



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I457346 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 21 日

(21) 申請案號：098140156

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 25 日

(51) Int. Cl. : C07F9/6581 (2006.01)

A61K31/559 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/11/28

歐洲專利局

08291119.9

(71) 申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72) 發明人：樂傑恩 派斯卡爾 LEJEUNE, PASCALE (FR) ; 韋格納德 派翠莎 VRIGNAUD,

PATRICIA (FR)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

EP 1914242A1

WO 2006/099875A1

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 0 頁

(54) 名稱

包含專一性辨識 CD 38 之抗體及環磷醯胺 (CYCLOPHOSPHAMIDE) 之抗腫瘤組合
 ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY
 CD38 AND CYCLOPHOSPHAMIDE

(57) 摘要

本發明係關於包含專一性辨識 CD38 之抗體及環磷醯胺(cyclophosphamide)之醫藥組合物。

Pharmaceutical composition comprising an antibody specifically recognizing CD38 and
 cyclophosphamide.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98140156 C07F 9/6581 (2006.01)
 ※申請日： 98 11 25 ※IPC 分類： A61K 31/559 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含專一性辨識CD38之抗體及環磷醯胺(CYCLOPHOSPHAMIDE)之
 抗腫瘤組合

ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES

RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CYCLOPHOSPHAMIDE

二、中文發明摘要：

本發明係關於包含專一性辨識CD38之抗體及環磷醯胺
 (cyclophosphamide)之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

Pharmaceutical composition comprising an antibody specifically recognizing CD38 and
 cyclophosphamide.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於針對CD38之單株抗體及以商標名Cytosan (或 neosar) 為人所知之環磷醯胺 (cyclophosphamide) 之組合，其在治療上可用於治療腫瘤疾病。

【先前技術】

CD38係具有長C端細胞外結構域及短N端胞質結構域之45 kD II型跨膜糖蛋白。CD38蛋白係可催化 NAD^+ 轉化為環ADP-核糖 (cADPR) 且亦可將cADPR水解為ADP-核糖之雙功能胞外酶。CD38可被上調且與許多造血性惡性腫瘤有關。

專一性辨識CD38之單株抗體38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31及38SB39闡述於PCT申請案WO 2008/047242中。該等抗CD38抗體能夠藉由三種不同的細胞毒性機制(誘導細胞凋亡、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC))殺死 CD38^+ 細胞。另外，即使不存在基質細胞或源自基質之細胞因子，該等抗體也能夠直接誘導 CD38^+ 細胞之細胞凋亡。環磷醯胺係化學治療中所用之烷基化劑。仍需要可用於癌症治療之新穎有效藥劑。

【發明內容】

現已發現，且對於本發明而言，當與至少一種在治療上可用於抗腫瘤治療且具有與人類化抗CD38抗體中之一者相同或不同之機制且在本發明中限於環磷醯胺之物質組合

投與時，人類化抗CD38抗體之功效可得到明顯改善。

術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且具體而言涵蓋任一同種型之單株抗體(包括全長單株抗體)(例如IgG、IgM、IgA、IgD及IgE)、多株抗體、多專一性抗體、嵌合抗體及抗體片段。典型IgG抗體由藉由二硫鍵連接的兩條相同重鏈及兩條相同輕鏈構成。每條重鏈及輕鏈皆含有恆定區及可變區。每一可變區皆含有3個稱為「互補決定區」(「CDR」)或「超變區」之片段，其主要負責結合抗原表位。其通常稱作CDR1、CDR2及CDR3，自N端依序編號。CDR外部可變區之較高度保守部分稱為「框架區」。

本文所用「V_H」或「VH」係指抗體免疫球蛋白重鏈之可變區，包括Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'或F(ab')₂片段之重鏈可變區。所提及之「V_L」或「VL」係指抗體免疫球蛋白輕鏈之可變區，包括Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'或F(ab')₂片段之輕鏈可變區。

38SB13抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 50組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 38組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 1、2及3組成之胺基酸序列之連續CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 4、5及6組成之胺基酸序列之連續CDRs。

38SB18抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 52組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 40組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO:

103年3月24日修正替換頁

7、8及9組成之胺基酸序列之連續 CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 10、11及12組成之胺基酸序列之連續 CDRs。

38SB19抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 54組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 42組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 13、81及15組成之胺基酸序列之連續 CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 16、17及18組成之胺基酸序列之連續 CDRs。

38SB30抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 56組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 44組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 19、20及21組成之胺基酸序列之連續 CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 22、23及24組成之胺基酸序列之連續 CDRs。

38SB31抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 58組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 46組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 25、26及27組成之胺基酸序列之連續 CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 28、29及30組成之胺基酸序列之連續 CDRs。

38SB39抗體包含至少一條具有由SEQ ID NO: 60組成之胺基酸序列之重鏈及至少一條具有由SEQ ID NO: 48組成之胺基酸序列之輕鏈，該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO:

31、32及33組成之胺基酸序列之連續CDRs，且該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 34、35及36組成之胺基酸序列之連續CDRs。

產生38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31及38SB39鼠類抗CD38抗體之雜交瘤細胞係已於2006年6月21日分別以存放編號PTA-7667、PTA-7669、PTA-7670、PTA-7666、PTA-7668及PTA-7671存放於美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection) (10801 University Blvd, Manassas, VA, 20110-2209, USA)(如WO 2008/047242中所闡述)。

本文所用術語「人類化抗體」係指含有衍生自非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。人類化之目標在於降低諸如鼠類抗體等異種抗體在引入人類時之免疫原性，同時維持抗體之完全抗原結合親和性及專一性。人類化抗體或不受其他哺乳動物排斥之調適抗體可使用諸如表面重建及CDR移植等若干技術製備。本文所用表面重建技術使用分子建模、統計分析及誘變之組合來改變抗體可變區之非CDR表面以使之與靶宿主之已知抗體表面相似。CDR移植技術涉及將(例如)小鼠抗體之互補決定區代入人類框架結構域，例如，參見WO 92/22653。人類化嵌合抗體較佳具有恆定區及可變區，該等可變區不包括基本上或完全衍生自相應人類抗體區之互補決定區(CDR)及基本上或完全衍生自非人類哺乳動物之CDR。

抗體表面重建之策略及方法及降低抗體在不同宿主內之

免疫原性之其他方法揭示於美國專利第5,639,641號中，其全部內容以引用方式併入本文中。抗體可使用多種其他技術來人類化，包括CDR移植(EP 0 239 400；WO 91/09967；美國專利第5,530,101號及第5,585,089號)、鑲飾或表面重建(EP 0 592 106；EP 0 519 596；Padlan E.A., 1991, *Molecular Immunology* 28(4/5): 489-498；Studnicka G. M.等人，1994, *Protein Engineering*, 7(6): 805-814；Roguska M.A.等人，1994, *PNAS*, 91: 969-973)、鏈重排(美國專利第5,565,332號)及柔性殘基識別(PCT/US 2008/074381)。人類抗體可藉由業內已知的多種方法(包括噬菌體展示方法)來製備。亦參見美國專利第4,444,887號、第4,716,111號、第5,545,806號及第5,814,318號；及國際專利申請公開案第WO 98/46645號、第WO 98/50433號、第WO 98/24893號、第WO 98/16654號、第WO 96/34096號、第WO 96/33735號及第WO 91/10741號(該等參考文獻之全部內容以引用方式併入)。

本發明醫藥組合之抗CD38抗體係人類化抗體，其可辨識CD38並藉由細胞凋亡、ADCC及CDC殺死CD38⁺細胞。在又一實施例中，即使不存在基質細胞或源自基質之細胞因子，本發明人類化抗體也能夠藉由細胞凋亡殺死該等CD38⁺細胞。

此人類化抗體之較佳實施例係人類化38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31或38SB39抗體、或其表位結合片段。

38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31及38SB39
抗體之CDR可藉由建模來識別且已預測出其分子結構。因此，在一個實施例中，本發明提供的人類化抗體或其表位結合片段包含一或多個具有選自由以下SEQ ID NO組成之群之胺基酸序列之CDR：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36及81。在一較佳實施例中提供38SB13之人類化型式，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 1、2及3表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 4、5及6表示之胺基酸序列之連續互補決定區。在另一較佳實施例中提供38SB18之人類化型式，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 7、8及9表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 10、11及12表示之胺基酸序列之連續互補決定區。在另一較佳實施例中提供38SB19之人類化型式，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 13、81及15表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 16、17及18表示之胺基酸序列之連續互補決定區。在另一較佳實施例中提供38SB30之人類化類型，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 19、20及21表示之胺基酸序列

S

之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 22、23及24表示之胺基酸序列之連續互補決定區。在另一較佳實施例中提供38SB31之人類化型式，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 25、26及27表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 28、29及30表示之胺基酸序列之連續互補決定區。在另一較佳實施例中提供38SB39之人類化型式，其包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 31、32及33表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 34、35及36表示之胺基酸序列之連續互補決定區。

在一個實施例中，本發明提供人類化抗體或其片段，其包含具有選自SEQ ID NO: 66及72之群之胺基酸序列之 V_H 。在一較佳實施例中提供人類化38SB19抗體，其包含具有由SEQ ID NO: 66表示之胺基酸序列之 V_H 。在另一較佳實施例中提供人類化38SB31抗體，其包含具有由SEQ ID NO: 72表示之胺基酸序列之 V_H 。

在另一實施例中，本發明提供人類化抗體或其片段，其包含具有選自SEQ ID NO: 62、64、68及70之群之胺基酸序列之 V_L 。在一較佳實施例中提供人類化38SB19抗體，其包含具有選自SEQ ID NO: 62及64之群之胺基酸序列之 V_L 。在另一較佳實施例中提供人類化38SB31抗體，其包含具有選自SEQ ID NO: 68及70之群之胺基酸序列之 V_L 。

38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31及38SB39抗體之每一人類化型式皆表明特別有利於作為抗腫瘤藥劑。其製備、物理性質及有益藥理性質闡述於WO 2008/047242中，其全部內容以引用方式併入本文中。通常，用於治療人類之劑量取決於擬治療個體之特定因素且介於1與150 mg/kg之間(經口投與)或介於1與150 mg/kg之間(經靜脈內投與)。

環磷醯胺(Cytosan®)係用來治療各種癌症之氮芥烷基化劑。其係在肝內轉化為具有化學治療活性之活性形式之前藥。作為烷基化劑，環磷醯胺主要藉由使DNA鏈交聯來阻止細胞分裂，並最終導致細胞死亡。環磷醯胺可以口服及非經腸調配物二者來獲取。

本發明之一個態樣係包含抗CD38抗體與至少環磷醯胺之組合之醫藥組合物。由於產物活性取決於所用劑量，故可使用較低劑量並增加活性同時減少毒性現象。可藉由確定治療協同作用來證明本發明組合之經改良功效。若組合之治療作用優於以最大耐受劑量或不會在動物物種中產生毒性之最高測試劑量單獨使用之最佳研究藥劑，則表明該組合具有治療協同作用。

該功效可藉由(例如)根據以下公式確定之 \log_{10} 細胞殺死值來量化：

$$\log_{10}\text{細胞殺死值} = T - C(\text{天}) / 3.32 \times T_d$$

其中T-C表示腫瘤生長延遲，其係治療組(T)腫瘤及對照組(C)腫瘤達到預定值(例如1 g)之中值時間(天)，且 T_d 表示對

照動物中腫瘤體積倍增所需時間(天)[T.H. Corbett等人，*Cancer*, 40: 2660-2680 (1977)；F.M. Schabel等人，*Cancer Drug Development*，B部分，*Methods in Cancer Research*, 17: 3-51, New York, Academic Press公司(1979)]。若 \log_{10} 細胞殺死值大於或等於0.7，則認為產物具有活性。若 \log_{10} 細胞殺死值大於或等於2.8，則認為產物具有極大活性。

在一些情形中，當治療持續時間超過10天且在所評價該組合中2種化合物之間存在差異時，計算 \log 細胞殺死淨值：

$$\log_{10}\text{細胞殺死淨值}=(T-C)-\text{治療持續時間}/3.32\times T_d。$$

當 \log 細胞殺死淨值大於或等於0時認為具有活性。

當組合之 \log_{10} 細胞殺死大於最佳組份以最大耐受劑量或最高測試劑量單獨投與時的 \log_{10} 細胞殺死值時，則表明該組合具有治療協同作用。

組合對實體腫瘤之功效可以以下方式以實驗來測定：

在第0天用30至60 mg腫瘤片段經皮下對接受實驗之動物(通常為小鼠)實施雙側移植。在接受各種治療及控制之前，基於腫瘤大小對具有腫瘤之動物實施隨機化。在移植後當腫瘤已達到預定大小時開始化學治療，此端視腫瘤類型而定，且每天觀察動物。在治療期間每天對不同動物組實施稱重直至達到最大重量損失並隨後發生完全重量恢復。然後對各組實施每週1次或2次稱重直至試驗結束。

端視腫瘤倍增時間而定，每週量測腫瘤1至5次，直至腫

瘤達到約 2 g，或直至動物死亡(若此發生於腫瘤達到 2 g 前)。在安樂死或死亡後立即對動物進行屍體剖檢。

根據所記錄不同參數來確定抗腫瘤活性。

藉由以優化劑量使用的 hu38SB19 與環磷醯胺之組合所獲得之結果作為實例在下文中顯示。

因此，本發明亦係關於含有本發明組合之醫藥組合物。

構成該組合之組份可同時、半同時、分開或間隔一段時間投與以便獲得該組合之最大功效；自快速投與至連續灌注之每一投與均可改變其持續時間。

因此，出於本發明之目的，各組合並不僅限於藉由使各組份物理結合而獲得之彼等組合，且亦限於允許分開投與之彼等組合，其可同時或間隔一段時間投與。

本發明組合物較佳為可非經腸投與之組合物。然而，在局部區域治療之情形中該等組合物可經口、皮下或腹膜內投與。

非經腸投與之組合物通常為醫藥上可接受之無菌溶液或懸浮液，若需要，其可視情況在使用時製備。為了製備非水性溶液或懸浮液，可使用天然植物油(例如橄欖油、芝麻油)或液體石油或可注射有機酯(例如油酸乙酯)。無菌水溶液可由產物存於水中之溶液組成。水溶液適於靜脈內投與，前提為 pH 經適宜調節且溶液(例如)用充足量之氯化鈉或葡萄糖製成等滲溶液。可藉由加熱或藉由不會不利地影響組合物之任何其他手段來實施滅菌。各組合亦可採用脂質體形式或與諸如環糊精或聚乙二醇等載劑結合之形式。

經口、皮下或腹膜內投與之組合物較佳為水性懸浮液或溶液。

在本發明組合中，其中各組份之施用可同時、分開或間隔一段時間來實施，尤其有利的是，人類化抗CD38抗體之量佔組合的10-90重量%，該含量可根據相結合物質之性質、所尋求之功效及擬治療腫瘤之性質而變化。

本發明組合尤其用於治療包括(但不限於)以下之若干類癌症：癌瘤及腺癌，包括膀胱癌、乳癌、結腸癌、頭頸癌、前列腺癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宮頸癌、甲狀腺癌及皮膚癌且包括鱗狀細胞癌；淋巴譜系之造血性腫瘤，包括多發性骨髓瘤、白血病、急性及慢性淋巴細胞(或淋巴類)白血病、急性及慢性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、非霍奇金氏(non-Hodgkin)淋巴瘤(例如，伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤)；骨髓譜系之造血性腫瘤，包括急性及慢性骨髓性(骨髓或骨髓細胞)白血病、及前髓細胞性白血病；間質來源之腫瘤，包括纖維肉瘤、骨肉瘤及橫紋肌肉瘤；中樞及周圍神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及其他腫瘤，包括黑素瘤、畸胎瘤、著色性幹皮病、角化棘皮瘤及精原細胞瘤、及尚待確定的表現CD38之其他癌症。其主要用於治療白血病、淋巴瘤及對常用抗腫瘤藥劑具有抗性之腫瘤，此乃因本發明抗CD38抗體具有獨特的作用機制。

因此，本發明亦涵蓋上述組合用於製造治療癌症之醫藥

之用途。

【實施方式】

實例：

在該實例中，於活體內證明本發明之抗CD38抗體/環磷醯胺組合對腫瘤生長抑制之效力。

所選腫瘤模型係植入SCID小鼠中之可移植人類伯基特氏淋巴瘤細胞系(Namalwa模型)。

將Hu38SB19調配於5%葡萄糖水溶液中。在腫瘤植入後第11與18天之間每週2次經靜脈內以單一藥劑形式投與Hu38SB19。在組合組中，繼續進行hu38SB19治療直至第35天(只是在產生毒性之第18天中止治療時組合採用最高劑量)。

將環磷醯胺調配於5%葡萄糖水溶液中。在腫瘤植入後第11及15天每天1次經靜脈內投與環磷醯胺。

實驗結果報告於表1中。

腫瘤倍增時間=1.9天。

使用以下終點：

- 誘發 $\geq 20\%$ 體重損失或 $\geq 10\%$ 藥物死亡之劑量被認為具有毒性，
- 藉由計算 \log_{10} 細胞殺死總值 $= (T-C) / [3.32 \times (\text{腫瘤倍增時間(天)})]$ 測定抗腫瘤功效

(T意指所治療小鼠達到1000 mg之中值時間，C意指對照小鼠達到相同大小之中值時間(15.7天)；無腫瘤之存活者由該等計算排除且分開表列)。log細胞殺死總值 < 0.7

時認為無抗腫瘤活性，且log細胞殺死值 ≥ 2.8 時認為治療具有高活性。

- 無腫瘤之存活者(TFS)：對應於整個研究期間(最後一次治療後超過100天)觸診限度(63 mg)以下之完全消退。
- 治療協同作用：若組合比研究之最佳單一藥劑具有更高活性(達至少1 log細胞殺死值)，則該組合具有治療協同作用。

環磷醯胺單獨之毒性以286.1 mg/kg/注射劑量觀察，5隻小鼠中有3隻死亡(60%)。因此環磷醯胺之最高無毒性劑量(HNTD)係177.4 mg/kg/注射(總注射劑量=354.8 mg/kg)。已發現177.4 mg/kg/注射劑量具有高活性，log細胞殺死總值為4.8。

就hu38SB19而言，該產物在40 mg/kg/注射劑量(總劑量為120.0 mg/kg)具有良好耐受性。未觀察到毒性，此可由抗體與鼠類CD38無交叉反應性解釋。log細胞殺死值係0.4，表明hu38DB19在該等條件下無活性。

286.1 mg/kg/注射環磷醯胺與40 mg/kg/注射hu38SB19之組合具有毒性，6隻動物中有3隻發生藥物相關死亡(50%)，即極相似於相同劑量之單獨環磷醯胺所觀察者。177.4 mg/kg/注射環磷醯胺與40 mg/kg/注射hu38SB19之劑量被視為HNTD。該劑量展現20.0之log細胞殺死值及1/6 TFS(第196天)，因此被視為具有高活性。甚至110.0 mg/kg/注射環磷醯胺及68.2 mg/kg/注射環磷醯胺與40 mg/kg/注射hu38SB19之較低劑量亦具有高活性，log細胞

殺死總值分別為15.7及6.9。值得注意的是，該組合在所有評估之3個劑量之抗腫瘤活性均比最佳藥劑環磷醯胺(在HNTD下log細胞殺死值為4.8)所觀察者大1 log細胞殺死值以上。吾人推斷該組合顯示治療協同作用。該治療協同作用亦可考慮治療期間使用log細胞殺死淨值明確建立(該組合之log細胞殺死淨值為16，而單獨環磷醯胺log細胞殺死淨值為4)。

表 1：針對植入 SCID 雌性小鼠中之晚期人類伯基特氏淋巴瘤 hu38SB19 與環磷醯胺 (CPA) 之組合。

藥劑、時間表及劑量(mg/kg/注射)(總劑量))	最低點BWC%(天)	T-C(天) (1000 mg)	log ₁₀ 細胞殺死總值/淨 值	備註
hu38SB19, IV 第11至35天，每週2次 40.0(120.0)*	CPA, IV 第11、15天 -	2.5	0.4/-0.9	HDT-無活性
-	286.1 (572.2)	-	-	有毒性，3/5死亡
-	177.4(354.8)	30.1	4.8/4.0	HNTD，高活性
-	110.0(220.0)	19.8	3.1/2.3	高活性
-	68.2(136.4)	9.8	1.6/0.8	有活性
40.0(120.0)*	286.1 (572.2)	-	-	有毒性，3/6死亡
40.0 (320.0)	177.4(354.8)	126.1	20.0/16.0	HNTD，高活性，1/6 TFS
40.0 (320.0)	110.0(220.0)	99.3	15.7/11.8	高活性
40.0 (320.0)	68.2(136.4)	43.7	6.9/3.0	高活性

腫瘤倍增時間=1.9天。治療開始時之中值腫瘤大小=142-149 mg。中值腫瘤達到1000 mg之時間=15.7天。調配物：hu38SB19及CPA=5%葡萄糖水溶液。BWC=體重變化，T-C=腫瘤生長延遲，HNTD=最高無毒性劑量，HDT=最高測試劑量，CPA=環磷醯胺，TFS=無腫瘤之存活者，IV=靜脈內。*在第18天中止治療。

序列表

<110> 法商賽諾菲-安萬特公司

<120> 包含專一性辨識 CD38 之抗體及環磷醯胺(CYCLOPHOSPHAMIDE)之抗腫瘤組合

<140> TW098140156

<141> 2009-11-27

<150> EP09291119.9

<151> 2008-11-28

<160> 81

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 5

103年3月24日修正本

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
1 5 10 15

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 12

S

<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

S

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

I457346

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 37

<211> 336

<212> DNA

<213> 小鼠種屬

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

S

<400> 37
aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
20 25 30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 38
<211> 112
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 38
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
20 25 30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 39
<211> 336
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

I457346

<400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30

ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt gcc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 41
<211> 324
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

5

<400> 41
gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 42
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 43
<211> 324
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 43
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20 25 30
gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85 90 95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100 105

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100 105

<210> 45
<211> 324
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 45
gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

● acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 46
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 46
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

● Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 47
<211> 324
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 47
gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠種屬

<400> 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 49
<211> 342
<212> DNA
<213> 小鼠種屬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)

<400> 49
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

 ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

 aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80

 ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

 gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc 336
 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

 tct gca 342
 Ser Ala

<210> 50
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 50

 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80

 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

 Ser Ala

<210> 51
 <211> 342

<212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(342)

<400> 51
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 tct gca 342
 Ser Ala

<210> 52
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 52
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ala

<210> 53
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

<400> 53
 cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 54
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 54
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 55
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 55
 cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtc aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
 20 25 30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
 50 55 60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
 Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336
 Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

acc act ctc aca gtc tcc tca 357
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 56
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
 50 55 60

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 57
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 57
 gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 58
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 58

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

<400> 59
 aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48
 Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt 96
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc 144
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg 192
 Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
 50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa 336
 Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 60

<211> 120
 <212> PRT
 <213> 小鼠種屬

<400> 60

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 61
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 61

gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15

gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30

gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45

tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95

act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 62
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 63
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
 Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

5

100

105

<210> 64
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 64

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 65
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

<400> 65

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15

tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80

atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110 360
 ggc acc agt gtc acc gtg agc agc
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 66
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 67
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 67 48
 gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

5

65 70 75 80
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 69
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 69
gac acc gtc atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

gac cgg gtc tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtc gtc ggc tcc gcc 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtc cct gcc cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtc cag tcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

I457346

65	70	75	80	
gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac				288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr				
	85	90	95	
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt				324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg				
	100	105		
<210> 70				
<211> 108				
<212> PRT				
<213> 智人				
<400> 70				
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly				
1	5	10	15	
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala				
	20	25	30	
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile				
	35	40	45	
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly				
	50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser				
65	70	75	80	
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr				
	85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg				
	100	105		
<210> 71				
<211> 351				
<212> DNA				
<213> 智人				
<220>				
<221> CDS				
<222> (1)..(351)				
<400> 71				
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc				48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly				
1	5	10	15	
tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac				96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr				
	20	25	30	
acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg				144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val				
	35	40	45	
gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg				192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val				
	50	55	60	
aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac				240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr				

<213> 小鼠種屬

<220>
 <221> 其他特徵
 <222> (1)..(32)
 <223> 混合鹼基定義如下：H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75
 ctctccggaat tcsarginma gctgsagsag tc 32

<210> 76
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> 其他特徵
 <222> (1)..(35)
 <223> 混合鹼基定義如下：H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76
 ctctccggaat tcsarginma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<220>
 <221> 其他特徵
 <222> (1)..(31)
 <223> 混合鹼基定義如下：H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77
 ggagctcgay attgtgmsa cmcarwctmc a 31

<210> 78
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<400> 78
 tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtc 46

<210> 79
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<400> 79
 atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> 小鼠種屬

<400> 80
 ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

<210> 81
 <211> 17
 <212> PRT

<213> 小鼠種屬

<400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

公告本

103年3月24日修正本

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合，其包含專一性辨識 CD38 之抗體及至少環磷醯胺 (cyclophosphamide)，其中該抗體能夠藉由細胞凋亡、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性 (ADCC) 及補體依賴性細胞毒性 (CDC) 殺死 CD38⁺ 細胞；且其中該抗體包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，其中
 - (i) 該重鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 1、2 及 3 表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 4、5 及 6 表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
 - (ii) 該重鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 7、8 及 9 表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 10、11 及 12 表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
 - (iii) 該重鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 13、81 及 15 表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 16、17 及 18 表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
 - (iv) 該重鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 19、20 及 21 表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 22、23 及 24 表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
 - (v) 該重鏈包含 3 個具有由 SEQ ID NO: 25、26 及 27 表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含 3

個具有由SEQ ID NO: 28、29及30表示之胺基酸序列之連續互補決定區；或

(vi) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 31、32及33表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 34、35及36表示之胺基酸序列之連續互補決定區。

2. 如請求項1之組合，其中該抗體係嵌合或人類化抗體。

3. 如請求項1或2之組合，其中該重鏈包含由SEQ ID NO: 66表示之胺基酸序列，且其中該輕鏈包含選自SEQ ID NO: 62及64之群之胺基酸序列。

4. 如請求項1或2之組合，其中該重鏈包含由SEQ ID NO: 72表示之胺基酸序列，且其中該輕鏈包含選自SEQ ID NO: 68及70之群之胺基酸序列。

5. 一種如請求項1之醫藥組合之用途，其用於製備如請求項1之醫藥組合，用於製造治療癌症之醫藥，其中該抗體包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，且其中

(i) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 1、2及3表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 4、5及6表示之胺基酸序列之連續互補決定區；

(ii) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 7、8及9表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 10、11及12表示之胺基酸序列之連續互補決定區；

- (iii) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 13、81及15表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 16、17及18表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
- (iv) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 19、20及21表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 22、23及24表示之胺基酸序列之連續互補決定區；
- (v) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 25、26及27表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 28、29及30表示之胺基酸序列之連續互補決定區；或
- (vi) 該重鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 31、32及33表示之胺基酸序列之連續互補決定區，且其中該輕鏈包含3個具有由SEQ ID NO: 34、35及36表示之胺基酸序列之連續互補決定區。
6. 如請求項5之用途，其中該抗體係嵌合或人類化抗體。
7. 如請求項5或6之用途，其中該重鏈具有由SEQ ID NO: 66表示之胺基酸序列，且其中該輕鏈具有選自SEQ ID NO: 62及64之群之胺基酸序列。
8. 如請求項5或6之用途，其中該重鏈包含由SEQ ID NO: 72表示之胺基酸序列，且其中該輕鏈包含選自SEQ ID NO: 68及70之群之胺基酸序列。
9. 一種醫藥組合，其包含專一性辨識CD38之抗體及至少環

磷醯胺，其中該抗體由下列所組成：

- 包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的輕鏈；及
- 包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的重鏈。

10. 如請求項9之醫藥組合，其係用於同時或分開使用以治療癌症。