは、ＧＮＡ１１インヒビタである、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。
【０１２０】
実施形態３．式中、Ｄは、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタである、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。
【０１２１】
実施形態４．式中、Ｄは、

【化３１】

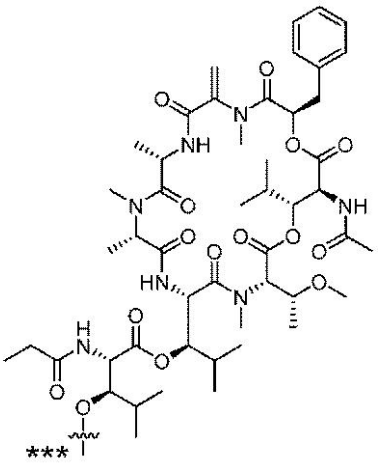


（式中、R^0は、メチル又はエチルであり、R^1は、メチル又はイソプロピルであり、R^2は、メチル又はエチルであり、＊＊＊は、L_B又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２２】

実施形態５．式中、Ｄは、

【化３２】

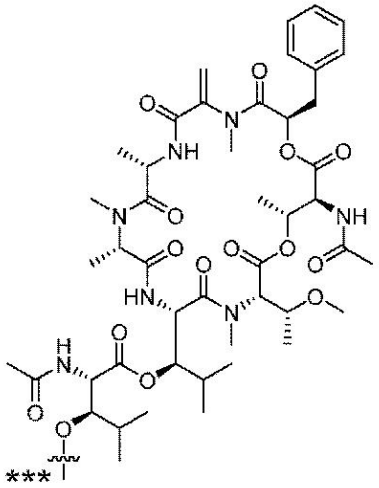


（式中、＊＊＊は、L_B又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２３】

実施形態６．式中、Ｄは、

【化３３】

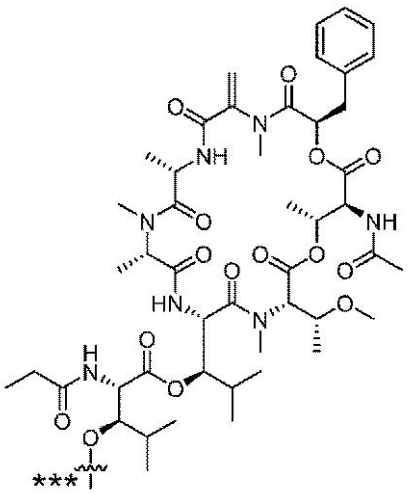


（式中、＊＊＊は、L_B又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２４】

実施形態７．式中、Ｄは、

【化３４】

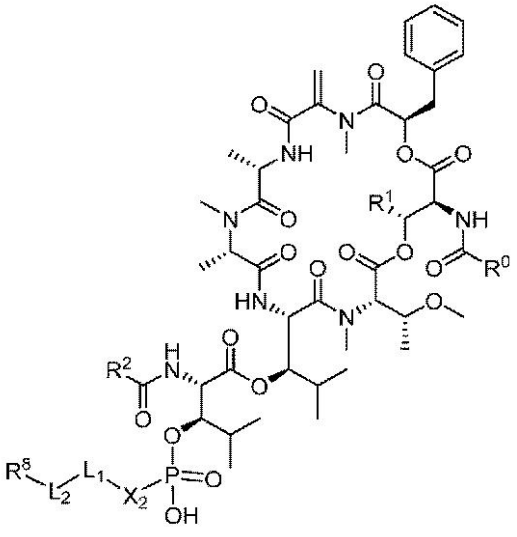


（式中、＊＊＊は、L_B又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２５】

実施形態８．式（Ｂ－２）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩

【化３５】



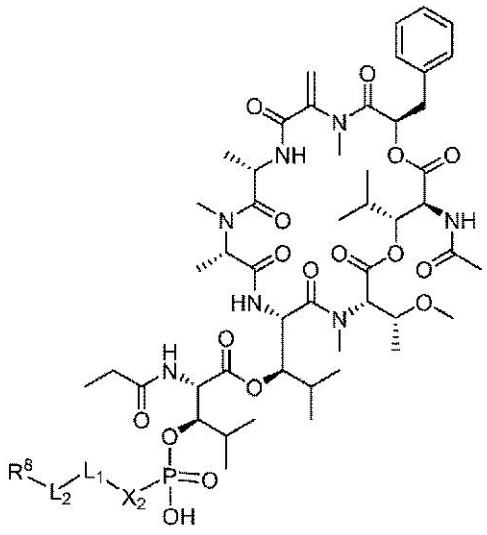
(B-2)

（式中、
Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり、
Ｘ$_{2}$、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２６】

実施形態９．式（Ｂ－２ａ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩

【化３６】



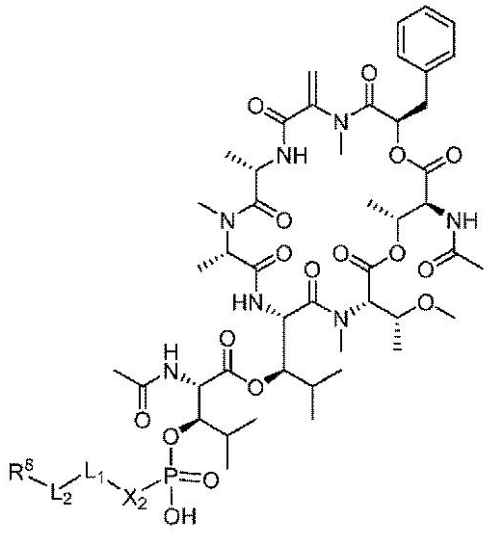
(B-2a)

（式中、
Ｘ$_{2}$、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－２）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２７】

実施形態１０．式（Ｂ－２ｂ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩

【化３７】

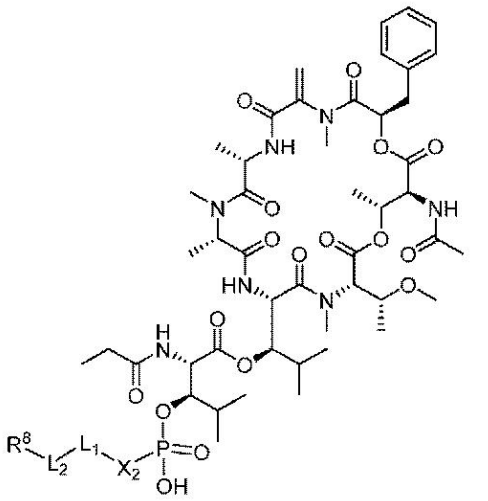


(B-2b)

（式中、
　Ｘ２、Ｌ１、Ｌ２及びＲ８は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－２）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２８】
　実施形態１１．式（Ｂ－２ｃ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化３８】

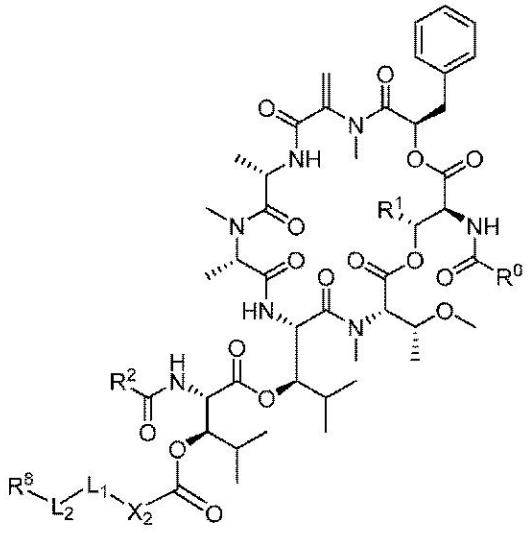


(B-2c)

（式中、
　Ｘ２、Ｌ１、Ｌ２及びＲ８は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－２）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１２９】
　実施形態１２．式（Ｂ－３）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化３９】

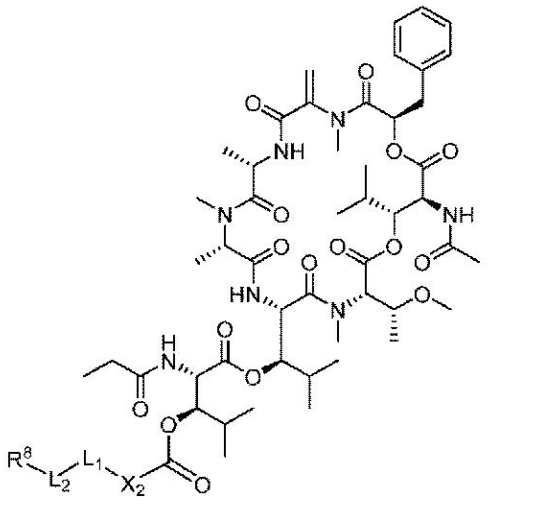


(B-3)

（式中、
Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり、
Ｘ$_{2}$、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）若しくは式（Ｂ－１）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１３０】
実施形態１３．式（Ｂ－３ａ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化４０】

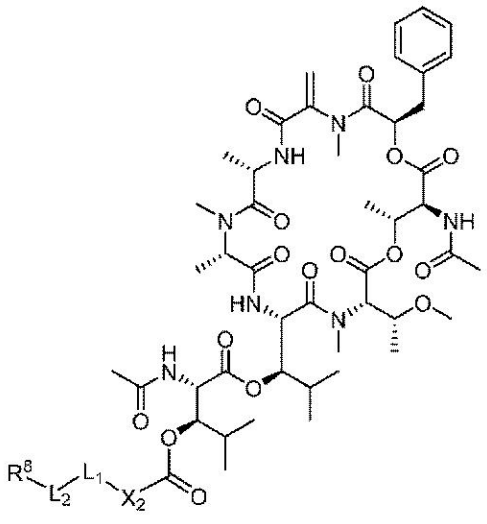


(B-3a)

（式中、
Ｘ$_{2}$、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－３）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１３１】
実施形態１４．式（Ｂ－３ｂ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化４１】



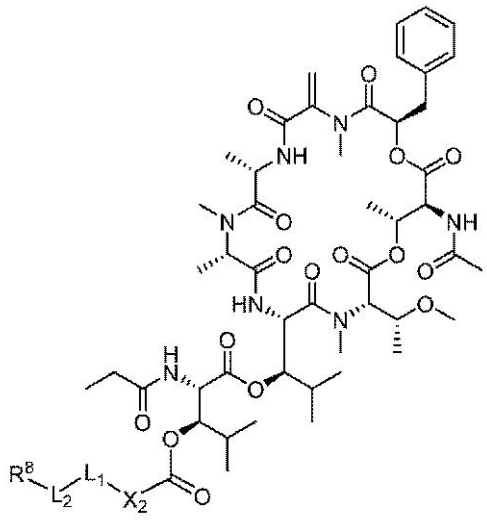
(B-3b)

（式中、
Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－３）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１３２】

実施形態１５．式（Ｂ－３ｃ）の構造、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化４２】



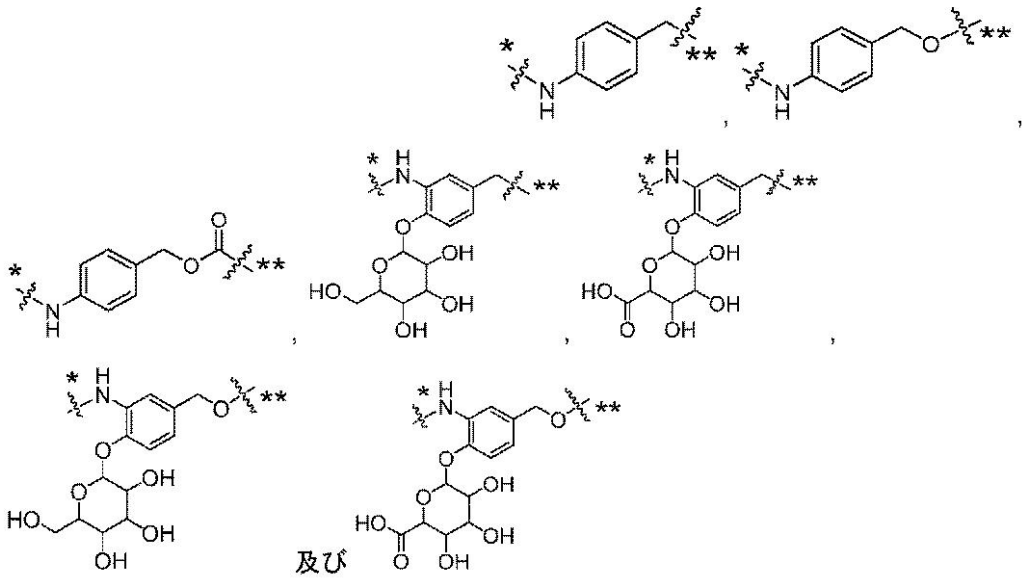
(B-3c)

（式中、
Ｘ$_2$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$及びＲ^{8}は、上記の式（Ｂ－１）の化合物において定義される通りである）
を有する、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）若しくは式（Ｂ－３）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

【０１３３】

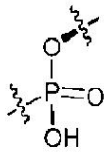
実施形態１６．式中、
Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり；
Ｘ$_2$は、

【化４３】



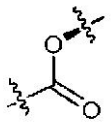
から選択される自己犠牲スペーサであり、式中、Ｘ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｘ２の＊＊は、

【化４４】



基への付着点、又は

【化４５】



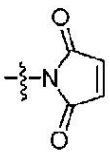
基への付着点を示し；

Ｌ１は、２から４つのアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーであり；

Ｌ２は、リンカーであり、

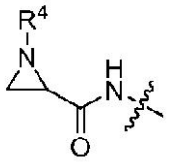
Ｒ８は、

【化４６】



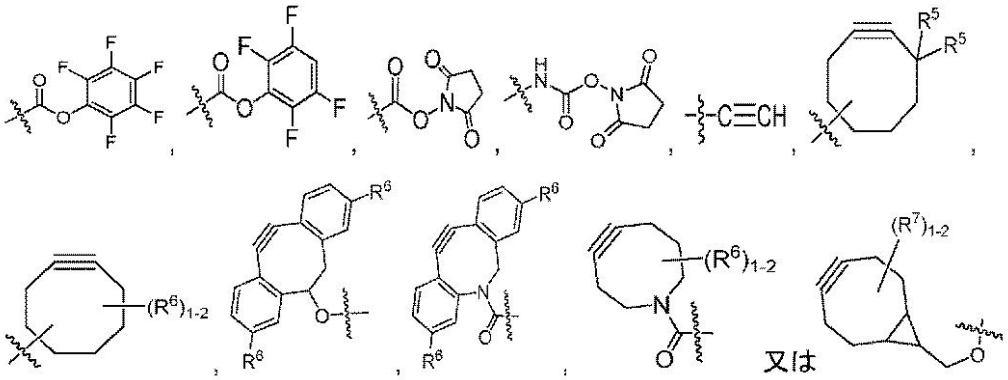
、－Ｎ３、－ＯＮＨ２、－ＮＲ４Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ２、ＳＨ、－ＳＳＲ１３、－Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＲ４Ｓ（＝Ｏ）２（ＣＨ＝ＣＨ２）、－ＮＲ４Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＲ４Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ２Ｉ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ２、

【化４７】



、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＨ$_2$、

【化４８】



から選択され、式中、

それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；

それぞれのＲ^{5}は、独立してＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＯＨから選択され；

それぞれのＲ^{6}は、独立してＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$及び－ＯＨから選択され、

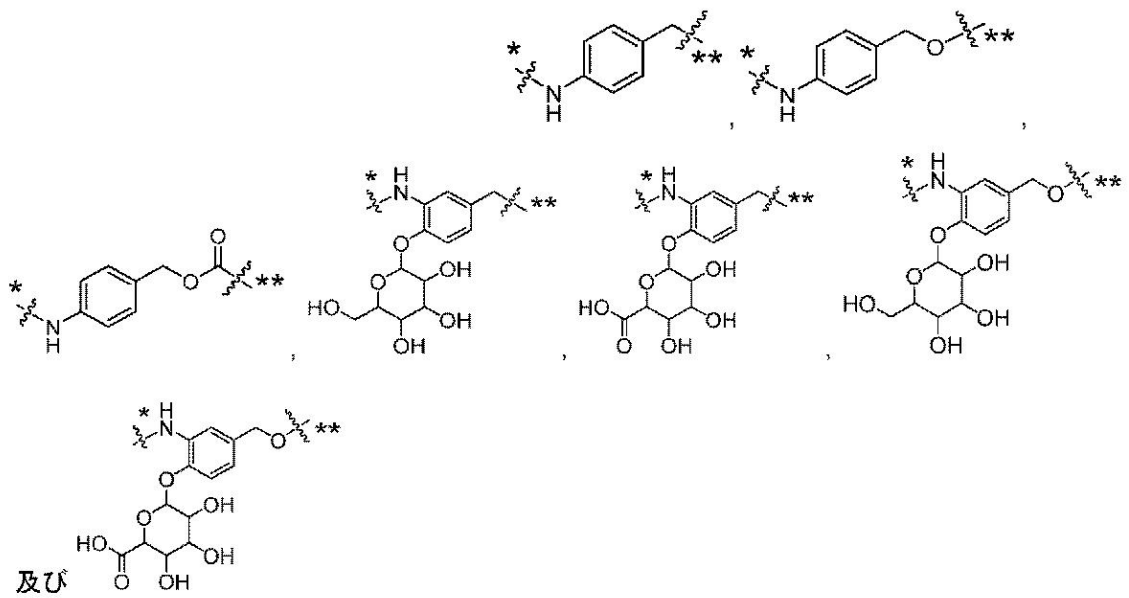
それぞれのＲ^{7}は、独立してＨ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルコキシ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、

実施形態８の式（Ｂ－２）、実施形態１２の式（Ｂ－３）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【０１３４】

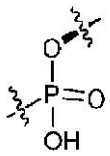
実施形態１７．式中、Ｘ$_2$は、

【化４９】



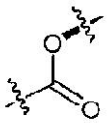
から選択される自己犠牲スペーサであり、式中、Ｘ$_2$の＊は、Ｌ$_1$への付着点を示し、Ｘ$_2$の＊＊は、Ｙ$_1$への付着点、

【化５０】



基への付着点、又は

【化５１】

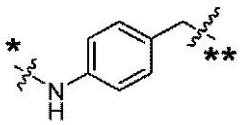


基への付着点を示す、実施形態１から１６のいずれか１つの化合物。

【０１３５】

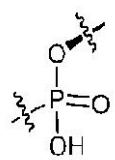
実施形態１８．式中、Ｘ$_2$は、

【化５２】

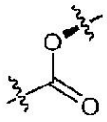


であり、式中、Ｘ$_2$の＊は、Ｌ$_1$への付着点を示し、Ｘ$_2$の＊＊は、Ｙ$_1$への付着点、

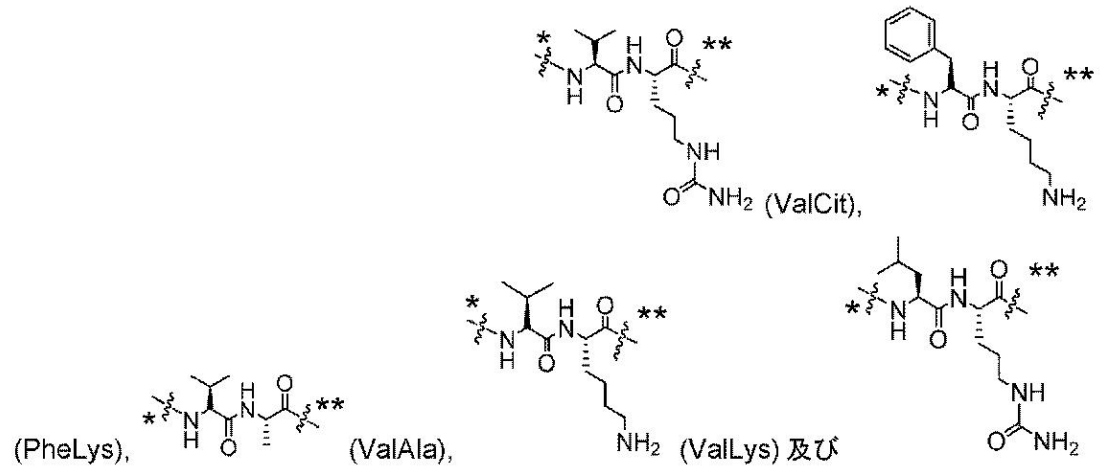
【化５３】



基への付着点、又は
【化５４】

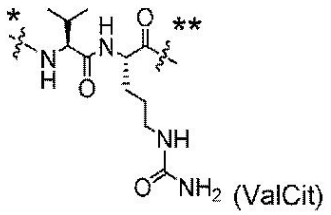


基への付着点を示す、実施形態１から１７のいずれか１つの化合物。
【０１３６】
実施形態１９．式中、L_1は、２から４つのアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。
【０１３７】
実施形態２０．式中、L_1は、バリン、シトルリン、リジン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、及びチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態１～１８のいずれか１つの化合物。
【０１３８】
実施形態２１．式中、L_1は、少なくとも１つのバリン（Ｖａｌ）又はシトルリン（Ｃｉｔ）残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。
【０１３９】
実施形態２２．式中、L_1は、ＶａｌＣｉｔ、ＰｈｅＬｙｓ、ＶａｌＡｌａ及びＶａｌＬｙｓから選択される二価ジペプチドリンカーである、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。
【０１４０】
実施形態２３．式中、L_1は、
【化５５】



から選択される二価ジペプチドリンカーであり、式中、L_1の＊は、L_2への付着点を示し、L_1の＊＊は、X_2への付着点を示す、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。
【０１４１】
実施形態２４．式中、L_1は、ＶａｌＣｉｔである、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。
【０１４２】
実施形態２５．式中、L_1は、

【化５６】



であり、式中、L_1の＊は、L_2への付着点を示し、L_1の＊＊は、X_2への付着点を示す、実施形態１から１８のいずれか１つの化合物。

【０１４３】

実施形態２６．式中、L_2は、リンカーである、実施形態１から２５のいずれか１つの化合物。

【０１４４】

実施形態２７．式中、L_2は、
－＊Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－（CH_2）$_m$－、－＊（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$＊＊－、－＊（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R_3$）$_2$＊＊－、及び－＊（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R_3$）$_2$ＳＳ（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$＊＊－から選択されるリンカーであり、式中、$L_2$の＊は、$L_1$への付着点を示し、$L_2$の＊＊は、$R_8$への付着点を示し；
式中、
それぞれのR_3は、独立してＨ及びC_1～C_6アルキルから選択され；
それぞれのｍは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９及び１０から選択され、
それぞれのｐは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３及び１４から選択される、実施形態１から２５のいずれか１つの化合物。

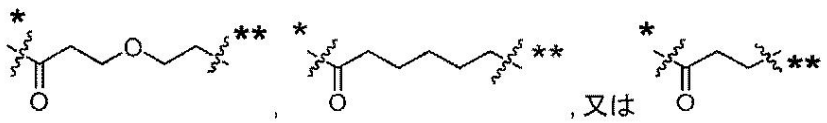
【０１４５】

実施形態２８．式中、L_2は、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－又は－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－であり、式中、L_2の＊は、L_1への付着点を示し、L_2の＊＊は、R_8への付着点を示し、
式中、それぞれのｍは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０から選択され、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３又は１４である、実施形態１から２５のいずれか１つの化合物。

【０１４６】

実施形態２９．式中、L_2は、

【化５７】

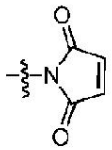


であり、式中、L_2の＊は、L_1への付着点を示し、L_2の＊＊は、R_8への付着点を示す、実施形態１から２５のいずれか１つの化合物。

【０１４７】

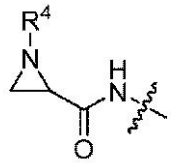
実施形態３０．式中、R^8は、

【化５８】



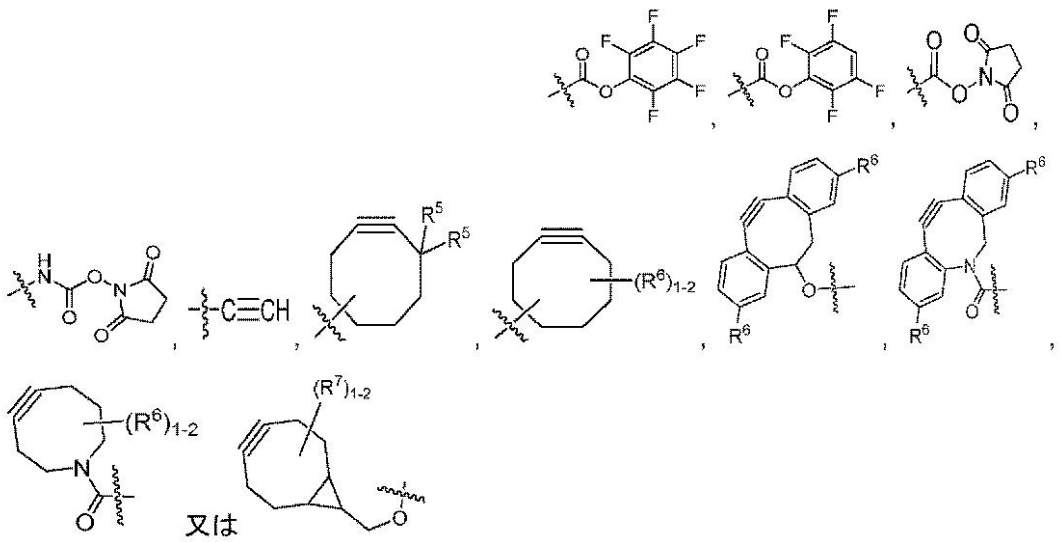
、－Ｎ$_3$、－ＯＮＨ$_2$、－ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＳＨ、－ＳＳＲ^{13}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＲ^{4}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｉ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｉ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$、

【化５９】



、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＨ$_2$、

【化６０】



であり、式中、

それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；

それぞれのＲ^{5}は、独立してＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＯＨから選択され；

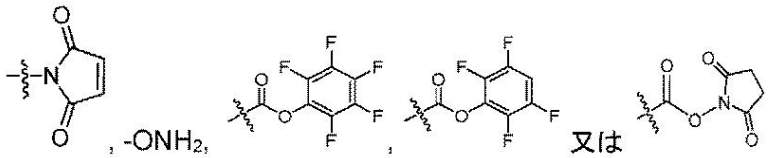
それぞれのＲ^{6}は、独立してＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$及び－ＯＨから選択され、

それぞれのＲ^{7}は、独立してＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルコキシ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、実施形態１から２９のいずれか１つの化合物。

【０１４８】

実施形態３１．式中、Ｒ^{8}は、

【化６１】

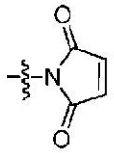


である、実施形態１から２９のいずれか１つの化合物。

【０１４９】

実施形態３２．式中、R^8は、

【化６２】



である、実施形態１から２９のいずれか１つの化合物。

【０１５０】

実施形態３３．式中、

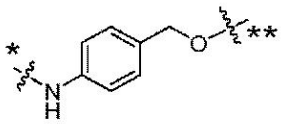
R^0は、メチル又はエチルであり；

R^1は、メチル又はイソプロピルであり；

R^2は、メチル又はエチルであり；

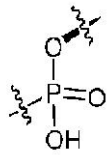
X_2は、

【化６３】



であり、式中、X_2の＊は、L_1への付着点を示し、X_2の＊＊は、

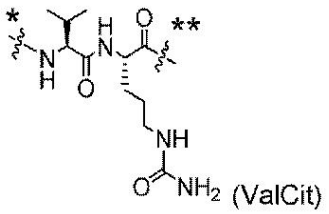
【化６４】



基への付着点を示し；

L_1は、

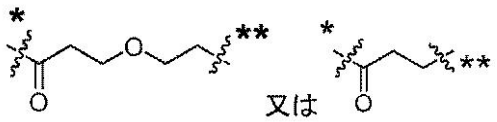
【化６５】



であり、式中、L_1の＊は、L_2への付着点を示し、L_1の＊＊は、X_2への付着点を示し；

L_2は、

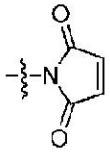
【化６６】



であり、式中、Ｌ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｌ２の＊＊は、Ｒ８への付着点を示し、

Ｒ８は、

【化６７】



である、

実施形態８の式（Ｂ－２）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【０１５１】

実施形態３４．式中、

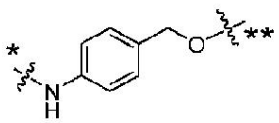
Ｒ０は、メチル又はエチルであり；

Ｒ１は、メチル又はイソプロピルであり；

Ｒ２は、メチル又はエチルであり；

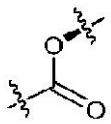
Ｘ２は、

【化６８】



であり、式中、Ｘ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｘ２の＊＊は、

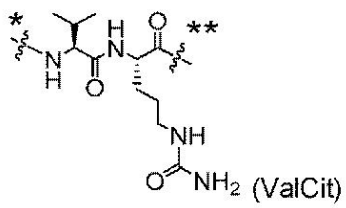
【化６９】



基への付着点を示し；

Ｌ１は、

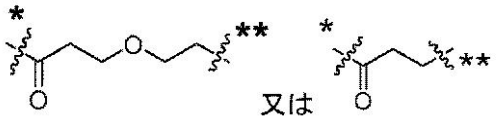
【化７０】



であり、式中、Ｌ１の＊は、Ｌ２への付着点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｘ２への付着点を示し；

Ｌ２は、

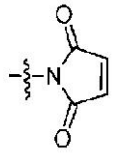
【化７１】



であり、式中、Ｌ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｌ２の＊＊は、Ｒ８への付着点を示し、

Ｒ８は、

【化７２】



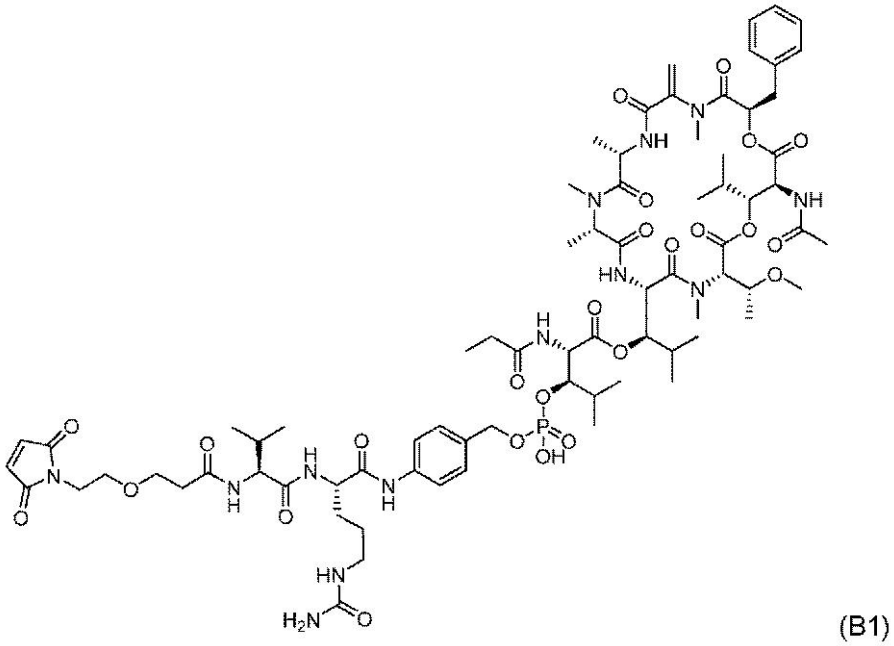
である、

実施形態１２の式（Ｂ－３）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【０１５２】

実施形態３５．

【化７３】



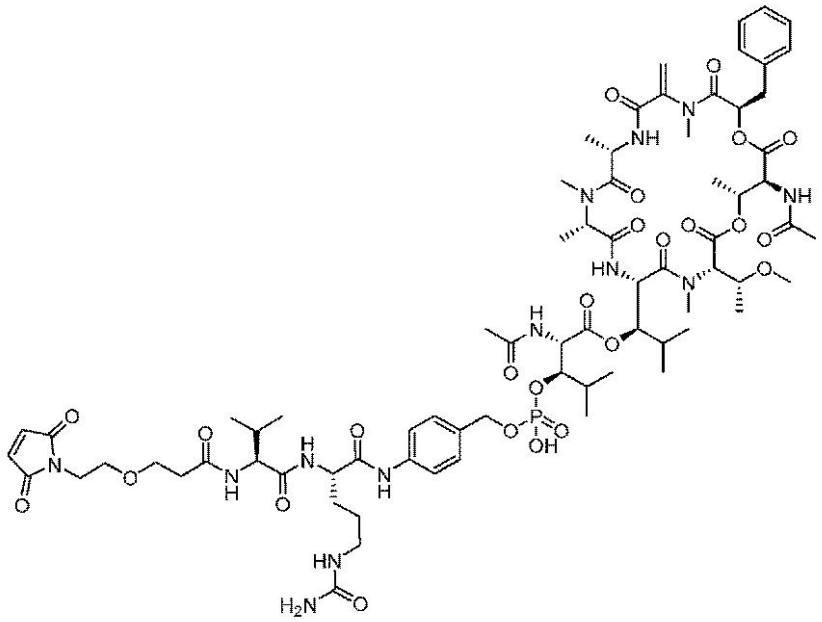
(B1)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５３】

実施形態３６．

【化７４】



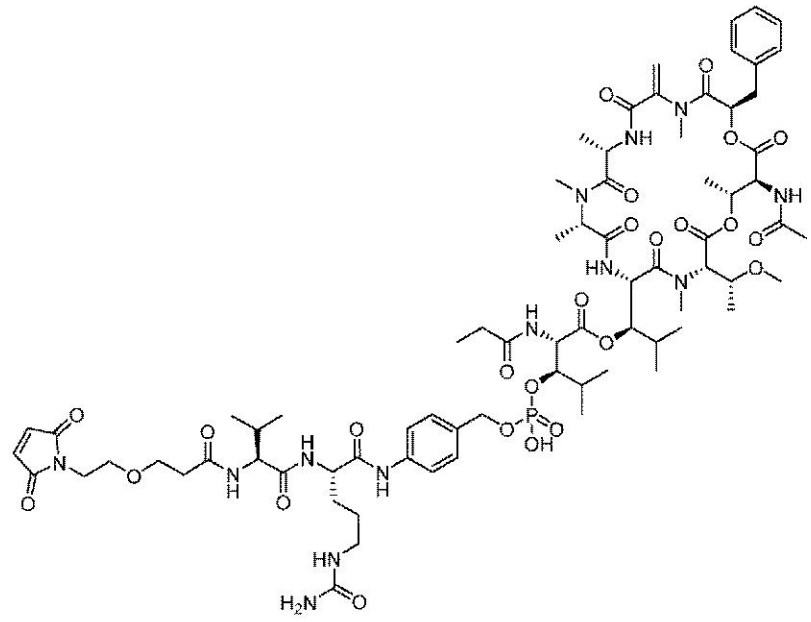
(B2)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５４】

実施形態３７．

【化７５】



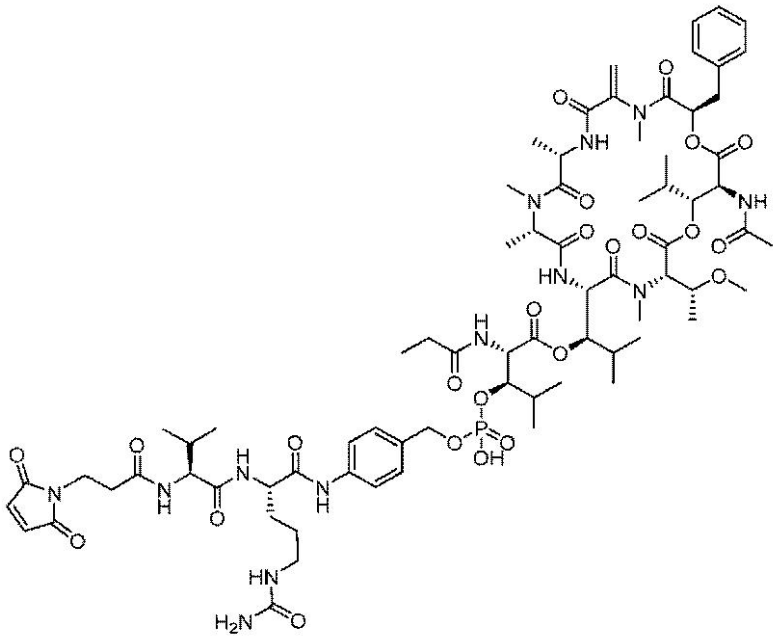
(B3)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５５】

実施形態３８．

【化７６】



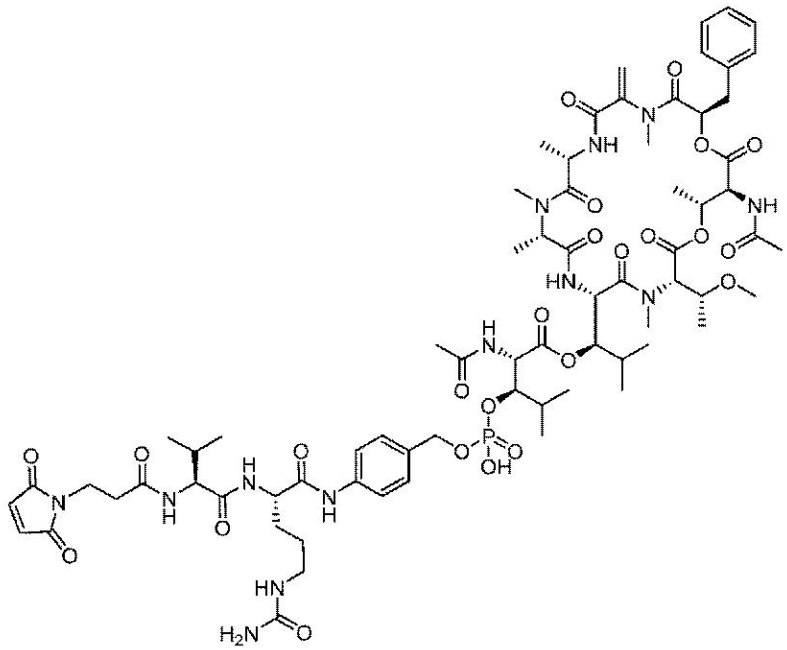
(B4)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５６】

実施形態３９．

【化７７】



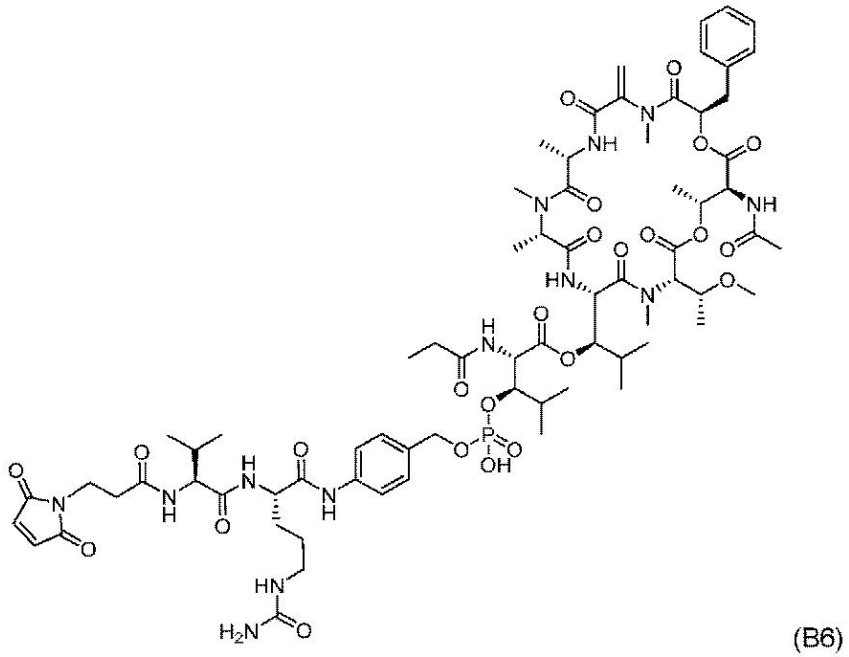
(B5)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５７】

実施形態４０．

【化７８】



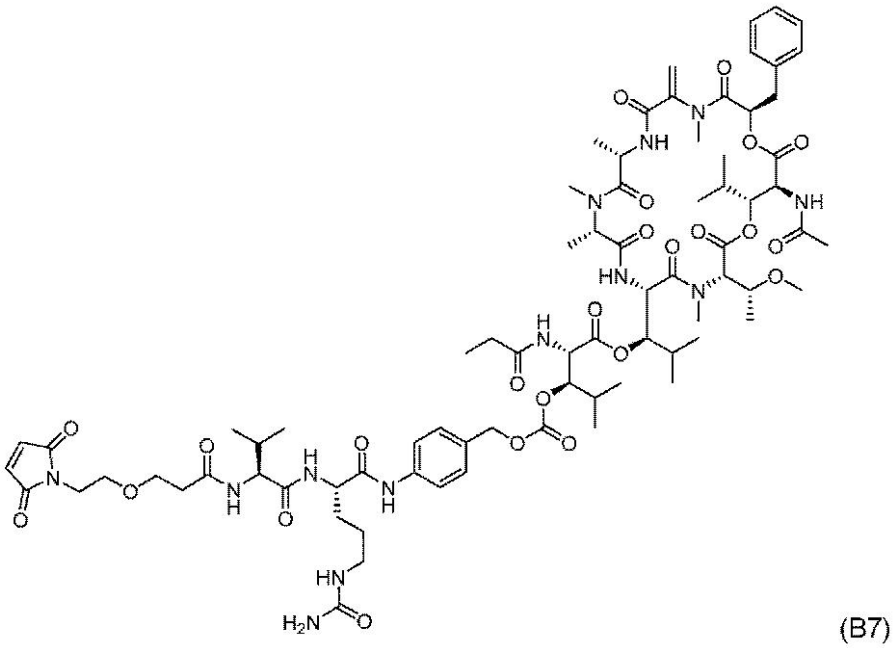
(B6)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－２）の化合物。

【０１５８】

実施形態４１．

【化７９】



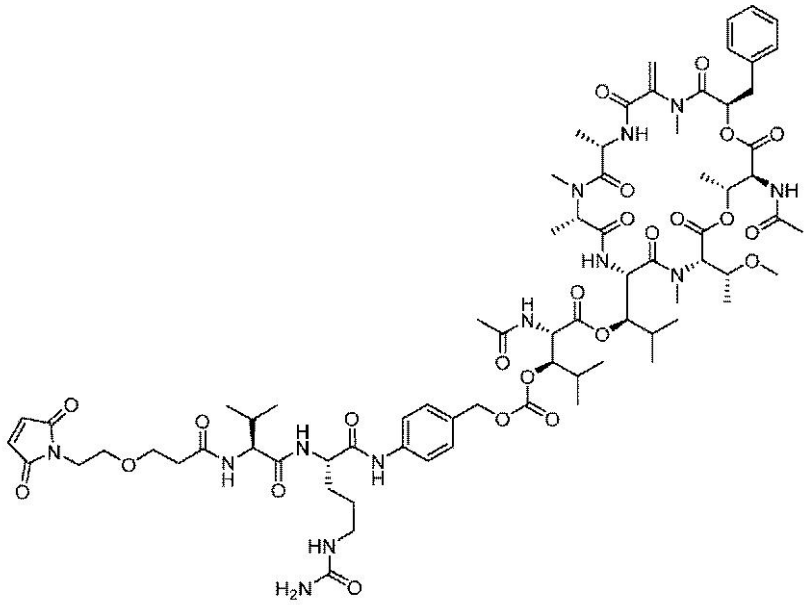
(B7)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１５９】

実施形態４２．

【化８０】



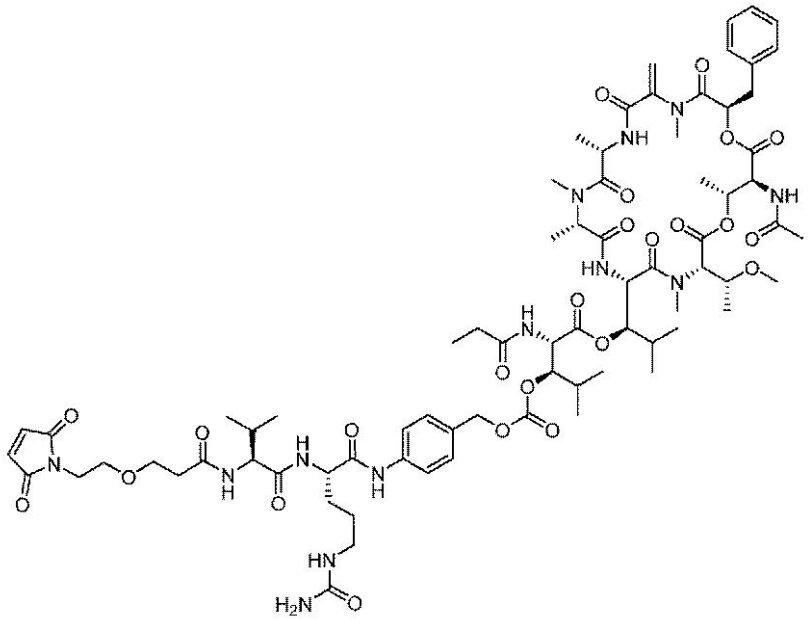
(B8)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１６０】

実施形態４３．

【化８１】



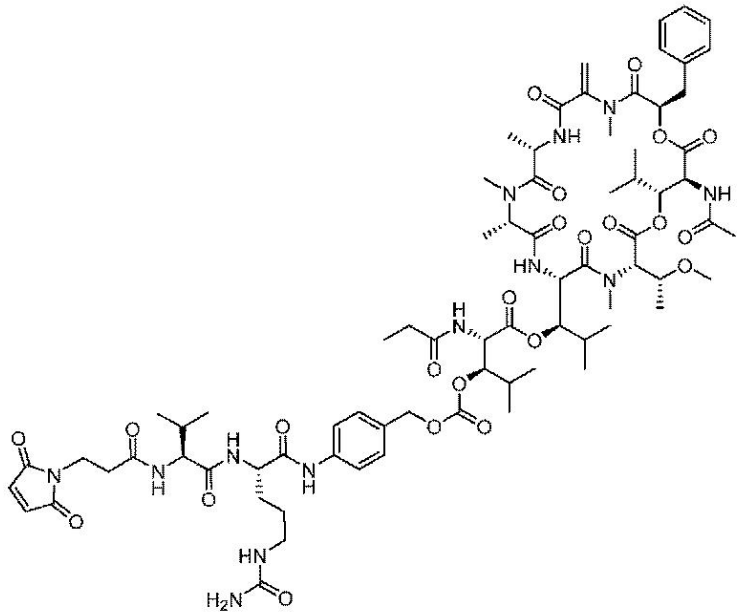
(B9)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１６１】

実施形態４４．

【化８２】



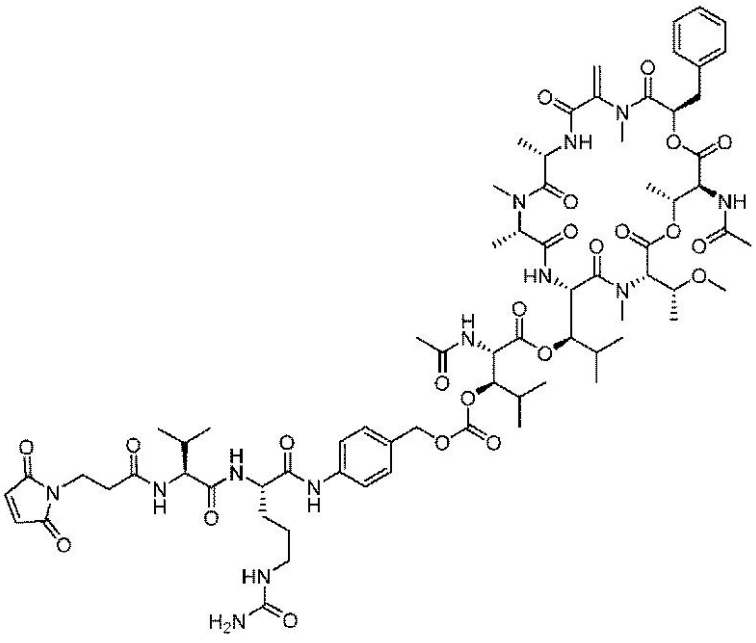
(B10)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１６２】

実施形態４５．

【化８３】



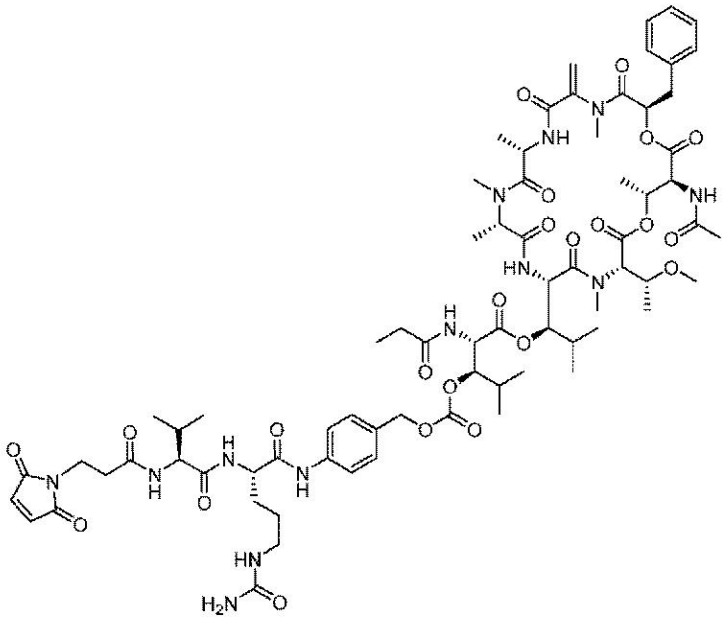
(B11)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１６３】

実施形態４６．

【化８４】



(B12)

である、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）又は式（Ｂ－３）の化合物。

【０１６４】

抗体薬物結合体

一態様において、本発明の抗体薬物結合体は、式（Ｃ）：

$Ab-(L_A-(D)_n)_y$ （Ｃ）

（式中、

Ｄは、薬物部分であり；

Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；

L_Aは、リンカーであり；

ｎは、１、２、３又は４であり、

ｙは、１、２、３又は４であり、

リンカー－薬物部分（L_A－（Ｄ）$_n$）は、抗体又はその抗原結合フラグメントに共有結合的に付着している）

の結合体である。

【０１６５】

一態様において、式中、

Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；

Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；

L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、カルボネート基及び二価ペプチドリンカーから選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーであり；

ｎは、１、２、３又は４であり、

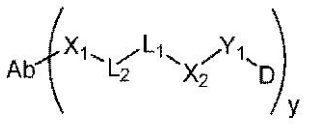
ｙは、１、２、３又は４であり、

リンカー－薬物部分（L_A－（Ｄ）$_n$）は、抗体又はその抗原結合フラグメントに共有結合的に付着している、式（Ｃ）の構造を有する本発明の抗体薬物結合体。

【０１６６】

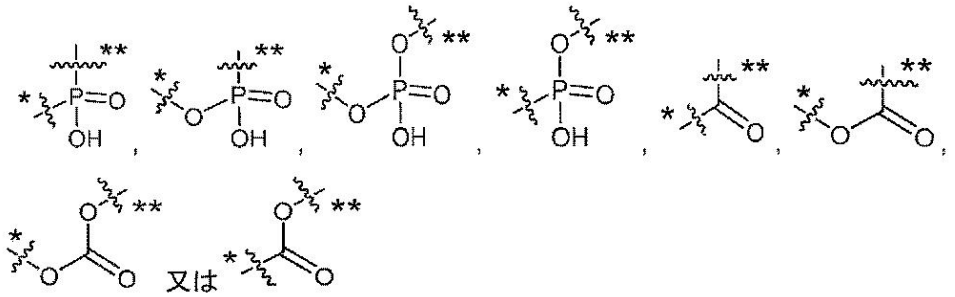
一態様において、式（Ｃ）の抗体薬物結合体は、式（Ｃ－１）：

【化８５】



(C-1)

（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
Y_1は、
【化８６】



であり、式中、Y_1の＊は、X_2への付着点を示し、Y_1の＊＊は、Ｄへの付着点を示し；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
の結合体である。

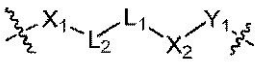
【０１６７】

式（Ｃ）の結合体において、１つ以上のリンカー－薬物部分（L_B－（Ｄ）$_n$）は、抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂに共有結合的に付着させることができ、それによって１つ以上の薬物部分Ｄを抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂにリンカーL_Aを介して共有結合的に付着させる。L_Aは、抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂを、１つ以上の薬物部分Ｄに結合し得る任意の化学的部分である。１つ以上の薬物部分Ｄが抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂに共有結合している式（Ｃ）の結合体は、同じ又は異なる１つ以上の反応性官能基を有する二官能性又は多官能性リンカー試薬を用いて形成することができる。二官能性又は多官能性リンカー試薬の反応性官能基の１つを用いて抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂ上の基、例として、チオール又はアミン（例えば、システイン、Ｎ末端又はアミノ酸側鎖、例えば、リジン）と反応させてリンカーL_Aの一端部との共有結合を形成する。二官能性又は多官能性リンカー試薬のそのような反応性官能基として、以下に限定されないが、マレイミド、チオール及びＮＨＳエステルが挙げられる。二官能性又は多官能性リンカー試薬の１つ又は複数の他の反応性官能基は、１つ以上の薬物部分ＤをリンカーL_Aに共有結合的に付着させるために用いられる。

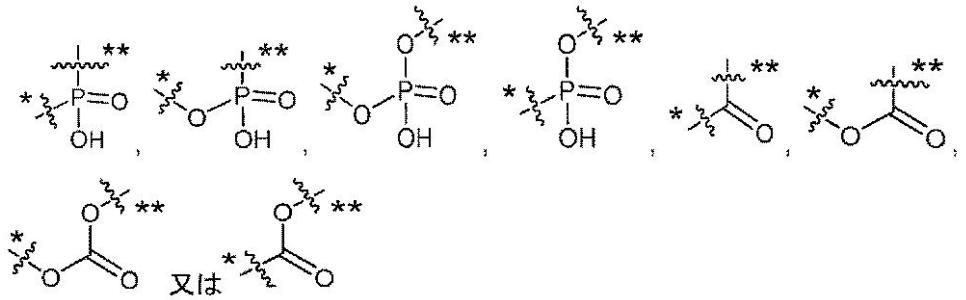
【０１６８】

一態様において、L_Aは、開裂性リンカーである。別の態様において、L_Aは、非開裂性リンカーである。一部の態様において、L_Aは、酸不安定性リンカー、光不安定性リンカー、ペプチダーゼ開裂性リンカー、エステラーゼ開裂性リンカー、グリコシダーゼ開裂性リンカー、ホスホジエステラーゼ開裂性リンカー、ジスルフィド結合還元性リンカー、親水性リンカー、又はジカルボン酸ベースリンカーである。

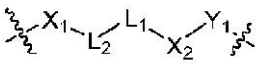
【０１６９】
一態様において、L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、カルボネート基及び二価ペプチドリンカーから選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーである。
【０１７０】
一態様において、L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、カルボネート基、二価ペプチドリンカー及び二価結合基から選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーである。
【０１７１】
一態様において、L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基及び二価ペプチドリンカーから選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーである。
【０１７２】
一態様において、L_Aは、自己犠牲スペーサ、ホスフェート基、二価ペプチドリンカー及び二価結合基から選択される１つ以上のリンカー成分を含む開裂性リンカーである。
【０１７３】
別の態様において、リンカー（L_A）は、以下の式：
【化８７】



（式中、
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
Y_1は、
【化８８】

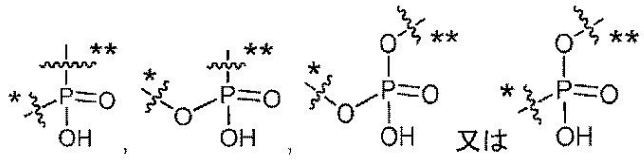


であり、式中、Y_1の＊は、X_2への付着点を示し、Y_1の＊＊は、他の付着点を示し；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり、
L_2は、結合又はリンカーである）
を有する。
【０１７４】
別の態様において、リンカー（L_A）は、以下の式：
【化８９】



（式中、
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
Y_1は、

【化９０】

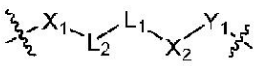


であり、式中、Ｙ１の＊は、Ｘ２への付着点を示し；
Ｌ１は、二価ペプチドリンカーであり、
Ｌ２は、結合又はリンカーである）
を有する。

【０１７５】

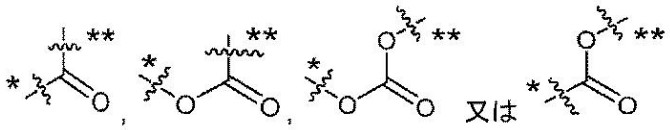
別の態様において、リンカー（ＬＡ）は、以下の式：

【化９１】



（式中、
Ｘ１は、二価結合基であり；
Ｘ２は、自己犠牲スペーサであり；
Ｙ１は、

【化９２】



であり、式中、Ｙ１の＊は、Ｘ２への付着点を示し；
Ｌ１は、二価ペプチドリンカーであり、
Ｌ２は、結合又はリンカーである）
を有する。

【０１７６】

薬物抗体比は特定の結合体分子についての正確な整数値（例えば、式（Ｃ）のｎ及びｙの積を有する一方、典型的には結合ステップと関連するある程度の不均一性に起因して多くの分子を含有するサンプルを記載するために用いられる場合、値は平均値であることが多いことが理解される。結合体のサンプルについての平均負荷は、本明細書において薬物抗体比、又は「ＤＡＲ」と称される。一部の態様において、ＤＡＲは、約１から約５であり、典型的には約１、２、３、又は４である。一部の態様において、重量基準でサンプルの少なくとも５０％は、平均ＤＡＲプラス又はマイナス２を有する化合物であり、好ましくは、サンプルの少なくとも５０％は、平均ＤＡＲプラス又はマイナス１を含有する結合体である。他の態様として、ＤＡＲが約２である結合体が挙げられる。一部の態様において、「約ｙ」のＤＡＲは、ＤＡＲについての測定値が式（Ｉ）のｎ及びｙの積の２０％以内であることを意味する。一部の態様において、「約ｎ」のＤＡＲは、ＤＡＲについての測定値が式（ＩＩ）のｎの２０％以内であることを意味する。

【０１７７】

一態様において、式（Ｃ）の結合体中の薬物と抗体との平均モル比（すなわち、ｎ及びｙの積の平均値、薬物抗体比（ＤＡＲ）としても公知）は、約１から約１０、約１から約６（例えば、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．

７、３．８、３．９、４．０、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０）、約１から約５，約１．５から約４．５、又は約２から約４である。

【０１７８】

本開示によって提供される一態様において、結合体は、実質的に高い純度を有し、以下の特徴部の１つ以上を有する：（ａ）結合体種の約９０％超（例えば、約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上、又は１００％）、好ましくは、約９５％超が単量体であること、（ｂ）結合体調製物中の非結合体リンカーレベルが約１０％未満（例えば、約９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％以下、又は０％）（総リンカーに対する）であること、（ｃ）結合体種の１０％未満が架橋していること（例えば、約９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、又は０％以下）、（ｄ）結合体調製物中の遊離薬物（ＡＤＰ誘導血小板凝集インヒビタ、例えば、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ、又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１インヒビタ）レベルが約２％未満（例えば、約１．５％、１．４％、１．３％、１．２％、１．１％、１．０％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、又は０％以下）（総薬物に対するｍｏｌ／ｍｏｌ）であること。

【０１７９】

本発明の抗体薬物結合体の特定の態様及び例は、以下の追加の列挙実施形態のリストに提供される。それぞれの実施形態において特定される特徴部を他の特定の特徴部と組み合わせて本発明のさらなる実施形態を提供することができることが認識される。

【０１８０】

実施形態４７．式中、Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタである、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１８１】

実施形態４８．式中、Ｄは、ＧＮＡ１１インヒビタである、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

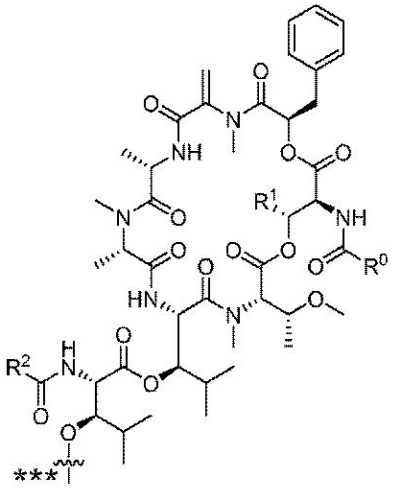
【０１８２】

実施形態４９．式中、Ｄは、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタである、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１８３】

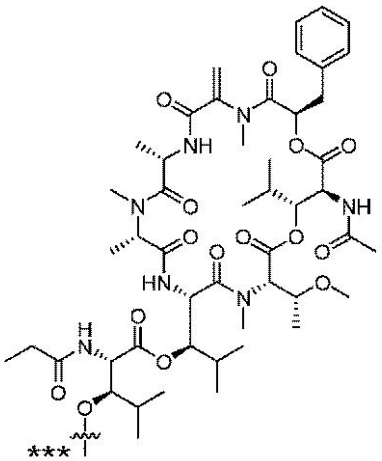
実施形態５０．式中、Ｄは、

【化９３】

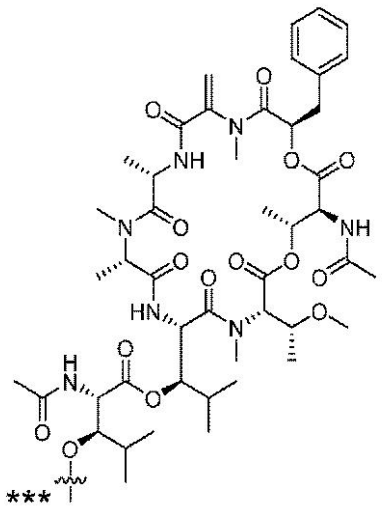


（式中、R^0は、メチル又はエチルであり、R_1は、メチル又はイソプロピルであり、R_2は、メチル又はエチルであり、＊＊＊は、L_A又はY_1への付着点を示す）

である、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。
【０１８４】
実施形態５１．式中、Ｄは、
【化９４】

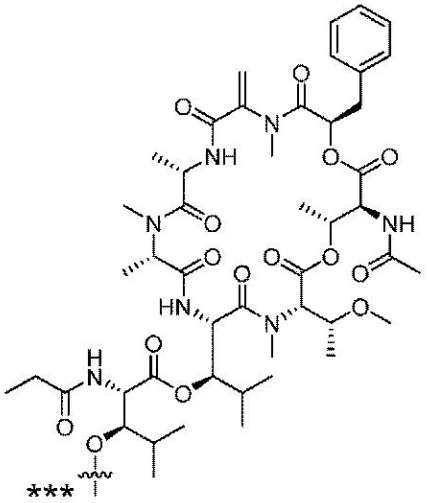


（式中、＊＊＊は、L_A又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。
【０１８５】
実施形態５２．式中、Ｄは、
【化９５】

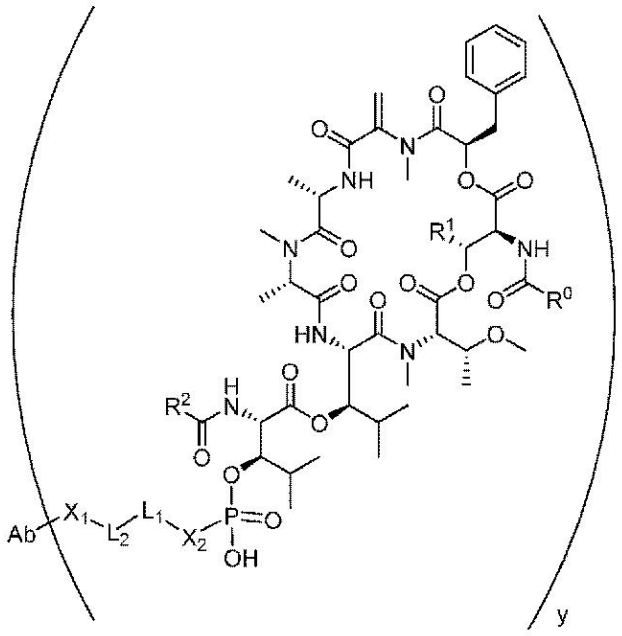


（式中、＊＊＊は、L_A又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。
【０１８６】
実施形態５３．式中、Ｄは、

【化９６】



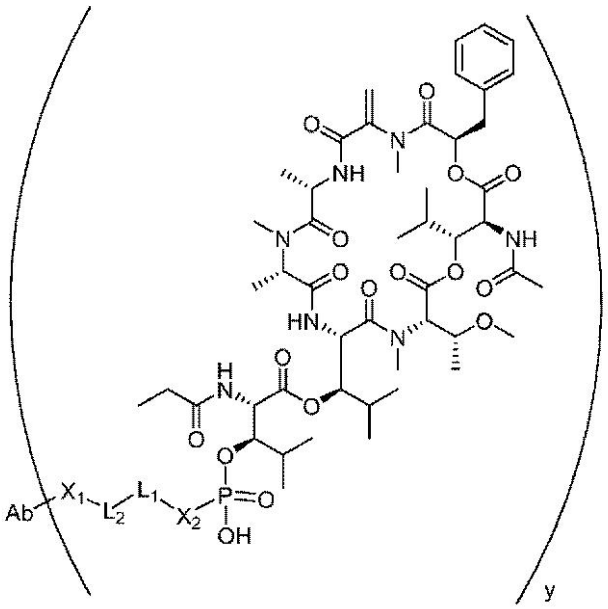
（式中、＊＊＊は、L_A又はY_1への付着点を示す）
である、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。
【０１８７】
実施形態５４．式（Ｃ－２）の構造：
【化９７】



(C-2)

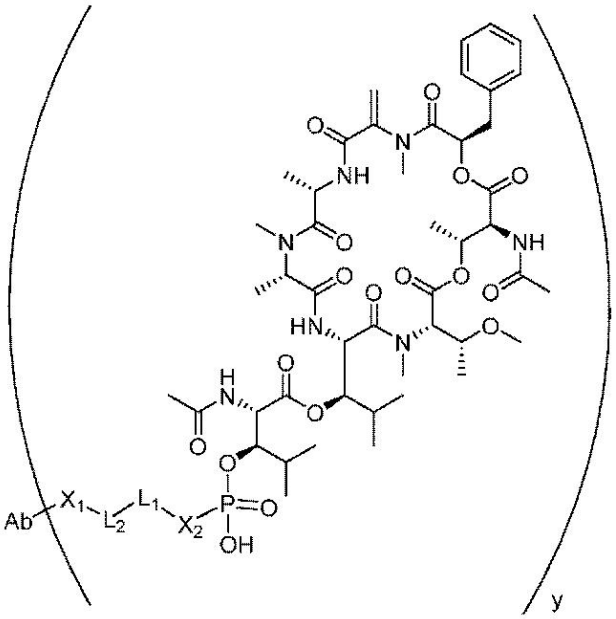
（式中、
R^0は、メチル又はエチルであり；
R^1は、メチル又はイソプロピルであり；
R^2は、メチル又はエチルであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１８８】
実施形態５５．式（Ｃ－２ａ）の構造：
【化９８】



(C-2a)

（式中、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。
【０１８９】
実施形態５６．式（Ｃ－２ｂ）の構造：
【化９９】



(C-2b)

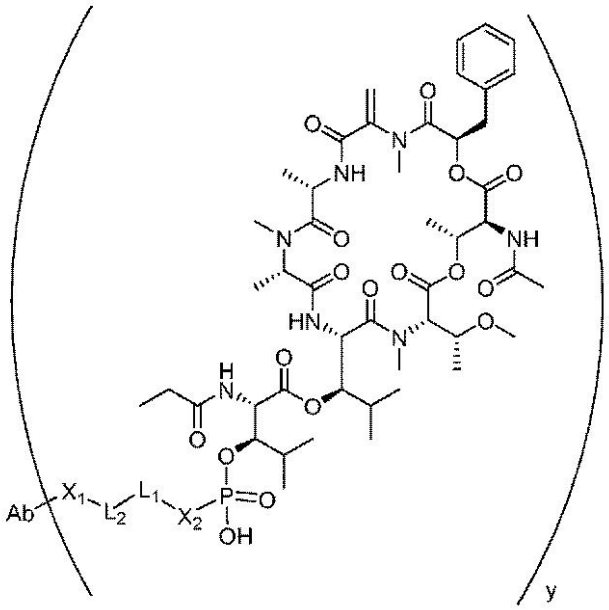
（式中、

ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９０】

実施形態５７．式（Ｃ－２ｃ）の構造：

【化１００】



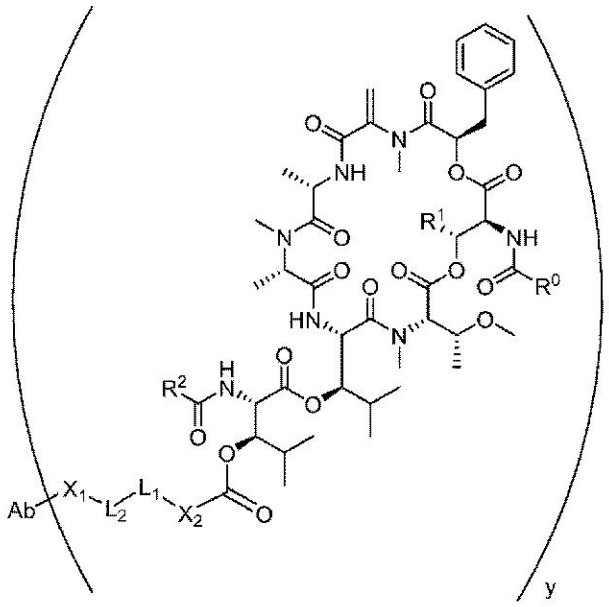
(C-2c)

（式中、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９１】

実施形態５８．式（Ｃ－３）の構造：

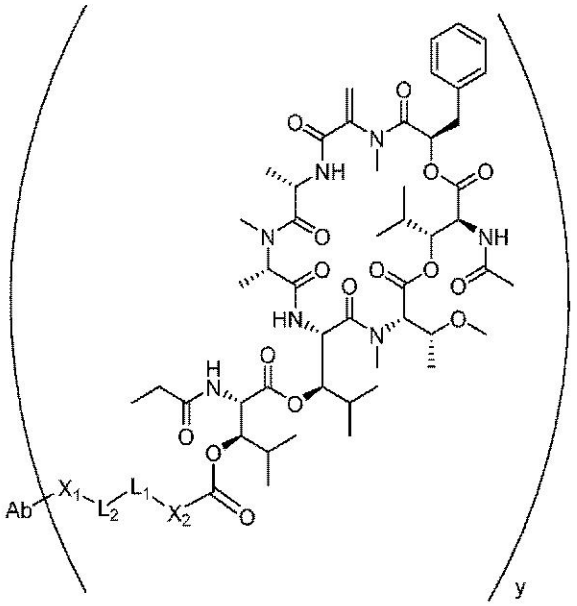
【化１０１】



(C-3)

（式中、
Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
Ｘ$_{1}$は、二価結合基であり；
Ｘ$_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
Ｌ$_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり；
Ｌ$_{2}$は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９２】
実施形態５９．式（Ｃ－３ａ）の構造：
【化１０２】

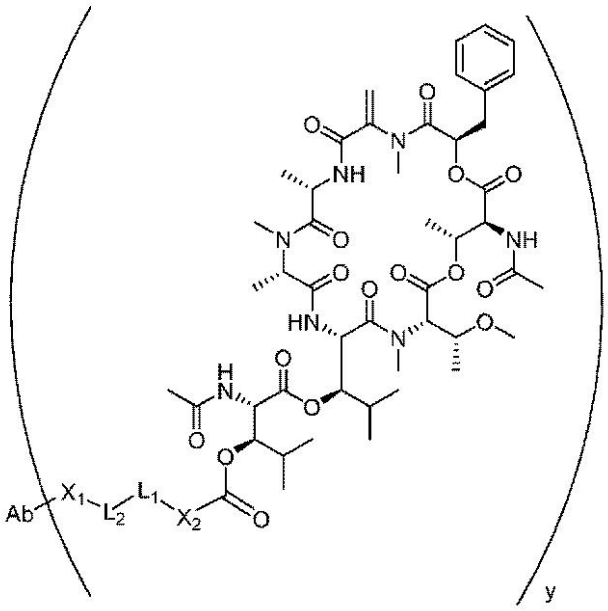


(C-3a)

（式中、
　Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
　$Ｘ_{1}$は、二価結合基であり；
　$Ｘ_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
　$Ｌ_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり；
　$Ｌ_{2}$は、結合又はリンカーであり、
　ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９３】
　実施形態６０．式（Ｃ－３ｂ）の構造：

【化１０３】

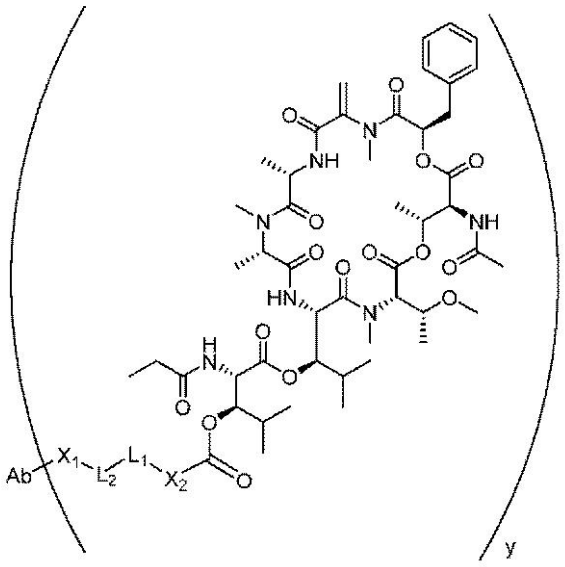


(C-3b)

（式中、
　Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
　$Ｘ_{1}$は、二価結合基であり；
　$Ｘ_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
　$Ｌ_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり；
　$Ｌ_{2}$は、結合又はリンカーであり、
　ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９４】
　実施形態６１．式（Ｃ－３ｃ）の構造：

【化１０４】



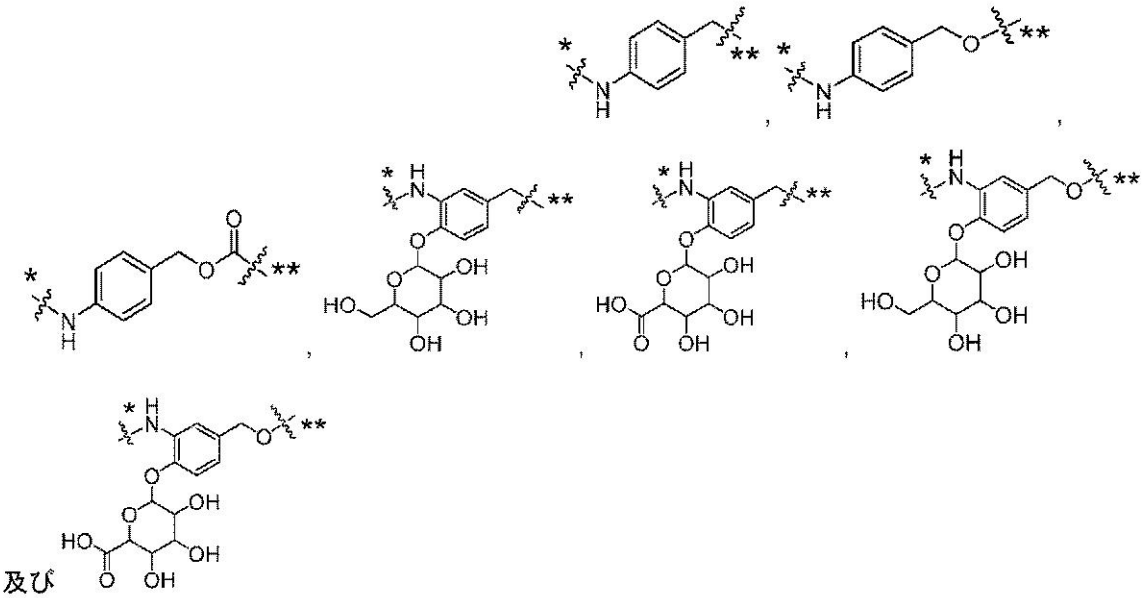
(C-3c)

（式中、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_1は、二価結合基であり；
X_2は、自己犠牲スペーサであり；
L_1は、二価ペプチドリンカーであり；
L_2は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、式（Ｃ）又は式（Ｃ－１）の結合体。

【０１９５】

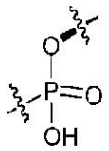
実施形態６２．式中、
R^0は、メチル又はエチルであり；
R^1は、メチル又はイソプロピルであり；
R^2は、メチル又はエチルであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
X_2は、

【化１０５】



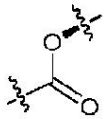
から選択される自己犠牲スペーサであり、式中、Ｘ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｘ２の＊＊は、

【化１０６】



基への付着点、又は

【化１０７】



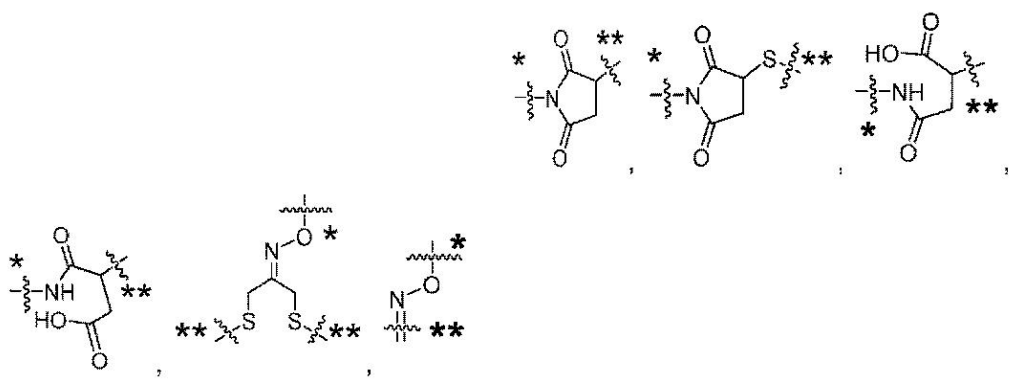
基への付着点を示し；

Ｌ１は、２から４つのアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーであり；

Ｌ２は、リンカーであり；

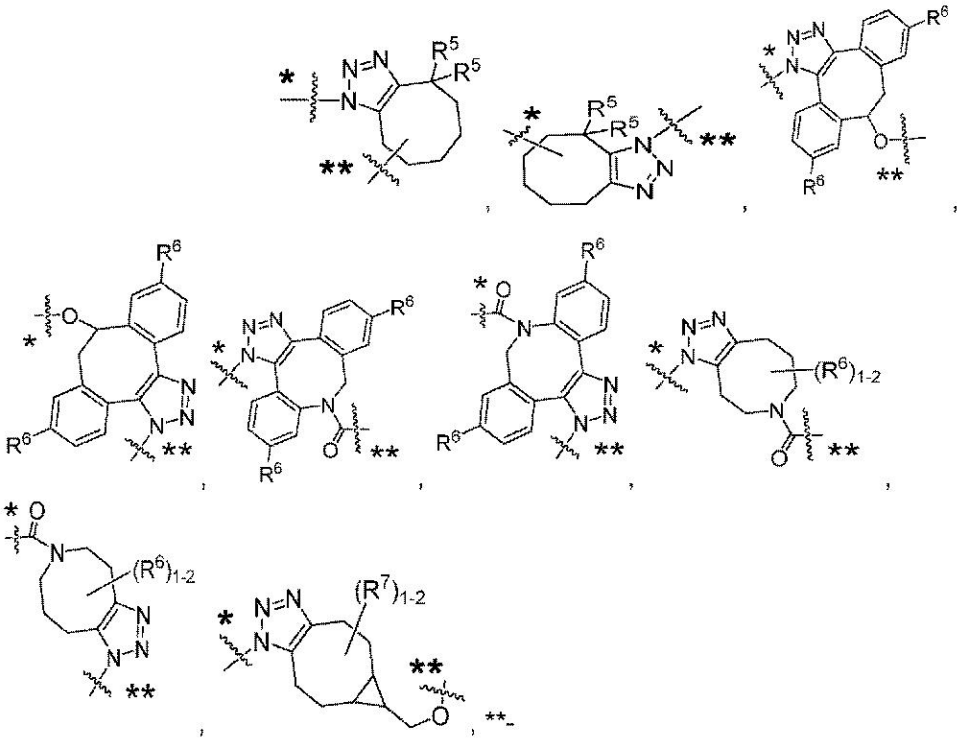
Ｘ１は、

【化１０８】



、－＊ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＲ^{4}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）＊＊－、－＊ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－Ｓ－、

【化１０９】



、＊＊－から選択される二価結合基であり、式中、Ｘ$_{1}$の＊は、Ｌ$_{2}$への付着点を示し、Ｘ$_{1}$の＊＊は、Ａｂへの付着点を示し；

式中、

それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

それぞれのＲ^{5}は、独立してＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＯＨから選択され；

それぞれのＲ^{6}は、独立してＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$及び－ＯＨから選択され、

それぞれのＲ^{7}は、独立してＨ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルコキシ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルキルから選択され、

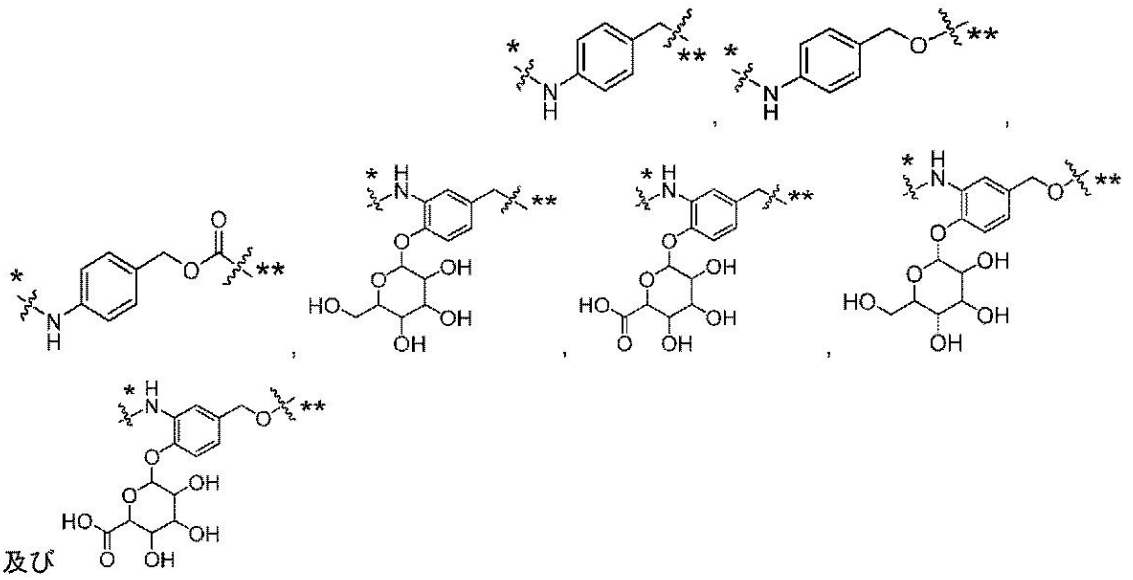
ｙは、１、２、３又は４である、

実施形態５４の式（Ｃ－２）の結合体又は実施形態５８の式（Ｃ－３）の結合体。

【０１９６】

実施形態６３．式中、Ｘ$_{2}$は、

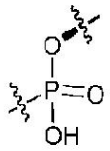
【化１１０】



及び

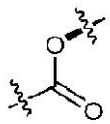
から選択される自己犠牲スペーサであり、式中、Ｘ$_2$の＊は、Ｌ$_1$への付着点を示し、Ｘ$_2$の＊＊は、Ｙ$_1$への付着点、又は

【化１１１】



基への付着点、又は

【化１１２】

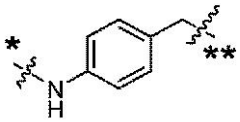


基への付着点を示す、実施形態５４から６２のいずれか１つの結合体。

【０１９７】

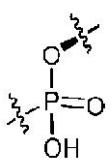
実施形態６４．式中、Ｘ$_2$は、

【化１１３】

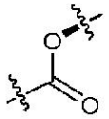


であり、式中、Ｘ$_2$の＊は、Ｌ$_1$への付着点を示し、Ｘ$_2$の＊＊は、Ｙ$_1$への付着点、又は

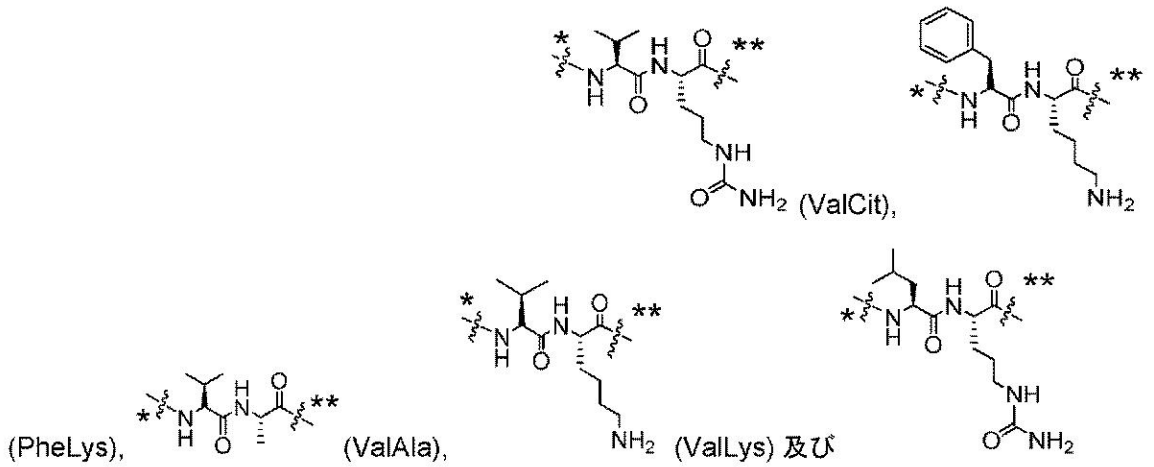
【化１１４】



基への付着点、又は
【化１１５】

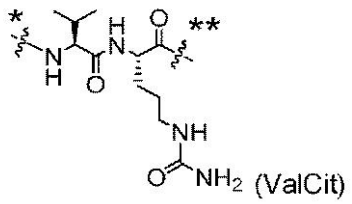


基への付着点を示す、実施形態５４から６３のいずれか１つの結合体。
【０１９８】
実施形態６５．式中、L_1は、２から４つのアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態５４から６４のいずれか１つの結合体。
【０１９９】
実施形態６６．式中、L_1は、バリン、シトルリン、リジン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン、及びチロシンから選択されるアミノ酸残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態５４から６５のいずれか１つの結合体。
【０２００】
実施形態６７．式中、L_1は、少なくとも１つのバリン（Ｖａｌ）又はシトルリン（Ｃｉｔ）残基を含む二価ペプチドリンカーである、実施形態５４～６４のいずれか１つの結合体。
【０２０１】
実施形態６８．式中、L_1は、ＶａｌＣｉｔ、ＰｈｅＬｙｓ、ＶａｌＡｌａ及びＶａｌＬｙｓから選択される二価ジペプチドリンカーである、実施形態５４から６４のいずれか１つの結合体。
【０２０２】
実施形態６９．式中、L_1は、
【化１１６】



から選択される二価ジペプチドリンカーであり、式中、L_1の＊は、L_2への付着点を示し、L_1の＊＊は、X_2への付着点を示す、実施形態５４から６４のいずれか１つの結合体。
【０２０３】
実施形態７０．式中、L_1は、ＶａｌＣｉｔである、実施形態５４から６４のいずれか１つの結合体。
【０２０４】
実施形態７１．式中、
L_1は、

【化１１７】



であり、式中、L_1の＊は、L_2への付着点を示し、L_1の＊＊は、X_2への付着点を示す、実施形態５４から６４のいずれか１つの結合体。

【０２０５】

実施形態７２．式中、L_2は、リンカーである、実施形態５４から７１のいずれか１つの結合体。

【０２０６】

実施形態７３．式中、L_2は、
－＊Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_n$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－、－（CH_2）$_m$－、－＊（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_m$＊＊－、－＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－、－＊＊（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$$CH_2$）$_m$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_m$＊＊－、－＊（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R_3$）$_2$＊＊－、及び－＊（$CH_2$）$_m$Ｃ（$R_3$）$_2$ＳＳ（$CH_2$）$_m$ＮＨＣ（＝Ｏ）（$CH_2$）$_m$＊＊－から選択されるリンカーであり、式中、$L_2$の＊は、$L_1$への付着点を示し、$L_2$の＊＊は、$X_1$への付着点を示し；
式中、
それぞれのR_3は、独立してＨ及びC_1～C_6アルキルから選択され；
それぞれのｍは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９及び１０から選択され、
それぞれのｐは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３及び１４から選択される、実施形態５４から７１のいずれか１つの結合体。

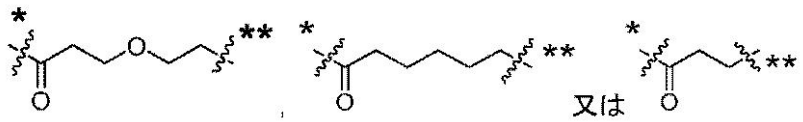
【０２０７】

実施形態７４．式中、L_2は、－＊Ｃ（＝Ｏ）（（CH_2）$_m$Ｏ）$_p$（CH_2）$_m$＊＊－又は－＊Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_m$＊＊－であり、式中、L_2の＊は、L_1への付着点を示し、L_2の＊＊は、X_1への付着点を示し、
式中、それぞれのｍは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０から選択され、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３又は１４である、実施形態５４から７１のいずれか１つの結合体。

【０２０８】

実施形態７５．式中、L_2は、

【化１１８】

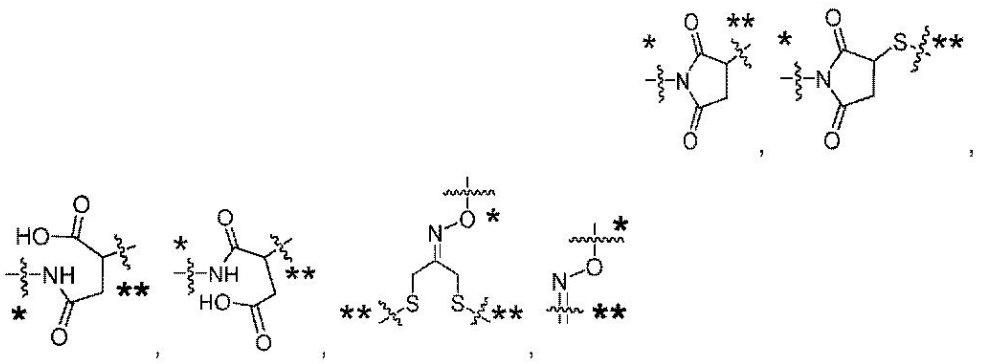


であり、L_2の＊は、L_1への付着点を示し、L_2の＊＊は、X_1への付着点を示す、実施形態５４から７１のいずれか１つの結合体。

【０２０９】

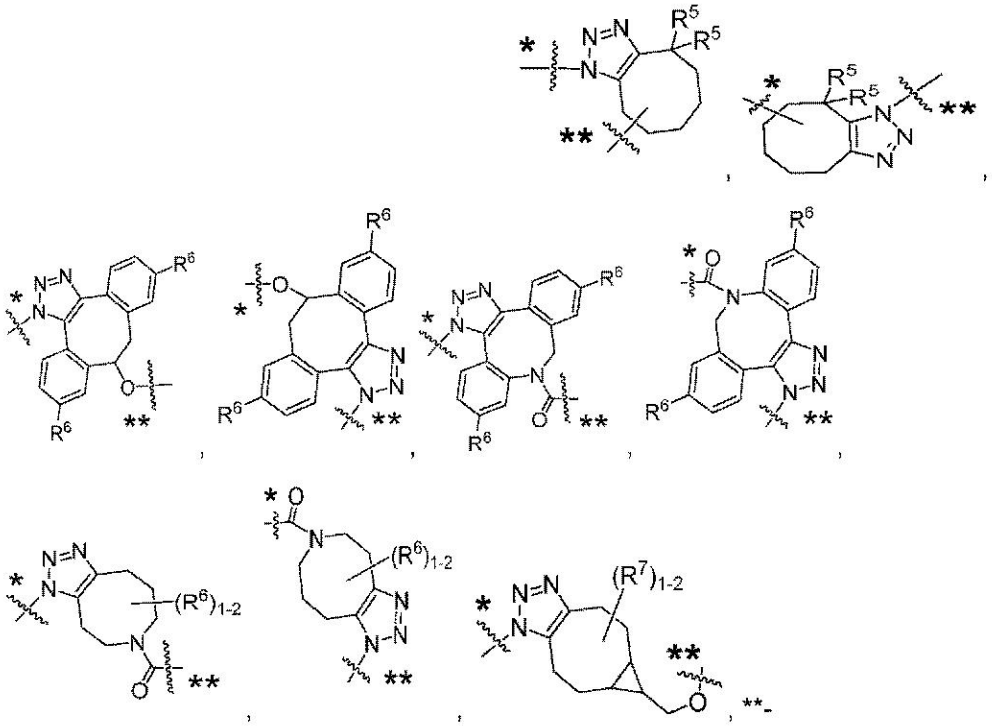
実施形態７６．式中、X_1は、

【化１１９】



、－＊ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＲ^{4}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＲ^{4}Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－＊ＮＨＣ（＝Ｏ）＊＊－、－＊ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－＊ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$＊＊－、－Ｓ－、

【化１２０】



、＊＊－から選択される二価結合基であり、式中、Ｘ$_{1}$の＊は、Ｌ$_{2}$への付着点を示し、Ｘ$_{1}$の＊＊は、Ａｂへの付着点を示し；

式中、

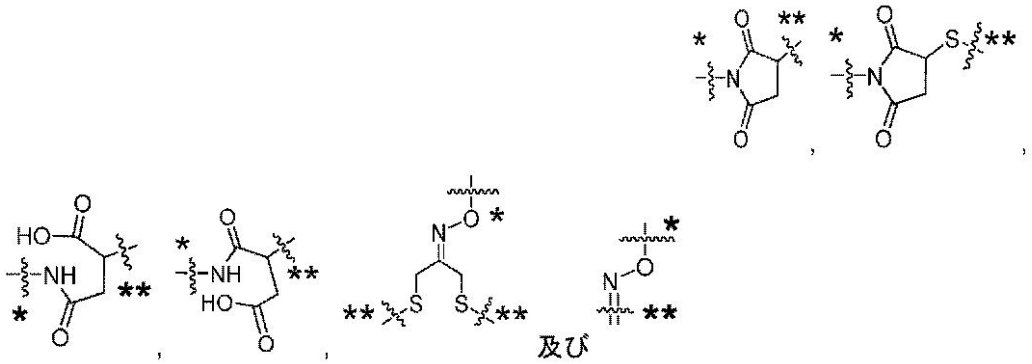
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

それぞれのＲ^{5}は、独立してＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＯＨから選択され；

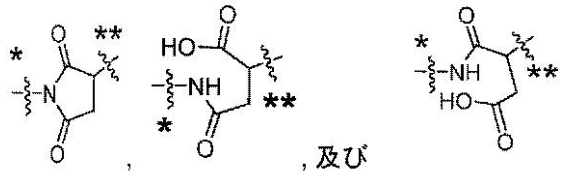
それぞれのＲ^{6}は、独立してＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｆ、Ｃｌ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$及び－ＯＨから選択され、

それぞれのＲ^{7}は、独立してＨ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、フルオロ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジルオキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルコキシ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨによって置換されているＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、

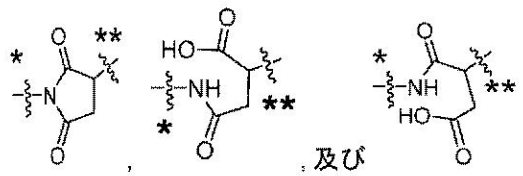
実施形態５４から７５のいずれか１つの結合体。
【０２１０】
実施形態７７．式中、X_1は、
【化１２１】



から選択される二価結合基であり、式中、X_1の＊は、L_2への付着点を示し、X_1の＊＊は、Ａｂへの付着点を示す、
実施形態５４から７５のいずれか１つの結合体。
【０２１１】
実施形態７８．式中、X_1は、
【化１２２】

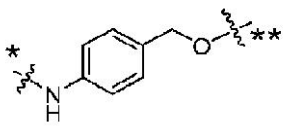


から選択される二価結合基であり、式中、X_1の＊は、L_2への付着点を示し、X_1の＊＊は、Ａｂへの付着点を示す、
実施形態５４から７５のいずれか１つの結合体。
【０２１２】
実施形態７９．式中、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
R^0は、メチル又はエチルであり；
R^1は、メチル又はイソプロピルであり；
R^2は、メチル又はエチルであり；
X_1は、
【化１２３】



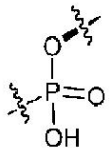
から選択される二価結合基であり、式中、X_1の＊は、L_2への付着点を示し、X_1の＊＊は、Ａｂへの付着点を示し、
X_2は、

【化１２４】



であり、式中、Ｘ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｘ２の＊＊は、

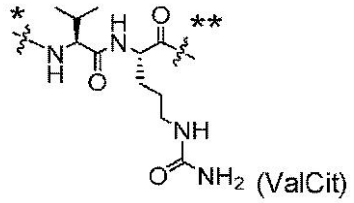
【化１２５】



基への付着点を示し；

Ｌ１は、

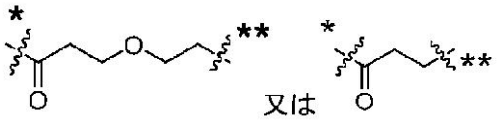
【化１２６】



であり、式中、Ｌ１の＊は、Ｌ２への付着点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｘ２への付着点を示し；

Ｌ２は、

【化１２７】



であり、式中、Ｌ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｌ２の＊＊は、Ｒ８への付着点を示し、

ｙは、１、２、３又は４である、実施形態５４の式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１３】

実施形態８０．式中、

Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；

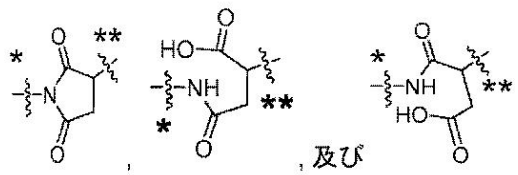
Ｒ０は、メチル又はエチルであり；

Ｒ１は、メチル又はイソプロピルであり；

Ｒ２は、メチル又はエチルであり；

Ｘ１は、

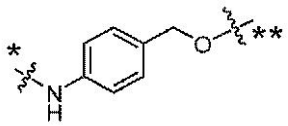
【化１２８】



から選択される二価結合基であり、式中、Ｘ１の＊は、Ｌ２への付着点を示し、Ｘ１の＊＊は、Ａｂへの付着点を示し、

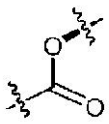
Ｘ２は、

【化１２９】



であり、式中、Ｘ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｘ２の＊＊は、

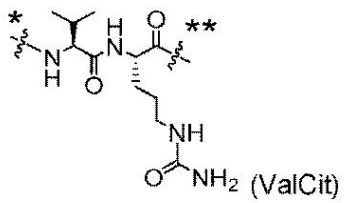
【化１３０】



基への付着点を示し；

Ｌ１は、

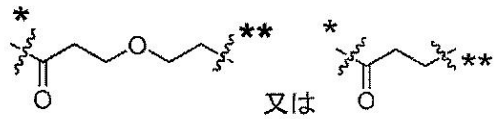
【化１３１】



であり、式中、Ｌ１の＊は、Ｌ２への付着点を示し、Ｌ１の＊＊は、Ｘ２への付着点を示し；

Ｌ２は、

【化１３２】



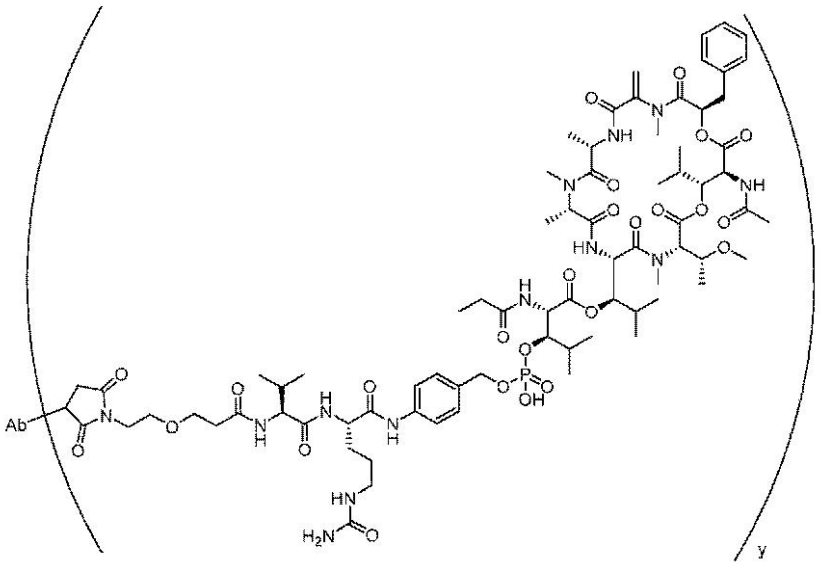
であり、式中、Ｌ２の＊は、Ｌ１への付着点を示し、Ｌ２の＊＊は、Ｒ８への付着点を示し、

ｙは、１、２、３又は４である、実施形態５８の式（Ｃ－３）の結合体。

【０２１４】

実施形態８１．構造：

【化１３３】

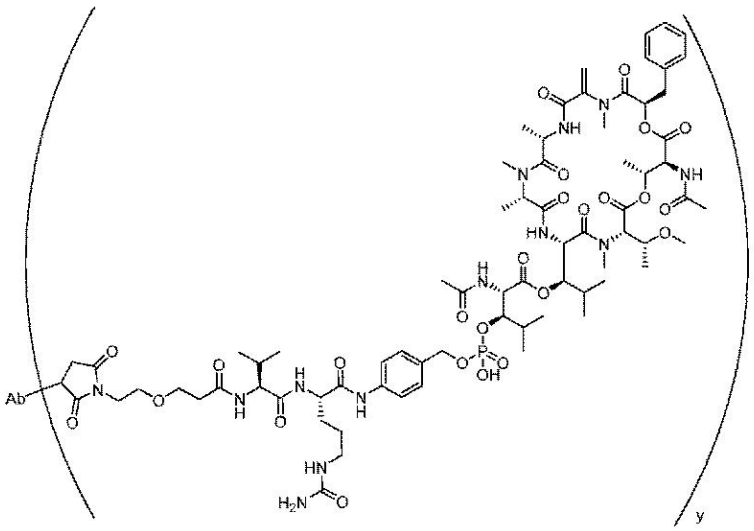


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１５】

実施形態８２．構造：

【化１３４】

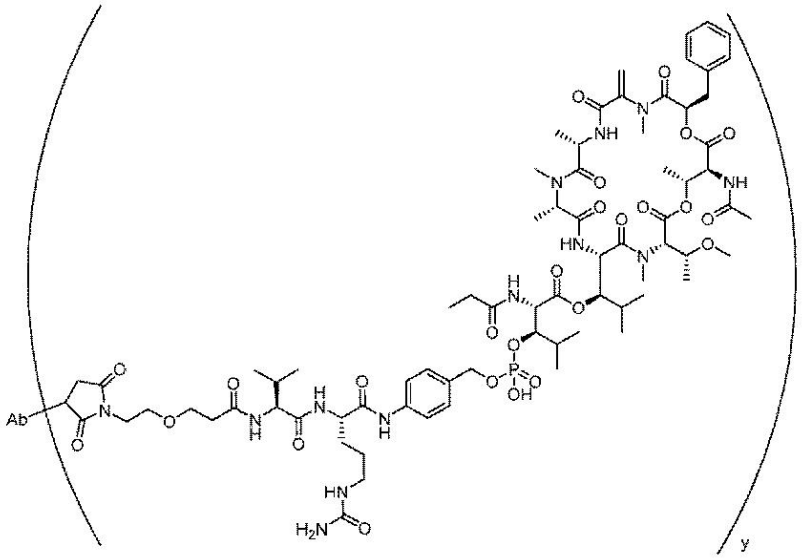


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１６】

実施形態８３．構造：

【化１３５】

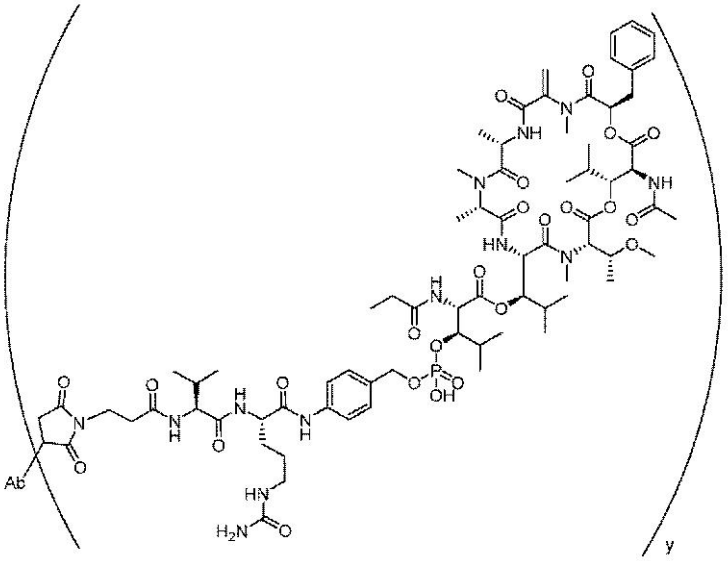


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１７】

実施形態８４．構造：

【化１３６】

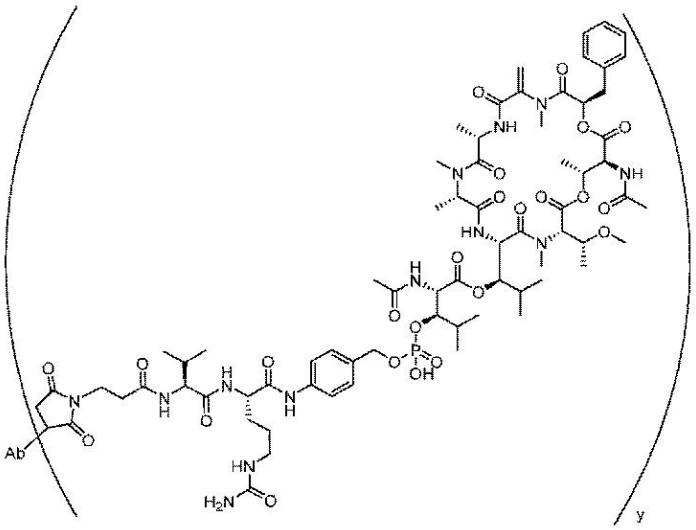


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１８】

実施形態８５．構造：

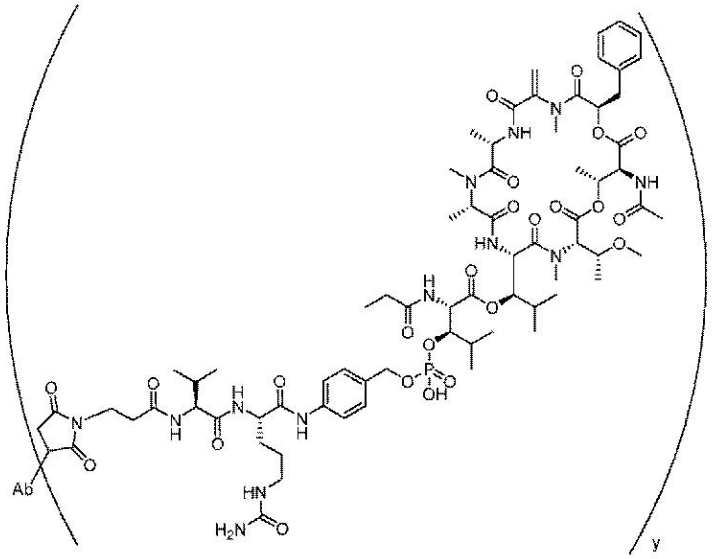
【化１３７】



（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２１９】
実施形態８６．構造：

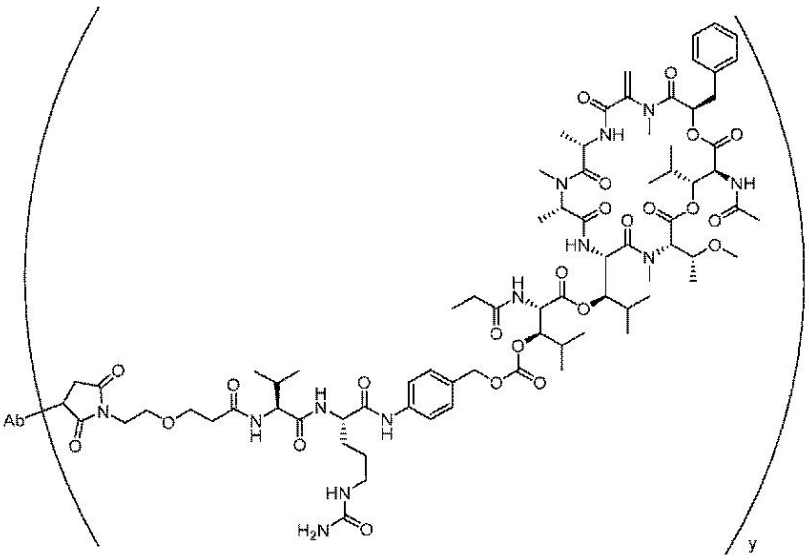
【化１３８】



（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－２）の結合体。

【０２２０】
実施形態８７．構造：

【化１３９】

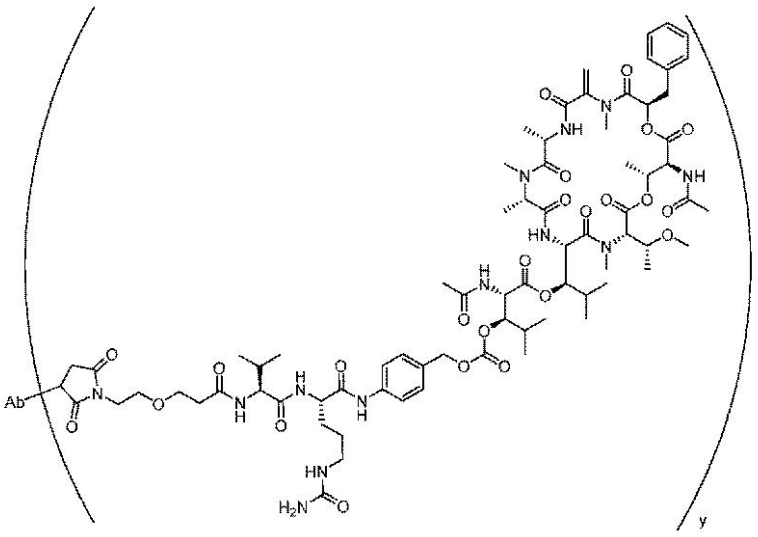


（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２１】

実施形態８８．構造：

【化１４０】

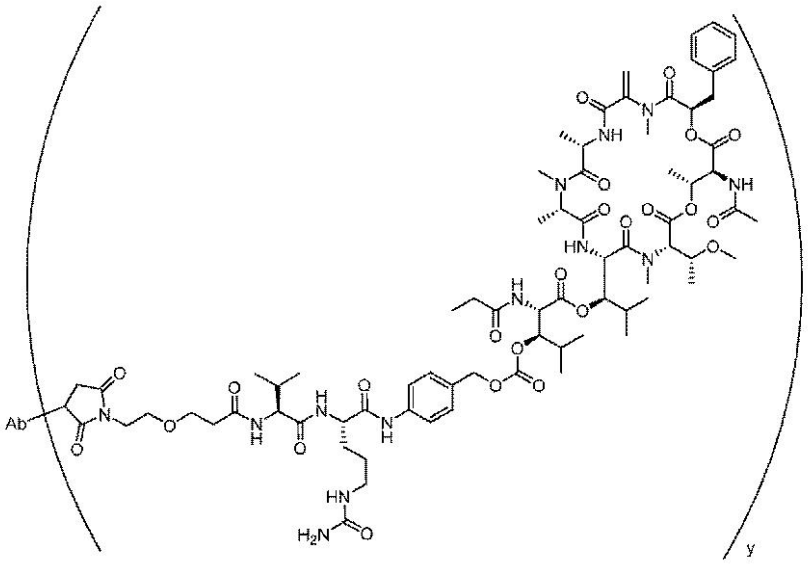


（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２２】

実施形態８９．構造：

【化１４１】

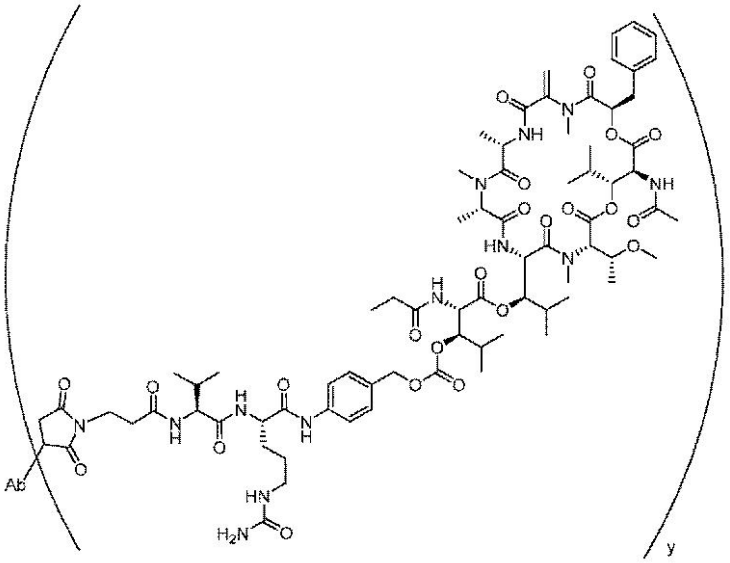


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２３】

実施形態９０．構造：

【化１４２】

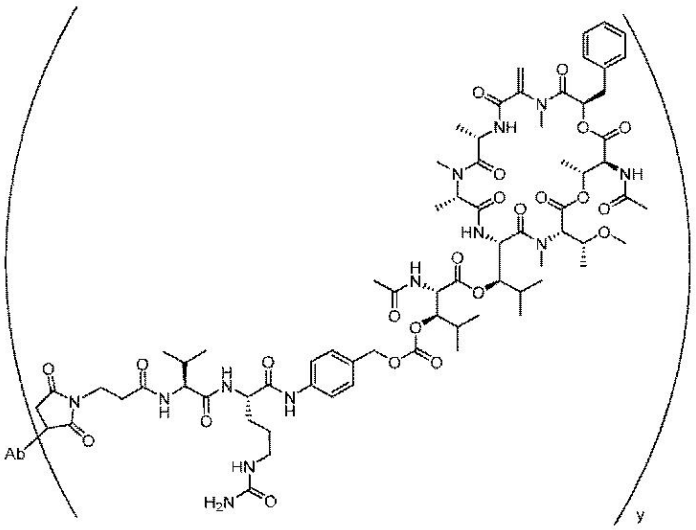


（式中、
ｙは、２又は４であり、
ＡｂはヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２４】

実施形態９１．構造：

【化１４３】

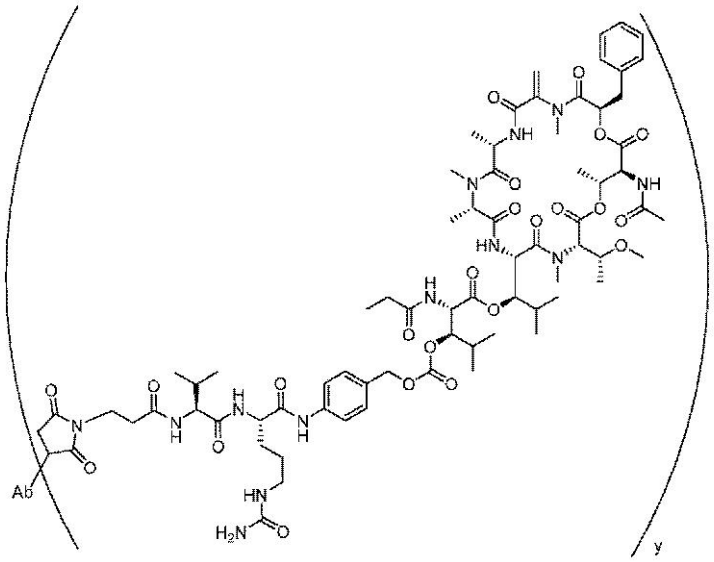


（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２５】

実施形態９２．構造：

【化１４４】



（式中、
ｙは、２又は４であり、
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである）
を有する、式（Ｃ）、式（Ｃ－１）又は式（Ｃ－３）の結合体。

【０２２６】

さらに、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、所与の生物学的応答を改変する薬物部分に結合させることができる。薬物部分は、古典的化学療法剤に限定されると解釈すべきでない。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を有するタンパク質、ペプチド、又はポリペプチドであり得る。そのような

タンパク質として、例えば、毒素、例えば、アブリン、リシンＡ、緑膿菌外毒素、コレラ毒素、又はジフテリア毒素、タンパク質、例えば、腫瘍壊死因子、α－インターフェロン、β－インターフェロン、神経成長因子、血小板由来成長因子、組織プラスミノーゲン活性化因子、サイトカイン、アポトーシス剤、抗血管新生剤、又は生物学的応答改変剤、例えば、リンホカインなどを挙げることができる。

【０２２７】

一実施形態において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、薬物部分、例えば、細胞毒素、薬物（例えば、免疫抑制剤）又は放射性毒素に結合される。細胞毒素の例として、以下に限定されないが、タキサン（例えば、国際公開第０１／３８３１８号パンフレット及びＰＣＴ／ＵＳ０３／０２６７５号明細書参照）、ＤＮＡアルキル化剤（例えば、ＣＣ－１０６５類似体）、アントラサイクリン、チューブリシン類似体、デュオカルマイシン類似体、アウリスタチンＥ、アウリスタチンＦ、メイタンシノイド、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、及び反応性ポリエチレングリコール部分を含む細胞毒性剤（例えば、Ｓａｓｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（Ｔｏｋｙｏ），５３，８７９－８５（２０００）、Ｓｕｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，８，２１７５－８４（２０００）、Ｉｃｈｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（Ｔｏｋｙｏ），４４，１０４５－５３（１９９１）、Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ（２００３）（印刷公開前の電子公開）、米国特許第５，４７５，０９２号明細書、同第６，３４０，７０１号明細書、同第６，３７２，７３８号明細書、及び同第６，４３６，９３１号明細書、米国特許出願公開第２００１／００３６９２３Ａ１号明細書、係属中の米国特許出願第１０／０２４，２９０号明細書及び同第１０／１１６，０５３号明細書、及び国際公開第０１／４９６９８号パンフレット参照）、タキソン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド（ｔｅｎｏｐｏｓｉｄｅ）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ｔ．コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びピューロマイシン並びにそれらの類似体又は相同体が挙げられる。治療剤として、例えば、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシル デカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ））、アブレート剤（ａｂｌａｔｉｎｇ ａｇｅｎｔ）（例えば、メクロレタミン、チオテパ クロラムブシル、メイファラン（ｍｅｉｐｈａｌａｎ）、カルムスチン（ＢＳＮＵ）及びロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、及びシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ） シスプラチン、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（旧名ダウノマイシン）及びドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（旧名アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ））、及び抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン及びビンブラスチン）（例えば、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓの米国特許出願公開第２００９０３０４７２１号明細書参照）も挙げられる。

【０２２８】

本発明の抗体、抗体フラグメント（抗原結合フラグメント）又は機能的等価物に結合させることができる細胞毒素の他の例として、デュオカルマイシン、カリケアミシン、メイタンシン及びアウリスタチン、及びそれらの誘導体が挙げられる。

【０２２９】

種々のタイプの細胞毒素、リンカー及び治療剤を抗体に結合させる方法は当該技術分野において公知であり、例えば、Ｓａｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，（２００３） Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５５：１９９－２１５；Ｔｒａｉｌ ｅｔ ａｌ．，（２００３）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：３２８－３３７；Ｐａｙｎｅ，（２００３）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ３：２０７－２１２；Ａｌｌｅｎ，（２０

０２）Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ ２：７５０－７６３；Ｐａｓｔａｎ ａｎｄ Ｋｒｅｉｔｍａｎ，（２００２） Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ３：１０８９－１０９１；Ｓｅｎｔｅｒ ａｎｄ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，（２００１）Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．５３：２４７－２６４参照。

【０２３０】

本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、放射性同位体に結合させて放射性免疫結合体とも称される細胞毒性放射性医薬を生成することもできる。診断又は治療的使用のために抗体に結合させることができる放射性同位体の例として、以下に限定されないが、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、イットリウム－９０、及びルテチウム－１７７が挙げられる。放射性免疫結合体を調製する方法は、当該技術分野において確立されている。放射性免疫結合体の例は、市販されており、例として、Ｚｅｖａｌｉｎ（商標）（ＤＥＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）及びＢｅｘｘａｒ（商標）（Ｃｏｒｉｘａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）であり、同様の方法を用いて本発明の抗体を用いて放射性免疫結合体を調製することができる。特定の実施形態において、大環状キレータは、リンカー分子を介して抗体に付着させることができる１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－テトラ酢酸（ＤＯＴＡ）である。そのようなリンカー分子は、一般に当該技術分野において公知であり、それぞれ参照によって全体として組み込まれるＤｅｎａｒｄｏ ｅｔ ａｌ．，（１９９８）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４（１０）：２４８３－９０；Ｐｅｔｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０（４）：５５３－７；及びＺｉｍｍｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．２６（８）：９４３－５０に記載されている。

【０２３１】

本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、異種タンパク質又はポリペプチドに（又はそのフラグメント、好ましくは、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも３０個、少なくとも４０個、少なくとも５０個、少なくとも６０個、少なくとも７０個、少なくとも８０個、少なくとも９０個又は少なくとも１００個のアミノ酸のポリペプチドに）結合させて融合タンパク質を生成することもできる。特に、本発明は、本明細書に記載の抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）（例えば、Ｆａｂフラグメント、Ｆｄフラグメント、Ｆｖフラグメント，Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメント、ＶＨドメイン、ＶＨ ＣＤＲ、ＶＬドメイン又はＶＬ ＣＤＲ）及び異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドを含む融合タンパク質を提供する。

【０２３２】

追加の融合タンパク質は、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、及び／又はコドンシャッフリング（まとめて「ＤＮＡシャッフリング」と称される）の技術を介して生成することができる。ＤＮＡシャッフリングを使用して本発明の抗体又はそのフラグメントの活性を変更することができる（例えば、より高い親和性及びより低い解離速度を有する抗体又はそのフラグメント）。一般に、米国特許第５，６０５，７９３号明細書、同第５，８１１，２３８号明細書、同第５，８３０，７２１号明細書、同第５，８３４，２５２号明細書、及び同第５，８３７，４５８号明細書；Ｐａｔｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８：７２４－３３；Ｈａｒａｙａｍａ，（１９９８）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６（２）：７６－８２；Ｈａｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２８７：２６５－７６；及びＬｏｒｅｎｚｏ ａｎｄ Ｂｌａｓｃｏ，（１９９８）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２４（２）：３０８－３１３（それらの特許及び刊行物のそれぞれは参照によって全体として本明細書に組み込まれる）参照。抗体若しくはそのフラグメント、又はコードされる抗体若しくはそのフラグメントは、組換え前にエラープローンＰＣＲ、ランダムヌクレオチド挿入又は他の方法によりランダム突然変異誘発に供することによって変更することができる。抗原に特異的に結合する抗体又はそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、１つ以上の異種分子の１つ以上の成分、モチ

ーフ、セクション、部分、ドメイン、フラグメントなどと組み換えることができる。
【０２３３】
さらに、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、マーカー配列、例えば、ペプチドに結合させて精製を容易にすることができる。好ましい実施形態において、マーカーアミノ酸配列は、ヘキサヒスチジンペプチド（配列番号２６７）、例えば、とりわけｐＱＥベクター（ＱＩＡＧＥＮ，Ｉｎｃ．，９２５９　Ｅｔｏｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，ＣＡ，９１３１１）に提供されるタグであり、それらの多くは市販されている。Ｇｅｎｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：８２１－８２４に記載の通り、例えば、ヘキサヒスチジン（配列番号２６７）は、融合タンパク質の簡便な精製を提供する。精製に有用な他のペプチドタグとして、以下に限定されないが、インフルエンザヘマグルチニンタンパク質に由来するエピトープに対応するヘマグルチニン（「ＨＡ」）タグ（Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８４）Ｃｅｌｌ　３７：７６７）、及び「ＦＬＡＧ」タグ（Ａ．Ｅｉｎｈａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　４９：４５５－４６５，２００１）が挙げられる。本発明によれば、抗体又は抗原結合フラグメントは、腫瘍浸透ペプチドに結合させてそれらの有効性を増強させることもできる。
【０２３４】
他の実施形態において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、診断又は検出剤に結合される。そのような免疫結合体は、臨床試験手順の一部としての疾患及び／又は障害の発症、発生、進行及び／又は重症度の監視又は予後診断、例えば、特定の治療の有効性の決定に有用であり得る。そのような診断及び検出は、抗体を検出可能物質、例として、以下に限定されないが、種々の酵素、例えば、以下に限定されないが、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼ；人工基、例えば、以下に限定されないが、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチン；蛍光材料、例えば、以下に限定されないが、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ３５０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４０５、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４３０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５００、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５１４、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５３２、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５４６、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５５５、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５６８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５９４、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６１０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６３３、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６６０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６８０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ７００、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ７５０、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル又はフィコエリスリン；発光材料、例えば、以下に限定されないが、ルミノール；生体発光材料、例えば、以下に限定されないが、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリン；放射性材料、例えば、以下に限定されないが、ヨウ素（^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、及び^{121}Ｉ、）、炭素（^{14}Ｃ）、硫黄（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、インジウム（^{115}Ｉｎ、^{113}Ｉｎ、^{112}Ｉｎ、及び^{111}Ｉｎ、）、テクネチウム（^{99}Ｔｃ）、タリウム（^{201}Ｔｉ）、ガリウム（^{68}Ｇａ、^{67}Ｇａ）、パラジウム（^{103}Ｐｄ）、モリブデン（^{99}Ｍｏ）、キセノン（^{133}Ｘｅ）、フッ素（^{18}Ｆ）、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｐｍ、^{140}Ｌａ、^{175}Ｙｂ、^{166}Ｈｏ、^{90}Ｙ、^{47}Ｓｃ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{142}Ｐｒ、^{105}Ｒｈ、^{97}Ｒｕ、^{68}Ｇｅ、^{57}Ｃｏ、^{65}Ｚｎ、^{85}Ｓｒ、^{32}Ｐ、^{153}Ｇｄ、^{169}Ｙｂ、^{51}Ｃｒ、^{54}Ｍｎ、^{75}Ｓｅ、^{64}Ｃｕ、^{113}Ｓｎ、及び^{117}Ｓｎ；並びに種々の陽電子放出断層撮影を用いる陽電子放出金属、並びに非放射性常磁性金属イオンに結合させることによって達成することができる。
【０２３５】
本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は機能的等価物は、免疫アッセイ又は標的抗原の精製に特に有用な固体支持体に付着させることもできる

。そのような固体支持体として、以下に限定されないが、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル又はポリプロピレンが挙げられる。

【０２３６】

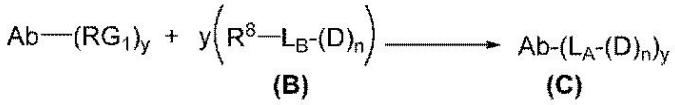
３．ＡＤＣの結合及び調製

式（Ｃ）、式（Ｃ－１）及び式（Ｃ－２）の抗体結合体を作製する方法

式（Ｃ）の結合体の形成のための一般的な反応スキームを、以下のスキーム１に示す。

【化１４５】

スキーム１



（式中、ＲＧ$_1$は、リンカー－薬物化合物に付着している適合性反応性基Ｒ^{8}と反応する抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂ上の反応性基、例にすぎないが、チオール、アミン又はケトンであり、それによって抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂを１つ以上のリンカー－薬物部分に共有結合させる。ＲＧ$_1$及びＲ^{8}基のそのような反応の非限定的な例は、チオール（ＲＧ$_1$）と反応してスクシンイミド環を生じさせるマレイミド（Ｒ^8）、又はケトン（ＲＧ$_1$）と反応してオキシムを生じさせるヒドロキシルアミン（Ｒ^8）である）

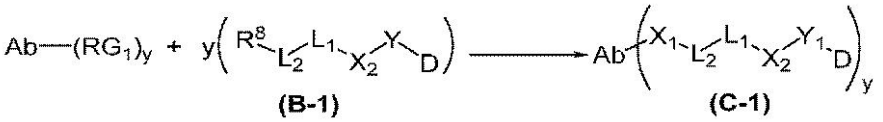
一実施形態において、Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ、又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）であり、Ｌ$_a$は、ＲＧ$_1$及びＲ^{8}が反応する場合に形成される二価結合基をさらに含むリンカーであり、ｎは、１、２、３又は４であり、ｙは、１、２、３又は４である。

【０２３７】

式（Ｃ－１）の結合体の形成のための一般的な反応スキームを、以下のスキーム２に示す。

【化１４６】

スキーム２



（式中、ＲＧ$_1$は、リンカー－薬物部分に付着している適合性反応性基Ｒ^{8}と反応する抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂ上の反応性基、例にすぎないが、チオール、アミン又はケトンであり、それによって抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂを１つ以上のリンカー－薬物部分に共有結合させる。ＲＧ$_1$及びＲ^{8}基のそのような反応の非限定的な例は、チオール（ＲＧ$_1$）と反応してスクシンイミド環を生じさせるマレイミド（Ｒ^8）、又はケトン（ＲＧ$_1$）と反応してオキシムを生じさせるヒドロキシルアミン（Ｒ^8）である）

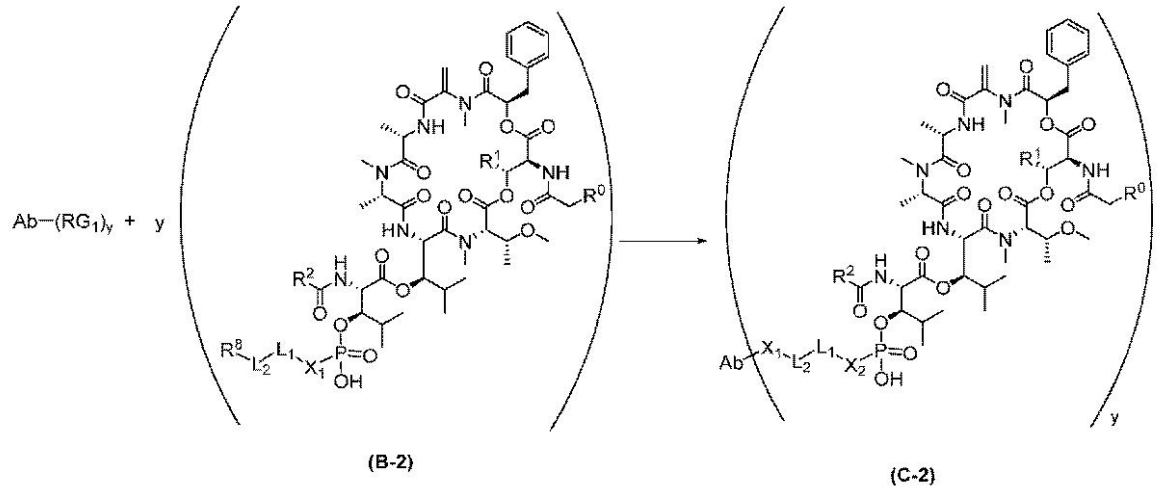
一実施形態において、Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ、又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタ（ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタ）であり、Ｘ$_1$は、ＲＧ$_1$及びＲ^{8}が反応する場合に形成される二価結合基（例えば、スクシンイミド環又はオキシム）であり、Ｙ$_1$は、ホスフェート基であり、Ｘ$_2$は、自己犠牲スペーサであり、Ｌ$_1$は、二価ペプチドリンカーであり、Ｌ$_2$は、結合又はリンカーであり、ｙは、１、２、３又は４である。

【０２３８】

式（Ｃ－２）の結合体の形成のための一般的な反応スキームを、以下のスキーム３に示す。

【化１４７】

スキーム３



（式中、ＲＧ$_1$は、リンカー－薬物部分に付着している適合性反応性基Ｒ^{8}と反応する抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂ上の反応性基、例にすぎないが、チオール、アミン又はケトンであり、それによって抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂを１つ以上のリンカー－薬物部分に共有結合させる。ＲＧ$_1$及びＲ^{8}基のそのような反応の非限定的な例は、チオール（ＲＧ$_1$）と反応してスクシンイミド環を生じさせるマレイミド（Ｒ^8）、又はケトン（ＲＧ$_1$）と反応してオキシムを生じさせるヒドロキシルアミン（Ｒ^8）である）

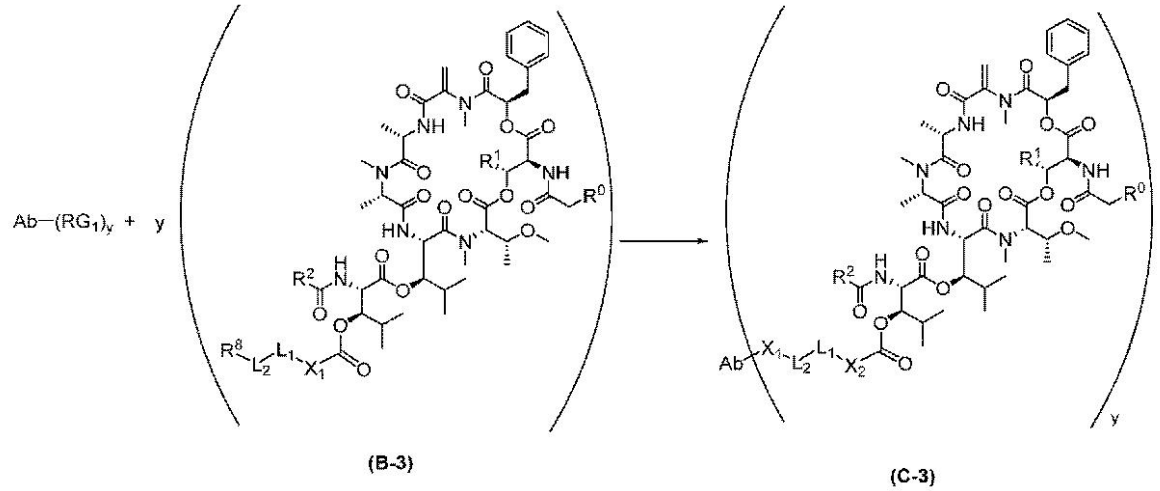
ここで、Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり、Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり、Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり、Ｘ$_1$は、ＲＧ$_1$及びＲ^{8}が反応する場合に形成される二価結合基（例えば、スクシンイミド環又はオキシム）であり、Ｘ$_2$は、自己犠牲スペーサであり、Ｌ$_1$は、二価ペプチドリンカーであり、Ｌ$_2$は、結合又はリンカーであり、ｙは、１、２、３又は４である。

【０２３９】

式（Ｃ－２）の結合体の形成のための一般的な反応スキームを、以下のスキーム４に示す。

【化１４８】

スキーム４



（式中、ＲＧ$_1$は、リンカー－薬物部分に付着している適合性反応性基Ｒ^{8}と反応する抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂ上の反応性基、例にすぎないが、チオール、アミン又はケトンであり、それによって抗体又はその抗原結合フラグメントＡｂを１つ以上のリ

ンカー－薬物部分に共有結合させる。ＲＧ$_1$及びＲ^{8}基のそのような反応の非限定的な例は、チオール（ＲＧ$_1$）と反応してスクシンイミド環を生じさせるマレイミド（Ｒ^8）、又はケトン（ＲＧ$_1$）と反応してオキシムを生じさせるヒドロキシルアミン（Ｒ^8）である）

ここで、Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり、Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり、Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり、Ｘ$_1$は、ＲＧ$_1$及びＲ^{8}が反応する場合に形成される二価結合基（例えば、スクシンイミド環又はオキシム）であり、Ｘ$_2$は、自己犠牲スペーサであり、Ｌ$_1$は、二価ペプチドリンカーであり、Ｌ$_2$は、結合又はリンカーであり、ｙは、１、２、３又は４である。

【０２４０】

操作システイン抗体残基への結合の方法

本発明の結合体は、例えば、部位特異的突然変異誘発によって抗体中に操作されたシステイン残基を用いて調製することができる。そのような部位特異的結合体は、均一であり、向上された特性を有する（Ｊｕｎｕｔｕｌａ ＪＲ，Ｒａａｂ Ｈ，Ｃｌａｒｋ Ｓ，Ｂｈａｋｔａ Ｓ，Ｌｅｉｐｏｌｄ ＤＤ，Ｗｅｉｒ Ｓ，Ｃｈｅｎ Ｙ，Ｓｉｍｐｓｏｎ Ｍ，Ｔｓａｉ ＳＰ，Ｄｅｎｎｉｓ ＭＳ，Ｌｕ Ｙ，Ｍｅｎｇ ＹＧ，Ｎｇ Ｃ，Ｙａｎｇ Ｊ，Ｌｅｅ ＣＣ，Ｄｕｅｎａｓ Ｅ，Ｇｏｒｒｅｌｌ Ｊ，Ｋａｔｔａ Ｖ，Ｋｉｍ Ａ，ＭｃＤｏｒｍａｎ Ｋ，Ｆｌａｇｅｌｌａ Ｋ，Ｖｅｎｏｏｋ Ｒ，Ｒｏｓｓ Ｓ，Ｓｐｅｎｃｅｒ ＳＤ，Ｌｅｅ Ｗｏｎｇ Ｗ，Ｌｏｗｍａｎ ＨＢ，Ｖａｎｄｌｅｎ Ｒ，Ｓｌｉｗｋｏｗｓｋｉ ＭＸ，Ｓｃｈｅｌｌｅｒ ＲＨ，Ｐｏｌａｋｉｓ Ｐ，Ｍａｌｌｅｔ Ｗ．（２００８）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２６：９２５－９３２）。

【０２４１】

哺乳類細胞中で発現される抗体中の操作システインはそれらの生合成の間にアダクト（ジスルフィド）、例えば、グルタチオン（ＧＳＨ）及び／又はシステインによって修飾されているため（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．２００９）、最初に発現される生成物中の操作システイン残基はチオール反応性試薬、例えば、マレイミド又はブロモ－若しくはヨード－アセトアミド基と非反応性である。ペイロードを操作システインに発現後に結合させるため、グルタチオン又はシステインアダクトを、それらのジスルフィドアダクトを還元することによって除去する必要があり、それは一般に発現タンパク質中の天然ジスルフィドを還元することも伴う。アダクト化操作システインの脱保護は、最初に抗体を還元剤、例えば、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）、ＴＣＥＰ又は還元システインに曝露させることとそれに続く、機能的抗体構造を回復及び／又は安定化させるための抗体の全ての天然ジスルフィド結合の再酸化を可能とする手順によって達成することができる。

【０２４２】

いくつかの方法を使用して抗体薬物結合体の調製のために操作システイン残基を有する抗体を還元し、再酸化することができる。高濃度のＣｕＳＯ$_4$を用いる文献に既に記載の再酸化プロトコルに従う試みは、タンパク質沈殿をもたらした（Ｊｕｎｕｔｕｌａ ＪＲ，Ｒａａｂ Ｈ，Ｃｌａｒｋ Ｓ，Ｂｈａｋｔａ Ｓ，Ｌｅｉｐｏｌｄ ＤＤ，Ｗｅｉｒ Ｓ，Ｃｈｅｎ Ｙ，Ｓｉｍｐｓｏｎ Ｍ，Ｔｓａｉ ＳＰ，Ｄｅｎｎｉｓ ＭＳ，Ｌｕ Ｙ，Ｍｅｎｇ ＹＧ，Ｎｇ Ｃ，Ｙａｎｇ Ｊ，Ｌｅｅ ＣＣ，Ｄｕｅｎａｓ Ｅ，Ｇｏｒｒｅｌｌ Ｊ，Ｋａｔｔａ Ｖ，Ｋｉｍ Ａ，ＭｃＤｏｒｍａｎ Ｋ，Ｆｌａｇｅｌｌａ Ｋ，Ｖｅｎｏｏｋ Ｒ，Ｒｏｓｓ Ｓ，Ｓｐｅｎｃｅｒ ＳＤ，Ｌｅｅ Ｗｏｎｇ Ｗ，Ｌｏｗｍａｎ ＨＢ，Ｖａｎｄｌｅｎ Ｒ，Ｓｌｉｗｋｏｗｓｋｉ ＭＸ，Ｓｃｈｅｌｌｅｒ ＲＨ，Ｐｏｌａｋｉｓ Ｐ，Ｍａｌｌｅｔ Ｗ．（２００８）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２６：９２５）。本発明者らは、還元及び抗体再酸化のいくつかの異なる方法を用いて抗体薬物結合体を良好に調製し、得た。

【０２４３】

以下は、抗体薬物結合体の調製のために操作システイン残基を有する抗体を還元し、再酸化する方法である。フレッシュに調製したＤＴＴを精製Ｃｙｓ突然変異抗体に１０ｍＭの最終濃度まで添加する。ＤＴＴと室温において１時間インキュベートした後、混合物を

４℃においてＰＢＳに対して３日間透析し、毎日バッファ交換してＤＴＴを除去し、抗体の天然ジスルフィド結合を再酸化した。代替方法は、脱塩カラム、例えば、ＰＢＳによって平衡化されたＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５を介して還元試薬を除去することである。タンパク質を完全に還元したら、１ｍＭの酸化型アスコルベート（デヒドロアスコルビン酸）を場合によって脱塩サンプルに添加し、再酸化インキュベーションを２０～２４時間実施する。

【０２４４】

別の例示的な方法において、操作Ｃｙｓ残基の脱保護は、完全に還元されたシステインを２０ｍＭの濃度においてプロテインＡ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ樹脂に結合している抗体に添加することによって達成される。Ｃｙｓアダクトの還元は、室温におけるおおよそ３０～６０分間のインキュベーションによって達成され、次いで樹脂を５０ベッドのＰＢＳによって樹脂を洗浄することによって還元剤が急速に除去される。還元抗体の再酸化は、洗浄スラリーを室温において促進剤としての５０～２０００ｎＭのＣｕＣｌ$_2$の添加あり又はなしでインキュベートすることによって達成される。硫酸銅の使用を除き、本明細書における実施例は本明細書に記載のプロトコルのそれぞれを用い、結果は同様である。再酸化は鎖内ジスルフィドを回復させる一方、透析、脱塩又はプロテインＡクロマトグラフィは還元剤並びにシステイン及び抗体の操作システインに最初に連結されたグルタチオンを除去する。典型的には、ＨＰＬＣ逆相クロマトグラフィを用いて再酸化プロセスを監視する。抗体を８０℃に加熱したＰＬＲＰ－Ｓカラム（４０００Å、５０ｍｍ×２．１ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ）上にロードし、１．５ｍＬ／分における０．１％のＴＦＡを含有する水中の３０～４５％のＣＨ３ＣＮの線形勾配並びに２１５、２５４、及び２８０ｎｍにおけるピーク検出を用いて溶出させる。

【０２４５】

再酸化後、抗体をリンカー－薬物化合物、例として、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）、式（Ｂ－２）又は式（Ｂ－３）の化合物に結合させる（スキーム１－４参照）。例として、式（Ｂ）、式（Ｂ－１）、式（Ｂ－２）又は式（Ｂ－３）の化合物を再酸化Ｃｙｓ突然変異抗体に、ＰＢＳバッファ（ｐＨ７．２）中で抗体に対して５～１０モル当量において添加する。インキュベーションを１～２時間実施する。結合プロセスを、非結合体抗体から結合体抗体を分離し得る逆相ＨＰＬＣによって監視する。結合反応混合物を８０℃に加熱したＰＲＬＰ－Ｓカラム（４０００Å、５０ｍｍ×２．１ｍｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ）上で分析し、カラムの溶出を０．１％のＴＦＡを含有する水中３０～６０％のアセトニトリルの線形勾配によって１．５ｍｌ／分の流量において実施する。カラムからのタンパク質の溶出を２８０ｎｍ、２５４ｎｍ及び２１５ｎｍにおいて監視する。

【０２４６】

或いは、プロテインＡ樹脂に結合している抗体について、抗体を再酸化したら、樹脂を１０カラム容量のＰＢＳによって洗浄し、次いで樹脂を等容量のＰＢＳ中で再懸濁させ、８倍過剰の式（Ｂ）、式（Ｂ－１）、式（Ｂ－２）又は式（Ｂ－３）の化合物（ＤＭＳＯ中）を添加し、室温において２時間インキュベートする。次いで、樹脂を５０カラム容量のＰＢＳによって洗浄し、得られる抗体薬物結合体をプロテインＡ樹脂から溶出させ、１／１０容量の１ＭのトリスｐＨ９．０によって中和し、適切なバッファ中でバッファ交換して分取サイズ排除クロマトグラフィ（必要な場合）を実施する。

【０２４７】

免疫結合体は、一般に薬物抗体比（ＤＡＲ）と称される、抗体結合部分に対する薬物部分の平均負荷に関しても特徴付けられる。ＤＡＲ値を、例えば、還元及び脱グリコシル化サンプルについてのＬＣ－ＭＳデータから推定する。ＬＣ／ＭＳは、ＡＤＣ中の抗体に付着しているペイロード（薬物部分）の平均分子数の定量を可能とする。ＨＰＬＣは抗体を軽鎖及び重鎖に分離し、また重鎖（ＨＣ）及び軽鎖（ＬＣ）を鎖ごとのリンカー－ペイロード群の数に従って分離する。質量分析データは、混合物中の成分種、例えば、ＬＣ、ＬＣ＋１、ＬＣ＋２、ＨＣ、ＨＣ＋１、ＨＣ＋２などの同定を可能とする。ＬＣ及びＨＣ鎖の平均負荷から、ＡＤＣについての平均ＤＡＲを計算することができる。所与の免疫結合

体サンプルについてのＤＡＲは、２つの軽鎖及び２つの重鎖を含有する四量体抗体に付着している薬物（ペイロード）分子の平均数を表す。

【０２４８】

本出願の本文全体にわたり、本明細書の本文と配列表との間に矛盾がある場合、本明細書の本文が優先されるものとする。

【０２４９】

【表２】

表2、本発明の抗PMEL17抗体の例

G1 E152C_S375C_wt LC		
配列番号1	HCDR1 (組合せ)	GGTFSDYAIT
配列番号2	HCDR2 (組合せ)	GIIPIFGTANYAQKFQG
配列番号3	HCDR3 (組合せ)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号4	HCDR1 (Kabat)	DYAIT
配列番号2	HCDR2 (Kabat)	GIIPIFGTANYAQKFQG
配列番号3	HCDR3 (Kabat)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号5	HCDR1 (Chothia)	GGTFSDY
配列番号6	HCDR2 (Chothia)	IPIFGT
配列番号3	HCDR3 (Chothia)	EGGLLTDISYSRYWFAY

【０２５０】

【表３】

配列番号7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSDYA
配列番号8	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGTA
配列番号9	HCDR3 (IMGT)	AREGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDY AITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSS
配列番号11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
配列番号12	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDY AITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２５１】

【表４】

配列番号13	DNA重鎖	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCTAG CACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCT GCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGG CTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTG GGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACC CCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGT CCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT ACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCC AGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCC AAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACA CCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGT TCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGA GCCCCGGCAAG

【０２５２】

【表５】

配列番号14	LCDR1 (組合せ)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (組合せ)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (組合せ)	QSWDHSYSLVV
配列番号14	LCDR1 (Kabat)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (Kabat)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (Kabat)	QSWDHSYSLVV
配列番号17	LCDR1 (Chothia)	DALRDKF
配列番号18	LCDR2 (Chothia)	DDN
配列番号19	LCDR3 (Chothia)	WDHSYSLV
配列番号20	LCDR1 (IMGT)	ALRDKF
配列番号18	LCDR2 (IMGT)	DDN
配列番号16	LCDR3 (IMGT)	QSWDHSYSLVV
配列番号21	VL	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKFVYW YQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAEDEADYYCQSWDHSYSLVVFGG GTKLTVL

【０２５３】

【表６】

配列番号22	DNA VL	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAG CGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCT GTAGCGGCGATGCTCTGCGTGACAAATTCGTT TACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGC CGGTGCTGGTGATCTACGACGACAACAACCGT CCGAGCGGCATCCCGGAACGTTTTAGCGGATC CAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATT AGCGGCACCCAGGCGGAAGACGAAGCGGATT ATTACTGCCAGTCTTGGGACCATTCTTACTCTC TGGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACT GTCCTG
配列番号23	軽鎖	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKFVYW YQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAEDEADYYCQSWDHSYSLVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
配列番号24	DNA軽鎖	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAG CGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCT GTAGCGGCGATGCTCTGCGTGACAAATTCGTT TACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGC CGGTGCTGGTGATCTACGACGACAACAACCGT CCGAGCGGCATCCCGGAACGTTTTAGCGGATC CAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATT AGCGGCACCCAGGCGGAAGACGAAGCGGATT ATTACTGCCAGTCTTGGGACCATTCTTACTCTC TGGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACT GTCCTGGGACAACCTAAGGCCGCTCCCTCCGT GACCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGGAACTGC AGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGGC CTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCC GGCGTGGAGACAACCACCCCCAGCAAGCAGA GCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCAC AGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGG GCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCAC CGAGTGCAGC
G1 E152C_S375C_3J LC		
配列番号1	HCDR1 (組合せ)	GGTFSDYAIT
配列番号2	HCDR2 (組合せ)	GIIPIFGTANYAQKFQG

【０２５４】

【表７】

配列番号3	HCDR3 (組合せ)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号4	HCDR1 (Kabat)	DYAIT
配列番号2	HCDR2 (Kabat)	GIIPIFGTANYAQKFQG
配列番号3	HCDR3 (Kabat)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号5	HCDR1 (Chothia)	GGTFSDY
配列番号6	HCDR2 (Chothia)	IPIFGT
配列番号3	HCDR3 (Chothia)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSDYA
配列番号8	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGTA
配列番号9	HCDR3 (IMGT)	AREGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYA ITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREG GLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSS
配列番号11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
配列番号12	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYA ITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREG GLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２５５】

【表８】

配列番号13	DNA重鎖	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCTAG CACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCT GCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGG CTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTG GGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCC CCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCC CACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAC AAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGC TTCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCC CCGGCAAG

【０２５６】

【表９】

配列番号14	LCDR1 (組合せ)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (組合せ)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (組合せ)	QSWDHSYSLVV
配列番号14	LCDR1 (Kabat)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (Kabat)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (Kabat)	QSWDHSYSLVV
配列番号17	LCDR1 (Chothia)	DALRDKF
配列番号18	LCDR2 (Chothia)	DDN
配列番号19	LCDR3 (Chothia)	WDHSYSLV
配列番号20	LCDR1 (IMGT)	ALRDKF
配列番号18	LCDR2 (IMGT)	DDN
配列番号16	LCDR3 (IMGT)	QSWDHSYSLVV
配列番号25	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDALRDKFVY WYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQAGDEADYYCQSWDHSYSLVVF GGGTKLTVL
配列番号26	DNA VL	AGCTACGAGCTGACCCAGCCGCTGTCGGTGTC AGTCGCCCTGGGACAAACTGCCAGGATCACTT GTTCCGGGGACGCATTGCGGGACAAGTTCGTG TACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGTCAAGCCCC AGTGCTCGTGATCTACGACGACAACAACCGGC CTTCCGGTATCCCCGAACGCTTCTCCGGATCCA ATAGCGGAAACACCGCCACCCTGACCATTTCG AGAGCTCAGGCCGGGGATGAAGCGGACTACT ACTGCCAGTCATGGGATCACTCGTACTCCCTC GTCGTGTTTGGAGGCGGCACGAAGCTTACTGT GCTG
配列番号27	軽鎖	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDALRDKFVY WYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQAGDEADYYCQSWDHSYSLVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS

【０２５７】

【表１０】

配列番号28	DNA軽鎖	AGCTACGAGCTGACCCAGCCGCTGTCGGTGTC AGTCGCCCTGGGACAAACTGCCAGGATCACTT GTTCCGGGGACGCATTGCGGGACAAGTTCGTG TACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGTCAAGCCCC AGTGCTCGTGATCTACGACGACAACAACCGGC CTTCCGGTATCCCCGAACGCTTCTCCGGATCCA ATAGCGGAAACACCGCCACCCTGACCATTTCG AGAGCTCAGGCCGGGGATGAAGCGGACTACT ACTGCCAGTCATGGGATCACTCGTACTCCCTC GTCGTGTTTGGAGGCGGCACGAAGCTTACTGT GCTGGGCCAGCCTAAGGCCGCTCCCTCCGTGA CCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGGAACTGCAG GCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAG CGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCT GGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGG CGTGGAGACAACCACCCCCAGCAAGCAGAGC AACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGA GCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCG AGTGCAGC
G1 E152C_S375C_3R LC		
配列番号1	HCDR1 (組合せ)	GGTFSDYAIT
配列番号2	HCDR2 (組合せ)	GIIPIFGTANYAQKFQG
配列番号3	HCDR3 (組合せ)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号4	HCDR1 (Kabat)	DYAIT
配列番号2	HCDR2 (Kabat)	GIIPIFGTANYAQKFQG
配列番号3	HCDR3 (Kabat)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号5	HCDR1 (Chothia)	GGTFSDY
配列番号6	HCDR2 (Chothia)	IPIFGT
配列番号3	HCDR3 (Chothia)	EGGLLTDISYSRYWFAY
配列番号7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSDYA
配列番号8	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGTA
配列番号9	HCDR3 (IMGT)	AREGGLLTDISYSRYWFAY

【０２５８】

【表１１】

配列番号10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYA ITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREG GLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSS
配列番号11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
配列番号12	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYA ITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREG GLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２５９】

【表１２】

配列番号13	DNA重鎖	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACT ACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCC GATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATC TCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCTAG CACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCT GCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGG CTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTG GGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCC CCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCC CACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAC AAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGC TTCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCC CCGGCAAG

【０２６０】

【表１３】

配列番号14	LCDR1 (組合せ)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (組合せ)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (組合せ)	QSWDHSYSLVV
配列番号14	LCDR1 (Kabat)	SGDALRDKFVY
配列番号15	LCDR2 (Kabat)	DDNNRPS
配列番号16	LCDR3 (Kabat)	QSWDHSYSLVV
配列番号17	LCDR1 (Chothia)	DALRDKF
配列番号18	LCDR2 (Chothia)	DDN
配列番号19	LCDR3 (Chothia)	WDHSYSLV
配列番号20	LCDR1 (IMGT)	ALRDKF
配列番号18	LCDR2 (IMGT)	DDN
配列番号16	LCDR3 (IMGT)	QSWDHSYSLVV
配列番号29	VL	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKFVYW YQQKPGQSPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQSWDHSYSLVVFGG GTKLTVL

【０２６１】

【表１４】

配列番号30	DNA VL	TCGTACGAGCTCACTCAACCGCCTTCTGTGTC CGTGTCACCCGGGCAGACTGCCTCCATTACCT GTTCGGGAGATGCCCTGCGCGACAAGTTTGTG TACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGTCGCC AGTGCTCGTCATCTATGACGACAACAACAGAC CTTCCGGTATCCCGGAACGGTTCAGCGGAAGC AATTCCGGCAACACCGCTACCCTGACCATTAG CGGCACTCAGGCCATGGACGAAGCGGATTACT ACTGCCAATCCTGGGACCACTCATACTCCCTTG TGGTGTTCGGTGGCGGAACGAAGCTGACCGT CCTG
配列番号31	軽鎖	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKFVYW YQQKPGQSPVLVIYDDNNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCQSWDHSYSLVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
配列番号32	DNA軽鎖	TCGTACGAGCTCACTCAACCGCCTTCTGTGTC CGTGTCACCCGGGCAGACTGCCTCCATTACCT GTTCGGGAGATGCCCTGCGCGACAAGTTTGTG TACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGTCGCC AGTGCTCGTCATCTATGACGACAACAACAGAC CTTCCGGTATCCCGGAACGGTTCAGCGGAAGC AATTCCGGCAACACCGCTACCCTGACCATTAG CGGCACTCAGGCCATGGACGAAGCGGATTACT ACTGCCAATCCTGGGACCACTCATACTCCCTTG TGGTGTTCGGTGGCGGAACGAAGCTGACCGT CCTGGGCCAGCCTAAGGCCGCTCCCTCCGTGA CCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGGAACTGCAG GCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAG CGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCT GGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGG CGTGGAGACAACCACCCCCAGCAAGCAGAGC AACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGA GCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCG AGTGCAGC
G4 E152_S375C		
配列番号33	HCDR1 (組合せ)	GGTFSTYAIS
配列番号34	HCDR2 (組合せ)	RIIPILGIANYAQKFQG
配列番号35	HCDR3 (組合せ)	EVRMIFDY

【０２６２】

【表１５】

配列番号36	HCDR1 (Kabat)	TYAIS
配列番号34	HCDR2 (Kabat)	RIIPILGIANYAQKFQG
配列番号35	HCDR3 (Kabat)	EVRMIFDY
配列番号37	HCDR1 (Chothia)	GGTFSTY
配列番号38	HCDR2 (Chothia)	IPILGI
配列番号35	HCDR3 (Chothia)	EVRMIFDY
配列番号39	HCDR1 (IMGT)	GGTFSTYA
配列番号40	HCDR2 (IMGT)	IIPILGIA
配列番号41	HCDR3 (IMGT)	AREVRMIFDY
配列番号42	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREV RMIFDYWGQGTLVTVSS
配列番号43	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTACTT ACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCCGTATCATCCC GATCCTGGGCATCGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGTTCGTATGATCTTCGATTACT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTC A
配列番号44	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREV RMIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

【０２６３】

【表１６】

配列番号45	DNA重鎖	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAG TGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTACTT ACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGC CAGGGCCTCGAGTGGATGGGCCGTATCATCCC GATCCTGGGCATCGCGAACTACGCCCAGAAAT TTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAA AGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAG CCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTGAAGTTCGTATGATCTTCGATTACT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTC AGCCTCTACGAAAGGCCCAAGCGTATTTCCCC TGGCTCCTTCTAGTAAATCAACCTCAGGTGGT ACAGCAGCCCTTGGCTGCCTGGTCAAAGACTA TTTCCCCTGTCCGGTGACCGTCTCATGGAACT CAGGTGCTTTGACATCTGGTGTGCATACATTCC CAGCTGTGCTGCAAAGTAGTGGACTGTACAGC CTTTCCAGCGTGGTCACGGTGCCAAGTAGCTC CTTGGGTACTCAGACTTATATCTGCAATGTGAA CCACAAGCCCTCTAACACGAAGGTGGACAAG CGCGTGGAGCCCAAATCTTGCGATAAGACGCA TACTTGTCCCCCATGCCCTGCTCCTGAGCTGTT GGGAGGCCCGTCAGTGTTCTTGTTCCCTCCGA AGCCTAAGGACACTTTGATGATAAGTAGGACA CCAGAGGTGACTTGCGTGGTGGTTGATGTGTC CCATGAAGATCCCGAGGTCAAATTTAATTGGT ACGTAGATGGTGTCGAAGTTCACAATGCTAAG ACTAAGCCAAGGGAAGAGCAGTACAACAGTA CATATAGGGTAGTCTCCGTGCTGACAGTCCTCC ACCAGGACTGGTTGAACGGCAAGGAATACAA ATGTAAGGTGTCAAACAAAGCTCTGCCTGCTC CCATTGAGAAAACAATCTCTAAAGCCAAAGGC CAGCCGAGAGAGCCCCAAGTCTACACTTTGCC CCCGAGCAGGGAGGAAATGACCAAGAATCAG GTGAGTCTGACGTGCCTCGTCAAAGGATTTTA TCCATGCGATATTGCAGTTGAATGGGAGAGCA ATGGCCAGCCAGAGAACAACTATAAAACCAC ACCACCCGTGCTCGACTCTGATGGCAGCTTCT TCCTCTATAGCAAGCTGACAGTCGATAAATCTC GCTGGCAGCAAGGCAATGTGTTCTCCTGCTCC GTCATGCACGAGGCTTTGCATAACCATTATACT CAAAAATCTCTGTCCCTGTCACCTGGTAAA

【０２６４】

【表１７】

配列番号46	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSYLA
配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号48	LCDR3 (組合せ)	QQSYDYYT
配列番号46	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLA
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号48	LCDR3 (Kabat)	QQSYDYYT
配列番号49	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号51	LCDR3 (Chothia)	SYDYY
配列番号52	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号48	LCDR3 (IMGT)	QQSYDYYT
配列番号53	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDYYTFGQGT KVEIK
配列番号54	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCT GAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTA CCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTTCTTACC TGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGC GCCGAAACTATTAATCTACGCTGCTTCTTCTCT GCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGC AGCGGATCCGGCACCGATTTCACCCTGACCAT TAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTTACGACTACTACACCT TTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAA
配列番号55	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDYYTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

【０２６５】

【表１８】

配列番号56	DNA軽鎖	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCT GAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTA CCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTTCTTACC TGGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGC GCCGAAACTATTAATCTACGCTGCTTCTTCTCT GCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGC AGCGGATCCGGCACCGATTTCACCCTGACCAT TAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTTACGACTACTACACCT TTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAACGT ACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCTTTCCA CCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACC CCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGA TAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGA GCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACT TATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAA GCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTG TGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAG TTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT
MOR024353 E152C_S375C		
配列番号57	HCDR1 (組合せ)	GGTFSDYAIS
配列番号58	HCDR2 (組合せ)	GIIPIFGDANYAQKFQG
配列番号59	HCDR3 (組合せ)	EGSSYFYMAY
配列番号60	HCDR1 (Kabat)	DYAIS
配列番号58	HCDR2 (Kabat)	GIIPIFGDANYAQKFQG
配列番号59	HCDR3 (Kabat)	EGSSYFYMAY
配列番号5	HCDR1 (Chothia)	GGTFSDY
配列番号61	HCDR2 (Chothia)	IPIFGD
配列番号59	HCDR3 (Chothia)	EGSSYFYMAY
配列番号7	HCDR1 (IMGT)	GGTFSDYA
配列番号62	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGDA
配列番号63	HCDR3 (IMGT)	AREGSSYFYMAY

【０２６６】

【表１９】

配列番号64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GSSYFYMAYWGQGTLVTVSS
配列番号65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTC CTGCAAAGCAAGCGGCGGCACCTTCAGCGATT ACGCCATCTCTTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA CAAGGCTTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCC CATCTTCGGCGACGCCAATTACGCCCAGAAAT TCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACGA GTCTACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCA GCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAGAGGGCAGCAGCTACTTCTACA TGGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACA GTTAGCTCT
配列番号66	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GSSYFYMAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２６７】

【表２０】

配列番号67	DNA重鎖	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTC CTGCAAAGCAAGCGGCGGCACCTTCAGCGATT ACGCCATCTCTTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA CAAGGCTTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCC CATCTTCGGCGACGCCAATTACGCCCAGAAAT TCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACGA GTCTACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCA GCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAGAGGGCAGCAGCTACTTCTACA TGGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACA GTTAGCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGT GTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTT CCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTG AAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTC CTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG CCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCT GCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCC AGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGA GGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGA CAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGA GCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGC AGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０２６８】

【表２１】

配列番号68	LCDR1 (組合せ)	SGDNIGSKLAS
配列番号69	LCDR2 (組合せ)	DDSNRPS
配列番号70	LCDR3 (組合せ)	AATAGDRWAYV
配列番号68	LCDR1 (Kabat)	SGDNIGSKLAS
配列番号69	LCDR2 (Kabat)	DDSNRPS
配列番号70	LCDR3 (Kabat)	AATAGDRWAYV
配列番号71	LCDR1 (Chothia)	DNIGSKL
配列番号72	LCDR2 (Chothia)	DDS
配列番号73	LCDR3 (Chothia)	TAGDRWAY
配列番号74	LCDR1 (IMGT)	NIGSKL
配列番号72	LCDR2 (IMGT)	DDS
配列番号70	LCDR3 (IMGT)	AATAGDRWAYV
配列番号75	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNIGSKLASW YQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRAQAGDEADYYCAATAGDRWAYVFGG GTKLTVL
配列番号76	DNA VL	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGTGTC TGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAATCACCT GTAGCGGCGACAACATCGGCAGCAAGCTGGC CTCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTGTGCTGGTCATCTACGACGACAGCAATAGA CCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCA GCAATAGCGGCAATACCGCCACACTGACCATC AGCAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGATT ACTATTGTGCTGCCACAGCCGGCGACAGATGG GCCTATGTTTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGAC CGTGCTG

【０２６９】

【表２２】

配列番号77	軽鎖	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNIGSKLASW YQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRAQAGDEADYYCAATAGDRWAYVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
配列番号78	DNA軽鎖	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGTGTC TGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAATCACCT GTAGCGGCGACAACATCGGCAGCAAGCTGGC CTCTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTGTGCTGGTCATCTACGACGACAGCAATAGA CCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCA GCAATAGCGGCAATACCGCCACACTGACCATC AGCAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGATT ACTATTGTGCTGCCACAGCCGGCGACAGATGG GCCTATGTTTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGAC CGTGCTGGGACAGCCTAAGGCCGCTCCCTCCG TGACCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGGAACTG CAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGAT CAGCGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGG CCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGC CGGCGTGGAGACAACCACCCCCAGCAAGCAG AGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACC TGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCA CAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAG GGCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCA CCGAGTGCAGC
MOR024354 E152C_S375C		
配列番号79	HCDR1 (組合せ)	GFTFSSFGMS
配列番号80	HCDR2 (組合せ)	AISYSGSDTYYADSVKG
配列番号81	HCDR3 (組合せ)	DVGVMDY
配列番号82	HCDR1 (Kabat)	SFGMS
配列番号80	HCDR2 (Kabat)	AISYSGSDTYYADSVKG
配列番号81	HCDR3 (Kabat)	DVGVMDY
配列番号83	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSF
配列番号84	HCDR2 (Chothia)	SYSGSD
配列番号81	HCDR3 (Chothia)	DVGVMDY

【０２７０】

【表２３】

配列番号85	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSFG
配列番号86	HCDR2 (IMGT)	ISYSGSDT
配列番号87	HCDR3 (IMGT)	ARDVGVMDY
配列番号88	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGSDTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DVGVMDYWGQGTLVTVSS
配列番号89	DNA VH	CAGGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACT GGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTT GTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTTT GGCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAGCTAC AGCGGCAGCGATACCTACTACGCCGACAGCGT GAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAGATGTGGGCGTGATGGACTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT
配列番号90	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGSDTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DVGVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２７１】

【表２４】

配列番号91	DNA重鎖	CAGGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACT GGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTT GTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTTT GGCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAGCTAC AGCGGCAGCGATACCTACTACGCCGACAGCGT GAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAGATGTGGGCGTGATGGACTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTCT GCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCT GGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACT CTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACA GCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAG CTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACG TGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGA ACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGC AAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGG CCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGG TGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGC CTGAGCCCCGGCAAG

【０２７２】

【表２５】

配列番号92	LCDR1 (組合せ)	SGDNLGTYYAH
配列番号93	LCDR2 (組合せ)	SQSHRPS
配列番号94	LCDR3 (組合せ)	GAWDAPSPELV
配列番号92	LCDR1 (Kabat)	SGDNLGTYYAH
配列番号93	LCDR2 (Kabat)	SQSHRPS
配列番号94	LCDR3 (Kabat)	GAWDAPSPELV
配列番号95	LCDR1 (Chothia)	DNLGTYY
配列番号96	LCDR2 (Chothia)	SQS
配列番号97	LCDR3 (Chothia)	WDAPSPEL
配列番号98	LCDR1 (IMGT)	NLGTYY
配列番号96	LCDR2 (IMGT)	SQS
配列番号94	LCDR3 (IMGT)	GAWDAPSPELV
配列番号99	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNLGTYYAH WYQQKPGQAPVLVIYSQSHRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRAQAGDEADYYCGAWDAPSPELVFG GGTKLTVL
配列番号100	DNA VL	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGTGTC TGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAATCACCT GTAGCGGCGATAACCTGGGCACCTACTACGCC CACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCC CGTGCTGGTCATCTACAGCCAGTCTCACAGAC CCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAG CAATAGCGGCAATACCGCCACACTGACCATCA GCAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGATTA CTATTGTGGCGCTTGGGACGCCCCATCTCCTG AGCTTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACA GTGCTG

【０２７３】

【表２６】

配列番号101	軽鎖	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNLGTYYAH WYQQKPGQAPVLVIYSQSHRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRAQAGDEADYYCGAWDAPSPELVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS
配列番号102	DNA軽鎖	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGTGTC TGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAATCACCT GTAGCGGCGATAACCTGGGCACCTACTACGCC CACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCC CGTGCTGGTCATCTACAGCCAGTCTCACAGAC CCAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAG CAATAGCGGCAATACCGCCACACTGACCATCA GCAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGATTA CTATTGTGGCGCTTGGGACGCCCCATCTCCTG AGCTTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACA GTGCTGGGACAGCCTAAGGCCGCTCCCTCCGT GACCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGGAACTGC AGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGGC CTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCC GGCGTGGAGACAACCACCCCCAGCAAGCAGA GCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCAC AGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGG GCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCAC CGAGTGCAGC
Y010341 E152C_S375C		
配列番号103	HCDR1 (組合せ)	GFTFSSYAMS
配列番号104	HCDR2 (組合せ)	AISGSGGSTYYADSVKG
配列番号105	HCDR3 (組合せ)	AFRLYWLDV

【０２７４】

【表２７】

配列番号106	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
配列番号104	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYADSVKG
配列番号105	HCDR3 (Kabat)	AFRLYWLDV
配列番号107	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号108	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
配列番号105	HCDR3 (Chothia)	AFRLYWLDV
配列番号109	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号110	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
配列番号111	HCDR3 (IMGT)	ARAFRLYWLDV
配列番号112	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR AFRLYWLDVWGQGTLVTVSS
配列番号113	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGCCTTCCGGCTGTACTGGCTGGA TGTTTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTGT CATCT
配列番号114	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR AFRLYWLDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２７５】

【表２８】

配列番号115	DNA重鎖	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGCCTTCCGGCTGTACTGGCTGGA TGTTTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTGT CATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTT CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGG CGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTG GAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTC CAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGAC AAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCC AGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGT TCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCC AGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGC TGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGG CAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０２７６】

【表２９】

配列番号116	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号117	LCDR3 (組合せ)	QQVYSAPVT
配列番号116	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号117	LCDR3 (Kabat)	QQVYSAPVT
配列番号49	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号118	LCDR3 (Chothia)	VYSAPV
配列番号52	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号117	LCDR3 (IMGT)	QQVYSAPVT
配列番号119	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPVTFGQG TKVEIK
配列番号120	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGTCTACAGCGCCCCTGT GACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
配列番号121	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPVTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

【０２７７】

【表３０】

配列番号122	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGTCTACAGCGCCCCTGT GACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
Y010355 E152C_S375C		
配列番号123	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNYWIS
配列番号124	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号125	HCDR3 (組合せ)	TSRRSYAFDY
配列番号126	HCDR1 (Kabat)	NYWIS
配列番号124	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号125	HCDR3 (Kabat)	TSRRSYAFDY
配列番号127	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNY
配列番号128	HCDR2 (Chothia)	KSKTYGGT
配列番号125	HCDR3 (Chothia)	TSRRSYAFDY

【０２７８】

【表３１】

配列番号129	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNYW
配列番号130	HCDR2 (IMGT)	IKSKTYGGTT
配列番号131	HCDR3 (IMGT)	ARTSRRSYAFDY
配列番号132	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYW ISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTTDYAEP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC ARTSRRSYAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号133	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAACTA CTGGATCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGAG CAAGACCTACGGCGGCACCACCGATTATGCCG AGCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGG GACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAACCAGCAGAAGAAGC TACGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACT GGTTACCGTTAGCTCT
配列番号134	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYW ISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTTDYAEP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC ARTSRRSYAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２７９】

【表３２】

配列番号135	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAACTA CTGGATCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGAG CAAGACCTACGGCGGCACCACCGATTATGCCG AGCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGG GACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAACCAGCAGAAGAAGC TACGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACT GGTTACCGTTAGCTCTGCTAGCACCAAGGGCC CAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG TCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGA CAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGAC CTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAA GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACC CAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAG TCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAC GGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAG CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTG TGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０２８０】

【表３３】

配列番号136	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSWLA
配列番号137	LCDR2 (組合せ)	DASSLES
配列番号138	LCDR3 (組合せ)	QQITRYPVT
配列番号136	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSWLA
配列番号137	LCDR2 (Kabat)	DASSLES
配列番号138	LCDR3 (Kabat)	QQITRYPVT
配列番号139	LCDR1 (Chothia)	SQSISSW
配列番号140	LCDR2 (Chothia)	DAS
配列番号141	LCDR3 (Chothia)	ITRYPV
配列番号142	LCDR1 (IMGT)	QSISSW
配列番号140	LCDR2 (IMGT)	DAS
配列番号138	LCDR3 (IMGT)	QQITRYPVT
配列番号143	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQITRYPVTFGQGT KVEIK
配列番号144	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCACAC TGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCAT CACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCTCCTCTT GGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAA GGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCAGCA GCCTGGAAAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGATCACAAGATACCC CGTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号145	軽鎖	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQITRYPVTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

【０２８１】

【表３４】

配列番号146	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCACAC TGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCAT CACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCTCCTCTT GGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAA GGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCAGCA GCCTGGAAAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGATCACAAGATACCC CGTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAG GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
Y010356 E152C_S375C		
配列番号123	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNYWIS
配列番号124	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号147	HCDR3 (組合せ)	VSGYYSHSGGFDV
配列番号126	HCDR1 (Kabat)	NYWIS
配列番号124	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号147	HCDR3 (Kabat)	VSGYYSHSGGFDV
配列番号127	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNY
配列番号128	HCDR2 (Chothia)	KSKTYGGT
配列番号147	HCDR3 (Chothia)	VSGYYSHSGGFDV
配列番号129	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNYW
配列番号130	HCDR2 (IMGT)	IKSKTYGGTT
配列番号148	HCDR3 (IMGT)	ARVSGYYSHSGGFDV

【０２８２】

【表３５】

配列番号149	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYW ISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTTDYAEP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC ARVSGYYSHSGGFDVWGQGTLVTVSS
配列番号150	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAACTA CTGGATCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGAG CAAGACCTACGGCGGCACCACCGATTATGCCG AGCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGG GACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAGTGTCTGGCTACTACT CTCACAGCGGCGGCTTTGATGTGTGGGGCCAG GGAACACTGGTCACCGTTAGTTCT
配列番号151	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYW ISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTTDYAEP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC ARVSGYYSHSGGFDVWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２８３】

【表３６】

配列番号152	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAACTA CTGGATCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCA AAGGACTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGAG CAAGACCTACGGCGGCACCACCGATTATGCCG AGCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGG GACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAGTGTCTGGCTACTACT CTCACAGCGGCGGCTTTGATGTGTGGGGCCAG GGAACACTGGTCACCGTTAGTTCTGCTAGCAC CAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCA GCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCC CTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTG TCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTC TGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGA ACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTG GAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCT GCCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGA GGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCC GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACA AGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCT TCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGA CCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCC CGGCAAG

【０２８４】

【表３７】

配列番号153	LCDR1 (組合せ)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (組合せ)	AASTLQS
配列番号155	LCDR3 (組合せ)	QKTWRTPGT
配列番号153	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号155	LCDR3 (Kabat)	QKTWRTPGT
配列番号156	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号157	LCDR3 (Chothia)	TWRTPG
配列番号158	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号155	LCDR3 (IMGT)	QKTWRTPGT
配列番号159	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKTWRTPGTFGQG TKVEIK
配列番号160	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTACTGTCAGAAAACCTGGCGGACCCCTG GCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAAT CAAG
配列番号161	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKTWRTPGTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

【０２８５】

【表３８】

配列番号162	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTACTGTCAGAAAACCTGGCGGACCCCTG GCACATTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG TGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAA CAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA TAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAG GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
Y010415 E152C_S375C		
配列番号103	HCDR1 (組合せ)	GFTFSSYAMS
配列番号104	HCDR2 (組合せ)	AISGSGGSTYYADSVKG
配列番号163	HCDR3 (組合せ)	SRLIAPWLDY
配列番号106	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
配列番号104	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYADSVKG
配列番号163	HCDR3 (Kabat)	SRLIAPWLDY
配列番号107	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号108	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
配列番号163	HCDR3 (Chothia)	SRLIAPWLDY
配列番号109	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号110	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
配列番号164	HCDR3 (IMGT)	ARSRLIAPWLDY

【０２８６】

【表３９】

配列番号165	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SRLIAPWLDYWGQGTLVTVSS
配列番号166	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAAGCAGACTGATCGCCCCTTGGC TGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACC GTGTCATCT
配列番号167	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SRLIAPWLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２８７】

【表４０】

配列番号168	DNA重鎖	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGTGCCAGAAGCAGACTGATCGCCCCTTGGC TGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACC GTGTCATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGT GTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTT CCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTG AAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTC CTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG CCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCT GCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCC AGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGA GGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGA CAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGA GCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGC AGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０２８８】

【表４１】

配列番号116	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号169	LCDR3 (組合せ)	QQVYGSPPT
配列番号116	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号169	LCDR3 (Kabat)	QQVYGSPPT
配列番号49	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号170	LCDR3 (Chothia)	VYGSPP
配列番号52	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号169	LCDR3 (IMGT)	QQVYGSPPT
配列番号171	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYGSPPTFGQG TKVEIK
配列番号172	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGTCTACGGCAGCCCTCC TACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
配列番号173	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYGSPPTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

【０２８９】

【表４２】

配列番号174	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGTCTACGGCAGCCCTCC TACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGTG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAA GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGG CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
Y010417 E152C_S375C		
配列番号175	HCDR1 (組合せ)	GYSFTSYWIG
配列番号176	HCDR2 (組合せ)	IIYPGDSDTRYSPSFQG
配列番号177	HCDR3 (組合せ)	GSSAASGLSGDL
配列番号178	HCDR1 (Kabat)	SYWIG
配列番号176	HCDR2 (Kabat)	IIYPGDSDTRYSPSFQG
配列番号177	HCDR3 (Kabat)	GSSAASGLSGDL
配列番号179	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
配列番号180	HCDR2 (Chothia)	YPGDSD
配列番号177	HCDR3 (Chothia)	GSSAASGLSGDL
配列番号181	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
配列番号182	HCDR2 (IMGT)	IYPGDSDT

【０２９０】

【表４３】

配列番号183	HCDR3 (IMGT)	ARGSSAASGLSGDL
配列番号184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWI GWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG SSAASGLSGDLWGQGTLVTVSS
配列番号185	DNA VH	GAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCTC CTGCAAAGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCT ACTGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCTGGC AAAGGCCTTGAGTGGATGGGCATCATCTACCC CGGCGACAGCGACACCAGATACAGCCCTAGCT TTCAGGGCCAAGTGACCATCAGCGCCGACAA GAGCATCAGCACAGCCTACCTGCAGTGGTCCA GCCTGAAGGCCTCTGACACCGCCATGTACTAC TGTGCCAGAGGAAGCTCTGCCGCCTCTGGACT GTCTGGCGATCTTTGGGGACAGGGCACACTGG TCACAGTGTCTAGT
配列番号186	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWI GWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG SSAASGLSGDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２９１】

【表４４】

配列番号187	DNA重鎖	GAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCTC CTGCAAAGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCT ACTGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCTGGC AAAGGCCTTGAGTGGATGGGCATCATCTACCC CGGCGACAGCGACACCAGATACAGCCCTAGCT TTCAGGGCCAAGTGACCATCAGCGCCGACAA GAGCATCAGCACAGCCTACCTGCAGTGGTCCA GCCTGAAGGCCTCTGACACCGCCATGTACTAC TGTGCCAGAGGAAGCTCTGCCGCCTCTGGACT GTCTGGCGATCTTTGGGGACAGGGCACACTGG TCACAGTGTCTAGTGCTAGCACCAAGGGCCCA AGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTC TACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCC TGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACA GTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGG CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCA GCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC AGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCT ATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGA GCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGC CCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGC GTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCT CCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAA GACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGG GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGA TATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAG TGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０２９２】

【表４５】

配列番号116	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号188	LCDR3 (組合せ)	QQDYYSPFT
配列番号116	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号188	LCDR3 (Kabat)	QQDYYSPFT
配列番号49	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号189	LCDR3 (Chothia)	DYYSPF
配列番号52	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号188	LCDR3 (IMGT)	QQDYYSPFT
配列番号190	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYYSPFTFGQG TKVEIK
配列番号191	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGACTACTACAGCCCCTT CACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG

【０２９３】

【表４６】

配列番号192	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYYSPFTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
配列番号193	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGGACTACTACAGCCCCTT CACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
Y010429 E152C_S375C		
配列番号103	HCDR1 (組合せ)	GFTFSSYAMS
配列番号104	HCDR2 (組合せ)	AISGSGGSTYYADSVKG
配列番号194	HCDR3 (組合せ)	AYKLSWLDL
配列番号106	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
配列番号104	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYADSVKG

【０２９４】

【表４７】

配列番号194	HCDR3 (Kabat)	AYKLSWLDL
配列番号107	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号108	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
配列番号194	HCDR3 (Chothia)	AYKLSWLDL
配列番号109	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号110	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
配列番号195	HCDR3 (IMGT)	ARAYKLSWLDL
配列番号196	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR AYKLSWLDLWGQGTLVTVSS
配列番号197	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGCCTACAAGCTGAGCTGGCTGGA TCTTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTGT CATCT
配列番号198	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR AYKLSWLDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２９５】

【表４８】

配列番号199	DNA重鎖	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGAC TGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGC TCTGGCGGCAGCACATATTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGCCTACAAGCTGAGCTGGCTGGA TCTTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTGT CATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTT CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGG CGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTG GAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTC CAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGAC AAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCC AGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGT TCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCC AGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGC TGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGG CAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGAGCCCCGGCAAG
配列番号116	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSYLN

【０２９６】

【表４９】

配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号200	LCDR3 (組合せ)	QQVWYAPVT
配列番号116	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号200	LCDR3 (Kabat)	QQVWYAPVT
配列番号49	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号201	LCDR3 (Chothia)	VWYAPV
配列番号52	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号200	LCDR3 (IMGT)	QQVWYAPVT
配列番号202	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWYAPVTFGQ GTKVEIK
配列番号203	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAAGTTTGGTACGCCCCTGT GACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
配列番号204	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWYAPVTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【０２９７】

【表５０】

配列番号205	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTA CCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAG GCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCAGCTCT CTGCAGTCTGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAAGTTTGGTACGCCCCTGT GACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
Y010900 E152C_S375C		
配列番号206	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNAWMS
配列番号207	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号208	HCDR3 (組合せ)	TIYPSAPSSSLDY
配列番号209	HCDR1 (Kabat)	NAWMS
配列番号207	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号208	HCDR3 (Kabat)	TIYPSAPSSSLDY
配列番号210	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNA
配列番号211	HCDR2 (Chothia)	KSKTDAGT
配列番号208	HCDR3 (Chothia)	TIYPSAPSSSLDY
配列番号212	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNAW
配列番号213	HCDR2 (IMGT)	IKSKTDAGTT
配列番号214	HCDR3 (IMGT)	ARTIYPSAPSSSLDY
配列番号215	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARTIYPSAPSSSLDYWGQGTLVTVSS

【０２９８】

【表５１】

配列番号216	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAACAATCTACCCCAGC GCTCCTAGCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCA GGGCACACTGGTCACCGTGTCATCT
配列番号217	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARTIYPSAPSSSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０２９９】

【表５２】

配列番号218	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAACAATCTACCCCAGC GCTCCTAGCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCA GGGCACACTGGTCACCGTGTCATCTGCTAGCA CCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGC CCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCT GTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCT CTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGC AGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGG AACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC TGCCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGG AGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCC GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACA AGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCT TCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGA CCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCC CGGCAAG

【０３００】

【表５３】

配列番号153	LCDR1 (組合せ)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (組合せ)	AASTLQS
配列番号219	LCDR3 (組合せ)	QQLIFFPLT
配列番号153	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号219	LCDR3 (Kabat)	QQLIFFPLT
配列番号156	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号220	LCDR3 (Chothia)	LIFFPL
配列番号158	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号219	LCDR3 (IMGT)	QQLIFFPLT
配列番号221	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQLIFFPLTFGQGT KVEIK
配列番号222	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTATTGCCAGCAGCTGATCTTCTTCCCTCT GACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG

【０３０１】

【表５４】

配列番号223	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQLIFFPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
配列番号224	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTATTGCCAGCAGCTGATCTTCTTCCCTCT GACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
Y010903 E152C_S375C		
配列番号206	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNAWMS
配列番号207	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号225	HCDR3 (組合せ)	ASHRLHSLFDV
配列番号209	HCDR1 (Kabat)	NAWMS
配列番号207	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号225	HCDR3 (Kabat)	ASHRLHSLFDV
配列番号210	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNA

【０３０２】

【表５５】

配列番号211	HCDR2 (Chothia)	KSKTDAGT
配列番号225	HCDR3 (Chothia)	ASHRLHSLFDV
配列番号212	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNAW
配列番号213	HCDR2 (IMGT)	IKSKTDAGTT
配列番号226	HCDR3 (IMGT)	ARASHRLHSLFDV
配列番号227	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARASHRLHSLFDVWGQGTLVTVSS
配列番号228	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGTGCCAGAGCCTCTCACAGACTG CACAGCCTGTTTGACGTGTGGGGCCAGGGAA CACTGGTCACCGTTAGTTCT
配列番号229	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARASHRLHSLFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０３０３】

【表５６】

配列番号230	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGTGCCAGAGCCTCTCACAGACTG CACAGCCTGTTTGACGTGTGGGGCCAGGGAA CACTGGTCACCGTTAGTTCTGCTAGCACCAAG GGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAG CAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGG GTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCC GTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGAC TTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCC AGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGC CCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCC CCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGG CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAG GTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG AGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCT ACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGT GCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCC AATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGC CCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGT CCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTG CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGG CAAG

【０３０４】

【表５７】

配列番号136	LCDR1 (組合せ)	RASQSISSWLA
配列番号137	LCDR2 (組合せ)	DASSLES
配列番号231	LCDR3 (組合せ)	QQGLFYPHT
配列番号136	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSWLA
配列番号137	LCDR2 (Kabat)	DASSLES
配列番号231	LCDR3 (Kabat)	QQGLFYPHT
配列番号139	LCDR1 (Chothia)	SQSISSW
配列番号140	LCDR2 (Chothia)	DAS
配列番号232	LCDR3 (Chothia)	GLFYPH
配列番号142	LCDR1 (IMGT)	QSISSW
配列番号140	LCDR2 (IMGT)	DAS
配列番号231	LCDR3 (IMGT)	QQGLFYPHT
配列番号233	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQGLFYPHTFGQG TKVEIK
配列番号234	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCACAC TGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCAT CACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCTCCTCTT GGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAA GGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCAGCA GCCTGGAAAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCC ACCTACTATTGTCAGCAGGGCCTGTTCTACCCT CACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAA TCAAG
配列番号235	軽鎖	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQGLFYPHTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

【０３０５】

【表５８】

配列番号236	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCACAC TGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCAT CACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCTCCTCTT GGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAA GGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCAGCA GCCTGGAAAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGAGTTCACCCTGA CCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCC ACCTACTATTGTCAGCAGGGCCTGTTCTACCCT CACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAA TCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAG GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
Y010906 E152C_S375C		
配列番号206	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNAWMS
配列番号207	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号237	HCDR3 (組合せ)	DEYPWGWFDV
配列番号209	HCDR1 (Kabat)	NAWMS
配列番号207	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号237	HCDR3 (Kabat)	DEYPWGWFDV

【０３０６】

【表５９】

配列番号210	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNA
配列番号211	HCDR2 (Chothia)	KSKTDAGT
配列番号237	HCDR3 (Chothia)	DEYPWGWFDV
配列番号212	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNAW
配列番号213	HCDR2 (IMGT)	IKSKTDAGTT
配列番号238	HCDR3 (IMGT)	ARDEYPWGWFDV
配列番号239	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARDEYPWGWFDVWGQGTLVTVSS
配列番号240	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAGATGAGTACCCCTGG GGATGGTTCGATGTGTGGGGACAGGGAACCCT GGTCACCGTTAGTTCT
配列番号241	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARDEYPWGWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０３０７】

【表６０】

配列番号242	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAGATGAGTACCCCTGG GGATGGTTCGATGTGTGGGGACAGGGAACCCT GGTCACCGTTAGTTCTGCTAGCACCAAGGGCC CAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG TCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGA CAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGAC CTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAA GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACC CAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAG TCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAC GGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAG CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTG TGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

【０３０８】

【表６１】

配列番号243	LCDR1 (組合せ)	RASQGISSWLA
配列番号47	LCDR2 (組合せ)	AASSLQS
配列番号244	LCDR3 (組合せ)	QQYIFYPLT
配列番号243	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSWLA
配列番号47	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号244	LCDR3 (Kabat)	QQYIFYPLT
配列番号245	LCDR1 (Chothia)	SQGISSW
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号246	LCDR3 (Chothia)	YIFYPL
配列番号247	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号244	LCDR3 (IMGT)	QQYIFYPLT
配列番号248	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYIFYPLTFGQGT KVEIK
配列番号249	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTCCGT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCTCTTCTTG GCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCTTCCAGT CTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGTACATCTTCTACCCTCTG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
配列番号250	軽鎖	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYIFYPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

【０３０９】

【表６２】

配列番号251	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTCCGT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCTCTTCTTG GCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCTTCCAGT CTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGG CAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACC TACTACTGCCAGCAGTACATCTTCTACCCTCTG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGTG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAA GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGG CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
Y010910 E152C_S375C		
配列番号206	HCDR1 (組合せ)	GFTFSNAWMS
配列番号207	HCDR2 (組合せ)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号252	HCDR3 (組合せ)	VASPSAPGGFDY
配列番号209	HCDR1 (Kabat)	NAWMS
配列番号207	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
配列番号252	HCDR3 (Kabat)	VASPSAPGGFDY
配列番号210	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNA
配列番号211	HCDR2 (Chothia)	KSKTDAGT
配列番号252	HCDR3 (Chothia)	VASPSAPGGFDY
配列番号212	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNAW
配列番号213	HCDR2 (IMGT)	IKSKTDAGTT
配列番号253	HCDR3 (IMGT)	ARVASPSAPGGFDY

【０３１０】

【表６３】

配列番号254	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARVASPSAPGGFDYWGQGTLVTVSS
配列番号255	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAGTGGCTTCTCCTTCT GCTCCCGGCGGATTCGATTATTGGGGCCAGGG AACACTGGTCACCGTGTCTAGT
配列番号256	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CARVASPSAPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０３１１】

【表６４】

配列番号257	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAC TTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCAGCAATGC CTGGATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGA AAAGGCCTTGAGTGGGTCGGACGGATCAAGA GCAAGACCGATGCCGGCACCACCGATTATGCT GCCCCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGAGTGGCTTCTCCTTCT GCTCCCGGCGGATTCGATTATTGGGGCCAGGG AACACTGGTCACCGTGTCTAGTGCTAGCACCA AGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGC AGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCT GGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTC CCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTG ACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAAC CCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGA GCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGC CCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAG GGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA CGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAA GTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCC CCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTT CTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGC TGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC ACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCC GGCAAG

【０３１２】

【表６５】

配列番号153	LCDR1 (組合せ)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (組合せ)	AASTLQS
配列番号258	LCDR3 (組合せ)	QQSLFAPFT
配列番号153	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号154	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号258	LCDR3 (Kabat)	QQSLFAPFT
配列番号156	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号50	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号259	LCDR3 (Chothia)	SLFAPF
配列番号158	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号50	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号258	LCDR3 (IMGT)	QQSLFAPFT
配列番号260	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQSLFAPFTFGQGT KVEIK

【０３１３】

【表６６】

配列番号261	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTACTGTCAGCAGAGCCTGTTCGCCCCTT TCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
配列番号262	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQSLFAPFTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
配列番号263	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCT GTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATC ACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTA CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG GTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAC ACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACC ATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCAC CTACTACTGTCAGCAGAGCCTGTTCGCCCCTT TCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC

【０３１４】

本発明の他の抗体として、アミノ酸、又はアミノ酸をコードする核酸が突然変異しているが、表２に記載される配列と少なくとも６０、７０、８０、９０、又は９５パーセントの同一性を有するものが挙げられる。一部の実施形態において、これは、表２に記載される配列中に示される可変領域と比較した場合に、１、２、３、４、又は５つ以下のアミノ酸が可変領域内で突然変異している突然変異アミノ酸配列を含む一方、表２に示す抗体と実質的に同じ治療活性を保持する。

【０３１５】

これらの抗体のそれぞれは、ＰＭＥＬ１７に結合することができるので、ＶＨ、ＶＬ、全長軽鎖、及び全長重鎖の配列（アミノ酸配列、及びアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列）は、他の本発明のＰＭＥＬ１７－結合抗体を生じさせるように「混合且つマッチ」され得る。そのような「混合且つマッチ」されたＰＭＥＬ１７－結合抗体は、当該技術において知られている結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ及び実施例の項において記載される他のアッセイ）を用いて試験され得る。これらの鎖が混合且つマッチされる場合、特定のＶＨ／ＶＬ対由来のＶＨ配列が、構造的に類似するＶＨ配列で置換されるべきである。同様に、特定の全長重鎖／全長軽鎖対由来の全長重鎖配列が、構造的に類似する全長

重鎖配列で置換されるべきである。同様に、特定のＶＨ／ＶＬ対由来のＶＬ配列が、構造的に類似するＶＬ配列で置換されるべきである。同様に、特定の全長重鎖／全長軽鎖対由来の全長軽鎖配列が、構造的に類似する全長軽鎖配列で置換されるべきである。したがって、一態様において、本発明は：配列番号１０、４２、６４、８８、１１２、１３２、１４９、１６５、１８４、１９６、２１５、２２７、２３９又は２５４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２１、２５、２９、５３、７５、９９、１１９、１４３、１５９、１７１、１９０、２０２、２２１、２３３、２４８又は２６０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する単離された抗体又は抗体フラグメント（例えば、Ｆａｂ又はＦａｂ’）を提供し；当該抗体は、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する。

【０３１６】

別の態様において、本発明は、（ｉ）配列番号１２、４４、６６、９０、１１４、１３４、１５１、１６７、１８６、１９８、２１７、２２９、２４１又は２５６からなる群から選択される哺乳類発現系の細胞中での発現のために最適化されたアミノ酸配列を含む全長重鎖；及び配列番号２３、２７、３１、５５、７７、１０１、１２１、１４５、１６１、１７３、１９２、２０４、２２３、２３５、２５０又は２６２からなる群から選択される哺乳類の細胞中での発現のために最適化されたアミノ酸配列を含む全長軽鎖を有する単離モノクローナル抗体；又は（ｉｉ）その抗原結合部分を含む機能タンパク質を提供する。

【０３１７】

別の態様において、本発明は、表２に記載される重鎖及び軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、又はそれらの組合せを含むＰＭＥＬ１７－結合抗体を提供する。抗体のＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、例えば、配列番号１、４、５、７、３３、３６、３７、３９、５７、６０、７９、８２、８３、８５、１０３、１０６、１０７、１０９、１２３、１２６、１２７、１２９、１７５、１７８、１７９、１８１、２０６、２０９、２１０、及び２１２に示される。抗体のＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、例えば、配列番号２、６、８、３４、３８、４０、５８、６１、６２、８０、８４、８６、１０４、１０８、１１０、１２４、１２８、１３０、１７６、１８０、１８２、２０７、２１１、及び２１３に示される。抗体のＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例えば、配列番号３、９、３５、４１、５９、６３、８１、８７、１０５、１１１、１２５、１３１、１４７、１４８、１６３、１６４、１７７、１８３、１９４、１９５、２０８、２１４、２２５、２２６、２３７、２３８、２５２、及び２５３に示される。抗体のＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、例えば、配列番号１４、１７、２０、４６、４９、５２、６８、７１、７４、９２、９５、９８、１１６、１３６、１３９、１４２、１５３、１５６、１５８、２４３、２４５、及び２４７に示される。抗体のＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、例えば、配列番号１５、１８、４７、５０、６９、７２、９３、９６、１３７、１４０、及び１５４に示される。抗体のＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、例えば、配列番号１６、１９、４８、５１、７０、７３、９４、９７、１１７、１１８、１３８、１４１、１５５、１５７、１６９、１７０１８８、１８９、２００、２０１、２１９、２２０、２３１、２３２、２４４、２４６、２５８、及び２５９に示される。

【０３１８】

これらの抗体はそれぞれ、ＰＭＥＬ１７に結合することができ、そしてその抗原－結合特異性が主に、ＣＤＲ１、２、及び３の領域によって提供されるならば、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列、並びにＶＬ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３の配列は、「混合且つマッチ」され得る（すなわち、様々な抗体由来のＣＤＲが混合且つマッチされ得る）。そのような「混合且つマッチ」されたＰＭＥＬ１７－結合抗体は、当該技術において知られている結合アッセイ、及び実施例において記載されているアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）を用いて試験され得る。ＶＨ　ＣＤＲ配列が混合且つマッチされる場合、特定のＶＨ配列由来のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３の配列は、構造的に類似するＣＤＲ配列で置換されるべきである。同様に、ＶＬ　ＣＤＲ配列が混合且つマッチされる場合、特定のＶＬ配列由来のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３の配列は

、構造的に類似するＣＤＲ配列で置換されるべきである。１つ以上のＶＨ及び／又はＶＬのＣＤＲ領域の配列を、本発明のモノクローナル抗体について、本明細書中で示されるＣＤＲ配列由来の構造的に類似する配列で置換することによって、新規のＶＨ配列及びＶＬ配列が生じ得ることは、当業者に容易に明らかとなろう。

【０３１９】

したがって、一部の実施形態において、本発明は、配列番号１、４、５、７、３３、３６、３７、３９、５７、６０、７９、８２、８３、８５、１０３、１０６、１０７、１０９、１２３、１２６、１２７、１２９、１７５、１７８、１７９、１８１、２０６、２０９、２１０、及び２１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１；配列番号２、６、８、３４、３８、４０、５８、６１、６２、８０、８４、８６、１０４、１０８、１１０、１２４、１２８、１３０、１７６、１８０、１８２、２０７、２１１、及び２１３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２；配列番号３、９、３５、４１、５９、６３、８１、８７、１０５、１１１、１２５、１３１、１４７、１４８、１６３、１６４、１７７、１８３、１９４、１９５、２０８、２１４、２２５、２２６、２３７、２３８、２５２、及び２５３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３；配列番号１４、１７、２０、４６、４９、５２、６８、７１、７４、９２、９５、９８、１１６、１３６、１３９、１４２、１５３、１５６、１５８、２４３、２４５、及び２４７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１５、１８、４７、５０、６９、７２、９３、９６、１３７、１４０、及び１５４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２；並びに配列番号１６、１９、４８、５１、７０、７３、９４、９７、１１７、１１８、１３８、１４１、１５５、１５７、１６９、１７０、１８８、１８９、２００、２０１、２１９、２２０、２３１、２３２、２４４、２４６、２５８、及び２５９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む単離されたモノクローナル抗体又はその抗原結合領域を提供し；当該抗体は、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する。

【０３２０】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１、４、５又は７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２、６又は８の重鎖ＣＤＲ２；配列番号３又は９の重鎖ＣＤＲ３；配列番号１４、１７又は２０の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１５又は１８の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６又は１９の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２１】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号３３、３６、３７又は３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４、３８又は４０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号３５又は４１の重鎖ＣＤＲ３；配列番号４６、４９又は５２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号４８又は５１の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２２】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号５、７、５７又は６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８、６１又は６２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号５９又は６３の重鎖ＣＤＲ３；配列番号６８、７１又は７４の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号６９又は７２の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７０又は７３の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２３】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号７９、８２、８３又は８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０、８４又は８６の重鎖ＣＤＲ２；配列番号８１又は８７の重鎖ＣＤＲ３；配列番号９２、９５又は９８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号９３又は９６の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号９４又は９７の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２４】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１０５又は１１１の重鎖ＣＤＲ３；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７又は１１８の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２５】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１２５又は１３１の重鎖ＣＤＲ３；配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１３８又は１４１の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２６】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１４７又は１４８の重鎖ＣＤＲ３；配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１５５又は１５７の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２７】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１６３又は１６４の重鎖ＣＤＲ３；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６９又は１７０の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２８】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１７５、１７８、１７９又は１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６、１８０又は１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１７７又は１８３の重鎖ＣＤＲ３；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１８８又は１８９の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３２９】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１９４又は１９５の重鎖ＣＤＲ３；配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２００又は２０１の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３３０】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２０８又は２１４の重鎖ＣＤＲ３；配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２１９又は２２０の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３３１】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２２５又は２２６の重鎖ＣＤＲ３；配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１又は２３２の軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３３２】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の

ＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７又は２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４３、２４５又は２４７のＬＣＤＲ１、配列番号４７又は５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４又は２４６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３３】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２又は２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５３、１５６又は１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０又は１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８又は２５９のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３４】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、

ａ）配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；

ｂ）配列番号４の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；

ｃ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１７の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９の軽鎖ＣＤＲ３；又は

ｄ）配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号２０の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３

から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３３５】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、

ａ）配列番号３３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｂ）配列番号３６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｃ）配列番号３７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号５１の軽鎖ＣＤＲ３；又は

ｄ）配列番号３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号４１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３

から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３３６】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、

ａ）配列番号５７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；

ｂ）配列番号６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖Ｃ

ＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７１の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７３の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３３７】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号８２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号８３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９５の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９７の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３３８】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１８の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１１１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１　配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３３９】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｃ）配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１４１の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１３１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３４０】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５７の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３４１】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７０の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。

【０３４２】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１７５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１７８の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号１７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番

号１８９の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１８３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４３】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２０１の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４４】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２２０の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２１４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４５】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂ）配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃ）配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３２の軽鎖ＣＤＲ３；又は
ｄ）配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２６の

重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４６】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４５のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；又は
ｄ）配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４７のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４７】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、
ａ）配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｂ）配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｃ）配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５６のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５９のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；又は
ｄ）配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域
から選択されるＣＤＲ配列を含む。
【０３４８】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３４９】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５０】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５１】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領

域（ＶＨ）、及び配列番号５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５２】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５３】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５４】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５５】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５６】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１４９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５７】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１６５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５８】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１９０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３５９】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２０２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３６０】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３６１】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３６２】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２３９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３６３】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。
【０３６４】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６５】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６６】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６７】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号４４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６８】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号７７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６９】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１０１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７０】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１１４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７１】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１４５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７２】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７３】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７４】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７５】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３７６】

具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及

び配列番号２２３を含むアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３７７】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３７８】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２４１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２５０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３７９】
具体的な実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３８０】
特定の実施形態において、ＰＭＥＬ１７に特異的に結合する抗体は、表２に記載の抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）である。
【０３８１】
１．エピトープ及び同じエピトープに結合する抗体の同定
本発明はまた、表２に記載の抗ＰＭＥＬ１７抗体と同じエピトープに特異的に結合し、又は表２に記載の抗体と交差競合する抗体及び抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）を提供する。したがって、追加の抗体及び抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、例えば、ＢＩＡＣＯＲＥを介するＰＭＥＬ１７結合アッセイ又は結合を測定する技術分野の当業者に公知のアッセイにおける本発明の他の抗体と交差競合する（例えば、その結合を統計的に有意に競合阻害する）それらの能力に基づき同定することができる。本発明の抗体及び抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）のＰＭＥＬ１７（例えば、ヒトＰＭＥＬ１７）への結合を阻害する試験抗体の能力は、試験抗体がＰＭＥＬ１７への結合についてその抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）と競合し得ること；そのような抗体は、非限定的な理論に従って、競合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）と同じ、又は関連する（例えば、構造的に類似する、又は空間的に近位の）、ＰＭＥＬ１７上のエピトープに結合し得ることを実証する。特定の実施形態において、表２に示す、本発明の抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）と同じＰＭＥＬ１７上のエピトープに結合する抗体は、ヒト又はヒト化モノクローナル抗体である。そのようなヒト又はヒト化モノクローナル抗体は、本明細書中で記載されるように調製且つ単離され得る。
【０３８２】
２．Ｆｃ領域のフレームワークのさらなる変更
本発明の免疫結合体は、抗体の特性を向上させるような、ＶＨ及び／又はＶＬ内のフレームワーク残基の修飾をさらに含む、修飾された抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。一部の実施形態において、フレームワーク修飾は、抗体の免疫原性を低下させるようになされる。例えば、一アプローチとして、１つ以上のフレームワーク残基を、対応する生殖細胞系配列に「復帰突然変異させる」ものがある。より具体的には、体細胞突然変異を受けた抗体は、抗体が由来する生殖細胞系配列と異なるフレームワーク残基を含有し得る。そのような残基は、抗体フレームワーク配列を抗体が由来する生殖細胞系配列と比較することによって、特定され得る。フレームワーク領域配列を、それらの生殖細胞系の構成に戻すため、体細胞突然変異を、例えば、部位特異的突然変異誘発によって生殖細胞系配列に「復帰突然変異」させることができる。そのような「復帰突然変異」した抗体も、本発明に包含されることが意図される。
【０３８３】
別のタイプのフレームワーク修飾は、フレームワーク領域内の、又は１つ以上のＣＤＲ領域内の、１つ以上の残基を突然変異させて、Ｔ細胞エピトープを除去することによって

、抗体の潜在的免疫原性を引き下げることを包含する。このアプローチは、「脱免疫化」とも呼ばれ、Ｃａｒｒらによる米国特許出願公開第２００３０１５３０４３号明細書にさらに詳細に記載されている。

【０３８４】

フレームワーク又はＣＤＲ領域内になされる修飾に加えて、又はその代わりに、本発明の抗体は、典型的には、抗体の１つ以上の機能的特性、例えば、血清半減期、補体固定、Ｆｃ受容体結合、及び／又は抗原依存的細胞毒性（ＡＤＣＣ）を変更するためのＦｃ領域内の修飾を含むように操作され得る。さらに、本発明の抗体は、ここでも抗体の１つ以上の機能的特性を変更するように、化学的に修飾されてもよい（例えば、１つ以上の化学部分が、抗体に取り付けられてよい）し、そのグリコシル化を変更するように修飾されてもよい。これらの実施形態のそれぞれが、以下でさらに詳細に説明される。

【０３８５】

一実施形態において、ＣＨ１のヒンジ領域は、ヒンジ領域中のシステイン残基の数が、変更、例えば増減されるように修飾される。このアプローチは、Ｂｏｄｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，６７７，４２５号明細書においてさらに記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖及び重鎖のアセンブリを促進して、又は抗体の安定性を増大させ、若しくは低下させるように、変更される。

【０３８６】

一部の実施形態において、本明細書に開示の抗体又は抗体フラグメントは、薬物部分への結合のための部位としての改変又は操作アミノ酸残基、例えば、１つ以上のシステイン残基を含む（Ｊｕｎｕｔｕｌａ　ＪＲ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　２００８，２６：９２５－９３２）。一実施形態において、本発明は、本明細書に記載の位置におけるシステインによる１つ以上のアミノ酸の置換を含む改変抗体又は抗体フラグメントを提供する。システイン置換のための部位は、抗体又は抗体フラグメントの定常領域中に存在し、ゆえに種々の抗体又は抗体フラグメントに適用可能であり、部位は、安定的な均一の結合体を提供するように選択される。改変抗体又はフラグメントは、１、２つ以上のシステイン置換を有し得、それらの置換は、本明細書に記載の他の改変及び結合法との組合せで用いることができる。抗体の特定の位置におけるシステインを挿入する方法は、当該技術分野において公知である、例えば、Ｌｙｏｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９０）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．，３：７０３－７０８、国際公開第２０１１／００５４８１号パンフレット、国際公開第２０１４／１２４３１６号パンフレット、国際公開第２０１５／１３８６１５号パンフレット参照。特定の実施形態において、改変抗体は、抗体の重鎖の１１７、１１９、１２１、１２４、１３９、１５２、１５３、１５５、１５７、１６４、１６９、１７１、１７４、１８９、１９１、１９５、１９７、２０５、２０７、２４６、２５８、２６９、２７４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９３、３２０、３２２、３２６、３３３、３３４、３３５、３３７、３４４、３５５、３６０、３７５、３８２、３９０、３９２、３９８、４００及び４２２位から選択されるその定常領域上のシステインによる１つ以上のアミノ酸の置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる。一部の実施形態において、改変抗体又は抗体フラグメントは、抗体又は抗体フラグメントの軽鎖の１０７、１０８、１０９、１１４、１２９、１４２、１４３、１４５、１５２、１５４、１５６、１５９、１６１、１６５、１６８、１６９、１７０、１８２、１８３、１９７、１９９、及び２０３位から選択されるその定常領域上のシステインによる１つ以上のアミノ酸の置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされ、軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖である。特定の実施形態において、改変抗体又はその抗体フラグメントは、その定常領域上のシステインによる２つ以上のアミノ酸の置換の組合せを含み、組合せは、抗体重鎖の３７５位、抗体重鎖の１５２位、抗体重鎖の３６０位、又は抗体軽鎖の１０７位における置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる。特定の実施形態において、改変抗体又はその抗体フラグメントは、その定常領域上のシステインによる１つのアミノ酸の置換を含み、置換は、抗体重鎖の３７５位、抗体重鎖の１５２位、抗体重鎖の３６０位、抗体軽鎖の１０７位、抗体軽鎖の１６５位又は抗体軽鎖の１５９位で

あり、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされ、軽鎖はカッパ鎖である。特定の実施形態において、改変抗体又はその抗体フラグメントは、その定常領域上のシステインによる２つのアミノ酸の置換の組合せを含み、組合せは、抗体重鎖の３７５位及び抗体重鎖の１５２位における置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる。特定の実施形態において、改変抗体又はその抗体フラグメントは、抗体重鎖の３６０位におけるシステインによる１つのアミノ酸の置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる。他の特定の実施形態において、改変抗体又はその抗体フラグメントは、抗体軽鎖の１０７位におけるシステインによる１つのアミノ酸の置換を含み、位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされ、軽鎖はカッパ鎖である。

【０３８７】

追加の実施形態において、本発明の免疫結合体において有用な抗体又は抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）として、改変又は操作抗体、例えば、１つ以上の他の反応性アミノ酸（システイン以外）、例として、Ｐｃｌ、ピロリシン、ペプチドタグ（例えば、Ｓ６、Ａ１及びｙｂｂＲタグ）、及び非天然アミノ酸を、天然配列の少なくとも１つのアミノ酸に代えて導入するように改変され、ゆえに相補的反応性を有する薬物部分又はリンカー－薬物部分への結合のための抗体又は抗原結合フラグメント上の反応性部位を提供する抗体が挙げられる。例えば、抗体又は抗体フラグメントは、Ｐｃｌ又はピロリシン（Ｗ．Ｏｕ，ｅｔ　ａｌ．，（２０１１）ＰＮＡＳ　１０８（２６），１０４３７－１０４４２；国際公開第２０１４１２４２５８号パンフレット）又は非天然アミノ酸（Ｊ．Ｙ．Ａｘｕｐ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ，１０９（２０１２），ｐｐ．１６１０１－１６１０６；概説については、Ｃ．Ｃ．Ｌｉｕ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｓｃｈｕｌｔｚ（２０１０）Ａｎｎｕ　Ｒｅｖ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　７９，４１３－４４４；Ｃ．Ｈ．Ｋｉｍ，ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ．１７，４１２－４１９参照）を薬物への結合のための部位として取り込むように改変することができる。同様に、酵素的結合法のためのペプチドタグを抗体中に導入することができる（Ｓｔｒｏｐ　Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ．２０１３，２０（２）：１６１－７；Ｒａｂｕｋａ　Ｄ．，Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ．２０１０　Ｄｅｃ；１４（６）：７９０－６；Ｒａｂｕｋａ　Ｄ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｐｒｏｔｏｃ．２０１２，７（６）：１０５２－６７）。１つの他の例は、補酵素Ａ類似体の結合のための、４’－ホスホパンテテイニルトランスフェラーゼ（ＰＰＴアーゼ）の使用である（国際公開第２０１３１８４５１４号パンフレット）、及び（Ｇｒｕｅｎｅｗａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１５）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．２６（１２），２５５４－６２）。そのような改変又は操作抗体をペイロード又はリンカー－ペイロード組合せと結合させる方法は、当該技術分野において公知である。

【０３８８】

別の実施形態において、抗体のＦｃヒンジ領域は、抗体の生物学的半減期を低下させるように突然変異される。より具体的には、抗体が天然Ｆｃ－ヒンジドメインのブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）結合と比べて損傷したＳｐＡ結合を有するように、１つ以上のアミノ酸突然変異がＦｃ－ヒンジフラグメントのＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面領域中に導入される。このアプローチは、Ｗａｒｄらによる米国特許第６，１６５，７４５号明細書にさらに詳細に記載されている。

【０３８９】

さらに他の実施形態において、Ｆｃ領域は、抗体のエフェクタ機能を変更するために少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換することによって変更される。例えば、抗体がエフェクタリガンドについて変更された親和性を有するが、親抗体の抗原結合能を保持するように、１つ以上のアミノ酸が異なるアミノ酸残基で置換され得る。親和性が変更されるエフェクタリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体又は補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、例えば、両方ともＷｉｎｔｅｒらによる米国特許第５，６２４，８２１号明細書及び同第５，６４８，２６０号明細書に記載されている。

【０３９０】

別の実施形態において、抗体が変更されたＣ１ｑ結合及び／又は引き下げられ、若しくは停止された補体依存的細胞毒性（ＣＤＣ）を有するように、アミノ酸残基から選択される１つ以上のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基で置換され得る。このアプローチは、例えば、Ｉｄｕｓｏｇｉｅらによる米国特許第６，１９４，５５１号明細書に記載されている。

【０３９１】

別の実施形態において、１つ以上のアミノ酸残基は、補体を固定する抗体の能力を変更させるように変更される。このアプローチは、例えば、Ｂｏｄｍｅｒらによる国際公開第９４／２９３５１号パンフレットに記載されている。アロタイプアミノ酸残基として、以下に限定されないが、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ．，ＭＡｂｓ．１：３３２－３３８（２００９）によって記載される通り、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ３のサブクラスの重鎖の定常領域並びにカッパアイソタイプの軽鎖の定常領域が挙げられる。

【０３９２】

そのような突然変異を含有する抗体融合タンパク質複合体は、抗体依存的細胞毒性（ＡＤＣＣ）又は補体依存的細胞毒性（ＣＤＣ）の引き下げを媒介し、又は媒介しない。一部の実施形態において、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｌ２３４及びＬ２３５は、Ａ２３４及びＡ２３５に置換される。一部の実施形態において、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｎ２６７は、Ａ２６７に置換される。一部の実施形態において、ＩｇＧ１定常領域のアミノ酸残基Ｄ２６５及びＰ３２９は、Ａ２６５及びＡ３２９に置換される。他の抗体Ｆｃサイレンシング突然変異を用いることもできる。

【０３９３】

別の実施形態において、１つ以上のアミノ酸残基は、補体を固定する抗体の能力を変更するように変更される。このアプローチは、例えば、Ｂｏｄｍｅｒらによる国際公開第９４／２９３５１号パンフレットに記載されている。具体的な実施形態において、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントの１つ以上のアミノ酸は、１つ以上のアロタイプアミノ酸残基で置換される。アロタイプアミノ酸残基として、以下に限定されないが、Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ．，ＭＡｂｓ．１：３３２－３３８（２００９）によって記載される通り、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、及びＩｇＧ３のサブクラスの重鎖の定常領域並びにカッパアイソタイプの軽鎖の定常領域も挙げられる。

【０３９４】

さらに別の実施形態において、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、非グリコシル化抗体を製造することができる（すなわち、抗体は、グリコシル化を欠く）。グリコシル化は、例えば、「抗原」についての抗体の親和性を増大させるように変更され得る。そのような炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内の１つ以上のグリコシル化部位を変更することによって達成され得る。例えば、１つ以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位を排除する１つ以上のアミノ酸置換をなしてそれによってその部位におけるグリコシル化を排除することができる。そのような非グリコシル化は、抗原についての抗体の親和性を増大させ得る。そのようなアプローチは、例えば、Ｃｏらによる米国特許第５，７１４，３５０号明細書及び同第６，３５０，８６１号明細書に記載されている。

【０３９５】

別の実施形態において、抗体は、その生物学的半減期を増大させるように修飾される。種々のアプローチが可能である。例えば、Ｗａｒｄの米国特許第６，２７７，３７５号明細書に記載の通り、以下の突然変異の１つ以上：Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆが導入され得る。これ以外にも、生物学的半減期を増大させるため、抗体は、Ｐｒｅｓｔａらによる米国特許第５，８６９，０４６号明細書及び同第６，１２１，０２２号明細書に記載の通り、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含有するようにＣＨ１又はＣＬ領域内で変更され得る。

【０３９６】

３．抗ＰＭＥＬ１７抗体の生成

抗ＰＭＥＬ１７抗体及びその抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）は、当該技術において知られているあらゆる手段によって生成され得、以下に限定されないが

、組換え発現、化学合成、及び抗体四量体の酵素的消化が挙げられ、ここで、全長モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ生成又は組換え生成によって得られ得る。組換え発現は、当該技術において知られている適切なあらゆる宿主細胞、例えば、哺乳類宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆虫宿主細胞などに由来し得る。

【０３９７】

本発明はさらに、本明細書中に記載される抗体をコードするポリヌクレオチド、例えば、本明細書中に記載される、相補性決定領域を含む重鎖又は軽鎖の可変領域又は可変セグメントをコードするポリヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１１、４３、６５、８９、１１３、１３３、１５０、１６６、１８５、１９７、２１６、２２８、２４０、及び２５５からなる群から選択されるポリヌクレオチドと少なくとも８５％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の核酸配列同一性を有する。一部の実施形態において、軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２２、２６、３０、５４、７６、１００、１２０、１４４、１６０、１７２、１９１、２０３、２２２、２３４、２４９、及び２６１のポリヌクレオチドと少なくとも８５％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の核酸配列同一性を有する。

【０３９８】

一部の実施形態において、重鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３、４５、６７、９１、１１５、１３５、１５２、１６８、１８７、１９９、２１８、２３０、２４２、及び２５７のポリヌクレオチドと少なくとも８５％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の核酸配列同一性を有する。一部の実施形態において、軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２４、２８、３２、５６、７８、１０２、１２２、１４６、１６２、１７４、１９３、２０５、２２４、２３６、２５１、及び２６３のポリヌクレオチドと少なくとも８５％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の核酸配列同一性を有する。

【０３９９】

本発明のポリヌクレオチドは、抗ＰＭＥＬ１７抗体の可変領域配列のみをコードし得る。これらはまた、抗体の可変領域及び定常領域の双方をコードし得る。ポリヌクレオチド配列の一部は、例示のマウス抗ＰＭＥＬ１７抗体の１つの重鎖及び軽鎖の双方の可変領域を含むポリペプチドをコードする。一部の他のポリヌクレオチドは、それぞれマウス抗体の１つの重鎖及び軽鎖の可変領域と実質的に同じ２つのポリペプチドセグメントをコードする。

【０４００】

ポリヌクレオチド配列は、抗ＰＭＥＬ１７抗体又はその結合フラグメントをコードする既存の配列（例えば、下記の実施例に示すような配列）のデノボ固相ＤＮＡ合成によって、又はＰＣＲ突然変異誘発によって生成され得る。核酸の直接的化学合成が、当該技術において知られている方法によって達成され得、例えば、Ｎａｒａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：９０，１９７９のホスホトリエステル法；Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：１０９，１９７９のホスホジエステル法；Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．，２２：１８５９，１９８１のジエチルホスホロアミダイト法；及び米国特許第４，４５８，０６６号明細書の固体支持法がある。ＰＣＲによるポリヌクレオチド配列への突然変異の導入は、例えば、ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ＤＮＡ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ｈ．Ａ．Ｅｒｌｉｃｈ（Ｅｄ．），Ｆｒｅｅｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，ＮＹ，１９９２；ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｉｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄ．），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，１９９０；Ｍａｔｔｉｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９：９６７，１９９１；及び

Ｅｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ １：１７，１９９１に記載されるようにして実行され得る。

【０４０１】

また、本発明において提供されるのが、上述の抗ＰＭＥＬ１７抗体を生成するための発現ベクター及び宿主細胞である。種々の発現ベクターを使用して、抗ＰＭＥＬ１７抗体の鎖又はその結合フラグメントをコードするポリヌクレオチドを発現させることができる。ウイルスベースの発現ベクター及び非ウイルス発現ベクターの双方が、哺乳類宿主細胞において抗体を生成するのに用いられ得る。非ウイルスベクター及び非ウイルス系として、プラスミド又はエピソームベクター（典型的には、タンパク質又はＲＮＡを発現するための発現カセットを有する）及びヒト人工染色体が挙げられる（例えば、Ｈａｒｒｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．１５：３４５，１９９７参照）。例えば、哺乳類（例えばヒト）細胞における抗ＰＭＥＬ１７ポリヌクレオチド及びポリペプチドの発現に有用な非ウイルスベクターとして、ｐＴｈｉｏＨｉｓ Ａ，Ｂ ＆ Ｃ、ｐｃＤＮＡ（商標）３．１／Ｈｉｓ、ｐＥＢＶＨｉｓ Ａ，Ｂ ＆ Ｃ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、ＭＰＳＶベクター、及び他のタンパク質を発現させるための当該技術において知られている多数の他のベクターが挙げられる。有用なウイルスベクターとして、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルスに基づくベクター、ＳＶ４０、パピローマウイルス、ＨＢＰエプスタインバールウイルスに基づくベクター、ワクシニアウイルスベクター、及びセムリキ森林ウイルス（ＳＦＶ）が挙げられる。Ｂｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．、前掲；Ｓｍｉｔｈ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．４９：８０７，１９９５；及びＲｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ６８：１４３，１９９２参照。

【０４０２】

発現ベクターの選択は、ベクターが発現されることとなる意図される宿主細胞に依存する。典型例として、発現ベクターは、抗ＰＭＥＬ１７抗体の鎖又はフラグメントをコードするポリヌクレオチドに作動可能に結合されているプロモータ及び他の調節配列（例えばエンハンサ）を含有する。一部の実施形態において、誘導プロモータを使用して、挿入された配列の発現を、誘導条件下以外では防止する。誘導プロモータとして、例えば、アラビノース、ｌａｃＺ、メタロチオネインプロモータ、又はヒートショックプロモータが挙げられる。形質転換された生物の培養体は、非誘導条件下で、集団を、発現産物が宿主細胞によってより良好に許容されるコード配列について偏らせることなく、増殖し得る。また、プロモータに加えて、他の調節要素が、抗ＰＭＥＬ１７抗体又はフラグメントの効率的な発現に必要とされてよく、又は所望されてよい。当該要素として、典型的に、ＡＴＧ開始コドン及び隣接するリボソーム結合部位又は他の配列が挙げられる。加えて、発現の効率が、使用される細胞系に適したエンハンサの包含によって増強され得る（例えば、Ｓｃｈａｒｆ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｐｒｏｂｌ．Ｃｅｌｌ Ｄｉｆｆｅｒ．２０：１２５，１９９４；及びＢｉｔｔｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１５３：５１６，１９８７参照）。例えば、ＳＶ４０エンハンサ又はＣＭＶエンハンサを用いて、哺乳類宿主細胞における発現を増大させることができる。

【０４０３】

発現ベクターはまた、挿入された抗ＰＭＥＬ１７抗体配列によってコードされるポリペプチドとの融合タンパク質を形成するように、分泌シグナル配列位置を提供し得る。多くの場合、挿入される抗ＰＭＥＬ１７抗体配列は、ベクター内に含まれる前に、シグナル配列に結合される。また、抗ＰＭＥＬ１７抗体の軽鎖及び重鎖の可変ドメインをコードする配列を受け入れるのに用いられることとなるベクターは時折、定常領域又はその部分をコードする。そのようなベクターは、定常領域との融合タンパク質として可変領域を発現することによって、無傷の抗体又はそのフラグメントを生成し得る。典型的に、そのような定常領域はヒトである。

【０４０４】

抗ＰＭＥＬ１７抗体の鎖を保有且つ発現させるための宿主細胞は、原核生物であっても

真核生物であってもよい。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）は、本発明のポリヌクレオチドをクローニングして発現させるのに有用な一原核生物宿主である。使用に適した他の微生物宿主として、桿菌、例えば枯草菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、並びに他の腸内細菌科（ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）、例えばサルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）属、セラチア（Ｓｅｒｒａｔｉａ）属、及び種々のシュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）属の種が挙げられる。これらの原核生物宿主において、当業者であれば発現ベクターを構築することもでき、これは典型的に、宿主細胞と適合する発現制御配列（例えば複製起点）を含有する。加えて、任意の数の種々の周知のプロモータが存在することとなり、例えば、ラクトースプロモータ系、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモータ系、ベーターラクタマーゼプロモータ系、又はファージラムダ由来のプロモータ系がある。プロモータは典型的に、場合によってはオペレータ配列と共に、発現を制御し、そしてリボソーム結合部位配列等を有しており、転写及び翻訳を開始して完了させる。また、他の微生物、例えば酵母を使用して、本発明の抗ＰＭＥＬ１７ポリペプチドを発現させることもできる。バキュロウイルスベクターと組み合わせた昆虫細胞を用いることもできる。

【０４０５】

一部の好ましい実施形態において、哺乳類宿主細胞を用いて、本発明の抗ＰＭＥＬ１７ポリペプチドを発現させて生成することができる。例えば、哺乳類宿主細胞は、内因性の免疫グロブリン遺伝子を発現するハイブリドーマ細胞株（例えば、実施例に記載されている骨髄腫ハイブリドーマクローン）であってもよいし、外因性の発現ベクター（例えば、下記に例示するＳＰ２／０骨髄腫細胞）を保有する哺乳類の細胞株であってもよい。これらとして、死に至る標準的な、又は不死の標準的若しくは異常な、あらゆる動物細胞又はヒト細胞が挙げられる。例えば、無傷の免疫グロブリンを分泌することができる適切ないくつかの宿主細胞株が開発されており、ＣＨＯ細胞株、種々のＣｏｓ細胞株、ＨｅＬａ細胞、骨髄腫細胞株、形質転換されたＢ細胞、及びハイブリドーマが挙げられる。ポリペプチドを発現させるための哺乳類組織細胞培養の使用が、概して、例えば、Ｗｉｎｎａｃｋｅｒ，Ｆｒｏｍ　Ｇｅｎｅｓ　ｔｏ　Ｃｌｏｎｅｓ，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎ．Ｙ．，Ｎ．Ｙ．，１９８７において考察されている。哺乳類宿主細胞用の発現ベクターは、発現制御配列、例えば、複製起点、プロモータ、及びエンハンサ（例えば、Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．８９：４９－６８，１９８６参照）、並びに必須のプロセシング情報部位、例えば、リボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位、及び転写ターミネータ配列を含み得る。これらの発現ベクターは、通常、哺乳類の遺伝子に、又は哺乳類のウイルスに由来するプロモータを含有する。適切なプロモータは、構成的であり得、細胞型特異的であり得、ステージ特異的であり得、且つ／又は調整可能若しくは調節可能であり得る。有用なプロモータとして、以下に限定されないが、メタロチオネインプロモータ、構成的アデノウイルス主要後期プロモータ、デキサメタゾン誘導ＭＭＴＶプロモータ、ＳＶ４０プロモータ、ＭＲＰ　ｐｏｌＩＩＩプロモータ、構成的ＭＰＳＶプロモータ、テトラサイクリン誘導ＣＭＶプロモータ（例えばヒト即初期ＣＭＶプロモータ）、構成的ＣＭＶプロモータ、及び当該技術において知られているプロモーターエンハンサの組合せが挙げられる。

【０４０６】

対象となるポリヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを導入する方法は、細胞宿主の型に応じて変わる。例えば、塩化カルシウム形質移入が、原核細胞に一般的に利用されるが、リン酸カルシウム処理又は電気穿孔法が、他の細胞宿主に用いられ得る（概して、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，４ｔｈ　ｅｄ．参照）。他の方法として、例えば、電気穿孔法、リン酸カルシウム処理、リポソーム媒介形質転換、注射及びマイクロインジェクション、バリスティック法、ウイロゾーム、免疫リポソーム、ポリカチオン：核酸結合体、裸のＤＮＡ、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質ＶＰ２２への融合（Ｅｌｌｉｏｔ　ａｎｄ　Ｏ’Ｈａｒｅ，Ｃｅｌｌ　８８：２２３，１９９７）、剤によるＤＮＡ吸収増強（ａｇｅｎｔ－ｅｎｈａｎｃｅｄ　ｕｐｔａｋｅ　ｏｆ　ＤＮＡ）、並びにイクスビボ形

質導入が挙げられる。多くの場合、組換えタンパク質の長期的多収産生のために、安定した発現が所望されることとなる。例えば、抗ＰＭＥＬ１７抗体の鎖又はその結合フラグメントを安定して発現する細胞株が、ウイルスの複製起点又は内因性の発現要素を含有する本発明の発現ベクター及び選択マーカー遺伝子を用いて、調製され得る。ベクターの導入後、細胞を、富化培地中で１～２日間増殖させてから、選択培地にスイッチすることができる。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を付与することであり、そしてその存在により、選択培地において、導入された配列を首尾よく発現する細胞の成長が可能となる。耐性を示す、安定して形質移入された細胞が、細胞型に適した組織培養技術を用いて増殖され得る。

【０４０７】

治療的使用

本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、及び抗体薬物結合体は、種々の用途、例として、以下に限定されないが、癌、例えば、固形腫瘍又はヘム悪性腫瘍（ｈｅｍｅ　ｍａｌｉｇｎａｎｃｙ）の処置又は予防において有用である。特定の実施形態において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、及び抗体薬物結合体は、腫瘍成長の阻害、分化の誘導、腫瘍容積の引き下げ、及び／又は腫瘍形成の引き下げに有用である。使用の方法は、インビトロ、エクスビボ、又はインビボ方法であり得る。

【０４０８】

一態様において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）及び抗体薬物結合体は、生物サンプル中のＰＭＥＬ１７の存在の検出に有用である。本明細書中で用いられる用語「検出すること」は、定量的又は定性的検出を包含する。特定の実施形態において、生物サンプルは、細胞又は組織を含む。特定の実施形態において、そのような組織として、他の組織と比べて高いレベルのＰＭＥＬ１７を発現する正常及び／又は癌性組織が挙げられる。

【０４０９】

一態様において、本発明は、生物サンプル中のＰＭＥＬ１７又はＢ型肝炎の存在を検出する方法を提供する。特定の実施形態において、方法は、生物サンプルを抗ＰＭＥＬ１７抗体と、抗原への抗体の結合を許容する条件下で接触させること、並びに抗体及び抗原間で複合体が形成されるか否かを検出することを含む。

【０４１０】

一態様において、本発明は、ＰＭＥＬ１７の増大した発現と関連する障害を診断する方法を提供する。特定の実施形態において、方法は、試験細胞を抗ＰＭＥＬ１７抗体と接触させること；ＰＭＥＬ１７抗原への抗ＰＭＥＬ１７抗体の結合を検出することによって、試験細胞上のＰＭＥＬ１７の発現のレベルを（定量的又は定性的のいずれかで）決定すること；及び試験細胞中のＰＭＥＬ１７の発現のレベルを対照細胞（例えば、試験細胞と同じ組織起源の正常細胞又はＰＭＥＬ１７をそのような正常細胞と同等のレベルにおいて発現する細胞）上のＰＭＥＬ１７の発現のレベルと比較することを含み、対照細胞と比較して試験細胞上のＰＭＥＬ１７のより高いレベルの発現は、ＰＭＥＬ１７の増大した発現と関連する障害の存在を示す。特定の実施形態において、試験細胞は、ＰＭＥＬ１７の増大した発現と関連する障害を有することが疑われる個体から得られる。特定の実施形態において、障害は、細胞増殖障害、例えば、癌又は腫瘍である。特定の実施形態において、方法は、試験細胞中のＰＭＥＬ１７遺伝子のコピー数を測定することを含む。

【０４１１】

特定の実施形態において、診断又は検出の方法、例えば、上記の方法は、細胞の表面上で又はＰＭＥＬ１７を表面上で発現する細胞から得られる膜調製物中で発現されるＰＭＥＬ１７への抗ＰＭＥＬ１７抗体の結合を検出することを含む。細胞の表面上で発現されるＰＭＥＬ１７への抗ＰＭＥＬ１７抗体の結合を検出するための例示的なアッセイは、「ＦＡＣＳ」アッセイである。

【０４１２】

特定の他の方法を用いて、抗ＰＭＥＬ１７抗体のＰＭＥＬ１７に対する結合を検出することができる。そのような方法として、以下に限定されないが、当該技術分野において周知の抗原結合アッセイ、例えば、ウエスタンブロット、放射性免疫アッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、蛍光免疫アッセイ、プロテインＡ免疫アッセイ、及び免疫組織化学検査（ＩＨＣ）が挙げられる。

【０４１３】

特定の実施形態において、抗ＰＭＥＬ１７抗体は、標識される。標識として、以下に限定されないが、直接的に検出される標識又は部分（例えば、蛍光、発色、高電子密度、化学発光、及び放射標識）、及び間接的に、例えば、酵素反応又は分子相互作用を介して検出される部分、例えば、酵素又はリガンドが挙げられる。

【０４１４】

特定の実施形態において、抗ＰＭＥＬ１７抗体は、不溶性マトリックス上で固定化される。固定化は、溶液中で遊離したままの任意のＰＭＥＬ１７タンパク質からの抗ＰＭＥＬ１７抗体の分離を伴う。これは、慣用的に、不水溶性マトリックス若しくは表面への吸着による（Ｂｅｎｎｉｃｈら、米国特許第３，７２０，７６０号明細書）、若しくは共有結合（例えば、グルタルアルデヒド架橋を用いる）によるアッセイ手順前の抗ＰＭＥＬ１７抗体の不溶化、又は例えば、免疫沈降による抗ＰＭＥＬ１７抗体及びＰＭＥＬ１７タンパク質間の複合体の形成後の抗ＰＭＥＬ１７抗体の不溶化によって達成される。

【０４１５】

上記の診断又は検出の実施形態のいずれも、抗ＰＭＥＬ１７抗体に代えて、又はそれに加えて、本発明の抗体薬物結合体を用いて実施され得る。

【０４１６】

一実施形態において、本発明は、疾患を処置し、又は予防する方法であって、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体を患者に投与することを含む方法を提供する。本発明はまた、患者における疾患を処置し、又は予防するための、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体の使用を提供する。一部の実施形態において、本発明は、患者における疾患の処置又は予防における使用のための、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、患者における疾患の処置又は予防のための医薬品の製造における、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体の使用を提供する。

【０４１７】

特定の実施形態において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、及び抗体薬物結合体によって処置される疾患は、癌である。特定の実施形態において、癌は、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、及び抗体薬物結合体が結合するＰＭＥＬ１７発現細胞によって特徴付けられる。特定の実施形態において、癌は、健常患者に対するＰＭＥＬ１７の発現の増大によって特徴付けられる。一部の実施形態において、ＰＭＥＬ１７の発現は、ＰＭＥＬ１７　ＲＮＡの増大によって測定することができる。他の実施形態において、癌は、ＰＭＥＬ１７のＤＮＡコピー数の増大によって特徴付けられる。ＰＭＥＬ１７発現のレベルを測定し、又は決定する他の方法は、当業者に公知である。特定の実施形態において、癌は、突然変異、例えば、ＧＮＡＱ及び／又はＧＮＡ１１遺伝子中のＱ２０９又はＲ１８３に影響する活性化突然変異によって特徴付けられる。処置し、及び／又は予防することができる疾患の例として、以下に限定されないが、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌、及びそれらの転移性癌が挙げられる。

【０４１８】

本発明は、癌を処置し、又は予防する方法であって、治療有効量の本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体を投与することを

含む方法を提供する。特定の実施形態において、癌は、固形腫瘍、例えば、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌、又はそれらの転移性癌である。特定の実施形態において、対象は、ヒトである。特定の実施形態において、癌は、耐性癌及び／又は再発癌である。

【０４１９】

特定の実施形態において、本発明は、腫瘍成長を阻害する方法であって、対象に治療有効量の本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体を投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態において、腫瘍は、固形腫瘍、例えば、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌、又はそれらの転移性癌のものである。特定の実施形態において、対象は、ヒトである。特定の実施形態において、対象は、腫瘍を有し、又は腫瘍が除去されている。

【０４２０】

特定の実施形態において、腫瘍は、抗ＰＭＥＬ１７抗体が結合するＰＭＥＬ１７を発現する。特定の実施形態において、腫瘍は、ヒトＰＭＥＬ１７を過剰発現する。特定の実施形態において、腫瘍は、ＰＭＥＬ１７遺伝子の増大したコピー数を有する。特定の実施形態において、腫瘍は、突然変異、例えば、ＧＮＡＱ及び／又はＧＮＡ１１遺伝子中のＱ２０９又はＲ１８３に影響する活性化突然変異によって特徴付けられる。

【０４２１】

本発明はまた、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体による処置のために患者を選択する方法であって、治療有効量の前記抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体を投与することを含む方法を提供する。本発明の特定の態様において、方法は、ＰＭＥＬ１７の発現を測定することによって患者を選択することを含む。本発明の特定の態様において、方法は、突然変異、例えば、ＧＮＡＱ又はＧＮＡ１１遺伝子中のＱ２０９又はＲ１８３に影響する活性化突然変異を同定することによって患者を選択することを含む。特定の実施形態において、方法は、患者におけるＰＭＥＬ１７発現のレベルを測定すること並びにＧＮＡＱ及び／又はＧＮＡ１１遺伝子を検出することを含む。

【０４２２】

疾患の処置又は予防のため、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）又は抗体薬物結合体の適切な投薬量は、種々の因子、例えば、処置すべき疾患のタイプ、疾患の重症度及び過程、疾患の応答性、前治療、患者の病歴などに依存する。抗体又は薬剤は、１回又は数日間から数ヵ月まで続く一連の処置にわたり、又は治癒が現れるまで、若しくは疾患状態の縮小（例えば、腫瘍サイズの減少）が達成されるまで投与され得る。最適な投与スケジュールは、患者の体内の薬物蓄積の測定値から計算され得、個々の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体の相対的な効力に応じて変動する。処置する医師は、測定された滞留時間及び体液又は組織中の薬物の濃度に基づき、投与についての反復割合を推定することができる。

【０４２３】

併用療法

特定の例において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体は、他の治療的処置、例えば外科手術及び放射線治療、治療剤、例えば、他の抗癌剤、抗アレルギー剤、制吐剤（又は鎮吐薬）、鎮痛剤、細胞保護剤及びそれらの組合せと併用される。

【０４２４】

一実施形態において、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体は、医薬組合せ製剤、又は併用療法としての投与レジメンにおいて、抗癌特性を有する第２の化合物と組み合わせられる。医薬組合せ製剤又は投与レジメンの第２の化合物は、組合せの抗体又は免疫結合体に対する補完的活性をそれらが互いに有害な影響を与えないように有し得る。例えば、本発明の抗体、抗体フラグメント（例えば、抗原結合フラグメント）、又は抗体薬物結合体は、以下に限定されないが、化学療

法剤、免疫調節剤、チロシンキナーゼインヒビタ、ＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１下流シグナリング経路インヒビタ、ＩＡＰインヒビタ、Ｂｃｌ２インヒビタ、Ｍｃｌ１インヒビタ、及び他のＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１インヒビタとの組合せで投与することができる。

【０４２５】

本明細書中で用いられる用語「医薬的組合せ」は、一投薬量単位形態の固定された組合せ、又は併用投与用の非固定組合せ若しくはパーツのキットを指し、２つ以上の治療薬は、同時に独立して、又はある時間間隔内で別々に投与され得、とりわけ当該時間間隔により、組合せパートナーは、協働的な効果、例えば相乗効果を示し得る。

【０４２６】

用語「併用療法」は、本開示に記載される治療の症状又は障害を処置又は予防するための、２つ以上の治療薬の投与を指す。そのような投与は、実質的に同時の、例えば、活性成分の比率が固定されている単一のカプセルでの、当該治療薬の同時投与を包含する。これ以外にも、そのような投与は、各活性成分について複数回の、又は別々のコンテナ（例えば、カプセル、粉末、及び液体）での同時投与を包含する。粉末及び／又は液体が、投与前に所望の用量に再構成されても希釈されてもよい。加えて、そのような投与はまた、各タイプの治療薬の、おおよそ同時での、又は異なる時点での、逐次的な使用を包含する。いずれにせよ、処置レジメンは、本明細書中に記載される症状又は障害を処置又は予防する際に、薬物組合せの有益な効果を提供することとなる。

【０４２７】

併用療法は、「相乗効果」を提供し得、且つ「相乗効果的」であること、すなわち、活性成分が一緒に用いられる場合に達成される効果が、化合物を別々に用いることに由来する効果の和よりも大きいことを立証し得る。活性成分が：（１）同時調合されて、組み合わされた、ユニット投薬量の製剤で同時に投与若しくは送達され；（２）交互に、若しくは別々の製剤として同時に送達され；又は（３）他の何らかのレジメンによる場合に、相乗効果が達成され得る。交互療法で送達される場合、化合物が、例えば別々のシリンジでの異なる注射によって、順次投与又は送達される場合に、相乗効果が達成され得る。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効な投薬量が順次、すなわち連続的に投与されるが、併用療法において、２つ以上の活性成分の有効な投薬量が、一緒に投与される。

【０４２８】

併用療法における使用に検討される一般的な化学療法剤として、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、ブレオマイシン硫酸塩（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注射剤（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－ジオキサ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）又はＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射剤（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、ダウノルビシン塩酸塩（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射剤（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、フルダラビンリン酸塩（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン（ｔｅｚａｃｉｔｉｂｉｎｅ）、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃ

ａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、ｐｈｏｅｎｉｘ（イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを有するポリフェプロサン２０（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸塩（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、及びビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））、及びペメトレキセドが挙げられる。

【０４２９】

一態様において、本発明は、癌の処置又は予防を必要とする対象に本発明の抗体薬物結合体を１つ以上のＭＤＭ２インヒビタ、ＰＫＣインヒビタ、ＰＲＣ２インヒビタ、ＭＡＰＫインヒビタ、ＧＰＣＲインヒビタ、チロシンキナーゼインヒビタ、例として、以下に限定されないが、ＢＴＫインヒビタ、ＥＧＦＲインヒビタ、Ｈｅｒ２インヒビタ、Ｈｅｒ３インヒビタ、ＩＧＦＲインヒビタ、及びＭｅｔインヒビタとの組合せで投与することによって癌を処置し、又は予防する方法を提供する。

【０４３０】

例えば、ＭＤＭ２インヒビタとして、以下に限定されないが、ＲＧ７１１２（ＲＯ５０４５３３７）；ＲＧ７３８８（ＲＯ５５０３７８１、イダサヌトリン）；ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）；ＭＫ－８２４２（ＳＣＨ－９００２４２）；ＡＭＧ２３２；ＣＧＭ０９７；ＤＳ３０３２ｂ；ＨＤＭ２０１；及びＡＬＲＮ－６９２４が挙げられる。

【０４３１】

例えば、ＰＫＣインヒビタとして、以下に限定されないが、バラノール；リルゾール；スタウロスポリン；エンザスタウリン；δＶ１－１（ＫＡＩ－９８０３又はデルカセルチブ）；εＶ１－２（ＫＡＩ－１６７８）；アプリノカルセン；ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）；ＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシ－スタウロスポリン）；ロットレリン（５，７，ジヒドロキシ－２，２－ジメチル－６－（２，４，６－トリヒドロキシ－３－メチル－５－アセチルベンジル）－８－シンナモイル－１，２－クロメン）；及びブリオスタチン１が挙げられる。

【０４３２】

例えば、ＰＲＣ２インヒビタとして、以下に限定されないが、ＥＩ１；ＥＰＺ０１１９８９；ＥＰＺ００５６８７；テトラメチルピペリジニルベンズアミド；ＵＮＣ１９９９；及びＧＳＫ１２６が挙げられる。

【０４３３】

例えば、ＭＡＰＫインヒビタとして、以下に限定されないが、ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ）；ダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒ）；エンコラフェニブ（Ｂｒａｆｔｏｖｉ）；トラメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ）；コビメチニブ（Ｃｏｔｅｌｌｉｃ）；ビニメチニブ（Ｍｅｋｔｏｖｉ）；及びウリキセルチニブが挙げられる。

【０４３４】

例えば、チロシンキナーゼインヒビタとして、以下に限定されないが、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）；エルロチニブ塩酸塩（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））；リニファニブ（Ｎ－［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）尿素、ＡＢＴ８６９としても公知であり、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈから入手可能）；スニチニブリンゴ酸塩（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））；ボスチニブ（４－［（２，４－ジクロロ－５－メトキシフェニル）アミノ］－６－メトキシ－７－［３－（４－メチルプロピル－１－イル）プロポキシ］キノリン－３－カルボニトリル、ＳＫＩ－６０６としても公知であり、米国特許第６，７８０，９９６号明細書に記載さ

れている）；ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ（登録商標））；パゾパニブ（Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））；ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））；ザクティマ（ＺＤ６４７４）；及びイマチニブ又はイマチニブメシル酸塩（Ｇｉｌｖｅｃ（登録商標）及びＧｌｅｅｖｅｃ（登録商標））が挙げられる。

【０４３５】

上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）インヒビタとして、以下に限定されないが、エルロチニブ塩酸塩（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））；Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［［（３’’Ｓ’’）－テトラヒドロ－３－フラニル］オキシ］－６－キナゾリニル］－４（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド、Ｔｏｖｏｋ（登録商標））；バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））；ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））；（３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール（ＢＭＳ６９０５１４）；カネルチニブ二塩酸塩（ＣＩ－１０３３）；６－［４－［（４－エチル－１－ピペラジニル）メチル］フェニル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（ＡＥＥ７８８、ＣＡＳ４９７８３９－６２－０）；ムブリチニブ（ＴＡＫ１６５）；ペリチニブ（ＥＫＢ５６９）；アファチニブ（ＢＩＢＷ２９９２）；ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２）；Ｎ－［４－［［１－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１Ｈ－インダゾール－５－イル］アミノ］－５－メチルピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－カルバミン酸、（３Ｓ）－３－モルホリニルメチルエステル（ＢＭＳ５９９６２６）；Ｎ－（３，４－ジクロロ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［［（３ａα，５β，６ａα）－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］メトキシ］－４－キナゾリンアミン（ＸＬ６４７、ＣＡＳ７８１６１３－２３－８）；及び４－［４－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール（ＰＫＩ１６６、ＣＡＳ１８７７２４－６１－４）が挙げられる。

【０４３６】

ＥＧＦＲ抗体として、以下に限定されないが、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））；パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））；マツズマブ（ＥＭＤ－７２０００）；；ニモツズマブ（ｈＲ３）；ザルツムマブ；ＴｈｅｒａＣＩＭ　ｈ－Ｒ３；ＭＤＸ０４４７（ＣＡＳ３３９１５１－９６－１）；及びｃｈ８０６（ｍＡｂ－８０６、ＣＡＳ９４６４１４－０９－１）が挙げられる。

【０４３７】

ヒト上皮成長因子受容体２（Ｈｅｒ２受容体）（Ｎｅｕ、ＥｒｂＢ－２、ＣＤ３４０、又はｐ１８５としても公知）インヒビタとして、以下に限定されないが、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））；ペルツズマブ（Ｏｍｎｉｔａｒｇ（登録商標））；トラスツズマブエムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標））；ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２、（２Ｅ）－Ｎ－［４－［［３－クロロ－４－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル］アミノ］－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）ブト－２－エンアミド、国際公開第０５／０２８４４３号パンフレットに記載されている）；ラパチニブ又はラパチニブ二トシル酸塩（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））；（３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－１－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－５－イル）メチル）ピペリジン－３－オール（ＢＭＳ６９０５１４）；（２Ｅ）－Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［［（３Ｓ）－テトラヒドロ－３－フラニル］オキシ］－６－キナゾリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド（ＢＩＢＷ－２９９２、ＣＡＳ８５０１４０－７２－６）；Ｎ－［４－［［１－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１Ｈ－インダゾール－５－イル］アミノ］－５－メチルピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－カルバミン酸、（３Ｓ）－３－モルホリニルメチルエステル（ＢＭＳ５９９６２６、ＣＡＳ７１４９７１－０９－２）；カネルチニブ二塩酸塩（ＰＤ１

８３８０５又はＣＩ－１０３３）；及びＮ－（３，４－ジクロロ－２－フルオロフェニル）－６－メトキシ－７－［［（３ａα，５β，６ａα）－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］メトキシ］－４－キナゾリンアミン（ＸＬ６４７、ＣＡＳ７８１６１３－２３－８）が挙げられる。

【０４３８】

Ｈｅｒ３インヒビタとして、以下に限定されないが、ＬＪＭ７１６、ＭＭ－１２１、ＡＭＧ－８８８、ＲＧ７１１６、ＲＥＧＮ－１４００、ＡＶ－２０３、ＭＰ－ＲＭ－１、ＭＭ－１１１、及びＭＥＨＤ－７９４５Ａが挙げられる。

【０４３９】

ＭＥＴインヒビタとして、以下に限定されないが、カボザンチニブ（ＸＬ１８４、ＣＡＳ８４９２１７－６８－１）；フォレチニブ（ＧＳＫ１３６３０８９、旧名ＸＬ８８０、ＣＡＳ８４９２１７－６４－７）；チバンチニブ（ＡＲＱ１９７、ＣＡＳ１０００８７３－９８－２）；１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（５－（７－メトキシキノリン－４－イルオキシ）ピリジン－２－イル）－５－メチル－３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（ＡＭＧ４５８）；クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標）、ＰＦ－０２３４１０６６）；（３Ｚ）－５－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イルスルホニル）－３－（｛３，５－ジメチル－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－１Ｈ－ピロール－２－イル｝メチレン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（ＳＵ１１２７１）；（３Ｚ）－Ｎ－（３－クロロフェニル）－３－（｛３，５－ジメチル－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－１Ｈ－ピロール－２－イル｝メチレン）－Ｎ－メチル－２－オキソインドリン－５－スルホンアミド（ＳＵ１１２７４）；（３Ｚ）－Ｎ－（３－クロロフェニル）－３－｛［３，５－ジメチル－４－（３－モルホリン－４－イルプロピル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］メチレン｝－Ｎ－メチル－２－オキソインドリン－５－スルホンアミド（ＳＵ１１６０６）；６－［ジフルオロ［６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－イル］メチル］－キノリン（ＪＮＪ３８８７７６０５、ＣＡＳ９４３５４０－７５－８）；２－［４－［１－（キノリン－６－イルメチル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エタノール（ＰＦ０４２１７９０３、ＣＡＳ９５６９０５－２７－４）；Ｎ－（（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イルメチル）－Ｎ－メチル－Ｎ’－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－オキソ－５Ｈ－ベンゾ［４，５］シクロペンタ［１，２－ｂ］ピリジン－７－イル］スルファミド（ＭＫ２４６１、ＣＡＳ９１７８７９－３９－１）；６－［［６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－イル］チオ］－キノリン（ＳＧＸ５２３、ＣＡＳ１０２２１５０－５７－７）；及び（３Ｚ）－５－［［（２，６－ジクロロフェニル）メチル］スルホニル］－３－［［３，５－ジメチル－４－［［（２Ｒ）－２－（１－ピロリジニルメチル）－１－ピロリジニル］カルボニル］－１Ｈ－ピロール－２－イル］メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（ＰＨＡ６６５７５２、ＣＡＳ４７７５７５－５６－７）が挙げられる。

【０４４０】

ＩＧＦ１Ｒインヒビタとして、以下に限定されないが、ＢＭＳ－７５４８０７、ＸＬ－２２８、ＯＳＩ－９０６、ＧＳＫ０９０４５２９Ａ、Ａ－９２８６０５、ＡＸＬ１７１７、ＫＷ－２４５０、ＭＫ０６４６、ＡＭＧ４７９、ＩＭＣＡ１２、ＭＥＤＩ－５７３、及びＢＩ８３６８４５が挙げられる。概説については、例えば、Ｙｅｅ，ＪＮＣＩ，１０４；９７５（２０１２）参照。

【０４４１】

別の態様において、本発明は、癌の処置又は予防を必要とする対象に本発明の抗体薬物結合体を１つ以上のＧＮＡＱ／ＧＮＡ１１下流シグナリング経路インヒビタ、例として、以下に限定されないが、β－アレスチンインヒビタ、ＧＲＫインヒビタ、ＭＡＰＫインヒ

ビタ、ＰＩ３Ｋインヒビタ、ＪＡＫインヒビタなどとの組合せで投与することによって癌を処置し、又は予防する方法を提供する。

【０４４２】

例えば、ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）インヒビタとして、以下に限定されないが、イデラリシブ（Ｚｙｄｅｌｉｇ、ＧＳ－１１０１、Ｃａｌ－１０１）、４－［２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル］モルホリン（ＧＤＣ０９４１としても公知であり、国際公開第０９／０３６０８２号パンフレット及び国際公開第０９／０５５７３０号パンフレットに記載されている）；２－メチル－２－［４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル］プロピオンニトリル（ＢＥＺ２３５又はＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としても公知であり、国際公開第０６／１２２８０６号パンフレットに記載されている）；４－（トリフルオロメチル）－５－（２，６－ジモルホリノピリミジン－４－イル）ピリジン－２－アミン（ＢＫＭ１２０又はＮＶＰ－ＢＫＭ１２０としても公知であり、国際公開第２００７／０８４７８６号パンフレットに記載されている）；トザセルチブ（ＶＸ６８０又はＭＫ－０４５７、ＣＡＳ６３９０８９－５４－６）；（５Ｚ）－５－［［４－（４－ピリジニル）－６－キノリニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオン（ＧＳＫ１０５９６１５、ＣＡＳ９５８８５２－０１－２）；（１Ｅ，４Ｓ，４ａＲ，５Ｒ，６ａＳ，９ａＲ）－５－（アセチルオキシ）－１－［（ジ－２－プロペニルアミノ）メチレン］－４，４ａ，５，６，６ａ，８，９，９ａ－オクタヒドロ－１１－ヒドロキシ－４－（メトキシメチル）－４ａ，６ａ－ジメチル－シクロペンタ［５，６］ナフト［１，２－ｃ］ピラン－２，７，１０（１Ｈ）－トリオン（ＰＸ８６６、ＣＡＳ５０２６３２－６６－８）；及び８－フェニル－２－（モルホリン－４－イル）－クロメン－４－オン（ＬＹ２９４００２、ＣＡＳ１５４４４７－３６－６）。

【０４４３】

さらに別の態様において、本発明は、癌の処置又は予防を必要とする対象に本発明の抗体薬物結合体を１つ以上のアポトーシス促進剤、例として、以下に限定されないが、ＩＡＰインヒビタ、Ｂｃｌ２インヒビタ、ＭＣｌ１インヒビタ、Ｔｒａｉｌ剤、Ｃｈｋインヒビタとの組合せで投与することによって癌を処置し、又は予防する方法を提供する。

【０４４４】

例えば、ＩＡＰインヒビタとして、以下に限定されないが、ＬＣＬ１６１、ＧＤＣ－０９１７、ＡＥＧ－３５１５６、ＡＴ４０６、及びＴＬ３２７１１が挙げられる。ＩＡＰインヒビタの他の例として、以下に限定されないが、全て参照によって本明細書に組み込まれる国際公開第０４／００５２８４号パンフレット、国際公開第０４／００７５２９号パンフレット、国際公開第０５／０９７７９１号パンフレット、国際公開第０５／０６９８９４号パンフレット、国際公開第０５／０６９８８８号パンフレット、国際公開第０５／０９４８１８号パンフレット、米国特許出願公開第２００６／００１４７００号明細書、米国特許出願公開第２００６／００２５３４７号明細書、国際公開第０６／０６９０６３号パンフレット、国際公開第０６／０１０１１８号パンフレット、国際公開第０６／０１７２９５号パンフレット、及び国際公開第０８／１３４６７９号パンフレットに開示のものが挙げられる。

【０４４５】

ＢＣＬ－２インヒビタとして、以下に限定されないが、ベネトクラックス（ＧＤＣ－０１９９、ＡＢＴ－１９９、ＲＧ７６０１としても公知）；４－［４－［［２－（４－クロロフェニル）－５，５－ジメチル－１－シクロヘキセン－１－イル］メチル］－１－ピペラジニル］－Ｎ－［［４－［［（１Ｒ）－３－（４－モルホリニル）－１－［（フェニルチオ）メチル］プロピル］アミノ］－３－［（トリフルオロメチル）スルホニル］フェニル］スルホニル］ベンズアミド（ＡＢＴ－２６３としても公知であり、国際公開第０９／１５５３８６号パンフレットに記載されている）；テトロカルシンＡ；アンチマイシン；ゴシポール（（－）ＢＬ－１９３）；オバトクラックス；エチル－２－アミノ－６－シク

ロペンチル－４－（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチル）－４Ｈクロモン－３－カルボキシレート（ＨＡ１４－１）；オブリメルセン（Ｇ３１３９、Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））；Ｂａｋ　ＢＨ３ペプチド；（－）－ゴシポール酢酸（ＡＴ－１０１）；４－［４－［（４’－クロロ［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル］－１－ピペラジニル］－Ｎ－［［４－［［（１Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）－１－［（フェニルチオ）メチル］プロピル］アミノ］－３－ニトロフェニル］スルホニル］－ベンズアミド（ＡＢＴ－７３７、ＣＡＳ８５２８０８－０４－９）；及びナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３、ＣＡＳ９２３５６４－５１－６）が挙げられる。

【０４４６】

アポトーシス促進受容体アゴニスト（ＰＡＲＡ）、例として、ＤＲ４（ＴＲＡＩＬＲ１）及びＤＲ５（ＴＲＡＩＬＲ２）、例として、以下に限定されないが、デュラネルミン（ＡＭＧ－９５１、ＲｈＡｐｏ２Ｌ／ＴＲＡＩＬ）；マパツムマブ（ＨＲＳ－ＥＴＲ１、ＣＡＳ６５８０５２－０９－６）；レキサツムマブ（ＨＧＳ－ＥＴＲ２、ＣＡＳ８４５８１６－０２－６）；Ａｐｏｍａｂ（Ａｐｏｍａｂ（登録商標））；コナツムマブ（ＡＭＧ６５５、ＣＡＳ８９６７３１－８２－１）；及びティガツズマブ（ＣＳ１００８、ＣＡＳ９４６４１５－３４－５、Ｄａｉｉｃｈｉ　Ｓａｎｋｙｏから入手可能）。

【０４４７】

チェックポイントキナーゼ（ＣＨＫ）インヒビタとして、以下に限定されないが、７－ヒドロキシスタウロスポリン（ＵＣＮ－０１）；６－ブロモ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－（３Ｒ）－３－ピペリジニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－アミン（ＳＣＨ９００７７６、ＣＡＳ８９１４９４－６３－６）；５－（３－フルオロフェニル）－３－ウレイドチオフェン－２－カルボン酸Ｎ－［（Ｓ）－ピペリジン－３－イル］アミド（ＡＺＤ７７６２、ＣＡＳ８６０３５２－０１－８）；４－［（（３Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）アミノ］－３－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－６－クロロキノリン－２（１Ｈ）－オン（ＣＨＩＲ１２４、ＣＡＳ４０５１６８－５８－３）；７－アミノダクチノマイシン（７－ＡＡＤ）、イソグラヌラチミド、デブロモヒメニアルジシン；Ｎ－［５－ブロモ－４－メチル－２－［（２Ｓ）－２－モルホリニルメトキシ］－フェニル］－Ｎ’－（５－メチル－２－ピラジニル）尿素（ＬＹ２６０３６１８、ＣＡＳ９１１２２２－４５－２）；スルホラファン（ＣＡＳ４４７８－９３－７、４－メチルスルフィニルブチルイソチオシアネート）；９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１，３（２Ｈ）－ジオン（ＳＢ－２１８０７８、ＣＡＳ１３５８９７－０６－２）；及びＴＡＴ－Ｓ２１６Ａ（ＹＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲＬＹＲＳＰＡＭＰＥＮＬ（配列番号２８２））、及びＣＢＰ５０１（（ｄ－Ｂｐａ）ｓｗｓ（ｄ－Ｐｈｅ－Ｆ５）（ｄ－Ｃｈａ）ｒｒｒｑｒｒ）が挙げられる。

【０４４８】

さらなる実施形態において、本発明は、癌の処置又は予防を必要とする対象に本発明の抗体薬物結合体を１つ以上の免疫調節剤（例えば、共刺激分子の活性化因子又は免疫チェックポイント分子のインヒビタの１つ以上）との組合せで投与することによって癌を処置し、又は予防する方法を提供する。

【０４４９】

特定の実施形態において、免疫調節剤は、共刺激分子の活性化因子である。一実施形態において、共刺激分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、ＳＴＩＮＧ、又はＣＤ８３リガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は可溶性融合物）から選択される。

【０４５０】

特定の実施形態において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子のインヒビタである。一実施形態において、免疫調節剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／又はＴＧＦＲベータのインヒビタである。一実施形態において、免疫チェックポイント分子のインヒビタは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３又はＣＴＬＡ４、又はそれらの任意の組合せを阻害する。用語「阻害」又は「インヒビタ」は、特定のパラメータ、例えば、所与の分子の活性の引き下げ、例えば、免疫チェックポイントインヒビタを含む。例えば、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％以上の活性、例えば、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１活性の阻害が、この用語によって含まれる。ゆえに阻害は１００％である必要はない。

【０４５１】

阻害分子の阻害は、ＤＮＡ、ＲＮＡ又はタンパク質レベルにおいて実施することができる。一部の実施形態において、阻害核酸（例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）を用いて阻害分子の発現を阻害することができる。他の実施形態において、阻害シグナルのインヒビタは、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンド（例えば、ＰＤ－１－Ｉｇ又はＣＴＬＡ－４　Ｉｇ）、又は阻害分子に結合する抗体若しくはその抗原結合フラグメント；例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／若しくはＴＧＦＲベータ、又はそれらの組合せに結合する抗体又はそのフラグメント（本明細書において「抗体分子」とも称される）である。

【０４５２】

一実施形態において、抗体分子は、完全抗体又はそのフラグメント（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、又は単一鎖ＦｖフラグメントＦ（ｓｃＦｖ））である。さらに他の実施形態において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、及びＩｇＥの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（Ｆｃ）；特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４の重鎖定常領域から選択されるもの、より特定すると、ＩｇＧ１又はＩｇＧ４（例えば、ヒトＩｇＧ１又はＩｇＧ４）の重鎖定常領域から選択されるものを有する。一実施形態において、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１又はヒトＩｇＧ４である。一実施形態において、定常領域は、変更され、例えば、抗体分子の特性を改変するため（例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクタ細胞機能、又は補体機能の１つ以上を増大させ、又は低下させるため）に突然変異される。

【０４５３】

特定の実施形態において、抗体分子は、二重特異的又は多重特異的抗体分子の形態である。一実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１に対する第１の結合特異性及び第２の結合特異性、例えば、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、又はＰＤ－Ｌ２に対する第２の結合特異性を有する。一実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１及びＴＩＭ－３に結合する。別の実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１及びＬＡＧ－３に結合する。別の実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１に結合する。さらに別の実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ２に結合する。別の実施形態において、二重特異的抗体分子は、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３に結合する。上記分子の任意の組合せは、多重特異的抗体分子、例えば、ＰＤ－１又はＰＤ－１に対する第１の結合特異性、並びにＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、又はＰＤ－Ｌ２の２つ以上に対する第２及び第３の結合特異性を含む三重特異的抗体において作製することができる。

【０４５４】

特定の実施形態において、免疫調節剤は、ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１のインヒビタである。別の実施形態において、免疫調節剤は、ＰＤ－Ｌ１、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１のインヒビタである。一実施形態において、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１のインヒビタは、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１に対する抗体分子である。ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１インヒビタは、

単独で、又は他の免疫調節剤との組合せで、例えば、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３又はＣＴＬＡ４のインヒビタとの組合せで投与することができる。例示的な実施形態において、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１のインヒビタ、例えば、抗ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＬＡＧ－３インヒビタ、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子との組合せで投与される。別の実施形態において、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１のインヒビタ、例えば、抗ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＴＩＭ－３インヒビタ、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子との組合せで投与される。さらに他の実施形態において、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１のインヒビタ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＬＡＧ－３インヒビタ、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子、及びＴＩＭ－３インヒビタ、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子との組合せで投与される。免疫調節剤と、ＰＤ－１インヒビタ（例えば、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／又はＴＧＦＲの１つ以上）との他の組合せも、本発明の範囲内である。当該技術分野において公知の又は本明細書に開示の抗体分子のいずれも、チェックポイント分子のインヒビタの上記組合せにおいて用いることができる。

【０４５５】

一実施形態において、ＰＤ－１インヒビタは、ニボルマブ、ペムブロリズマブ又はピジリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である。一部の実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブである。ニボルマブについての代替名称として、ＭＤＸ－１１０６、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、又はＢＭＳ－９３６５５８が挙げられる。一部の実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号：９４６４１４－９４－４）である。ニボルマブは、ＰＤ１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン５Ｃ４）及びＰＤ１に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第８，００８，４４９号明細書及びＰＣＴ国際公開第２００６／１２１１６８号パンフレットに開示されている。

【０４５６】

他の実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ（商品名ＫＥＹＴＲＵＤＡ、旧名ラムブロリズマブ、Ｍｅｒｃｋ３７４５、ＭＫ－３４７５又はＳＣＨ－９００４７５としても公知）は、ＰＤ１に結合するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、Ｈａｍｉｄ，Ｏ．ｅｔ ａｌ．（２０１３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３６９（２）：１３４－４４、国際公開第２００９／１１４３３５号パンフレット、及び米国特許第８，３５４，５０９号明細書に開示されている。

【０４５７】

一部の実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ピディリズマブである。ピディリズマブ（ＣＴ－０１１；Ｃｕｒｅ Ｔｅｃｈ）は、ＰＤ１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピディリズマブ及び他のヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、国際公開第２００９／１０１６１１号パンフレットに開示されている。他の抗ＰＤ１抗体は、米国特許第８，６０９，０８９号明細書、米国特許出願公開第２０１００２８３３０号明細書、及び／又は米国特許出願公開第２０１２０１１４６４９号明細書に開示されている。他の抗ＰＤ１抗体として、ＡＭＰ５１４（Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ）が挙げられる。

【０４５８】

一部の実施形態において、ＰＤ－１インヒビタは、スパルタリズマブとしても公知のＰＤＲ００１、又は国際公開第２０１５／１１２９００号パンフレットに開示の任意の他の抗ＰＤ－１抗体である。

【０４５９】

一部の実施形態において、ＰＤ－１インヒビタは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合しているＰＤ－Ｌｌ又はＰＤ－Ｌ２の細胞外又はＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシンである。一部の実施形態において、ＰＤ－１インヒビタは、ＡＭＰ－２２４である。

【０４６０】

一部の実施形態において、ＰＤ－Ｌｌインヒビタは、抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。一部の実施形態において、抗ＰＤ－Ｌｌインヒビタは、例えば、国際公開第２０１３／０１７９１７４号パンフレットに開示され、それに開示される配列（又はそれと実質的に同一若しくは類似の配列、例えば、特定の配列と少なくとも８５％、９０％、９５％以上同一の配列）を有するＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、又はＭＤＸ－１１０５ＭＳＢ－００１０７１８Ｃ（Ａ０９－２４６－２とも称される）から選択される。

【０４６１】

一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１インヒビタは、ＭＤＸ－１１０５である。ＢＭＳ－９３６５５９としても公知のＭＤＸ－１１０５は、国際公開第２００７／００５８７４号パンフレットに記載の抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。

【０４６２】

一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１インヒビタは、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０である。ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０抗体は、国際公開第２０１０／０７７６３４号パンフレット（重鎖及び軽鎖可変領域配列はそれぞれ配列番号２０及び２１に示される）に記載の抗ＰＤ－Ｌｌである。

【０４６３】

一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１インヒビタは、ＭＤＰＬ３２８０Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）である。ＭＤＰＬ３２８０Ａは、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０Ａ及びＰＤ－Ｌ１に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第７，９４３，７４３号明細書及び米国特許出願公開第２０１２００３９９０６号明細書に開示されている。

【０４６４】

他の実施形態において、ＰＤ－Ｌ２インヒビタは、ＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ１とＢ７－Ｈ１との相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合可溶性受容体である（Ｂ７－ＤＣＩｇ；Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ；例えば、国際公開第２０１０／０２７８２７号パンフレット及び国際公開第２０１１／０６６３４２号パンフレットに開示）。

【０４６５】

一実施形態において、ＬＡＧ－３インヒビタは、抗ＬＡＧ－３抗体分子である。一実施形態において、ＬＡＧ－３インヒビタは、ＢＭＳ－９８６０１６である。一実施形態において、ＬＡＧ－３インヒビタは、ＬＡＧ５２５又は国際公開第２０１５／１３８９２０号パンフレットに開示の任意の抗ＬＡＧ３抗体である。

【０４６６】

一実施形態において、ＴＩＭ－３インヒビタは、抗ＴＩＭ３抗体分子である。一実施形態において、ＴＩＭ－３インヒビタは、ＭＢＧ４５３又は国際公開第２０１５／１１７００２号パンフレットに開示の任意の抗ＴＩＭ３抗体である。

【０４６７】

医薬組成物

免疫結合体を含む医薬組成物又は無菌組成物を調製するため、本発明の免疫結合体を、薬学的に許容可能なキャリア又は賦形剤と混合する。組成物は、ＰＭＥＬ１７発現癌（例として、以下に限定されないが、皮下黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌、及びそれらの転移性癌）の処置又は予防に好適な１つ以上の他の治療剤をさらに含有し得る。

【０４６８】

治療薬及び診断薬の製剤が、例えば凍結乾燥された粉末、スラリー、水溶液、ローション、又は懸濁液の形態の、生理的に許容可能なキャリア、賦形剤、又は安定化剤と混合することによって、調製され得る（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２００１；Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ

Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２０００；Ａｖｉｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ，１９９３；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ，１９９０；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ，１９９０；Ｗｅｉｎｅｒ ａｎｄ Ｋｏｔｋｏｓｋｉｅ，Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２０００参照）。

【０４６９】

治療薬についての投与レジメンの選択は、いくつかの因子に依存し、実体の血清又は組織の回転率、病徴のレベル、実体の免疫原性及び生体マトリックス内での標的細胞のアクセシビリティが挙げられる。特定の実施形態において、投与レジメンは、患者に送達される治療薬の量を、副作用の許容可能なレベルに合わせて最大にする。したがって、送達される生物製剤の量は、特定の実体、及び処置されることとなる症状の重症度に部分的に依存する。抗体、サイトカイン、及び小分子の適切な用量を選択するガイダンスが入手可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ，１９９６；Ｋｒｅｓｉｎａ（ｅｄ．），Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９９１；Ｂａｃｈ（ｅｄ．），Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９９３；Ｂａｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８，２００３；Ｍｉｌｇｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３，１９９９；Ｓｌａｍｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２，２００１；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９，２０００；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２，２００３；Ｌｉｐｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２，２０００参照）。

【０４７０】

適切な用量の決定は、例えば、当該技術において知られている、又は推測される、処置若しくは予防に影響を及ぼす、又は処置若しくは予防に影響を及ぼすと予測されるパラメータ又は因子を用いて、臨床医によってなされる。通常、用量は、適量よりも幾分少ない量から始めて、その後、所望の、又は最適な効果が達成されるまで、あらゆる負の副作用に対して、小さな増分で増やされる。重要な診断尺度として、例えば、注入反応の、病徴の尺度が挙げられる。重要な診断尺度として、例えば、炎症の症状のもの又は産生される炎症性サイトカインのレベルが挙げられる。

【０４７１】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物、及び投与様式にとって所望される治療反応を、患者に有毒であることなく達成するのに有効である活性成分の量を得るように変わり得る。選択される投薬量レベルは、種々の薬物動態因子、例として、使用される本発明の特定の組成物、又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されている特定の化合物の排泄速度、処置の時間、用いられる特定の組成物との組合せで使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、年齢、性別、体重、病態、全身健康状態及び治療されている患者の既往歴、並びに医学分野において公知の同様の因子に依存する。

【０４７２】

本発明の抗体又はそのフラグメントを含む組成物は、連続注入によって、或いは、例え

ば、１日、１週の間隔での、又は１週あたり１～７回の、２週間に１回の、３週間に１回の、４週間に１回の、５週間に１回の、６週間に１回の、７週間に１回の、８週間に１回の、投与によって提供され得る。用量は、静脈内、皮下、局所、経口、鼻腔、直腸、筋肉内、脳内で、又は吸入によって提供され得る。具体的な用量プロトコルは、不所望な大きな副作用を回避する最大用量又は用量頻度を包含するものである。

【０４７３】

本発明の免疫結合体について、患者に投与される投薬量は、０．０００１ｍｇ／患者の体重ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇであってよい。投薬量は、０．０００１ｍｇ／患者の体重ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、０．０００１～２ｍｇ／ｋｇ、０．０００１～１ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～０．７５ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～０．５ｍｇ／ｋｇ、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．０００１～０．１５ｍｇ／ｋｇ、０．０００１～０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．００１～０．５ｍｇ／ｋｇ、０．０１～０．２５ｍｇ／ｋｇ、又は０．０１～０．１０ｍｇ／ｋｇであってよい。本発明の抗体又はそのフラグメントの投薬量は、患者の体重キログラム（ｋｇ）に、投与されることとなる用量ｍｇ／ｋｇを乗じて算出され得る。

【０４７４】

本発明の免疫結合体の服用が繰り返されてもよく、そして投与は、１日１回未満、少なくとも１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヵ月、７５日、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、又は少なくとも６ヵ月区切られてよい。一部の実施形態において、本発明の免疫結合体は、週２回、週１回、２週間ごとに１回、３週間ごとに１回、４週間ごとに１回、又はそれよりも低頻度で与えることができる。具体的な実施形態において、本発明の免疫結合体の投与は、２週間ごとに繰り返される。

【０４７５】

特定の患者に有効な量は、処置されることとなる症状、患者の総合的な健康、投与の方法、経路及び用量、並びに副作用の重症度等の要因に応じて変わり得る（例えば、Ｍａｙｎａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ ＳＯＰｓ ｆｏｒ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．，１９９６；Ｄｅｎｔ，Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｕｒｃｈ Ｐｕｂｌ．，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ，２００１参照）。

【０４７６】

投与経路は、例えば、局所塗布又は皮膚塗布、皮下注射又は皮下注入、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内投与によってもよいし、持続的放出系又はインプラントによってもよい（例えば、Ｓｉｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：５４７－５５６，１９８３；Ｌａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７，１９８１；Ｌａｎｇｅｒ，Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５，１９８２；Ｅｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８－３６９２，１９８５；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４０３０－４０３４，１９８０；米国特許第６，３５０，４６６号明細書及び米国特許第６，３１６，０２４号明細書参照）。必要な場合、組成物はまた、可溶化剤若しくは局所的麻酔薬、例えば注射部位の痛みを和らげるリドカイン、又は双方を含んでもよい。加えて、肺投与も使用され得、例えば、インヘラ又はネブライザの使用、及びエアロゾル化剤での調合によるものがある。例えば、米国特許第６，０１９，９６８号明細書、米国特許第５，９８５，３２０号明細書、米国特許第５，９８５，３０９号明細書、米国特許第５，９３４，２７２号明細書、米国特許第５，８７４，０６４号明細書、米国特許第５，８５５，９１３号明細書、米国特許第５，２９０，５４０号明細書、及び米国特許第４，８８０，０７８号明細書；並びに国際公開第９２／１９２４４号パンフレット、国際公開第９７／３２５７２号パンフレット、国際公開第９７／４４０１３号パンフレット、国際公開第９８／３１３

４６号パンフレット、及び国際公開第９９／６６９０３号パンフレット参照（これらの出願はそれぞれ、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）。

【０４７７】

本発明の組成物はまた、当該技術分野において知られている種々の方法の１つ以上を用いる１つ以上の投与経路を介して投与され得る。当業者によって認識される通り、投与経路及び／又は方式は、所望の結果に応じて変動する。選択される本発明の免疫結合体についての投与経路として、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄又は他の非経口投与経路、例えば、注射若しくは注入によるものが挙げられる。非経口投与は、通常、注射による腸内及び局所投与以外の投与方式を表し得、それとして、以下に限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。これ以外にも、本発明の組成物は、非経口経路、例えば、局所、表皮又は粘膜の投与経路を介して、例えば、鼻腔内、経口、膣、直腸、舌下又は局所投与され得る。一実施形態において、本発明の免疫結合体は、注入によって投与される。別の実施形態において、本発明の免疫結合体は、皮下投与される。

【０４７８】

本発明の免疫結合体が制御放出又は持続的放出系で投与される場合、ポンプを用いて制御放出又は持続的放出を達成することができる（Ｌａｎｇｅｒ，前掲；Ｓｅｆｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０，１９８７；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７，１９８０；Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４，１９８９参照）。ポリマー材料を用いて本発明の治療薬の制御放出又は持続的放出を達成することができる（例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．，１９７４；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ（ｅｄｓ．），Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８４；Ｒａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｐｅｐｐａｓ，Ｊ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１，１９８３参照；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０，１９８５；Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１，１９８９；Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５，１９８９；米国特許第５，６７９，３７７号明細書；米国特許第５，９１６，５９７号明細書；米国特許第５，９１２，０１５号明細書；米国特許第５，９８９，４６３号明細書；米国特許第５，１２８，３２６号明細書；国際公開第９９／１５１５４号パンフレット；及び国際公開第９９／２０２５３号パンフレットも参照。持続的放出製剤中で用いられるポリマーの例として、以下に限定されないが、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン－ｃｏ－酢酸ビニル）、ポリ（メタクリル酸）、ポリグリコリド（ＰＬＧ）、ポリ無水物、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、及びポリオルトエステルが挙げられる。一実施形態において、持続的放出製剤中で用いられるポリマーは、不活性であり、溶出性不純物を含まず、貯蔵時に安定的であり、無菌であり、且つ生分解性である。制御放出又は持続的放出系は、予防又は治療標的に近接して配置され得、したがって、わずかな全身用量のみを要求する（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，ｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，前掲，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８，１９８４参照）。

【０４７９】

制御放出系は、Ｌａｎｇｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３，１９９０）による概説に考察されている。当業者に知られている任意の技術を用いて１つ以上の本発明の免疫結合体を含む持続的放出製剤を産生することができる。例えば、米国特許第

４，５２６，９３８号明細書、国際公開第９１／０５５４８号パンフレット、国際公開第９６／２０６９８号パンフレット、Ｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３９：１７９－１８９，１９９６；Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＤＡ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ５０：３７２－３９７，１９９５；Ｃｌｅｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：８５３－８５４，１９９７；及びＬａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：７５９－７６０，１９９７参照（これらの出願はそれぞれ、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）。

【０４８０】

本発明の免疫結合体が局所投与される場合、それらは、軟膏剤、クリーム剤、経皮パッチ、ローション剤、ゲル剤、噴霧剤、エアロゾル剤、液剤、乳剤の形態、又は当業者に周知の他の形態で配合され得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，１９ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．（１９９５）参照。噴霧不可能な局所剤形のため、局所適用と適合性のキャリア又は１つ以上の賦形剤を含み、一部の例において、水よりも大きい動的粘度を有する粘性半固体又は固体形態が典型的に用いられる。好適な製剤として、以下に限定されないが、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、散剤、リニメント剤、膏薬などが挙げられ、それらは所望により、滅菌され、又は種々の特性、例えば、浸透圧などに影響を与えるために助剤（例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、緩衝剤、又は塩）と混合される。他の好適な局所剤形として、一部の例において、固体又は液体不活性キャリアと組み合わせられる活性成分が加圧揮発物質（例えば、ガス状噴射剤、例えば、ｆｒｅｏｎ）との混合物中で、又はスクイーズボトル中でパッケージングされた噴霧可能なエアロゾル調製物が挙げられる。所望により、保湿剤又はヒューメクタントも医薬組成物及び剤形に添加され得る。そのような追加の成分の例は、当該技術分野において周知である。

【０４８１】

免疫結合体を含む組成物が鼻腔内投与される場合、それは、エアロゾル形態、噴霧剤、ミスト剤で、又は滴剤の形態で配合され得る。特に、本発明による使用のための予防又は治療薬は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適なガス）の使用によって、加圧パック又はネブライザからのエアロゾル噴霧提供物の形態で簡便に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定することができる。化合物及び好適な粉末基剤、例えば、ラクトース又はデンプンの粉末混合物を含有する、インヘラ又は吸入器における使用のためのカプセル剤及びカートリッジ剤（例えば、ゼラチンから構成される）が配合され得る。

【０４８２】

第２の治療薬、例えば、サイトカイン、ステロイド、化学療法剤、抗生物質、又は放射線との同時投与又は同時処置方法が、当該技術分野において知られている（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（ｅｄｓ．）（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０ｔｈ ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．；Ｐｏｏｌｅ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒｓｏｎ（ｅｄｓ．）（２００１）Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｆｏｒ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ．，Ｐａ．；Ｃｈａｂｎｅｒ ａｎｄ Ｌｏｎｇｏ（ｅｄｓ．）（２００１）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ．，Ｐａ．参照）。有効な量の治療薬が、病徴を少なくとも１０％；少なくとも２０％；少なくとも約３０％；少なくとも４０％、又は少なくとも５０％低下させ得る。

【０４８３】
本発明の免疫結合体と組み合わせて施され得る追加的な治療（例えば、予防又は治療薬）が、本発明の免疫結合体から５分未満離れて、３０分未満離れて、１時間離れて、約１時間離れて、約１～約２時間離れて、約２時間～約３時間離れて、約３時間～約４時間離れて、約４時間～約５時間離れて、約５時間～約６時間離れて、約６時間～約７時間離れて、約７時間～約８時間離れて、約８時間～約９時間離れて、約９時間～約１０時間離れて、約１０時間～約１１時間離れて、約１１時間～約１２時間離れて、約１２時間～１８時間離れて、１８時間～２４時間離れて、２４時間～３６時間離れて、３６時間～４８時間離れて、４８時間～５２時間離れて、５２時間～６０時間離れて、６０時間～７２時間離れて、７２時間～８４時間離れて、８４時間～９６時間離れて、又は９６時間～１２０時間離れて施されてよい。２つ以上の治療が、１回の同じ患者来院中に施されてよい。

【０４８４】
特定の実施形態において、本発明の免疫結合体は、適切なインビボ分布を確保するように配合され得る。例えば、血液脳関門（ＢＢＢ）は、多くの高親水性化合物を排除する。（所望により）本発明の免疫結合体がＢＢＢを横断することを確保するため、それらは、例えば、リポソーム中で配合され得る。リポソームを製造する方法については、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号明細書；同第５，３７４，５４８号明細書；及び同第５，３９９，３３１号明細書参照。リポソームは、特定の細胞又は器官中に選択的に輸送され、したがって、標的薬物送達を向上させる１つ以上の部分を含み得る（例えば、Ｒａｎａｄｅ，（１９８９）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２９：６８５参照）。例示的な標的化部分として、ホレート又はビオチン（例えば、Ｌｏｗらの米国特許第５，４１６，０１６号明細書参照）；マンノシド（Ｕｍｅｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１５３：１０３８）；抗体（Ｂｌｏｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３５７：１４０；Ｏｗａｉｓ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．３９：１８０）；サーファクタントプロテインＡ受容体（Ｂｒｉｓｃｏｅ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１２３３：１３４）；ｐ１２０（Ｓｃｈｒｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ，（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９：９０９０）が挙げられ；Ｋ．Ｋｅｉｎａｎｅｎ；Ｍ．Ｌ．Ｌａｕｋｋａｎｅｎ（１９９４）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３４６：１２３；Ｊ．Ｊ．Ｋｉｌｌｉｏｎ；Ｉ．Ｊ．Ｆｉｄｌｅｒ（１９９４）Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４：２７３も参照。

【０４８５】
本発明は、医薬組成物の投与プロトコルであって、それを必要とする対象への、本発明の免疫結合体を単独で、又は他の治療と組み合わせて含む、投与プロトコルを提供する。本発明の併用療法の治療（予防又は治療薬）は、対象に、同時に施されてもよいし、順次施されてもよい。本発明の併用療法の治療（予防又は治療薬）はまた、周期的に施されてもよい。サイクリング治療は、第１の治療（第１の予防又は治療薬）をしばらくの間施してから、第２の治療（第２の予防又は治療薬）をしばらくの間施し、そしてこの逐次的な施しを繰り返して（すなわちサイクル）、治療（例えば剤）の１つに対する耐性の発達を低下させて、治療（例えば剤）の１つの副作用を回避し、若しくは和らげ、且つ／又は治療の有効性を向上させることを包含する。

【０４８６】
本発明の併用療法の治療（予防又は治療薬）は、対象に同時に施されてよい。

【０４８７】
用語「同時に」は、正確に同時に治療を施すことに限られず、むしろ、本発明の抗体薬物結合体が他の治療と一緒に作用して、普通に施されるよりも利益が増すような順序で、且つ時間間隔内で、本発明の抗体又はそのフラグメントを含む医薬組成物が対象に投与されることを意味する。例えば、各療法は、同時に、又は異なる時点にてあらゆる順序で順次、対象に施されてよい；しかしながら、同時に施されないならば、所望の治療効果又は予防効果をもたらすほど十分に近い時間で施されるべきである。各療法は、対象に別々に

、あらゆる適切な形態で、且つあらゆる適切な経路によって投与され得る。種々の実施形態において、治療（予防又は治療薬）は、５分未満離れて、１５分未満離れて、３０分未満離れて、１時間未満離れて、約１時間離れて、約１時間～約２時間離れて、約２時間～約３時間離れて、約３時間～約４時間離れて、約４時間～約５時間離れて、約５時間～約６時間離れて、約６時間～約７時間離れて、約７時間～約８時間離れて、約８時間～約９時間離れて、約９時間～約１０時間離れて、約１０時間～約１１時間離れて、約１１時間～約１２時間離れて、２４時間離れて、４８時間離れて、７２時間離れて、又は１週離れて、対象に投与される。他の実施形態において、２つ以上の治療（予防又は治療薬）が、同じ患者来院中に施される。

【０４８８】

併用療法の予防又は治療薬は、対象に、同じ医薬組成物で施されてよい。これ以外にも、併用療法の予防又は治療薬は、対象に、別個の医薬組成物で同時に投与されてもよい。予防又は治療剤は、同じ又は異なる投与経路によって対象に投与することができる。併用療法の予防又は治療剤は、同じ医薬組成物中で対象に投与することができる。或いは、併用療法の予防又は治療剤は、別個の医薬組成物中で対象に同時に投与することができる。予防又は治療剤は、同じ又は異なる投与経路によって対象に投与することができる。

【実施例】

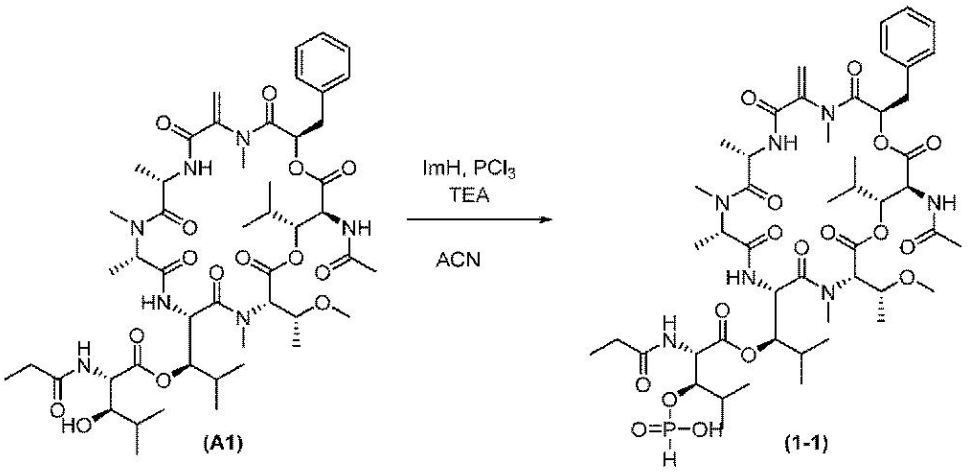
【０４８９】

実施例１：例示的なリンカー－薬物化合物の合成

実施例１－１：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ１）の合成

ステップ１：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（ヒドロキシヒドロホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（１－１）の合成：

【化１４９】

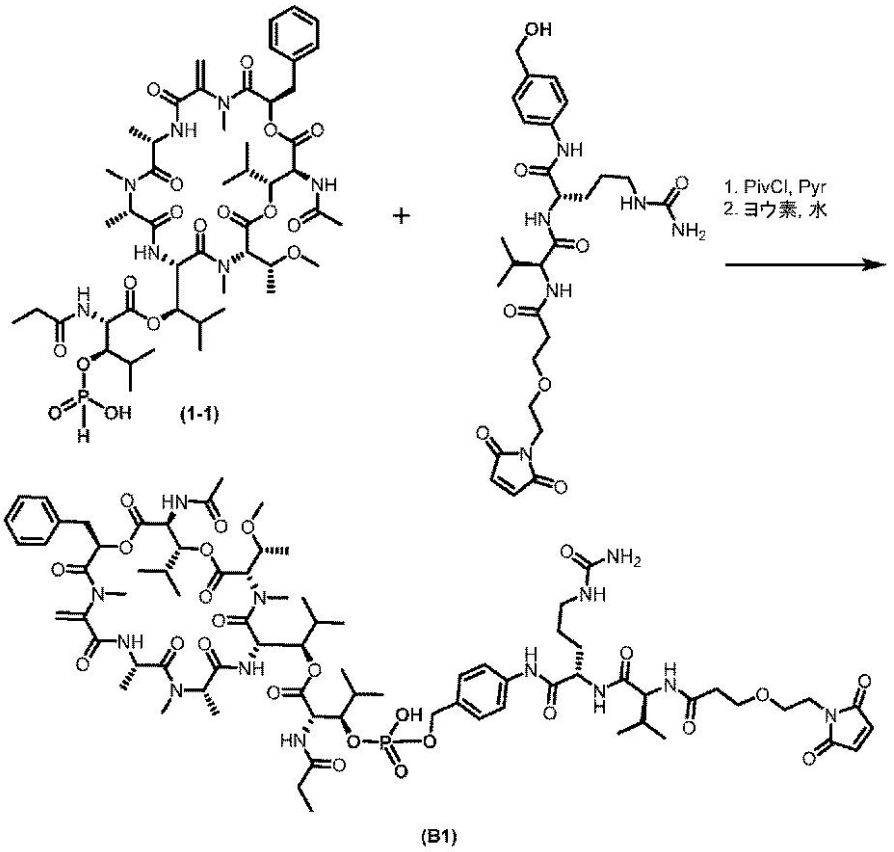


イミダゾール（１０２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１５当量）をアセトニトリル（ＡＣＮ）（１．４ｍＬ）中で溶解させ、低温のまま氷浴中で冷却した（ＩｍＨのクラッシュが観察され、混合物を氷浴から上げてＩｍＨを溶解させた）。次いで、三塩化リン（ＡＣＮ中１．０Ｍ）（４９９μｌ、０．４９９ｍｍｏｌ、５当量）を滴加し（白色懸濁液をもたらす）、混合物を１０分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（２５０μｌ、１．７９６ｍｍｏｌ、１８当量）を添加し、混合物を４０分間撹拌し、その後にＡＣＮ（１．７ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ａ１）（１００ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、１．０当量、化合物（Ａ１）は実施例３－１に記載の方法を用いて得た）を添加した。黄橙色不均一混合物を室温に加温し、合計６０分間撹拌した。混合物を水（０．２ｍＬ）によって処理し、材料を逆相フラッシュクロマトグラフィ（０～１００％のＡＣＮ／水、４０グラムのＣ１８カラム、中性移動相）によって精製し、生成物分画を回収し、凍結乾燥させてＨ－ホスホネート（１－１）を黄白色アモルファス粉末として生じさせた。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝１０６６．３、０．７８分（Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８ １．７ｕｍのカラム、水／ＭｅＣＮ＋０．１％のNH_4OHを用いる２～９８％の２分間のラン、塩基性法）。

【０４９０】

ステップ２：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ１）の合成：

【化１５０】



（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（ヒドロキシヒドロホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（１－１）（１００ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１．０当量）及び（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（１０８ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、２．０当量、ＣＡＳ番号は２０５５０４１－３７－５である）（両方の凍結乾燥粉末を１０ｍＬのバイアルに移した）を、ピリジン（４ｍＬ）中で溶解させた。次いで、塩化ピバロイル（０．０５８ｍＬ、０．４６９ｍｍｏｌ、５当量）を滴加して淡黄色溶液を得た。混合物を室温において１０分間撹拌し、次いで１．０当量の追加の塩化ピバロイルを添加した。ピリジン－水（１４：１、７５０ｕＬ）中のフレッシュに調製したヨウ素の溶液（４７．６ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加して暗褐色澄明溶液を得た。混合物を２５分間撹拌し、逆相フラッシュクロマトグラフィ（４０ｇのＣ－１８カラム、０％のＡｃ／ＭｅＣＮ　３分間、次いで、１５分間にわたる０～６０％のＡＣＮ／水、中性法）によって直接調製して（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチ

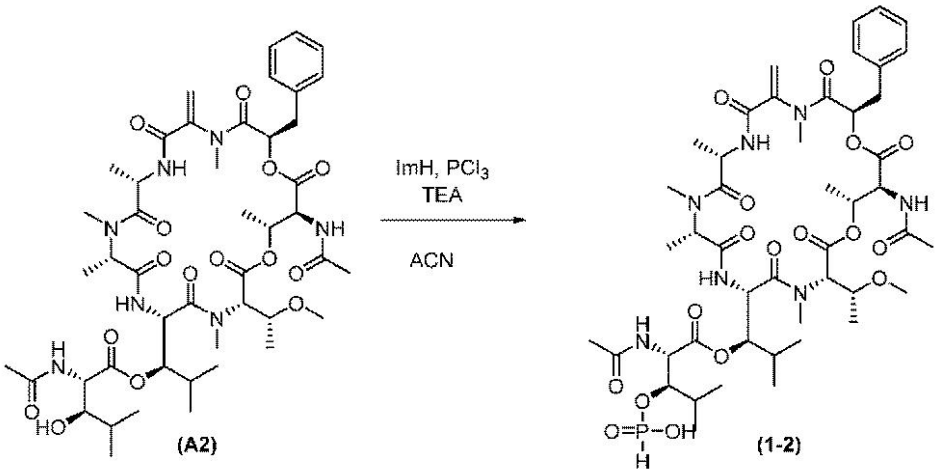
ルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ－１）を生じさせた。ＨＲＭＳ；ＭＨ＋＝１６３８．７７００、２．８４分。

【０４９１】

実施例１－２：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（Ｂ２）の合成

ステップ１：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（ヒドロキシヒドロホスホリル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（１－２）の合成：

【化１５１】



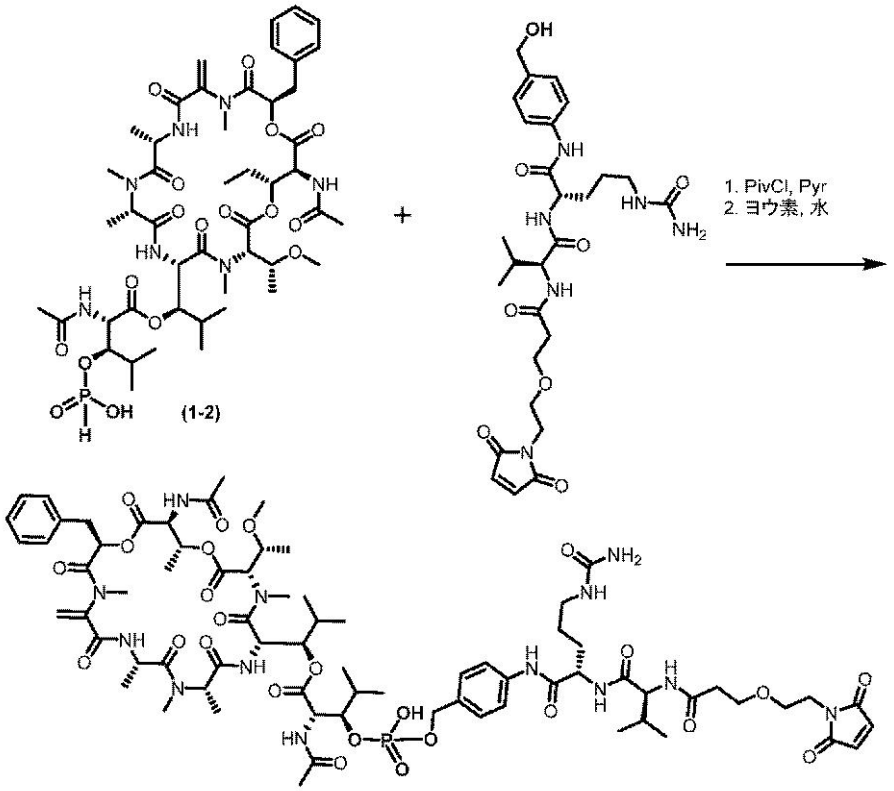
イミダゾール（８５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１５当量）をアセトニトリル（ＡＣＮ）（２．５ｍＬ）中に溶解させ、低温のまま氷浴中で冷却した（ＩｍＨのクラッシュが観察され、混合物を氷浴から上げてＩｍＨを溶解させた）。次いで、三塩化リン（０．５ｍＬのＭｅＣＮ中で溶解させた３６．４μｌ、０．４１７ｍｍｏｌ、５当量）を滴加し（白色懸濁液をもたらす）、混合物を１０分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（１７４μｌ、１．２５ｍｍｏｌ、１５当量）を添加し、混合物を４０分間撹拌し、その後にＡＣＮ（１．７ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－ヒドロキシ－４－メチルペンタノエート（Ａ２）（８０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１．０当量、化合物（Ａ２）は実施例３－２に記載の方法を用いて得た）を添加した。黄橙色不均一混合物を室温に加温し、合計３０分間撹拌した。混合物を水（１ｍＬ）によって処理し、材料を逆相フラッシュクロマトグラフィ（０～１００％のＡＣＮ／水、

４０グラムのＣ１８カラム、中性移動相）によって精製し、生成物分画を回収し、凍結乾燥させてＨ－ホスホネート（１－２）を黄白色アモルファス粉末として生じさせた。ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝１０２４．３、０．７８分（Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１．７ｕｍカラム、水／ＭｅＣＮ＋０．１％のNH_4OHを用いる２～９８％の２分間のラン、塩基性法）。

【０４９２】

ステップ２：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチルペンタノエートの合成：

【化１５２】



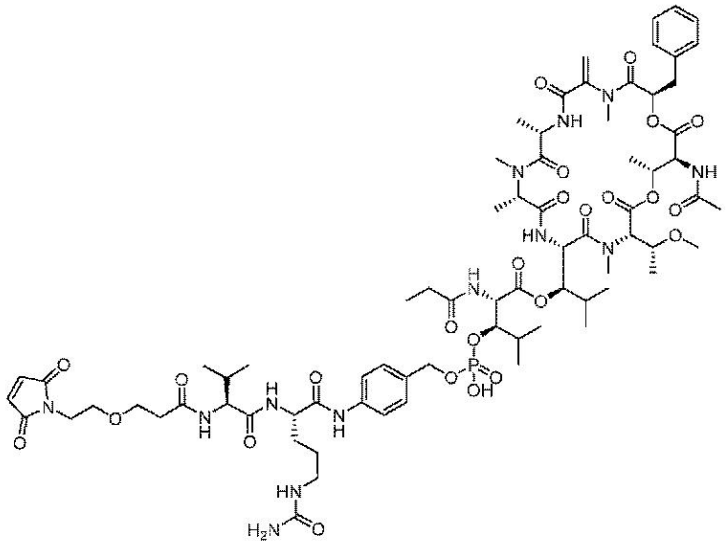
（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（ヒドロキシヒドロホスホリル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（１－２）（５０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、１．０当量）及び（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃２０５５０４１－３７－５）（３３．７ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、１．２当量）（両方の凍結乾燥粉末を１０ｍＬのバイアルに移した）を、

ピリジン（１ｍＬ）中で溶解させた。次いで、塩化ピバロイル（０．０４２ｍＬ、０．３４２ｍｍｏｌ、７当量）を滴加して淡黄色溶液を得た。混合物を室温において３０分間撹拌した。ピリジン－水（２０：１、５００ｕＬ）中のフレッシュに調製したヨウ素の溶液（４９．６ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、４当量）を添加して暗褐色澄明溶液を得た。混合物を３０分間撹拌し、逆相フラッシュクロマトグラフィ（４０ｇのＣ－１８カラム、０％のＡｃ／ＭｅＣＮ　３分間、次いで１５分間にわたる０～７０％のＡＣＮ／水、中性法）によって直接調製して（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ２）を生じさせた。ＨＲＭＳ；ＭＨ＋＝１５９５．７２００，２．２５分。

【０４９３】

実施例１－３：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ３）の合成

【化１５３】



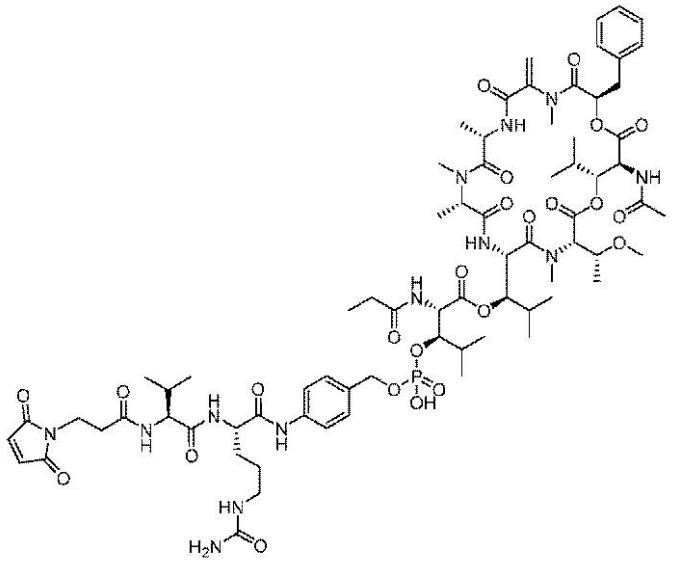
化合物（Ｂ３）は、実施例１－１に記載の方法と同様の手順を用いて得ることができるが、ステップ１において化合物（Ａ３）（実施例３－３から）を化合物（Ａ１）に代えて用いる。

【０４９４】

実施例１－４：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８

，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ４）の合成

【化１５４】



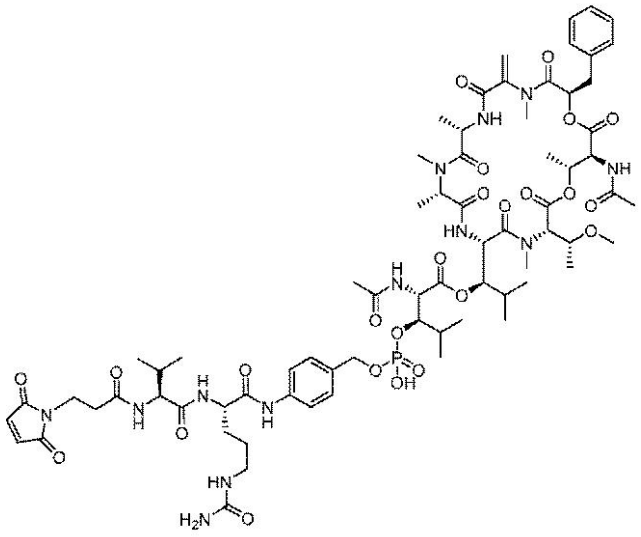
(B4)

化合物（Ｂ４）は、実施例１－１に記載の方法と同様の手順を用いて得たが、ステップ２において（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃１９４９７９３－４６－７）を（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃は２０５５０４１－３７－５である）に代えて用いた。ＨＲＭＳ；ＭＨ＋＝１５９４．５４００、２．８８分。

【０４９５】

実施例１－５：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（Ｂ５）の合成

【化１５５】



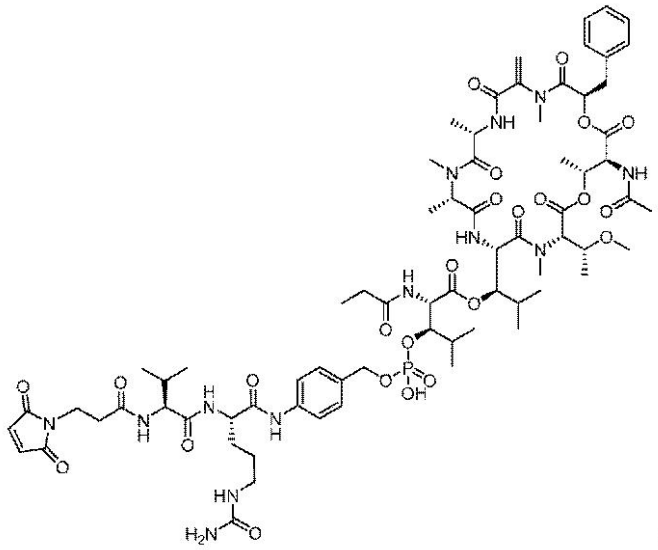
(B5)

化合物（Ｂ５）は、実施例１－１に記載の方法と同様の手順を用いて得ることができるが、ステップ１において化合物（Ａ２）（実施例３－２から）を化合物（Ａ１）に代えて用い、ステップ２において（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃１９４９７９３－４６－７）を（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃は２０５５０４１－３７－５である）に代えて用いる。

【０４９６】

実施例１－６：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ６）の合成

【化１５６】



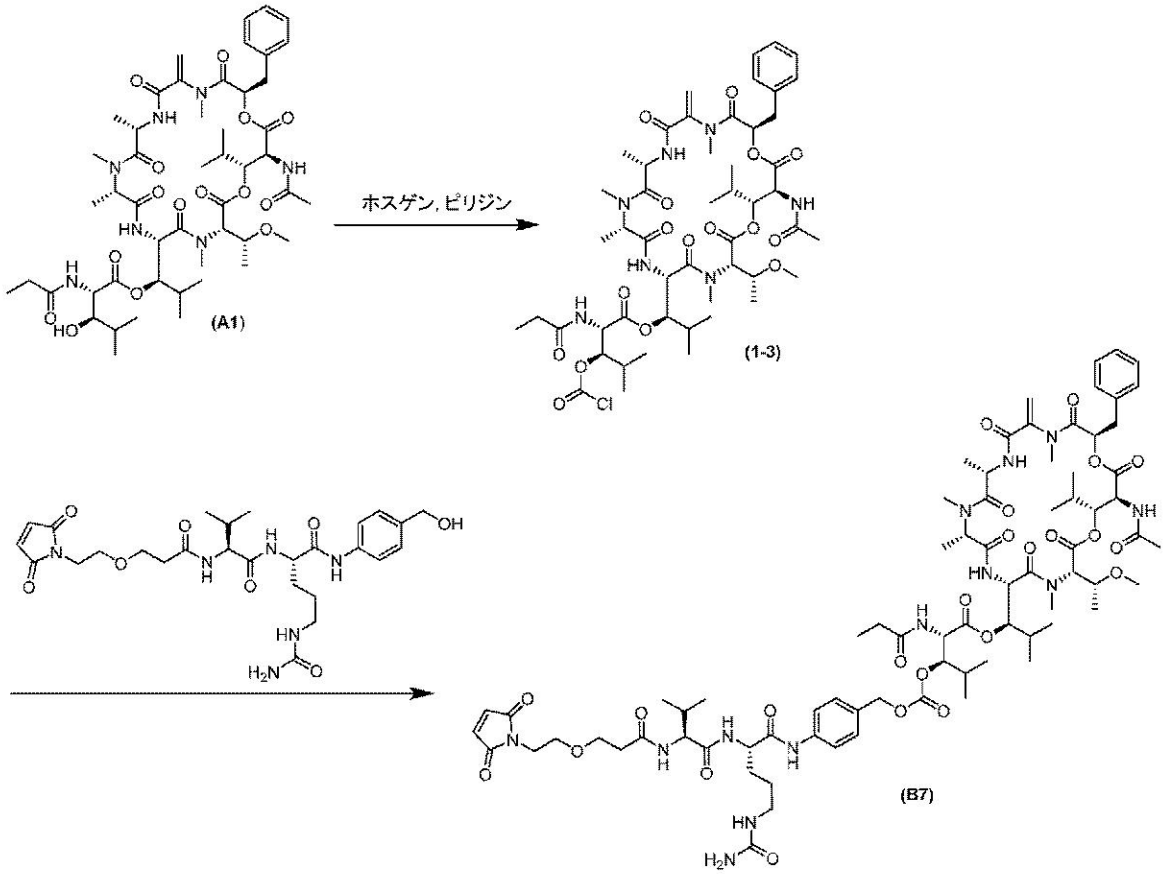
(B6)

化合物（Ｂ６）は、実施例１－１に記載の方法と同様の手順を用いて得ることができるが、ステップ１において化合物（Ａ３）（実施例３－３から）を化合物（Ａ１）に代えて用い、ステップ２において（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃１９４９７９３－４６－７）を（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃は２０５５０４１－３７－５である）に代えて用いる。

【０４９７】

実施例１－７：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ７）の合成

【化１５７】

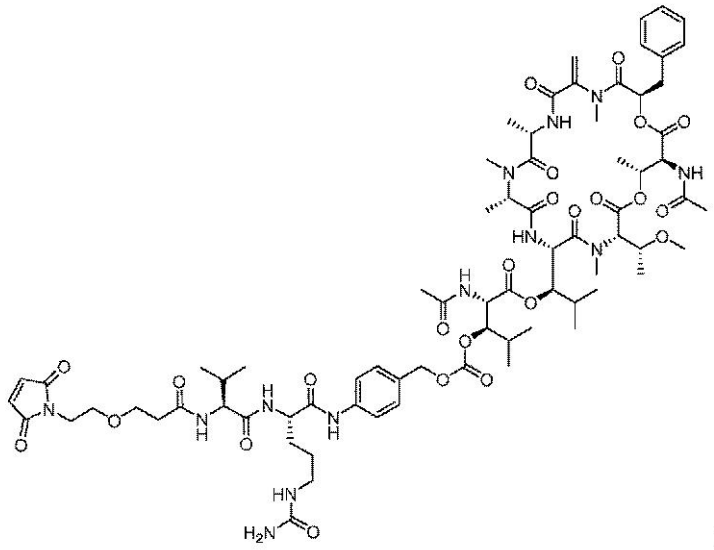


化合物（Ｂ７）は、クロロホルメート（１－３）を（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃は２０５５０４１－３７－５である）と反応させることによって得ることができる。クロロホルメート（１－３）は、化合物（Ａ１）をホスゲンと反応させることによって得ることができる。

【０４９８】

実施例１－８：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（Ｂ８）の合成

【化１５８】



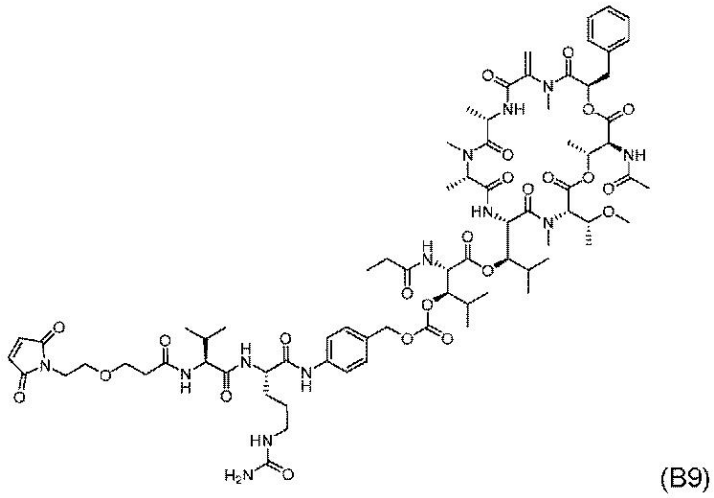
(B8)

化合物（Ｂ８）は、実施例１－７に記載の方法を用いて得ることができるが、化合物（Ａ２）を化合物（Ａ１）に代えて用いる。

【０４９９】

実施例１－９：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ９）の合成

【化１５９】



(B9)

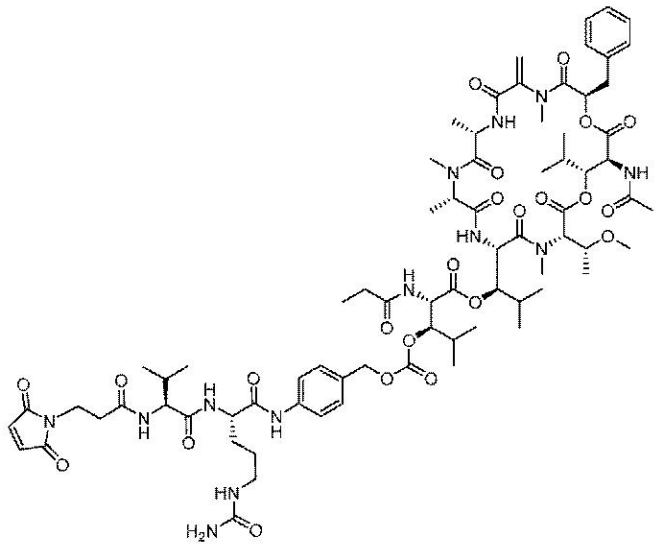
化合物（Ｂ９）は、実施例１－７に記載の方法を用いて得ることができるが、化合物（Ａ３）を化合物（Ａ１）に代えて用いる。

【０５００】

実施例１－１０：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，

８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ１０）の合成

【化１６０】



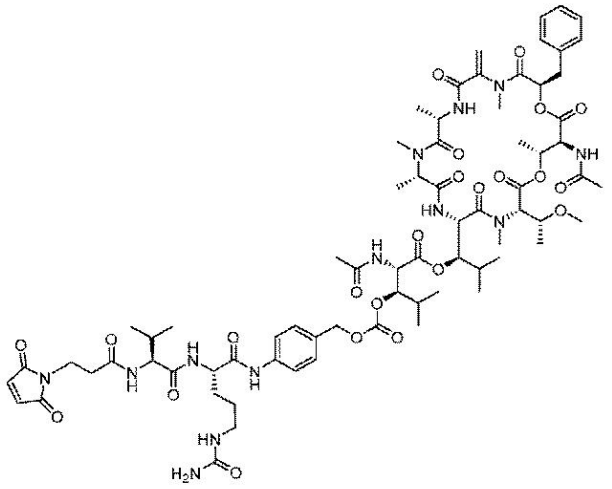
(B10)

化合物（Ｂ１０）は、実施例１－７に記載の方法を用いて得ることができるが、（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃１９４９７９３－４６－７）を（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－５－ウレイドペンタンアミド（ＣＡＳ＃は２０５５０４１－３７－５である）に代えて用いる。

【０５０１】

実施例１－１１：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチルペンタノエート（Ｂ１１）の合成

【化１６１】



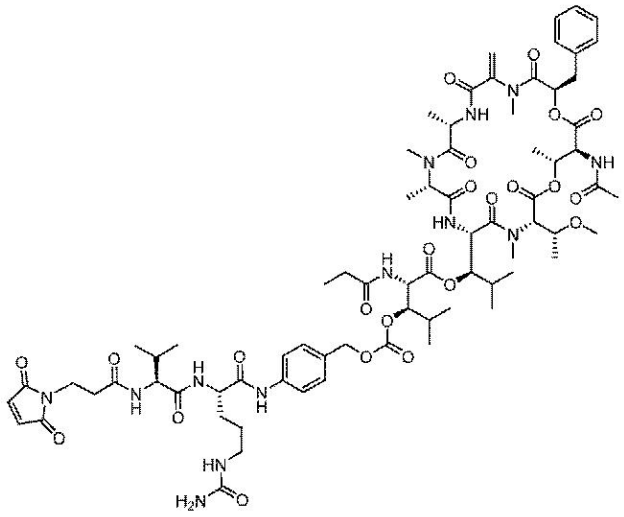
(B11)

化合物（Ｂ１１）は、実施例１－１０に記載の方法を用いて得ることができるが、化合物（Ａ２）を化合物（Ａ１）に代えて用いる。

【０５０２】

実施例１－１２：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（（（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパンアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－ウレイドペンタンアミド）ベンジル）オキシ）カルボニル）オキシ）－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ｂ１２）の合成

【化１６２】



(B12)

化合物（Ｂ１２）は、実施例１－１０に記載の方法を用いて得ることができるが、化合物（Ａ３）を化合物（Ａ１）に代えて用いる。

【０５０３】

実施例２：抗ＰＭＥＬ１７抗体の生成

実施例２－１：ＰＭＥＬ１７を発現する細胞系の調製

全長ヒト、カニクイザル及びラットＰＭＥＬ１７遺伝子を、ＧｅｎＢａｎｋ又はＵｎｉｐｒｏｔデータベースからのアミノ酸配列に基づき合成した。全ての合成ＤＮＡフラグメ

ントを適切な発現ベクター中にクローニングした。
【０５０４】
操作安定的ＰＭＥＬ１７発現細胞系を生成し、適切な選択条件下で培養して安定的ＰＭＥＬ１７発現細胞系を産生した。
【０５０５】
実施例２－２：ＰＭＥＬ１７に対する全細胞パニング
ファージミドライブラリはＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）（Ｋｎａｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０００）及びＹｌａｎｔｈｉａのコンセプト（Ｔｉｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３）をベースとし、ファージ表面上のＦａｂのディスプレイのためにＣｙｓＤｉｓｐｌａｙ（商標）技術（Ｌｏｈｎｉｎｇ，２００１）を使用する。
【０５０６】
それぞれのパニングのため、約４×１０^{13}個のＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）又は約１×１０^{14}個のＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）ファージ抗体ファージ抗体をＰＢＳ／５％のＦＣＳ中でブロッキングした。並行して、ファージプールあたり、抗原ＰＭＥＬ１７を発現する０．５～１．０×１０^{7}個の標的細胞及び抗原ＰＭＥＬ１７の発現なしの０．５～１．０×１０^{7}個の吸着細胞を、氷上でのブロッキングのために１ｍｌのＰＢＳ／５％のＦＣＳ中で再懸濁させた。ブロッキングした標的細胞をスピンダウンさせ、プレブロッキングしたファージ粒子中で再懸濁させ、ローテータ上で４℃において２時間インキュベートした。ファージ－細胞複合体を、ＰＢＳ／５％のＦＣＳ中で３回洗浄した。標的細胞からの特異的に結合したファージの溶出を、０．１Ｍのグリシン－ＨＣｌ／０．５ＭのＮａＣｌ、ｐＨ２．２を用いる１０分間の酸性溶出によって実施した。遠心分離後、上清（溶出液）を２Ｍの非緩衝トリスの添加によって中和した。標的抗原以外の細胞表面分子へのファージ結合の除去のため、後吸着をそれぞれ０．５～１．０×１０^{7}個の吸着細胞を用いて３回実施した。最終上清を、０．６～０．８のＯＤ６００に成長させた１４ｍｌの大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１培養物の感染に用いた。培養物を、ファージ感染のために３７℃における水浴中で４５分間インキュベートした。細菌ペレットを２×ＹＴ培地中で再懸濁させ、ＬＢ／Ｃａｍ寒天プレート上でプレーティングし、３０℃において一晩インキュベートした。コロニーをプレートからスクレープし、ファージレスキュー及びファージ増殖に用いた。増殖させたファージを次のパニングラウンドに用いた。全細胞パニングの２回目及び３回目のラウンドを、初回ラウンドのプロトコルに従って実施した。
【０５０７】
実施例２－３：Ｆａｂフラグメントのサブクローニング、発現及びスクリーニング
可溶性Ｆａｂの急速発現を容易にするため、選択ＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）ファージのＦａｂコードインサートを、ｐＭＯＲＰＨ（登録商標）３０ディスプレイベクターからｐＭＯＲＰＨ（登録商標）ｘ１１＿ＦＨ発現ベクター中にサブクローニングした。サブクローニングは、ＥｃｏＲＩ、ＸｂａＩ及びＢｍｔＩを介する三重消化によって実施した。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１－Ｆ－の形質転換後、単一クローン発現及びＨｕＣＡＬ（登録商標）－Ｆａｂフラグメントを含有するペリプラズム抽出物の調製を既に記載の通り実施した（Ｒａｕｃｈｅｎｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００３）。
【０５０８】
選択Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）ファージのＦａｂコードインサートを、ｐＹＰｄｉｓ１０ディスプレイベクターからｐＹＢｅｘ１０＿Ｆａｂ＿ＦＨ発現ベクター中にサブクローニングした。サブクローニングは、ＸｂａＩ、ＥｃｏＲＩ－ＨＦ及びＰｓｔＩ－ＨＦを介する三重消化によって実施した。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１－Ｆ－の形質転換後、単一クローン発現及びＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）－Ｆａｂフラグメントを含有するペリプラズム抽出物の調製を既に記載の通り実施した（Ｒａｕｃｈｅｎｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００３）。
【０５０９】
大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１　Ｆ$^{-}$細胞中でのｐＭＯＲＰＨ（登録商標）ｘ１１＿Ｆ

ａｂ＿ＦＨ及びｐＹＢｅｘ１０＿Ｆａｂ＿ＦＨによってコードされるＦａｂフラグメントの発現を、振盪フラスコ培養物中で０．１％のグルコース及び３４μｇ／ｍｌのクロラムフェニコールが補給された５００ｍｌの２×ＹＴ培地を用いて実施した。培養物を３０℃においてＯＤ$_{600}$が０．５の値に達するまで振盪させた。Ｆａｂ発現を、０．７５ｍＭの最終濃度におけるＩＰＴＧ（イソプロピル－β－Ｄ－チオガラクトピラノシド）の添加によって誘導し、さらに３０℃において２０時間培養した。細胞をハーベストし、リゾチームを用いて破壊した。Ｈｉｓ$_6$－タグ付き（配列番号２６７）ＦａｂフラグメントをＩＭＡＣ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を介して単離し、イミダゾールを用いて溶出させた。１×ダルベッコのＰＢＳ（ｐＨ７．２）に対するバッファ交換を、ＰＤ１０カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を用いて実施した。サンプルを滅菌濾過（０．２μｍ）した。タンパク質濃度をＵＶ－分光光度法によって決定した。サンプルの純度を、変性、還元１５％のＳＤＳ－ＰＡＧＥにおいて分析した。Ｆａｂ調製物の均一性を、較正標準を用いるサイズ排除クロマトグラフィ（ＨＰ－ＳＥＣ）によってネイティブ状態で決定した。

【０５１０】

ＦＡＣＳスクリーニングにおいて、精製Ｆａｂを種々のＰＭＥＬ１７発現及びＰＭＥＬ１７非発現細胞系（対照用）に対してタイトレートした。Ａｃｃｕｔａｓｅを用いて細胞をハーベストし、ＦＡＣＳバッファ（ＰＢＳ、３％のＦＣＳ及び０，０２％のＮａ－アジド）中に約４×１０^{6}個の細胞／ｍｌに調整し、氷上で保持して内在化を回避した。１５μｌの細胞懸濁液／ウェルを３８４ウェルのＶ底プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、Ｃａｔ＃７８１２８０）中に移し、種々の濃度（最も一般には２００から３．５×１０$^{-3}$ｎｍ）における１５μｌのＦａｂと、穏やかに振盪させながら４℃において１時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をＦＡＣＳバッファによって３回洗浄した。それぞれの洗浄ステップ後、細胞を遠心分離し（２５０×ｇ、４分間、４℃）、慎重に再懸濁させた。ＰＥに結合させた１５μｌの検出抗体（ＰＥ結合ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント特異的、ＦＡＣＳバッファ中１：１５０；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、＃１０９－１１６－０９７）又はＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ結合ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント特異的、ＦＡＣＳバッファ中１：１５０；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、＃１０９－６０６－０９７）を添加し、サンプルを、暗所で氷上で穏やかに振盪させながら４５分間から１時間インキュベートした。３回の洗浄ステップ後、細胞を３０μｌのＦＡＣＳバッファ中で再懸濁させ、ＩｎｔｅｌｌｉＣｙｔ　ＨＴＦＣ装置を用いてサンプルを測定した。

【０５１１】

同定された抗体の特異性をさらに証明するため、細胞溶解物から抗原を免疫捕捉し、ＥＬＩＳＡベーススクリーニングのためのコーティング材料として用いた。ＰＭＥＬ１７発現及びＰＭＥＬ１７非発現細胞（陰性対照として用いた）を遠心分離し（２５０ｇ、５分間）、プロテアーゼインヒビタ（完全ＥＤＴＡフリープロテアーゼインヒビタカクテル、Ｒｏｃｈｅ、１１　８７３　５８０　００１）を含有する溶解バッファ（ＭＳＤトリス溶解バッファ、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｒ６０ＴＸ－２）中で１×１０^{7}から１×１０^{8}個の細胞／ｍＬにおいて再懸濁させ、４℃において３０分間インキュベートした。溶解物を１３０００ｒｐｍにおいて５分間スピンダウンさせて細胞屑片を廃棄し、上清をアリコート化し、－８０℃において貯蔵した。予備試験は、ＥＬＩＳＡにおけるシグナルの大きな損失なしで溶解物を３回冷凍し、解凍することができることを実証した。

【０５１２】

スクリーニングＥＬＩＳＡを実施するため、抗Ｈｉｓ　ＩｇＧをｍａｘｉｓｏｒｂ３８４ウェルプレート（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ、ＭＡＢ０５０、１０μｇ／ｍｌ、ウェルあたり２０μｌ）上で一晩コーティングした。プレートを３％のＢＳＡによってブロッキングし、２０μｌの精製Ｆａｂを異なる濃度（最も一般には４００から０．２ｎＭ）においてそれぞれのウェルに１時間移した。プレートを３回洗浄し、２０μｌのＰＭＥＬ１７含有細胞溶解物を、２×１０５個の溶解細胞／ウェルの濃度において１時間添加した。３回

の追加の洗浄後、ビオチン化ツール抗体ＰＭＥＬ１７（５μｇ／ｍｌ、ウェルあたり２０μｌ）及びストレプトアビジン－ＥＣＬ（Ｄｉａｎｏｖａ、１３ＭＳＡ３７、１：１５００、ウェルあたり２０μｌ）を用いてＰＭＥＬ１７の存在を明らかにした。ウェルあたり２０μｌのＭＳＤリードバッファ１×（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｒ９２ＴＣ－２）をプレートに添加し、ＭＳＤ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ６０００を介してシグナルを検出した。

【０５１３】

実施例２－４：ＩｇＧへの変換

ＩｇＧへの選択Ｆａｂの変換は、９６ウェルフォーマットにおけるＰＣＲベース法によって達成した。Ｆａｂ細菌発現ベクターｐＭＯＲＰＨ（登録商標）ｘ１１＿ＦＨ及びｐＹＢｅｘ１０＿Ｆａｂ＿ＦＨを、ＩｇＧ哺乳類発現ベクターｐＭＯＲＰＨ（登録商標）４及びｐＹＭｅｘ１０（それぞれＨｕＣＡＬ及びＹｌａｎｔｈｉａクローン用）に変換した。

【０５１４】

最初にｐＭＯＲＰＨｘ１１＿ＦＨプラスミドＤＮＡを、ｐｈｏＡリーダー領域に特異的なビオチン化プライマー及び細菌ＣＬドメインに特異的な非ビオチン化プライマーを用いるＰＣＲによって増殖させた。増幅産物を、ストレプトアビジンビーズ上で捕捉し、ＢｓｉＷＩ又はＨｐａＩ（それぞれＶＬカッパ又はＶＬラムダクローン用）によって消化し、洗浄し、次いでＭｆｅＩによって再度消化した。この手順は、上清中への精製ベクター骨格の放出をもたらし、目下、細菌定常軽鎖領域（ＣＬ）及びｐｈｏＡ重鎖リーダーを欠いた。次いで、カッパ又はラムダ特異的哺乳類ｐＩＮ発現カセットを、哺乳類ＣＬ、ポリＡ部位、ＣＭＶプロモータ及び哺乳類重鎖リーダー配列を担持するベクター骨格中にクローニングした。２回目のＰＣＲステップにおいて、ＣＨ１領域に特異的なビオチン化プライマー及び細菌ｏｍｐＡリーダー内で結合する非ビオチン化プライマーを用いて、新たに生成したＦａｂインサートを再度増幅させた。ＰＣＲ産物をストレプトアビジンビーズ上で捕捉し、ＥｃｏＲＶによって消化し、洗浄し、ＢｌｐＩによって消化し、上清中への精製インサートの放出をもたらした。最後にインサートを哺乳類細胞中での発現のためにＦａｂ＿Ｃｙｓアクセプターベクター中にクローニングした。

【０５１５】

最初にｐＹＢｅｘ１０＿Ｆａｂ＿ＦＨプラスミドＤＮＡを、ｐｈｏＡリーダー領域に特異的なビオチン化プライマー及び細菌ＣＬドメインに特異的な非ビオチン化プライマーを用いるＰＣＲによって増幅させた。増幅産物をストレプトアビジンビーズ上で捕捉し、ＮｈｅＩによって消化し、洗浄し、次いでＫｐｎＩによって再度消化した。この手順は、上清中への精製ベクター骨格の放出をもたらし、目下、細菌定常軽鎖領域（ＣＬ）及びｐｈｏＡ重鎖リーダーを欠いた。次いで、カッパ又はラムダ特異的哺乳類ｐＩＮ発現カセットを、哺乳類ＣＬ、ポリＡ部位、ＣＭＶプロモータ及び哺乳類重鎖リーダー配列を担持するベクター骨格中にクローニングした。２回目のＰＣＲステップにおいて、ＣＨ１領域に特異的なビオチン化プライマー及び細菌ｏｍｐＡリーダー内で結合する非ビオチン化プライマーを用いて、新たに生成したＦａｂインサートを再度増幅させた。ＰＣＲ産物をストレプトアビジンビーズ上で捕捉し、ＸｈｏＩによって消化し、洗浄し、ＮｄｅＩによって消化し、上清中への精製インサートの放出をもたらした。最後にインサートを哺乳類細胞中での発現のためにＦａｂ＿Ｃｙｓアクセプターベクター中にクローニングした。

【０５１６】

大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＸＬ－１　ｂｌｕｅ細胞の形質転換後、コロニーＰＣＲ及び全インサート領域のシーケンシングを介して単一クローンを制御した。

【０５１７】

実施例２－５：ヒトＩｇＧの検証スクリーニング

単一コロニーのＤＮＡ調製物を、適切なＤＮＡ調製キットをＢｉｏＲｏｂｏｔ（登録商標）８０００装置との組合せで用いることによって調製した。個々のＤＮＡ濃度を、ＵＶ分光光度法によって決定した。真核ＨＥＫ２９３　ｃ１８細胞（ＡＴＣＣ　＃ＣＲＬ－１０８５２）を、全長ＩｇＧを含有するコンディショニングされた細胞培養物上清の生成のた

めに９６ウェル発現系中で用いた。真核ＨＥＫ２９３　ｃ１８細胞を前日に９６ウェル平底プレート中で約４×１０^{4}個の細胞／５０μｌ／ウェルの密度に播種し、等量のＩｇ発現ベクターＤＮＡによって形質移入した。３７℃及び６％のＣＯ２における４０～５０時間のインキュベーション後、培養物上清を９６ウェルＵ底プレートに移し、遠心分離によって澄明化した。得られたＩｇ上清を、既知標準を参照するＩｇ濃度の計算のために抗Ｆｄ捕捉ＥＬＩＳＡによって試験し、特異性及び／又は機能スクリーニングアッセイにおける後の使用のために－２０℃において貯蔵した。

【０５１８】

目的クローンのＤＮＡを、ＶＨドメインについての（ＣＴＣ　ＴＡＧ　ＣＧＣ　ＣＡＣ　ＣＡＴ　ＧＡＡ　ＡＣＡ（配列番号２６４））についてのプライマーＣＭＶ＿ＨＣ＿及びＦｃドメインについての（ＡＧＣ　ＣＣＡ　ＧＣＡ　ＡＣＡ　ＣＣＡ　ＡＧＧ（配列番号２６５））についてのＩｇＧ＿ｃｏｎｓｔ＿を用いるシーケンシングとそれに続くＴ７プロモータープライマー（ＴＡＡ　ＴＡＣ　ＧＡＣ　ＴＣＡ　ＣＴＡ　ＴＡＧ　ＧＧ（配列番号２６６））を用いる軽鎖シーケンシングに供して完全なＩｇＧ配列情報を得た。

【０５１９】

ＩｎｔｅｌｌｉＣｙｔからのＨＴＦＣスクリーニングプラットフォームを用いてＦＡＣＳスクリーニングを３８４ウェルプレートフォーマット中で実施した。Ａｃｃｕｔａｓｅを用いて細胞をハーベストし、ＦＡＣＳバッファ（ＰＢＳ、３％のＦＣＳ及び０．０２％のＮａ－アジド）中に約４×１０^{6}個の細胞／ｍｌに調整し、氷上で保持して内在化を回避した。１５μｌの細胞懸濁液／ウェルを３８４ウェルのＶ底プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、Ｃａｔ＃７８１２８０）中に移し、１５μｌのＩｇＧを含有する上清（又は希釈精製対照抗体）と、穏やかに振盪させながら４℃において１時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をＦＡＣＳバッファによって３回洗浄した。それぞれの洗浄ステップ後、細胞を遠心分離し（２５０×ｇ、４分間、４℃）、慎重に再懸濁させた。ＰＥに結合させた１５μｌの検出抗体（ＰＥ結合ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント特異的、ＦＡＣＳバッファ中１：１５０；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、＃１０９－１１６－０９７）を添加し、サンプルを、暗所で氷上で穏やかに振盪させながら４５分間から１時間インキュベートした。３回の洗浄ステップ後、細胞を３０μｌのＦＡＣＳバッファ中で再懸濁させ、ＩｎｔｅｌｌｉＣｙｔ　ＨＴＦＣ装置を用いてサンプルを測定した。

【０５２０】

実施例２－６：ヒトＩｇＧ及びヒトＦａｂ＿Ｃｙｓの産生

真核ＨＫＢ１１細胞を、ＩｇＧの重鎖及び軽鎖の両方をコードするｐＭＯＲＰＨ（登録商標）４又はｐＹＭｅｘ１０発現ベクターＤＮＡによって形質移入した。細胞培養物上清を形質移入の３又は７日後にハーベストした。細胞培養物上清を、それぞれヒトＩｇＧ及びヒトＦａｂ＿Ｃｙｓ用の標準的なプロテインＡ親和性クロマトグラフィ（ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳＵＲＥ、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）及びＣａｐｔｕｒｅ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＩｇＧ－ＣＨ１（ＢＡＣ）に供した。特に記述のない場合、バッファ交換を１×ダルベッコのＰＢＳ（ｐＨ７．２、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に対して実施し、サンプルを滅菌濾過した（０．２μｍの細孔サイズ）。ＩｇＧの純度を、Ｌａｂｃｈｉｐ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＸＩＩ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、ＵＳＡ）又はＳＤＳ－ＰＡＧＥを用いて変性、還元及び非還元条件下で分析した。タンパク質濃度をＵＶ分光光度法によって決定し、ＨＰ－ＳＥＣを実施してＩｇＧ調製物をネイティブ状態で分析した。

【０５２１】

実施例２－７：抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１及びＧ４抗体の産生

初回パニングラウンドのため、約４×１０^{13}個のＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）ファージをＰＢＳ／５％のＦＢＳによってブロッキングした。並行して、ファージプールあたり、抗原ＰＭＥＬ１７を発現する１．０×１０^{7}個の標的細胞及び抗原ＰＭＥＬ１７を発現しない１．５～３．０×１０^{7}個の吸着細胞を、氷上でのブロッキングのために１ｍｌのＰＢＳ／５％のＦＣＳ中で再懸濁させた。非特異的結合をプレクリアリング

するため、ファージを、ファージプールあたり、抗原ＰＭＥＬ１７を発現しない０．５×１０^{7}個の吸着細胞と氷上で３０分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を遠心分離によってペレット化し、上清を、抗原ＰＭＥＬ１７を発現しない０．５×１０^{7}個の吸着細胞のフレッシュなサンプルに添加した。同じインキュベーション条件を適用し、前吸着を、抗原ＰＭＥＬ１７を発現しない０．５×１０^{7}個の吸着細胞のフレッシュなサンプルに、合計３回の前吸着ラウンドのために再度適用した。最終の前吸着後、上清を、抗原ＰＭＥＬ１７を発現する１．０×１０^{7}個の標的細胞に添加し、不定期に混合しながら氷上で２時間インキュベートした。ファージ－細胞複合体を、ＰＢＳ／５％のＦＣＳ中で３回洗浄した。標的細胞からの特異的に結合したファージの溶出を、０．１Ｍのグリシン－ＨＣｌ／０．５ＭのＮａＣｌ、ｐＨ２．５による１０分間の酸性溶出によって実施した。遠心分離後、上清（溶出液）を２Ｍの非緩衝トリスの添加によって中和し、この溶出液を用いて０．６～０．８のＯＤ$_{600}$に成長させた１４ｍｌの大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１　Ｆ’培養物に感染させた。培養物をファージ感染のために２００ｒｐｍにおいて振盪させながら３７℃において２０分間インキュベートし、次いでさらに３７℃において２５分間インキュベートした。細菌ペレットを２×ＹＴ培地中で再懸濁させ、ＬＢ／クロラムフェニコール寒天プレート上でプレーティングし、３０℃において一晩インキュベートした。コロニーをプレートからスクレープし、ファージレスキュー及びファージ増幅に用いた。増幅させたファージを次のパニングラウンドに用いた。２回目及び３回目のパニングのラウンドを同様に実施したが、約１×１０^{12}個のＨｕＣＡＬファージのみを用いてバックグラウンドを引き下げ、プレクリアリングの有効性を向上させた。最後のパニングのラウンド後、それぞれのファージアウトプットからプラスミドＤＮＡを調製し、Ｆａｂ含有インサートを細菌発現ベクター中にクローニングした。ライゲーション及び形質転換後、個々のコロニーを２ＸＴ／クロラムフェニコール中にピックし、培養した。Ｆａｂ発現を、９６ウェルマイクロタイタープレート中で２５℃において一晩成長させた培養物中の０．２５ｍＭのＩＰＴＧの添加によって誘導した。細胞ペレットをＰＢＳ中０．１％のリゾチームによって溶解させ、次いで１％の最終濃度までのＢＳＡの添加によってブロッキングした。ＦＡＣＳ染色をＰＭＥＬ１７発現及び対照細胞に対して実施した。

【０５２２】

実施例２－８：抗ＰＭＥＬ１７抗体の見かけの親和性

精製ＩｇＧを、種々のＰＭＥＬ１７発現及びＰＭＥＬ１７非発現細胞系（対照用）に対してタイトレートしてＥＣ５０値を決定した。Ａｃｃｕｔａｓｅを用いて細胞をハーベストし、ＦＡＣＳバッファ（ＰＢＳ、３％ＦＣＳ及び０．０２％のＮａ－アジド）中に約４×１０６個の細胞／ｍｌに調整し、氷上で保持して内在化を回避した。１５μｌの細胞懸濁液／ウェルを３８４ウェルのＶ底プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、Ｃａｔ＃７８１２８０）中に移し、異なる濃度（最も一般には２００から３．５×１０－３ｎＭ）における１５μｌのＩｇＧと、穏やかに振盪させながら４℃において１時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をＦＡＣＳバッファによって３回洗浄した。それぞれの洗浄ステップ後、細胞を遠心分離し（２５０×ｇ、５分間、４℃）、慎重に再懸濁させた。ＰＥに結合させた１５μｌの検出抗体（ＰＥ結合ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント特異的、ＦＡＣＳバッファ中１：１５０；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、＃１０９－１１６－０９７）又はＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ結合ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント特異的、ＦＡＣＳバッファ中１：１５０；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、＃１０９－６０６－０９７）を添加し、サンプルを、暗所で氷上で穏やかに振盪させながら４５分間から１時間インキュベートした。３回の洗浄ステップ後、細胞を３０μｌのＦＡＣＳバッファ中で再懸濁させ、ＩｎｔｅｌｌｉＣｙｔ　ＨＴＦＣ装置を用いてサンプルを測定した。Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いてＥＣ５０値を計算した。Ｇ－３６１黒色腫細胞系は、ＨＫＢ１１－ヒトＰＭＥＬ１７過剰発現細胞系と比較して低いレベルにおいてヒトＰＭＥＬ１７を発現し、したがって細胞に対する見かけの親和性に応じたクローンのより正確な格付けを可能とする。表３に説明される通り、約２００ｐＭから約７０ｎＭの範囲の種々のＥＣ５

０が達せられた。

【０５２３】

【表６７】

表3．抗PMEL17抗体の見かけの親和性(FACS EC50 (nM))及び交差反応性。

	G-361 (PE)	G-361 (Alexa Fluor)	HKB11-カニクイザル (Alexa Fluor)	HKB11-ラット (Alexa Fluor)	B16-F10 (マウス) (Alexa Fluor)	UACC-62 (PE)	交差種プロファイル (C14検出abに基づく)
Y101341	0.4		2.6	1.8	1.2	陰性	h/c/r/m
Y010906	-	2.0	2.0	21.7	139.8	陰性	h/c/r/m
Y010900	-	1.3	1.2	9.3	>100	陰性	h/c/r/m
Y010355	0.5		3.9	0.8	0.8	陰性	h/c/r/m
Y010356	1.6		4.5	1.4	1.4	陰性	h/c/r/m
Y010429	2.5		10.7	1.5	60.2	陰性	h/c/r
MOR024354	-	1.7	2.1	2.4	>100	陰性	h/c/r
Y010415	0.3		5.4	0.4	>100	陰性	h/c/r
Y010903	-	3.2	2.0	5.6	927.5	陰性	h/c/(m)
Y010910	-	10.0	3.5	13.7	41.1	陰性	h/c/(m)
MOR024353	-	62.8	1.6	7.5	>100	陰性	h/c
Y010417	2.8		6.3	>100	>100	陰性	h/c

【０５２４】

実施例２－９：抗ＰＭＥＬ１７抗体の交差反応性

ＩｇＧの交差特異性を、Ｇ－３６１（ヒト黒色腫）、ＨＫＢ１１－カニクイザルＰＭＥＬ１７、ＨＫＢ１１－ラットＰＭＥＬ１７及びＢ１６－Ｆ１０（マウスＰＭＥＬ１７発現黒色腫）に対する用量応答ＦＡＣＳにおいて評価した（表３）。Ｇ－３６１に対する試験を、ＰＥに標識された検出抗体を用いて実施した。対照的に、検出可能シグナルに達するためにＡｌｅｘａ－Ｆｌｕｏｒ標識検出抗体を他の細胞系に対する候補の試験に用いなければならなかった。

【０５２５】

ＩｇＧを、それらの交差特異性プロファイルに従っていくつかのエピトープ群に分類した。それにもかかわらず、ＩｇＧの種々の交差反応性プロファイルは、少なくとも４つのエピトープ（ヒト／カニクイザル／ラット／マウス、ヒト／カニクイザル／ラット、ヒト／カニクイザル／マウス及びヒト／カニクイザル）におけるそれらの標的を示唆する。

【０５２６】

実施例２－１０：ＡＤＣアッセイ

ＩｇＧを、ピギーバックＡＤＣアッセイ及び直接結合後の両方において内在化し、種々のＰＭＥＬ１７発現細胞の殺傷を誘導するそれらの能力について用量応答において試験した。

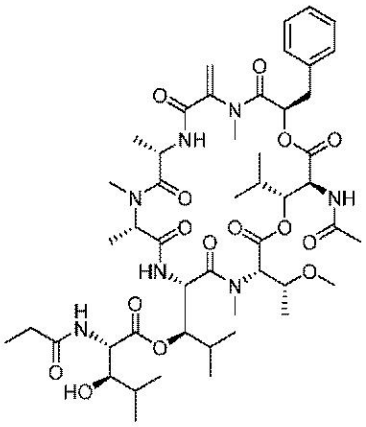
【０５２７】
ピギーバックＡＤＣアッセイのため、ヒトＦｃに特異的に結合し、細胞毒素エレメントのサポリンに結合されたＦａｂ－ＺＡＰ（ヤギ抗ヒト－ｍＡｂ－サポリン結合；ＡＴＳ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｃａｔ＃ＩＴ－５１）化合物を用いた。Ａｃｃｕｔａｓｅを用いて細胞をハーベストし、５×１０^{4}個の細胞／ｍｌに調整した。９６ウェル平底透明白色プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、３６１０）中にウェルあたり５０μｌの細胞懸濁液を移し、３７℃、５％のＣＯ２において一晩インキュベートした。翌日、抗体候補を異なる濃度（最も一般には４４から７×１０$^{-3}$ｎＭ）において、８ｎＭにおけるＦａｂ－ＺＡＰ化合物と３７℃において３０分間インキュベートした。次いで、ウェルあたり５０μｌのＩｇＧ－Ｆａｂ－ＺＡＰ複合体を標的細胞に添加した。対照のため、細胞のみ、候補ＩｇＧとインキュベートしただけの細胞（＝１００％の生存率対照）及びＦａｂ－ＺＡＰとインキュベートしただけの細胞（二次試薬の非特異的殺傷を確認するため）を有するウェルを調製した。ＩｇＧの最終濃度は２２から３．５×１０$^{-3}$ｎＭであり、Ｆａｂ－ＺＡＰの最終濃度は４ｎＭであった。プレートを、３７℃及び５％のＣＯ２において７２時間インキュベートした。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ ＃Ｇ７５７１）を用いて生細胞の量を評価し、発光をＴｅｃａｎ Ｉｎｆｉｎｉｔｅ ５００によって検出した。次いで、生存率を細胞＋ＩｇＧ単独対照に正規化した。

【０５２８】
ほぼ全てのＩｇＧがＧ－３６１黒色腫（＞８０％の最大殺傷）を効率的に殺傷し得、非ＰＭＥＬ１７発現２９３Ｔ細胞に対する限定された殺傷（＜３０％の最大殺傷）を示した。Ｇ－３６１殺傷はまた、親和性又はエピトープが関連し得るＥＣ５０の範囲で達成された。交差特異性は、ヒト／カニクイザル／ラット／マウス、ヒト／カニクイザル／ラット及びヒト／カニクイザル／マウスと反応性のＩｇＧのほとんどについて確認することもでき、すなわち、マウスＰＭＥＬ１７に特異的なＩｇＧはまたＢ１６－Ｆ１０（マウス黒色腫）を殺傷し得た。

【０５２９】
実施例２－１１：抗ＰＭＥＬ１７抗体の操作
一般に、全ての操作プロセスは、ＰＣＲベース方針を用いて実施した。操作プロセスは、以下の態様：生殖細胞化、ＰＴＭ部位の除去、ｐｌ操作、及びコドン最適化を含んだ。オーバーラップ伸長ＰＣＲによる合成及びアセンブリ後、再操作ＶＨ及びＶＬフラグメントを後続のＩｇＧ発現のために適切なベクター骨格中にサブクローニングした。

【０５３０】
実施例３：化合物Ａ１～Ａ３の合成
実施例３－１：マンリョウ（Ａｒｄｉｓｉａ ｃｒｅｎａｔａ）の乾燥葉からの（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－２２－イソプロピル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６－ペンタメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ａ１）の単離プロセス

【化１６３】



(A1)

化合物Ａ１を、特開昭６２２８３９９９号公報に記載の方法に基づき単離した。ステップ１：抽出：マンリョウ（Ａｒｄｉｓｉａ　ｃｒｅｎａｔａ）の２５ｋｇの乾燥葉を微粉末に粉砕し、５００ｍＬのメタノールによって抽出した。濾過後、抽出物を蒸発乾固させた。残留物を１００Ｌの酢酸エチル中で溶解させ、１００Ｌの脱イオン水によって５回抽出した（塩化ナトリウムを添加して相分離を向上させた。有機層を蒸発乾固させた。残留物を５０Ｌのアセトニトリル／水（９／１）中で溶解させ、５０Ｌのヘプタンによって抽出した。アセトニトリル／水層を、水のみが残されるまで蒸発させた。次いで、これを５０Ｌの酢酸エチルによって抽出した。酢酸エチル層を蒸発乾固させ、１０９ｇの粗製抽出物を生じさせた。

【０５３１】

ステップ２：脱脂：粗製抽出物を２５Ｌのアセトニトリル／水（９／１）中で溶解させ、２５Ｌのヘプタンによって３回抽出した。アセトニトリル／水層を、水のみが残るまで蒸発させた。次いで、これを２５Ｌの酢酸エチルによって抽出した。酢酸エチル層を蒸発乾固させ、４０ｇの粗製抽出物を生じさせた。

【０５３２】

ステップ３：フラッシュクロマトグラフィ：粗製抽出物をアセトン／メタノール（１／１）中で溶解させ、１００ｇのＩｓｏｌｕｔｅ（珪藻土）上に吸着させ、蒸発乾固させた。シクロヘキサン（溶離剤Ａ）、酢酸エチル（溶離剤Ｂ）及びメタノール（溶離剤Ｃ）を有する三元溶媒系を用いるシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィを実施した（実験詳細：カラム：ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　１２０ｇ；流量：８５ｍＬ／分；勾配：０分間：７５％のＡ、２５％のＢ、０％のＣ；３分間：７５％のＡ、２５％のＢ、０％のＣ；１０分間：０％のＡ、１００％のＢ、０％のＣ；１７．５分間：０％のＡ、９０％のＢ　１０％のＣ；２５分間：０％のＡ、５０％のＢ、５０％のＣ；３０分間：０％のＡ、５０％のＢ、５０％のＣ；勾配の異なるセグメントを経時的な線形変化によって連結する）。それぞれ１０ｇの抽出物を用いる４回のランを実施した。時間に基づく分別を適用し、回収分画を化合物（Ａ１）の存在についてＵＰＬＣ－ＵＶ－ＭＳによって分析した。化合物（Ａ１）を含有する分画をプールし、蒸発乾固させ、２５ｇの分画をもたらした。

【０５３３】

ステップ４：サイズ排除クロマトグラフィ（ＳＥＣ）：２５ｇの分画を４００ｍＬのメタノール中で溶解させ、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　ＬＨ２０及び溶離剤としてのメタノールが充填されたカラム（長さ２５ｃｍ、直径１２．５ｃｍ）上でのＳＥＣによってさらに分別した。それぞれ２００ｍＬの分画を回収し、回収分画を化合物（Ａ１）の存在についてＵＰＬＣ－ＵＶ－ＭＳによって分析した。化合物（Ａ１）を含有する分画をプールし、蒸発乾固させ、６．２ｇの濃縮分画をもたらした。

【０５３４】

ステップ５：１回目の分取ＨＰＬＣ：６．２ｇの濃縮分画を１２ｍＬのメタノール／ジ

メチルスルホキシド（１／１）中で溶解させ、分取ＨＰＬＣによってさらに分別した（実験詳細：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ、５μｍの粒子サイズ；溶離剤Ａ：０．１％のギ酸を有する脱イオン水、溶離剤Ｂ：０．１％のギ酸を有するメタノール；流量６０ｍＬ／分；勾配：０分間：３５％のＡ、６５％のＢ；０．５分間：３５％のＡ、６５％のＢ；１７分間：１５％のＡ、８５％のＢ；１５．０分間：０％のＡ、１００％のＢ；１９分間：０％のＡ、１００％のＢ；１９．１分間：３５％のＡ、６５％のＢ；２０分間：３５％のＡ、６５％のＢ；勾配の異なるセグメントを経時的な線形変化によって連結する）。分別を質量分析によって誘発した。それぞれ４１０ｍｇの濃縮分画を用いる１５回のランを実施した。化合物（Ａ１）を含有する分画をプールし、蒸発乾固させ、７０％の化合物（Ａ１）の推定含有率を有する４８８ｍｇの準純粋分画をもたらした。

【０５３５】

ステップ６：２回目の分取ＨＰＬＣ：４８８ｍｇの準純粋分画を４ｍＬのメタノール中で溶解させ、分取ＨＰＬＣによってさらに分別した（実験詳細：カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　ＰＦＰ、１９×２５０ｍｍ、５μｍの粒子サイズ；溶離剤Ａ：０．１％をギ酸を有する脱イオン水、溶離剤Ｂ：０．１％のギ酸を有するアセトニトリル；流量３０ｍＬ／分；勾配：０分間：４５％のＡ、５５％のＢ；０．５分間：４５％のＡ、５５％のＢ；２４分間：２５％のＡ、７５％のＢ；２４．０分間：０％のＡ、１００％のＢ；２７．５分間：０％のＡ、１００％のＢ；２７．６分間：４５％のＡ、５５％のＢ；３０．５分間：４５％のＡ、５５％のＢ；勾配の異なるセグメントを経時的な線形変化によって連結する）。分別を質量分析によって誘発した。それぞれ９８ｍｇの準純粋分画を用いる５回のランを実施した。化合物（Ａ１）を含有する分画をプールし、蒸発乾固させ、＞９５％の純度を有する２８７ｍｇの化合物（Ａ１）をもたらした。

【０５３６】

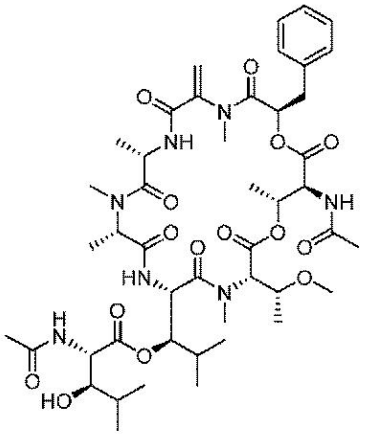
化合物（Ａ１）：保持時間：４．７３分間、分子式［Ｍ＋Ｈ］＋：Ｃ４９Ｈ７６Ｎ７Ｏ１５＋、計算モノアイソトピック質量［Ｍ＋Ｈ］＋：１００２．５３９４Ｄａ、実測質量：１００２．５３９１Ｄａ。実験詳細：カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×１００ｍｍ、１．７μｍの粒子サイズ；溶離剤Ａ：０．１％のギ酸を有する脱イオン水、溶離剤Ｂ：０．１％のギ酸を有するアセトニトリル；流量０．９ｍＬ／分；線形勾配：０分間：９５％のＡ、５％のＢ、６．４分間まで：０％のＡ、１００％のＢ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_{3}$）δ　８．３６（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２２（ｍ，６Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．２５（ｍ，２Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，４．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．７７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３７】

実施例３－２：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，

１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－２－アセトアミド－３－ヒドロキシ－４－メチルペンタノエート（Ａ２）の生成方法

【化１６４】



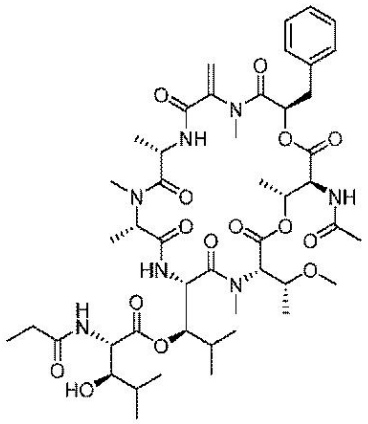
(A2)

［Ｍ．Ｔａｎｉｇｕｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　５９（２００３）４５３３－４５３８］に記載の方法を用いて化合物（Ａ２）を得た。実施例３－１における化合物（Ａ１）について記載された方法を用いて単離を実施した。次いで、材料をＵＰＬＣ－ＵＶ－ＨＲＭＳ、１Ｄ－ＮＭＲ及び２Ｄ－ＮＭＲ実験によって特徴付けた。化合物（Ａ２）：保持時間：４．２０分間、分子式［Ｍ＋Ｈ］＋：Ｃ４６Ｈ７０Ｎ７Ｏ１５＋、計算モノアイソトピック質量［Ｍ＋Ｈ］＋：９６０．４９２４Ｄａ、実測質量：９６０．４９１４Ｄａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$_{1}$，$_{4}$－ジオキサン－ｄ$_{8}$）δ　８．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７２（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２８（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，４．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１８－１．１４（ｍ，６Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ）．

【０５３８】

実施例３－３：（Ｒ）－１－（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１８Ｒ，２１Ｓ，２２Ｒ）－２１－アセトアミド－１８－ベンジル－３－（（Ｒ）－１－メトキシエチル）－４，９，１０，１２，１６，２２－ヘキサメチル－１５－メチレン－２，５，８，１１，１４，１７，２０－ヘプタオキソ－１，１９－ジオキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロドコサン－６－イル）－２－メチルプロピル（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－２－プロピオンアミドペンタノエート（Ａ３）の生成方法

【化１６５】



(A3)

［Ｍ．Ｔａｎｉｇｕｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　５９（２００３）４５３３－４５３８］に記載の方法を用いて化合物（Ａ３）を得た。実施例３－１における化合物（Ａ１）について記載される方法を用いて単離を実施した。次いで、材料をＵＰＬＣ－ＵＶ－ＨＲＭＳ、１Ｄ－ＮＭＲ及び２Ｄ－ＮＭＲ実験によって特徴付けた。化合物（Ａ３）：保持時間：４．４２分間、分子式［Ｍ＋Ｈ］＋：Ｃ４７Ｈ７２Ｎ７Ｏ１５＋、計算モノアイソトピック質量［Ｍ＋Ｈ］＋：９７４．５０８１Ｄａ、実測質量：９７４．５０９８Ｄａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$_{1}$，$_{4}$－ジオキサン－ｄ$_{8}$）δ　８．３７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７２（ｍ，２Ｈ），５．４１－５．３３（ｍ，２Ｈ），５．３２－５．２６（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１８－１．１４（ｍ，６Ｈ），１．１３－１．０８（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３９】

実施例４：抗ＰＭＥＬ１７抗体薬物結合体の産生方法

抗体を、ＲＭＰプロテインＡ樹脂（ＧＥ）とＰＢＳ中で１０ｍｇのＡｂと１ｍｌの樹脂との比で、適切サイズの使い捨てカラム中で混合しながら１５分間インキュベートした。システインＨＣｌを２０ｍＭの最終濃度まで添加し、室温において３０分間撹拌しながらインキュベートして反応性システインを脱ブロッキングさせた。樹脂を真空マニホールド上で５０カラム容量のＰＢＳによって急速に洗浄した。次いで、樹脂を、２５０ｎＭのＣｕＣｌ$_{2}$を含有する等容量のＰＢＳ中で再懸濁させた。抗体鎖間ジスルフィドの再形成を、時点を取ることによって監視した。それぞれの時点において、２５μＬの樹脂スラリーを除去し、１μＬの２０ｍＭの化合物（Ｂ１）又は化合物（Ｂ２）を添加し、チューブを数回フリックした。樹脂をスピンダウンさせ、上清を除去し、次いで５０μＬの抗体溶出バッファ（Ｔｈｅｒｍｏ）によって溶出させた。樹脂をペレット化し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　４０００Ａ　５ｕｍ、４．６×５０ｍｍカラム（バッファＡは水、０．１％のＴＦＡであり、バッファＢはアセトニトリル、０．１％のＴＦＡであり、カラムを８０

℃において保持し、流量は１．５ｍｌ／分である）を用いる逆相クロマトグラフィによって上清を分析した。

【０５４０】

抗体がその鎖間ジスルフィド結合を再形成したことを決定したら、樹脂を１０カラム容量のＰＢＳによって洗浄し、樹脂を等容量のＰＢＳ中で再懸濁させ、ＤＭＳＯ中８当量のリンカー－ペイロード（２０ｍＭ）を添加し、次いで室温において２時間インキュベートした。次いで、樹脂を５０カラム容量のＰＢＳによって洗浄した。ＡＤＣをプロテインＡ樹脂から抗体溶出バッファによって溶出させ、１／１０容量の１Ｍのトリスｐ Ｈ９．０によって中和した。次いで、ＡＤＣをＰＢＳ又は他の好適なバッファ中にバッファ交換し、凝集物を除去するための分取サイズ排除クロマトグラフィを必要によって実施した（Ｓ２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ；ＧＥ）。以下の分析－単量体パーセントを決定するための分析的ＳＥＣ、ＤＡＲを決定するための質量分析、内毒素負荷を決定するためのＬＡＬ試験を実施し、タンパク質濃度を抗体の吸光係数及び分子量を利用してＡ２８０によって決定した。

【０５４１】

実施例５：ＧＮＡＱ／１１インヒビタの化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）のインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性

９２．１ブドウ膜黒色腫及びＭＩＡＰＡＣＡ膵管腺癌細胞を９６ウェルプレート中で低い細胞密度において播種し、示される通り増大濃度の化合物（Ａ１）又は化合物（Ａ２）によって処理した。９６又は１２０時間の薬物処理後、レサズリンベース生存率アッセイを用いて細胞生存率及び増殖率を決定した。簡潔に述べると、細胞をレサズリンベース溶液とインキュベートし、変色を分光光度計によって吸光度によって検出し、細胞生存率の読出しとして用いた。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する。表４は、化合物（Ａ２）及び化合物（Ａ１）についての成長阻害５０％（GI_{50}）を示す。化合物（Ａ２）及び化合物（Ａ１）は、強力な標的依存性抗ＵＭ活性を示した（図１）。

【０５４２】

【表６８】

表4. UM細胞における化合物(A1)及び化合物(A2)の成長阻害活性

細胞系	突然変異	化合物(A1) GI_{50} nM	化合物(A2) GI_{50} nM
92.1	$GNAQ^{Q209L}$	0.18	7.7
MIAPACA	WT	> 10 μM	> 10 μM

【０５４３】

実施例６：化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）はブドウ膜黒色腫細胞においてアポトーシスを誘導する

９２．１及びＭＩＡＰＡＣＡ細胞を９６ウェルプレート中で播種し（ウェルあたり５０００個の細胞）、示される通り増大濃度の化合物（Ａ１）、化合物（Ａ２）、及び固定用量のスタウロスポリン（１００ｎＭ、陽性対照）によって処理した。９６の薬物処理後、蛍光色素に結合させたアネキシンＶ抗体を用いて細胞を蛍光活性化フローサイトメトリに供した。データを３つの独立したレプリケートの平均として提示する。化合物（Ａ２）及び化合物（Ａ１）は、ＵＭ細胞においてアポトーシスをＧＮＡＱ／１１依存的に誘導した（図２）。

【０５４４】

実施例７：ブドウ膜黒色腫細胞における化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）によるＧＮＡＱ／１１阻害の分析

９２．１ブドウ膜黒色腫を、示される通り増大濃度の化合物（Ａ１）又は化合物（Ａ２）によって処理した。一晩の薬物処理後、ＴＲ－ＦＲＥＴ（時間分解分間共鳴エネルギー転移）を用いるＩＰ１レベル又はウエスタンブロッティングによるタンパク質レベルの決定のために細胞を加工した。図３Ａは、ＤＭＳＯ（対照）、化合物（Ａ２）又は化合物（Ａ１）によって処理された９２．１細胞中のＩＰ１レベル（ｎＭ）を示す。図３Ｂは、化合物（Ａ１）処理９２．１細胞におけるＩＰ１レベルと相対増殖率との相関を示す。図３Ｃは、ＥＲＫシグナリングに対する効果を決定するための化合物（Ａ１）及び化合物（Ａ２）によって処理された９２．１細胞の免疫ブロットを示す。

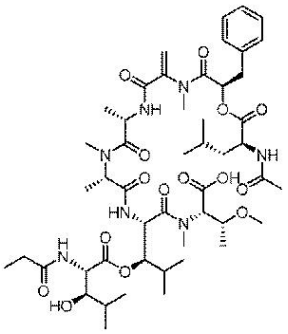
【０５４５】

実施例８：化合物（Ａ１）の代謝安定性及びＰＫ特性

化合物（Ａ１）の血漿安定性を、マウス、ラット、サル及びヒト血漿において調査し、バッファと比較した。化合物（Ａ１）（図４Ａ）の消失及び構造

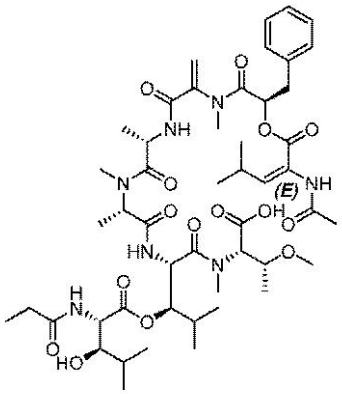
化合物（Ａ４）

【化１６６】



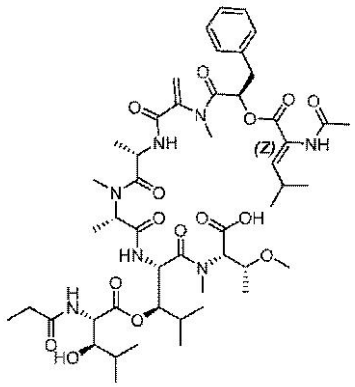
、化合物（Ａ６）

【化１６７】



、又は化合物（Ａ８）

【化１６８】



を有する化合物（Ａ１）の開環形態の出現（図４Ｂ）の両方を、２４時間にわたり監視した。変換は、他の種と比較してヒト血漿においてわずかに早いように思われる。ラットを除き、％残留化合物（Ａ１）及び％形成化合物（Ａ８）の加算は２４時間にわたり化学量論を示し、他の変換が重要な役割を果たさないと思われることを示す（図４Ｃ）。

【０５４６】

マウスにおける静脈内投与後の化合物（Ａ１）のＰＫは、極めて高いクリアランス及び中程度から高い分布容積によって特徴付けられた。用量による曝露のわずかに正比例を上回る増大が、０．２～０．８ｍｇ／ｋｇの範囲で観察された（図４Ｄ）。全てのＰＫ値をまとめる表５を以下に示す。

【０５４７】

【表６９】

表5. 化合物(A1)のPK特性

	用量(mg/kg)		
	0.2	**0.4**	**0.8**
Cmax (nM)	31	83	240
Cmax/D (nM/(mg/kg))	156	208	300
AUCinf (nM*h)	16	47	137
AUCinf/D (nM*h/(mg/kg))	82	118	171
C0 (nM)	43	108	380
C0/D (nM/(mg/kg))	217	270	475
CL [mL/分/kg]	204	141	97
Vss [L/kg]	8.6	4.9	4.6

【０５４８】

実施例９：化合物（Ａ２）の代謝安定性及びＰＫ特性

化合物（Ａ２）のインビトロ安定性を、異なる種からの血漿及び血液中で試験した（図５Ａ）。化合物（Ａ２）は、３つの異なる系において良好な化学的安定性を示した（図５Ｂ）。雌ｂａｌｂ／ｃマウスにおける化合物（Ａ２）のＰＫは、高いクリアランス及び短い排泄半減期を示した（図５Ｃ）。表６は、一部のＰＫ値をまとめる。化合物（Ａ２）は、マウス、ラット及びヒトからの肝ミクロソームにおいて高い固有クリアランスを示したが、肝細胞において低いクリアランスを示し、それはおそらく限定された膜透過性に起因した（表７）。肝Ｓ９分画中及び血漿中の化合物（Ａ２）のインキュベーションは、同様の半減期を示した。化合物（Ａ２）及び化合物（Ａ１）は、ｐＨ５．６におけるバッファ中及びリソソーム中で４時間にわたり安定的であった（図５Ｄ）。

【０５４９】

【表７０】

表6. 雌balb/cマウス(1mg/kg iv)における化合物(A2)のPK特性

CL ($mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	175 ± 29
$t_{1/2}$ (h)	0.4 ± 0.01
AUC i.v. d.n. (nM·h)	101 ± 16

【０５５０】

【表７１】

表7. 化合物(A2)の安定性

	マウス	ラット	ヒト
肝ミクロソーム(ul/分/kg)	107	33	44
肝細胞(ul/分/10^6個の細胞)	-	8	<4
肝S9 (+/- NADPH) t1/2 (時間)	1.9 / >2	>2 / >2	1.9 / >2
血漿 t1/2 (時間)	2.1	4.1	2.0

【０５５１】

実施例１０：抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣのインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性

親及び非標的化対照（ＮＴ）－又はＰＭＥＬ１７－ｓｈＲＮＡ形質導入９２．１細胞を９６ウェルプレート中で低い細胞密度において播種し、示される通りドキシサイクリンの存在又は不存在下で増大濃度の３２０７－（Ｂ１）（アイソタイプ対照）、Ｇ４－（Ｂ１）、及びＧ１－（Ｂ１）によって処理した。９６及び１２０時間の薬物処理後、レサズリンベース生存率アッセイを用いて細胞生存率及び増殖率を決定した。簡潔に述べると、細胞をレサズリンベース溶液とインキュベートし、変色を分光光度計によって吸光度によって検出し、細胞生存率の読出しとして用いた。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する（図６）。抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣは、ブドウ膜黒色腫細胞の増殖をＰＭＥＬ１７及び用量依存的に阻害する。

【０５５２】

実施例１１：抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣは、ブドウ膜黒色腫細胞においてアポトーシスを誘導する

９２．１細胞を９６ウェルプレート中で播種し（ウェルあたり５０００個の細胞）、示される通り増大濃度の化合物（Ａ１）、３２０７－（Ｂ１）（アイソタイプ対照）、Ｇ４

－（Ｂ１）、及びＧ１－（Ｂ１）によって処理した。９６の薬物処理後、蛍光色素に結合させたアネキシンＶ抗体を用いて細胞を蛍光活性化フローサイトメトリに供した。データを３つの独立したレプリケートの平均として提示する。Ｇ４－（Ｂ１）及びＧ１－（Ｂ１）の両方は、９２．１細胞においてアポトーシスを用量依存的に誘導した（図７）。

【０５５３】

実施例１２：抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣ及び抗ＰＭＥＬ１７ｍＡｂのインビトロ抗ブドウ膜黒色腫活性

９２．１ブドウ膜黒色腫細胞を９６ウェルプレート中で低い細胞密度において播種し、示される通り増大濃度の３２０７－（Ｂ２）（アイソタイプ対照）、Ｇ４－（Ｂ２）、及びＧ１－（Ｂ２）、並びに抗ＰＭＥＬ１７－Ｂ１及び－Ｇ４ｍＡｂによって処理した。９６又は１２０時間の薬物処理後、レサズリンベース生存率アッセイを用いて細胞生存率及び増殖率を決定した。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する（図８）。抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣ及び抗ＰＭＥＬ１７ｍＡｂは、ブドウ膜黒色腫細胞において最小の抗増殖効果を呈する。

【０５５４】

実施例１３：ブドウ膜黒色腫細胞における抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）及び抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣによるＧＮＡＱ／１１阻害の分析

９２．１ブドウ膜黒色腫を、ＤＭＳＯ、化合物（Ａ１）（８ｎＭ）並びに示される通り増大濃度のアイソタイプ－（Ｂ１）、抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）及び抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ２）ＡＤＣによって処理した。２日間の薬物処理後、ＴＲ－ＦＲＥＴ（時間分解分間共鳴エネルギー転移）を用いるＩＰ１レベルの決定のために細胞を加工した。ＩＰ１レベル（ｎＭ）を３つの独立したレプリケートの平均として提示する。ＩＰ１のレベルの引き下げによって示される通り、Ｇ１－（Ｂ１）及びＧ１－（Ｂ２）の両方は、突然変異ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１を用量依存的に阻害する（図９）。

【０５５５】

実施例１４：無傷の血小板及びブドウ膜黒色腫細胞に対する抗ＰＭＥＬ１７抗体の結合分析

ブドウ膜黒色腫細胞系９２．１及びヒト多血小板血漿（３人のヒトドナーからのＰＲＰ）から単離された血小板を、抗ＰＭＥＬ１７抗体Ｇ１（黒色線）及びＧ４（灰色線）、並びに蛍光色素に結合させた抗ヒトＩｇＧ二次抗体、又は結合二次抗体単独（淡灰色線）を用いる蛍光活性化フローサイトメトリに供した（図１０）。９２．１ブドウ膜黒色腫細胞とは対照的に、ヒト血小板はＰＭＥＬ１７の細胞表面発現を示さない。

【０５５６】

実施例１５：ヒト血小板凝集に対する化合物（Ａ１）及び抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣの影響

ヒト多血小板血漿（ＰＲＰ）を、ＡＤＣ１７Ａ９－（Ｂ１）、Ｂ１に結合させた抗ＰＭＥＬ　Ａｂ、又は化合物（Ａ１）（０．１、１、及び１５０ｎＭ）と４、１６又は２４時間インキュベートした。次いで、血小板凝集を、３２ｕＭにおけるトロンビン受容体活性化ペプチド６（ＴＲＡＰ６）による処理後に測定した。化合物（Ａ１）は血小板凝集を誘導した一方、抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）は血小板凝集を２４時間まで誘導しなかった（図１１）。

【０５５７】

実施例１６：抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣは、マウスモデルにおいて腫瘍成長を阻害する

９２．１－ルシフェラーゼ皮下ゼノグラフトを担持する雌ヌードマウスを、示される用量における３２０７－（Ｂ１）、Ｇ１－（Ｂ１）又はビヒクルの単回ｉ．ｖ．注射によって処理した。処理（単回用量ｉ．ｖ．注射）を、腫瘍接種の１７日後に実施した。値は平均±ＳＥＭであり；サンプルサイズ、（ｎ＝群あたり５～１２匹のマウス）。０日目における初回腫瘍容積は、おおよそ２００～２５０mm^3であった。Ｇ１－（Ｂ１）は、腫瘍成長を用量依存的に阻害した（図１２Ａ）。

【０５５８】

Ｇ１－（Ｂ１）による処理後の雌ナイーブヌードマウスの体重変化を、示される用量において監視した。処理（単回用量ｉ．ｖ．注射）を、０日目に実施した。値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（ｎ＝群あたり４匹のマウス）。０日目における初期体重は、おおよそ２４ｇであった。体重を薬物処理後１４日間、毎日測定した。体重損失は、処理１４日後まで観察されなかった（図１２Ｂ）。

【０５５９】

ビヒクル、３２０７－（Ｂ１）（７．５ｍｇ／ｋｇ体重）、又はＧ１－（Ｂ１）（７．５ｍｇ／ｋｇ体重）によって処理された９２．１－ルシフェラーゼ皮下ゼノグラフトからの腫瘍組織の免疫組織化学分析を実施した。腫瘍を１０％（容量／容量）の中性緩衝化ホルマリン中で室温において２４時間固定し、次いでＰＢＳ中でリンスし、脱水のために加工し、澄明化し、パラフィン中で包埋した。３μｍ切片を調製し、ヘマトキシリン及びエオシン（ＨＥ）染色のため及び免疫組織化学検査のために加工した。免疫組織化学染色を、ホルマリン固定、パラフィン包埋組織切片に対して抗ｈＩｇＧ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｃｈｅｒ）及び抗ｇｐ１００（ＰＭＥＬ１７）（クローンＥＰ４８６３；Ａｂｃａｍ）染色用のＢｏｎｄ－ＲＸ（Ｌｅｉｃａ）完全自動化システム、並びに抗Ｋｉ６７（クローンＳｐ６；ＮｅｏＭａｒｋｅｒｓ）、抗ｐＥＲＫ１／２（クローンＤ１３．１４．４Ｅ；Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）、抗ＭＩＴＦ（Ｓｉｇｍａ）及び抗開裂カスパーゼ－３（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）染色用のＤｉｓｃｏｖｅｒｙ ＸＴ（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍ）完全自動化システムを用いて実施した。簡潔に述べると、Ｇ１－（Ｂ１）処理は、ｐＥＲＫ及びＫｉ６７のレベルの引き下げによってそれぞれ示される通りＧＮＡＱシグナリング阻害及び腫瘍細胞増殖の阻害をもたらした（図１２Ｃ）。さらに、Ｇ１－（Ｂ１）は、ビヒクル及び３２０７－（Ｂ１）処理マウスと比較して細胞アポトーシスを誘導し、それは、ＩｇＧ染色によって検出される通りＧ１－（Ｂ１）ＡＤＣの腫瘍細胞蓄積と相関した（図１２Ｃ）。Ｇ１－（Ａ１）処理後にＭＩＴＦ及びＰＭＥＬ１７レベルにおいて変化は観察されなかった（図１２Ｃ）。

【０５６０】

ビヒクル、Ｇ１－（Ｂ１）（２０ｍｇ／ｋｇ体重）、又は化合物（Ａ１）（０．０１、０．０３、０．１、及び０．３ｍｇ／ｋｇ体重）によって処理されたナイーブマウスの全血血小板凝集を試験した。動物を単回ｉ．ｖ．投与の５分後に安楽死させ、大静脈を介して血液を回収した。１時間後、全血凝集を６．５ｕＭにおけるＡＤＰによる血小板活性化後に測定した（図１２Ｄ）。化合物（Ａ１）とは対照的に、Ｇ１－（Ｂ１）は、インビボでＡＤＰ誘導血小板凝集に対していかなる有意な効果も有さなかった。

【０５６１】

ビヒクル及びＧ１－（Ｂ１）（７．５及び３０ｍｇ／ｋｇ体重）によって処理されたナイーブマウスの、投与の２４時間又は７日後における全血血小板凝集を測定した。マウスを単回ｉ．ｖ．投与の２４時間又は７日後に安楽死させ、大静脈を介して血液を回収した。１時間後、全血凝集を６．５ｕＭにおけるＡＤＰによる血小板活性化後に測定した。血小板凝集阻害は、Ｇ１－（Ｂ１）処理マウスにおいて７日間まで観察されなかった（図１２Ｅ）。

【０５６２】

実施例１７：ブドウ膜黒色腫の肝及び肺転移マウスモデルに対するＧ１－（Ｂ１）の効果

雌ＮＯＤ－Ｓｃｉｄマウスに９２．１－ルシフェラーゼ細胞（動物あたりおおよそ２００万個の細胞）を静脈内注射し、生体発光を週２回測定して腫瘍形成を評価した。４５日後、全ての注射マウスは、生体発光シグナル（ＢＬＩ）によって検出される通り肝及び肺転移を発症した（図１３Ａ及び１３Ｂ）。腫瘍担持マウスをＧ１－（Ｂ１）（２０ｍｇ／ｋｇ体重）の単回ｉ．ｖ．注射によって処理し、生体発光を腫瘍進行の読出しとして経時的に監視した。それぞれのマウスからの個々の写真を、９２．１－ルシフェラーゼ細胞のｉ．ｖ．注射の４５日後（処理の開始直前）及び処理の１２日後において提示する（図１３Ａ及び１３Ｂ）；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝６匹のマウス）。０日目における肝転移についての初期ＢＬＩは、おおよそ２．８＊１０^{9}ｐ／秒／ｃｍ^{2}であった。図１３Ｂ

における肺腫瘍（生体発光シグナル）を、黒色矢印によって示す。インビボ及びエクスビボ生体発光の引き下げによって示される通り、Ｇ１－（Ｂ１）は、２０ｍｇ／ｋｇの単回ｉ．ｖ．服用後に肝及び肺転移の退縮を誘導した。

【０５６３】

対応する体重変調（１５日目に対する％）を、Ｇ１－（Ｂ１）２０ｍｇ／ｋｇによる処理前後の週２～３回評価した（灰色丸）。値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～６匹のマウス）。１５日目における初期体重は、おおよそ２１ｇであった。Ｇ１－（Ｂ１）処理は、ブドウ膜黒色腫の肝及び肺転移モデルにおける体重回復をもたらした。

【０５６４】

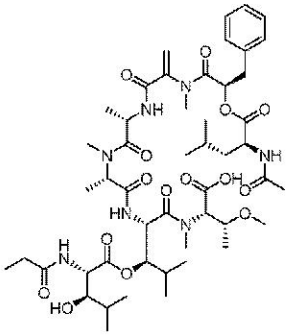
実施例１８：Ｇ１－（Ｂ１）ＡＤＣのＰＫ特性。

Ｇ１－（Ｂ１）の薬物動態プロファイルは、ヌードマウスにおける７．５から３０ｍｇ／ｋｇの用量による曝露のわずかに正比例を超える増大を示した（図１４Ａ）。クリアランス、分布容積及び半減期は、ＡＤＣについての典型的な範囲である。表８は、一部のＰＫ値をまとめる。

【０５６５】

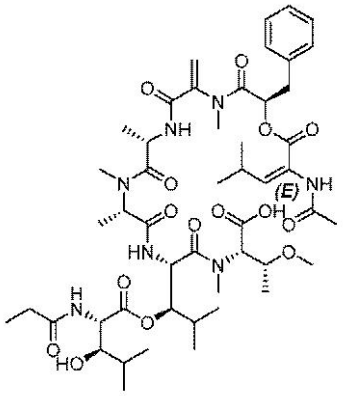
腫瘍担持マウスにおいて、遊離ペイロード濃度を標的結合Ｇ１－（Ｂ１）又はアイソタイプ対照３２０７－（Ｂ１）のいずれかの投与後に測定した。化合物（Ａ１）ペイロードの腫瘍送達の明らかな（＞４倍）の増大は、標的化ＡＤＣを用いて観察することができた（図１４Ｂ）。抗体に結合させたままの化合物（Ａ１）（白色丸）の、化合物（Ａ４）

【化１６９】



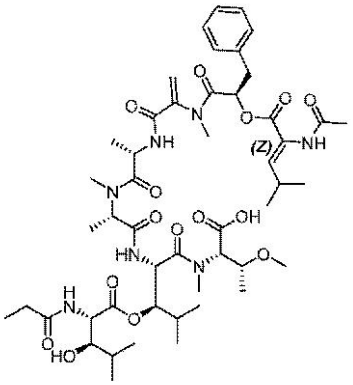
、化合物（Ａ６）

【化１７０】



、又は化合物（Ａ８）

【化１７１】



の構造を有する化合物（Ａ１）のその開環形態（黒色丸）への変換が、マウスにおいてインビボで示された（図１４Ｃ）。２つの異なるＤＡＲ２フォーマットをＧ１－（Ｂ１）のＤＡＲ４フォーマットと、及びＤＡＲ４Ｆｃサイレントフォーマットと比較するインビボ有効性試験における曝露は、ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）及びＤＡＲ４Ｆｃサイレントａｄｃについて最小のクリアランスを示した一方、ＤＡＲ２（Ｓ３７５Ｃ）曝露は、より早く低下した（図１４Ｄ）。非標的化３２０７－ＡＤＣのＰＫの比較（図１４Ｅ）から、Ｆｃサイレンシングがｄａｒ４フォーマットのクリアランスの減少に対して有意な効果を有することを推定し得る。

【０５６６】

【表７２】

表8. G1-(B1) ADCのPK特性

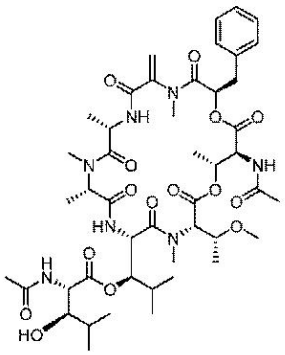
ヌードマウス - 用量 (mg/kg)	7.5	30
AUC_{last} (ug/mL*時間)	6`779 ± 1`061	45`346 ± 3`785
AUC_{last} (ug/mL*時間)用量正規化	904	1`511
AUC_{inf} (ug/mL*時間)	9`211 ± 2`337	73`680 ± 9`867
外挿AUC (%)	25 ± 9	38 ± 3
CL (mL/時間/kg)	0.9 ± 0.3	0.4 ± 0.05
Vz (L/kg)	0.21 ± 0.01	0.15 ± 0.01
見かけのt_{elim} (時間)	176 ± 37	259 ± 25

【０５６７】

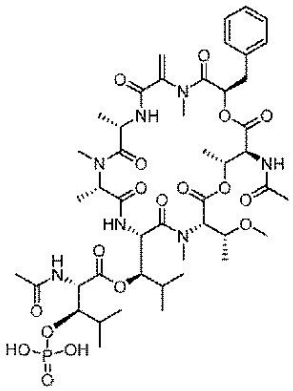
実施例１９：バッファ、マウス、ラット、及びヒト血漿における抗ＰＭＥＬ１７－ＧＮＡＱ／１１ｉ　ＡＤＣのインビトロ安定性並びにマウスにおける抗ＰＭＥＬ１７－ＧＮＡＱ／１１ｉ　ＡＤＣのインビボ安定性

抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ２）（Ｇ１－（Ｂ２））を、１００μｇ／ｍＬにおいてそれぞれのマトリックス中にスパイクし、３７℃においてインキュベートした。サンプルを０、１、２、及び４時間において、－７０℃におけるフラッシュ凍結によって回収した。Ｃａｐｔｕｒｅ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＦｃＸＬビーズを用いてそれぞれのサンプルのアリコートを免疫沈降させ、パパインを含有するバッファとインキュベートしてビーズ捕捉ＡＤＣからペイロードを放出させた。次いで、放出ペイロードをＨＰＬＣ

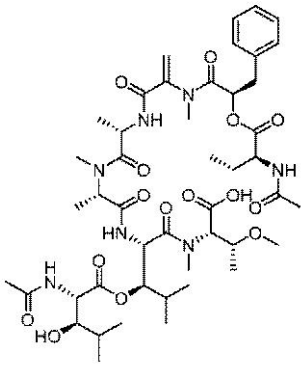
ＭＳによって分析して化合物（Ａ２）－ＰＯ４（すなわち、
【化１７２】



からの
【化１７３】

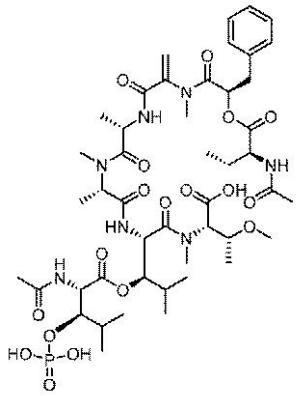


実施例１．２参照）、及び化合物（Ａ５）－ＰＯ４（すなわち、
【化１７４】



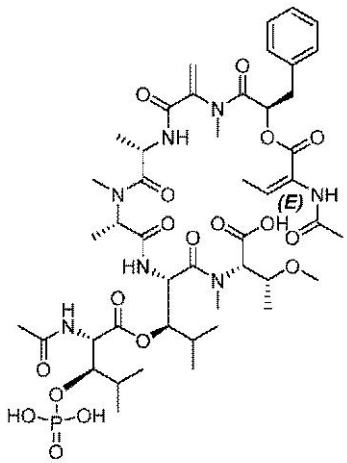
からの化合物（Ａ５）－ＰＯ４

【化１７５】



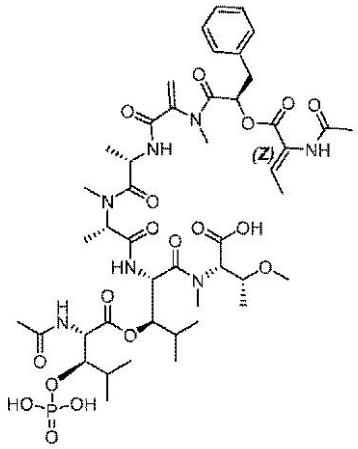
）、化合物（Ａ７）－ＰＯ４、

【化１７６】



又は化合物（Ａ９）－ＰＯ４、

【化１７７】



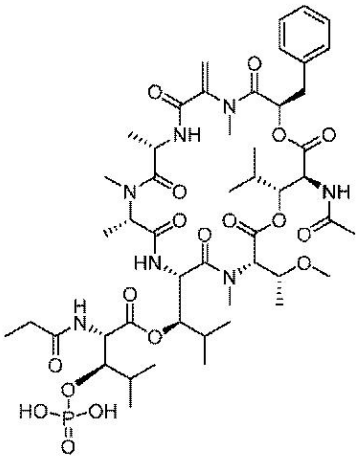
の構造を有する開環化合物（Ａ２）－ＰＯ４（式中、開環化合物（Ａ２）－ＰＯ４－不活性ペイロード）の相対レベルを決定した。グラフは、実験のタイムコースにわたり化合物（Ａ２）－ＰＯ４として存在した放出されたペイロードのパーセントを示す（図１５Ａ）。

【０５６８】

抗－ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－（Ｂ１））、抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１））、抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１））、

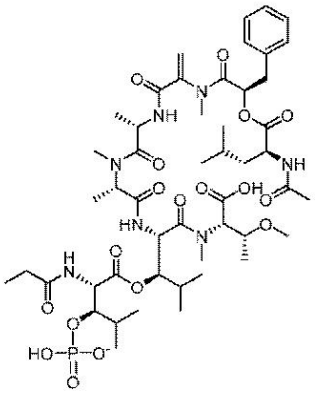
及びＦｃサイレント抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（ＦｃサイレントＧ１－（Ｂ１））を、１００μｇ／ｍＬにおいてそれぞれのマトリックス中にスパイクし、３７℃においてインキュベートした。サンプルを０、２、４、及び６時間において－７０℃におけるフラッシュ凍結によって回収した。Ｃａｐｔｕｒｅ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＦｃＸＬビーズを用いてそれぞれのサンプルのアリコートを免疫沈降させ、パパインを含有するバッファとインキュベートしてビーズ捕捉ＡＤＣからペイロードを放出させた。次いで、放出ペイロードをＨＰＬＣ　ＭＳによって分析して化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$、

【化１７８】



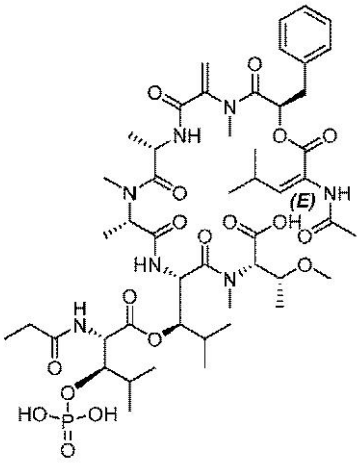
、及び化合物（Ａ４）－ＰＯ$_4$

【化１７９】



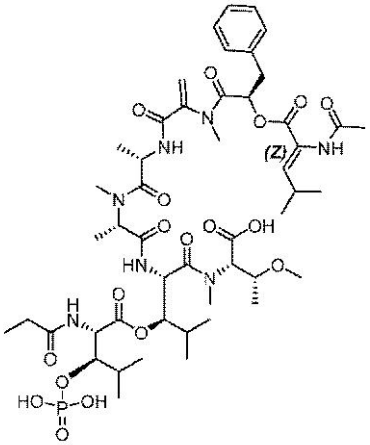
、化合物（Ａ６）－ＰＯ$_4$、

【化１８０】



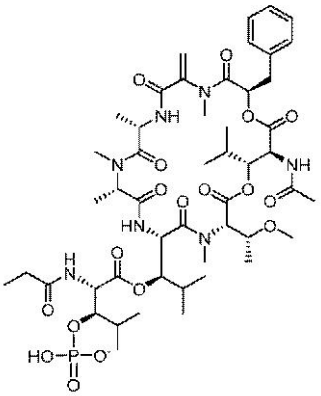
、又は化合物（Ａ８）－ＰＯ$_4$、

【化１８１】



の構造を有する開環化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$（式中、化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$

【化１８２】



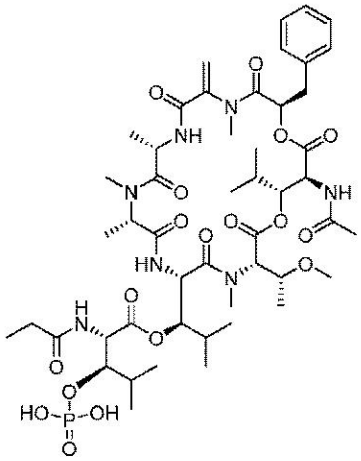
の開環化合物は、不活性ペイロードである）の相対レベルを決定した。グラフは、異なるＡＤＣ構築物のそれぞれについて実験のタイムコースにわたり化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$として存在した放出ペイロードのパーセントを示す（図１５Ｂ）。

【０５６９】

抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－（Ｂ１））、抗ＰＭ

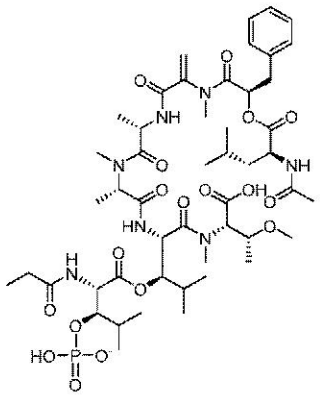
ＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１））、抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１））、及びＦｃサイレント抗ＰＭＥＬ１７Ｇ１＿Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ＿（Ｂ１）（ＦｃサイレントＧ１－（Ｂ１））を、それぞれ、ヌードマウスにおいて２０ｍｇ／ｋｇ（体重）において静脈内注射した。９匹のマウスに、上記のＡＤＣ構築物のそれぞれを投与した。群あたり３匹の動物（ＡＤＣ構築物）を末端採血して分析のために投与の２４時間、７日、及び１４日後に血清サンプルを回収した。Ｃａｐｔｕｒｅ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＦｃＸＬビーズを用いてそれぞれのサンプルのアリコートを免疫沈降させ、パパインを含有するバッファとインキュベートしてビーズ捕捉ＡＤＣからペイロードを放出させた。放出ペイロードをＨＰＬＣ　ＭＳによって分析して化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$、

【化１８３】



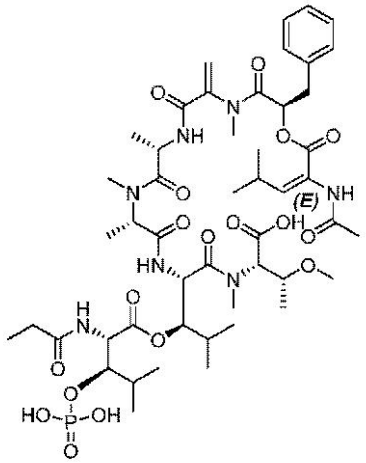
、及び化合物（Ａ４）－ＰＯ$_4$

【化１８４】



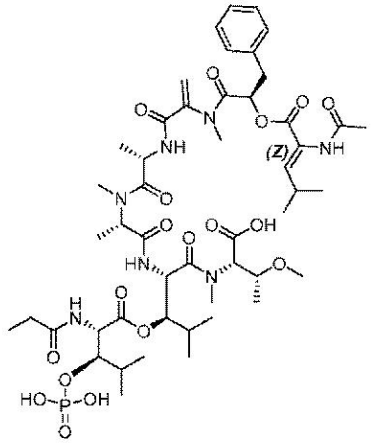
、化合物（Ａ６）－ＰＯ$_4$、

【化１８５】



、又は化合物（Ａ８）－ＰＯ$_4$、

【化１８６】



の構造を有する開環化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$（式中、化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$の開環化合物は不活性ペイロードである）の相対レベルを決定した。グラフは、化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$の活性形態でＡＤＣ上に存在するペイロードのパーセントを示す（化合物（Ａ１）－ＰＯ$_4$＋化合物（Ａ８）－ＰＯ$_4$＝１００％と想定する）（図１５Ｃ）。初期値をインビトロ実験結果に基づき推定した。

【０５７０】

実施例２０：ブドウ膜黒色腫のゼノグラフトモデルにおけるＧ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－（Ｂ１）のインビボ有効性

９２．１ルシフェラーゼ皮下ゼノグラフトを担持する雌ヌードマウスを、７．５ｍｇ／ｋｇにおける３２０７－Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、Ｆｃサイレント３２０７－（Ｂ１）、及びＦｃサイレントＧ１－ＤＡＲ４によって処理した。処理（単回ｉ．ｖ．注射）を腫瘍接種の１７日後に実施した。値は平均±ＳＥＭを表す；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～６匹のマウス）。０日目における初期腫瘍容積は、おおよそ３００～３２５mm^3であった（図１６）。Ｇ１－Ｅ１５２Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－ＤＡＲ４、及びＧ１－Ｅ１５２Ｃ＿Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）はブドウ膜黒色腫の９２．１ゼノグラフトモデルにおいて同等の抗腫瘍活性を呈する一方、Ｇ１－Ｓ３７５Ｃ－ＤＡＲ２－（Ｂ１）及び非標的化３２０７－ＡＤＣは腫瘍成長に対する効果を有さない。

【０５７１】
実施例２１：Ｇ１－３Ｊ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－３Ｒ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、３２０７－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、及びＧ１－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）のインビトロ活性
図１７Ａにおいて、９２．１（左パネル）及びＭＰ４１（右パネル）細胞を９６ウェルプレート中で低い細胞密度において播種し、示される通り増大濃度のＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－３Ｒ－ＤＡＲ４－（Ｂ１）、Ｇ１－ＤＡＲ４－（Ｂ１）によって処理した。９６又は１２０時間の薬物処理後、レサズリンベース生存率アッセイを用いて細胞生存率及び増殖率を決定した。簡潔に述べると、細胞をレサズリンベース溶液とインキュベートし、変色を分光光度計によって吸光度によって検出し、細胞生存率の読出しとして用いた。データを３つの独立したレプリケートの平均として、ＰＢＳ処理細胞（対照）に対して提示する。それぞれのＡＤＣ及び細胞系についてのＧＩ５０（は、細胞増殖の最大阻害の５０％についての濃度である）値を表９に示す。抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣは、ＰＭＥＬ１７及び用量依存的にブドウ膜黒色腫細胞の増殖を阻害する。
【０５７２】
【表７３】

表9. UM細胞におけるG1-3J-DAR4-(B1)、G1-3R-DAR4-(B1)、G1-DAR4-(B1)の成長阻害活性

細胞系	G1-3J-DAR4-(B1) GI_{50} nM	G1-3R-DAR4-(B1) GI_{50} nM	G1-DAR4-(B1) GI_{50} nM
92.1	0.850	0.811	0.722
MP41	0.582	0.654	0.563

【０５７３】
図１７Ｂは、図１７Ａに記載の通りＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、３２０７－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、及びＧ１－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）を用いた９２．１細胞系における細胞増殖アッセイの結果を示す。ＧＩ５０を表１０に示す。
【０５７４】
【表７４】

表10. UM細胞におけるG1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、FcサイレントG1-3J -DAR2 (E152C)-(B1)、3207-DAR2 (E152C)-(B1)、及びG1-DAR2 (E152C)-(B1)の成長阻害活性

細胞系	G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	FcサイレントG1-3J -DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	3207-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	G1-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM
92.1	0.309	0.278	>150	0.365

【０５７５】

実施例２２：抗ＰＭＥＬ１７－（Ｂ１）ＡＤＣはマウスモデルにおいて腫瘍成長を阻害する
９２．１－ルシフェラーゼ皮下ゼノグラフトを担持する雌ヌードマウスを、示される用量における３２０７－（Ｂ１）、Ｇ１－３Ｊ（Ｅ１５２Ｃ）、Ｇ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、ＦｃサイレントＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）、Ｇ１－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）又はビヒクルの単回ｉ．ｖ．注射によって処理した。処理（単回ｉ．ｖ．注射）を腫瘍接種の１４～１７日後に実施した。値は平均±ＳＥＭである；サンプルサイズ、（群あたりｎ＝５～１２匹のマウス）。０日目における初期腫瘍容積は、おおよそ２００～２５０ｍｍ３であった。Ｇ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）及びＦｃサイレントＧ１－３Ｊ－ＤＡＲ２（Ｅ１５２Ｃ）－（Ｂ１）は、腫瘍成長を用量依存的に阻害した（図１８）。

【０５７６】

実施例２３：転移性ブドウ膜黒色腫患者からの腫瘍生検物の免疫組織化学分析
腫瘍を１０％（容量／容量）の中性緩衝化ホルマリン中で室温において２４時間固定し、次いでＰＢＳ中でリンスし、脱水のために加工し、澄明化し、パラフィン中で包埋した。３μｍ切片を調製し、免疫組織化学検査のために加工した。抗ｇｐ１００（ＰＭＥＬ１７）（マウスモノクローナルＨＭＢ４５）染色用のＢｏｎｄ－ＲＸ（Ｌｅｉｃａ）完全自動システムを用いて免疫組織化学染色を、ホルマリン固定、パラフィン包埋組織切片に対して実施した。転移性ブドウ膜黒色腫サンプルは、ＰＭＥＬ１７の高い及び相対的に均一な発現を呈する（図１９Ａ）。転移性ブドウ膜黒色腫患者サンプルにおけるＰＭＥＬ１７発現レベル及びＰＭＥＬ１７陽性細胞の比率の定量（図１９Ｂ、図１９Ｃ）。

【０５７７】

実施例２４：競合結合アッセイ
ＳＰＲを用いて抗ＰＭＥＬ抗体についてのエピトープビニングをＴ２００　Ｂｉａｃｏｒｅ装置（カタログ＃２８９７５００１、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）上で評価した。

【０５７８】

表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）は、二分子相互作用をリアルタイムで無標識環境中で測定する技術である。分子をセンサ表面上に固定化し、その上をサンプル溶液が流動する。固定化分子と流動サンプルとの相互作用は、屈折率変化を引き起こす。屈折率変化は、引き下げられた強度の偏光が支持ガラス平面から反射される角度の変更である。この角度変化は、センサ表面からの分子の結合又は解離によって引き起こされ、結合材料の質量に比例し、装置によってセンサーグラムで記録される。センサーグラムは、分子が相互作用するにつれて増大する応答を示し、相互作用が平衡に達する場合、応答は一定のままであり、応答はサンプルがバッファによって置き換えられ、相互作用相手が解離するにつれて低下する。会合及び解離イベント応答から、会合速度（ｋａ）、解離速度（Ｋｄ）及び全親和性（ＫＤ）が決定される。エピトープビニングについて、ＫＤは決定されない。

【０５７９】

第１のステップにおいて、Ｇ１　ＬＣ３Ｊ及び１７Ａ９抗体をＣＭ５チップ表面上にアミンカップリングを介して直接固定化させてＦｃ２及びＦｃ３上でそれぞれおおよそ２０００ＲＵを達成した。フローセル１は、その上に固定化された抗体を有さず、参照Ｆｃとして機能した。Ｆｃ２及びＦｃ３上の固定化抗体は、本実験におけるベース抗体である。

【０５８０】

固定化後、ヒトＰＭＥＬは第２のステップにおいて２０ｎＭにおいて全てのフローセル上で３０ｕｌ／分において６０秒間流動した。

【０５８１】

第３及び最終ステップは、Ｆｃ２上で流動するＧ１　ＬＣ３Ｊ抗体単独若しくはＧ１　ＬＣ３Ｊ抗体と１７Ａ９抗体又はＦｃ３上で流動する１７Ａ９抗体単独若しくは１７Ａ９抗体とＧ１　ＬＣ３Ｊ抗体を有する（図２０Ａ）。抗体は、会合のために５００ｎＭの総濃度において両方のフローセル上で３０ｕｌ／分において１２０秒間流動し、それにランニングバッファを用いる３０ｕｌ／分における１２０秒間の解離段階が続く。

【０５８２】
予測される通り、Ｇ１　ＬＣ３Ｊがベース抗体である場合、Ｇ１３Ｊが流動した場合に結合シグナルは観察されなかった。１７Ａ９を流動させた場合に１００ＲＵの結合が観察され、それがＧ１　ＬＣ３Ｊと異なるエピトープに結合することが示唆された（図２０Ｂ）。１７Ａ９がベース抗体である場合に同様の傾向が観察された。ステップ３において、それ自体について結合は観察されなかったが、Ｇ１　ＬＣ３Ｊを流動させた場合に結合が観察された（図２０Ｃ）。これは、Ｇ１　ＬＣ３Ｊ及び１７Ａ９が異なるエピトープに結合することを示した。
【０５８３】
それぞれのサイクルの終了時に全てのフローセル上で再生を実施した。再生バッファはグリシン２．０であり、それは３０ｕｌ／分において３０秒間流動した。
【０５８４】
Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．０を用いてデータを分析した。
【０５８５】
本明細書中に記載される実施例及び実施形態は、説明の目的でしかないこと、そしてそれを考慮した種々の修飾又は変更が、当業者に示唆されることとなり、且つ本願及び添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれ得ることが理解される。
さらに、本発明は次の態様を包含する。
１．ＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、
ａ．配列番号１、４、５又は７の重鎖ＣＤＲ１（相補性決定領域１)、配列番号２、６又は８の重鎖ＣＤＲ２（相補性決定領域２)、及び配列番号３又は９の重鎖ＣＤＲ３（相補性決定領域３)を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１４、１７又は２０の軽鎖ＣＤＲ１（相補性決定領域１)、配列番号１５又は１８の軽鎖ＣＤＲ２（相補性決定領域２)、及び配列番号１６又は１９の軽鎖ＣＤＲ３（相補性決定領域３)を含む軽鎖可変領域；
ｂ．配列番号３３、３６、３７又は３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４、３８又は４０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号３５又は４１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号４６、４９又は５２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号４８又は５１の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｃ．配列番号５、７、５７又は６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８、６１又は６２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号５９又は６３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号６８、７１又は７４の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号６９又は７２の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号７０又は７３の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｄ．配列番号７９、８２、８３又は８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０、８４又は８６の重鎖ＣＤＲ２；配列番号８１又は８７の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号９２、９５又は９８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号９３又は９６の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号９４又は９７の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｅ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１０５又は１１１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７又は１１８の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｆ．配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１２５又は１３１の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１３８又は１４１の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｇ．配列番号１２３、１２６、１２７又は１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４、１２８又は１３０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１４７又は１４８の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１５５又は１５７の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；
ｈ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０

８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１６３又は１６４の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１６９又は１７０の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｉ．配列番号１７５、１７８、１７９又は１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６、１８０又は１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１７７又は１８３の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１８８又は１８９の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｊ．配列番号１０３、１０６、１０７又は１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４、１０８又は１１０の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１９４又は１９５の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号４９、５２又は１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７又は５０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２００又は２０１の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｋ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２０８又は２１４の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号１５３、１５６又は１５８の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号５０又は１５４の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２１９又は２２０の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｌ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３の重鎖ＣＤＲ２；配列番号２２５又は２２６の重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；及び配列番号１３６、１３９又は１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１３７又は１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１又は２３２の軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｍ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７又は２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４３、２４５又は２４７のＬＣＤＲ１、配列番号４７又は５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４又は２４６のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｎ．配列番号２０６、２０９、２１０又は２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２０７、２１１又は２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２又は２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５３、１５６又は１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０又は１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８又は２５９のＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域；

ｏ．配列番号１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；

ｐ．配列番号４の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；

ｑ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１７の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１９の軽鎖ＣＤＲ３；

ｒ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号２０の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１８の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６の軽鎖ＣＤＲ３；

ｓ．配列番号３３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｔ．配列番号３６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；

ｕ．配列番号３７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号３８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号３５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号５１の軽鎖ＣＤＲ３；

ｖ．配列番号３９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号４０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号４１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号４８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｗ．配列番号５７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｘ．配列番号６０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号５８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号６８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｙ．配列番号５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号５９の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７１の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７３の軽鎖ＣＤＲ３；
ｚ．配列番号７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号６２の重鎖ＣＤＲ２、配列番号６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号７４の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７２の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ａａ．配列番号７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂｂ．配列番号８２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９３の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃｃ．配列番号８３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９５の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｄｄ．配列番号８５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号８６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号８７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号９８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号９６の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号９４の軽鎖ＣＤＲ３；
ｅｅ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｆｆ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｇｇ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１０５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｈｈ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１１１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１　配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１１７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｉｉ．配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｊｊ．配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｋｋ．配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１４１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｌｌ．配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１３１の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び

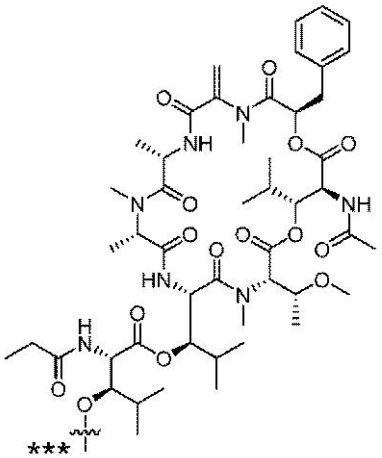
配列番号１３８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｍｍ．配列番号１２３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｎｎ．配列番号１２６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｏｏ．配列番号１２７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１２８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５７の軽鎖ＣＤＲ３；
ｐｐ．配列番号１２９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１３０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１４８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１５５の軽鎖ＣＤＲ３；
ｑｑ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｒｒ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｓｓ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１７０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｔｔ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１６４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１６９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｕｕ．配列番号１７５の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｖｖ．配列番号１７８の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１７６の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｗｗ．配列番号１７９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１７７の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｘｘ．配列番号１８１の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１８２の重鎖ＣＤＲ２；配列番号１８３の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号１８８の軽鎖ＣＤＲ３；
ｙｙ．配列番号１０３の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｚｚ．配列番号１０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０４の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１１６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ａａａ．配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１０８の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号４９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２０１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｂｂｂ．配列番号１０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号１１０の重鎖ＣＤＲ２、配列番号１９５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号５２の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２００の軽鎖ＣＤＲ３；
ｃｃｃ．配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０

８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｄｄｄ．配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５３の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１５４の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｅｅｅ．配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２０８の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２２０の軽鎖ＣＤＲ３；
ｆｆｆ．配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２１４の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１５８の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２１９の軽鎖ＣＤＲ３；
ｇｇｇ．配列番号２０６の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｈｈｈ．配列番号２０９の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０７の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３６の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１３７の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｉｉｉ．配列番号２１０の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１１の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２５の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３９の軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号２３２の軽鎖ＣＤＲ３；
ｊｊｊ．配列番号２１２の重鎖ＣＤＲ１、配列番号２１３の重鎖ＣＤＲ２、配列番号２２６の重鎖ＣＤＲ３、配列番号１４２の軽鎖ＣＤＲ１；配列番号１４０の軽鎖ＣＤＲ２；及び配列番号２３１の軽鎖ＣＤＲ３；
ｋｋｋ．配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３；
ｌｌｌ．配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４３のＬＣＤＲ１、配列番号４７のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３；
ｍｍｍ．配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３７のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号２４５のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４６のＬＣＤＲ３；
ｎｎｎ．配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２３８のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号２４７のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２４４のＬＣＤＲ３；
ｏｏｏ．配列番号２０６のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３；
ｐｐｐ．配列番号２０９のＨＣＤＲ１、配列番号２０７のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５３のＬＣＤＲ１、配列番号１５４のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３；
ｑｑｑ．配列番号２１０のＨＣＤＲ１、配列番号２１１のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５２のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、並びに配列番号１５６のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５９のＬＣＤＲ３；又は
ｒｒｒ．配列番号２１２のＨＣＤＲ１、配列番号２１３のＨＣＤＲ２、及び配列番号２５３のＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域；並びに配列番号１５８のＬＣＤＲ１、配列番号５０のＬＣＤＲ２、及び配列番号２５８のＬＣＤＲ３
を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。
２．ＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、
ａ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ)、及び配列番号２１のアミノ

酸配列（ＶＬ）；
ｂ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２５のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｃ．配列番号１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２９のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｄ．配列番号４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号５３のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｅ．配列番号６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号７５のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｆ．配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号９９のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｇ．配列番号１１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１１９のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｈ．配列番号１３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１４３のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｉ．配列番号１４９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１５９のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｊ．配列番号１６５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１７１のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｋ．配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号１９０のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｌ．配列番号１９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２０２のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｍ．配列番号２１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２２１のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｎ．配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２３３のアミノ酸配列（ＶＬ）；
ｏ．配列番号２３９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２４８のアミノ酸配列（ＶＬ）；又は
ｐ．配列番号２５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び配列番号２６０のアミノ酸配列（ＶＬ）
を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。
３．ＰＭＥＬ１７に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、
ａ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｂ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｃ．配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｄ．配列番号４４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｅ．配列番号６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号７７のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｆ．配列番号９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１０１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｇ．配列番号１１４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｈ．配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１４５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｉ．配列番号１５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含

む軽鎖；
ｊ．配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｋ．配列番号１８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１９２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｌ．配列番号１９８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２０４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｍ．配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｎ．配列番号２２９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
ｏ．配列番号２４１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
ｐ．配列番号２５６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２６２のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む抗体又はその抗原結合フラグメント。
４．前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、１つ以上のシステイン置換を含む、項１～３のいずれか一項に記載の抗体。
５．前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖のＳ１５２Ｃ、Ｓ３７５Ｃ、又はＳ１５２Ｃ及びＳ３７５Ｃの両方から選択される１つ以上のシステイン置換を含み、前記位置は、ＥＵ体系に従ってナンバリングされる、項４に記載の抗体。
６．モノクローナル抗体である、項１～５のいずれか一項に記載の抗体。
７．式（Ｃ）
$Ab-(L_A-(D)_n)_y$ （Ｃ）
（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
L_Aは、リンカーであり；
ｎは、１、２、３又は４であり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を含む、抗体薬物結合体。
８．前記ｎは、１である、項７に記載の抗体薬物結合体。
９．前記ｙは、約１から約４である、項７又は８に記載の抗体薬物結合体。
１０．前記リンカーは、開裂性リンカー又は非開裂性リンカーである、項７～９のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。
１１．前記リンカーは、ＶａｌＣｉｔペプチドリンカーを含む、項１０に記載の抗体薬物結合体。
１２．前記薬物部分は、ＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタである、項７～１１のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。
１３．前記Ｄは、

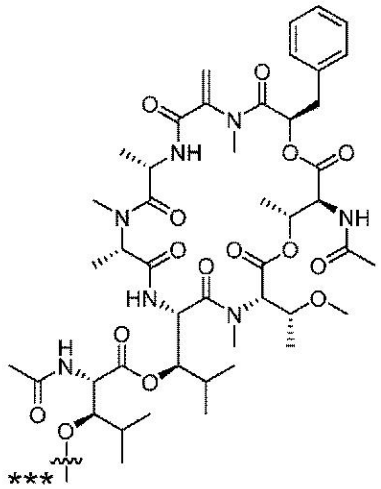
【化１８７】



である、項７～１１のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

１４．Ｄは、

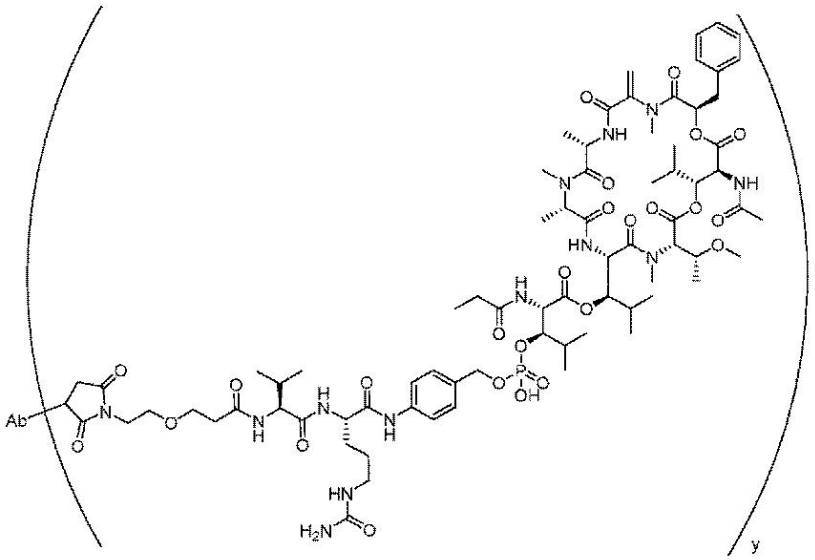
【化１８８】



である、項７～１１のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

１５．以下の構造

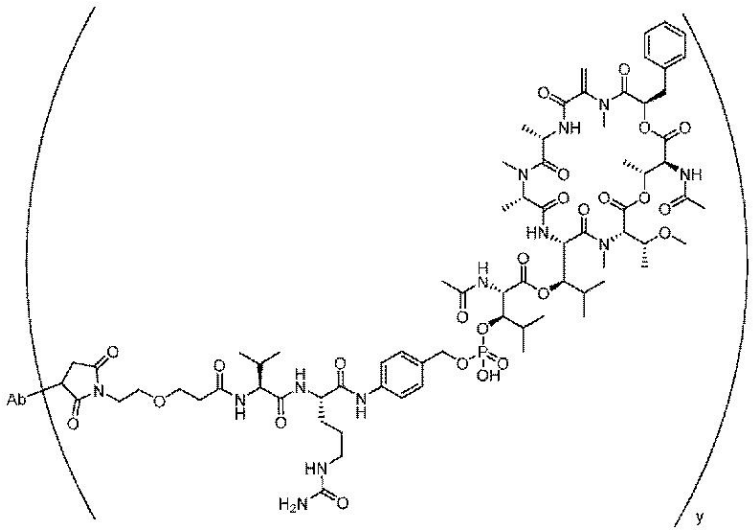
【化１８９】



を有する、項７～１４のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

１６．以下の構造

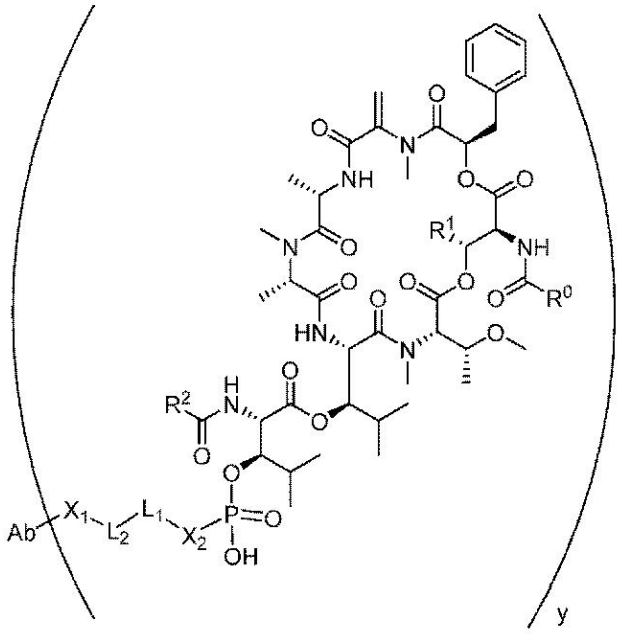
【化１９０】



を有する、項７～１４のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体。

１７．以下の式（Ｃ－２）：

【化１９１】



(C-2)

（式中、
Ｒ^{0}は、メチル又はエチルであり；
Ｒ^{1}は、メチル又はイソプロピルであり；
Ｒ^{2}は、メチル又はエチルであり；
Ａｂは、ヒトＰＭＥＬ１７タンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであり；
Ｘ$_{1}$は、二価結合基であり；
Ｘ$_{2}$は、自己犠牲スペーサであり；
Ｌ$_{1}$は、二価ペプチドリンカーであり；
Ｌ$_{2}$は、結合又はリンカーであり、
ｙは、１、２、３又は４である）
を有する、抗体薬物結合体。
１８．項１～６のいずれか一項に記載の抗体、又はその抗原結合フラグメント及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。
１９．項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。
２０．癌の処置又は予防を必要する患者における癌を処置し、又は予防する方法であって、前記患者に項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体、又は項１８若しくは１９に記載の医薬組成物を投与することを含み、前記癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、ＧＮＡＱ又はＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有し、又は前記癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、ＧＮＡＱ、ＧＮＡ１１若しくはその両方の突然変異を含有する、方法。
２１．前記抗体薬物結合体又は医薬組成物を、前記患者に１つ以上の追加の治療化合物との組合せで投与する、項２０に記載の方法。
２２．前記１つ以上の追加の治療化合物は、標準治療の化学療法薬、ＭＤＭ２インヒビタ、ＭＲＣ２インヒビタ、ＰＫＣインヒビタ、ＭＡＰＫインヒビタ、共刺激分子、又はチェックポイントインヒビタから選択される、項２１に記載の方法。
２３．前記共刺激分子は、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、ＳＴＩＮＧ、又はＣＤ８３リガンドのアゴニストから選択される、項２２に記載の方法。

２４．前記チェックポイントインヒビタは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及び／又はＴＧＦＲベータのインヒビタから選択される、項２２に記載の方法。
２５．医薬品としての使用のための、項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体、又は項１８若しくは１９に記載の医薬組成物。
２６．ＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌の処置又は予防を必要とする患者における、ＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌の処置又は予防における使用のための、項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体、又は項１８若しくは１９に記載の医薬組成物。
２７．ＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌の処置又は予防を必要とする患者における、ＰＭＥＬ１７発現癌又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する癌を処置し、又は予防するための、項１～６のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体、又は項１８若しくは１９に記載の医薬組成物の使用。
２８．医薬品の製造における、項１～６のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、項７～１７のいずれか一項に記載の抗体薬物結合体、又は項１８若しくは１９に記載の医薬組成物の使用。
２９．前記癌は、ＰＭＥＬ１７を発現し、又はＧＮＡＱ若しくはＧＮＡ１１遺伝子の突然変異を含有する、項２０～２４のいずれか一項に記載の方法、項２５若しくは２６に記載の抗体薬物結合体、又は項２７若しくは２８に記載の使用。
３０．前記癌は、ブドウ膜黒色腫、皮下黒色腫、肝細胞癌、又はそれらの転移性癌である、項２８に記載の方法、抗体薬物結合体、又は使用。
３１．項１～６のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントをコードする核酸。
３２．配列番号１３、２４、２８、３２、４５、５６、６７、７８、９１、１０２、１１５、１２２、１３５、１４６、１５２、１６２、１６８、１７４、１８７、１９３、１９９、２０５、２１８、２２４、２３０、２３６、２４２、２５１、２５７、又は２６３のヌクレオチド配列を含む、項３１に記載の核酸。
３３．項３１又は３２に記載の核酸を含むベクター。
３４．項３３に記載のベクター、又は項３１若しくは３２に記載の核酸を含む宿主細胞。
３５．抗体又は抗原結合フラグメントを産生する方法であって、項３４に記載の宿主細胞を培養し、細胞培養物から前記抗体を回収することを含む、方法。
３６．細胞培養物から前記抗体を回収することは、
ａ)細胞を除去し、前記培養物を濾過するステップ；
ｂ)前記培養物を親和性クロマトグラフィによって精製するステップ；
ｃ)ｐＨを３．４～３．６に調整することによって前記培養物中のあらゆるウイルスを不活性化させ、次いでｐＨを５．８～６．２に再調整し、前記培養物を濾過するステップ；
ｄ)前記培養物をカチオン交換クロマトグラフィによって精製し、前記培養物のオンカラム還元を実施するステップ；
ｅ)前記培養物に対してアニオン交換クロマトグラフィを実施するステップ；
ｆ)ウイルスをナノ濾過によって除去するステップ；
ｇ)前記抗体を含有する前記培養物を濾過するステップ；及び
ｈ)精製された抗体を得るステップ
を含む、項３５に記載の方法。
３７．抗ＰＭＥＬ１７抗体薬物結合体を産生する方法であって、
（ａ)以下の式（Ｂ)：
$R^{8}-L_{B}-(D)_{n}$ （Ｂ）
（式中、
Ｄは、ＧＮＡＱインヒビタ、ＧＮＡ１１インヒビタ又はＧＮＡＱ及びＧＮＡ１１のインヒビタであり；

Ｒ^{8}は、反応性基であり；
Ｌ$_{B}$は、開裂性又は非開裂性リンカーであり、
ｎは、１、２、３又は４である）
のリンカー－薬物部分を事前形成すること；
（ｂ）前記リンカー－薬物部分を、項３５に記載の通り前記細胞培養物から回収された前記抗体に結合させて抗体薬物結合体を産生すること；及び
（ｃ）前記抗体薬物結合体を精製すること
を含む、方法。
３８．項１～６のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、診断試薬。
３９．前記抗体又はその抗原結合フラグメントは、放射標識、蛍光標識、発色団、イメージング剤、又は金属イオンによって標識されている、項３８に記載の診断試薬。

【図面】
【図１】

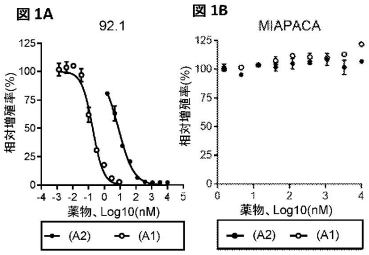


図１

【図２】

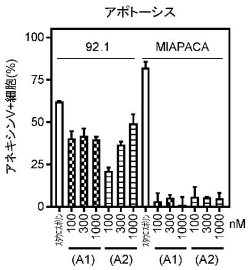


図２

【図３】

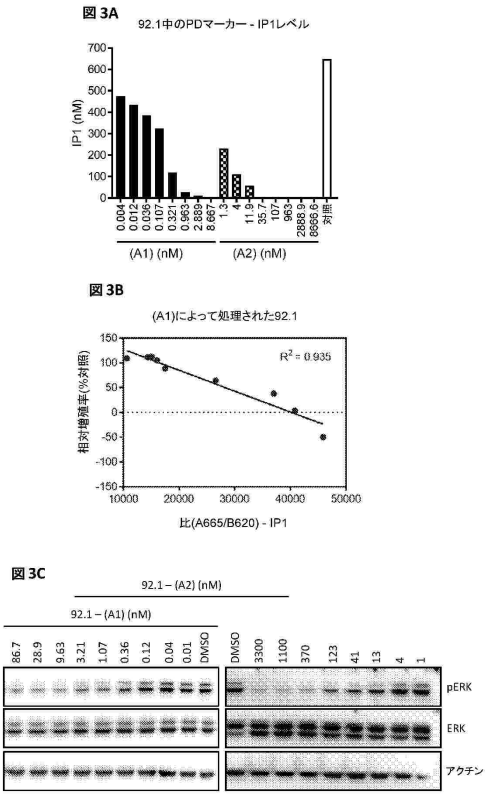


図 3

【図４】

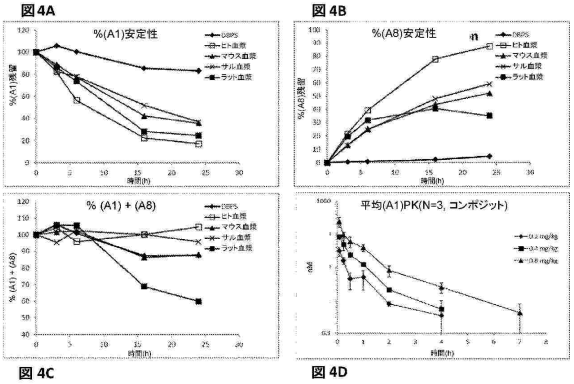


図 4

【図５】

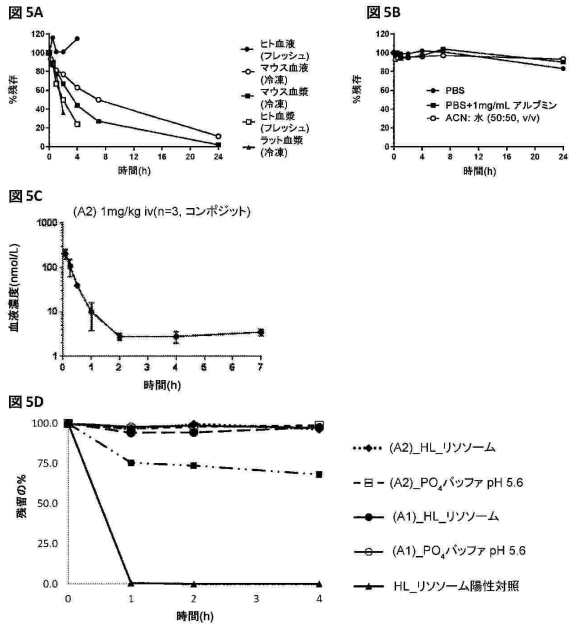


図 5

【図６】

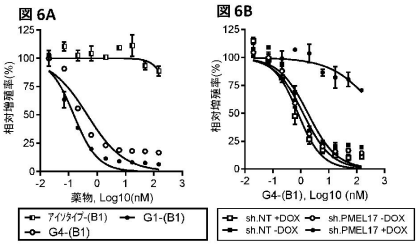


図 6

【図７】

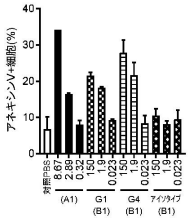


図 7

【図８】

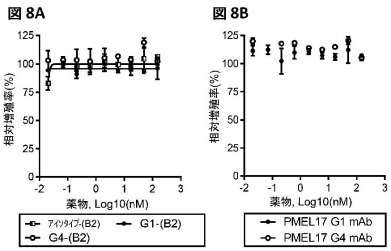


図 8

【図９】

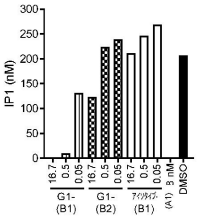


図 9

【図１０】

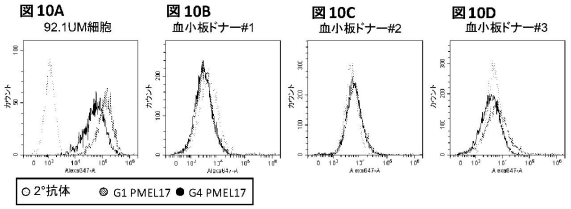


図 10

【図１１】

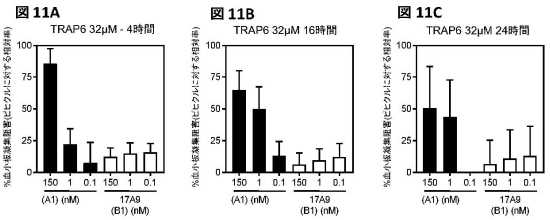


図 11

【図１２】

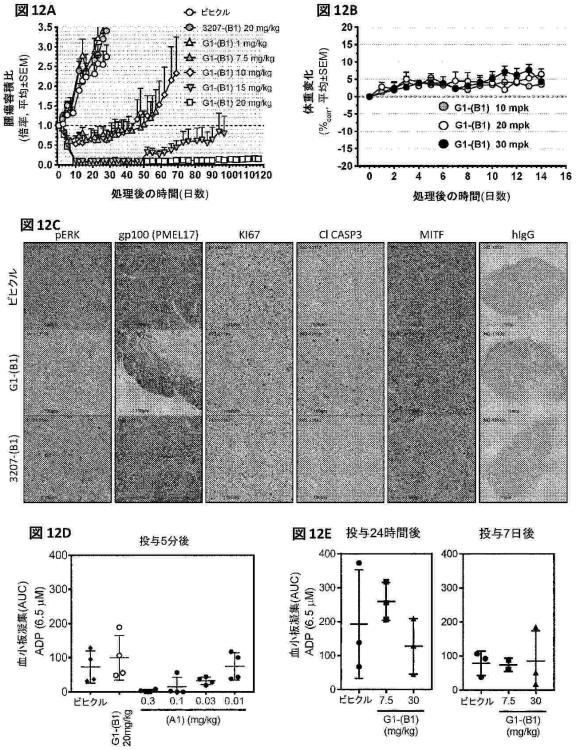


図 12

【図１３－１】

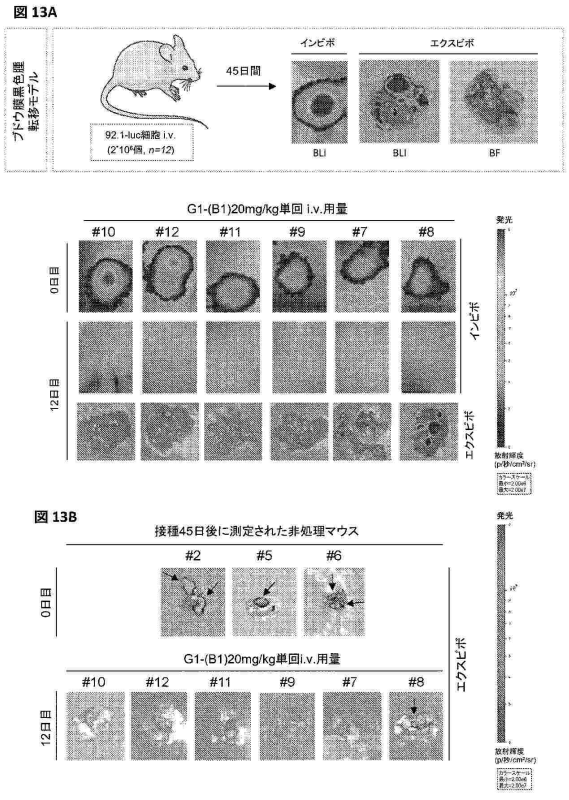


図 13

【図１３－２】

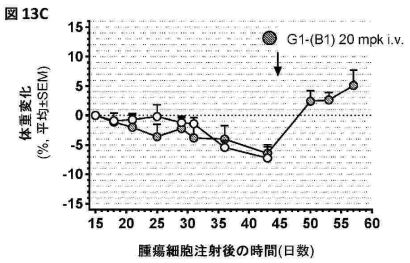


図 13

【図１４】

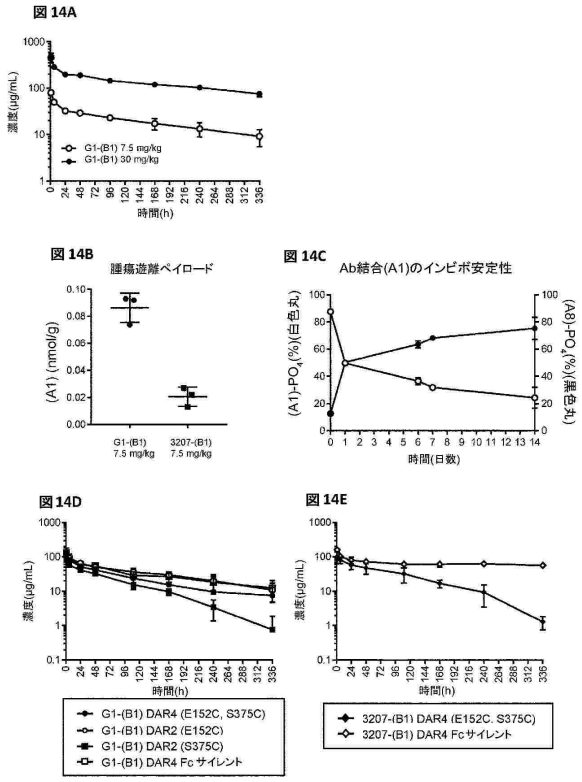


図 14

【図１５】

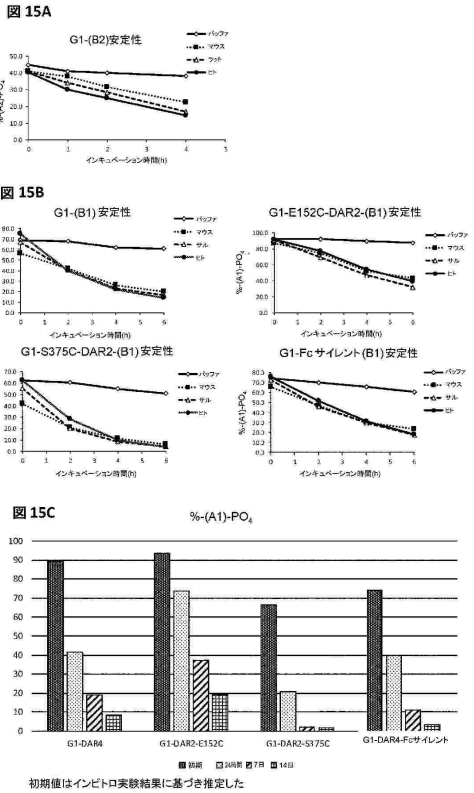


図 15

【図１６】

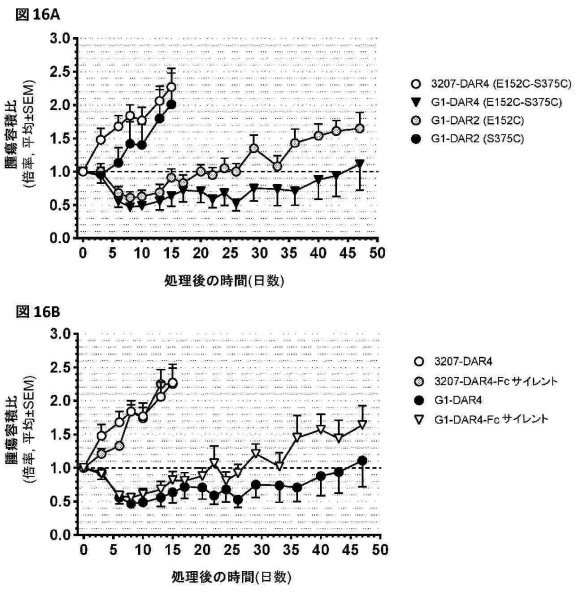


図 16

【図１７】

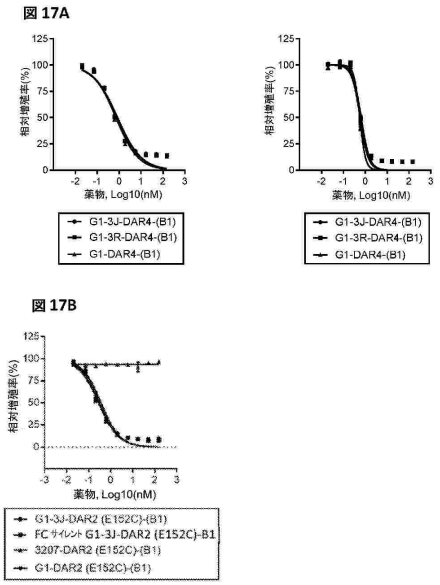


図 17

【図１８】

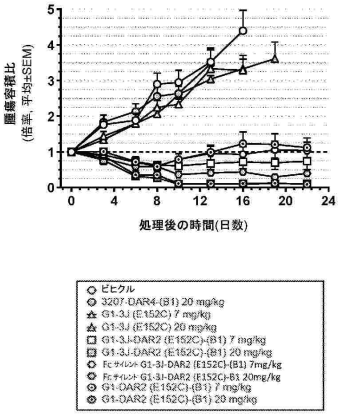


図 18

【図１９】

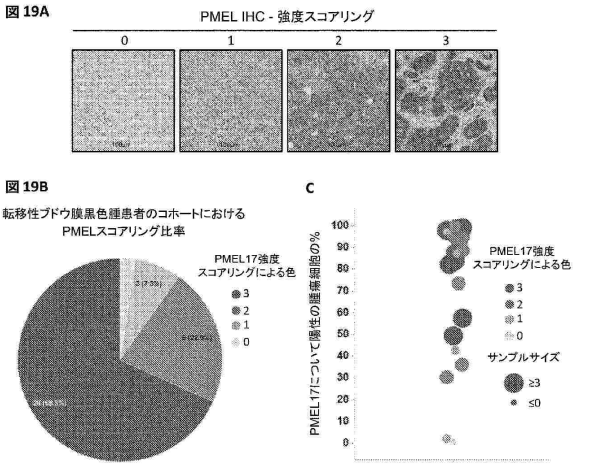


図 19

【図２０】

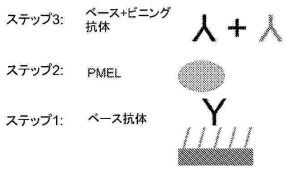


図 20A

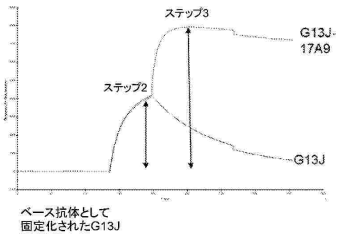


図 20B

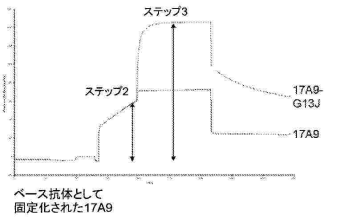


図 20C

図 20

【配列表】

0007607564000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(72)発明者 ダレッシオ，ジョセフ アンソニー
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 フレミング，トニー
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 ラウニヤル，ビベック
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者 マンチャド ロブレス，エウセビオ
スイス４００２バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
(72)発明者 クンツ，クリスチャン
ドイツ８２１５２プラネック、ゼンメルヴァイシュトラーセ７、モルフォシス・アクチェンゲゼルシャフト
(72)発明者 ヴァルトフーベル，マルクス
ドイツ８２１５２プラネック、ゼンメルヴァイシュトラーセ７、モルフォシス・アクチェンゲゼルシャフト
審査官 坂井田 京

(56)参考文献 国際公開第２０１３／１６５９４０（WO，A１）
J. Biol. Chem.，2012年07月13日，Vol.287, No.29，pp.24082-24091
Mol. Cancer Res.，2019年04月，Vol.17, No.4，pp.963-973

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
Ｃ１２Ｎ １５／００－１５／９０
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）