(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-520609
(P2017-520609A)
(43)公表日　平成29年7月27日(2017.7.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８４
A61K 45/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８５
A61P 35/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
A61P 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
A61P 15/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	15/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 84 頁）　最終頁に続く

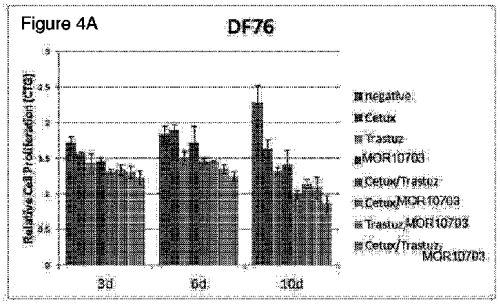
(21)出願番号　特願2017-502620 (P2017-502620)
(86)(22)出願日　平成27年7月15日 (2015.7.15)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月9日 (2017.3.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/040597
(87)国際公開番号　WO2016/011167
(87)国際公開日　平成28年1月21日 (2016.1.21)
(31)優先権主張番号　62/025,321
(32)優先日　平成26年7月16日 (2014.7.16)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　399052796
デイナ　ファーバー　キャンサー　インスティチュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１５，　ボストン，ブルックライン　アベニュー　４５０
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
弁理士　中西　基晴

最終頁に続く

(54)【発明の名称】低悪性度漿液性癌におけるＨＥＲ３阻害

(57)【要約】
癌の治療法を提供する。特に、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害することによって、低悪性度漿液性卵巣癌を治療する方法を提供する。
【選択図】図４Ａ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
被験体において、癌を治療する方法であって：
上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）ファミリーメンバーに特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量を被験体に投与する；
ここで、癌が低悪性度漿液性卵巣癌である
工程を含む、前記方法。
【請求項２】
ＥＧＦＲファミリーメンバーが、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２およびＨＥＲ３からなる群より選択される、請求項１記載の方法。
【請求項３】
抗体またはその断片が、ＨＥＲ３に特異的に結合し、そしてリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル伝達の両方を遮断する、請求項１記載の方法。
【請求項４】
抗体またはその断片が、ＨＥＲ３のドメイン２およびドメイン４内のアミノ酸残基を含むコンホメーションエピトープに結合し、そしてリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル伝達の両方を遮断する、請求項１記載の方法。
【請求項５】
さらなる療法剤を投与する工程をさらに含む、請求項１～４のいずれか一項記載の方法。
【請求項６】
さらなる療法剤が、ＥＧＦＲ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＨＥＲ３阻害剤、ＥｒｂＢ４阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、およびＰＩ３キナーゼ阻害剤からなる群より選択される、請求項５記載の方法。
【請求項７】
さらなる療法剤が、ＥＧＦＲ阻害剤またはＨＥＲ２阻害剤またはＥＧＦＲ阻害剤およびＨＥＲ２阻害剤である、請求項５記載の方法。
【請求項８】
さらなる療法剤が、マツズマブ（ＥＭＤ７２０００）、エルビタックス（登録商標）／セツキシマブ、ベクティビックス（登録商標）／パニツムマブ、ｍＡｂ８０６、ニモツズマブ、イレッサ（登録商標）／ゲフィチニブ、ＣＩ－１０３３（ＰＤ１８３８０５）、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）、タイケルブ（登録商標）／トシル酸ラパチニブ、タルセバ（登録商標）／エルロチニブＨＣＬ（ＯＳＩ－７７４）、ＰＫＩ－１６６、およびトボク（登録商標）からなる群より選択されるＥＧＦＲ阻害剤；ペルツズマブ、トラスツズマブ、ＭＭ－１１１、ネラチニブ、ラパチニブまたはトシル酸ラパチニブ／タイケルブ（登録商標）からなる群より選択されるＨＥＲ２阻害剤；ＭＭ－１２１、ＭＭ－１１１、ＩＢ４Ｃ３、２ＤＩＤ１２（Ｕ３　Ｐｈａｒｍａ　ＡＧ）、ＡＭＧ８８８（Ａｍｇｅｎ）、ＡＶ－２０３（Ａｖｅｏ）、ＭＥＨＤ７９４５Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＭＯＲＩ　０７０３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）およびＨＥＲ３を阻害する小分子からなる群より選択されるＨＥＲ３阻害剤；ならびにＥｒｂＢ４阻害剤である、請求項５記載の方法。
【請求項９】
ＥＧＦＲファミリーメンバーがＨＥＲ３を含み、そしてさらなる療法剤がエルビタックス（登録商標）／セツキシマブまたはトラスツズマブまたはエルビタックス（登録商標）／セツキシマブおよびトラスツズマブである、請求項５記載の方法。
【請求項１０】
さらなる療法剤が、テムシロリムス／トリセル（登録商標）、リダホロリムス／デホロリムス、ＡＰ２３５７３、ＭＫ８６６９、エベロリムス／アフィニトール（登録商標）からなる群より選択されるｍＴＯＲ阻害剤である、請求項５～９のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１】

さらなる療法剤が、ＧＤＣ０９４１、ＢＥＺ２３５、ＢＭＫ１２０およびＢＹＬ７１９からなる群より選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である、請求項５～１０のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２】

さらなる療法剤が、マツズマブ（ＥＭＤ７２０００）、エルビタックス（登録商標）／セツキシマブ、ベクティビックス（登録商標）／パニツムマブ、ｍＡｂ８０６、ニモツズマブ、イレッサ（登録商標）／ゲフィチニブ、ＣＩ－１０３３（ＰＤ１８３８０５）、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）、タイケルブ（登録商標）／トシル酸ラパチニブ、タルセバ（登録商標）／エルロチニブＨＣＬ（ＯＳＩ－７７４）、ＰＫＩ－１６６、およびトボク（登録商標）からなる群より選択されるＥＧＦＲ阻害剤である、請求項５記載の方法。

【請求項１３】

さらなる療法剤が、ゲムシタビン、パクリタキセル、メシル酸イマチニブ、リンゴ酸スニチニブ、アドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびメトトレキセートからなる群より選択される、請求項５～１２のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４】

被験体において癌を治療する方法であって：

癌において、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害する剤の療法的有効量を被験体に投与する、ここで癌が低悪性度漿液性卵巣癌である

工程を含む、前記方法。

【請求項１５】

剤が、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２またはＨＥＲ３に特異的に結合する抗体またはその断片を含む、請求項１４記載の方法。

【請求項１６】

剤が、ＭＯＲＩ０７０３、セツキシマブまたはトラスツズマブおよびその組み合わせを含む、請求項１４または１５記載の方法。

【請求項１７】

剤がｓｉＲＮＡを含む、請求項１４～１６のいずれか一項記載の方法。

【請求項１８】

剤がＨＥＲ３を下方制御するｓｉＲＮＡを含む、請求項１４～１７のいずれか一項記載の方法。

【請求項１９】

剤がＮＲＧ１を下方制御するｓｉＲＮＡを含む、請求項１４～１８のいずれか一項記載の方法。

【請求項２０】

さらなる療法剤を投与する工程をさらに含む、請求項１４～１９のいずれか一項記載の方法。

【請求項２１】

さらなる療法剤が、ＥＧＦＲ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＨＥＲ３阻害剤、ＨＥＲ４阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤およびＰＩ３キナーゼ阻害剤からなる群より選択される、請求項２０記載の方法。

【請求項２２】

さらなる療法剤が、マツズマブ（ＥＭＤ７２０００）、エルビタックス（登録商標）／セツキシマブ、ベクティビックス（登録商標）／パニツムマブ、ｍＡｂ８０６、ニモツズマブ、イレッサ（登録商標）／ゲフィチニブ、ＣＩ－１０３３（ＰＤ１８３８０５）、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）、タイケルブ（登録商標）／トシル酸ラパチニブ、タルセバ（登録商標）／エルロチニブＨＣＬ（ＯＳＩ－７７４）、ＰＫＩ－１６６、およびトボク（登録商標）からなる群より選択されるＥＧＦＲ阻害剤；ペルツズマブ、トラスツズマブ、ＭＭ－１１１、ネラチニブ、ラパチニブまたはトシル酸ラパチニブ／タイケルブ（

登録商標）からなる群より選択されるＨＥＲ２阻害剤；ＭＭ－１２１、ＭＭ－１１１、ＩＢ４Ｃ３、２ＤＩＤ１２（Ｕ３　Ｐｈａｒｍａ　ＡＧ）、ＡＭＧ８８８（Ａｍｇｅｎ）、ＡＶ－２０３（Ａｖｅｏ）、ＭＥＨＤ７９４５Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＭＯＲＩ　０７０３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）およびＨＥＲ３を阻害する小分子からなる群より選択されるＨＥＲ３阻害剤；ならびにＨＥＲ４阻害剤である、請求項２０記載の方法。

【請求項２３】

さらなる療法剤が、テムシロリムス／トリセル（登録商標）、リダホロリムス／デホロリムス、ＡＰ２３５７３、ＭＫ８６６９、エベロリムス／アフィニトール（登録商標）からなる群より選択されるｍＴＯＲ阻害剤である、請求項２０記載の方法。

【請求項２４】

さらなる療法剤が、ＧＤＣ０９４１、ＢＥＺ２３５、ＢＭＫ１２０およびＢＹＬ７１９からなる群より選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である、請求項２０記載の方法。

【請求項２５】

低悪性度漿液性卵巣癌を治療する方法であって：低悪性度漿液性卵巣癌に罹患した患者を選択し；そしてＨＥＲ３受容体に特異的に結合する抗体またはその断片を投与して、該抗体またはその断片が、ＨＥＲ３受容体のドメイン２およびドメイン４内のアミノ酸残基を含むコンホメーションエピトープに結合し、そしてリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル伝達の両方を遮断するようにし、それによって低悪性度漿液性卵巣癌を治療する工程を含む、前記方法。

【請求項２６】

抗体またはその断片が、経口、皮下、腹腔内、筋内、脳室内、実質内、クモ膜下腔内、頭蓋内、頬側、粘膜、鼻、および直腸投与からなる群より選択される経路によって投与される、請求項２５の方法。

【請求項２７】

抗体または断片を、生理学的に許容されうるキャリアー、賦形剤、または希釈剤を含む薬学的組成物に配合する、請求項２５の方法。

【請求項２８】

さらなる療法剤をさらに含む、請求項２７の方法。

【請求項２９】

さらなる療法剤が、ＨＥＲ１阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＨＥＲ３阻害剤、ＨＥＲ４阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤およびＰＩ３キナーゼ阻害剤からなる群より選択される、請求項２８の方法。

【請求項３０】

さらなる療法剤が、マツズマブ（ＥＭＤ７２０００）、エルビタックス（登録商標）／セツキシマブ、ベクティビックス（登録商標）／パニツムマブ、ｍＡｂ８０６、ニモツズマブ、イレッサ（登録商標）／ゲフィチニブ、ＣＩ－１０３３（ＰＤ１８３８０５）、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）、タイケルブ（登録商標）／トシル酸ラパチニブ、タルセバ（登録商標）／エルロチニブＨＣＬ（ＯＳＩ－７７４）、ＰＫＩ－１６６、およびトボク（登録商標）からなる群より選択されるＨＥＲ１阻害剤；ペルツズマブ、トラスツズマブ、ＭＭ－１１１、ネラチニブ、ラパチニブまたはトシル酸ラパチニブ／タイケルブ（登録商標）からなる群より選択されるＨＥＲ２阻害剤；ＭＭ－１２１、ＭＭ－１１１、ＩＢ４Ｃ３、２ＤＩＤ１２（Ｕ３　Ｐｈａｒｍａ　ＡＧ）、ＡＭＧ８８８（Ａｍｇｅｎ）、ＡＶ－２０３（Ａｖｅｏ）、ＭＥＨＤ７９４５Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＭＯＲＩ　０７０３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）およびＨＥＲ３を阻害する小分子からなる群より選択されるＨＥＲ３阻害剤；ならびにＨＥＲ４阻害剤である、請求項２９の方法。

【請求項３１】

さらなる療法剤が、テムシロリムス／トリセル（登録商標）、リダホロリムス／デホロリムス、ＡＰ２３５７３、ＭＫ８６６９、エベロリムス／アフィニトール（登録商標）からなる群より選択されるｍＴＯＲ阻害剤である、請求項２９の方法。

【請求項３２】

さらなる療法剤が、ＧＤＣ０９４１、ＢＥＺ２３５、ＢＭＫ１２０およびＢＹＬ７１９からなる群より選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である、請求項３０記載の方法。

【請求項３３】

コンホメーションエピトープが、アミノ酸残基２６５～２７７、３１５（ドメイン２のもの）、５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）、またはそのサブセットを含む、請求項２５の方法。

【請求項３４】

抗体またはその断片のＶＨが、以下のＨＥＲ３残基の少なくとも１つに結合する、請求項２５の方法：Ａｓｎ２６６、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｔｈｒ２６９、Ｇｌｎ２７１、Ｇｌｕ２７３、Ｐｒｏ２７４、Ａｓｎ２７５、Ｐｒｏ２７６、Ｈｉｓ２７７、Ａｓｎ３１５、Ａｓｐ５７１、Ｐｒｏ５８３、Ｈｉｓ５８４、Ａｌａ５９６、Ｌｙｓ５９７。

【請求項３５】

抗体またはその断片のＶＬが、以下のＨＥＲ３残基の少なくとも１つに結合する、請求項２５の方法：Ｔｙｒ２６５、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｐｈｅ２７０、Ｇｌｙ５８２、Ｐｒｏ５８３、Ｌｙｓ５９７、Ｉｌｅ６００、Ｌｙｓ６０２、Ｇｌｕ６０９、Ａｒｇ６１１、Ｐｒｏ６１２、Ｃｙｓ６１３、Ｈｉｓ６１４、Ｇｌｕ６１５。

【請求項３６】

抗体またはその断片が、表１に示すような１、２、３、４、５または６のＣＤＲを含む、請求項２５の方法。

【請求項３７】

単離抗体またはその断片が、配列番号４、配列番号１０、配列番号２２、配列番号２８、配列番号４０、配列番号４６、配列番号５８、配列番号６４、配列番号７６、配列番号８２、配列番号９４、配列番号１００、配列番号１１２、配列番号１１８、配列番号１３０、配列番号１３６、配列番号１４８、配列番号１６６、配列番号１８４、配列番号２０２、配列番号２２０、配列番号２３８、配列番号２５６、配列番号２７４、配列番号２９２、配列番号３１０、配列番号３２８、配列番号３４６、および配列番号３６４からなる群より選択される重鎖ＣＤＲ３を含む、請求項２５の方法。

【請求項３８】

単離ＨＥＲ３抗体または断片が：

配列番号１５を含むＶＨおよび配列番号１４を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号３３を含むＶＨおよび配列番号３２を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号５１を含むＶＨおよび配列番号５０を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号６９を含むＶＨおよび配列番号６８を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号８７を含むＶＨおよび配列番号８６を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１０５を含むＶＨおよび配列番号１０４を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１２３を含むＶＨおよび配列番号１２２を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１４１を含むＶＨおよび配列番号１４０を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１５９を含むＶＨおよび配列番号１５８を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１７７を含むＶＨおよび配列番号１７６を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；

配列番号１９５を含むＶＨおよび配列番号１９４を含むＶＬ、またはそれに９７から９

９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号２１３を含むＶＨおよび配列番号２１２を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号２３１を含むＶＨおよび配列番号２３０を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号２４９を含むＶＨおよび配列番号２４８を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号２６７を含むＶＨおよび配列番号２６６を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号２８５を含むＶＨおよび配列番号２８４を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号３０３を含むＶＨおよび配列番号３０２を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号３２１を含むＶＨおよび配列番号３２０を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号３３９を含むＶＨおよび配列番号３３８を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号３５７を含むＶＨおよび配列番号３５６を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
配列番号３７５を含むＶＨおよび配列番号３７４を含むＶＬ、またはそれに９７から９９パーセント同一性を持つアミノ酸配列；
からなる群より選択される、請求項２５の方法。

【請求項３９】

低悪性度漿液性卵巣癌の治療に使用するための薬剤製造における、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害する剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【０００１】

[0001]本出願は、本明細書にその全体が援用される、２０１４年７月１６日出願の米国仮出願第６０／０２５，３２１号の利益を主張する。

政府の資金援助を受けた研究または開発

[0002]本発明は、米国癌研究所によって付与された連邦助成金番号５Ｋ１２ＣＡ０８７７２３－０９のもとに、政府支援を受けた。政府は、本発明に特定の権利を有する。

【０００２】

ＥＦＳ－ＷＥＢを通じて提出された配列表に関する言及

[0003]本出願は、ＥＦＳ－ＷＥＢを通じて電子出願されており、そして．ｔｘｔフォーマットの電子提出された配列表が含まれる。．ｔｘｔファイルは、２０１５年７月１５日に生成された配列表を含有し、そしてサイズは２２８ｋｂである。．ｔｘｔファイルに含有される配列表は本明細書の一部であり、そしてその全体が本明細書に援用される。

【技術分野】

【０００３】

１．技術分野

[0004]本発明は、癌の治療に、そして特にＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害することによる、低悪性度漿液性卵巣癌の治療に関する。

【背景技術】

【０００４】

２．背景情報

[0005]卵巣癌は、米国において、女性の癌での死亡の５番目に多い原因であり、２０１４年には、２２，０００の症例および１４，０００の死亡例があったと概算される（Ｓｉｅｇｅｌら Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ，２０１４．ＣＡ Ｃａｎｃｅｒ

Ｊ Ｃｌｉｎ．２０１４ Ｊａｎ－Ｆｅｂ；６４（１）：９－２９．Ｄｏｉ：１０．３３２２／ｃａａｃ．２１２０８．Ｅｐｕｂ ２０１４ Ｊａｎ ７）。手術および白金に基づく化学療法での一次治療は有効でありうるが、該疾患はしばしば再発し、そしてますます療法に耐性になっていく（Ｍｏｄｅｓｉｔｔ，２００７，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ，２２９３）。今日まで、卵巣癌において、成功したターゲティング化療法の同定は限定されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｓｉｅｇｅｌら Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ，２０１４．ＣＡ Ｃａｎｃｅｒ Ｊ Ｃｌｉｎ．２０１４ Ｊａｎ－Ｆｅｂ；６４（１）：９－２９．

【非特許文献２】Ｍｏｄｅｓｉｔｔ，２００７，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ，２２９３

【発明の概要】

【０００６】

[0006]本発明は、低悪性度漿液性卵巣癌の治療に関する。いくつかの側面において、癌を治療する方法を提供する。該方法には、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）ファミリーメンバーに特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量を被験体に投与する工程が含まれることも可能であり、ここで癌は低悪性度漿液性卵巣癌である。１つの態様において、ＥＧＦＲファミリーメンバーはＨＥＲ３であり、そして抗体またはその断片はＨｅｒ３抗体またはその断片である。１つの態様において、Ｈｅｒ３抗体またはその断片は、ＨＥＲ３のドメイン２およびドメイン４内のアミノ酸残基を含むコンホメーションエピトープに結合し、そしてリガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル伝達の両方を遮断する。

【０００７】

[0007]いくつかの側面において、癌を治療する方法には、癌において、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害する剤の療法的有効量を被験体に投与する工程が含まれ、ここで癌は低悪性度漿液性卵巣癌である。剤には、小分子、ポリペプチド、抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはｓｉＲＮＡ分子が含まれることも可能である。

【０００８】

[0008]いくつかの側面において、本発明は、低悪性度漿液性卵巣癌の治療において使用するための薬剤製造における、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害する剤の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】[0009]図１は、２１の異なる初代卵巣培養物に対する抗Ｈｅｒ３モノクローナル抗体ＭＯＲ１０７０３の効果を例示する。４つの初代細胞パック（ＤＦ７６、ＤＦ１４１、ＤＦ１９２、およびＤＦ２２５）は、１：１０００の濃度で、ＭＯＲ１０７０３に対して６日間連続曝露した後、増殖の有意な減少を有した。

【図２－１】[0010]図２Ａ～２Ｂは、（２Ａ）ＤＦ７６および（２Ｂ）ＤＦ１４１細胞におけるＨｅｒ３およびＮＲＧ１に対して向けられたＲＮＡｉ（ｓｉＲＮＡ）の効果を例示する。（２Ａ）最初のトランスフェクションの６日後、ｓｉＨｅｒ３は、Ｈｅｒ３タンパク質発現の有意な減少およびＨｅｒ３リン酸化の減少を生じる一方、ｓｉＮＲＧは、ＮＲＧ１タンパク質発現を有意に減少させ、そしてＨｅｒ３リン酸化には中程度の効果を有した。Ｈｅｒ３またはＮＲＧ１のいずれかに対するｓｉＲＮＡは、ＤＦ７６細胞において、有意な増殖減少を生じた。

【図２－２】図２Ｂ。（２Ｂ）最初のトランスフェクションの３日後、ｓｉＨｅｒ３は、ＤＦ１４１細胞において、Ｈｅｒ３タンパク質発現の減少およびＨｅｒ３リン酸化のわずかな減少を生じた。最初のトランスフェクションの６日後、ｓｉＨｅｒ３は、ＤＦ１４１

細胞において、Ｈｅｒ３タンパク質発現の有意な減少およびＨｅｒ３リン酸化の有意な減少を生じた。ｓｉＲＮＡはまた、第３日に、ＮＲＧ１発現の有意な減少を生じた。第３日および第６日でのｓｉＮＲＧ１によるＨｅｒ３リン酸化に対する効果は、この時点では、毒性により溶解物が不十分であったために観察不能であった。

【図３】[0011]図３Ａ～３Ｂは、ＭＯＲ１０７０３による、低悪性度漿液性細胞株におけるＨｅｒ３発現およびリン酸化に対する効果を例示する。（３Ａ）ＭＯＲ１０７０３は、ＭＰＳＣ１およびＨＯＣ－７細胞の両方において、Ｈｅｒ３発現およびリン酸化を減少させた。ＨＥＹ細胞は非常に少量のＨｅｒ３発現を有し、そしてＨｅｒ３リン酸化の証拠はなかった。（３Ｂ）ＭＯＲ１０７０３は、ＨＥＹ、ＭＰＳＣ１、またはＨＯＣ－７細胞の増殖に対して影響を示さなかった。

【図４－１】[0012]図４Ａ～４Ｄは、初代ＤＦ低悪性度漿液性細胞パックにおいて、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ－２およびＨｅｒ３に対して向けられるモノクローナル抗体の効果を例示する。ばらつきが存在するが、低悪性度ＤＦ細胞パックの各々は、セツキシマブ、トラスツズマブ、およびＭＯＲ１０７０３に対してある程度の感度を示す。単離した任意の所定の抗体を用いるよりも、抗体を組み合わせた方が、より大きい効果が見られた。

【図４－２】図４Ｃ、Ｄ。

【図５－１】[0013]図５Ａ～５Ｄは、２つの高悪性度初代卵巣癌細胞（ＤＦ０９、ＤＦ１４）および低悪性度漿液性卵巣癌細胞株（ＨＥＹ、ＭＰＳＣ１）において、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ－２およびＨｅｒ３に対して向けられるモノクローナル抗体の効果を例示する。

【図５－２】図５Ｂ。

【図５－３】図５Ｃ。

【図５－４】図５Ｄ。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

[0014]本発明は、卵巣癌の特定のサブセットである低悪性度漿液性卵巣癌が、ＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達を阻害する剤で治療可能であるという知見に関する。特に、ＨＥＲ３シグナル伝達の干渉を用いて、低悪性度漿液性卵巣癌を治療可能であることが見出された。

【００１１】

[0015]卵巣癌の最も一般的なタイプは、卵巣表面を裏打ちする上皮細胞から生じる。上皮卵巣腫瘍のおよそ５０％が、漿液性、または腺性の特徴を持つ腫瘍と分類され、そしてすべての卵巣腫瘍のおよそ８０％を占める。他のタイプの卵巣癌は生殖細胞（例えば卵巣の卵作製細胞の癌）および肉腫から生じうる。高悪性度漿液性腫瘍は、低悪性度（ＬＭＰ）腫瘍に比較した際、非常に侵襲性、浸潤性の腫瘍を示す。浸潤性漿液性腫瘍が高悪性度または低悪性度のいずれに分類されるかは、疾患の臨床経過に基づく。例えば、高悪性度漿液性腫瘍は、癌細胞と関連する多様な細胞機能を制御する遺伝子、例えば細胞増殖、ＤＮＡ安定性（またはその欠如）を制御する遺伝子、および他の遺伝子をサイレンシングする遺伝子を過剰発現することが見出された。逆に、ＬＭＰ腫瘍はこれらのタイプの遺伝子を過剰発現することが見出されず、そしてＬＭＰ腫瘍は、あるいは、増殖制御系、例えば腫瘍タンパク質５３（ＴＰ５３またはｐ５３）経路の発現によって特徴付けられた。

【００１２】

[0016]さらに最近、ジョンズ・ホプキンス病院およびＭ．Ｄ．アンダーソン癌センターで行われた研究に基づいて、漿液性卵巣腫瘍を特徴付ける２層の系が記載されてきている（Ｖａｎｇら，　２００９，　Ａｄｖ　Ａｎａｔ　Ｐａｔｈｏｌ　１６：２６７－２８２）。簡潔には、低悪性度漿液性卵巣腫瘍は、いくつかの基準に基づいて特徴付けられ、例えば低悪性度漿液性腫瘍は低い染色体不安定性を有するかまたは不安定性を持たず、典型的には突然変異ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦおよびＨＥＲ２遺伝子を有し、緩慢な腫瘍発展を示し、典型的には均一で小さく、そして丸い細胞核を有し、そして一般的に低い有糸分裂指数を有する。逆に、高悪性度漿液性腫瘍は、高い度合いの染色体不安定性を有し、突然変異ＴＰ５３遺伝子を有し、非常に迅速な腫瘍発展を示し、典型的には不均一で、肥大し、そ

して不規則な形状の核を有し、そして高い有糸分裂指数を有する。

【００１３】

[0017]ヒト上皮増殖因子受容体３（ＥｒｂＢ３、ＨＥＲ３としても知られる）は、受容体プロテインチロシンキナーゼであり、そして受容体プロテインチロシンキナーゼの上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）サブファミリーに属し、このサブファミリーにはまた、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１、ＥｒｂＢ１）、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２、Ｎｅｕ）、およびＨＥＲ４（ＥｒｂＢ４）（Ｐｌｏｗｍａｎら，（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８７：４９０５－４９０９；Ｋｒａｕｓら，（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８６：９１９３－９１９７；およびＫｒａｕｓら，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：２９００－２９０４）もまた含まれる。原型上皮増殖因子受容体同様、膜貫通受容体ＨＥＲ３は、細胞外リガンド結合ドメイン（ＥＣＤ）、ＥＣＤ内の二量体化ドメイン、細胞内プロテインチロシンキナーゼ様ドメイン（ＴＫＤ）およびＣ末端リン酸化ドメインからなる。他のＥＧＦＲファミリーメンバーとは異なり、ＨＥＲ３のキナーゼドメインは、非常に低い生得的キナーゼ活性を示す。

【００１４】

[0018]リガンド、ニューレグリン１（ＮＲＧ）またはニューレグリン２は、ＨＥＲ３の細胞外ドメインに結合し、そしてＨＥＲ２などの他の二量体化パートナーとの二量体化を促進することによって、受容体仲介性シグナル伝達経路を活性化する。ヘテロ二量体化はＨＥＲ３細胞内ドメインの活性化およびトランスリン酸化を生じ、そしてシグナル多様化だけでなく、シグナル増幅の手段でもある。さらに、ＨＥＲ３ヘテロ二量体化はまた、活性化リガンドの非存在下でも生じる可能性があり、そして一般的に、リガンド非依存性ＨＥＲ３活性化と称される。例えば、ＨＥＲ２が遺伝子増幅の結果として（例えば乳癌、肺癌、卵巣癌または胃癌において）高レベルで発現される場合、自発的なＨＥＲ２／ＨＥＲ３二量体が形成されうる。この状況において、ＨＥＲ２／ＨＥＲ３は、最も活性であるＥｒｂＢシグナル伝達二量体と見なされ、そしてしたがって非常に形質転換性である。

【００１５】

[0019]用語「ＥＧＦＲファミリーメンバー」は、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）ファミリーメンバーのサブファミリーを指し、これには、ヒト上皮増殖因子受容体３（ＥｒｂＢ３、ＨＥＲ３としても知られる）、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１、ＥｒｂＢ１）、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２、Ｎｅｕ）、およびＨＥＲ４（ＥｒｂＢ４）が含まれる。

【００１６】

[0020]用語「ＨＥＲ１」、「ＥｒｂＢ１」、「上皮増殖因子受容体」および「ＥＧＦＲ」は、本明細書において交換可能に用いられ、そして例えば、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒら Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５６：８８１－９１４（１９８７）に開示されるようなＥＧＦＲを指し、その天然存在突然変異型（例えば、Ｈｕｍｐｈｒｅｙら，（１９９０）ＰＮＡＳ（ＵＳＡ）８７：４２０７－４２１１におけるような欠失突然変異体ＥＧＦＲ）が含まれる。ｅｇｆｒは、ＥＧＦＲタンパク質産物をコードする遺伝子を指す。

【００１７】

[0021]用語「ＨＥＲ２」および「ＥｒｂＢ２」は本明細書において交換可能に用いられ、そして例えばＳｅｍｂａら，（１９８５）ＰＮＡＳ（ＵＳＡ）８２：６４９７－６５０１およびＹａｍａｍｏｔｏら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３１９：２３０－２３４に記載されるヒトＨＥＲ２タンパク質（Ｇｅｎｅｂａｎｋ寄託番号Ｘ０３３６３）を指す。用語「ｈｅｒ２」はヒトＨＥＲ２をコードする遺伝子を指し、そして「ｎｅｕ」はラットｐ１８５^{ｎｅｕ}をコードする遺伝子を指す。

【００１８】

[0022]用語「ＨＥＲ４」および「ＥｒｂＢ４」は、本明細書において、例えば、ＥＰ特許出願第５９９，２７４号；Ｐｌｏｗｍａｎら，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：１７４６－１７５０；およびＰｌｏｗｍ

ａｎら，（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ，３６６：４７３－４７５に開示されるような受容体ポリペプチドを指し、例えば１９９９年４月２２日公開のＷＯ９９／１９４８８に開示されるようなそのアイソフォームを含む。

【００１９】

[0023]用語「ＨＥＲ３」または「ＨＥＲ３受容体」はまた「ＥｒｂＢ３」としても知られ、本明細書において、哺乳動物ＨＥＲ３タンパク質を指し、そして「ｈｅｒ３」または「ｅｒｂＢ３」は哺乳動物ｈｅｒ３遺伝子を指す。好ましいＨＥＲ３タンパク質は、細胞の細胞膜中に存在するヒトＨＥＲ３タンパク質である。ヒトｈｅｒ３遺伝子は、米国特許第５，４８０，９６８号およびＰｌｏｗｍａｎら，（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８７：４９０５－４９０９に記載される。ヒトＨＥＲ３は、寄託番号ＮＰ ００１９７３（ヒト）に定義されるとおりであり、そして配列番号１として以下に示される。すべての命名は全長未成熟ＨＥＲ３（アミノ酸１～１３４２）に関するものである。未成熟ＨＥＲ３は、１９位および２０位の間で切断され、成熟ＨＥＲ３タンパク質（２０～１３４２アミノ酸）を生じる。

【００２０】

[0024]

【００２１】

【化１】

MRANDALQVL GLLFSLARGS EVGNSQAVCP GTLNGLSVTG DAENQYQTLY
KLYERCEWM GNLEIVLTGH NADLSFLQWI REVTGYVLVA MNEFSTLPLP
NLRWRGTQV YDGKFAIFVM LNYNTNSSHA LRQLRLTQLT EILSGGVYIE
KNDKLCHMDT IDWRDIVRDR DAEIWKDNG RSCPPCHEVC KGRCWGPGSE
DCQTLTKTIC APQCNGHCFG PNPNQCCHDE CAGGCSGPQD TDCFACRHFN
DSGACVPRCP QPLVYNKLTF QLEPNPHTKY QYGGVCVASC PHNFWDQTS
CVRACPPDKM EVDKNGLKMC EPCGGLCPKA CEGTGSGSRF QTVDSSNIDG
FVNCTKILGN LDFLITGLNG DPWHKIPALD PEKLNVFRTV REITGYLNIQ
SWPPHMHNFS VFSNLTTIGG RSLYNRGFSL LIMKNLNVTS LGFRSLKEIS
AGRIYISANR QLCYHHSLNW TKVLRGPTEE RLDIKHNRPR RDCVAEGKVC
DPLCSSGGCW GPGPGQCLSC RNYSRGGVCV THCNFLNGEP REFAHEAECF
SCHPECQPME GTATCNGSGS DTCAQCAHFR DGPHCVSSCP HGVLGAKGPI
YKYPDVQNEC RPCHENCTQG CKGPELQDCL GQTLVLIGKT HLTMALTVIA
GLWIFMMLG GTFLYWRGRR IQNKRAMRRY LERGESIEPL DPSEKANKVL
ARIFKETELR KLKVLGSGVF GTVHKGVWIP EGESIKIPVC IKVIEDKSGR
QSFQAVTDHM LAIGSLDHAH IVRLLGLCPG SSLQLVTQYL PLGSLLDHVR
QHRGALGPQL LLNWGVQIAK GMYYLEEHGM VHRNLAARNV LLKSPSQVQV
ADFGVADLLP PDDKQLLYSE AKTPIKWMAL ESIHFGKYTH QSDVWSYGVT
VWELMTFGAE PYAGLRLAEV PDLLEKGERL AQPQICTIDV YMVMVKCWMI
DENIRPTFKE LANEFTRMAR DPPRYLVIKR ESGPGIAPGP EPHGLTNKKL
EEVELEPELD LDLDLEAEED NLATTTLGSA LSLPVGTLNR PRGSQSLLSP
SSGYMPMNQG NLGESCQESA VSGSSERCPR PVSLHPMPRG CLASESSEGH
VTGSEAELQE KVSMCRSRSR SRSPRPRGDS AYHSQRHSLL TPVTPLSPPG
LEEEDVNGYV MPDTHLKGTP SSREGTLSSV GLSSVLGTEE EDEDEEYEYM
NRRRRHSPPH PPRPSSLEEL GYEYMDVGSD LSASLGSTQS CPLHPVPIMP
TAGTTPDEDY EYMNRQRDGG GPGGDYAAMG ACPASEQGYE EMRAFQGPGH
QAPHVHYARL KTLRSLEATD SAFDNPDYWH SRLFPKANAQ RT （配列番号１）

【００２２】

[0025]用語「ＨＥＲリガンド」または「ＥｒｂＢリガンド」は、本明細書において、ＨＥＲ受容体に結合し、そして活性化するポリペプチド、例えばＨＥＲ１、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３およびＨＥＲ４を指す。ＨＥＲリガンドの例には、限定されるわけではないが、ニューレグリン１（ＮＲＧ）、ニューレグリン２、ニューレグリン３、ニューレグリン４、ベータセルリン、ヘパリン結合性上皮増殖因子、エピレグリン、上皮増殖因子、アンフィレグリン、およびトランスフォーミング増殖因子アルファが含まれる。該用語には、天然存在ポリペプチドの生物学的活性断片および／または変異体が含まれる。

【００２３】

[0026]用語「ＨＥＲ３リガンド」は、本明細書において、ＨＥＲ３に結合し、そしてこれを活性化するポリペプチドを指す。ＨＥＲ３リガンドの例には、限定されるわけではないが、ニューレグリン１（ＮＲＧ）およびニューレグリン２、ベータセルリン、ヘパリン結合性上皮増殖因子、およびエピレグリンが含まれる。該用語には、天然存在ポリペプチドの生物学的活性断片および／または変異体が含まれる。

【００２４】
[0027]「ＨＥＲ－ＨＥＲタンパク質複合体」は、任意の組み合わせでＨＥＲ共受容体を含有する、非共有的に会合したオリゴマーである（例えばＨＥＲ１－ＨＥＲ２、ＨＥＲ１－ＨＥＲ３、ＨＥＲ１－ＨＥＲ４、ＨＥＲ２－ＨＥＲ３、ＨＥＲ３－ＨＥＲ４等）。この複合体は、これらの受容体の両方を発現している細胞がＨＥＲリガンド、例えばＮＲＧに曝露された際、あるいはＨＥＲ受容体が活性であるかまたは過剰発現されている際に形成されうる。
【００２５】
[0028]「ＨＥＲ２－ＨＥＲ３タンパク質複合体」は、ＨＥＲ２受容体およびＨＥＲ３受容体を含有する、非共有的に会合したオリゴマーである。この複合体は、これらの受容体の両方を発現している細胞がＨＥＲ３リガンド、例えばＮＲＧに曝露された際、あるいはＨＥＲ２が活性である／過剰発現されている際に形成されうる。句「ＨＥＲ３活性」または「ＨＥＲ３活性化」は、本明細書において、オリゴマー化の増加（例えばＨＥＲ３含有複合体の増加）、ＨＥＲ３リン酸化、コンホメーション再編成（例えばリガンドによって誘導されるもの）、およびＨＥＲ３仲介下流シグナル伝達を指す。
【００２６】
[0029]用語「安定化」または「安定化された」は、ＨＥＲ３の背景において、ＨＥＲ３へのリガンド結合を遮断することなく、Ｈｅｒ３の不活性状態またはコンホメーションを直接維持して（ロックし、係留し、保持し、優先的に結合し、好み）、リガンド結合がもはやＨＥＲ３を活性化しえないようにする、抗体またはその断片を指す。アッセイ、例えばＢｉａｃｏｒｅアッセイを用いて、安定化されたＨＥＲ３受容体へのリガンド結合を測定することも可能である。
【００２７】
[0030]用語「リガンド依存性シグナル伝達」は、本明細書において、リガンドを通じた、ＥｒｂＢ（例えばＨＥＲ３）の活性化を指す。ＨＥＲ３活性化は、オリゴマー化（例えばヘテロ二量体化）および／またはＨＥＲ３リン酸化が増加して、下流シグナル伝達経路（例えばＰＩ３Ｋ）が活性化されることによって証明される。抗体またはその断片は、実施例に記載するアッセイを用いて測定した際、未処理（対照）細胞に比較して、抗原結合タンパク質（例えば抗体）に曝露され、刺激された細胞において、リン酸化ＨＥＲ３の量を統計的に有意に減少させることも可能である。ＨＥＲ３を発現する細胞は、天然存在細胞株（例えばＭＣＦ７）であってもよいし、または宿主細胞内にＨＥＲ３タンパク質をコードする核酸を導入することによって、組換え的に産生されてもよい。細胞刺激は、活性化ＨＥＲ３リガンドの外因性添加を通じて、または活性化リガンドの内因性発現によってのいずれかで起こることも可能である。「細胞において、ネレグリン（ｎｅｒｅｇｕｌｉｎ）誘導性ＨＥＲ３活性化を減少させる」抗体またはその断片は、未処理（対照）細胞に比較して、ＨＥＲ３チロシンリン酸化を統計的に有意に減少させるものである。これは、ＨＥＲ３をＮＲＧおよび関心対象の抗体に曝露した後のＨＥＲ３ホスホチロシンレベルに基づいて決定可能である。ＨＥＲ３タンパク質を発現する細胞は、天然存在細胞または細胞株（例えばＭＣＦ７）であってもよいし、あるいは組換え的に産生されてもよい。
【００２８】
[0031]用語「リガンド非依存性シグナル伝達」は、本明細書において、リガンド結合の必要性を伴わない、細胞ＨＥＲ３活性（例えばリン酸化）を指す。例えば、リガンド非依存性ＨＥＲ３活性化は、ＨＥＲ２過剰発現、またはＨＥＲ３ヘテロ二量体パートナー、例えばＥＧＦＲおよびＨＥＲ２における活性化突然変異の結果であることも可能である。抗体またはその断片は、未処理（対照）細胞に比較して、抗原結合タンパク質（例えば抗体）に曝露された細胞において、リン酸化ＨＥＲ３の量を統計的に有意に減少させることも可能である。ＨＥＲ３を発現する細胞は、天然存在細胞株（例えばＳＫ－Ｂｒ－３）であることも可能であるし、または宿主細胞内に、ＨＥＲ３タンパク質をコードする核酸を導入することによって、組換え的に産生可能である。
【００２９】

[0032]用語「遮断する」は、本明細書において，相互作用またはプロセスを停止するかまたは防止する、例えばリガンド依存性またはリガンド非依存性シグナル伝達を停止することを指す。

【００３０】

[0033]用語「認識する」は、本明細書において、コンホメーションエピトープを見つけ出し、そしてこれと相互作用する（例えば結合する）抗体またはその断片を指す。

[0034]句「同時結合する」は、本明細書において、ＥｒｂＢ抗体とともに、ＥｒｂＢ受容体上のリガンド結合部位に結合可能なＥｒｂＢリガンドを指す。これは、抗体と抗体がどちらも一緒にＨＥＲ受容体に結合可能であることを意味する。例示のみのため、ＨＥＲ３リガンドＮＲＧは、ＨＥＲ３抗体と一緒にＨＥＲ３受容体に結合可能である。

【００３１】

[0035]用語「できない（ｆａｉｌ）」は、本明細書において、特定の事象を行わない抗体またはその断片を指す。例えば、「シグナル伝達を活性化できない」抗体またはその断片は、シグナル伝達を誘発しないものであり；「コンホメーション変化を誘導できない」抗体またはその断片は、ＥｒｂＢ受容体の構造改変を引き起こさないものであり；ＥｒｂＢ受容体を不活性状態に安定化させて、ＥｒｂＢ受容体が「二量体化できない」抗体またはその断片は、タンパク質－タンパク質複合体を形成しないものである。

【００３２】

[0036]用語「抗体」は、本明細書において、ＨＥＲ３エピトープと相互作用し（例えば結合、立体障害、安定化／脱安定化、空間分布によって）、そしてシグナル伝達を阻害する全抗体を指す。天然存在「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互連結される少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてＶＨと略称する）およ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およびＣＨ３で構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてＶＬと略称する）およ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および$Ｖ_{L}$領域は、さらに、フレームワーク領域（ＦＲ）と称されるより保存された領域が散在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と称される超可変性領域に分けられうる。各ＶＨおよびＶＬは、以下の順でアミノ末端からカルボキシ末端に配置される３つのＣＤＲおよび４つのＦＲで構成される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。重鎖およ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、免疫系の多様な細胞（例えばエフェクター細胞）および古典的補体系の第一の構成要素（Ｃ１ｑ）を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を仲介しうる。用語「抗体」には、例えば、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化（ｃａｍｅｌｉｓｅｄ）抗体、キメラ抗体、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、および抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば本発明の抗体に対する抗Ｉｄ抗体を含む）、および上記いずれかのエピトープ結合性断片が含まれる。抗体は、任意のアイソタイプ（例えばＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）、クラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）またはサブクラスのものであることも可能である。軽鎖および重鎖の両方が、構造および機能相同性の領域に分けられうる。用語「定常」および「可変」領域は、機能的に用いられる。これに関連して、軽鎖（ＶＬ）および重鎖（ＶＨ）部分両方の可変ドメインは、抗原認識および特異性を決定すると認識される。その逆に、軽鎖（ＣＬ）および重鎖（ＣＨ１、ＣＨ２またはＣＨ３）の定常ドメインは、重要な生物学的特性、例えば分泌、経胎盤移動、Ｆｃ受容体結合、補体結合等を与える。慣例により、定常領域ドメインの番号は、抗体の抗原結合部位またはアミノ末端からより遠くなるにつれて増加する。Ｎ末端は可変領域であり、そしてＣ末端が定常領域である；ＣＨ３およびＣＬドメインは、実際に、それぞれ重鎖および軽鎖のカルボキシ末端を含む。

【００３３】

[0037]句「抗体断片」は、本明細書において、ＨＥＲ３エピトープと相互作用し（例え

ば結合、立体障害、安定化／脱安定化、空間分布によって）、そしてシグナル伝達を阻害する能力を保持する抗体の１またはそれより多い部分を指す。結合性断片の例には、限定されるわけではないが、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価断片、Ｆａｂ断片；ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片、Ｆ（ａｂ）$_2$断片；ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；抗体の単一アームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片；ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄら，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）；および単離相補性決定領域（ＣＤＲ）が含まれる。

【００３４】

[0038]さらに、Ｆｖ断片の２つのドメイン、ＶＬおよびＶＨは別個の遺伝子によってコードされているが、ＶＬおよびＶＨ領域が対形成して一価分子を形成する単一タンパク質鎖となることを可能にする合成リンカーによって、組換え法を用いて、これらを連結可能である（単一鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる；例えばＢｉｒｄら，（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３；およびＨｕｓｔｏｎら，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８５：５８７９－５８８３を参照されたい）。こうした一本鎖抗体はまた、用語「抗体断片」内に含まれるよう意図される。これらの抗体断片は、当業者に知られる慣用的技術を用いて得られ、そして断片は、損なわれていない抗体と同じ方式で有用性に関してスクリーニングされる。抗体断片は、また、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ディアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲおよびビス－ｓｃＦｖ内に取り込まれることも可能である（例えばＨｏｌｌｉｎｇｅｒおよびＨｕｄｓｏｎ，（２００５）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３：１１２６－１１３６を参照されたい）。抗体断片を、例えばフィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づく足場内に移植することも可能である（フィブロネクチン・ポリペプチド・モノボディを記載する、米国特許第６，７０３，１９９号を参照されたい）。

【００３５】

[0039]相補軽鎖ポリペプチドとともに、抗原結合領域の対を形成する１対のタンデムＦｖセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）を含む単一鎖分子内に、抗体断片を取り込むことも可能である（Ｚａｐａｔａら，（１９９５）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８：１０５７－１０６２；および米国特許第５，６４１，８７０号）。

【００３６】

[0040]用語「エピトープ」には、免疫グロブリンに特異的に結合するか、または別の方式で分子と相互作用することが可能な、任意のタンパク質決定基が含まれる。エピトープ決定基は、一般的に、アミノ酸または炭水化物または糖側鎖などの分子の化学的活性表面基からなり、そして特定の三次元構造特性、ならびに特定の電荷特性を有することも可能である。エピトープは「直鎖」または「コンホメーション性」であることも可能である。

【００３７】

[0041]用語「直鎖エピトープ」は、タンパク質および相互作用分子（例えば抗体）の間の相互作用のすべての点がタンパク質の一次アミノ酸配列に沿って直線で（連続して）存在するエピトープを指す。抗原上の望ましいエピトープが決定されたならば、そのエピトープに対する抗体を、例えば本発明記載の技術を用いて生成することが可能である。あるいは、発見プロセス中に、抗体の生成および特徴付けによって、望ましいエピトープに関する情報を解明することも可能である。この情報から、次いで、同じエピトープに対する結合に関して抗体を競合的にスクリーニングすることが可能である。これを達成するアプローチは、互いに競合的に結合する抗体、例えば抗原への結合に関して競合する抗体を発見する交差競合研究を実行することである。この交差競合に基づき、抗体を「ビニング」するためのハイスループットプロセスが、国際特許出願第ＷＯ ２００３／０４８７３１号に記載される。当業者に認識されるであろうように、実質的に、抗体が特異的に結合可能ないかなるものもエピトープでありうる。エピトープは、抗体が結合する残基を含むことも可能である。

【００３８】
[0042]用語「コンホメーションエピトープ」は、三次元コンホメーションで一緒になる、不連続のアミノ酸中のエピトープを指す。コンホメーションエピトープにおいて、相互作用点は、互いに分離したタンパク質上のアミノ酸残基に渡って存在する。１つの態様において、コンホメーションエピトープは、配列番号１の（ｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基２６５～２７７および３１５（ドメイン２のもの）および（ｉｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）、またはそのサブセットによって定義される。当業者によって認識されるであろうように、分子の形状を生成する残基または側鎖によって占められる空間が、エピトープが何であるかを決定することを補助する。

【００３９】
[0043]一般的に、特定のターゲット抗原に特異的な抗体は、タンパク質および／または巨大分子の複雑な混合物において、ターゲット抗原上のエピトープを優先的に認識するであろう。

【００４０】
[0044]当該技術分野に周知の任意の数のエピトープマッピング技術を用いて、所定のポリペプチドのエピトープを含む領域を同定することも可能である。例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６（Ｇｌｅｎｎ Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ監修，１９９６） Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，ニュージャージー州トトワを参照されたい。例えば、タンパク質分子の部分に対応する多数のペプチドを固体支持体上で同時に合成し、そしてペプチドが支持体に付着したままで、抗体とペプチドを反応させることによって、直鎖エピトープを決定することも可能である。こうした技術は当該技術分野に知られ、そして例えば、米国特許第４，７０８，８７１号；Ｇｅｙｓｅｎら，（１９８４） Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８：３９９８－４００２；Ｇｅｙｓｅｎら，（１９８５） Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：７８－１８２；Ｇｅｙｓｅｎら，（１９８６） Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２３：７０９－７１５に記載される。同様に、コンホメーションエピトープは、例えば水素／重水素交換、Ｘ線結晶学および二次元核磁気共鳴によるなどで、アミノ酸の空間コンホメーションを決定することによって、容易に同定される。例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ、上記を参照されたい。また、標準的抗原性およびヒドロパシープロット、例えばＯｘｆｏｒｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｒｏｕｐから入手可能なＯｍｉｇａ、バージョン１．０ソフトウェアプログラムを用いて計算されるものを用いて、タンパク質の抗原性領域を同定することも可能である。このコンピュータプログラムは、抗原性プロファイルを決定するため；Ｈｏｐｐ／Ｗｏｏｄｓ法、Ｈｏｐｐら，（１９８１） Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ７８：３８２４－３８２８を使用し、そしてヒドロパシープロットのため；Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ技術、Ｋｙｔｅら，（１９８２） Ｊ．ＭｏＩ．Ｂｉｏｌ．１５７：１０５－１３２を使用する。

【００４１】
[0045]用語「パラトープ」は、本明細書において、エピトープへの結合を決定する結合領域の一般的な構造を指す。この構造は、結合領域がエピトープに結合するかどうか、そしてどのような方式で結合するかに影響を及ぼす。パラトープは、抗体またはその断片が、抗原決定基に結合する原因である、抗体の抗原性部位を指すことも可能である。パラトープはまた、抗体のイディオトープ、およびエピトープに結合する相補性決定領域（ＣＤＲ）も指す。１つの態様において、パラトープは、配列番号１の（ｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基２６５～２７７および３１５（ドメイン２のもの）、および（ｉｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）、またはそのサブセットを含むコンホメーションエピトープに結合する抗体の領域である。１つの態様において、パラトープは、ＣＤＲ配列を含む抗体の領域で

ある。１つの態様において、パラトープは、ＨＥＲ３残基と結合する少なくとも１つのアミノ酸残基：Ａｓｎ２６６、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｔｈｒ２６９、Ｇｌｎ２７１、Ｇｌｕ２７３、Ｐｒｏ２７４、Ａｓｎ２７５、Ｐｒｏ２７６、Ｈｉｓ２７７、Ａｓｎ３１５、Ａｓｐ５７１、Ｐｒｏ５８３、Ｈｉｓ５８４、Ａｌａ５９６、Ｌｙｓ５９７を含む。１つの態様において、パラトープは、ＨＥＲ３残基と結合する少なくとも１つのアミノ酸残基：Ｔｙｒ２６５、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｐｈｅ２７０、Ｇｌｙ５８２、Ｐｒｏ５８３、Ｌｙｓ５９７、Ｉｌｅ６００、Ｌｙｓ６０２、Ｇｌｕ６０９、Ａｒｇ６１１、Ｐｒｏ６１２、Ｃｙｓ６１３、Ｈｉｓ６１４、Ｇｌｕ６１５を含む。当業者に認識されるであろうように、任意の抗体のパラトープ、またはその変異体は、本出願に示す方式で決定可能である。

【００４２】

[0046]句「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書において、アミノ酸配列に実質的に同一であるか、または同じ遺伝的供給源から得られる、抗体、抗体断片、二重特異性抗体等を含むポリペプチドを指す。この用語にはまた、単一分子組成の抗体分子の調製物も含まれる。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、単一の結合特異性およびアフィニティを示す。

【００４３】

[0047]句「ヒト抗体」には、本明細書において、フレームワークおよびＣＤＲ領域の両方がヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体が含まれる。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、定常領域はまた、こうしたヒト配列、例えばヒト生殖系列配列、またはヒト生殖系列配列の突然変異型、またはヒトフレームワーク配列分析に由来するコンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体、例えばＫｎａｐｐｉｋら，（２０００）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２９６：５７－８６）に記載されるようなものに由来する。免疫グロブリン可変ドメイン、例えばＣＤＲの構造および位置は、周知の番号付けスキーム、例えばＫａｂａｔ番号付けスキーム、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けスキーム、またはＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａの組み合わせを用いて定義可能である（例えば、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，米国保険福祉省（１９９１），Ｋａｂａｔら監修；Ｌａｚｉｋａｎｉら，（１９９７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．２７３：９２７－９４８）；Ｋａｂａｔら，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ｎｏ．９１－３２４２ 米国保険福祉省；Ｃｈｏｔｈｉａら，（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７；Ｃｈｏｔｈｉａら，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７－８８３；およびＡｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉら，（１９９７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８を参照されたい）。本発明のヒト抗体には、ヒト配列にコードされないアミノ酸残基が含まれることも可能である（例えばｉｎ ｖｉｔｒｏのランダムもしくは部位特異的突然変異誘発によって、またはｉｎ ｖｉｖｏの体細胞突然変異によって導入される突然変異、あるいは安定性または製造を促進する保存的置換）。句「ヒトモノクローナル抗体」は、本明細書において、フレームワークおよびＣＤＲ領域の両方がヒト配列に由来する可変領域を有する、単一結合特異性を示す抗体を指す。１つの態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合された、ヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物、例えばトランスジェニックマウスから得られるＢ細胞を含むハイブリドーマによって産生される。

【００４４】

[0048]句「組換えヒト抗体」には、本明細書において、組換え手段によって調製されるか、発現されるか、生成されるかまたは単離されたすべてのヒト抗体、例えばヒト免疫グロブリン遺伝子に関してトランスジェニックまたはトランス染色体性である動物（例えばマウス）またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から、例えばトランスフェクトーマから単離された抗

体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、およびヒト免疫グロブリン遺伝子配列のすべてのまたは一部を他のＤＮＡ配列にスプライシングすることを伴う任意の他の手段によって調製されるか、発現されるか、生成されるかまたは単離された抗体が含まれる。こうした組換えヒト抗体は、フレームワークおよびＣＤＲ領域がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかし、特定の態様において、こうした組換えヒト抗体をｉｎ　ｖｉｔｒｏ突然変異誘発（またはヒトＩｇ配列に関する動物トランスジェニックを用いる場合、ｉｎ　ｖｉｖｏ体細胞突然変異誘発）に供することも可能であり、そしてしたがって、組換え抗体のV_HおよびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列V_HおよびV_L配列に由来し、そして関連する一方で、ｉｎ　ｖｉｖｏでヒト抗体生殖系列レパートリー内に天然には存在しない可能性もある配列である。

【００４５】

[0049]２つの実体の間の特異的結合は、少なくとも10^2M^{-1}、少なくとも$5x10^2M^{-1}$、少なくとも10^3M^{-1}、少なくとも$5x10^3M^{-1}$、少なくとも10^4M^{-1}、少なくとも$5x10^4M^{-1}$、少なくとも10^5M^{-1}、少なくとも$5x10^5M^{-1}$、少なくとも10^6M^{-1}、少なくとも$5x10^6M^{-1}$、少なくとも10^7M^{-1}、少なくとも$5x10^7M^{-1}$、少なくとも10^8M^{-1}、少なくとも$5x10^8M^{-1}$、少なくとも10^9M^{-1}、少なくとも$5x10^9M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$5x10^{10}M^{-1}$、少なくとも10^nM^{-1}、少なくとも$5x10^nM^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、少なくとも$5x10^{12}M^{-1}$、少なくとも$10^{13}M^{-1}$、少なくとも$5x10^{13}M^{-1}$、少なくとも$10^{14}M^{-1}$、少なくとも$5x10^{14}M^{-1}$、少なくとも$10^{15}M^{-1}$、または少なくとも$5x10^{15}M^{-1}$の平衡定数（ＫＡ）（k_{on}/k_{off}）での結合を意味する。句、抗体（例えばＨＥＲ３結合抗体）に「特異的に（または選択的に）結合する」は、タンパク質の不均一集団および他の生物学的剤（ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ）において、同族（ｃｏｇｎａｔｅ）抗原（例えばヒトＨＥＲ３）の存在の決定要因である結合反応を指す。上記の平衡定数（ＫＡ）に加えて、本発明のＨＥＲ３結合抗体は、典型的にはまた、$5x10^{-2}$Ｍ未満、10^{-2}Ｍ未満、$5x10^{-3}$Ｍ未満、10^{-3}Ｍ未満、$5x10^{-4}$Ｍ未満、10^{-4}Ｍ未満、$5x10^{-5}$Ｍ未満、10^{-5}Ｍ未満、$5x10^{-6}$Ｍ未満、10^{-6}Ｍ未満、$5x10^{-7}$Ｍ未満、10^{-7}Ｍ未満、$5x10^{-8}$Ｍ未満、10^{-8}Ｍ未満、$5x10^{-9}$Ｍ未満、10^{-9}Ｍ未満、$5x10^{-10}$Ｍ未満、10^{-10}Ｍ未満、$5x10^{-11}$Ｍ未満、10^{-11}Ｍ未満、$5x10^{-12}$Ｍ未満、10^{-12}Ｍ未満、$5x10^{-13}$Ｍ未満、10^{-13}Ｍ未満、$5x10^{-14}$Ｍ未満、10^{-14}Ｍ未満、$5x10^{-15}$Ｍ、あるいは10^{-15}Ｍ未満またはそれより低い解離速度定数（ＫＤ）（k_{off}/k_{on}）も有し、そして非特異的抗原（例えばＨＳＡ）に対する結合に関するそのアフィニティよりも少なくとも２倍大きいアフィニティでＨＥＲ３に結合する。

【００４６】

[0050]１つの態様において、抗体またはその断片は、本明細書に記載するまたは当業者に知られる方法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅアッセイ、ＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳ、ＳＥＴ）（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ＡＢ、スウェーデン・ウプサラ）を用いて評価した際、３０００ｐＭ未満、２５００ｐＭ未満、２０００ｐＭ未満、１５００ｐＭ未満、１０００ｐＭ未満、７５０ｐＭ未満、５００ｐＭ未満、２５０ｐＭ未満、２００ｐＭ未満、１５０ｐＭ未満、１００ｐＭ未満、７５ｐＭ未満、１０ｐＭ未満、１ｐＭ未満の解離定数（Ｋａ）を有する。用語「K_{assoc}」または「K_a」は、本明細書において、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を指し、一方、用語「Kue_g」または「K_d」は、本明細書において、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度を指す。用語「ＫＤ」は、本明細書において、解離定数を指し、これはＫｊ対K_aの比（すなわちＫｊ／K_a）から得られ、そしてモル濃度（Ｍ）として表される。抗体に関するＫＤ値は、当該技術分野でよく確立された方法を用いて決定可能である。抗体のＫＤを決定するための方法は、表面プラズモン共鳴を用いるか、またはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）系などのバイオセンサー系を用いることによる。

【００４７】
[0051]用語「アフィニティ」は、本明細書において、単一の抗原性部位での抗体および抗原の間の相互作用の強度を指す。各抗原性部位内で、抗体「アーム」の可変領域は、多数の部位で、抗原と、弱い非共有力を通じて相互作用し；相互作用が多ければ、アフィニティは強くなる。用語「アビディティ」は、本明細書において、抗体－抗原複合体の全体の安定性または強度の有益な測定値を指す。これは、３つの大きな要因：抗体エピトープアフィニティ；抗原および抗体両方の価数；ならびに相互作用部分の構造配置によって調節される。最終的には、これらの要因は、抗体の特異性、すなわち特定の抗体が正確な抗原エピトープに結合する尤度を定義する。
【００４８】
[0052]用語「価数」は、本明細書において、ポリペプチド中の潜在的なターゲット結合部位の数を指す。各ターゲット結合部位は、１つのターゲット分子またはターゲット分子上の特異的部位（すなわちエピトープ）に特異的に結合する。ポリペプチドが１より多いターゲット結合部位を含む場合、各ターゲット結合部位は、同じまたは異なる分子に特異的に結合することも可能である（例えば異なる分子、例えば異なる抗原、または同じ分子上の異なるエピトープに結合することも可能である）。
【００４９】
[0053]句「アンタゴニスト抗体」は、本明細書において、ＨＥＲ３と結合し、そしてＨＥＲ３シグナル伝達の生物学的活性を中和する、例えばホスホ－ＨＥＲ３またはホスホ－Ａｋｔアッセイにおいて、ＨＥＲ３誘導性シグナル伝達活性を減少させ、減じ、そして／または阻害する抗体を指す。したがって、当該技術分野に知られ、そして本明細書に記載する方法論にしたがって決定されるような、これらのＨＥＲ３機能特性（例えば生化学的、免疫化学的、細胞性、生理学的または他の生物学的活性等）の１またはそれより多くを「阻害する」抗体は、抗体の非存在下で（例えば、または無関係の特異性を持つ対照抗体が存在した際に）見られるものに比較して、特定の活性の統計的に有意な減少と関連すると理解されるであろう。ＨＥＲ３活性を阻害する抗体は、こうした統計的に有意な減少を、測定されるパラメータの少なくとも１０％、少なくとも５０％＞、８０％＞、または９０％＞達成し、そして特定の態様において、本発明の抗体は、細胞ＨＥＲ３リン酸化のレベルの減少によって立証されるように、ＨＥＲ３機能活性の９５％、９８％または９９％より多くを阻害可能である。
【００５０】
[0054]句「単離抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えばＨＥＲ３に特異的に結合する単離抗体は、ＨＥＲ３以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。ＨＥＲ３に特異的に結合する単離抗体は、しかし、他の抗原に対して交差反応性を有することも可能である。さらに、単離抗体は、他の細胞物質および／または化学薬品を実質的に含まないことも可能である。
【００５１】
[0055]句「保存的に修飾された変異体」は、アミノ酸および核酸配列の両方に当てはまる。特定の核酸配列に関して，保存的に修飾された変異体は、同一のまたは本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸、あるいは核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一の配列を指す。遺伝暗号の縮重のため、多数の機能的に同一の核酸が、任意の所定のタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧおよびＧＣＵは、すべて、アミノ酸アラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンによって特定されるすべての位で、コードされるポリペプチドを改変することなく、コドンを、記載した対応するコドンのいずれに改変することも可能である。こうした核酸変異は、「サイレント変異」であり、これは保存的修飾変異の一種である。本明細書において、ポリペプチドをコードするすべての核酸配列はまた、核酸のすべてのありうるサイレント変異も記載する。当業者は、核酸中の各コドン（通常、メチオニンに対する唯一のコドンであるＡＵＧ、および通常、トリプトファンに対する唯一のコドンであるＴＧＧを除く）を修飾して、機能的に同一の分子を生じることが可能であ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は、記載する各配列に潜在している。

【００５２】

[0056]ポリペプチド配列に関して、「保存的に修飾された変異体」には、アミノ酸の化学的に類似のアミノ酸での置換を生じるポリペプチド配列への個々の置換、欠失または付加が含まれる。機能的に類似のアミノ酸を提供する保存的置換表が当該技術分野に周知である。こうした保存的修飾変異体は、付加的であり、そして多型変異体、種間相同体、および本発明の対立遺伝子を排除しない。以下の８つの群は、互いに保存的置換性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）、スレオニン（Ｔ）；および８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，　Ｐｒｏｔｅｉｎ（１９８４）を参照されたい）。いくつかの態様において、用語「保存的配列修飾」は、該アミノ酸配列を含有する抗体の結合特性に有意に影響を及ぼさないかまたは改変しないアミノ酸修飾を指すよう用いられる。

【００５３】

[0057]用語「交差競合する」および「交差競合性」は、本明細書において交換可能に用いられ、標準的競合結合アッセイにおいて、ＨＥＲ３への他の抗体または結合剤の結合と干渉する、抗体または他の結合剤の能力を意味する。

【００５４】

[0058]抗体または他の結合剤がＨＥＲ３への別の抗体または結合分子の結合と干渉することが可能な能力または度合い、そしてしたがって本発明にしたがって交差競合すると言えるかどうかは、標準的競合結合アッセイを用いて決定可能である。１つの適切なアッセイは、Ｂｉａｃｏｒｅ技術（例えばＢＩＡｃｏｒｅ　３０００装置（Ｂｉａｃｏｒｅ、スウェーデン・ウプサラ）を用いることによって）の使用を伴い、これは表面プラズモン共鳴技術を用いて、相互作用の度合いを測定可能である。交差競合を測定するための別のアッセイは、ＥＬＩＳＡに基づくアプローチを用いる。

【００５５】

[0059]用語「最適化」は、本明細書において、産生細胞または生物、一般的には真核細胞、例えばピキア属（Ｐｉｃｈｉａ）の細胞、トリコデルマ属（Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ）の細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）またはヒト細胞において好ましいコドンを用いてアミノ酸配列をコードするように、ヌクレオチド配列が改変されていることを指す。最適化ヌクレオチド配列は、「親」配列としても知られる出発ヌクレオチド配列によって元来コードされたアミノ酸配列を、完全にまたは可能な限り多く保持するように操作される。

【００５６】

[0060]多様な種のＨＥＲ３に対する抗体の結合能を評価する標準アッセイが当該技術分野に知られ、これには例えばＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロットおよびＲＩＡが含まれる。適切なアッセイを、実施例に詳細に記載する。抗体の結合動力学（例えば結合アフィニティ）はまた、当該技術分野に知られる標準アッセイによって、例えばＢｉａｃｏｒｅ分析、またはＦＡＣＳ相対アフィニティ（スキャッチャード）によっても評価可能である。当該技術分野で知られるＨＥＲ３の機能特性に対する抗体の影響を評価するアッセイ（例えばＨｅｒ経路を調節する、受容体結合アッセイ）を用いることも可能である。

【００５７】

[0061]句「パーセント同一」または「パーセント同一性」は、２またはそれより多い核酸またはポリペプチド配列の背景において、同じである２またはそれより多い配列または下位配列を指す。２つの配列は、以下の配列比較アルゴリズムの１つを用いて測定されるように、比較ウィンドウまたは示される領域に渡って最大に対応するように比較し、そして整列させた場合、あるいは手動整列および視覚的検査によって、同じであるアミノ酸残基またはヌクレオチドの明記される割合（すなわち明記される領域に渡って、または明記

されない場合、全配列に渡って、６０％同一性、場合によって６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９９％同一性）を有する場合、「実質的に同一」である。場合によって、同一性は、少なくとも長さ約５０ヌクレオチド（または１０アミノ酸）である領域に渡って、あるいはより好ましくは、長さ１００～５００または１０００またはそれより多いヌクレオチド（あるいは２０、５０、２００またはそれより多いアミノ酸）である領域に渡って存在する。

【００５８】

[0062]配列比較のため、典型的には、１つの配列が参照配列として働き、これに対して試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを用いる場合、試験および参照配列をコンピュータに入力し、必要であれば下位配列座標を指定し、そして配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。デフォルトプログラムパラメータを用いてもよいし、または別のパラメータを設定してもよい。次いで、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、参照配列に比較して、試験配列に関してパーセント配列同一性を計算する。

【００５９】

[0063]「比較ウィンドウ」には、本明細書において、２０～６００、通常約５０～約２００、より一般的には約１００～約１５０からなる群より選択される連続位の数のいずれか１つのセグメントに対する参照が含まれ、このウィンドウにおいて、２つの配列を最適に整列させた後、連続位の同じ数の参照配列に、配列を比較することも可能である。比較のための配列整列法は当該技術分野に周知である。比較のための配列の最適整列を、例えばＳｍｉｔｈおよびＷａｔｅｒｍａｎ，（１９７０）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃの局所相同性アルゴリズムによって、ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ，（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性整列アルゴリズムによって、ＰｅａｒｓｏｎおよびＬｉｐｍａｎ，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４の類似性検索法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化実装によって（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩのＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、およびＴＦＡＳＴＡ）、または手動整列および視覚的検査によって（例えば、Ｂｒｅｎｔら，（２００３）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙを参照されたい）、実行可能である。

【００６０】

[0064]配列同一性および配列類似性パーセントを決定するために適したアルゴリズムの２例は、ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ ２．０アルゴリズムであり、これらは、Ａｌｔｓｃｈｕｌら，（１９７７）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；およびＡｌｔｓｃｈｕｌら，（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０にそれぞれ記載される。ＢＬＡＳＴ分析を実行するためのソフトウェアは、米国バイオテクノロジー情報センターを通じて公的に入手可能である。このアルゴリズムは、まず、データベース配列において、同じ長さのワードと整列させた際、何らかの陽性の値の閾値スコアＴとマッチするかまたはこれを満たすかいずれかの、クエリー配列中の長さＷの短いワードを同定することによって、高スコアリング配列対（ＨＳＰ）を同定することを伴う。Ｔは、隣接ワードスコア閾値と称される（Ａｌｔｓｃｈｕｌら、上記）。これらの最初の隣接ワードヒットは、これらを含有するより長いＨＳＰを発見するための検索を開始するシードとして作用する。ワードヒットを各配列に沿って、両方向に、累積整列スコアが増加しうる限り、延長する。ヌクレオチド配列に関して、パラメーターＭ（マッチする残基対に関する報酬スコア；常に＞０）およびＮ（ミスマッチする残基に関するペナルティスコア；常に＜０）を用いて、累積スコアを計算する。アミノ酸配列に関しては、スコアリングマトリックスを用いて、累積スコアを計算する。各方向へのワード延長を：累積整列スコアが最大達成値から量Ｘ低下した際；累積スコアが、１または

それより多い負のスコアの残基整列の集積によってゼロまたはそれ未満に低下した際；またはどちらかの配列端に到達した際に停止する。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータ、Ｗ、Ｔ、およびＸは、整列の感度および速度を決定する。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列用）は、１１のワード長（Ｗ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４および両鎖の比較をデフォルトとして用いる。アミノ酸配列に関しては、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、３のワード長、および１０の期待値（Ｅ）、および５０のＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックス（ＨｅｎｉｋｏｆｆおよびＨｅｎｉｋｏｆｆ，（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８９：１０９１５を参照されたい）整列（Ｂ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、および両鎖の比較をデフォルトとして用いる。

【００６１】

[0065]ＢＬＡＳＴアルゴリズムはまた、２つの配列間の類似性の統計分析も実行する（例えばＫａｒｌｉｎおよびＡｌｔｓｃｈｕｌ，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９０：５８７３－５７８７を参照されたい）。ＢＬＡＳＴアルゴリズムによって提供される類似性の１つの測定値は、最小合計確率（ｓｍａｌｌｅｓｔ ｓｕｍ ｐｒｏｂａｂｉｌｉｔｙ）（Ｐ（Ｎ））であり、これは２つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列の間のマッチが、偶然起こる確率の指標を提供する。例えば、試験核酸を参照核酸に比較する際の最小合計確率が約０．２未満、より好ましくは約０．０１未満、そして最も好ましくは約０．００１未満である場合、核酸は、参照配列に類似であると見なされる。

【００６２】

[0066]２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に取り込まれているＥ．ＭｅｙｅｒｓおよびＷ．Ｍｉｌｌｅｒ，（１９８８）Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．４：１１－１７のアルゴリズムを用い、ＰＡＭ１２０加重表、１２のギャップ長ペナルティおよび４のギャップペナルティを用いてもまた決定可能である。さらに、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）中、ＧＡＰプログラムに取り込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３）アルゴリズムを用い、Ｂｌｏｓｓｏｍ６２ｍａｔｒｉｘまたは

[0067]ＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、および１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップ加重および１、２、３、４、５、または６の長さ加重を用いて、決定可能である。上記の配列同一性パーセント以外に、２つの核酸配列またはポリペプチドが実質的に同一であることの別の指標は、第一の核酸にコードされるポリペプチドが、以下に記載するように、第二の核酸にコードされるポリペプチドに対して作製された抗体と免疫学的に交差反応性であることである。したがって、例えば２つのペプチドが保存置換でのみ異なる場合、ポリペプチドは、典型的には、第二のポリペプチドに実質的に同一である。２つの核酸配列が実質的に同一であることの別の指標は、以下に記載するように、ストリンジェントな条件下で、２つの分子またはその相補体が互いにハイブリダイズすることである。２つの核酸配列が実質的に同一であることのさらに別の指標は、同じプライマーを用いて、配列を増幅可能であることである。

【００６３】

[0068]句「核酸」は、本明細書において、用語「ポリヌクレオチド」と交換可能に用いられ、そして一本鎖または二本鎖いずれかの型の、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、およびそのポリマーを指す。該用語は、合成、天然存在、および非天然存在であり、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方式で代謝される、既知のヌクレオチド類似体または修飾主鎖残基または連結を含有するヌクレオチドを含む。こうした類似体の例には、限定なしに、ホスホロチオエート、ホスホラミデート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）が含まれる。

【００６４】
[0069]別に示さない限り、特定の核酸配列はまた、その保存的修飾変異体（例えば縮重コドン置換）および相補配列、ならびに明確に示される配列を含む。特に、以下に詳述するように、縮重コドン置換は、１またはそれより多い選択される（またはすべての）コドンの第三の位が混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成可能である（Ｂａｔｚｅｒら，（１９９１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１；Ｏｈｔｓｕｋａら，（１９８５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８；およびＲｏｓｓｏｌｉｎｉら，（１９９４）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８）。

【００６５】
[0070]句「機能可能であるように連結された」は、２またはそれより多いポリヌクレオチド（例えばＤＮＡ）セグメント間の機能的関連を指す。典型的には、転写される配列に対する転写制御配列の機能的関係を指す。例えば、プロモーターまたはエンハンサー配列は、適切な宿主細胞または他の発現系において、コード配列の転写を刺激するかまたは調節する場合、コード配列に機能可能であるように連結されている。一般的に、転写される配列に機能可能であるように連結されたプロモーター転写制御配列は、転写される配列と物理的に近接しており、すなわちこれらはシス作用性である。しかし、いくつかの転写制御配列、例えばエンハンサーは、転写を増進するコード配列に物理的に近接していなくとも、ごく近傍に位置しなくてもよい。

【００６６】
[0071]用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、本明細書において、交換可能に用いられ、アミノ酸残基のポリマーを指す。該用語は、１またはそれより多いアミノ酸残基が、対応する天然存在アミノ酸の人工的化学的模倣であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然存在アミノ酸ポリマーおよび非天然存在アミノ酸ポリマーを指す。別に示されない限り、特定のポリペプチド配列はまた、その保存的修飾変異体も明確に含む。

【００６７】
[0072]句「シグナル伝達」または「シグナル伝達活性」は、本明細書において、タンパク質－タンパク質相互作用によって一般的に開始される生化学的原因関係、例えば増殖因子が受容体に結合して細胞の１つの部分から細胞の別の部分へのシグナルの伝達を生じる関係を指す。ＨＥＲ３に関しては、伝達は、１またはそれより多いタンパク質上の１またはそれより多いチロシン、セリンまたはスレオニン残基の特異的リン酸化を伴う。最後から二番目のプロセスは、典型的には核事象を含み、遺伝子発現変化を生じる。

【００６８】
[0073]用語「被験体」には、ヒトおよび非ヒト動物が含まれる。非ヒト動物には、すべての脊椎動物、例えば哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類が含まれる。明記する場合を除き、用語「患者」または「被験体」は、本明細書において、交換可能に用いられる。

【００６９】
[0074]用語「抗癌剤」は、癌などの細胞増殖性障害を治療するために使用可能な任意の剤を意味し、細胞傷害性剤、化学療法剤、放射療法および放射療法剤、ターゲティング化抗癌剤、および免疫療法剤が含まれる。「腫瘍」は、悪性または良性いずれか、ならびにすべての前癌性および癌性細胞および組織の、新生物細胞成長および増殖を指す。

【００７０】
[0075]用語「抗腫瘍活性」は、腫瘍細胞増殖速度、生存率、または転移活性の減少を意味する。抗腫瘍活性を示すありうる方法は、療法中に生じる異常な細胞の増殖速度の減少、あるいは腫瘍サイズ安定性または減少を示す。限定されるわけではないが、異種移植片モデル、同種移植片モデル、ＭＭＴＶモデル、および抗腫瘍活性を調べる当該技術分野に知られる他の既知のモデルを含む、認められるｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏ腫瘍モデルを用いて、こうした活性を評価することも可能である。

【００７１】

[0076]用語「悪性腫瘍」は、非良性腫瘍または癌を指す。本明細書において、用語「癌」には、制御解除されたまたは制御されない細胞増殖によって特徴付けられる悪性腫瘍が含まれる。用語「癌」には、原発性悪性腫瘍（例えばその細胞が、元来の腫瘍部位以外の被験体体内の部位に遊走していないもの）および続発性悪性腫瘍（例えば転移、元来の腫瘍の部位とは異なる続発性部位への腫瘍細胞の遊走から生じるもの）が含まれる。

【００７２】

[0077]「治療すること」、「治療する」、または「治療」は、本発明の背景内で、障害または疾患に関連する症状の軽減、あるいはこれらの症状のさらなる進行または悪化の停止、あるいは疾患または障害の防止または予防を意味する。例えば、本発明の背景内で、治療成功には、低悪性度漿液性卵巣癌に関連する症状の軽減、あるいは低悪性度漿液性卵巣癌などの疾患の進行の停止が含まれることも可能である。

【００７３】

[0078]本発明の背景内で「低悪性度漿液性卵巣腫瘍」は、いくつかの基準に基づいて特徴付けられ、例えば、低悪性度漿液性腫瘍は、染色体不安定性が低いかまたはなく、典型的には突然変異ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦおよびＨＥＲ２遺伝子を有し、緩慢な腫瘍発展を示し、典型的には均一で小さくそして丸い細胞核を有し、そして一般的に低い有糸分裂指数を有する。

【００７４】

[0079]ＨＥＲ３抗体

[0080]いくつかの態様において、本発明の方法は、ＨＥＲ３に特異的に結合する抗体またはその断片を、低悪性度漿液性卵巣癌の治療のために投与することに関する。いくつかの態様において、抗体またはその断片は、リガンド依存性およびリガンド非依存性シグナル伝達の両方を遮断する。別の態様において、抗体はＨＥＲ３に結合し、そしてリガンド結合部位へのＥｒｂＢリガンド結合を遮断しない（すなわちリガンドおよび抗体の両方がＨＥＲ３に同時に結合可能である）。本発明にしたがった抗体またはその断片は、ＨＥＲ３のドメイン２およびドメイン４内のアミノ酸残基を含むコンホメーションエピトープに結合する。他の態様において、抗体またはその断片は、ＨＥＲ３のドメイン２内のアミノ酸残基２０８～３２８を含むエピトープに結合する。さらに他の態様において、抗体またはその断片は、ＨＥＲ３のドメイン３内のアミノ酸残基を含むＨＥＲ３の非直鎖エピトープを認識し、そして結合表面Ｂより選択される少なくとも１つのアミノ酸残基に結合する。

【００７５】

[0081]ＨＥＲ３抗体の特定の例が当該技術分野に知られる。１つの態様において、抗体またはその断片のＶＨは、以下のＨＥＲ３残基の少なくとも１つに結合する：Ａｓｎ２６６、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｔｈｒ２６９、Ｇｌｎ２７１、Ｇｌｕ２７３、Ｐｒｏ２７４、Ａｓｎ２７５、Ｐｒｏ２７６、Ｈｉｓ２７７、Ａｓｎ３１５、Ａｓｐ５７１、Ｐｒｏ５８３、Ｈｉｓ５８４、Ａｌａ５９６、Ｌｙｓ５９７。別の態様において、抗体またはその断片のＶＬは、以下のＨＥＲ３残基の少なくとも１つに結合する：Ｔｙｒ２６５、Ｌｙｓ２６７、Ｌｅｕ２６８、Ｐｈｅ２７０、Ｇｌｙ５８２、Ｐｒｏ５８３、Ｌｙｓ５９７、Ｉｌｅ６００、Ｌｙｓ６０２、Ｇｌｕ６０９、Ａｒｇ６１１、Ｐｒｏ６１２、Ｃｙｓ６１３、Ｈｉｓ６１４、Ｇｌｕ６１５。

【００７６】

[0082]いくつかの態様において、抗体またはその断片は、配列番号１の（ｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基２６５～２７７および３１５（ドメイン２のもの）ならびに（ｉｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）、またはそのサブセットを含むコンホメーションエピトープを有するヒトＨＥＲ３タンパク質に結合する。いくつかの態様において、抗体またはその断片は、配列番号１のアミノ酸残基２６５～２７７および３１５（ドメイン２のもの）ならびに（ｉｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）内のまたはこれらに重複するアミノ酸に結

合する。いくつかの態様において、抗体またはその断片は、配列番号１のアミノ酸２６５～２７７および３１５（ドメイン２のもの）ならびに（ｉｉ）ＨＥＲ３アミノ酸残基５７１、５８２～５８４、５９６～５９７、６００～６０２、６０９～６１５（ドメイン４のもの）、またはそのサブセット内のアミノ酸（および／またはこれらからなるアミノ酸配列）に結合する。いくつかの態様において、抗体またはその断片は、ドメイン２およびドメイン４の移動度を制限し、これを不活性または閉鎖されたコンホメーションで安定化するように、コンホメーションエピトープに結合する。活性コンホメーションが形成できないと、その結果、シグナル伝達を活性化できない。いくつかの態様において、抗体またはその断片は、ドメイン２内の二量体化ループを妨害し、それによってこれが受容体－受容体相互作用に利用不能になるように、コンホメーションエピトープに結合する。ホモまたはヘテロ二量体が形成できないと、その結果、シグナル伝達が活性化できない。本発明は、ＨＥＲ３のコンホメーションエピトープを認識するＨＥＲ３抗体を利用して、これらがリガンド依存性にそしてリガンド非依存性にＨＥＲ３シグナル伝達経路を遮断するようにすることも可能である。こうした抗体クラスを表１に開示する。

【００７７】

[0083]単離抗体またはその断片は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、および合成抗体であることも可能である。

[0084]別の例において、単離抗体またはその断片は、表１に記載するような抗体と同じコンホメーションエピトープに結合することも可能である。

【００７８】

[0085]表１：本発明の方法において有用なＨＥＲ３抗体の例

【００７９】

【表１－１】

配列番号	Ab領域	
MOR09823		
配列番号2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
配列番号4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
配列番号10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号12 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
配列番号14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号16	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A

【００８０】

【表１－２】

配列番号 17	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTACTGGTGCTG TTGGTCGTACTTATTATCCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTT TACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 18	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 19	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR09824		
配列番号 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
配列番号 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【００８１】

【表１－３】

配列番号26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
配列番号28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号30 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号31 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号34	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A
配列番号35	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTTCTGCTT GGGGTCATGTTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号36	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【００８２】

【表１－４】

配列番号37	重鎖IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR09825		
配列番号38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号39 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
配列番号40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
配列番号46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号48 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号49 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK

【００８３】

【表１－５】

配列番号 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 52	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A
配列番号 53	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATTCTC AGGGTAAGTCTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 54	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 55	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【００８４】

【表１－６】

MOR09974		
配列番号 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
配列番号 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
配列番号 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号 69	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 70	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A

【００８５】

【表１－７】

配列番号 71	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATCCTT CTGGTAATTTTACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 72	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 73	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10452		
配列番号 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTYYAGSVKG
配列番号 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【００８６】

【表１－８】

配列番号 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
配列番号 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
配列番号 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 88	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A
配列番号 89	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCAATACTTCTCCTA TTGGTTATACTTATTATGCTGGTTCTGTTAAGGGTCGTTT TACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 90	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA

【００８７】

【表１－９】

配列番号 91	重鎖 (VH および CH1 ドメイン のみ)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
MOR10701		
配列番号 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
配列番号 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 98 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 99 (Chothia)	HCDR2	GAVGRS
配列番号 100 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 101 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 102 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 103 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 105	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 106	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G

【００８８】

【表１－１０】

配列番号 107	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAGAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 108	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 109	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10702		
配列番号 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
配列番号 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 116 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 117 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
配列番号 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 120 (Chothia)	LCDR2	GAS

【００８９】

【表１－１１】

配列番号 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 124	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 125	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGCCT GGGGCCACGTGAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 126	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 127	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQP GKGLEWVSVISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703		
配列番号 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG

【００９０】

【表１－１２】

配列番号 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
配列番号 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 142	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 143	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 144	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【００９１】

【表１－１３】

配列番号 145	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52S		
配列番号 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 147 (Kabat)	HCDR2	AI**S**SQGKSTYYADSVKG
配列番号 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 153 (Chothia)	HCDR2	**S**SQGKS
配列番号 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAI**S**SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【００９２】

【表１－１４】

配列番号 160	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 161	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 162	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 163	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAI**S**SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52G		
配列番号 164 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 165 (Kabat)	HCDR2	AI**G**SQGKSTYYADSVKG
配列番号 166 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 167 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 168 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 169 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【００９３】

【表１－１５】

配列番号 170 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 171 (Chothia)	HCDR2	GSQGKS
配列番号 172 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 173 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 174 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 175 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 177	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号 178	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 179	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCGGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 180	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【００９４】

【表１－１６】

配列番号 181	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
配列番号 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 183 (Kabat)	HCDR2	AISNQGKSTYYADSVKG
配列番号 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 188 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 189 (Chothia)	HCDR2	SNQGKS
配列番号 190 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 191 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 193 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 195	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISNQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【００９５】

【表１－１７】

配列番号 196	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 197	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAACC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 198	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 199	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAI**SN**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
配列番号 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 201 (Kabat)	HCDR2	**V**I**S**SQGKSTYYADSVKG
配列番号 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【００９６】

【表１－１８】

配列番号206 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号207 (Chothia)	HCDR2	SSQGKS
配列番号208 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号209 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号210 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号211 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号213	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVISSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号214	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号215	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCATCAGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号216	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【００９７】

【表１－１９】

配列番号217	重鎖IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVS**V**I**S**SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
配列番号218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号219 (Kabat)	HCDR2	**V**I**G**SQGKSTYYADSVKG
配列番号220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号225 (Chothia)	HCDR2	**G**SQGKS
配列番号226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号227 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号228 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号229 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVS**V**I**G**SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【００９８】

【表１－２０】

配列番号 232	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 233	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCATCGGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 234	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 235	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVS**V**I**G**SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 S52aA		
配列番号 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 237 (Kabat)	HCDR2	AIN**A**QGKSTYYADSVKG
配列番号 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【００９９】

【表１－２１】

配列番号242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号243 (Chothia)	HCDR2	NAQGKS
配列番号244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号246 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号249	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINAQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号250	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号251	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACGCCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号252	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【０１００】

【表１－２２】

配列番号 253	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINAQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 S52aT		
配列番号 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 255 (Kabat)	HCDR2	AINTQGKSTYYADSVKG
配列番号 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 260 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 261 (Chothia)	HCDR2	NTQGKS
配列番号 262 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 263 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 264 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 265 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINTQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【０１０１】

【表１－２３】

配列番号 268	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 269	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACACCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 270	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 271	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINTQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55S		
配列番号 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGSSTYYPDSVKG
配列番号 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【０１０２】

【表１－２４】

配列番号278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号279 (Chothia)	HCDR2	GAVGSS
配列番号280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号282 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGSSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号286	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号287	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAGCAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号288	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【０１０３】

【表１－２５】

配列番号 289	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGSSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55G		
配列番号 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGGSTYYPDSVKG
配列番号 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 296 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 297 (Chothia)	HCDR2	GAVGGS
配列番号 298 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 300 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGGSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【０１０４】

【表１－２６】

配列番号 304	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号 305	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCGGAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号 306	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号 307	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVG**G**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55K		
配列番号 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**K**STYYPDSVKG
配列番号 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【０１０５】

【表１－２７】

配列番号314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号315 (Chothia)	HCDR2	GAVGKS
配列番号316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号317 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号318 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGKSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号322	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号323	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAAAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号324	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【０１０６】

【表１－２８】

配列番号 325	重鎖 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGKSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 欠失 S56		
配列番号 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
配列番号 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
配列番号 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【０１０７】

【表１－２９】

配列番号340	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
配列番号341	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAGAACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGG CCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
配列番号342	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号343	重鎖IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR12609		
配列番号344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号345 (Kabat)	HCDR2	VINGLGYTTFYADSVKG
配列番号346 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号347 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号348 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号349 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

【０１０８】

【表１－３０】

配列番号350 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号351 (Chothia)	HCDR2	NGLGYT
配列番号352 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号353 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号354 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号355 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVINGLGYTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
配列番号358	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A
配列番号359	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATGGTC TTGGTTATACTACTTTTTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号360	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【０１０９】

【表１－３１】

配列番号 361	重鎖 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVINGLGYTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR12610		
配列番号 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
配列番号 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
配列番号 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
配列番号 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
配列番号 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
配列番号 368 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
配列番号 369 (Chothia)	HCDR2	GPYGG
配列番号 370 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
配列番号 371 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
配列番号 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号 373 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
配列番号 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
配列番号 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS

【０１１０】

【表１－３２】

配列番号376	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAA A
配列番号377	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTACTGGTCCTT ATGGTGGTACTTATTATCCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTT TACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号378	軽鎖カッパ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
配列番号379	重鎖IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

【０１１１】

[0086]本発明は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｏｇｕｓ）ＨＥＲ３）に特異的に結合する抗体を提供し、前記抗体は、配列番号１５、３３、５１、６９、８７、１０５、１２３、１４１、１５９、１７７、１９５、２１３、２３１、２４９、２６７、２８５、３０３、３２１、３３９、３５７、および３７５のアミノ酸配列を有するＶＨドメインを含む。本発明は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に特異的に結合する抗体を提供し、前記抗体は、配列番号１４、３２、５０、６８、８６、１０４、１２２、１４０、１５８、１７６、１９４、２１２、２３０、２４８、２６６、２８４、３０２、３２０、３３８、３５６、および３７４のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。本発明は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に特異的に結合する抗体もまた提供し、前記抗体は、以下の表１に列挙するＶＨ　ＣＤＲの任意の１つのアミノ酸配列を有するＶＨ　ＣＤＲを含む。特に、本発明は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に特異的に結合する抗体を提供し、前記抗体は、以下の表１に列挙する任意のＶＨ　ＣＤＲのアミノ酸配列を有する１、２、３、４、５またはそれより多いＶＨ　ＣＤＲを含む（かまたはこれらからなる）。

【０１１２】

[0087]本発明の他の抗体には、突然変異しているが、なお、表１に記載する配列に示すＣＤＲ領域と、ＣＤＲ領域において、少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、または９８パーセントの同一性を有するアミノ酸が含まれる。いくつかの態様において、これには、表１に記載する配列に示すＣＤＲ領域と比較した際、ＣＤＲ領域において、１、２、

３、４または５アミノ酸以下が突然変異する一方、なお、元来の抗体エピトープに対する特異性を維持している、突然変異体アミノ酸配列が含まれる。

【０１１３】

[0088]本発明の他の抗体には、突然変異しているが、なお、表１に記載する配列に示すフレームワーク領域と、フレームワーク領域において、少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、または９８パーセントの同一性を有するアミノ酸が含まれる。いくつかの態様において、これには、表１に記載する配列に示すフレームワーク領域と比較した際、フレームワーク領域において、１、２、３、４、５、６、または７アミノ酸以下が突然変異する一方、なお、元来の抗体エピトープに対する特異性を維持している、突然変異体アミノ酸配列が含まれる。本発明はまた、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に特異的に結合する抗体のＶＨ、ＶＬ、全長重鎖、および全長軽鎖をコードする核酸配列も提供する。

【０１１４】

[0089]本発明の方法において有用な本発明のＨＥＲ３抗体は、ＨＥＲ３のドメイン２およびドメイン４由来のアミノ酸残基を含むＨＥＲ３のコンホメーションエピトープに結合可能である。

【０１１５】

[0090]別の側面において、本発明は、表１に記載するような重鎖および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３、またはその組み合わせを含むＨＥＲ３結合抗体を提供する。抗体のＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列を、配列番号２、８、２０、２６、３８、４４、５６、６２、７４、８０、９２、９８、１１０、１１６、１２８、１３４、１４６、１５２、１６４、１７０、１８２、１８８、２００、２０６、２１８、２２４、２３６、２４２、２５４、２６０、２７２、２７８、２９０、２９６、３０８、３１４、３２６、３３２、３４４、３５０、３６２、および３６８に示す。抗体のＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列を、配列番号３、９、２１、２７、３９、４５、５７、６３、７５、８１、９３、９９、１１１、１１７、１２９、１３５、１４７、１５３、１６５、１７１、１８３、１８９、２０１、２０７、２１９、２２５、２３７、２４３、２５５、２６１、２７３、２７９、２９１、２９７、３０９、３１５、３２７、３３３、３４５、３５１、３６３、および３６９に示す。抗体のＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を、配列番号４、１０、２２、２８、４０、４６、５８、６４、７６、８２、９４、１００、１１２、１１８、１３０、１３６、１４８、１５４、１６６、１７２、１８４、１９０、２０２、２０８、２２０、２２６、２３８、２４４、２５６、２６２、２７４、２８０、２９２、２９８、３１０、３１６、３２８、３３４、３４６、３５２、３６４、および３７０に示す。抗体のＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列を、配列番号５、１１、２３、２９、４１、４７、５９、６５、７７、８３、９５、１０１、１１３、１１９、１３１、１３７、１４９、１５５、１６７、１７３、１８５、１９１、２０３、２０９、２２１、２２７、２３９、２４５、２５７、２６３、２７５、２８１、２９３、２９９、３１１、３１７、３２９、３３５、３４７、３５３、３６５、および３７１に示す。抗体のＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列を、配列番号６、１２、２４、３０、４２、４８、６０、６６、７８、８４、９６、１０２、１１４、１２０、１３２、１３８、１５０、１５６、１６８、１７４、１８６、１９２、２０４、２１０、２２２、２２８、２４０、２４６、２５８、２６４、２７６、２８２、２９４、３００、３１２、３１８、３３０、３３６、３４８、３５４、３６６、および３７２に示す。抗体のＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を、配列番号７、１３、２５、３１、４３、４９、６１、６７、７９、８５、９７、１０３、１１５、１２１、１３３、１３９、１５１、１５７、１６９、１７５、１８７、１９３、２０５、２１１、２２３、２２９、２４１、２４７、２５９、２６５、２７７、２８３、２９５、３０１、３１３、３１９、３３１、３３７、３４９、３５５、３６７、および３７３に示す。ＣＤＲ領域は、Ｋａｂａｔシステムを用いて記述される（Ｋａｂａｔら，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，第５版，米国保険福祉省，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２；Ｃｈｏ

ｔｈｉａら，（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７；Ｃｈｏｔｈｉａら，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７－８８３；およびＡｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉら，（１９９７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３，９２７－９４８）。

【０１１６】

[0091]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３のＣＤＲ２；配列番号４のＣＤＲ３；配列番号５の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号６のＣＤＲ２；および配列番号７のＣＤＲ３を含む。

【０１１７】

[0092]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２０の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２１のＣＤＲ２；配列番号２２のＣＤＲ３；配列番号２３の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２４のＣＤＲ２；および配列番号２５のＣＤＲ３を含む。

【０１１８】

[0093]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３８の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３９のＣＤＲ２；配列番号４０のＣＤＲ３；配列番号４１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号４２のＣＤＲ２；および配列番号４３のＣＤＲ３を含む。

【０１１９】

[0094]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号５６の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号５７のＣＤＲ２；配列番号５８のＣＤＲ３；配列番号５９の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号６０のＣＤＲ２；および配列番号６１のＣＤＲ３を含む。

【０１２０】

[0095]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号７４の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号７５のＣＤＲ２；配列番号７６のＣＤＲ３；配列番号７７の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号７８のＣＤＲ２；および配列番号７９のＣＤＲ３を含む。

【０１２１】

[0096]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号９２の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号９３のＣＤＲ２；配列番号９４のＣＤＲ３；配列番号９５の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号９６のＣＤＲ２；および配列番号９７のＣＤＲ３を含む。

【０１２２】

[0097]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１１０の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１１１のＣＤＲ２；配列番号１１２のＣＤＲ３；配列番号１１３の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１１４のＣＤＲ２；および配列番号１１５のＣＤＲ３を含む。

【０１２３】

[0098]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１２８の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１２９のＣＤＲ２；配列番号１３０のＣＤＲ３；配列番号１３１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１３２のＣＤＲ２；および配列番号１３３のＣＤＲ３を含む。

【０１２４】

[0099]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１４６の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１４７のＣＤＲ２；配列番号１４８のＣＤＲ３；配列番号１４９の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１５０のＣＤＲ２；および配列番号１５１のＣＤＲ３を含む。

【０１２５】

[00100]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１６４の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１６５のＣＤＲ２；配列番号１６６のＣＤＲ３；配列番号１６７の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１６８のＣＤＲ２；および配列番号１６９のＣＤＲ３を含む。

【０１２６】

[00101]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１８２の重鎖可変

領域ＣＤＲ１；配列番号１８３のＣＤＲ２；配列番号１８４のＣＤＲ３；配列番号１８５の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１８６のＣＤＲ２；および配列番号１８７のＣＤＲ３を含む。

【０１２７】

[00102]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２００の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２０１のＣＤＲ２；配列番号２０２のＣＤＲ３；配列番号２０３の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２０４のＣＤＲ２；および配列番号２０５のＣＤＲ３を含む。

【０１２８】

[00103]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２１８の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２１９のＣＤＲ２；配列番号２２０のＣＤＲ３；配列番号２２１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２２２のＣＤＲ２；および配列番号２２３のＣＤＲ３を含む。

【０１２９】

[00104]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２３６の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２３７のＣＤＲ２；配列番号２３８のＣＤＲ３；配列番号２３９の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２４０のＣＤＲ２；および配列番号２４１のＣＤＲ３を含む。

【０１３０】

[00105]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２５４の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２５５のＣＤＲ２；配列番号２５６のＣＤＲ３；配列番号２５７の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２５８のＣＤＲ２；および配列番号２５９のＣＤＲ３を含む。

【０１３１】

[00106]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２７２の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２７３のＣＤＲ２；配列番号２７４のＣＤＲ３；配列番号２７５の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２７６のＣＤＲ２；および配列番号２７７のＣＤＲ３を含む。

【０１３２】

[00107]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２９０の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２９１のＣＤＲ２；配列番号２９２のＣＤＲ３；配列番号２９３の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号２９４のＣＤＲ２；および配列番号２９５のＣＤＲ３を含む。

【０１３３】

[00108]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３０８の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３０９のＣＤＲ２；配列番号３１０のＣＤＲ３；配列番号３１１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３１２のＣＤＲ２；および配列番号３１３のＣＤＲ３を含む。

【０１３４】

[00109]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３２６の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３２７のＣＤＲ２；配列番号３２８のＣＤＲ３；配列番号３２９の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３３０のＣＤＲ２；および配列番号３３１のＣＤＲ３を含む。

【０１３５】

[00110]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３４４の重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３４５のＣＤＲ２；配列番号３４６のＣＤＲ３；配列番号３４７の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３４８のＣＤＲ２；および配列番号３４９のＣＤＲ３を含む。

【０１３６】

[00111]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３６２の重鎖可変

領域ＣＤＲ１；配列番号３６３のＣＤＲ２；配列番号３６４のＣＤＲ３；配列番号３６５の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３６６のＣＤＲ２；および配列番号３６７のＣＤＲ３を含む。

【０１３７】

[00112]特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１５のＶＨおよび配列番号１４のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３３のＶＨおよび配列番号３２のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号５１のＶＨおよび配列番号５０のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号６９および配列番号６８のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号８７のＶＨおよび配列番号８６のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１０５のＶＨおよび配列番号１０４のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１２３のＶＨおよび配列番号１２２のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１４１のＶＨおよび配列番号１４０のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１５９のＶＨおよび配列番号１５８のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１７７のＶＨおよび配列番号１７６のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号１９５のＶＨおよび配列番号１９４のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２１３のＶＨおよび配列番号２１２のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２３１のＶＨおよび配列番号２３０のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２４９のＶＨおよび配列番号２４８のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２６７のＶＨおよび配列番号２６６のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号２８５のＶＨおよび配列番号２８４のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３０３のＶＨおよび配列番号３０２のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３２１のＶＨおよび配列番号３２０のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３３９のＶＨおよび配列番号３３８のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３５７のＶＨおよび配列番号３５６のＶＬを含む。特定の態様において、ＨＥＲ３に結合する抗体は、配列番号３７５のＶＨおよび配列番号３７４のＶＬを含む。

【０１３８】

[00113]本明細書に開示する抗体は、一本鎖抗体、ディアボディ、ドメイン抗体、ナノボディ、およびユニボディの誘導体であることも可能である。さらに別の態様において、本発明は、表１に記載する配列に相同であるアミノ酸配列を含む抗体またはその断片を提供し、そして前記抗体は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に結合し、そして表１に記載する抗体の望ましい機能特性を保持する。

【０１３９】

[00114]例えば、本発明は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離モノクローナル抗体（またはその機能的断片）であって、重鎖可変領域が、配列番号１５、３３、５１、６９、８７、１０５、１２３、１４１、１５９、１７７、１９５、２１３、２３１、２４９、２６７、２８５、３０３、３２１、３３９、３５７、および３７５からなる群より選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；軽鎖可変領域が、配列番号１４、３２、５０、６８、８６、１０４、１２２、１４０、１５８、１７６、１９４、２１２、２３０、２４８、２６６、２８４、３０２、３２０、３３８、３５６、および３７４からなる群より選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；抗体はＨＥＲ３（例えばヒトおよび／またはカニクイザルＨＥＲ３）に結合し、そしてリン酸化アッセイまたはＨＥＲシグナル伝達の他の測定値（例えばホスホ－ＨＥＲ３アッセイ、ホスホ－Ａｋｔアッセイ、細胞増殖、およびＷＯ２０

１２０２２８１４に記載されるようなリガンド遮断アッセイ）で測定可能な、ＨＥＲ３のシグナル伝達活性を中和する。やはり本発明の範囲内に含まれるのは、可変重鎖および軽鎖親ヌクレオチド配列；ならびに哺乳動物細胞における発現のために最適化された全長重鎖および軽鎖配列である。本発明の他の抗体には、突然変異しているが、なお、上記配列に、少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、または９８％同一性を有するアミノ酸または核酸が含まれる。いくつかの態様において、これには、上記配列に示す可変領域と比較した際、可変領域において、アミノ酸欠失、挿入または置換により、１、２、３、４または５以下のアミノ酸が突然変異している突然変異体アミノ酸配列が含まれる。

【０１４０】

[00115]他の態様において、ＶＨおよび／またはＶＬアミノ酸配列は、表１に示す配列に、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であることも可能である。他の態様において、ＶＨおよび／またはＶＬアミノ酸配列は、１、２、３、４または５アミノ酸位以下でのアミノ酸置換を除いて、同一であることも可能である。表１に記載する抗体のＶＨおよびＶＬ領域に対して、高い（すなわち８０％またはそれより高い）同一性を有する、ＶＨおよびＶＬ領域を有する抗体は、突然変異誘発（例えば部位特異的またはＰＣＲ仲介性突然変異誘発）し、その後、本明細書に記載する機能アッセイを用いて、保持される機能に関して、コードされる改変抗体を試験することによって、得られうる。

【０１４１】

[00116]他の態様において、重鎖および／または軽鎖ヌクレオチド配列の可変領域は、上記配列に、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であることも可能である。

【０１４２】

[00117]特定の態様において、本発明の抗体は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域、ならびにＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域を有し、ここで、これらのＣＤＲ配列の１またはそれより多くは、本明細書に記載する抗体またはその保存的修飾に基づいて、明記される配列を有し、そして抗体は、本発明のＨＥＲ３結合抗体の望ましい機能特性を保持する。

【０１４３】

[00118]したがって、本発明は、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含む重鎖可変領域、ならびにＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変領域からなる単離ＨＥＲ３モノクローナル抗体、またはその断片を提供し、ここで：重鎖可変領域ＣＤＲ１アミノ酸配列は、配列番号２、８、２０、２６、３８、４４、５６、６２、７４、８０、９２、９８、１１０、１１６、１２８、１３４、１４６、１５２、１６４、１７０、１８２、１８８、２００、２０６、２１８、２２４、２３６、２４２、２５４、２６０、２７２、２７８、２９０、２９６、３０８、３１４、３２６、３３２、３４４、３５０、３６２、および３６８、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；重鎖可変領域ＣＤＲ２アミノ酸配列は、配列番号３、９、２１、２７、３９、４５、５７、６３、７５、８１、９３、９９、１１１、１１７、１２９、１３５、１４７、１５３、１６５、１７１、１８３、１８９、２０１、２０７、２１９、２２５、２３７、２４３、２５５、２６１、２７３、２７９、２９１、２９７、３０９、３１５、３２７、３３３、３４５、３５１、３６３、および３６９、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；重鎖可変領域ＣＤＲ３アミノ酸配列は、配列番号４、１０、２２、２８、４０、４６、５８、６４、７６、８２、９４、１００、１１２、１１８、１３０、１３６、１４８、１５４、１６６、１７２、１８４、１９０、２０２、２０８、２２０、２２６、２３８、２４４、２５６、２６２、２７４、２８０、２９２、２９８、３１０、３１６、３２８、３３４、３４６、３５２、３６４、および３７０、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；軽鎖可変領域ＣＤＲ１アミノ酸配列は、配列番号５、１１、２３、２９、４１、４７、５９、６５、７７、８３、９５、１０１、１１３、１１９、１３１、１３７、１４９、１５５、１６７、１７３、１８５、１９１、２０３、２０９、２２１、２２７、２３９、２

４５、２５７、２６３、２７５、２８１、２９３、２９９、３１１、３１７、３２９、３３５、３４７、３５３、３６５、および３７１、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；軽鎖可変領域ＣＤＲ２アミノ酸配列は、配列番号６、１２、２４、３０、４２、４８、６０、６６、７８、８４、９６、１０２、１１４、１２０、１３２、１３８、１５０、１５６、１６８、１７４、１８６、１９２、２０４、２１０、２２２、２２８、２４０、２４６、２５８、２６４、２７６、２８２、２９４、３００、３１２、３１８、３３０、３３６、３４８、３５４、３６６、および３７２、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；軽鎖可変領域ＣＤＲ３アミノ酸配列は、配列番号７、１３、２５、３１、４３、４９、６１、６７、７９、８５、９７、１０３、１１５、１２１、１３３、１３９、１５１、１５７、１６９、１７５、１８７、１９３、２０５、２１１、２２３、２２９、２４１、２４７、２５９、２６５、２７７、２８３、２９５、３０１、３１３、３１９、３３１、３３７、３４９、３５５、３６７、および３７３、ならびにその保存的修飾からなる群より選択され；抗体またはその断片は、ＨＥＲ３に特異的に結合し、そしてリン酸化アッセイまたはＨＥＲシグナル伝達の他の測定値（例えばホスホ－ＨＥＲ３アッセイ、ホスホ－Ａｋｔアッセイ、細胞増殖、およびＷＯ２０１２０２２８１４に記載されるようなリガンド遮断アッセイ）で測定可能な、ＨＥＲシグナル伝達経路を阻害することによって、ＨＥＲ活性を中和する。

【０１４４】

[00119]別の例において、表１に記載する抗体と交差競合する、単離抗体またはその断片。抗体は、配列番号１５、配列番号３３、配列番号５１、配列番号６９、配列番号８７、配列番号１０５、配列番号１２３、配列番号１４１、配列番号１５９、配列番号１７７、配列番号１９５、配列番号２１３、配列番号２３１、配列番号２４９、配列番号２６７、配列番号２８５、配列番号３０３、配列番号３２１、配列番号３３９、配列番号３５７、および配列番号３７５からなる群より選択されるＶＨ；ならびに配列番号１４、配列番号３２、配列番号５０、配列番号６８、配列番号８６、配列番号１０４、配列番号１２２、配列番号１４０、配列番号１５８、配列番号１７６、配列番号１９４、配列番号２１２、配列番号２３０、配列番号２４８、配列番号２６６、配列番号２８４、配列番号３０２、配列番号３２０、配列番号３３８、配列番号３５６、および配列番号３７４からなる群より選択されるＶＬ、またはこれに９７～９９パーセント同一性を有するアミノ酸配列を含むことも可能である。

【０１４５】

[00120]別の例において、単離抗体またはその断片は、配列番号２、２０、３８、５６、７４、９２、１１０、１２８、１４６、１６４、１８２、２００、２１８、２３６、２５４、２７２、２９０、３０８、３２６、３４４、および３６２からなる群より選択される重鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号３、２１、３９、５７、７５、９３、１１１、１２９、１４７、１６５、１８３、２０１、２１９、２３７、２５５、２７３、２９１、３０９、３２７、３４５、および３６３からなる群より選択されるＣＤＲ２；配列番号４、２２、４０、５８、７６、９４、１１２、１３０、１４８、１６６、１８４、２０２、２２０、２３８、２５６、２７４、２９２、３１０、３２８、３４６、および３６４からなる群より選択されるＣＤＲ３；配列番号５、２３、４１、５９、７７、９５、１１３、１３１、１４９、１６７、１８５、２０３、２２１、２３９、２５７、２７５、２９３、３１１、３２９、３４７、および３６５からなる群より選択される軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号６、２４、４２、６０、７８、９６、１１４、１３２、１５０、１６６、１８６、２０４、２２２、２４０、２５８、２７６、２９４、３１２、３３０、３４８、および３６６からなる群より選択されるＣＤＲ２；ならびに配列番号７、２５、４３、６１、７９、９７、１１５、１３３、１５１、１６９、１８７、２０５、２２３、２４１、２５９、２７７、２９５、３１３、３３１、３４９、および３６７からなる群より選択されるＣＤＲ３を含む。

【０１４６】

[00121]特定の例において、単離抗体またはその断片は、配列番号１２８の重鎖可変領

域ＣＤＲ１；配列番号１２９のＣＤＲ２；配列番号１３０のＣＤＲ３；配列番号１３１の軽鎖可変領域ＣＤＲ１；配列番号１３２のＣＤＲ２；および配列番号１３３のＣＤＲ３を含む。

【０１４７】

[00122]本発明で用いる抗体は；Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ$_2$）’、Ｆ（ａｂ）$_2$’、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ、ＶＨ、ＶＬ、ｄＡｂからなる群より選択されるＨＥＲ３に結合する抗体の断片であることも可能である。

【０１４８】

[00123]本発明にはまた、表１に記載するＨＥＲ３結合抗体が相互作用するのと同じエピトープと相互作用する（例えば結合、立体障害、安定化／脱安定化、空間分布によって）抗体も含まれる。

【０１４９】

[00124]本発明は、ＨＥＲ３タンパク質（例えばヒトおよび／またはカニクイザル／マウス／ラットＨＥＲ３）に特異的に結合する完全ヒト抗体を提供する。キメラまたはヒト化抗体に比較して、本発明のヒトＨＥＲ３結合抗体は、ヒト被験体に投与した際、さらに減少した抗原性を有する。

【０１５０】

[00125]当該技術分野に知られる方法を用いて、ヒトＨＥＲ３結合抗体を生成することも可能である。例えば、ヒューマニアリング（ｈｕｍａｎｅｅｒｉｎｇ）技術が、非ヒト抗体を操作ヒト抗体に変換するために用いられる。米国特許公報第２００５０００８６２５は、非ヒト抗体のものに比較して、同じ結合特性を維持するか、またはより優れた結合特性を提供しながら、抗体において、非ヒト抗体可変領域をヒト可変領域で置き換えるためのｉｎ　ｖｉｖｏ法を記載する。

【０１５１】

[00126]別の側面において、本発明は、本発明のＨＥＲ３結合抗体またはその断片を含む、二重パラトープ、二重特異性または多重特異性分子を特徴とする。本発明の抗体またはその断片は、別の機能分子、例えば別のペプチドまたはタンパク質（例えば別の抗体または受容体に対するリガンド）に誘導体化されるかまたは連結されて、少なくとも２つの異なる結合部位またはターゲット分子に結合する二重特異性分子を生成することも可能である。本発明の抗体を実際、１より多い他の機能分子に誘導体化するかまたは連結して、２より多い異なる結合部位および／またはターゲット分子に結合する二重パラトープまたは多重特異性分子を生成することも可能である。本発明の二重特異性分子を生成するため、本発明の抗体を、１またはそれより多い他の結合分子、例えば別の抗体、抗体断片、ペプチドまたは結合擬似体に、機能的に連結させて（例えば化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合等によって）、二重特異性分子が生じるようにすることも可能である。

【０１５２】

[00127]いくつかの態様において、低悪性度漿液性卵巣癌の治療に使用可能な抗体またはその断片は、本明細書にその全体が援用される、ＷＯ　２０１２／０２２８１４；ＷＯ　２０１３／０８４１４７；ＷＯ　２０１３／０８４１４８；およびＷＯ　２０１３／０８４１５１に記載される任意の抗体およびその断片であることも可能である。

【０１５３】

[00128]抗体の組み合わせ

[00129]別の側面において、本発明は、別の抗体、小分子阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３キナーゼ阻害剤などの他の療法剤とともに用いる、本発明のＨＥＲ３抗体またはその断片に関する。さらに他の側面において、ＨＥＲ２および／またはＥＧＦＲ抗体をＨＥＲ３抗体または他の療法剤と組み合わせて用いることも可能である。例には、限定されるわけではないが、以下が含まれる：

[00130]ＨＥＲ１阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、限定されるわけではないが、マツズマブ（ＥＭＤ７２０００）、

[00131]エルビタックス（登録商標）／セツキシマブ（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ベクティビ

ックス（登録商標）／パニツムマブ（Ａｍｇｅｎ）、ｍＡｂ８０６、およびニモツズマブ（ＴｈｅｒａＣＩＭ）、イレッサ（登録商標）／ゲフィチニブ（Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）；ＣＩ－１０３３（ＰＤ１８３８０５）（Ｐｆｉｚｅｒ）、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、タイケルブ（登録商標）／トシル酸ラパチニブ（ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅＢｅｅｃｈａｍ）、タルセバ（登録商標）／エルロチニブＨＣＬ（ＯＳＩ－７７４）（ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍａ）、およびＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、およびＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍによって商標トボク（登録商標）で販売されているＮ－［４－［（３－シクロ－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－ブテナミドを含むＨＥＲ１阻害剤とともに用いることも可能である。

【０１５４】

[00132]ＨＥＲ２阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、限定されるわけではないが、ペルツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈによって商標オムニターグ（登録商標）で販売されている）、トラスツズマブ（Ｇｅｎｅｔｅｃｈ／Ｐｖｏｃｈｅによって商標ハーセプチン（登録商標）で販売されている）、ＭＭ－１１１、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－エナミドとしても知られ、そしてＰＣＴ公報第ＷＯ　０５／０２８４４３に記載される）、ラパチニブまたはトシル酸ラパチニブ（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅによって、商標タイケルブ（登録商標）で販売されている）を含むＨＥＲ２阻害剤とともに用いることも可能である。

【０１５５】

[00133]ＨＥＲ３阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、限定されるわけではないが、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１１１、ＩＢ４Ｃ３、２ＤＩＤ１２（Ｕ３　Ｐｈａｒｍａ　ＡＧ）、ＡＭＧ８８８（Ａｍｇｅｎ）、ＡＶ－２０３（Ａｖｅｏ）、ＭＥＨＤ７９４５Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、およびＨＥＲ３を阻害する小分子を含むＨＥＲ３阻害剤とともに用いることも可能である。

【０１５６】

[00134]ＨＥＲ４阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、ＨＥＲ４阻害剤とともに用いることも可能である。

[00135]ＰＩ３Ｋ阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、限定されるわけではないが、４－［２－（１Ｈ－インダゾル－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としてもまた知られ、そしてＰＣＴ公報第ＷＯ　０９／０３６０８２およびＷＯ　０９／０５５７３０に記載される）、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］プロピオニトリル（ＢＥＺ　２３５またはＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としてもまた知られ、そしてＰＣＴ公報第ＷＯ　０６／１２２８０６に記載される）、ＢＭＫ１２０およびＢＹＬ７１９を含むＰＩ３キナーゼ阻害剤とともに用いることも可能である。１つの例において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は（Ｓ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－アミド１－（｛４－メチル－５－［２－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）－ピリジン－４－イル］－チアゾル－２－イル｝アミド）である。

【０１５７】

[00136]ｍＴＯＲ阻害剤：ＨＥＲ３抗体またはその断片を、限定されるわけではないが、テムシロリムス（Ｐｆｉｚｅｒによって商標トリセル（登録商標）で販売されている）、リダホロリムス（以前はデフェロリムスとして知られた、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ，２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３，２９，３５－ヘキサメチル－２，３

，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０４，９］ヘキサトリアコンタ－１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、デホロリムス、ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９（Ａｒｉａｄ Ｐａｒｍ．）としてもまた知られ、ＰＣＴ公報第ＷＯ ０３／０６４３８３に記載される）、エベロリムス（ＲＡＤＯＯＩ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓによって商標アフィニトール（登録商標）で販売されている）を含むｍＴＯＲ阻害剤とともに用いることも可能である。１またはそれより多い療法剤を同時に、あるいは本発明のＨＥＲ３抗体またはその断片の投与の前または後のいずれかで投与することも可能である。

【０１５８】

[00137]予防的および療法的使用

[00138]本発明は、ＨＥＲ３に特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量（例えば低悪性度漿液性卵巣癌増殖を阻害する抗体の用量）を投与することによって、疾患または障害を治療する方法を提供する。特定の態様において、本発明は、低悪性度漿液性卵巣癌を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、ＨＥＲ２に特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量を投与することも可能である。いくつかの態様において、ＥＧＦＲに特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量を投与することも可能である。さらに他の態様において、さらなる療法剤を投与することも可能である。いくつかの態様において、さらなる療法剤は、１またはそれより多いＨＥＲ１阻害剤ならびに／あるいは１またはそれより多いＨＥＲ２阻害剤ならびに／あるいは１またはそれより多いＨＥＲ３阻害剤ならびに／あるいは１またはそれより多いＨＥＲ４阻害剤、ならびに／あるいは１またはそれより多いｍＴＯＲ阻害剤ならびに／あるいは１またはそれより多いＰＩ３キナーゼ阻害剤より選択される。いくつかの態様において、さらなる療法剤は：ゲムシタビン、パクリタキセル、メシル酸イマチニブ、リンゴ酸スニチニブ、アドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびメトトレキセートより選択される。

【０１５９】

[00139]薬学的組成物

[00140]ＨＥＲ３結合抗体（損なわれていないまたは結合性断片）を含む薬学的または無菌組成物を調製するため、ＨＥＲ３結合抗体（損なわれていないまたは結合性断片）を、薬学的に許容されうるキャリアーまたは賦形剤と混合する。組成物は、さらに、低悪性度漿液性卵巣癌を治療するかまたは防止するために適した１またはそれより多い他の療法剤を含有することも可能である。

【０１６０】

[00141]生理学的に許容されうるキャリアー、賦形剤、または安定化剤と混合することによって、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、ローション、または懸濁物の形で、療法剤および診断剤の配合物を調製することも可能である（例えば、Ｈａｒｄｍａｎら，（２００１） Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ニューヨーク州ニューヨーク；Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００） Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，ニューヨーク州ニューヨーク；Ａｖｉｓら（監修）（１９９３） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ニューヨーク州；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（監修）（１９９０） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ニューヨーク州；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（監修）（１９９０） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ニューヨーク州；ＷｅｉｎｅｒおよびＫｏｔｋｏｓｋｉｅ（２０００） Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ

ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，ニューヨーク州ニューヨークを参照されたい）。

【０１６１】

[00142]療法剤の投与措置の選択は、実体の血清または組織代謝回転速度、症状のレベル、実体の免疫原性、および生物学的マトリックス中のターゲット細胞のアクセス可能性を含む、いくつかの要因に応じる。特定の態様において、投与措置は、副作用の許容されうるレベルと調和して、患者に送達される療法剤の量を最大限にする。したがって、送達される生物学的剤の量は、部分的に、特定の実体および治療中の状態の重症度に応じる。抗体、サイトカイン、および小分子の適切な用量を選択する際の指針が利用可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（監修）（１９９１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ニューヨーク州ニューヨーク；Ｂａｃｈ（監修）（１９９３）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ニューヨーク州ニューヨーク；Ｂａｅｒｔら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍら，（１９９９）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎら，（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚら，（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙら，（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２を参照されたい）。

【０１６２】

[00143]適切な用量の決定は、臨床医によって、例えば治療に影響を及ぼすことが当該技術分野に知られるかまたは推測される、あるいは治療に影響を及ぼすことが予測される、パラメータまたは要因を用いて、行われる。一般的に、用量は、最適用量より幾分低い量で開始され、そしてその後、任意の負の副作用に比較して、望ましいまたは最適な効果が達成されるまで、小さい増分で増加される。重要な診断測定値には、例えば炎症の症状の測定値または産生される炎症性サイトカインのレベルが含まれる。

【０１６３】

[00144]本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成物、および投与様式に関して、望ましい療法反応を達成するために有効な活性成分の量を得るように、多様でありうる。選択される投薬量レベルは、使用する本発明の特定の組成物、あるいはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時期、使用する特定の化合物の排出速度、治療期間、使用する特定の組成物と組み合わせて用いる他の薬剤、化合物および／または物質、治療中の患者の年齢、性別、体重、状態、全身健康状態、および以前の病歴、ならびに医学業で知られる同様の要因を含む、多様な薬物動態学的要因に応じるであろう。本発明の抗体またはその断片を含む組成物を、連続注入によって、あるいは例えば１日、１週間、または週に１～７回の間隔を開けた用量によって、提供することも可能である。用量を静脈内、皮下、局所、経口、鼻、直腸、筋内、脳内、または吸入によって提供することも可能である。特定の投薬プロトコルは、重大な望ましくない副作用を回避する最大用量または投薬頻度を伴うものである。週あたりの総用量は、少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重、少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、少なくとも０．５μｇ／ｋｇ、少なくとも１μｇ／ｋｇ、少なくとも１０μｇ／ｋｇ、少なくとも１００μｇ／ｋｇ、少なくとも０．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも３０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも４０ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも５０ｍｇ／ｋｇであることも可能である（例えば、Ｙａｎｇら，（２００３）Ｎｅｗ Ｅ

ｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：４２７－４３４；Ｈｅｒｏｌｄら，（２００２）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４６：１６９２－１６９８；Ｌｉｕら，（１９９９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈ．６７：４５１－４５６；Ｐｏｒｔｉｅｌｊｉら，（２００３）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５２：１３３－１４４を参照されたい）。抗体またはその断片の望ましい用量は、モル／ｋｇ体重に基づく抗体またはポリペプチドに関するものとほぼ同じである。抗体またはその断片の望ましい血漿濃度は、モル／ｋｇ体重に基づくものとほぼ同じである。用量は、少なくとも１５μｇ、少なくとも２０μｇ、少なくとも２５μｇ、少なくとも３０μｇ、少なくとも３５μｇ、少なくとも４０μｇ、少なくとも４５μｇ、少なくとも５０μｇ、少なくとも５５μｇ、少なくとも６０μｇ、少なくとも６５μｇ、少なくとも７０μｇ、少なくとも７５μｇ、少なくとも８０μｇ、少なくとも８５μｇ、少なくとも９０μｇ、少なくとも９５μｇ、または少なくとも１００μｇであることも可能である。被験体に投与される用量は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２回あるいはそれより多いことも可能である。本発明の抗体またはその断片に関しては、患者に投与される投薬量は、０．０００１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ患者体重であることも可能である。投薬量は、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、０．０００１～０．１０ｍｇ／ｋｇ、０．００１～０．５ｍｇ／ｋｇ、０．０１～０．２５ｍｇ／ｋｇ、または０．０１～０．１０ｍｇ／ｋｇ患者体重であることも可能である。

【０１６４】

[00145]ｍｇ／ｋｇで示す投与しようとする用量をキログラム（ｋｇ）の患者体重に乗じた値を用いて、本発明の抗体またはその断片の投薬量を計算することも可能である。本発明の抗体またはその断片の投薬量は、１５０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１２５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１００μｇ／ｋｇまたはそれ未満、９５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、９０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、８５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、８０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、７５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、７０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、６５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、６０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、５５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、５０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、４５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、４０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、３５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、３０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、２５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、２０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１０μｇ／ｋｇまたはそれ未満、５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、２．５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、２μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１．５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、１μｇ／ｋｇまたはそれ未満、０．５μｇ／ｋｇまたはそれ未満、あるいは０．５μｇ／ｋｇ患者体重またはそれ未満であることも可能である。

【０１６５】

[00146]本発明の抗体またはその断片の単位用量は、０．１ｍｇ～２０ｍｇ、０．１ｍｇ～１５ｍｇ、０．１ｍｇ～１２ｍｇ、０．１ｍｇ～１０ｍｇ、０．１ｍｇ～８ｍｇ、０．１ｍｇ～７ｍｇ、０．１ｍｇ～５ｍｇ、０．１～２．５ｍｇ、、０．２５ｍｇ～６０ｍｇ、、０．２５ｍｇ～４０ｍｇ、０．２５ｍｇ～２０ｍｇ、０．２５～１５ｍｇ、０．２５～１２ｍｇ、０．２５～１０ｍｇ、０．２５～８ｍｇ、０．２５ｍｇ～７ｍｇ、０．２５ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～２．５ｍｇ、１ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ～１５ｍｇ、１ｍｇ～１２ｍｇ、１ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～８ｍｇ、１ｍｇ～７ｍｇ、１ｍｇ～５ｍｇ、または１ｍｇ～２．５ｍｇであることも可能である。

【０１６６】

[00147]本発明の抗体またはその断片の投薬量は、被験体において、少なくとも０．１μｇ／ｍｌ、少なくとも０．５μｇ／ｍｌ、少なくとも１μｇ／ｍｌ、少なくとも２μｇ／ｍｌ、少なくとも５μｇ／ｍｌ、少なくとも６μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌ

、少なくとも１５μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌ、少なくとも５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１００μｇ／ｍｌ、少なくとも１２５μｇ／ｍｌ、少なくとも１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１７５μｇ／ｍｌ、少なくとも２００μｇ／ｍｌ、少なくとも２２５μｇ／ｍｌ、少なくとも２５０μｇ／ｍｌ、少なくとも２７５μｇ／ｍｌ、少なくとも３００μｇ／ｍｌ、少なくとも３２５μｇ／ｍｌ、少なくとも３５０μｇ／ｍｌ、少なくとも３７５μｇ／ｍｌ、または少なくとも４００μｇ／ｍｌの血清力価を達成することも可能である。あるいは、本発明の抗体またはその断片は、被験体において、少なくとも０．１μｇ／ｍｌ、少なくとも０．５μｇ／ｍｌ、少なくとも１μｇ／ｍｌ、少なくとも２μｇ／ｍｌ、少なくとも５μｇ／ｍｌ、少なくとも６μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌ、少なくとも１５μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌ、少なくとも５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１００μｇ／ｍｌ、少なくとも１２５μｇ／ｍｌ、少なくとも１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１７５μｇ／ｍｌ、少なくとも２００μｇ／ｍｌ、少なくとも２２５μｇ／ｍｌ、少なくとも２５０μｇ／ｍｌ、少なくとも２７５μｇ／ｍｌ、少なくとも３００μｇ／ｍｌ、少なくとも３２５μｇ／ｍｌ、少なくとも３５０μｇ／ｍｌ、少なくとも３７５μｇ／ｍｌ、または少なくとも４００μｇ／ｍｌの血清力価を達成することも可能である。

【０１６７】

[00148]本発明の抗体またはその断片の用量を反復することも可能であり、そして投与は、少なくとも１日、２日、３日、５日、７日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヶ月、７５日、３ヶ月、または少なくとも６ヶ月、離れていることも可能である。

【０１６８】

[00149]特定の患者に関する有効量は、治療中の状態、患者の全体の健康状態、投与法、経路および用量、ならびに副作用の重症度などの要因に応じて多様でありうる（例えば、Ｍａｙｎａｒｄら，（１９９６）Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ ＳＯＰｓ ｆｏｒ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ，フロリダ州ボカラトン；Ｄｅｎｔ（２００１）Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｕｒｃｈ ＰｕｂＬ，英国ロンドンなどを参照されたい）。

【０１６９】

[00150]投与経路は、例えば局所または皮膚適用によるか、静脈内、腹腔内、脳内、筋内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病変内による注射または注入、あるいは持続放出系または移植物によることも可能である（例えば、Ｓｉｄｍａｎら，（１９８３）Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：５４７－５５６；Ｌａｎｇｅｒら，（１９８１）Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．１５：１６７－２７７；Ｌａｎｇｅｒ（１９８２）Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．１２：９８－１０５；Ｅｐｓｔｅｉｎら，（１９８５）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８－３６９２；Ｈｗａｎｇら，（１９８０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４０３０－４０３４；米国特許第６，３５０，４６６号および第６，３１６，０２４号を参照されたい）。必要な場合、組成物にはまた、可溶化剤および注射部位の疼痛を和らげるための局所麻酔剤、例えばリドカインが含まれることも可能である。さらにまた、例えば吸入器またはネブライザーの使用およびエアロゾル化剤を用いた配合によって、肺投与を使用することも可能である。例えば、各々、その全体が本明細書に援用される、米国特許第６，０１９，９６８号、第５，９８５，３２０号、第５，９８５，３０９号、第５，９３４，２７２号、第５，８７４，０６４号、第５，８５５，９１３号、第５，２９０，５４０号、および第４，８８０，０７８号；ならびにＰＣＴ公報第ＷＯ ９２／１９２４４号、第ＷＯ ９７／３２５７２号、第ＷＯ ９７／４４０１３号、第ＷＯ ９８／３１３４６号、および第ＷＯ ９９／６６９０３号を参照されたい。

【０１７０】

[00151]また、本発明の組成物を、当該技術分野に知られる多様な方法の１またはそれより多くを用いて、１またはそれより多い投与経路を通じて、投与することも可能である

。当業者に認識されるであろうように、投与経路および／または投与様式は、望ましい結果に応じて多様であろう。本発明の抗体またはその断片のために選択される投与経路には、静脈内、筋内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経口投与経路が含まれ、例えば注射または注入によるものがある。非経口投与は、腸内および局所投与以外の投与様式に相当しうるものであり、通常、注射により、そしてこれには限定なしに、静脈内、筋内、動脈内、クモ膜下腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入が含まれる。あるいは、本発明の組成物を、非・非経口経路、例えば局所、表皮または粘膜投与経路、例えば鼻内、経口、膣、直腸、舌下または局所を通じて投与することも可能である。１つの態様において、本発明の抗体またはその断片を注入によって投与する。別の態様において、本発明の多重特異性エピトープ結合タンパク質を皮下投与する。本発明の抗体またはその断片を、徐放または持続放出系で投与する場合、ポンプを用いて、徐放または持続放出を達成することも可能である（Ｌａｎｇｅｒ、上記；Ｓｅｆｔｏｎ，（１９８７）ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０；Ｂｕｃｈｗａｌｄら，（１９８０），Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７；Ｓａｕｄｅｋら，（１９８９）Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４を参照されたい）。ポリマー物質を用いて、本発明の療法の徐放または持続放出を達成することも可能である（例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，ＬａｎｇｅｒおよびＷｉｓｅ（監修），ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，フロリダ州ボカラトン（１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，ＳｍｏｌｅｎおよびＢａｌｌ（監修），Ｗｉｌｅｙ，ニューヨーク（１９８４）；ＲａｎｇｅｒおよびＰｅｐｐａｓ，（１９８３）Ｊ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１を参照されたい；また、Ｌｅｖｙら，（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０；Ｄｕｒｉｎｇら，（１９８９）Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１；Ｈｏｗａｒｄら，（１９８９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５）：米国特許第５，６７９，３７７号：米国特許第５，９１６，５９７号：米国特許第５，９１２，０１５号：米国特許第５，９８９，４６３号：米国特許第５，１２８，３２６号；ＰＣＴ公報第ＷＯ ９９／１５１５４号；およびＰＣＴ公報第ＷＯ ９９／２０２５３号もまた参照されたい。持続放出配合物中で用いられるポリマーの例には、限定されるわけではないが、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－コ－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－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、およびポリオルトエステルが含まれる。１つの態様において、持続放出配合物中で用いられるポリマーは、不活性であり、浸出しうる不純物を含まず、保存中に安定であり、無菌で、そして生物分解性である。徐放または持続放出系を、予防または療法ターゲットの近傍に配置し、こうして全身用量の一部のみがあればよいようにすることも可能である（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，上記中，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４）を参照されたい）。

【０１７１】

[00152]徐放系は、Ｌａｎｇｅｒ，（１９９０），Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３による総説で論じられる。当業者に知られる任意の技術を用いて、本発明の１またはそれより多い抗体またはその断片を含む持続放出配合物を産生することも可能である。例えば、各々、その全体が本明細書に援用される、米国特許第４，５２６，９３８号、ＰＣＴ公報ＷＯ ９１／０５５４８、ＰＣＴ公報ＷＯ ９６／２０６９８、Ｎｉｎｇら，（１９９６），Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３９：１７９－１８９、Ｓｏｎｇら，（１９９５）ＰＤＡ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａ

rmaceutical Science & Technology 50：372－397、Cleekら, （1997） Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24：853－854、およびLamら, （1997） Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24：759－760を参照されたい。

【0172】

[00153]本発明の抗体またはその断片を局所投与する場合、これらを軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ジェル、シャンプー、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョン、または当業者に周知の他の型で配合することも可能である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., ペンシルバニア州イーストン（1995）を参照されたい。スプレー不能局所投薬型に関しては、典型的には、局所適用に適合し、そしていくつかの場合、水よりも大きい動粘性を有するキャリアー、あるいは1またはそれより多い賦形剤を含む、粘性から半固形または固形型を使用する。適切な配合物には、限定なしに、望ましい場合、無菌であるか、または多様な特性、例えば浸透圧などに影響を及ぼすため、補助剤（例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤、緩衝剤または塩）と混合された、溶液、懸濁物、エマルジョン、クリーム、軟膏、粉末、リニメント、膏薬等が含まれる。他の適切な局所投薬型には、スプレー可能エアロゾル調製物が含まれ、ここで活性剤は、いくつかの場合、固形または液体不活性キャリアーと合わされて、加圧揮発性物質（例えばガス状噴霧剤、例えばフロン）との混合物中に、または圧搾ボトル中にパッケージングされる。望ましい場合、湿潤剤または保水剤もまた、薬学的組成物および投薬型に添加することも可能である。こうしたさらなる成分の例が当該技術分野に周知である。

【0173】

[00154]抗体またはその断片を含む組成物を鼻内投与する場合、エアロゾル型、スプレー、ミストまたはドロップの形で配合することも可能である。特に、本発明にしたがって使用するための予防剤または療法剤は、適切な噴霧剤（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、二酸化炭素または他の適切なガス）を使用して、加圧パックまたはネブライザーから、エアロゾルスプレー提示の型で好適に送達可能である。加圧エアロゾルの場合、測定された量を送達するバルブを提供することによって、投薬単位を決定することも可能である。化合物および適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンの粉末混合物を含有する、吸入器または吸入装置で使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチンで構成される）を配合することも可能である。

【0174】

[00155]第二の療法剤、例えばサイトカイン、ステロイド、化学療法剤、抗生物質、または放射線を用いた同時投与または治療のための方法が当該技術分野に知られる（例えばHardmanら, （監修）（2001） Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw－Hill, ニューヨーク州ニューヨーク；PoleおよびPeterson（監修）（2001） Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, ペンシルバニア州フィラデルフィア；ChabnerおよびLongo（監修）（2001） Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, ペンシルバニア州フィラデルフィアを参照されたい）。療法剤の有効量は、症状を、少なくとも10％；少なくとも20％；少なくとも約30％＞；少なくとも約40％＞；または少なくとも50％減少させることも可能である。

【0175】

[00156]本発明の抗体またはその断片と組み合わせて投与可能なさらなる療法（例えば予防剤または療法剤）は、本発明の抗体またはその断片とは、５分未満空けて、３０分未満空けて、１時間空けて、約１時間空けて、約１～約２時間空けて、約２時間～約３時間空けて、約３時間～約４時間空けて、約４時間～約５時間空けて、約５時間～約６時間空けて、約６時間～約７時間空けて、約７時間～約８時間空けて、約８時間～約９時間空けて、約９時間～約１０時間空けて、約１０時間～約１１時間空けて、約１１時間～約１２時間空けて、約１２時間～１８時間空けて、１８時間～２４時間空けて、２４時間～３６時間空けて、３６時間～４８時間空けて、４８時間～５２時間空けて、５２時間～６０時間空けて、６０時間～７２時間空けて、７２時間～８４時間空けて、８４時間～９６時間空けて、または９６時間～１２０時間空けて、投与することも可能である。１回の同じ診察時に２またはそれより多い療法を投与することも可能である。

【０１７６】

[00157]本発明の抗体またはその断片および他の療法を周期的に投与することも可能である。周期療法は、ある期間に渡る第一の療法の投与（例えば第一の予防剤または療法剤）、その後、ある期間に渡る第二の療法の投与（例えば第二の予防剤または療法剤）、場合によって、その後、ある期間に渡る第三の療法の投与（例えば予防剤または療法剤）等を伴い、そして療法の１つに対する耐性の発展を減少させ、療法の１つの副作用を回避するかまたは減少させ、そして／または療法の有効性を改善するために、この連続投与、すなわち周期を反復することを伴う。

【０１７７】

[00158]特定の態様において、本発明の抗体またはその断片を配合して、ｉｎ　ｖｉｖｏでの適切な分布を確実にすることも可能である。例えば、血液脳関門（ＢＢＢ）は、多くの非常に親水性の化合物を排除する。本発明の療法化合物がＢＢＢを横断することを確実にするため（望ましい場合）、これらを、例えばリポソーム中で配合することも可能である。リポソームを製造する方法に関しては、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号；第５，３７４，５４８号；および第５，３９９，３３１号を参照されたい。リポソームは、特定の細胞または臓器内に選択的に輸送され、したがってターゲティング化薬剤送達を増進する、１またはそれより多い部分を含むことも可能である（例えば、Ｒａｎａｄｅ，（１９８９）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２９：６８５を参照されたい）。例示的なターゲティング部分には、葉酸またはビオチン（例えば、Ｌｏｗらに対する米国特許第５，４１６，０１６号を参照されたい）；マンノシド（Ｕｍｅｚａｗａら，（１９８８）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１５３：１０３８）；抗体（Ｂｌｏｅｍａｎら，（１９９５）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３５７：１４０；Ｏｗａｉｓら，（１９９５）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．３９：１８０）；界面活性剤プロテインＡ受容体（Ｂｒｉｓｃｏｅら，（１９９５）Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１２３３：１３４）；ｐ１２０（Ｓｃｈｒｅｉｅｒら，（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９：９０９０）が含まれる；Ｋ．Ｋｅｉｎａｎｅｎ；Ｍ．Ｌ．Ｌａｕｋｋａｎｅｎ（１９９４）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３４６：１２３；Ｊ．Ｊ．Ｋｉｌｌｉｏｎ；Ｉ．Ｊ．Ｆｉｄｌｅｒ（１９９４）Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４：２７３もまた参照されたい。

【０１７８】

[00159]本発明は、投与の必要がある被験体への、本発明の抗体またはその断片を単独で、あるいは他の療法剤と組み合わせて含む薬学的組成物の投与のためのプロトコルを提供する。本発明の組み合わせ療法の療法（例えば予防剤または療法剤）を被験体に同時にまたは連続して投与することも可能である。また、本発明の組み合わせ療法の療法（例えば予防剤または療法剤）を周期投与することも可能である。周期療法は、ある期間に渡る第一の療法の投与（例えば第一の予防剤または療法剤）、その後、ある期間に渡る第二の療法の投与（例えば第二の予防剤または療法剤）を伴い、そして療法（例えば剤）の１つに対する耐性の発展を減少させ、療法（例えば剤）の１つの副作用を回避するかまたは減

少させ、そして／または療法の有効性を改善するために、この連続投与、すなわち周期を反復することを伴う。

【０１７９】

[00160]本発明の組み合わせ療法の療法（例えば予防剤または療法剤）を被験体に同時に投与することも可能である。用語「同時に」は、正確に同じ時点での療法（例えば予防剤または療法剤）の投与に限定されず、むしろ、本発明の抗体またはその断片を含む薬学的組成物を、連続して、そして本発明の抗体が、他の療法（単数または複数）とともに作用して、これらをそうでなく投与した場合よりも、増加した利益を提供するような時間間隔内に、被験体に投与することを意味する。例えば、各療法を、同時に、または任意の順序で、異なる時点で連続して、被験体に投与することも可能である；が、同じ時点で投与されない場合、これらは、望ましい療法的または予防的効果を提供するように十分に近い時点で投与されなければならない。各療法を、任意の適切な型で、そして適切な経路によって、別個に被験体に投与することも可能である。多様な態様において、療法（例えば予防剤または療法剤）を、１５分未満、３０分未満、１時間未満空けて、約１時間空けて、約１時間～約２時間空けて、約２時間～約３時間空けて、約３時間～約４時間空けて、約４時間～約５時間空けて、約５時間～約６時間空けて、約６時間～約７時間空けて、約７時間～約８時間空けて、約８時間～約９時間空けて、約９時間～約１０時間空けて、約１０時間～約１１時間空けて、約１１時間～約１２時間空けて、２４時間空けて、４８時間空けて、７２時間空けて、または１週間空けて、投与する。他の態様において、同じ診察時に２またはそれより多い療法（例えば予防剤または療法剤）を投与する。

【０１８０】

[00161]組み合わせ療法の予防剤または療法剤を、同じ薬学的組成物中で、被験体に投与することも可能である。あるいは、組み合わせ療法の予防剤または療法剤を、別個の薬学的組成物中で、被験体に同時投与することも可能である。予防剤または療法剤を、同じまたは異なる投与経路によって、被験体に投与することも可能である。本発明は完全に記載されているが、例示であり、そしてさらなる限定を意味しない、以下の実施例および請求項によってさらに例示される。

【０１８１】

[00162]１つの例において、本発明には、被験体において低悪性度漿液性卵巣癌を治療する方法であって、例えば表１に示すような、ＨＥＲ３に特異的に結合する抗体またはその断片の療法的有効量を、被験体に投与する工程を含む、前記方法が含まれる。１つの例において、方法には、低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者に、ＭＯＲ１０７０３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む抗体を投与する工程が含まれる。さらに別の例において、方法には、低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者に、１０～５０ｍｇ／ｋｇの間の用量で、ＭＯＲ１０７０３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む抗体を投与する工程が含まれる。なおさらに別の例において、方法には、低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者に、１０～５０ｍｇ／ｋｇの間の用量で（例えば週１回、２週に１回、３週に１回、または１ヶ月１回）、ＭＯＲ１０７０３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む抗体を投与する工程が含まれる。なおさらに別の例において、方法には、低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者に、毎週４０ｍｇ／ｋｇの用量で、ＭＯＲ１０７０３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む抗体を投与する工程が含まれる。

【実施例】

【０１８２】

[00163]実施例

[00164]ＭＯＲ１０７０３またはＲＮＡｉを用いたＨＥＲ３の遮断は、初代卵巣癌細胞のサブセットにおいて、増殖を阻害することも可能である。

【０１８３】

[00165]モノクローナル抗外部ドメインＨＥＲ３抗体であるＭＯＲ１０７０３を、各々、単一の卵巣癌所持患者に由来する腹水から得た、初代卵巣癌細胞系統のパネルに添加した。続く細胞増殖および生存度を、６日間の連続抗体曝露後に行ったＡＴＰに基づくＣｅ

ｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイで評価した（図１）。試験した２１の初代卵巣癌細胞パックの大部分は、ウェスタンブロッティングによって決定した際、Ｙ１２８９位でリン酸化されたＨＥＲ３を含有することが見出されたが、４つのみは、ＭＯＲ１０７０３曝露に対して感受性の証拠を示した。

【０１８４】

[00166]ＭＯＲ１０７０３で観察された効果がＮＲＧ１／ＨＥＲ３シグナル伝達回路の干渉によって仲介されるかどうかを決定するため、本発明者らは、２つの感受性細胞パック、ＤＦ７６およびＤＦ１４１に対して、ＮＲＧ１およびＨＥＲ３をターゲティングする、よく検証された（Ｓｈｅｎｇら）小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）を用いて、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）を行った（図２）。ｓｉＮＲＧ１およびｓｉＨＥＲ３の両方を独立に試験し、これらは、偽トランスフェクションまたは対照ｓｉＲＮＡに比較した際、細胞増殖／生存度に影響を及ぼした。これらの結果は、これらの細胞におけるＭＯＲ１０７０３の観察される効果が、活性化されたＨＥＲ３機能との干渉の結果であることを示唆する。

【０１８５】

[00167]ＨＥＲ３遮断に対する感受性は、初代低悪性度漿液性卵巣癌細胞には存在するが、低悪性度漿液性卵巣癌細胞株には存在しない。

[00168]ＨＥＲ３抗体に対する感受性が観察される初代細胞パックが、ＨＥＲ３特異的療法が最も有効である卵巣癌サブセットをさらに定義することを補助しうる、何らかの共通の特性を共有するかどうかを調べた。ＤＦ７６およびＤＦ１４１は、どちらも、活性化されたＨＥＲ３を含有したが、この特性はまた、ＭＯＲ１０７０３に感受性でない細胞パックにも存在した（表１）。しかし、これらの感受性細胞パック両方、ならびに２つの他の感受性細胞パック、ＤＦ１９２およびＤＦ２２５の組織病理学的特性は、グレード１またはグレード２漿液性卵巣癌のものであり、低悪性度漿液性卵巣癌の診断と一致した。他の細胞パックのいずれの間でもＭＯＲ１０７０３感受性は観察されず、これらの細胞パックの大部分は、高悪性度漿液性卵巣癌と特徴付けられた。

【０１８６】

[00169]表２　ＤＦ初代の特徴付けおよびＭＯＲ１０７０３の効果

【０１８７】

【表２】

細胞パック	組織学	HER3	pHER3	NRG1	RNAi	MOR10703
DF09	-	存在	存在	存在	未試験	効果なし
DF14	-	存在	存在	存在	未試験	効果なし
DF37	-	存在	非存在	非存在	効果なし	効果なし
DF45	-	存在	存在	存在	未試験	効果なし
DF59	-	存在	存在	存在	未試験	効果なし
DF63	グレード3漿液性	存在	低	未試験	未試験	効果なし
DF76	グレード2漿液性	存在	存在	存在	siRNA毒性	増殖阻害
DF83	グレード3漿液性	存在	存在	存在	未試験	効果なし
DF94	グレード3漿液性	存在	存在	未試験	未試験	効果なし
DF96	グレード3漿液性	存在	存在	未試験	未試験	効果なし
DF101	グレード3漿液性	存在	存在	非常に低い	未試験	効果なし
DF113	グレード3類内膜	存在	存在	非常に低い	未試験	効果なし
DF141	グレード2漿液性	存在	存在	存在	siRNA毒性	増殖阻害
DF149	グレード3漿液性	存在	存在	未試験	未試験	効果なし
DF164	グレード3明細胞	存在	低	存在	未試験	効果なし
DF172	グレード3腺癌	存在	非存在	非存在	未試験	効果なし
DF192	グレード2漿液性	存在	存在	未試験	未試験	増殖阻害
DF216	腺癌	未試験	未試験	未試験	未試験	効果なし
DF225	低悪性度漿液性	存在	存在	未試験	未試験	増殖阻害

【０１８８】

[00170]これらの知見を考慮して、低悪性度漿液性卵巣癌細胞株がまた、ＨＥＲ３経路干渉に感受性であるかどうかを調べた。文献から、３つの低悪性度漿液性卵巣癌細胞株を同定した。そのうちの１つ、ＨＥＹは、ＨＥＲ３の低い発現を示すかまたは発現を示さず、検出可能な活性化されたＨＥＲ３を欠き、そしてＭＯＲ１０７０３に非感受性であった（図３）。他の２つの細胞株、ＭＰＳＣ１およびＨＯＣ－７は、活性化されたＨＥＲ３を発現した（ＭＰＳＣ１よりもＨＯＣ－７においてより低いレベルで）が、これらもまた、ＭＯＲ１０７０３に非感受性であった（図３）。

【０１８９】

[00171]腫瘍ゲノム配列の相違を調べて、配列相違が、試験した初代低悪性度漿液性卵巣癌細胞および低悪性度漿液性卵巣癌細胞株の間のＭＯＲ１０７０３感受性の相違を説明可能であるかどうかを決定した。腫瘍関連突然変異が検出されているおよそ７００遺伝子の次世代配列決定を行った。ＨＥＹ、ＭＰＳＣ１、およびＨＯＣ－７はすべて、ＢＲＡＦまたはＫＲＡＳにおいて突然変異を明らかにした（ＨＥＹ：ＢＲＡＦ　Ｇ４６４Ｅ、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ；ＭＰＳＣ１：Ｖ６００Ｌ；ＨＯＣ－７：ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ａ）が、これらの遺伝子のいずれの突然変異も初代低悪性度試料では検出されなかった。非反応性低悪性度漿液性卵巣癌細胞株から初代低悪性度漿液性卵巣癌反応性系統を明らかに区別するさらなる突然変異はなかった。

【０１９０】

[00172]初代低悪性度漿液性卵巣癌細胞に対する組み合わせたＥＧＦＲファミリー経路遮断の影響

[00173]特定のＥＧＦＲファミリーメンバーのシグナル伝達増加が、他のファミリーメンバーによるシグナル伝達喪失を相殺しうるという報告（Ｓｅｒｇｉｎａら，　２００７；Ｅｎｇｅｌｍａｎら，　２００７）を考慮して、ＨＥＲ３以外のＥＧＦＲファミリーメンバーの機能の阻害を調べて、阻害がＭＯＲ１０７０３感受性細胞において細胞増殖を損

ないうるかどうかを決定した。したがって、初代低悪性度漿液性卵巣癌反応性系統を、抗ＥＧＦＲモノクローナル抗体セツキシマブおよび抗Ｈｅｒ２モノクローナル抗体トラスツズマブに、単独で、互いに組み合わせて、またはＭＯＲ１０７０３と組み合わせて、曝露した（図４）。４つの初代低悪性度漿液性細胞系統すべて（ＤＦ７６、ＤＦ１４１、ＤＦ１９２、およびＤＦ２２５）は、抗ＥＧＦＲ抗体単独で、抗ＨＥＲ２抗体単独で、または抗ＨＥＲ３抗体単独のいずれかで、抗ＥＧＦＲファミリー阻害に有意な感受性を示し、そしてまた抗体を組み合わせた際には、増加した効果が見られた。対照的に、ＥＧＦＲファミリー抗体に対する感受性は、２つの高悪性度初代卵巣癌細胞（ＤＦ０９、ＤＦ１４）において、そして上記の低悪性度漿液性卵巣癌細胞株において、存在しなかった（図５）。

【０１９１】

[00174]結果は、ヒト卵巣癌の特定のサブタイプ、低悪性度漿液性サブタイプが、抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体によるＨＥＲ３経路干渉に対してより感受性であることを示す。２１の初代卵巣癌細胞系統のコレクションにおいて、４つが抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体ＭＯＲ１０７０３に感受性を示した。これらの初代細胞系統の４つすべてが、低悪性度漿液性卵巣癌細胞タイプと一致する、グレード１またはグレード２卵巣癌由来であった。これらの初代細胞系統の２つにおいて、ＮＲＧ１およびＨＥＲ３に向けられるｓｉＲＮＡの形質導入もまた、細胞増殖の阻害を生じ、これらの細胞において、ＭＯＲ１０７０３で観察される効果が、ＮＲＧ１／ＨＥＲ３シグナル伝達回路への干渉によって仲介されるという仮説を裏付けた。低悪性度漿液性卵巣癌細胞はまた、ＥＧＦＲファミリーの他のメンバーに対して向けられるモノクローナル抗体に増大した感受性を有し、そして多様な抗ＥＧＦＲファミリーモノクローナル抗体の効果が、付加的でありうることも示されてきている。

【０１９２】

[00175]低悪性度漿液性卵巣癌は、卵巣癌の困難な型である。より標準的な高悪性度漿液性卵巣癌よりは一般的ではないが、低悪性度漿液性腫瘍は、にもかかわらず致死性である可能性もあり、そして標準的な卵巣癌化学療法により反応性でないことが示されてきている（Ｇｅｒｓｈｅｎｓｏｎ，　Ｓｕｎ，　Ｌｕ，　Ｏｂｓｔｅｔ　Ｇｙｎｅｃｏｌ，２００６，　３６１）。したがって、ターゲティング化療法が、これらの腫瘍において活発に関心が持たれる領域である。

【０１９３】

[00176]以前の研究によって、低悪性度漿液性癌のかなりの割合が、ＫＲＡＳまたはＢＲＡＦ突然変異を宿することが示唆されてきており（Ｓｉｎｇｅｒ，　Ｏｌｄｔら，　ＪＮＣＩ，　２００３，　４８４）、そして再発性低悪性度漿液性卵巣癌の女性において、ＭＥＫ１／２阻害剤セルメチニブの第２相試験は低レベルの活性を示しており、反応率は１５％で、そして無進行生存（ＰＦＳ）中央値は１１ヶ月であった（Ｆａｒｌｅｙ，　Ｂｒａｄｙら，　Ｌａｎｃｅｔ　Ｏｎｃｏｌ　２０１３，　ｐ１３４）。さらに、６３％の患者は、６ヶ月よりも長いＰＦＳを経験した。こうしたターゲティング化療法のさらなる試験が現在進行中であり、これには、ＭＥＫ阻害剤ＭＥＫ１６２を標準化学療法に比較する試験（ＮＣＴ０１８４９８７４、ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ）、およびＰＩ３Ｋ阻害剤ＳＡＲ２４５４０９とＭＥＫ阻害剤ピマセルチブの組み合わせをピマセルチブのみに比較する試験（ＮＣＴ０１９３６３６３、ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ）が含まれる。

【０１９４】

[00177]ＨＥＲ３経路は低悪性度漿液性卵巣癌において、関心対象の別の潜在的ターゲットであることも可能である。本発明者らの結果において１つの矛盾は、本発明者らが獲得可能であった３つの低悪性度漿液性卵巣癌細胞株のいずれも、ＭＯＲ１０７０３またはＥＧＦＲファミリーをターゲティングする他の抗体にいかなる感受性も示さない一方、初代卵巣癌細胞系統の４つすべてが感受性を示したことであった。

【０１９５】

[00178]興味深いことに、分子プロファイリングに際して、本発明者らは、低悪性度細

胞株の各々が、ＫＲＡＳ、ＢＲＡＦ、または両方に突然変異を含有することに気付いたが、これは先に公表された文献（Ｅｓｔｅｐ，ＰＬＯＳＯｎｅ，２００７，ｅ１２７９；Ｐｏｈｌｌｅ－Ｍｉｎｇ Ｓｈｉｈ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００５，１９９４）と一致しており、一方、本発明者らの初代細胞パックにおいては、ＢＲＡＦまたはＫＲＡＳ突然変異はまったく検出されなかった。ＢＲＡＦおよびＫＲＡＳ突然変異は、低悪性度漿液性腫瘍の最大３０～５０％で示されてきている（Ｆａｒｌｅｙ，Ｌａｎｃｅｔ Ｏｎｃｏｌ ２０１３，ｐ１３４）。ＢＲＡＦ／ＫＲＡＳ突然変異低悪性度腫瘍の生存および増殖は、下流で働く別の経路によって駆動され、そしてそれによっていかなる独立のＨＥＲ３シグナル伝達効果も無効にし、ＢＲＡＦ／ＫＲＡＳ突然変異腫瘍をよりＨＥＲ３経路干渉に反応しにくくしている可能性がある。

【０１９６】

[00179]ＥＧＦＲファミリーは、４つの緊密に関連するファミリーメンバー：ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、ＨＥＲ３、およびＥｒｂＢ４からなり、そしてこれらのキナーゼを通じたシグナル伝達は、ファミリーメンバー間のリガンド活性化ホモおよびヘテロ二量体を通じて、古典的に記載されてきている（Ｙａｒｄｅｎ，２００１）。さらに、特定のファミリーメンバーを通じたシグナル伝達が遮断された際（例えば小分子阻害剤または遮断抗体を通じて）、他のファミリーメンバーの活性の上方制御が潜在的な耐性機構として記載されてきている（Ｓｅｒｇｉｎａ；Ｅｎｇｅｌｍａｎ；Ｇａｒｒｅｔｔ，ＰＮＡＳ ２０１１，５０２１）。任意の所定のファミリーメンバーの遮断を相殺する、異なるＥＧＦＲファミリーメンバーを通じたシグナル伝達のこの潜在能力は、初代低悪性度漿液性細胞系統が、ＥＧＦＲファミリーメンバーの組み合わせた遮断に対してより感受性であるという観察の根底にあるものである可能性もある。臨床的観点から、これは、すべてのＥＧＦＲファミリーメンバーを含む、選択された多重キナーゼ阻害が、ＨＥＲ３指向性療法単独よりも、これらの腫瘍に対してより大きい効果を有しうることを示唆する可能性もある。汎ＥｒｂＢファミリー阻害剤、ＣＩ－１０３３の第２相試験は、白金難治性患者において、最小限の活性しか示さなかった（Ｃａｍｐｏｓら、２００５）；が、この試験は、すべての卵巣癌サブタイプを含み、そして低悪性度漿液性卵巣癌に対するこうした分子の活性は未知のままである。

【０１９７】

[00180]試薬および抗体。ｐＨｅｒ３（Ｙ１２８９）、ｐＡＫＴ（Ｔ３０８）、および総ＡＫＴに向けられるウェスタンブロッティング用の抗体を、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから得た。ウェスタンブロッティング用の抗ＨＥＲ３ Ｃ末端領域Ａｂ（クローン２Ｆ１２）を、Ｌａｂ Ｖｉｓｉｏｎから得た。ウェスタンブロッティング用の抗ＮＲＧ１ Ａｂを、Ｓａｎｔａ Ｃｕｒｚから得た（ｓｃ－３４８）。抗ＨＥＲ３モノクローナル抗体ＭＯＲ１０７０３をＮｏｖａｒｔｉｓ，Ｉｎｃから得た。臨床等級セツキシマブ（ＩｍＣｌｏｎｅ ＬＬＣ、ニューヨーク州ニューヨーク）およびトラスツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ）を、ｉｎ ｖｉｔｒｏ実験のために購入した。

【０１９８】

[00181]細胞株。低悪性度漿液性卵巣癌細胞株を、文献検索によって同定した。ＨＥＹ細胞は、最初に、卵巣の中程度に分化した乳頭状嚢胞腺癌から得られたと報告された（Ｂｕｉｃｋ，Ｐｕｌｌａｎｏ，Ｔｒｅｎｔ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９８５，３６６８）。ＭＰＳＣ１細胞は、低悪性度漿液性癌（Ｐｏｈｌ）から樹立され、そしてジョンズ・ホプキンス大学のＩｅ－Ｍｉｎｇ Ｓｈｉｈ博士の厚意により提供された。ＨＯＣ－７細胞は、卵巣のよく分化した漿液性腺癌を有する患者から得られ（Ｂｕｉｃｋ）、そしてＭＤアンダーソン癌センターのＫｗｏｎｇ－Ｋｗｏｋ Ｗｏｎｇ博士およびサザンカリフォルニア大学のＬｏｕｉｓ Ｄｕｂｅａｕ博士の厚意により提供された。ＨＥＹ細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）および１ｘＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＲＰＭＩ １６４０（Ｇｉｂｃｏ）中で培養した。ＭＰＳＣ１細胞を、５％ＦＢＳおよび１ｘＬ－グルタミンを含むＲＰＭＩ １６４０中で培養した。Ｈ

ＯＣ７細胞を、１０％ＦＢＳおよび１ｘＬ－グルタミンを含むＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ）中で培養した。細胞を、５％ＣＯ２含有大気中、３７℃でインキュベーションした。

【０１９９】

[00182]初代細胞。初代細胞を、ダナ－ファーバー／ハーバード癌センター施設審査委員会（ＤＦＨＣＣ　ＩＲＢ）およびＰａｒｔｎｅｒｓ　Ｈｕｍａｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによって認可されたプロトコルのもとで、悪性腹水穿刺術または減量手術を経た、ダナ－ファーバー癌研究所（ＤＦＣＩ）の進行した卵巣癌を有する患者から、初代細胞を得た。患者からの同意書を、ＩＲＢ指針にしたがって得た。腹水をプロセシングして、そして先に記載されるプロトコル（Ｃｌａｕｓｓら、２００９）にしたがって、腫瘍細胞を精製した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験に用いる初代細胞系統を、１０％ＦＢＳおよび１ｘ抗生物質・抗菌剤（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含むＲＰＭＩ　１６４０中で増殖させた。細胞を、５％ＣＯ２含有大気中、３７℃でインキュベーションした。

【０２００】

[00183]細胞増殖の評価。初代細胞をおよそ３０％の密度でプレーティングし、そして細胞株を、９６ウェルプレート中、ウェルあたりおよそ３０００～５０００細胞でプレーティングした。ＭＯＲＩ０７０３、セツキシマブ、およびトラスツズマブを、出発濃度から１：１０００の濃度で添加した（それぞれ１０ｍｇ／ｍｌ、２ｍｇ／ｍｌ、および２１ｍｇ／ｍｌ）。プレーティング後、３日ごとに培地および抗体を交換した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、ウィスコンシン州マディソン）を用いて、細胞増殖および成長を評価し、そして相対増殖を、プレーティングの日に行ったベースライン測定値に比較した。

【０２０１】

[00184]ＲＮＡ干渉。ＮＲＧ１に対するｓｉＲＮＡを、Ｑｉａｇｅｎから購入したＮＲＧ１－９で行った。ＨＥＲ３に対するｓｉＲＮＡを、ｓｉＲＮＡ配列ＡＡＧＡＧＧＡＴＧＴＣＡＡＣＧＧＴＴＡ（配列番号２）で行った。対照ｓｉＲＮＡをＤｈａｒｍａｃｏｎから得た。Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ™ ＲＮＡｉ　Ｍａｘ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いた一連のＲＮＡｉで、ＲＮＡｉを行った。細胞株を、９６ウェルおよび６ウェルプレート中、ウェルあたり１０００～３０００細胞でプレーティングした。細胞を、第０日（プレーティングの日）、第２日、および第４日に、６ウェルプレートに関して、５μＬ　Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ™ ＲＮＡｉ　Ｍａｘおよび１００ｐｍｏｌのｓｉＲＮＡで、連続トランスフェクションした。９６ウェルプレートでは、トランスフェクション体積をプレーティングの日には１：１０、そして第２日および第４日には１：２５にスケールダウンした。各トランスフェクション後に培地を交換した。

【０２０２】

[00185]細胞抽出物およびウェスタンブロッティング。新鮮に添加した５０ｍＭ　ＮａＦ、０．４ｍＭオルトバナジウム酸ナトリウム、および完全プロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤（Ｒｏｃｈｅ）を含有するＳＤＳ不含ＲＩＰＡ緩衝液（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｂｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ、マサチューセッツ州アッシュランド）を、抽出物調製のために用いた。ウェスタンブロッティングのため、免疫沈殿物を溶解緩衝液で３回洗浄し、ＳＤＳゲル電気泳動によって分離し、そして分離されたタンパク質をニトロセルロース膜上にブロッティングし、これを適切な抗体で発色させた。

【０２０３】

[00186]次世代配列決定。ＯｎｃｏＰａｎｅｌバージョン２（ＯＰｖ２）を用いて、癌ゲノム発見センターによって、次世代配列決定を行った。Ｑｉａｇｅｎ　ＤＮｅａｓｙキット（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて、卵巣癌細胞株およびＤＦ細胞系統からＤＮＡを単離した。

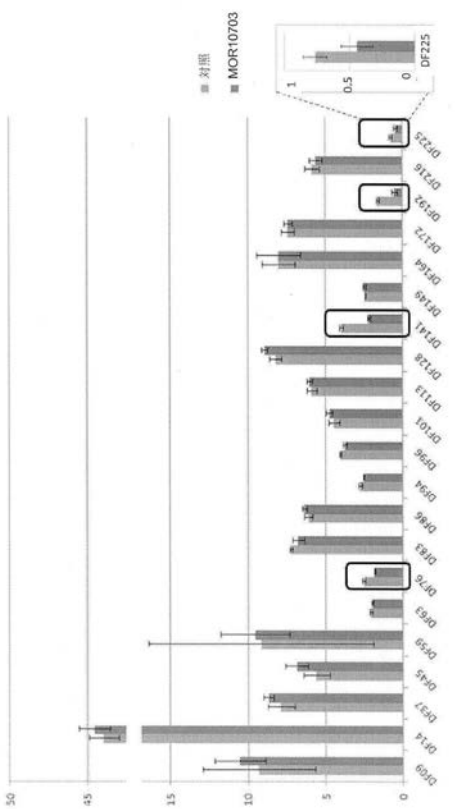
【０２０４】

[00187]同等物

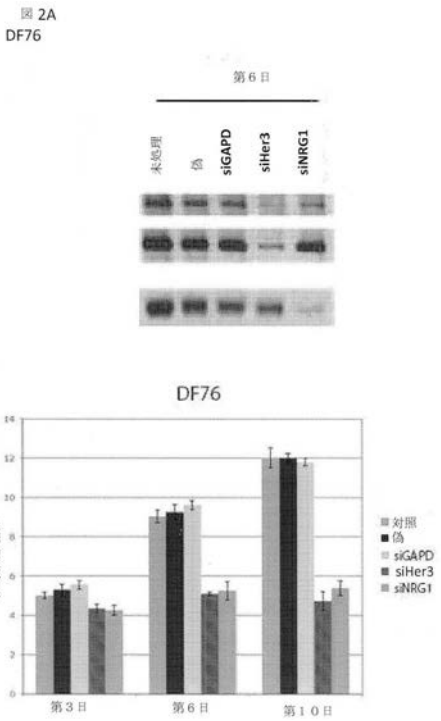
[00188]前述の書面の明細は、当業者が本発明を実施することを可能にするために十分であると見なされる。前述の説明および例は、本発明の特定の好ましい態様を詳述し、そ

して本発明者らによって意図される最適の様式を記載する。しかし、前述の説明が本文中でいかに詳細であるように見えるかに関わらず、本発明は、多くの方式で実行可能であり、そして本発明は、付随する請求項およびそのあらゆる均等物にしたがって解釈されなければならない。

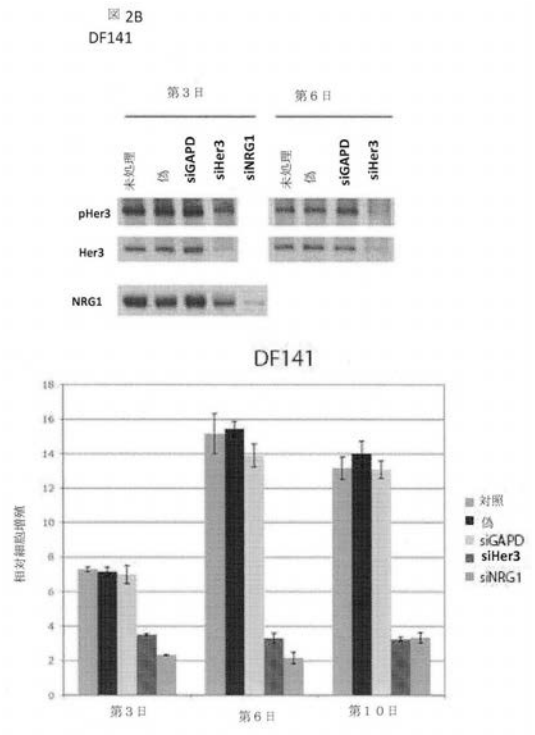
【図１】



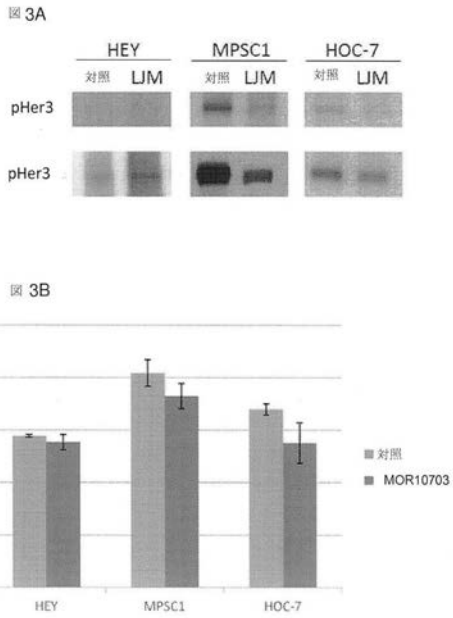
【図２－１】



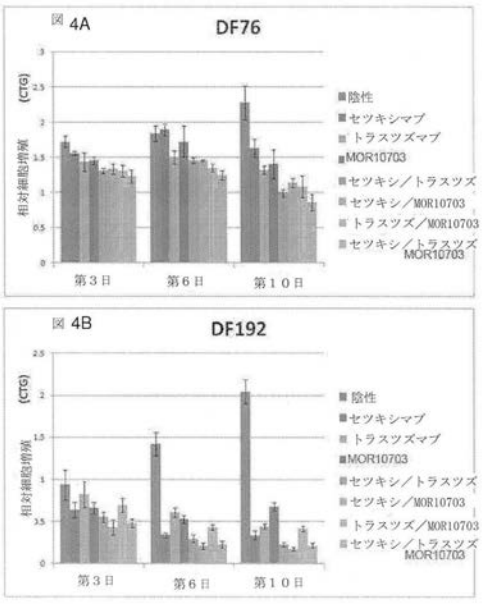
【図２－２】



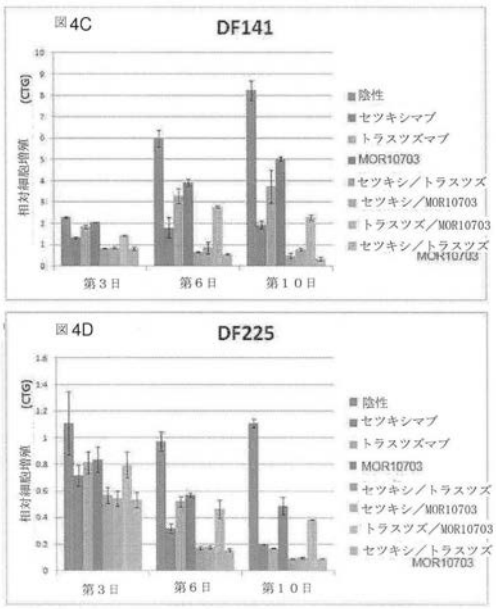
【図３】



【図４－１】



【図４－２】



【図５－１】

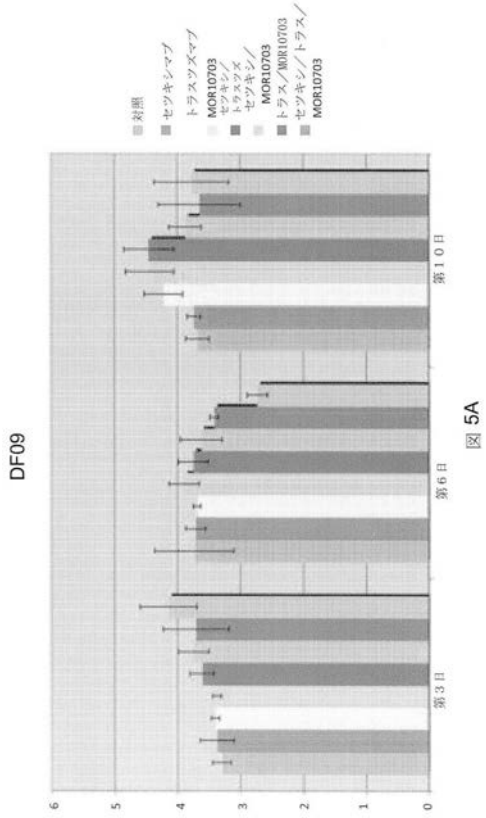


図 5A

【図５－２】

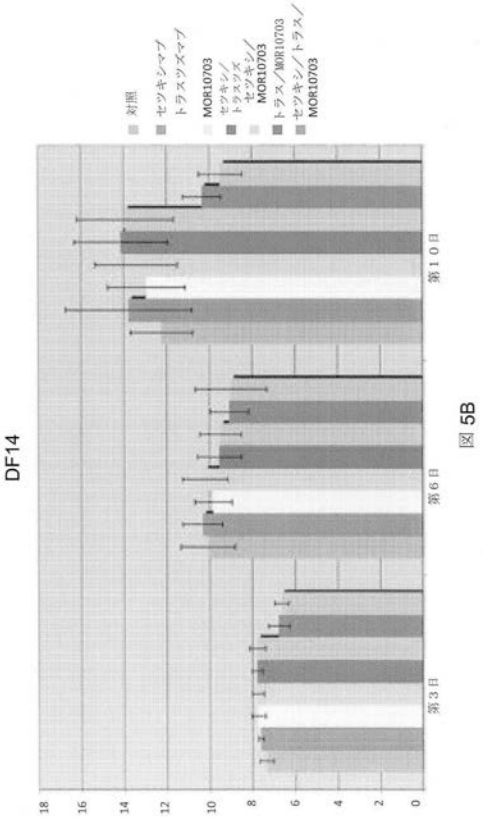


図 5B

【図５－３】

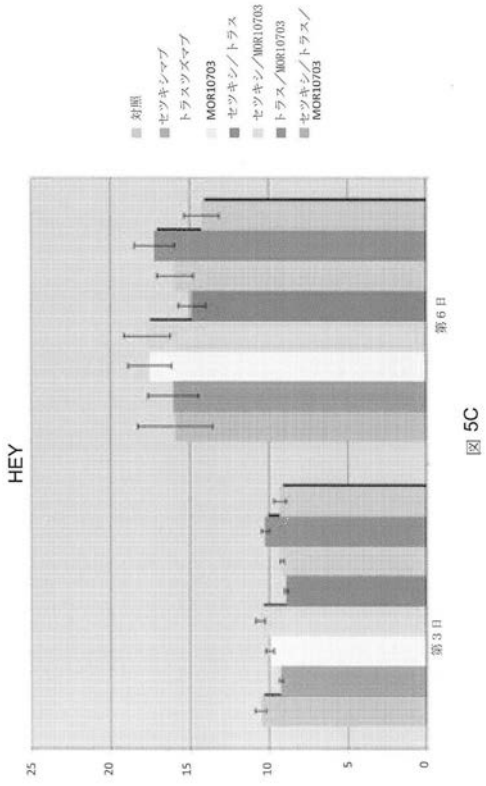


図 5C

【図５－４】

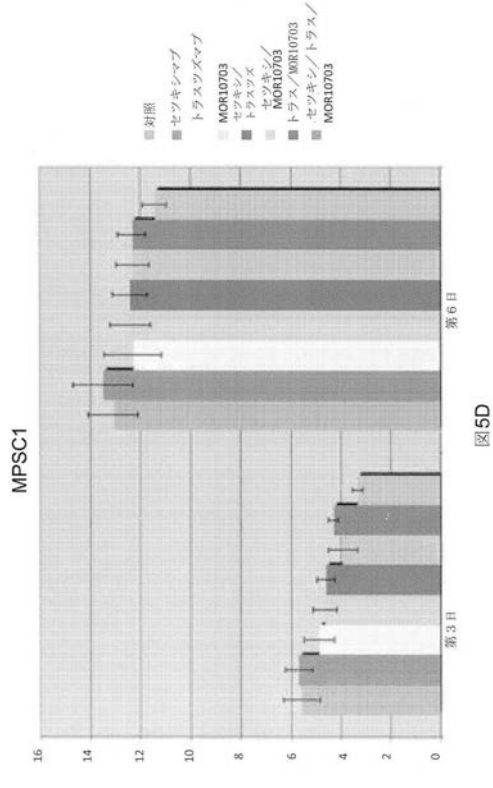


図5D

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/040597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/32 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOHN FARLEY ET AL: "Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study", THE LANCET ONCOLOGY, vol. 14, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 134-140, XP055213332, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70572-7	14,20,21
Y	the whole document	1,5-17, 19-24,39
A	page 135, left-hand column, paragraph 1 page 137, left-hand column, paragraph 3	2-4,18, 25-38

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 2015	28/09/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Siaterli, Maria

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/040597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RACHEL N. GRISHAM ET AL: "Bevacizumab Shows Activity in Patients With Low-Grade Serous Ovarian and Primary Peritoneal Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER, vol. 24, no. 6, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 1010-1014, XP055213199, ISSN: 1048-891X, DOI: 10.1097/IGC.0000000000000190 paragraph [results] - paragraph [discussion]	14,20,21
Y	RUSSELL VANG ET AL: "Ovarian Low-grade and High-grade Serous Carcinoma", ADVANCES IN ANATOMIC PATHOLOGY, vol. 16, no. 5, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 267-282, XP055213006, ISSN: 1072-4109, DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa page 2, paragraph 3 - paragraph 4	1,5-17, 19-24,39
A	David M Gershenson: "The life and times of low-grade serous carcinoma of the ovary", American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting, 1 January 2013 (2013-01-01), XP055213325, United States Retrieved from the Internet: URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714500 page e196, right-hand column, last paragraph - page e197, left-hand column, paragraph 4	2-4,18, 25-38
A	WO 2013/003037 A2 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]; SANOFI SA [FR]; KUBASEK WILLIAM [U]) 3 January 2013 (2013-01-03) claims 1-3	1-39

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/040597

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013003037 A2	03-01-2013	AU 2012275850 A1	21-03-2013
		CA 2839869 A1	03-01-2013
		CN 103945866 A	23-07-2014
		CO 6862110 A2	10-02-2014
		EA 201490180 A1	29-08-2014
		EP 2726100 A2	07-05-2014
		JP 2014527035 A	09-10-2014
		KR 20140063578 A	27-05-2014
		MA 35281 B1	03-07-2014
		TW 201317002 A	01-05-2013
		US 2014248280 A1	04-09-2014
		UY 34178 A	31-01-2013
		WO 2013003037 A2	03-01-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***31/436***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｋ	***31/713***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	***48/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/436		
Ａ６１Ｋ	***31/5377***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ａ６１Ｋ	***31/4709***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	***31/4439***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/5377		
			Ａ６１Ｋ	31/4709		
			Ａ６１Ｋ	31/4439		

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

(74)代理人 100135415
弁理士 中濱 明子
(72)発明者 リビングストン，デヴィッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４４６，ブルックライン，パウエル・ストリート １１
(72)発明者 リウ，ジョイス
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５９，ニュートン，シャープ・ロード ７２
(72)発明者 ドラプキン，ロニー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４６０，ニュートン，ノーウッド・アベニュー １４６

Ｆターム(参考) 4C084 AA13 AA19 NA05 ZA811 ZB261 ZC202 ZC422
4C085 AA13 AA14 CC23 EE01 EE03 GG04 GG06 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 BC82 CB05 CB22 CB26 EA16 GA07 GA08 GA10
GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC20 ZC75