(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510189
(P2025-510189A)
(43)公表日　令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	4C076
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	L	4C085
A61K 40/31	*(2025.01)*	A61K	39/395	N	4H045
A61K 47/68	*(2017.01)*	A61K	40/31		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K	47/68		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全31頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-556559(P2024-556559)
(86)(22)出願日　令和5年3月24日(2023.3.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月15日(2024.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064941
(87)国際公開番号　WO2023/183927
(87)国際公開日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(31)優先権主張番号　63/323,257
(32)優先日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/405,237
(32)優先日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/407,979
最終頁に続く

(71)出願人　517405552
アクティニウム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００１７ ニューヨーク パーク アベニュー １００ トゥエンティサード フロア
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井 賢治
(74)代理人　100111796
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヒト化抗ＣＤ４５抗体

(57)【要約】
ヒト化抗ヒトＣＤ４５抗体、及びこの抗体を含む医薬組成物を提供する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）配列番号１７、配列番号７、配列番号１２、配列番号２２又は配列番号２を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、
（ｉｉ）配列番号４３、配列番号４８、配列番号３３、配列番号３８又は配列番号２８を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含み、
前記重鎖可変領域が、配列番号２を含むとき、前記軽鎖可変領域が、配列番号２８ではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片。
【請求項２】
（ｉ）配列番号２１、配列番号２６、配列番号１１、配列番号１６又は配列番号６を含む免疫グロブリン重鎖配列と；
（ｉｉ）配列番号４７、配列番号５２、配列番号３７、配列番号４２又は配列番号３２を含む免疫グロブリン軽鎖配列と、
を含む、請求項１に記載の抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片。
【請求項３】
（ａ）以下のセット：
（ｉ）それぞれ、配列番号５３、配列番号５８及び配列番号５５、
（ｉｉ）それぞれ、配列番号５３、配列番号５６及び配列番号５５、及び
（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号５３、配列番号５７及び配列番号５５、
から選択された重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、
（ｂ）以下のセット：
（ｉ）それぞれ、配列番号５９、配列番号６３及び配列番号６１、
（ｉｉ）それぞれ、配列番号５９、配列番号６４及び配列番号６１、及び
（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号６２、配列番号６０及び配列番号６１、
から選択された軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、
を含む抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又は抗体断片、及び少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項５】
請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又は抗体断片、
前記抗体又は抗体断片に結合された放射性核種、及び
少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤、
を含む、放射性医薬組成物。
【請求項６】
前記放射性核種が、アルファ粒子放射体又はベータ粒子放射体である、請求項５に記載の放射性医薬組成物。
【請求項７】
前記放射性核種が、^{131}Ｉを含む、請求項５に記載の放射性医薬組成物。
【請求項８】
前記放射性核種が、^{225}Ａｃ、^{177}Ｌｕ又は^{90}Ｙを含む、請求項５に記載の放射性医薬組成物。
【請求項９】
キレート剤に化学的に結合された、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又は抗体断片を含む組成物。
【請求項１０】
前記キレート剤が、ＤＯＴＡ又はＤＯＴＡ誘導体を含む、請求項９に記載の組成物。

【請求項１１】
前記キレート剤によりキレート化された放射性核種を更に含む、請求項９又は１０に記載の組成物。
【請求項１２】
以下の軽鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）、ＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＡ（配列番号６５）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＳ（配列番号６６）又はＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＮ（配列番号６７）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）、ＬＡＳＴＲＥＳ（配列番号７０）、ＬＡＳＴＲＡＴ（配列番号７１）、ＬＡＳＮＲＡＴ（配列番号７２）又はＬＡＳＳＱＬＳ（配列番号７３）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、
を含む抗体軽鎖可変領域を含み、
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－Ｌ１、及び前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２の組み合わせが除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片又はｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン軽鎖などのタンパク質。
【請求項１３】
前記タンパク質における前記ＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基が、ＦＧＱである、請求項１２に記載のタンパク質。
【請求項１４】
以下の重鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）又はＧＦＤＦＳＲＹＷＭＮ（配列番号８５）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）、ＹＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７４）、ＡＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７５）、ＮＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号７６）又はＳＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７７）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域を含み、
前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、及び前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２の組み合わせが除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン重鎖などのタンパク質。
【請求項１５】
（ａ）以下の軽鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）、ＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＡ（配列番号６５）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＳ（配列番号６６）又はＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＮ（配列番号６７）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）、ＬＡＳＴＲＥＳ（配列番号７０）、ＬＡＳＴＲＡＴ（配列番号７１）、ＬＡＳＮＲＡＴ（配列番号７２）又はＬＡＳＳＱＬＳ（配列番号７３）を含むＣＤＲ－Ｌ２

；及び
前記アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３；
を含む抗体軽鎖可変領域と、
（ｂ）以下の重鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）又はＧＦＤＦＳＲＹＷＭＮ（配列番号８５）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）、ＹＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７４）、ＡＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７５）、ＮＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号７６）又はＳＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７７）を含むＣＤＲ－Ｈ２；及び
前記アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域と、を含み、
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－Ｌ１、前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２、前記アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び前記アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３の組み合わせが除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）などのタンパク質。
【請求項１６】
前記タンパク質における前記ＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基が、ＦＧＱである、請求項１５に記載のタンパク質。
【請求項１７】
以下の軽鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）又はＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）又はＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
前記アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、
を含む抗体軽鎖可変領域を含む、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン軽鎖などのタンパク質。
【請求項１８】
前記タンパク質における前記ＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の前記次のアミノ酸残基が、ＦＧＱである、請求項１７に記載のタンパク質。
【請求項１９】
以下の重鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
前記アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域を含む、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン重鎖などのタンパク質。

【請求項２０】
（ａ）以下の軽鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）又はＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）を含むＣＤＲ－Ｌ２；及び
前記アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、
を含む抗体軽鎖可変領域と；
（ｂ）以下の重鎖ＣＤＲ：
前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２；及び
前記アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域と、
を含み、
前記アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－Ｌ１、前記アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２、前記アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、前記アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び前記アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３の組み合わせが除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、$Ｆａｂ_2$断片もしくはｓｃＦｖ分子など）などのタンパク質。
【請求項２１】
前記タンパク質における前記ＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の前記次のアミノ酸残基が、ＦＧＱである、請求項２０に記載のタンパク質。
【請求項２２】
前記ＣＤＲ－Ｈ２が前記アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含む、請求項２０又は２１に記載のタンパク質。
【請求項２３】
ここに開示された前記親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの前記非親免疫グロブリン重鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、$Ｆａｂ_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。
【請求項２４】
ここに開示された前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの前記非親免疫グロブリン軽鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、$Ｆａｂ_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。
【請求項２５】
（ｉ）ここに開示された前記親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示された

いずれかの前記非親免疫グロブリン重鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上の前記アミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と；

（ｉｉ）ここに開示された前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの前記非親免疫グロブリン軽鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上の前記アミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含む、

抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。

【請求項２６】

（ｉ）ここに開示された前記親免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは

ここに開示された前記親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの前記非親免疫グロブリン重鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上の前記アミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域と；

（ｉｉ）ここに開示された前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは

ここに開示された前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの前記非親免疫グロブリン軽鎖可変領域における、任意に組み合わせで開示された１つ以上の前記アミノ酸置換を含むが、そうでなければ前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含み、

ここに開示された前記親免疫グロブリン重鎖可変領域及びここに開示された前記親免疫グロブリン軽鎖可変領域の両方は含まない、

抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。

【請求項２７】

アミノ酸配列：

ＥＶＫＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＤＦＳＲＹＷＭＸ$_1$ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＩＮＰＴＳＳＴＩＸ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＳＬＫＸ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＩＳＲＤＮＸ$_{13}$ＫＮＸ$_{14}$ＬＹＬＱＭＳＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{17}$ＥＤＴＡＸ$_{18}$ＹＹＣＡＲＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹＷＧＱＧＴＸ$_{19}$ＶＴＶＳＳ（配列番号７８）

を含む免疫グロブリン重鎖可変領域配列を含み、

Ｘ$_1$がＳ又はＮであり、

Ｘ$_2$がＩ又はＶであり、

Ｘ$_3$がＧ、Ｓ又はＡであり、

Ｘ$_4$がＥ、Ｙ、Ａ、Ｎ又はＳであり、

Ｘ$_5$がＮ又はＹであり、

Ｘ$_6$がＦ又はＹであり、

Ｘ$_7$がＴ、Ａ又はＶであり、

Ｘ$_8$がＰ又はＤであり、

Ｘ$_9$がＤ又はＧであり、

Ｘ$_{10}$がＫ又はＲであり、

Ｘ$_{11}$がＶ又はＦであり、

Ｘ$_{12}$がＦ又はＴであり、

Ｘ$_{13}$がＡ又はＳであり、

Ｘ$_{14}$がＴ又はＳであり、

Ｘ$_{15}$がＫ又はＳであり、

Ｘ$_{16}$がＶ又はＬであり、

Ｘ$_{17}$がＳ又はＡであり、

Ｘ$_{18}$がＬ又はＶであり、そして

Ｘ$_{19}$がＳ又はＭであり、

前記アミノ酸配列が、配列
EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQA
PGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLY
LQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTVS
S（配列番号２）を含まない、
免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。
【請求項２８】
前記アミノ酸配列：
DIX$_{L1}$X$_{L2}$TQSPX$_{L3}$X$_{L4}$LX$_{L5}$X$_{L6}$SX$_{L7}$GX$_{L8}$RX$_{L9}$TX$_{L10}$X$_{L11}$CX$_{L32}$X$_{L13}$SKSVSTSGYSYLX$_{L14}$WYQQKPGQX$_{L15}$PX$_{L16}$LLIYLASX$_{L17}$X$_{L18}$X$_{L19}$X$_{L20}$GX$_{L21}$PX$_{L22}$RFSGSGSGTDFTLX$_{L23}$IX$_{L24}$X$_{L25}$X$_{L26}$X$_{L27}$X$_{L28}$EDX$_{L29}$AX$_{L30}$YYCQHSRELPFTFGX$_{L31}$GTKL
EIK（配列番号７９）
を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域配列を含み、
X$_{L1}$がＤ又はＥであり、
X$_{L2}$がＡ又はＶ又はＱであり、
X$_{L3}$がＬ又はＭであり、
X$_{L4}$がＡ又はＤ又はＳであり、
X$_{L5}$がＳ又はＴであり、
X$_{L6}$がＡ又はＳであり、
X$_{L7}$がＶ又はＬ又はＡであり、
X$_{L8}$がＬ又はＰ又はＶであり、
X$_{L9}$がＱ又はＥ又はＤであり、
X$_{L10}$がＡ又はＶであり、
X$_{L11}$がＩ又はＬであり、
X$_{L12}$がＳ又はＮ又はＴであり、
X$_{L13}$がＡ又はＳであり、
X$_{L14}$がＨ、Ａ、Ｓ又はＮであり、
X$_{L15}$がＰ又はＡであり、
X$_{L16}$がＫ又はＲであり、
X$_{L17}$がＮ又はＴ又はＳであり、
X$_{L18}$がＬ又はＲであり、
X$_{L19}$がＥ又はＡ又はＱであり、
X$_{L20}$がＳ又はＴであり、
X$_{L21}$がＶ又はＩであり、
X$_{L22}$がＡ又はＤ又はＳであり、
X$_{L23}$がＮ又はＴであり、
X$_{L24}$がＨ又はＳであり、
X$_{L25}$がＰ又はＳであり、
X$_{L26}$がＶ又はＬであり、
X$_{L27}$がＥ又はＱであり、
X$_{L28}$がＥ又はＡ又はＰであり、
X$_{L29}$がＡ又はＶ又はＦであり、
X$_{L30}$がＴ又はＶであり、
X$_{L31}$がＳ又はＱであり、そして
X$_{L32}$がＲ又はＫであり、
前記アミノ酸配列が、配列
DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWY
QQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIH

ＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＳＲＥＬＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号２８）を含まない、
免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。
【請求項２９】
（ｉ）ここに開示されたＭＨＣＶＲ配列又は前記親重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び
（ｉｉ）ここに開示されたＭＬＣＶＲ配列又は前記親軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、を含み、
ここに開示された前記親重鎖可変領域アミノ酸配列、及びここに開示された前記親軽鎖可変領域アミノ酸配列の両方は含まない、
抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質。
【請求項３０】
（ｉ）前記ＭＨＣＶＲ配列を含む重鎖可変領域、及び
（ｉｉ）前記ＭＬＣＶＲ配列を含む軽鎖可変領域、
を含む請求項２９に記載のタンパク質。
【請求項３１】
ここに開示された重鎖可変領域のアミノ酸１－１２０（配列ＶＴＶＳまで（を含む）アミノ酸又は対応するアミノ酸位）或いはアミノ酸１－１２１、続いてリンカーアミノ酸配列、続いてここに開示された軽鎖可変領域の前記アミノ酸配列を含む連続する（アミノからカルボキシ末端順）アミノ酸配列を含み、ここに開示された前記親重鎖可変領域配列のアミノ酸１－１２０、及びここに開示された前記親軽鎖可変領域配列の両方は含まない、ＣＤ４５結合ｓｃＦｖ分子又は少なくとも１つのｓｃＦｖ断片を含むタンパク質などのタンパク質。
【請求項３２】
前記タンパク質が、ここに開示された重鎖可変領域のアミノ酸１－１２０（前記配列ＶＴＶＳまで（を含む）アミノ酸又は対応するアミノ酸位）を含み、ここに開示された前記重鎖可変領域のアミノ酸１－１２１を含まない、請求項３１に記載のタンパク質。
【請求項３３】
前記タンパク質が、ここに開示された前記親重鎖可変領域配列のアミノ酸１－１２０及びここに開示された前記親軽鎖可変領域配列のどちらかを含まない、請求項３１又は３２に記載のタンパク質。
【請求項３４】
前記リンカーアミノ酸配列が、
ＫＩＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号８０）；
ＳＰＮＳＡＳＨＳＧＳＡＰＱＴＳＳＡＰＧＳＱ（配列番号８１）；
ｎが１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０である（Ｇ３Ｓ）$_n$；或いは
ｎが１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０である（Ｇ４Ｓ）$_n$
を含む、請求項３１～３３のいずれか一項に記載のタンパク質。
【請求項３５】
請求項１２～３４のいずれか一項に記載のタンパク質を含む、医薬組成物。
【請求項３６】
少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記組成物における前記タンパク質の少なくとも一部が、放射性標識されているか、又は細胞毒性薬に結合されている、請求項３５又は３６に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
哺乳類の対象における血液癌又は固形腫瘍癌を治療するための、請求項３５～３７のい

ずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
哺乳類の対象における、骨髄移植（ＢＭＴ）、造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）の調製における、或いはＣＡＲ－Ｔ細胞療法などの遺伝子組み換え細胞療法の実施における、コンディショニング剤として使用するための、請求項４～８及び３５～３８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４０】
前記哺乳類の対象が、ヒト患者である、請求項３８又は３９に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２２年９月１９日に出願された米国仮特許出願第６３／４０７，９７９号、２０２２年９月９日に出願された第６３／４０５，２３７号、及び２０２２年３月２４日に出願された第６３／３２３，２５７号に対する優先権を主張するものであり、それぞれその全体が参照により本明細書に組み入れられたものとする。
【０００２】
配列表
本願は配列表を含む。ＸＭＬ形式で電子的に提出され、その全体が参照により本明細書に組み入れられたものとする。２０２３年３月２０日に作成したこのＸＭＬ複製物の名称はＡＴＮＭ－０１６ＰＣＴ＿ＳＬ＿ＳＴ２６．ｘｍｌであり、サイズが８５３，６６９バイトである。
【０００３】
本発明は、抗体に基づく治療分野に関する。
【背景技術】
【０００４】
ＣＤ４５抗原はプロテインチロシンホスファターゼ（ＰＴＰ）ファミリのメンバーであり、１８０～２４０ｋＤの膜貫通糖タンパク質である。白血球共通抗原（ＬＣＡ）、Ｔ２００又はＬｙ－５としても知られる。ＣＤ４５は、Ｔ細胞及びＢ細胞受容体シグナル伝達において重要な役割を担っている。ＣＤ４５の異なるアイソフォームが、そのエクソンの可変スプライシングにより存在している。これらのアイソフォームは、細胞の活性化及び成熟状態、並びに細胞型に非常に特異的である。様々なアイソフォームは同じ膜貫通及び細胞質断片を有するが、異なる細胞外ドメインを有し、Ｂ及びＴ細胞リンパ球の亜集団で異なって発現する。ＣＤ４５に関する主なリガンドとしては、ガレクチン－１、ＣＤ１、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＴＣＲ、ＣＤ２２及びＴｈｙ－１が挙げられる。
その特異性をＣＤ４５の１つ又はその他のアイソフォームに制限したモノクローナル抗体（ｍＡｂ）、並びにＣＤ４５アイソフォームのすべてに共通するエピトープを認識するｍＡｂが特定されている。ＣＤ４５ＲＡと称するｍＡｂは、エクソンＡの産物を認識する。ＣＤ４５ＲＢと称するｍＡｂは、エクソンＢの産物を認識する。ＣＤ４５ＲＯと称するｍＡｂ（ＵＣＨＬ１により例示される）は、１８０ｋＤのアイソフォーム（可変エクソンＡ、Ｂ又はＣのいずれかを有さない）に選択的に結合し、このアイソフォームは、皮質胸腺細胞、活性化Ｔ細胞及び記憶細胞のサブセットに制限され、Ｂ細胞に存在しない。ＢＣ８はアパミスタマブとしても知られ、ヒトＣＤ４５のすべてのアイソフォームを認識するマウスＩｇＧ１モノクローナル抗体である。
成熟赤血球及び血小板を除いた造血系細胞は、一般的にＣＤ４５を発現する。高発現したＣＤ４５は多くの急性リンパ性及び骨髄性白血病で見られる。ＣＤ４５は非造血系組織では見られないため、白血病におけるその特異的発現は放射性免疫治療法を含む治療法を開発するための優れた標的となる。例えば、ＣＤ４５は、循環白血球及び悪性Ｂ細胞において、１細胞あたりおおよそ２００，０００～３００，０００か所の密度で発現する。
本発明の様々な態様において必要であり、提供されるものは、ヒトＣＤ４５に対する新

規のヒト化抗体である。
【発明の概要】
【０００５】
本発明の１つの態様は、
（ｉ）ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌ、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１又はｈｕＣＤ４５．ＨＣ４の重鎖、或いはシグナル配列を有さない該重鎖のいずれか、或いは該重鎖のいずれかの重鎖可変領域を含む重鎖と；
（ｉｉ）ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌ、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３又はｈｕＣＤ４５．ＬＣ４の軽鎖、或いはシグナル配列を有さない該軽鎖のいずれか、或いは該軽鎖のいずれかの軽鎖可変領域を含む軽鎖と、を含み、
重鎖がシグナル配列の有無に関わらずｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌであるとき、軽鎖はシグナル配列の有無に関わらずｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体、又はＦａｂ断片もしくはＦａｂ$_2$断片もしくは相当するｓｃＦｖ分子などの該抗体のヒトＣＤ４５結合断片を提供する。
本発明の関連する態様は、
（ｉ）（ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号２、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１からの）配列番号７、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２からの）配列番号１２、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３からの）配列番号１７又は（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ４からの）配列番号２２を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と；
（ｉｉ）（ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号２８、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１からの）配列番号３３、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２からの）配列番号３８、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３からの）配列番号４３又は（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ４からの）配列番号４８を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含み、
重鎖可変領域が配列番号２を含むとき、軽鎖可変領域は配列番号２８ではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はヒトＣＤ４５結合抗体断片を提供する。
本発明の前述の態様の変形において、抗ｈｕＣＤ４５抗体又はヒトＣＤ４５結合抗体断片は、
（ｉ）（ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号６、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１からの）配列番号１１、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２からの）配列番号１６、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３からの）配列番号２１又は（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ４からの）配列番号２６を含む免疫グロブリン重鎖配列と；
（ｉｉ）（ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号３２、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１からの）配列番号３７、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２からの）配列番号４２、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３からの）配列番号４７又は（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ４からの）配列番号５２を含む免疫グロブリン軽鎖配列と、を含む。
【０００６】
本発明の別の態様は、
（ａ）以下のセット：
（ｉ）配列番号５３、配列番号５６及び配列番号５５、
（ｉｉ）配列番号５３、配列番号５７及び配列番号５５、
（ｉｉｉ）配列番号５３、配列番号５８及び配列番号５５、
（ｉｖ）配列番号５３、配列番号５４及び配列番号５５、
から選択されたそれぞれ重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと
（ｂ）以下のセット：
（ｉ）配列番号６２、配列番号６０及び配列番号６１、
（ｉｉ）配列番号５９、配列番号６３及び配列番号６１、
（ｉｉｉ）配列番号５９、配列番号６４及び配列番号６１、

（ｉｖ）配列番号５９、配列番号６０及び配列番号６１、
から選択されたそれぞれ軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、を含み、
重鎖ＣＤＲのセットが（ａ）（ｉｖ）であるとき、軽鎖ＣＤＲのセットは（ｂ）（ｉｖ）ではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片を提供する。
本発明の関連する態様は、
（ａ）以下のセット：
（ｉ）配列番号５３、配列番号５６及び配列番号５５、
（ｉｉ）配列番号５３、配列番号５７及び配列番号５５、
（ｉｉｉ）配列番号５３、配列番号５８及び配列番号５５、
から選択されたそれぞれ重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと
（ｂ）以下のセット：
（ｉ）配列番号６２、配列番号６０及び配列番号６１、
（ｉｉ）配列番号５９、配列番号６３及び配列番号６１、
（ｉｉｉ）配列番号５９、配列番号６４及び配列番号６１、
から選択されたそれぞれ軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、を含む、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片を提供する。

【０００７】

本発明の更なる特徴、利点及び態様は、明記されるか、又は以下の詳細な説明、図面及び特許請求の範囲の検討により明らかになるであろう。更に、本発明の上述の概要及び以下の詳細な説明のどちらも例示的なものであり、クレームされるように本発明の範囲を限定することなく、更に説明することを意図するものと理解されるべきである。

【０００８】

様々な抗体の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を図１～１０に示す。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】図１は、ヒトＣＤ４５（ｈｕＣＤ４５）のすべてのアイソフォーム、及びこれらの一部に結合するマウス抗ｈｕＣＤ４５抗体の重鎖（「ｍＣＤ４５－ＨＣｐｒｅｎｔａｌ」）のアミノ酸配列を示し、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体を産生するための基礎として使用される。

【図２】図２は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の重鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１」）及びその一部のアミノ酸配列を示す。

【図３】図３は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の重鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図４】図４は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の重鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図５】図５は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の重鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＨＣ４」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図６】図６は、マウス抗ｈｕＣＤ４５抗体の軽鎖（「ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌ」）のアミノ酸配列及びその一部を示し、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体を産生するための基礎として使用される。

【図７】図７は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の軽鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図８】図８は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の軽鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図９】図９は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の軽鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。

【図１０】図１０は、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体の軽鎖（「ｈｕＣＤ４５．ＬＣ４」）のアミノ酸配列及びその一部を示す。　図中の可変領域配列の提示において、相補性決定領域（ＣＤＲ）のアミノ酸配列に下線を引いている。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
　本発明の１つの態様は、
　（ｉ）ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌ、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３、ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１又はｈｕＣＤ４５．ＨＣ４の重鎖、或いはシグナル配列を有さない該重鎖のいずれか、或いは該重鎖のいずれかの重鎖可変領域を含む重鎖と、
　（ｉｉ）ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌ、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２、ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３又はｈｕＣＤ４５．ＬＣ４の軽鎖、或いはシグナル配列を有さない該軽鎖のいずれか、或いは該軽鎖のいずれかの軽鎖可変領域を含む軽鎖と、を含み、
　重鎖がシグナル配列の有無に関わらずｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌであるとき、軽鎖はシグナル配列の有無に関わらずｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌではない、
　抗（ヒトＣＤ４５）［「抗ｈｕＣＤ４５」］抗体、
　又はＦａｂ断片もしくはＦａｂ$_2$断片もしくは相当するｓｃＦｖ分子などの該抗体のヒトＣＤ４５結合断片を提供する。
【００１１】
　図１に示す親重鎖及び図６に示す親軽鎖を含み、ヒトＣＤ４５のすべてのアイソフォームに結合する親マウスモノクローナル抗体を、ヒト化抗ｈｕＣＤ４５抗体を設計するための基礎として使用した。ヒト化免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖の様々な組み合わせからなる抗体はＣＨＯ細胞で発現しており、分析及び親抗体との比較のために単離した。ＯｃｔｅＨＴＸ（ザルトリウス、米国ニューヨーク州ボヘミア）を使用し、２５℃で結合実験を実施して抗体のＫＤを測定した。抗体を抗ヒトＦｃキャプチャ（ＡＨＣ）センサに投入した。投入後のセンサをｒｈＣＤ４５Ｈｉｓタグの段階希釈（９００ｎＭ開始、１：３希釈、３点；Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、米国ミネソタ州ミネアポリス）に浸した。参照サンプルのウェル（バッファ）をデータ分析に使用した。１価（１：１）結合モデルを使用して速度定数を計算した。下記表１に結果を示す。
【００１２】
【表１】
表１

サンプルＩＤ	ＫＤ（Ｍ）
ｍＣＤ４５ｐａｒｅｎｔａｌ	３．７５Ｅ－０８
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ２＋ＬＣ１	２．４４Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ２＋ＬＣ３	１．９６Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ２＋ＬＣ４	２．４７Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ３＋ＬＣ１	１．６３Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ３＋ＬＣ３	５．０２Ｅ－０８
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ３＋ＬＣ４	１．０９Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ４＋ＬＣ１	２．３２Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ４＋ＬＣ３	１．５１Ｅ－０７
ｈｕＣＤ４５　ＨＣ４＋ＬＣ４	１．２３Ｅ－０７

　ｈｕＣＤ４５　ＨＣ３＋ＬＣ３は親抗体と類似する結合親和性を保持し、その他すべてのヒト化サンプルのＫＤ値は親抗体に対して１０倍未満の変化を示した。
【００１３】

本発明の別の態様は、
（ｉ）（ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号２、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１からの）配列番号７、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２からの）配列番号１２、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３からの）配列番号１７又は（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ４からの）配列番号２２を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と；
（ｉｉ）（ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号２８、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１からの）配列番号３３、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２からの）配列番号３８、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３からの）配列番号４３又は（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ４からの）配列番号４８を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含み、
重鎖可変領域が配列番号２を含むとき、軽鎖可変領域は配列番号２８ではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はヒトＣＤ４５結合抗体断片を提供する。
本発明の前述の態様の変形において、抗ｈｕＣＤ４５抗体又はヒトＣＤ４５結合抗体断片は、
（ｉ）（ｍＣＤ４５－ＨＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号６、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ１からの）配列番号１１、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ２からの）配列番号１６、（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ３からの）配列番号２１又は（ｈｕＣＤ４５．ＨＣ４からの）配列番号２６を含む免疫グロブリン重鎖配列と；
（ｉｉ）（ｍＣＤ４５－ＬＣｐａｒｅｎｔａｌからの）配列番号３２、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ１からの）配列番号３７、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ２からの）配列番号４２、（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ３からの）配列番号４７又は（ｈｕＣＤ４５．ＬＣ４からの）配列番号５２を含む免疫グロブリン軽鎖配列と、を含む。

【００１４】

本発明の更なる態様は、
（ａ）以下のセット：
（ｉ）配列番号５３、配列番号５６及び配列番号５５、
（ｉｉ）配列番号５３、配列番号５７及び配列番号５５、
（ｉｉｉ）配列番号５３、配列番号５８及び配列番号５５、
（ｉｖ）配列番号５３、配列番号５４及び配列番号５５、
から選択されたそれぞれ重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと
（ｂ）以下のセット：
（ｉ）配列番号６２、配列番号６０及び配列番号６１、
（ｉｉ）配列番号５９、配列番号６３及び配列番号６１、
（ｉｉｉ）配列番号５９、配列番号６４及び配列番号６１、
（ｉｖ）配列番号５９、配列番号６０及び配列番号６１、
から選択されたそれぞれ軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、を含み、
重鎖ＣＤＲセットが（ａ）（ｉｖ）であるとき、軽鎖ＣＤＲセットは（ｂ）（ｉｖ）ではない、
抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片を提供する。この抗体又は抗体断片は、重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変領域、及び軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変領域を含むことが理解されるべきである。
本発明の関連する態様は、
（ａ）以下のセット：
（ｉ）配列番号５３、配列番号５６及び配列番号５５、
（ｉｉ）配列番号５３、配列番号５７及び配列番号５５、
（ｉｉｉ）配列番号５３、配列番号５８及び配列番号５５、
から選択されたそれぞれ重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、
（ｂ）以下のセット：

（ｉ）配列番号６２、配列番号６０及び配列番号６１、
（ｉｉ）配列番号５９、配列番号６３及び配列番号６１、
（ｉｉｉ）配列番号５９、配列番号６４及び配列番号６１、
から選択されたそれぞれ軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）のセットと、
を含む抗ｈｕＣＤ４５抗体又はｈｕＣＤ４５結合抗体断片を提供する。
再度、抗体又は抗体断片は、重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変領域、及び軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変領域を含むことが理解されるべきである。

【００１５】

本発明の前述の２つの態様のどちらか、又はＣＤＲ配列を記載した本発明の他の態様の変形において、図１～１０におけるそれぞれの可変領域アミノ酸配列のいずれかに示すように、該抗体又は抗体断片又はタンパク質は、記載した１つ又は複数のＣＤＲの任意の組合せ及びすべての組合せに関し、１つ又は複数のＣＤＲに隣接（ＣＤＲのＮ末端及びＣ末端のどちらか又は両方）する１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０アミノ酸残基である追加のＮ末端及び／又はＣ末端アミノ酸配列を更に含む。

【００１６】

本発明の別の態様は、以下の軽鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）、ＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＡ（配列番号６５）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＳ（配列番号６６）又はＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＮ（配列番号６７）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）、ＬＡＳＴＲＥＳ（配列番号７０）、ＬＡＳＴＲＡＴ（配列番号７１）、ＬＡＳＮＲＡＴ（配列番号７２）又はＬＡＳＳＱＬＳ（配列番号７３）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、
を含む抗体軽鎖可変領域を含み、
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－Ｌ１、及びアミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２の組み合わせは除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン軽鎖などのタンパク質を提供する。
該タンパク質におけるＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基は、例えばＦＧＱでよい。

【００１７】

本発明の更なる態様は、以下の重鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）又はＧＦＤＦＳＲＹＷＭＮ（配列番号８５）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）、ＹＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７４）、ＡＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７５）、ＮＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号７６）又はＳＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７７）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域を含み、
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、及びアミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２の組み合わせは除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦ

ｖ分子など）又は免疫グロブリン重鎖などのタンパク質を提供する。
【００１８】
本発明の更に別の態様は、
（ａ）以下の軽鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）、ＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＡ（配列番号６５）、ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＳ（配列番号６６）又はＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＮ（配列番号６７）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）、ＬＡＳＴＲＥＳ（配列番号７０）、ＬＡＳＴＲＡＴ（配列番号７１）、ＬＡＳＮＲＡＴ（配列番号７２）又はＬＡＳＳＱＬＳ（配列番号７３）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３；
を含む抗体軽鎖可変領域と；
（ｂ）以下の重鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）又はＧＦＤＦＳＲＹＷＭＮ（配列番号８５）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）、ＹＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７４）、ＡＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７５）、ＮＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号７６）又はＳＩＮＰＴＳＳＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号７７）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域と、を含み、
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－ＬＩ、アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２、アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２、及びアミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３の組み合わせは除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）などのタンパク質を提供する。
該タンパク質におけるＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基は、例えばＦＧＱでよい。
【００１９】
本発明の更なる態様は、以下の軽鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）又はＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）又はＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、
を含む抗体軽鎖可変領域を含む、抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、Fab_2断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン軽鎖などのタンパク質を提供する。
該タンパク質におけるＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基は、例えばＦＧＱでよい。
本発明の別の態様は、以下の重鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳ

ＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域を含む、抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、$Ｆａｂ_2$断片もしくはｓｃＦｖ分子など）又は免疫グロブリン重鎖などのタンパク質を提供する。

【００２０】

本発明の更なる態様は、
（ａ）以下の軽鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）又はＫＳＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号６２）を含むＣＤＲ－Ｌ１；
アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）、ＬＡＳＮＬＡ（配列番号６８）、ＬＡＳＮＬＡＴ（配列番号６３）、ＬＡＳＮＬＱ（配列番号６９）、ＬＡＳＮＬＱＳ（配列番号６４）を含むＣＤＲ－Ｌ２；
アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３；
を含む抗体軽鎖可変領域と、
（ｂ）以下の重鎖ＣＤＲ：
アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１；
アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２；
アミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、
を含む抗体重鎖可変領域と、を含み、
アミノ酸配列ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨ（配列番号５９）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列ＬＡＳＮＬＥＳ（配列番号６０）を含むＣＤＲ－Ｌ２、アミノ酸配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）を含むＣＤＲ－Ｌ３、アミノ酸配列ＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳ（配列番号５３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤ（配列番号５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２、及びアミノ酸配列ＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹ（配列番号５５）を含むＣＤＲ－Ｈ３の組み合わせは除外される、
抗ＣＤ４５抗体又はＣＤ４５結合抗体断片（Ｆａｂ断片、$Ｆａｂ_2$断片もしくはｓｃＦｖ分子など）などのタンパク質を提供する。
該タンパク質におけるＣＤＲ－Ｌ３の配列ＱＨＳＲＥＬＰＦＴ（配列番号６１）後の次のアミノ酸残基は、例えばＦＧＱでよい。ＣＤＲ－Ｈ２は、例えばアミノ酸配列ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＡＤＳＶＫＧ（配列番号５６）、ＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号５７）又はＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＶＤＳＶＫＧ（配列番号５８）を含んでよい。

【００２１】

本発明の１つの態様は、ここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン重鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、$Ｆａｂ_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
本発明の１つの態様は、ここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン軽鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、$Ｆａｂ_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。

【００２２】
本発明の１つの態様は、
（ｉ）ここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン重鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域；と
（ｉｉ）ここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン軽鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含む、
抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
【００２３】
本発明の１つの態様は、
（ｉ）ここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは
ここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン重鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン重鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域；と
（ｉｉ）ここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは
ここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域に対し、ここに開示されたいずれかの非親免疫グロブリン軽鎖可変領域を任意に組み合わせ、開示された１つ又は複数のアミノ酸置換を含むが、そうでなければ親免疫グロブリン軽鎖可変領域配列と同じアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域と、を含み、
ここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域、及びここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域の両方は含まない、
抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Ｆａｂ$_2$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
本態様の１つの変形において、該タンパク質はここに開示された親免疫グロブリン重鎖可変領域を含まず、ここに開示された親免疫グロブリン軽鎖可変領域を含まない。
【００２４】
本発明の１つの態様は、アミノ酸配列：
ＥＶＫＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＤＦＳＲＹＷＭＸ$_1$ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＩＮＰＴＳＳＴＩＸ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＳＬＫＸ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＩＳＲＤＮＸ$_{13}$ＫＮＸ$_{14}$ＬＹＬＱＭＳＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{17}$ＥＤＴＡＸ$_{18}$ＹＹＣＡＲＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹＷＧＱＧＴＸ$_{19}$ＶＴＶＳＳ（配列番号７８）
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域配列を含み、
Ｘ$_1$はＳ又はＮであり、
Ｘ$_2$はＩ又はＶであり、
Ｘ$_3$はＧ、Ｓ又はＡであり、
Ｘ$_4$はＥ、Ｙ、Ａ、Ｎ又はＳであり、
Ｘ$_5$はＮ又はＹであり、
Ｘ$_6$はＦ又はＹであり、
Ｘ$_7$はＴ、Ａ又はＶであり、
Ｘ$_8$はＰ又はＤであり、
Ｘ$_9$はＤ又はＧであり、
Ｘ$_{10}$はＫ又はＲであり、
Ｘ$_{11}$はＶ又はＦであり、
Ｘ$_{12}$はＦ又はＴであり、
Ｘ$_{13}$はＡ又はＳであり、

X_{14}はＴ又はＳであり、
X_{15}はＫ又はＳであり、
X_{16}はＶ又はＬであり、
X_{17}はＳ又はＡであり、
X_{18}はＬ又はＶであり、
X_{19}はＳ又はＭであり、
該アミノ酸配列は配列
ＥＶＫＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＤＦＳＲＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＥＩＮＰＴＳＳＴＩＮＦＴＰＳＬＫＤＫＶＦＩＳＲＤＮＡＫＮＴＬＹＬＱＭＳＫＶＲＳＥＤＴＡＬＹＹＣＡＲＧＮＹＹＲＹＧＤＡＭＤＹＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ（配列番号２）
を含まない、
免疫グロブリン重鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、$Ｆａｂ_{2}$もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
本態様の重鎖可変領域アミノ酸配列をここでは「修飾重鎖可変領域配列」又は「ＭＨＣＶＲ配列」と呼ぶ場合がある。
【００２５】
本発明の１つの態様は、アミノ酸配列：
$ＤＩＸ_{L1}Ｘ_{L2}ＴＱＳＰＸ_{L3}Ｘ_{L4}ＬＸ_{L5}Ｘ_{L6}ＳＸ_{L7}ＧＸ_{L8}ＲＸ_{L9}ＴＸ_{L10}Ｘ_{L11}ＣＸ_{L32}Ｘ_{L13}$ＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬ$Ｘ_{L14}$ＷＹＱＱＫＰＧＱ$Ｘ_{L15}$Ｐ$Ｘ_{L16}$ＬＬＩＹ$Ｘ_{L17}Ｘ_{L18}Ｘ_{L19}Ｘ_{L20}$ＧＸ$_{L21}$Ｐ$Ｘ_{L22}$ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬ$Ｘ_{L23}$Ｉ$Ｘ_{L24}Ｘ_{L25}Ｘ_{L26}Ｘ_{L27}Ｘ_{L28}$ＥＤ$Ｘ_{L29}$Ａ$Ｘ_{L30}$ＹＹＣＱＨＳＲＥＬＰＦＴＦＧ$Ｘ_{L31}$ＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号７９）
を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域配列を含み、
X_{L1}はＤ又はＥであり、
X_{L2}はＡ又はＶ又はＱであり、
X_{L3}はＬ又はＭであり、
X_{L4}はＡ又はＤ又はＳであり、
X_{L5}はＳ又はＴであり、
X_{L6}はＡ又はＳであり、
X_{L7}はＶ又はＬ又はＡであり、
X_{L8}はＬ又はＰ又はＶであり、
X_{L9}はＱ又はＥ又はＤであり、
X_{L10}はＡ又はＶであり、
X_{L11}はＩ又はＬであり、
X_{L12}はＳ又はＮ又はＴであり、
X_{L13}はＡ又はＳであり、
X_{L14}はＨ、Ａ、Ｓ又はＮであり、
X_{L15}はＰ又はＡであり、
X_{L16}はＫ又はＲであり、
X_{L17}はＮ又はＴ又はＳであり、
X_{L18}はＬ又はＲであり、
X_{L19}はＥ又はＡ又はＱであり、
X_{L20}はＳ又はＴであり、
X_{L21}はＶ又はＩであり、
X_{L22}はＡ又はＤ又はＳであり、
X_{L23}はＮ又はＴであり、
X_{L24}はＨ又はＳであり、
X_{L25}はＰ又はＳであり、
X_{L26}はＶ又はＬであり、

X_{L27}はＥ又はＱであり、
X_{L28}はＥ又はＡ又はＰであり、
X_{L29}はＡ又はＶ又はＦであり、
X_{L30}はＴ又はＶであり、
X_{L31}はＳ又はＱであり、
X_{L32}はＲ又はＫであり、
該アミノ酸配列は配列
ＤＩＡＬＴＱＳＰＡＳＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＬＨＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＬＡＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＮＩＨＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＳＲＥＬＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号２８）
を含まない、
免疫グロブリン軽鎖可変領域、或いは抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Fab_2もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
本態様の軽鎖可変領域アミノ酸配列をここでは「修飾軽鎖可変領域配列」又は「ＭＬＣＶＲ配列」と呼ぶ場合がある。
【００２６】
本発明の１つの態様は、
（ｉ）ここに開示されたＭＨＣＶＲ配列又は親重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域と；
（ｉｉ）ここに開示されたＭＬＣＶＲ配列又は親軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含み、
ここに開示された親重鎖可変領域アミノ酸配列、及びここに開示された親軽鎖可変領域アミノ酸配列の両方は含まない、
抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Fab_2もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
本発明の１つの態様は、
（ｉ）ＭＨＣＶＲ配列を含む重鎖可変領域と、
（ｉｉ）ＭＬＣＶＲ配列を含む軽鎖可変領域と、
を含む、抗ＣＤ４５抗体又はＦａｂ、Fab_2もしくはｓｃＦｖ分子などのＣＤ４５結合抗体断片などのタンパク質を提供する。
【００２７】
本発明の１つの態様は、ここに開示された重鎖可変領域のアミノ酸１－１２０（配列ＶＴＶＳまで（を含む）（を通して含む）（through and including)のアミノ酸又は相当するアミノ酸位）或いはアミノ酸１－１２１、続いてリンカーアミノ酸配列、続いてここに開示された軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む連続する（アミノからカルボキシ末端順）アミノ酸配列を含み、ここに開示された親重鎖可変領域配列のアミノ酸１－１２０、及びここに開示された親軽鎖可変領域配列の両方は含まない、ＣＤ４５結合ｓｃＦｖ分子又は少なくとも１つのｓｃＦｖ断片を含むタンパク質などのタンパク質を提供する。１つの変形において、該タンパク質は、ここに開示された親重鎖可変領域配列のアミノ酸１－１２０、及びここに開示された親軽鎖可変領域配列のいずれも含まない。
リンカーアミノ酸配列は、例えばアミノ酸配列：
ＫＩＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＳ（配列番号８０）；
ＳＰＮＳＡＳＨＳＧＳＡＰＱＴＳＳＡＰＧＳＱ（配列番号８１）；
$(Ｇ３Ｓ)_4$、つまりＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号８２）などの例えばｎが１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０である$(Ｇ３Ｓ)_n$；或いは
$(Ｇ４Ｓ)_5$、つまりＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号８４）などの例えばｎが１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０である$(Ｇ４Ｓ)_n$、つまり$(ＧＧＧＧＳ［配列番号８３］)_n$、
のいずれかを含んでよい。
ここに開示された重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、それぞれ３つの相補性決定領域（

ＣＤＲ）を含む。ＣＤＲは、以下のように免疫グロブリンフレームワーク領域（ＦＲ）により取り囲まれる。ＦＲ１がＣＤＲ１に先行するアミノ酸配列（Ｎ末端）、ＦＲ２がＣＤＲ１及びＣＤＲ２間のアミノ酸配列、ＦＲ３がＣＤＲ２及びＣＤＲ３間のアミノ酸配列、ＦＲ４がＣＤＲ３の後、可変領域配列末端までのアミノ酸配列（Ｃ末端）である。

【００２８】

ここで用いるとき、「抗体断片」という用語は、限定されないが、Ｆａｂ又はＦａｂ$_2$（Ｆ（ａｂ’）$_2$）断片などの抗体のタンパク質分解断片、共有結合又は非共有結合鎖を有する組換え抗体断片、ｓｃＦｖ分子、及び半ＩｇＧとしても知られるｒＩｇＧ断片（「ｒＩｇＧ」は還元型ＩｇＧ（約７５，０００ダルトン）を指す）を含む。

抗体及び抗体断片などのタンパク質は、例えば化学的に結合したキレート剤により、直接又は間接的に放射性核種に結合することができ、例えばヒト患者などの哺乳類の対象におけるＣＤ４５発現細胞に細胞傷害性放射線を向けるか、又はヒト患者などの哺乳類の対象におけるＣＤ４５発現を非細胞傷害的に撮像する。例えば、米国特許第１０，４２０，８５１号明細書に開示された方法に従って抗体を^{131}Ｉで直接標識付けすることができ、或いは米国特許第９，６０３，９５４号明細書に記載の手順に従って、抗体をｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡなどのキレート剤に化学的に結合し、放射性核種^{225}Ａｃで標識付けすることができる。

放射性核種は、例えば^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{32}Ｐ、^{213}Ｐｏ、^{134}Ｃｅ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{60}Ｃｕ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{82}Ｒｂ、^{86}Ｙ、^{87}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{97}Ｒｕ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{111}Ｉｎ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{199}Ａｕ、^{201}Ｔｌ、^{137}Ｃｓ、^{223}Ｒａ、^{203}Ｐｂ、^{212}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{225}ＡＣ及び^{227}Ｔｈから選択することができる。

【００２９】

本発明の様々な態様におけるキレート剤群は、例えば１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－三酢酸（ＤＯ３Ａ）又はその誘導体；１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４－二酢酸（ＮＯＤＡ）又はその誘導体；１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４，７－三酢酸（ＮＯＴＡ）又はその誘導体；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ）又はその誘導体；１，４，７－トリアザシクロノナン、１－グルタル酸－４，７－二酢酸（ＮＯＤＡＧＡ）又はその誘導体；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン、１－グルタル酸－４，７，１０－三酢酸（ＤＯＴＡＧＡ）又はその誘導体；１，４，８，１１－テトラアザシクロテトラデカン－１，４，８，１１－四酢酸（ＴＥＴＡ）又はその誘導体；１，４，８，１１－テトラアザビシクロ［６．６．２］ヘキサデカン－４，１１－二酢酸（ＣＢ－ＴＥ２Ａ）又はその誘導体；ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、そのジエステル又はその誘導体；２－シクロヘキシルジエチレントリアミン五酢酸（ＣＨＸ－Ａ’’－ＤＴＰＡ）又はその誘導体；デフェロキサミン(deforoxamine)（ＤＦＯ）又はその誘導体；１，２－［［６－カルボキシピリジン－２－イル］メチルアミノ］エタン（Ｈ$_2$ｄｅｄｐａ）又はその誘導体；ＤＡＤＡ又はその誘導体；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトラ（メチレンホスホン酸）（ＤＯＴＰ）又はその誘導体；４－アミノ－６－［［１６－［（６－カルボキシピリジン－２－イル）メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカ－７－イル］メチル］ピリジン－２－カルボン酸（ＭＡＣＲＯＰＡ－ＮＨ$_2$）又はその誘導体；ＭＡＣＲＯＰＡ又はその誘導体；１，４，７，１０－テトラキス（カルバモイルメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン（ＴＣＭＣ）又はその誘導体；｛４－［２－（ビス－カルボキシメチルアミノ）－エチル］－７－カルボキシメチル－［１，４，７］トリアゾナン－１－イル｝－酢酸（ＮＥＴＡ）又はその誘導体；Ｄｉａｍｓａｒ又はその誘導体；１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４，７－トリス［メチル（２－カルボキシエチル）ホスフィン酸（ＴＲＡＰ、ＰＲＰ９、ＴＲＡＰ－Ｐｒ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’－ビス（６－カルボキシ－２－ピリジルメチル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－二酢酸（Ｈ４ｏｃｔａ

ｐａ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’－［１－ベンジル－１，２，３－トリアゾール－４－イル］メチル－Ｎ，Ｎ’－［６－（カルボキシ）ピリジン－２－イル］－１，２－ジアミノエタン（Ｈ２ａｚａｐａ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’’－［［６－（カルボキシ）ピリジン－２－イル］メチル］ジエチレントリアミン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－三酢酸（Ｈ５ｄｅｃａｐａ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’－ビス（２－ヒドロキシ－５－スルホベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－二酢酸（ＳＨＢＥＤ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’－ビス（２－ヒドロキシベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－二酢酸（ＨＢＥＤ）又はその誘導体；３，６，９，１５－テトラアザビシクロ［９．３．１］ペンタデカ－１（１５），１１，１３－トリエン－３，６，９－三酢酸（ＰＣＴＡ）又はその誘導体；デスフェリオキサミンＢ（ＤＦＯ）又はその誘導体；Ｎ，Ｎ’－（メチレンホスホナート）－Ｎ，Ｎ’－［６－（メトキシカルボニル）ピリジン－２－イル］メチル－１，２－ジアミノエタン（Ｈ６ｐｈｏｓｐａ）又はその誘導体；１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロヘキサデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’，Ｎ’’’’，Ｎ’’’’’，Ｎ’’’’’’－六酢酸（ＨＥＨＡ）又はその誘導体，７，１０，１３－ペンタアザシクロペンタデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’，Ｎ’’’’，Ｎ’’’’’－五酸（ＰＥＰＡ）又はその誘導体；或いは３，４，３－ＬＩ（１，２－ＨＯＰＯ）又はその誘導体を挙げることができる。

【００３０】

抗体及び抗体断片などのタンパク質は、例えば１つ又は複数の細胞毒性薬に結合して、ヒト患者などの哺乳類の対象におけるＣＤ４５発現細胞を標的とし、枯渇させることができる。このように、本発明の１つの態様は、本発明にかかる抗体又は抗原結合抗体断片を成分として含む抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を提供する。ＡＤＣは、例えば米国特許出願公開第２０２２０１７５９５１号明細書に開示されたように、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）又はインドリノベンゾジアゼピン（ＩＧＮ）などのベンゾジアゼピン部分を含有する細胞毒素との複合体とすることができる。

【００３１】

本明細書及び特許請求の範囲で使用する単語「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」及び単語「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」の様々な形態、並びに単語「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」及び単語「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」の様々な単語の形態は、言及するもの以外の要素の包含を限定しない。更に、本開示を通して、その様々な態様又は要素が「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」又は「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」により記載されているが、その対応する態様又は要素が「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」又は「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ」により記載され、同様に開示されている。例えば、本発明のいくつかの態様は１つ又は複数の特定のアミノ酸配列を「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」又は「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」するタンパク質の観点から記載されているが、代わりに１つ又は複数の特定のアミノ酸配列を「ｃｏｎｓｉｓｉｔｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」又は「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ」するタンパク質を記載した対応する態様も該態様の範囲内であり、本開示により開示された。

【００３２】

また、放射性標識抗体を含む組成物は、１つ又は複数の薬学的に許容可能な担体又は薬学的に許容可能な賦形剤を含んでよい。該担体は当業者に周知である。例えば、注射可能な薬物送達系としては液剤、懸濁剤、ゲル、ミクロスフェア及びポリマー注射剤が挙げられ、溶解性作用剤(solubility-altering agent)（例えば、エタノール、プロピレングリコール及びスクロース）並びにポリマー（例えば、ポリカプリロラクトン類(polycaprylactones)及びＰＬＧＡ）などの賦形剤を含むことができる。例示的な製剤は、参照により本明細書に組み入れられた米国特許第１０，４２０，８５１号明細書又は国際公開第２０１７／１５５９３７号に実質的に記載されるものである。例えば、いくつかの態様によれば、製剤は、アスコルビン酸、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、ＨＳＡの水溶性塩、及びこれらの混合物からなる群から選択される賦形剤を０．５％～５．０％（質量／体積）含んでよい。いくつかの製剤は、５０ｍＭのＰＢＳバッファ、ｐＨ７中に０．５～５％アスコルビン酸；０．５～４％ポリビニルピロリド

ン（ＰＶＰ）；及びモノクローナル抗体を含むことができる。

【００３３】

ここに開示されたヒト化された様々な抗ｈｕＣＤ４５抗体は、例えば^{133}Ｉ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{227}Ｔｈ又は^{225}Ａｃなどの放射性核種で標識付けすることができる。或いは、例えば血液癌を治療するための骨髄移植（ＢＭＴ）もしくは造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）に備えたコンディショニング剤、又は癌を治療するためのＣＡＲ－Ｔ療法などの遺伝子操作細胞療法の実施に備えたコンディショニング剤として使用するため、或いは白血病など、骨髄性もしくはリンパ性血液癌などの血液癌、例えば急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、又は非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）などのリンパ腫の直接治療として使用するため、或いは多発性硬化症などの自己免疫疾患の治療における免疫リセット剤として使用するために細胞毒性薬に結合させることができる。治療する血液癌又は疾患は、例えば白血病（例えば急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性混合型白血病、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、有毛細胞白血病又は大型顆粒リンパ球性白血病）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（例えば真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症又は慢性骨髄性白血病）、多発性骨髄腫、ＭＧＵＳ及び類似疾患、リンパ腫（例えばホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、リンパ球性リンパ腫又はＴ細胞リンパ腫）、或いは別のＢ細胞悪性腫瘍である。１つの態様において、放射性標識又は薬物結合型抗ｈｕＣＤ４５抗体は、ＡＭＬ又はここに記載される別のものなどの血液癌の治療において、以前にＢＭＴ又はＨＳＣＴを受けた対象に維持療法として投与され、例えば癌の再燃又は再発を治療又は防止する。ここに記載するそれぞれの場合において、対象はヒト患者などの哺乳動物とすることができる。

【実施例】

【００３４】

実施例１：放射性標識キレート剤結合抗ｈｕＣＤ４５抗体の作製

キレート剤への結合：凍結乾燥されたｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＯＴＡのバイアルを１０ｍｇ／ｍｌ濃度まで金属フリー水で再構成する。アクチニウム反応バイアルに、０．０２ｍｌのアスコルビン酸溶液（１５０ｍｇ／ｍｌ）及び０．０５ｍｌの再構成したｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＯＴＡを添加し、ｐＨを２Ｍの酢酸テトラメチルアンモニウム（ＴＭＡＡ）で５～５．５に調整する。その後、混合物を５５±４℃で３０分間加熱する。

^{225}Ａｃ－ｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＯＴＡの標識効率を測定するために、反応混合物のアリコートを取り、陽イオン交換樹脂であるセファデックスＣ２５の１ｍｌカラムに注入する。生成物を０．９％食塩水で２～４ｍｌの画分に溶出する。溶出する^{225}Ａｃ活性の画分が^{225}Ａｃ－ｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＤＯＴＡであり、カラムに保持される画分がキレートしていない未反応の^{225}Ａｃである。典型的に、標識効率は９５％超である。

反応混合物に、ＤＴＰＡ（１ｍｇ）中の事前に調製した０．２２ｍｌの抗ＣＤ４５ｍＡｂ及び０．０２ｍｌアスコルビン酸を添加する。抗体の標識化と競合する任意の微量金属に結合するようにＤＴＰＡを添加する。アスコルビン酸を放射線保護剤として添加する。ｐＨを炭酸バッファでｐＨ８．５～９に調整する。混合物を３７±３℃で３０分間加熱する。

１０ＤＧ樹脂を使用したサイズ排除クロマトグラフィにより最終生成物を精製することができ、２ｍｌの１％ＨＳＡで溶出することができる。

【００３５】

放射性標識法：抗体をリンカー、例えば上記の特許出願に記載されるいずれかのリンカーに結合することができる。例示的なリンカーとしては少なくともドデカン四酢酸（ＤＯＴＡ）が挙げられ、結合反応は３：１～５：１のＤＯＴＡ－抗体比を達成することを目的とする。その後、^{177}Ｌｕ、^{90}Ｙ又は^{225}ＡＣなどの放射性核種を使用したキレート化を実施することができ、抗ＣＤ４５抗体などの得られる放射線標識化抗体の効率及び純度をＨＰＬＣ及びｉＴＬＣにより測定することができる。

^{225}Ａｃの例示的な標識化反応は以下の通りである。１５μｌの０．１５ＭのＮＨ$_4$ＯＡｃバッファ、ｐＨ＝６．５及び２μＬ（１０μｇ）のＤＯＴＡ－抗ＣＤ４５（５ｍｇ／ｍｌ）を含む反応物をエッペンドルフ反応チューブ中で混合し、次に０．０５ＭのＨＣｌ中４μＬの^{225}Ａｃ（１０μＣｉ）を添加する。チューブの内容物をピペットチップで混合し、反応混合物を３７℃で９０分間、１００ｒｐｍで振とうしながらインキュベートする。インキュベーションの終わりに、１ｍＭのＤＴＰＡ溶液３μＬを反応混合物に添加し、室温で２０分間インキュベートして、未反応の^{225}Ａｃに結合させ、^{225}Ａｃ－ＤＴＰＡ錯体とすることができる。１０ｃｍのシリカゲル片及び１０ｍＭのＥＤＴＡ／生理食塩水移動相を用いたインスタント薄層クロマトグラフィを使用して、遊離^{225}Ａｃ（^{225}Ａｃ－ＤＴＰＡ）から^{225}Ａｃ標識抗ＣＤ４５（^{225}Ａｃ－ＤＯＴＡ－抗ＣＤ４５）を分離することにより、^{225}Ａｃ－ＤＯＴＡ－抗ＣＤ４５の放射化学的純度を測定することができる。この系において、放射線標識抗体は着点で留まり、^{225}Ａｃ－ＤＴＰＡは移動し、ソルベントフロントを有する。シリカゲル片を半分に切断し、マルチチャンネルアナライザを備えたガンマカウンタで^{225}Ａｃ用のチャンネル７２～１１０を用いて数を計測し、その娘核種を除外することができる。

【００３６】

精製：^{225}Ａｃ－ＤＯＴＡ－抗体などの例示的な放射性標識した標的薬剤を、１％ＨＳＡでプレブロッキングしたＰＤ１０カラム、又は５０ｋＤａのＭＷカットオフ、２ｘ１．５ｍＬの洗浄、１スピンあたり３分間のＶｉｖａｓｐｉｎ遠心濃縮のどちらかで精製することができる。精製後、Ｗａｔｅｒｓのフロースルー型ＵＶ検出器及びＢｉｏｓｃａｎのＲａｄｉａｔｉｏｎ検出器を備えたＷａｔｅｒｓのＨＰＬＣシステムを用い、ｐＨ＝７．４及び流量１ｍｌ／分のＰＢＳにより溶出するＴＳＫ３０００ＳＷ　ＸＬカラムを使用して、^{225}Ａｃ－ＤＯＴＡ－抗体のＨＰＬＣ分析を行うことができる。

【００３７】

実施例２：抗ｈｕＣＤ４５抗体の放射性ヨウ素化、及びアスコルビン酸存在下の精製

抗ＣＤ４５抗体を以下の方法に従って放射性ヨウ素化することができる。

ＰＢＳバッファ（ｐＨ７．２）において、クロラミンＴ（２３マイクログラム）の存在下、２０～３０ｍＣｉの^{131}Ｉ-Ｎａ（３０ｍＣｉ）で、１ｍｇの抗ＣＤ４５抗体を標識する。反応を水性チオ硫酸ナトリウム（６９マイクログラム）の添加により停止させ、冷ＮａＩ（１ｍｇ）で希釈する。その直後、５０ｍＭのＰＢＳ（ｐＨ７）で作製した濃縮アスコルビン酸溶液を添加し、停止した反応の混合物で２．５％（質量／体積）アスコルビン酸濃度を実現する。例えばバッチ当たり３，０００ｍＣｉまでの標識化反応は、この方法を使用して良好に実施することができる。

放射性標識免疫グロブリンなどの放射性標識抗体を、２．５％（質量／体積）アスコルビン酸を添加したＰＢＳ（５０ｍＭ、ｐＨ７）移動相を使用し、滅菌済みの包装された市販のセファデックスＧ２５カラム（ＧＥ　ＨｉＰｒｅｐ２６／１０カラム、ベッドボリューム５３ｍＬ）でのゲル濾過により精製して、放射性標識生成物を安定させることができる。単一カラムで１，０００ｍＣｉまでの反応体積を精製することができる。生成物をカラムから５～３５ｍＬの溶出体積で採取することができる。

より小さな脱塩カラム（ＧＥ　ＰＤ１０カラム、ベッドボリューム８．６ｍＬ）で同様に、＜２００ｍＣｉの放射性ヨウ素化反応のバッチを精製することができる。

【００３８】

実施例３：抗ＣＤ４５免疫グロブリンの放射性ヨウ素化、並びにアスコルビン酸及びＨＳＡ存在下での精製

精製プロセス中、停止させた反応及び溶出バッファに２．５％（質量／体積）アスコルビン酸と共に２％又は４％（質量／体積）ＨＳＡも添加することを除いて、基本的に実施例２に記載するように放射性ヨウ素化及び精製を実施することができる。

【００３９】

様々な具体的な実施形態がここで説明、記載されているが、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく、様々な変更を行うことができることを理解されたい。更に、組み合わせ

て明白に例示されていなくても、本発明の１つの態様に関連して記載される特徴は、本発明の他の態様と併せて使用することができる。

【図面】

【図１】

mAb鎖ID：mCD45－HCparental

（hHeavy－mCD45－HCparental；ヒトIgG1（G1m17））

シグナルペプチド：MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG（配列番号1）

重鎖可変領域：

EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTIN
FTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTS
VTVSS（配列番号2）

CDR_{H1}：GFDFSRYWMS（配列番号53），CDR_{H2}：EINPTSSTINFTPSLKD（配列番号54），CDR_{H3}：GNYYRYGDAMDY（配列番号55）

第1残基：A　第1残基を含む重鎖定常領域：配列番号4

重鎖定常領域：

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号3）

シグナルペプチドを含む全長重鎖：

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMS
WVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYY
CARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG（配列番号5）

シグナルペプチドを含まない全長重鎖：（配列番号6）

FIG. 1

【図２】

mAb鎖ID：huCD45．HC1

（hHeavy－huCD45．HC1；ヒトIgG1（G1m17））

シグナルペプチド：MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG（配列番号1）

重鎖可変領域：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTIN
FADSVKGRFFISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGT
MVTVSS（配列番号7）

CDR_{H1}：GFDFSRYWMS（配列番号53），CDR_{H2}：EINPTSSTINFADSVKG（配列番号56），CDR_{H3}：GNYYRYGDAMDY（配列番号55）

第1残基：A　第1残基を含む重鎖定常領域：配列番号9

重鎖定常領域：

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号8）

シグナルペプチドを含む全長重鎖：

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMS
WVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTINFADSVKGRFFISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY
YCARGNYYRYGDAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG（配列番号10）

シグナルペプチドを含まない全長重鎖：配列番号11

FIG. 2

【図３】

mAb鎖ID：huCD45．HC2

（hHeavy－huCD45．HC2；ヒHIgG1（G1m17））

シグナルペプチド：MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG（配列番号1）

重鎖可変領域：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTIN
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGT
MVTVSS（配列番号12）

CDR_{H1}：GFDFSRYWMS（配列番号53），CDR_{H2}：EINPTSSTINYADSVKG（配列番号57），CDR_{H3}：GNYYRYGDAMDY（配列番号55）

第1残基：A　第1残基を含む重鎖定常領域：（配列番号14）

重鎖定常領域：

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号13）

シグナルペプチドを含む全長重鎖：

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMS
WVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTINYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCARGNYYRYGDAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG（配列番号15）

シグナルペプチドを含まない全長重鎖：配列番号16

FIG. 3

【図４】

mAb鎖ID：huCD45．HC3

（hHeavy－huCD45．HC3；ヒHIgG1（G1m17））

シグナルペプチド：MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG（配列番号1）

重鎖可変領域：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVAEINPTSSTI
NFVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNYYRYGDAMDYWGQG
TMVTVSS（配列番号17）

CDR_{H1}：GFDFSRYWMS（配列番号53），CDR_{H2}：EINPTSSTINFVDSVKG（配列番号58），CDR_{H3}：GNYYRYGDAMDY（配列番号55）

第1残基：A　第1残基を含む重鎖定常領域：配列番号19

重鎖定常領域：

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号18）

シグナルペプチドを含む全長重鎖：

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMS
WVRQAPGKGLEWVAEINPTSSTINFVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY
YCARGNYYRYGDAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG（配列番号20）

シグナルペプチドを含まない全長重鎖：配列番号21

FIG. 4

【図５】

mAb鎖ID：huCD45．HC4

（hHeavy－huCD45．HC4；ヒHIgG1（G1m17））

シグナルペプチド：MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG（配列番号1）

重鎖可変領域：

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTIN
YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGT
MVTVSS（配列番号22）

CDR_{H1}：GFDFSRYWMS（配列番号53），CDR_{H2}：EINPTSSTINYADSVKG（配列番号57），CDR_{H3}：GNYYRYGDAMDY（配列番号55）

第1残基：A　第1残基を含む重鎖定常領域：配列番号24

重鎖定常領域：

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号23）

シグナルペプチドを含む全長重鎖：

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMS
WVRQAPGKGLEWVSEINPTSSTINYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY
YCARGNYYRYGDAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG（配列番号25）

シグナルペプチドを含まない全長重鎖：配列番号26

FIG. 5

【図６】

mAb鎖ID：mCD45－LCparental

（hKappa－mCD45－LCparental；ヒHKappa）

シグナルペプチド：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号27）

軽鎖可変領域：

DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIK
（配列番号28）

CDR_{L1}：RASKSVSTSGYSYLH（配列番号59）

CDR_{L2}：LASNLES（配列番号60）

CDR_{L3}：QHSRELPFT（配列番号61）

第1残基：R　第1残基を含む軽鎖定常領域：配列番号30

軽鎖定常領域：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号29）

シグナルペプチドを含む全長軽鎖：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHW
YQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELP
FTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号31）

シグナルペプチドを含まない全長軽鎖：配列番号32

FIG. 6

【図７】

mAb鎖ID：huCD45．LC1

（hKappa－huCD45．LC1；ヒトKappa）

シグナルペプチド：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号27）

軽鎖可変領域：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELPFTFGQGTKLEIK
（配列番号33）

CDR_{L1}：KSSKSVSTSGYSYLH（配列番号62）

CDR_{L2}：LASNLES（配列番号60）

CDR_{L3}：QHSRELPFT（配列番号61）

第1残基：R　第1残基を含む軽鎖定常領域：配列番号35

軽鎖定常領域：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号34）

シグナルペプチドを含む全長軽鎖：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVSTSGYSYLHW
YQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELP
FTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C（配列番号36）

シグナルペプチドを含まない全長軽鎖：配列番号37

FIG. 7

【図８】

mAb鎖ID：huCD45．LC2

（hKappa－huCD45．LC2；ヒトKappa）

シグナルペプチド：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号27）

軽鎖可変領域：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQHSRELPFTFGQGTKLEIK（配列番号38）

CDR_{L1}：RASKSVSTSGYSYLH（配列番号59）

CDR_{L2}：LASNLAT（配列番号63）

CDR_{L3}：QHSRELPFT（配列番号61）

第1残基：R　第1残基を含む軽鎖定常領域：配列番号40

軽鎖定常領域：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号39）

シグナルペプチドを含む全長軽鎖：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYLHW
YQQKPGQAPRLLIYLASNLATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQHSRELPF
TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号41）

シグナルペプチドを含まない全長軽鎖：配列番号42

FIG. 8

【図９】

mAb鎖ID：huCD45．LC3

（hKappa－huCD45．LC3；ヒトKappa）

シグナルペプチド：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号27）

軽鎖可変領域：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRELPFTFGQGTKLEIK（配列番号43）

CDR_{L1}：RASKSVSTSGYSYLH（配列番号59）

CDR_{L2}：LASNLAT（配列番号63）

CDR_{L3}：QHSRELPFT（配列番号61）

第1残基：R　第1残基を含む軽鎖定常領域：配列番号45

軽鎖定常領域：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号44）

シグナルペプチドを含む全長軽鎖：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYLHW
YQQKPGQAPRLLIYLASNLATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRELPF
TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号46）

シグナルペプチドを含まない全長軽鎖：配列番号47

FIG. 9

【図１０】

mAb鎖ID：huCD45．LC4

（hKappa－huCD45．LC4；ヒトKappa）

シグナルペプチド：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号27）

軽鎖可変領域：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGKAPKLLIYLASNLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRELPFTFGQGTKLEIK（配列番号48）

CDR_{L1}：RASKSVSTSGYSYLH（配列番号59）

CDR_{L2}：LASNLQS（配列番号64）

CDR_{L3}：QHSRELPFT（配列番号61）

第1残基：R　第1残基を含む軽鎖定常領域：配列番号50

軽鎖定常領域：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号49）

シグナルペプチドを含む全長軽鎖：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTSGYSYLHW
YQQKPGKAPKLLIYLASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRELPF
TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
（配列番号51）

シグナルペプチドを含まない全長軽鎖：配列番号52

FIG. 10

【配列表】

20255101890000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28 (2023.01)
ADD. C07K 16/30 (2023.01)

CPC - INV. C07K 16/289, A61K 51/0482

ADD. C07K 16/2803, C07K 16/18, C07K 2317/90, A61K 51/0474

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/0237521 A1 (UCB BIOPHARMA SRL) 23 August 2018 (23.08.2018) abstract; para [0019]; [0027]; [0168]	1-10, 12-20
A	US 2020/0306301 A1 (TORQUE THERAPEUTICS, INC.) 01 October 2020 (01.10.2020) para [0502]; SEQ ID NO: 23	1-10, 14, 19-22
A	US 2015/0274827 A1 (PFIZENMAIER et al.) 01 October 2015 (01.10.2015) para [0050]; [0064]; SEQ ID NO: 130	1, 2, 4-10
A	US 2017/0326259 A1 (ACTINIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 16 November 2017 (16.11.2017) para [0089]; [0092]; [0094]; SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 6; SEQ ID NO: 8	3-10, 12-22
A	US 2013/0333061 A1 (WU et al.) 12 December 2013 (12.12.2013) abstract; para [0016]; SEQ ID NO: 200572	3-10, 12-13, 15-18, 20-22
A	US 2015/0079093 A1 (JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITAT WURZBURG) 19 March 2015 (19.03.2015) para [0138; SEQ ID NO: 108	3-10, 12-13, 15-18, 20-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
15 August 2023	SEP 19 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/84941

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

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

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64941

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11, 23-26, and 29-40
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

---- See Extra Pages ----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-10, 12-22, limited to SEQ ID NOs: 17, 21, 43, 47, 53, 55, 58, 59, 61 and 63

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64941

Box No. III Observations where unity of invention is lacking:

Group I+: Claims 1-10, 12-22, 27-28, directed to an anti-huCD45 antibody or a huCD45-binding antibody fragment having heavy (HC) and light (LC) chains, variable heavy (VH) and light (VL) domains and variable heavy (CDR-H1-H3) and light (CDR-L1-L3) chain sequences. The anti-huCD45 antibody or antibody fragment composition will be searched to the extent that the HC and LC of the anti-huCD45 antibody comprise SEQ ID NOs: 21 and 47, respectively, the VH and VL comprise SEQ ID NOs: 17 and 43, respectively, the CDR-H1-H3 comprise SEQ ID NOs: 53, 58 and 55, respectively, and the CDR-L1-L3 comprise SEQ ID NOs: 59, 63 and 61, respectively. The first named invention was determined based on the first named anti-huCD45 antibody or antibody fragment composition, in claims 1-3. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-10 and 12-22, limited to said anti-huCD45 antibody or a huCD45-binding antibody fragment encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that antibody comprises said sequence features. Additional anti-huCD45 antibodies will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected anti-huCD45 antibodies. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.
An exemplary election would be an anti-huCD45 antibody wherein the HC and LC of the antibody comprise SEQ ID NOs: 11 and 52, respectively, the VH and VL comprise SEQ ID NOs: 7 and 48, respectively, the CDR-H1-H3 comprise SEQ ID NOs: 53, 56 and 55, respectively, and the CDR-L1-L3 comprise SEQ ID NOs: 59, 64 and 61, respectively (claims 1-10, 12-22).
Another exemplary election would be an anti-huCD45 antibody wherein the HC comprises an immunoglobulin heavy chain variable region sequence that comprises the amino acid sequence:
EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMX1WVRQAPGKGLEWX2X3X4INPTSSTIX5X6X7X8SLKX9XioXIIXi2ISRDNXi3KNX14LYLQMSX15X16RX17EDTAXBYYCA RGNYYRYGDAMDYWGQGTX19VTVSS (SEQ ID NO:78)
wherein X1 is N [to exclude SEQ ID NO: 2], X2 is I, X3 is G, X4 is E, X5 is N, X6 is F, X7 is T, X8 is P, X9 is D, X10 is K, X11 is V, X12 is F, X13 is A, X14 is T, X15 is K, X16 is V, X17 is S, X18 is L, and X19 is M,
provided that the amino acid sequence does not comprise the sequence
EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWG QGTSVTVSS (SEQ ID NO:2);
and comprising an immunoglobulin light chain variable region sequence that comprises the amino acid sequence:
DIXL1XL2TQSPXL3XL4LXL5XL6SXL7GXL8RXL9TXL10XL11CXL12XL13SKSVSTSGYSYLXL14WYQQKPGQXL15PXL16LLIYLASXL17XLi8XL19XL20GXL21PXL22RFSGSGSGTDFTLXL23IXL24XL25XL26XL27XL28EDXL29A
XL30YYCQHSRELPFTFGXL31GTKLEIK (SEQ ID NO:79)
wherein XL1 is D, XL2 is A, XL3 is L, XL4 is A, XL5 is S, XL6 is A, XL7 is V, XL8 is L, XL9 is Q, XL10 is A, XL11 is I, XL12 is S, XL13 is A, XL14 is H, XL15 is P, XL16 is K, XL17 is N, XL18 is L, XL19 is E, XL20 is S, XL21 is V, XL22 is A, XL23 is N, XL24 is H, XL25 is P, XL26 is V, XL27 is E, XL28 is E, XL29 is A, XL30 is T, XL31 is S, and XL32 is R, provided that the amino acid sequence does not comprise the sequence
DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:28). (claims 27-28)

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

No technical features are shared between the amino acid sequences of the anti-huCD45 antibodies of Group I+ and, accordingly, Group I+ lacks unity a priori.

Additionally, even if the inventions listed as Group I+ were considered to share technical features, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

Common Technical Features

The feature shared by the inventions of Group I+ is an anti-huCD45 antibody or a huCD45-binding antibody fragment having heavy (HC) and light (LC) chains, variable heavy (VH) and light (VL) domains and variable heavy (CDR-H1-H3) and light (CDR-L1-L3) chain sequences.
However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical features are taught by US 2018/0237521 A1 to UCB Biopharma SRL (hereinafter 'UCB') UCB teaches said anti-CD45 antibodies (abstract "The present disclosure relates to constructs, such as antibody molecules comprising a binding domain specific to CD45 ... The disclosure also extends to pharmaceutical compositions", para [0168] "The present disclosure relates to all forms of CD45, from any species. In one embodiment CD45 refers to the human form of the protein", para [0019] "there is provided an anti-CD45 antibody or binding fragment thereof comprising a heavy chain or heavy chain fragment having a variable region, wherein said variable region comprises one, two or three CDRs", para [0027] " there is provided an anti-CD45 antibody or binding fragment thereof comprising a light chain or light chain fragment having a variable region, wherein said variable region comprises one, two or three CDRs").

As the technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions.

Groups I+ therefore lacks unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4, continued: claims 11 and 35-40 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a) regarding multiply dependent claims.

Item 4, continued: Claims 23-26 and 29-34 are unsearchable omnibus claims under PCT Rule 6.2(a). These claims include omnibus reference to heavy chain variable regions "disclosed herein" or light chain variable regions "disclosed herein" and thus do not clearly set forth a specific invention for which protection is being sought.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	ＦＩ	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｐ　35/00	

(32)優先日　令和4年9月19日(2022.9.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　服部 博信
(74)代理人　100123766
弁理士　松田 七重
(72)発明者　ザオ ラチュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０７０ サン カルロス インダストリアル ロード ２０１
(72)発明者　コタニデス ヘレン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００１６ ニューヨーク マディソン アヴェニュー ２７５ セヴンス フロア

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 CC41 EE59
4C085　AA14 BB11 BB41 EE01
4H045　AA11 BA09 CA40 DA75 EA22 FA74