(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-534661
(P2024-534661A)
(43)公表日　令和6年9月20日(2024.9.20)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
C07K	*16/30*	*(2006.01)*	C07K	16/30	ZNA	4B064	
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B065	
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15		4C084	
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19		4C085	
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21		4C086	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全74頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-519450(P2024-519450)
(86)(22)出願日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月28日(2024.3.28)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/122444
(87)国際公開番号　WO2023/051663
(87)国際公開日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(31)優先権主張番号　202111158382.7
(32)優先日　令和3年9月30日(2021.9.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　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,
最終頁に続く

(71)出願人　520190861
バイオーテラ ソリューションズ，エルティーディー．
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイーテック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア
(74)代理人　100166729
弁理士　武田 幸子
(72)発明者　スー フアフェイ
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイーテック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗Ｂ７－Ｈ３抗体及びその応用

(57)【要約】
本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体及びその応用を提供し、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的に結合でき、高い親和力及び非常に強い内在化能を有し、腫瘍（がん及び良性腫瘍）の診断及び／又は治療に適用できる。
【選択図】図１

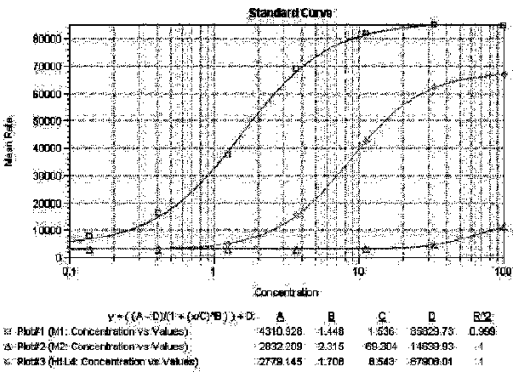


図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗体又は抗原結合断片であって、
Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、
（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、
（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２、
（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３、
（ｄ）配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１、
（ｅ）配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２、
（ｆ）配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３、
のうちの１つ又は複数のアミノ酸配列を含む、
ことを特徴とする抗体又は抗原結合断片。
【請求項２】
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２及び配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３を含む、
ことを特徴とする請求項１に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項３】
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号９～１３の何れか一項に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４～１８の何れか一項に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号１９～２３の何れか一項に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、
ことを特徴とする請求項１又は２に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項４】
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号９に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号１９に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１０に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２０に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１１に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２１に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１２に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２２に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１３に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２３に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む、
ことを特徴とする請求項１～３の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項５】
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４、３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２４、３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２４、３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は
前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２５～２９、３９～４１の何れ

か一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９、３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９、３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、
ことを特徴とする請求項１～４の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項６】
抗体又は抗原結合断片であって、
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４０に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３７に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列を含む、或いは
前記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３８に示されるアミノ酸配列を含み、前記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列を含む、
ことを特徴とする抗体又は抗原結合断片。
【請求項７】
前記抗体又は抗原結合断片は、ＩｇＧアイソタイプである、或いは、前記抗体又は抗原結合断片は、ＩｇＧ１又はＩｇＧ４アイソタイプである、
ことを特徴とする請求項１～６の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項８】
前記抗体又は抗原結合断片は、重鎖定常領域及び／又は軽鎖定常領域を更に含み、前記重鎖定常領域は、配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は
前記軽鎖定常領域は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、

又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、
ことを特徴とする請求項１～７の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項９】
抗体であって、
前記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号４０に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号３７に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、或いは
前記抗体の重鎖は、配列番号３８に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、前記抗体の軽鎖は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む、
ことを特徴とする抗体。
【請求項１０】
生体材料であって、
請求項１～８の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片、又は請求項９に記載の抗体の一部又は全てをコードすることを特徴とするポリヌクレオチドである、或いは、

請求項１～８の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片、又は請求項９に記載の抗体の一部又は全てをコードするポリヌクレオチドを含むことを特徴とする発現担体である、或いは、
請求項１～８の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片、又は請求項９に記載の抗体の一部又は全てをコードするポリヌクレオチドを含む細胞であることを特徴とする細胞である、
生体材料。
【請求項１１】
医薬組成物であって、
請求項１～８の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片、請求項９に記載の抗体の一部又は全て或いは請求項１０に記載の生体材料と、薬学的に許容される担体と、を含む、ことを特徴とする医薬組成物。
【請求項１２】
疾患を診断及び／又は治療する薬物の製造における、請求項１～８の何れか一項に記載の抗体又は抗原結合断片、請求項９に記載の抗体の一部又は全て、請求項１０に記載の生体材料或いは請求項１１に記載の医薬組成物の応用であって、
或いは、前記疾患は、腫瘍、呼吸器疾患、皮膚と筋骨格疾患、泌尿生殖器疾患、神経系疾患及び消化器疾患から選ばれる、或いは、前記腫瘍は、良性腫瘍又はがんである、或いは、前記腫瘍は、血液腫瘍又は固形腫瘍である、或いは、前記腫瘍は、Ｂ７－Ｈ３発現陽性腫瘍である、或いは、前記腫瘍は、黒色腫、非小細胞肺がんなどの肺がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、去勢抵抗性前立腺がんなどの前立腺がん、乳がん、胃がん、肝細胞がんなどの肝臓がん、子宮頸がん、卵巣上皮がんなどの卵巣がん、小児脳幹神経膠腫などの神経膠腫、膵管がんなどの膵臓がん、白血病、中皮腫、扁平上皮がん、神経芽細胞腫、線維形成性小円形細胞腫、髄芽腫、髄膜腫、腹膜悪性腫瘍、肉腫、脳がん、中枢神経系腫瘍、脳転移腫から選ばれる、
応用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、生物医学分野に属し、特に抗Ｂ７－Ｈ３抗体及びその応用に関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｂ７－Ｈ３（Ｂ７ ｈｏｍｏｌｏｇ ３ ｐｒｏｔｅｉｎ）は、ＣＤ２７６とも呼ばれ、Ｂ７リガンドファミリーの１型膜貫通糖タンパク質に属する。
【０００３】
現在、Ｂ７－Ｈ３は、２Ｉｇ－Ｂ７－Ｈ３及び４Ｉｇ－Ｂ７－Ｈ３の２つの存在形態があることを見出している。２Ｉｇ－Ｂ７－Ｈ３はマウス及びヒトの細胞で発現され、細胞外ＩｇＶ－ＩｇＣ構造を有し、４Ｉｇ－Ｂ７－Ｈ３はヒト細胞でのみ発現され、タンデム反復のＩｇＶ－ＩｇＣ－ＩｇＶ－ＩｇＣ構造からなる。ヒトＢ７－Ｈ３の主な存在形態は４ＩｇＢ７－Ｈ３である。
【０００４】
Ｂ７－Ｈ３は、正常組織における発現レベルが限られているが、頭頸部がん、腎臓がん、前立腺がん、肺がん、乳がん、胃がん及び肝臓がんを含むが、これらに限定されない、様々なヒト進行性固形腫瘍において、異常に高く発現されている。その過剰発現は通常、患者の比較的悪い予後及び比較的悪い臨床結果に関わっている。従って、Ｂ７－Ｈ３は、幾つかの腫瘍の診断マーカーであり、抗腫瘍薬開発の有効な標的とすることができると考えられている。
【発明の概要】
【０００５】
本発明は、Ｂ７－Ｈ３に特異的に結合できる抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片を提供

する。幾つかの実施形態において、上記抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、高い親和力及び強い内在化能を有する。

【０００６】

幾つかの実施形態は、Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、

（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列、又は配列番号６に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ１、

（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列、又は配列番号７に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ２、

（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列、又は配列番号８に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ３、

（ｄ）配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ１、

（ｅ）配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ２、

（ｆ）配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ３、のうちの１つ又は複数のアミノ酸配列を含む、抗体又は抗原結合断片を提供する。

【０００７】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、

（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列、又は配列番号６に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ１、及び

（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列、又は配列番号７に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ２、及び

（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列、又は配列番号８に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ３、を含む。

【０００８】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２及び配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【０００９】

幾つかの実施形態において、上記抗体又はその抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、

（ｄ）配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ１、及び

（ｅ）配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ２、及び

（ｆ）配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失

又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ３、を含む。
【００１０】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号９に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号１９に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００１１】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１０に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２０に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００１２】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１１に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２１に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００１３】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１２に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２２に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００１４】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号１３に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２３に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。
【００１５】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、
（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列、又は配列番号６に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ１、及び
（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列、又は配列番号７に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ２、及び
（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列、又は配列番号８に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＨ　ＣＤＲ３、及び
（ｄ）配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ１、及び
（ｅ）配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の部位における置換、欠失又は挿入を有するアミノ酸配列を含む、或いはそれらからなるＶＬ　ＣＤＲ３、を含む。
【００１６】
　幾つかの実施形態において、上記置換は、保存的アミノ酸置換である。
【００１７】
　幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的結合すると共に、
（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１、及び
（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２、及び
（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３、及び

（ｄ）配列番号９～１３の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１、及び
（ｅ）配列番号１４～１８の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２、及び
（ｆ）配列番号１９～２３の何れか一項に示されるアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３、
を含む。

【００１８】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号９に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１４に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号１９に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００１９】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１０に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１５に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２０に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００２０】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１１に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１６に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２１に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００２１】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１２に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１７に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２２に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００２２】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、配列番号６に示されるＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号７に示されるＶＨ　ＣＤＲ２、配列番号８に示されるＶＨ　ＣＤＲ３、配列番号１３に示されるＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１８に示されるＶＬ　ＣＤＲ２及び配列番号２３に示されるＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【００２３】

【表１（Ａ）】

ＶＨ　ＣＤＲのアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

種類	アミノ酸配列	配列番号
ＶＨ　ＣＤＲ１	ＤＹＤＩＮ	６
ＶＨ　ＣＤＲ２	ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ	７
ＶＨ　ＣＤＲ３	ＳＰＳＦＤＹ	８

【００２４】

【表１（Ｂ）】

ＶＬ　ＣＤＲのアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

種類	アミノ酸配列	配列番号
ＶＬ　ＣＤＲ１	ＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹ	９
	ＫＡＳＱＤＩＮＲＦＬＳ	１０
	ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＭＨ	１１
	ＲＡＴＧＮＩＨＮＹＬＡ	１２
	ＲＡＳＫＮＩＹＳＦＬＧ	１３
ＶＬ　ＣＤＲ２	ＤＴＳＫＬＡＳ	１４
	ＲＡＮＲＬＲＤ	１５
	ＬＶＳＮＬＥＳ	１６
	ＳＡＫＴＬＡＤ	１７
	ＮＡＫＴＬＡＥ	１８
ＶＬ　ＣＤＲ３	ＨＱＲＳＳＹＰＴ	１９
	ＬＱＹＤＥＦＰＰＦＴ	２０
	ＱＨＩＲＥＬＴ	２１
	ＱＨＦＷＳＩＰＷＴ	２２
	ＱＨＨＹＧＴＰＰＹＴ	２３

【００２５】

幾つかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、重鎖定常領域、軽鎖定常領域、Ｆｃ領域又はその組み合わせを更に含む。幾つかの実施形態において、軽鎖定常領域は、κ又はλ鎖定常領域である。幾つかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ又はＩｇＤのうちの１つのアイソタイプである。幾つかの実施形態において、アイソタイプは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４である。幾つかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又は完全ヒト抗体である。

【００２６】

幾つかの実施形態において、Ｆｃは、変異体Ｆｃ領域である。幾つかの実施形態において、親Ｆｃ領域と比べ、変異体Ｆｃ領域は、１つ又は複数の置換、欠失又は挿入などのアミノ酸修飾を有する。幾つかの実施形態において、親Ｆｃ領域の活性と比べ、Ｆｃ領域のアミノ酸修飾は、エフェクター機能の活性を変化させる。幾つかの実施形態において、変異体Ｆｃ領域は、変化した（即ち、増加又は減少した）抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）、補体媒介性細胞毒性（ＣＤＣ）、貪食作用、調節作用又は細胞結合を有する場合がある。幾つかの実施形態において、親Ｆｃ領域と比べ、Ｆｃ領域アミノ酸修飾は、ＦｃγＲ（Ｆｃγ受容体）に対する変異体Ｆｃ領域の親和力を変化させることができる。幾つかの実施形態において、上記Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１又はＩｇＧ４に由来する。幾つかの実施形態において、Ｆｃ領域突然変異は、Ｎ２９７Ａ、Ｌ２３４Ａ又はＬ２３５Ａ（Ｅｕ番号付け）である。幾つかの実施形態において、Ｆｃ領域突然変異は、Ｅ３４５Ｒ又はＳ４４０Ｙ（Ｅｕ番号付け）である。

【００２７】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、ｓｃＦＶ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’又はＦ（ａｂ）$_2$である。幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、

モノクローナル抗体である。

【００２８】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４及び３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２４及び３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２４及び３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は

上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２５～２９及び３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９及び３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９及び３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【００２９】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２４に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２４に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は

上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【００３０】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３１】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３２】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３３】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３４】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３５】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は

上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【００３６】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３７】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３８】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４０に示されるアミノ酸配列を含む。

【００３９】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３７に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列を含む。

【００４０】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖可変領域は、配列番号３８に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖可変領域は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列を含む。

【００４１】

【表２（Ａ）】

可変領域のアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

種類	アミノ酸配列	配列番号
ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＲＩＳＣＫＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＱＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＲＡＴＬＴＡＤＫＳ ＳＮＴＡＹＭＱＬＮＧＬＴＳＥＮＳＡＶＹＦＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	２４
	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＳＧＥＳＬＫＩＳＣＫＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＲＱＭＰＧＫＧＬＥＷＭＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＱＶＴＩＳＡＤＫＳ ＴＮＴＡＹＬＱＷＳＳＬＫＡＳＤＴＡＭＹＹＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	３５
	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＳＧＥＳＬＫＩＳＣＫＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＲＱＭＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＱＶＴＬＳＡＤＫＳ ＴＮＴＡＹＭＱＷＳＳＬＫＡＳＤＴＡＭＹＹＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	３６
	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＲＦＴＩＳＡＤＫＳ ＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	３７
	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＲＱＡＰＧＱＲＬＥＷＩＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＲＡＴＬＴＡＤＫＳ ＡＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	３８

（続く）

【表２（Ｂ）】

（続き）

ＶＬ	ＱＩＶＬＴＱＳＰＡＩＭＳＡＳＰＧＥＲＶＴＭＴＣＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹＷＹＱＱＫＰＧＴＳＰＫＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＶＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	２５
	ＤＩＫＭＴＱＳＰＳＳＭＹＡＳＬＧＥＲＶＴＩＴＣＫＡＳＱＤＩＮＲＦＬＳＷＦＱＱＫＰＧＫＳＰＫＴＬＩＹＲＡＮＲＬＲＤＧＶＰＳＲＦＳＧＮＧＳＧＱＤＹＳＬＴＩＳＳＬＥＹＥＤＭＧＩＹＹＣＬＱＹＤＥＦＰＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ	２６
	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＳＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＭＨＷＮＱＱＫＰＧＱＰＰＲＬＬＩＹＬＶＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＮＩＨＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＩＲＥＬＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２７
	ＤＩＱＭＴＱＳＴＡＳＬＳＡＦＶＧＥＴＶＴＩＴＣＲＡＴＧＮＩＨＮＹＬＡＷＹＨＱＫＱＧＫＳＰＨＬＬＶＹＳＡＫＴＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＳＬＱＩＮＳＬＨＰＥＤＦＧＴＹＹＣＱＨＦＷＳＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	２８
	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＶＧＥＴＶＴＩＴＣＲＡＳＫＮＩＹＳＦＬＧＷＩＱＱＲＱＧＫＳＰＱＳＬＶＹＮＡＫＴＬＡＥＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＳＬＫＩＮＳＬＱＰＥＤＦＧＮＹＹＣＱＨＨＹＧＴＰＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	２９
	ＱＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＤＲＦＳＶＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	３９
	ＱＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	４０
	ＱＩＶＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＲＷＩＹＤＴＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＶＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	４１

【００４２】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片の重鎖定常領域は、配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と比べ、１つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、及び／又は

上記抗体又は抗原結合断片の軽鎖定常領域は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％又は少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列、又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と比べ、１

つ又は複数の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【００４３】

幾つかの実施形態は、Ｂ７－Ｈ３に特異的に結合する抗体を提供し、上記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４４】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４５】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４６】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４７】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４８】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００４９】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００５０】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号４０に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００５１】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号３７に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００５２】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号３８に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３２に示されるアミノ酸配列の重鎖定常領域を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域及び配列番号３４に示

されるアミノ酸配列の軽鎖定常領域を含む。

【００５３】

【表３】

定常領域のアミノ酸配列

名称	アミノ酸配列	配列番号
ＩｇＧ１重鎖定常領域	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧ ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴ ＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ ＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤ ＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶ ＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴ ＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮ ＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ ＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	３２
ＩｇＧ４重鎖定常領域	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧ ＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴ ＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴ ＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰ ＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴ ＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶ ＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬ ＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ	３３
軽鎖定常領域	ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ ＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤ ＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲ ＧＥＣ	３４

【００５４】

幾つかの実施形態において、上記抗体の重鎖は、配列番号５０に示されるアミノ酸配列を含み、上記抗体の軽鎖は、配列番号５２に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５５】

幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、多重特異的抗体又は抗原結合断片（例えば二重特異的抗体又は抗原結合断片）である。

【００５６】
幾つかの実施形態において、上記抗体は、配列が同一である２つの重鎖及び配列が同一である２つの軽鎖を有する。幾つかの実施形態において、Ｆｃ領域は、ペアリングしてジスルフィド結合を形成する。
【００５７】
幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片は、単離された抗体又は抗原結合断片である。
【００５８】
本発明は、上記抗体又は抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドを更に提供する。幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、単離されたポリヌクレオチドである。幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチド配列は、配列番号４９及び５１に示される核酸配列から選ばれる。
【００５９】
本発明は、上記ポリヌクレオチドを含む発現担体を更に提供する。幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドを含む発現担体は、核酸断片、プラスミド、ファージ又はウィルスである。幾つかの実施形態において、上記発現担体は、単離された発現担体である。
【００６０】
本発明は、上記ポリヌクレオチド又は発現担体を含む宿主細胞を更に提供する。幾つかの実施形態において、上記宿主細胞は、単離された宿主細胞である。幾つかの実施形態において、上記宿主細胞は、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞（例えばＨＥＫ２９３Ｆ細胞）、ＢＨＫ細胞、Ｃｏｓ１細胞、Ｃｏｓ７細胞、ＣＶ１細胞又はマウスＬ細胞である。
【００６１】
本発明は、上記抗体又は抗原結合断片或いは生体材料と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を更に提供する。
【００６２】
本発明は、疾患を診断及び／又は治療する薬物の製造における、上記抗体又は抗原結合断片、上記生体材料或いは上記医薬組成物の応用を更に提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、疾患の診断及び／又は治療における、上記抗体又は抗原結合断片、上記生体材料或いは上記医薬組成物の応用を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、疾患を診断及び／又は治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の上記抗体又は抗原結合断片、上記生体材料或いは上記医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。
【００６３】
幾つかの実施形態において、上記薬物は、Ｂ７－Ｈ３活性を阻害する薬物である。幾つかの実施形態において、上記疾患は、腫瘍、呼吸器疾患、皮膚と筋骨格疾患、泌尿生殖器疾患、神経系疾患及び消化器疾患から選ばれる。幾つかの実施形態において、上記腫瘍は、良性腫瘍又はがんである。幾つかの実施形態において、上記腫瘍は、血液腫瘍又は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、上記疾患は、Ｂ７－Ｈ３発現陽性腫瘍を含む。幾つかの実施形態において、上記腫瘍は、黒色腫、肺がん（例えば、小細胞肺がん及び非小細胞肺がん）、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、卵巣がん（例えば、卵巣上皮がん）、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫及び小児脳幹神経膠腫）、前立腺がん（例えば、去勢抵抗性前立腺がん）、膵臓がん（例えば、膵管がん）、頭頸部がん、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ））、子宮頸がん、腎臓がん、扁平上皮腫瘍、扁平上皮がん（例えば扁平上皮肺がん又は扁平上皮頭頸部がん）、結腸直腸がん、胃がん、肝臓がん、中皮腫、肛門がん、皮膚がん、外陰がん、神経芽細胞腫、線維形成性小円形細胞腫、髄芽腫、髄膜腫、腹膜悪性腫瘍、肉腫、脳がん、中枢神経系腫瘍、脳転移腫から選ばれる。
【００６４】
本発明は、診断方法及び使用を更に提供する。幾つかの実施形態において、試料を上記

抗体又は抗原結合断片と接触させることで、上記抗体又は抗原結合断片がＢ７－Ｈ３に結合し、且つその結合、即ち試料中のＢ７－Ｈ３の含有量を検出する、試料中のＢ７－Ｈ３発現を検出する方法を提供する。幾つかの実施形態において、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）を診断又は予後するための試薬キットの製造における、上記抗体又は抗原結合断片の応用を提供する。幾つかの実施形態において、上記抗体又は抗原結合断片を含む診断又は予後用の試薬キットを提供する。

【００６５】

本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片及びその応用を提供し、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３に特異的に結合でき、高い特異性、高い親和力及び非常に強い内在化能を有し、より優れる抗腫瘍活性及び効能を奏することが期待されるＡＤＣ薬物の開発に適用でき、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）の診断及び予後にも適用できる。

【図面の簡単な説明】

【００６６】

【図１】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対するキメラ抗体の結合能力を示し、そのうち、Ｈ１Ｌ４は対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４である。

【図２】Ｌａｇ３－ＣＨＯ細胞、ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞及びＲａｊｉ細胞に対するキメラ抗体の結合能力を示す。

【図３】ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃに対するヒト化抗体の結合能力を示し、そのうち、Ｈ１Ｌ４は対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４を表す。

【図４】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞に対するヒト化抗体の結合能力を示し、そのうち、Ｈ１Ｌ４は対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４を表す。

【図５】ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞及びＬａｇ３－ＣＨＯ細胞に対するヒト化抗体の結合能力を示し、そのうち、Ｈ１Ｌ４は対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４を表す。

【発明を実施するための形態】

【００６７】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。

【００６８】

定義

注意すべきであることは、「１種」の実体という用語は、１種又は複数種の当該実体を指し、例えば、「１種の抗体」は、１種又は複数種の抗体と理解されるべきであるため、「１種」（又は「１つ」）、「１種又は複数種」及び「少なくとも１種」という用語は、本明細書で互換的に使用されてもよい。

【００６９】

本明細書で使用される「含む」又は「包含」という用語は、抗体、組成物又は方法などが、成分又はステップなどの列挙された要素を含むが、他のものを排除しないことを意味する。「基本的には．．．からなる」とは、抗体、組成物又は方法などが、組み合わせの特性に実質的に影響を与える他の要素を排除するが、抗体、組成物又は方法などに実質的に影響を与えない要素を排除しないことを意味する。「．．．からなる」とは、特に列挙されていない要素を排除することを意味する。

【００７０】

「ポリペプチド」という用語は、単数の「ポリペプチド」及び複数の「ポリペプチド」を包含することを意図しており、且つ、アミド結合（ペプチド結合とも呼ばれる）によって線形的に結合したアミノ酸モノマーからなる分子を意味する。「ポリペプチド」という用語は、２つ又はそれ以上のアミノ酸の任意の単鎖又は複数の鎖を意味し、且つ、生成物の特定の長さに関与しない。従って、「ポリペプチド」の定義は、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」、又は、２つ若しくは複数のアミノ酸鎖を示すための任意の他の用語を含み、且つ、「ポリペプチド」という

用語は、上記何れか１つの用語の代わりに用いられ、又は上記何れか１つの用語と交互に用いられることができる。「ポリペプチド」という用語は、ポリペプチドの発現後に修飾された生成物も指し、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護／ブロッキング基による誘導化、タンパク質加水分解切断又は非天然存在アミノ酸による修飾を含むが、これらに限定されない。ポリペプチドは、天然の生物源に由来にするか、又は組換え技術によって産生され得るが、指定された核酸配列から翻訳される必要はなく、化学合成を含む任意の方法によって産生され得る。

【００７１】

「アミノ酸」とは、α－アミノ酸のような、アミノ基とカルボキシル基を同時に含む有機化合物であり、そのまま又は前駆体の形態で核酸によりコードすることができる。単一のアミノ酸は、３つのヌクレオチド（いわゆるコドン又は塩基トリプレット）からなる核酸によってコードされる。各々のアミノ酸は、少なくとも１つのコドンによってコードされる。同じアミノ酸を異なるコドンによってコードすることは、「遺伝子コードの縮重性」と呼ばれる。アミノ酸は、天然アミノ酸と非天然アミノ酸とを含む。

【００７２】

本明細書で使用されるように、２０個の従来のアミノ酸及びその略語は、従来の用法に従う。２０個の従来のアミノ酸の立体異性体（例えば、Ｄ－アミノ酸）、非天然アミノ酸（α－、α－二置換アミノ酸など）、Ｎ－アルキルアミノ酸、乳酸及び他の特殊なアミノ酸は、本開示のポリペプチドに適する成分であってもよい。特殊なアミノ酸の例には、４－ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸塩、ε－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリジン、ε－Ｎ－アセチルリジン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ－アセチルセリン、Ｎ－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリシル、σ－Ｎ－メチルアルギニン及び他の類似のアミノ酸及びイミノ酸（例えば４－ヒドロキシプロリン）が含まれる。本明細書で使用されるポリペプチドの表記法において、左手方向はアミノ末端方向であり、且つ右手方向はカルボキシ末端方向であり、標準的な用法と慣例と一致する。従来の（又は天然の）アミノ酸は、アラニン（３文字符号：Ａｌａ、１文字符号：Ａ）、アルギニン（Ａｒｇ、Ｒ）、アスパラギン（Ａｓｎ、Ｎ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ、Ｄ）、システイン（Ｃｙｓ、Ｃ）、グルタミン（Ｇｌｎ、Ｑ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ、Ｅ）、グリシン（Ｇｌｙ、Ｇ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ、Ｈ）、イソロイシン（Ｉｌｅ、Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ、Ｌ）、リジン（Ｌｙｓ、Ｋ）、メチオニン（Ｍｅｔ、Ｍ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ、Ｆ）、プロリン（Ｐｒｏ、Ｐ）、セリン（Ｓｅｒ、Ｓ）、トレオニン（Ｔｈｒ、Ｔ）、トリプトファン（Ｔｒｐ、Ｗ）、チロシン（Ｔｙｒ、Ｙ）及びバリン（Ｖａｌ、Ｖ）を含む。

【００７３】

アミノ酸配列の同一性が少なくとも７５％、例えば少なくとも８０％、９０％、９５％又は９９％などに維持されることを条件として、抗体又は免疫グロブリン分子のアミノ酸配列のわずかな変化は、何れも本開示に含まれる。幾つかの実施形態において、変化は保存的アミノ酸置換である。保存的アミノ酸置換は、その側鎖での関連するアミノ酸ファミリー内で発生する置換である。遺伝子によりコードされるアミノ酸は、（１）アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩である酸性アミノ酸、（２）リジン、アルギニン、ヒスチジンである塩基性アミノ酸、（３）アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファンである非極性アミノ酸、及び（４）グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシンである非荷電極性アミノ酸に大まか分類される。アミノ酸の他のファミリーには、（ｉ）脂肪族－ヒドロキシルファミリーのセリン及びトレオニン、（ｉｉ）アミド含有ファミリーのアスパラギン及びグルタミン、（ｉｉｉ）脂肪族ファミリーのアラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン、並びに（ｉｖ）芳香族ファミリーのフェニルアラニン、トリプトファン及びチロシンを含む。幾つかの実施形態において、保存的アミノ酸置換群は、バリン－ロイシン－イソロイシン、フェニルアラニン－チロシン、リジン－アルギニン、アラニン－バリン、グルタミン酸－アスパラギン酸、及びアスパラギン－グルタミンである。例えば、

イソロイシン又はバリンによるロイシンの個別置換、グルタミン酸塩によるアスパラギン酸塩の置換、セリンによるトレオニンの置換、又は、特に当該置換が結合部位内のアミノ酸に関与しない場合、得られる分子の結合又は特性に重要な影響を与えずに構造的に関連するアミノ酸によるアミノ酸の類似の置換を合理的に予測することができる。アミノ酸変化が機能性ペプチドをもたらすか否かは、ポリペプチド誘導体の比活性を測定することによって容易に決定することができる。抗体又は免疫グロブリン分子の断片又は類似体は、当業者によって容易に製造することができる。

【００７４】

幾つかの実施形態において、アミノ酸置換は、（１）タンパク質の加水分解作用に対する感受性を低下させ、（２）酸化作用に対する感受性を低下させ、（３）タンパク質複合体を形成するための結合親和力を変更し、（４）結合親和力を変更し、（５）このような類似体の他の物理化学的又は機能的特性を付与又は改善するといった効果がある。類似体は、配列が天然に存在するペプチド配列と異なる様々な変異タンパク質を含むことができる。例えば、天然に存在する配列（好ましくは、分子間接触を形成するドメイン以外のポリペプチド部分）に、単一又は複数のアミノ酸置換（好ましくは、保存的アミノ酸置換）を行うことができる。保存的アミノ酸置換は、親配列の構造的特性を顕著に変化させてはならない（例えば、置換されたアミノ酸は、親配列に存在する螺旋構造を破壊するか、又は親配列を特徴付ける他のタイプの二次構造を破壊する傾向があってはならない）。

【００７５】

ＶＬ、ＶＨの保存的アミノ酸置換のアミノ酸の数は、約１個、約２個、約３個、約４個、約５個、約６個、約８個、約９個、約１０個、約１１個、約１３個、約１４個、約１５個の保存的アミノ酸置換、又はこれらの数値のうちの何れか２つの値の間の範囲（両端値を含む）又はそのうちの任意の値である。重鎖定常領域、軽鎖定常領域、重鎖又は軽鎖の保存的アミノ酸置換のアミノ酸の数は、約１個、約２個、約３個、約４個、約５個、約６個、約８個、約９個、約１０個、約１１個、約１３個、約１４個、約１５個、約１８個、約１９個、約２２個、約２４個、約２５個、約２９個、約３１個、約３５個、約３８個、約４１個、約４５個の保存的アミノ酸置換、又はこれらの数値のうちの何れか２つの値の間の範囲（両端値を含む）又はそのうちの任意の値である。

【００７６】

本発明において、細胞、核酸、ポリペプチド、抗体などに関して使用される、「単離された」ＤＮＡ、ＲＮＡ、ポリペプチド、抗体などの「単離された」という用語は、ＤＮＡ又はＲＮＡなど、細胞の自然環境の他の成分の１種又は複数種からそれぞれ単離された分子を指す。本発明で使用される「単離された」という用語は、組換えＤＮＡ技術により産生された場合には細胞材料、ウィルス材料若しくは細胞培地を実質的な含まない核酸又はペプチド、或いは、化学合成された場合は化学的前駆体又は他の化学物質を実質的に含まない核酸又はペプチドを更に指す。更に、「単離された核酸」は、天然状態で存在しない核酸断片を含み、且つ天然状態で存在することはないことを意味する。本発明において、「単離された」という用語は、他の細胞タンパク質又は組織から単離された細胞又はポリペプチドを意味するためにも用いられる。単離されたポリペプチドは、精製されたポリペプチド及び組換えポリペプチドを含むことを意味する。単離されたポリペプチド、抗体などは、一般的には、少なくとも１つの精製ステップによって製造される。幾つかの実施形態において、単離された核酸、ポリペプチド、抗体などの純度は、少なくとも約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９９％、或いはこれらの数値の何れか２つの値の間の範囲（端点値）又はそのうちの任意の値である。

【００７７】

「コード」という用語は、ポリヌクレオチドに適用される場合に、ポリペプチドを「コード」すると言われるポリヌクレオチドを指し、その天然状態にあるか、又は、当業者に公知の方法により操作される場合、転写及び／又は翻訳によって当該ポリペプチド及び／又はその断片を産生することができる。

【００７８】

「組換え」という用語は、ポリペプチド又はポリヌクレオチドに関するもので、天然に存在しないポリペプチド又はポリヌクレオチドの形態を指し、非限定的な実施例は、組み合わせにより通常存在していないポリヌクレオチド又はポリペプチドを産生することができる。

【００７９】

「相同性」、「同一性」又は「類似性」とは、２つのペプチド間又は２つの核酸分子間の配列類似性を指す。それぞれの配列におけるアラインメント可能な位置を比較することにより、相同性を特定することができる。比較された配列における位置が同じ塩基又はアミノ酸で占められている場合、分子は、当該位置上で相同又は同一である。配列間の相同性の程度は、配列の共有するマッチング位置又は相同位置の数からなる関数である。「少なくとも８０％の同一性」は、約８０％の同一性、約８１％の同一性、約８２％の同一性、約８３％の同一性、約８５％の同一性、約８６％の同一性、約８７％の同一性、約８８％の同一性、約９０％の同一性、約９１％の同一性、約９２％の同一性、約９４％の同一性、約９５％の同一性、約９８％の同一性、約９９％の同一性、或いはこれらの数値の何れか２つの値の間の範囲（端点値）又はそのうちの任意の値である。「少なくとも９０％の同一性」は、約９０％の同一性、約９１％の同一性、約９２％の同一性、約９３％の同一性、約９５％の同一性、約９６％の同一性、約９７％の同一性、約９８％の同一性、約９９％の同一性、或いはこれらの数値の何れか２つの値の間の範囲（端点値）又はそのうちの任意の値である。

【００８０】

ポリヌクレオチドは、４つの塩基の特定の配列、即ち、アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）からなり、或いは、ポリヌクレオチドがＲＮＡである場合に、チミンはウラシル（Ｕ）に取り替えられる。「ポリヌクレオチド配列」は、ポリヌクレオチド分子の文字によって表すことができる。当該文字は、中央処理ユニットを有するコンピュータにおけるデータベースに入力され、生物情報学的応用、例えば、機能ゲノミクスと相同性検索に用いられることができることを示す。

【００８１】

「ポリヌクレオチド」、「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、交換可能に使用され、デオキシリボヌクレオチドであるかリボヌクレオチド又はその類似体であるかに関わらず、任意の長さのヌクレオチドの重合形態を意味する。ポリヌクレオチドは、任意の３次元構造を有してもよく、且つ、既知又は未知の任意の機能を実行することができる。非制限的なポリヌクレオチドの実施例は、遺伝子又は遺伝子断片（例えば、プローブ、プライマー、ＥＳＴ又はＳＡＧＥラベル）、エクソン、イントロン、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、転移ＲＮＡ、リボソームＲＮＡ、リボザイム、ｃＤＮＡ、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、組換えポリヌクレオチド、分岐したポリヌクレオチド、プラスミド、担体、任意の配列の単離されたＤＮＡ、任意の配列の単離されたＲＮＡ、核酸プローブ及びプライマーである。ポリヌクレオチドは、例えばメチル化されたヌクレオチド及びヌクレオチド類似体などの修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。当該修飾があると、ヌクレオチドの構造への修飾は、ポリヌクレオチドを組み立てる前でも後でも行うことができる。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって中断されてもよい。重合後に、標識成分との複合などによりポリヌクレオチドを更に修飾してもよい。この用語は、二重鎖と単鎖分子も指す。特に説明や要求のない限り、本開示の何れのポリヌクレオチドの実施例は、二重鎖形態、及び二重鎖形態を構成する知られている又は予測される２つの相補可能な単鎖形態のうちのそれぞれの形式を含む。

【００８２】

核酸又はポリヌクレオチド配列（或いはポリペプチド又は抗体配列）が別の配列と特定の百分率（例えば９０％、９５％、９８％又は９９％）の「同一性又は配列同一性」を有することは、配列アラインメント時に、比較される２つの配列において当該百分率の塩基（又はアミノ酸）が同じであることを意味する。目視検査又は本分野で知られているソフトウェアプログラム、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．（２００７）がＣ

ｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙに記載されたソフトウェアプログラムにより、当該アラインメント及び同一性百分率又は配列同一性を決定することができる。好ましくは、デフォルトパラメータを用いてアラインメントを行う。アラインメントプログラムの１つは、ＢＬＡＳＴＮとＢＬＡＳＴＰなどのデフォルトパラメータを使用したＢＬＡＳＴであり、両方とも次のデフォルトパラメータが使用される：Ｇｅｎｅｔｉｃｃｏｄｅ＝ｓｔａｎｄａｒｄ；ｆｉｌｔｅｒ＝ｎｏｎｅ；ｓｔｒａｎｄ＝ｂｏｔｈ；ｃｕｔｏｆｆ＝６０；ｅｘｐｅｃｔ＝１０；Ｍａｔｒｉｘ＝ＢＬＯＳＵＭ６２；Ｄｅｓｃｒｉｐｔｉｏｎｓ＝５０ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ；ｓｏｒｔｂｙ＝ＨＩＧＨＳＣＯＲＥ；Ｄａｔａｂａｓｅｓ＝ｎｏｎ－ｒｅｄｕｎｄａｎｔ；ＧｅｎＢａｎｋ＋ＥＭＢＬ＋ＤＤＢＪ＋ＰＤＢ＋ＧｅｎＢａｎｋＣＤＳｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎｓ＋ＳｗｉｓｓＰｒｏｔｅｉｎ＋ＳＰｕｐｄａｔｅ＋ＰＩＲ。生物学的に同等のポリヌクレオチドは、上記に指定された百分率の同一性を有し、同一又は類似の生物学活性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを意味する。

【００８３】

「抗体」、「抗原結合断片」とは、抗原を特異的に認識して結合するポリペプチド又はポリペプチド複合体を指す。抗体は、完全な抗体及びその任意の抗原結合断片又はその単鎖であってもよい。従って、「抗体」という用語は、分子中に、抗原に結合する生物学的活性を有する免疫グロブリン分子の少なくとも一部を含む任意のタンパク質又はペプチドを含む。抗体と抗原結合断片は、重鎖又は軽鎖又はそのリガンド結合部分の相補性決定領域（ＣＤＲ）、重鎖可変領域（ＶＨ）、軽鎖可変領域（ＶＬ）、重鎖定常領域（ＣＨ）、軽鎖定常領域（ＣＬ）、フレーム領域（ＦＲ）又はその任意の部分、或いは結合タンパク質の少なくとも一部を含むが、これらに限定されない。ＣＤＲ領域は、軽鎖可変領域のＣＤＲ領域（ＶＬ　ＣＤＲ１～３）及び重鎖可変領域のＣＤＲ領域（ＶＨ　ＣＤＲ１～３）を含む。抗体又は抗原結合断片は、１つ又は複数（例えば２つ）の抗原のポリペプチド又はポリペプチド複合体を特異的に認識して結合することができる。複数（例えば２つ）の抗原を特異的に認識して結合する抗体又は抗原結合断片は、多重特異的（例えば、二重特異的）抗体又は抗原結合断片と呼ばれてもよい。

【００８４】

「抗体断片」又は「抗原結合断片」という用語は、抗体の一部を指し、本発明の抗体断片の構成形態は、単一特異的抗体断片におけるＦ（ａｂ’）$_2$、Ｆ（ａｂ）$_2$、Ｆａｂ’、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓｃＦｖなどと類似することができる。その構造に関わらず、抗体断片は、完全抗体で認識された同一の抗原に結合する。「抗体断片」という用語は、アプタマー、鏡像異性体及び２価抗体を含む。「抗原結合断片」という用語は、特定の抗原に結合して複合体を形成することによって抗体として機能する任意の合成又は遺伝子操作されたタンパク質を更に含む。

【００８５】

「単鎖可変断片」又は「ｓｃＦｖ」とは、免疫グロブリンの重鎖可変領域（ＶＨ）及び軽鎖可変領域（ＶＬ）の融合タンパク質である。幾つかの態様において、これらの領域は、約１０個～約２５個のアミノ酸の短いリンカーペプチドに結合している。リンカーは、柔軟性を増加させるためにグリシンを豊富に含んでもよく、溶解性を増加させるためにセリン又はスレオニンを豊富に含んでもよく、且つ、ＶＨのＮ末端とＶＬのＣ末端に結合してもよく、その逆でもよい。当該タンパク質には定常領域が除去され、リンカーが導入されたことにも関わらず、原始免疫グロブリンの特異性を保持している。ＳｃＦｖ分子は、例えば米国特許第５，８９２，０１９号に記載されているように、本分野で一般的に知られている。

【００８６】

「抗体」という用語は、生化学的に区分可能な種々の広範な種類のポリペプチドを含む。当業者であれば、重鎖のクラスは、ｇａｍｍａ、ｍｕ、ａｌｐｈａ、ｄｅｌｔａ又はｅｐｓｉｌｏｎ（γ、μ、α、δ、ε）を含み、そのうち、更に幾つかのサブクラス（例えば、γ１～γ４）を含むことが理解される。当該鎖の性質は、抗体の「種類」がそれぞれ

ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ又はＩｇＥであることを決定している。例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５などの免疫グロブリンサブクラス（アイソタイプ）は、既に十分に特徴づけられ、且つ付与された機能特異性も知られている。何れの免疫グロブリンの種類も、本発明に開示された請求範囲にある。幾つかの実施形態において、免疫グロブリン分子の種類はＩｇＧである。２本の重鎖及び２本の軽鎖は、ジスルフィド結合により「Ｙ」配置で連結され、そのうち、軽鎖は「Ｙ」の口部から始まり、可変領域を通って連続して重鎖を取り囲む。

【００８７】

本発明に開示された抗体、抗原結合断片又は誘導体は、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異性、完全ヒト、ヒト化、霊長類化、キメラ抗体、単鎖抗体、エピトープ結合断片（例えば、クラスＦａｂ、クラスＦａｂ’及びクラスＦ（ａｂ’）$_2$）、クラス単鎖Ｆｖｓ（ｓｃＦｖ）を含むが、これらに限定されない。

【００８８】

軽鎖は、ｋａｐｐａ（κ）又はｌａｍｂｄａ（λ）に分けることができる。各重鎖は、κ又はλ軽鎖に結合することができる。一般的に、ハイブリドーマ、Ｂ細胞又は遺伝子工学的宿主細胞により免疫グロブリンを産生する時に、その軽鎖及び重鎖は共有結合を介して結合し、２本の重鎖の「尾」部は、共有ジスルフィド結合又は非共有結合を介して結合する。重鎖において、アミノ酸配列は、Ｙ配置の分岐した末端のＮ末端から各本の鎖の底部のＣ末端まで延びている。免疫グロブリンのκ軽鎖可変領域はV_κであり、免疫グロブリンのλ軽鎖可変領域はV_λである。

【００８９】

「定常の」及び「可変の」という用語は、機能に応じて使用される。軽鎖可変領域（ＶＬ）及び重鎖可変領域（ＶＨ）は、抗原認識及び特異性を決定する。軽鎖定常領域（ＣＬ）及び重鎖定常領域（ＣＨ）は、分泌、経胎盤移動、Ｆｃ受容体結合、補体結合などの重要な生物学的性質を付与する。慣例に従って、定常領域の番号は、抗体の抗原結合部位又はアミノ基末端から遠くなるにつれて増加する。Ｎ末端部分は可変領域であり、Ｃ末端部分は定常領域であり、ＣＨ３及びＣＬドメインは、実際には、それぞれ重鎖と軽鎖のカルボキシ末端を含む。

【００９０】

天然に存在する抗体において、抗体が含水環境でその３次元配置を示すと仮定すると、それぞれの抗原結合ドメインに存在する６つの「相補性決定領域」又は「ＣＤＲ」は、抗原結合ドメインが形成される短くて非連続的な、抗原に特異的に結合するアミノ酸配列である。抗原結合ドメインにおいて「フレームワーク」領域と呼ばれる残りの他のアミノ酸は、比較的小さい分子間可変性を示す。フレームワーク領域のほとんどはβ－折り畳み配座を採用し、ＣＤＲがそれに連結される環状構造を形成し、又は場合によっては、β折り畳み構造の一部を形成する。従って、フレーム領域は、ステントを形成することにより、鎖間の非共有相互作用でＣＤＲを正確な方位に位置決めする。特定の位置にＣＤＲを有する抗原結合ドメインは、抗原エピトープへの抗体の非共有結合を促進する抗原エピトープに相補的な表面を形成する。所定の重鎖又は軽鎖可変領域に対して、当業者は、既知の方法によってＣＤＲ及びフレームワーク領域を含むアミノ酸を同定することができる。

【００９１】

本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」という用語は、抗体可変領域内の相補性決定領域を指す。重鎖及び軽鎖の可変領域にはそれぞれ３つのＣＤＲが存在し、各可変領域に対して、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３（又は、具体的には、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、及びＶＬ　ＣＤＲ３）と命名される。同じ抗体の可変領域のＣＤＲの境界は、異なる割り当てシステムに応じて、異なる場合がある。従って、本発明で定義された具体的なＣＤＲ配列で抗体を限定することに言及する場合、上記抗体の範囲は、可変領域配列が本発明のＣＤＲ配列を含むが、異なる方法の適用により、声明されたＣＤＲ境界が本発明で定義された具体的なＣＤＲ境界とは異なる抗体も包含する。Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａによって定義されたＣＤＲは、

互いに比較する時のアミノ酸残基の重複又はサブセットを含む。それにもかかわらず、任意の定義を使用して抗体又はその変異体のＣＤＲを指すことは何れも、本発明の範囲内である。特定のＣＤＲを含む確実な残基番号は、ＣＤＲの配列及び大きさによって変化する。当業者は通常、抗体の可変領域のアミノ酸配列に基づいて、ＣＤＲに含まれる特定の残基を決定することができる。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「フレームワーク」又は「フレームワーク配列」という用語は、可変領域からＣＤＲを引いた残りの配列を指す。ＣＤＲ配列の精確な限定は、異なるシステムによって決定することができるため、フレームワーク配列の意味に応じて異なる解釈を必要とする。６個のＣＤＲ（軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３並びに重鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３）は、軽鎖及び重鎖のフレームワーク領域を、各鎖の４つのサブ領域（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３及びＦＲ４）に分割し、そのうち、ＣＤＲ１はＦＲ１とＦＲ２との間に位置し、ＣＤＲ２はＦＲ２とＦＲ３との間に位置し、ＣＤＲ３はＦＲ３とＦＲ４との間に位置する。具体的なサブ領域がＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３又はＦＲ４であることを指定しない場合、他の言及されたフレームワーク領域は、単一の天然に賛成される免疫グロブリン鎖の可変領域内の組み合わせたＦＲを表す。本明細書で使用される場合、ＦＲは４つのサブ領域のうちの１つを表し、且つＦＲｓはフレームワーク領域を構成する４つのサブ領域のうちの２つ又は２つ以上を表す。

【００９３】

ヒト化抗体のフレームワーク領域及びＣＤＲ領域は、親配列に正確に対応する必要がなく、例えばドナー抗体ＣＤＲ又は共有フレームワークは、少なくとも１つのアミノ酸残基の置換、挿入及び／又は欠失によって突然変異誘発でき、それにより当該部位のＣＤＲ又はフレームワーク残基がドナー抗体又は共有フレームワークに対応しない。通常、少なくとも８０％、少なくとも８５％、より少なくとも９０％又は少なくとも９５％のヒト化抗体残基は、親ＦＲ及びＣＤＲ配列のそれらの残基に対応する。本明細書で使用される場合、「共有フレームワーク」という用語は、共有免疫グロブリン配列中のフレームワーク領域を指す。本明細書で使用される場合、「共有免疫グロブリン配列」という用語は、関連免疫グロブリン配列ファミリー内で最も頻繁に発生するアミノ酸（又はヌクレオチド）から形成される配列を指す。免疫グロブリンファミリーにおいて、共有配列中の各位置は、当該ファミリー内で当該位置に最も頻繁に発生するアミノ酸によって占められる。２つのアミノ酸が同等に頻繁に出現する場合、共有配列には何れか１つを含んでもよい。

【００９４】

当該技術分野で使用及び／又は許容される用語が２つ又は複数の定義を有する場合、明示的に対立して指摘されない限り、本明細書で使用された用語の定義は、これらのすべての意味を含む。具体的な例は、「相補性決定領域」（「ＣＤＲ」）という用語を使用して重鎖と軽鎖ポリペプチドの可変領域内に見出される非連続的な抗原結合部位を記述する。

【００９５】

Ｋａｂａｔらはまた、任意の抗体の可変領域配列に適用される番号付けシステムを定義した。当業者は、配列自体以外の他の実験データとは無関係に当該「Ｋａｂａｔ番号付け」システムを任意の可変領域配列に適用することができる。「Ｋａｂａｔ番号付け」とは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓが「Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」（１９８３）において提案された番号付けシステムを指す。抗体は、ＥＵ又はＣｈｏｔｈｉａ番号付けシステムを使用することもできる。

【００９６】

本発明に開示された抗体は、魚類、鳥類及び哺乳動物を含むが、これらに限定されない任意の動物に由来してもよい。好ましくは、抗体は、ヒト由来、マウス由来、ロバ由来、ウサギ由来、ヤギ由来、ラクダ由来、ラマ由来、ウマ由来又はニワトリ由来の抗体である。他の実施形態において、可変領域は、軟骨魚綱（ｃｏｎｄｒｉｃｔｈｏｉｄ）由来（例

えば、サメ由来）であってもよい。

【００９７】

「重鎖定常領域」は、ＣＨ１ドメイン、ヒンジ（例えば上、中及び／又は下ヒンジ領域）ドメイン、ＣＨ２ドメイン、ＣＨ３ドメイン、又は変異体又は断片のうちの少なくとも１つを含む。抗体の重鎖定常領域は、異なる免疫グロブリン分子に由来してもよい。例えば、ポリペプチドの重鎖定常領域は、ＩｇＧ１分子に由来するＣＨ１構造ドメインとＩｇＧ３分子に由来するヒンジ領域とを含んでもよい。他の実施形態において、重鎖定常領域は、部分的にＩｇＧ１分子に由来するヒンジ領域と部分的にＩｇＧ３分子に由来するヒンジ領域とを含んでもよい。他の実施形態において、重鎖の一部は、部分的にＩｇＧ１分子に由来するキメラヒンジ領域と部分的にＩｇＧ４分子に由来するキメラヒンジ領域とを含んでもよい。

【００９８】

「軽鎖定常領域」は、抗体軽鎖に由来する一部のアミノ酸配列を含む。好ましくは、軽鎖定常領域は、定常κドメイン又は定常λドメインのうちの少なくとも１つを含む。「軽鎖－重鎖対」とは、軽鎖のＣＬドメインと重鎖のＣＨ１ドメインとの間のジスルフィド結合によって二量体を形成することができる軽鎖と重鎖の集合体を指す。

【００９９】

「ＶＨドメイン」は、免疫グロブリン重鎖のアミノ基末端可変ドメインを含む。「ＣＨ１ドメイン」は、免疫グロブリン重鎖の第１の定常領域を含む。ＣＨ２ドメインは、他のドメインと密接に対を形成するものではなく、完全な天然ＩｇＧ分子の２つのＣＨ２ドメイン間に、２つのＮ－で連結した分岐炭水化物鎖を挿入する。ＣＨ３ドメインは、ＣＨ２ドメインから開始して、ＩｇＧ分子のＣ－末端まで伸長し、約１０８個の残基を含む。「ヒンジ領域」は、ＣＨ１ドメインとＣＨ２ドメインとを連結する一部の重鎖領域を含む。上記ヒンジ領域は、約２５個の残基を含み、且つ柔軟であることで、２つのＮ末端抗原結合領域を個別に移動させることができる。ヒンジ領域は、上部、中間及び下部ヒンジドメインという３つの異なるドメインに細分化されてもよい。

【０１００】

「ジスルフィド結合」とは、２つの硫黄原子間に形成される共有結合を指す。システインのチオール基は、第２のチオール基と共にジスルフィド結合を形成するか、又は架橋することができる。天然に存在する大部分のＩｇＧ分子において、ＣＨ１とＣＬ領域は、ジスルフィド結合によって結合される。

【０１０１】

「キメラ抗体」とは、その可変領域が第１の種から得られるか又は由来し、その定常領域（完全なもの、部分的なもの又は修飾されたものであってもよい）が第２の種に由来する任意の抗体を指す。幾つかの実施形態において、可変領域は非ヒト（例えばマウス又は霊長類動物）に由来し、定常領域はヒトに由来する。

【０１０２】

「特異的結合」とは、通常、抗体又は抗原結合断片がその抗原結合ドメイン及びエピトープを介して特定の抗原に相補的に結合し、比較的安定した複合体を形成することを指す。「特異的」は、抗体又は抗原結合断片が特定の抗原又はエピトープに結合する相対的親和力で表すことができる。例えば、抗体「Ａ」が抗体「Ｂ」よりも同じ抗原に対してより高い相対的親和力を有する場合、抗体「Ａ」が抗体「Ｂ」よりも当該抗原に対してより高い特異性を有すると考えられる。特異的結合は、平衡解離定数（ＫＤ）で示すことができ、ＫＤが小さいほど、結合がより緊密であることを意味する。２つの分子が特異的結合であるか否かを決定する方法は、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴、バイオレイヤー光干渉計測法などを含み、本分野でよく知られるものである。抗原ａに「特異的に結合する」抗体は、抗原ａとの平衡解離定数ＫＤが約１００ｎＭ以下、約１０ｎＭ以下、約５ｎＭ以下の抗体を含む。

【０１０３】

「治療」とは、治療的処置及び予防的又は防止的処置を意味し、その目的は、疾患の進

行などの望ましくない生理学的変化又は障害を予防、軽減、改善又は停止することであり、症状の緩和、疾患程度の軽減、疾患状態の安定化（即ち、悪化せず）、疾患進行の遅延又は緩和、疾患状態の改善、緩和、軽減又は消失（部分的又は完全）、治療を受けない場合に予想される生存期限の延長などの検出可能かどうかにかかわらない結果を含むが、これらに限定されない。治療を必要とする患者には、既に病状又は障害にかかった患者、病状又は障害にかかりやすい患者、又は当該病症又は障害の予防を必要とする患者、検出、診断プロセス及び／又は治療のために、本発明により開示される抗体又は医薬組成物を投与することから利益を得ることができる、又は利益が期待される患者が含まれる。

【０１０４】

「がん」という用語は、制御されない細胞増殖を典型的な特徴とする哺乳動物の生理状態を記述することを意味するか、又は意図する。がんの実例は、がん、リンパ腫、芽腫、肉腫及び白血病又はリンパ性悪性腫瘍を含むが、これらに限定されない。このようながんのより具体的な実例は、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺がん、肺がん、結腸がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、乳がん（例えばトリプルネガティブ乳がん）、膵臓がん、扁平上皮腫瘍、扁平上皮がん（例えば扁平上皮肺がん又は扁平上皮頭頸部がん）、肛門がん、皮膚がん、並びに外陰がんを含む。

【０１０５】

「過剰発現」又は「過剰発現された」は、互換的に遺伝子を指してもよく、正常細胞と比べ、通常、がん細胞などの特定の細胞において検出可能なより高いレベルで転写又は翻訳される。過剰発現は、タンパク質又はＲＮＡの過剰発現（増加した転写、転写後加工、翻訳、翻訳後加工、変化した安定性及び変化したタンパク質分解による）、及びタンパク質輸送モードの変化による局所的過剰発現（核局在化の増加）及び増強した機能活性、例えば、基質の酵素加水分解であってもよい。正常細胞又は比較細胞と比べ、過剰発現は、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上であってもよい。幾つかの実施例において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、Ｂ７－Ｈ３を過剰発現する可能性のある固形腫瘍の治療に使用される。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、治療（例えば、Ｂ７－Ｈ３関連障害の治療）の目的を達成するために、物質（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）を送達することを意味する。投与方法は、非経口、経腸及び局所であってもよい。非経口投与は通常、注射によるものであり、且つ静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内の注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「有効量」又は「治療有効量」という用語は、病状（例えばがん）若しくはその１つ又は複数の症状の重症度及び／又は持続時間を低減又は改善すること、病状の進行を予防すること、病状の退縮を引き起こすこと、病状に関連する１つ又は複数の症状の再発、進行、発症又は進展を予防すること、病状を検出すること、或いは別の療法（例えば予防剤又は治療剤）の予防又は治療効果を増強又は改善することに十分な量とする、薬物、例えば抗体の量を指す。例えば、抗体の有効量は、腫瘍増殖を阻害する（例えば、腫瘍体積の増加を阻害する）こと、腫瘍増殖を減少させる（例えば、腫瘍体積を減少させる）こと、がん細胞の数を減らすこと、及び／又はがんに関連する１つ又は複数の症状をある程度緩和することができる。例えば、有効量は、無病生存（ＤＦＳ）を改善すること、全生存率（ＯＳ）を改善すること、或いは再発の可能性を低減することができる。

【０１０８】

「患者」及び「対象」という用語は、互換的に使用され、診断、予後又は治療を必要とする、ヒト、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシなどを含むがこれらに限定されない、任意の哺乳動物を指す。幾つかの実施形態において、患者は、ヒト患者である。

【０１０９】
本明細書で使用される場合、「必要とする」という用語は、患者が特定の方法又は治療を必要とすることが同定されていることを指す。幾つかの実施例において、任意の診断方法によって識別することができる。本明細書に記載される任意の方法及び治療において、患者が必要とする可能性がある。
【０１１０】
本明細書で使用される「投与」という用語は、治療の目的（例えば、腫瘍の治療）を達成するために、物質を投与することを指す。
【０１１１】
本明細書で使用される「試薬」という用語は、化学化合物、化学化合物の混合物、生体高分子又は生体材料から製造した抽出物を意味する。
【０１１２】
「薬剤」又は「薬物」という用語は、患者に適切に投与された場合に所望の治療効果を誘発することができる化合物又は組成物を指す。
【０１１３】
「約」は、当業者に容易に知られる対応する数値の通常の誤差範囲を指す。幾つかの実施形態において、本明細書で言及される「約」は、記載された数値及びその±１０％、±５％又は±１％の範囲を指す。
【０１１４】
半数最大効果濃度である「EC_{50}」（concentration for 50% of maximal effect、EC_{50}）は、最大効果の５０％を引き起こすことができる濃度を指す。
【０１１５】
本明細書で使用されるように、「標識」又は「標識された」という用語は、例えば、放射性標識アミノ酸、又は標識アビジン（例えば、蛍光標識を含有するか、又は光学的方法又は熱量測定法によって検出された酵素活性を有するストレプトアビジン）により検出可能なビオチン基部分に付着したポリペプチドを組み込むことにより、検出可能な標識を組み込むことを意味する。場合によっては、マーカー又は標識は、治療的なものであってもよい。ポリペプチドと糖タンパク質を標識する様々な方法は、当該分野で既知で且つ使用可能なものである。ポリペプチド用のマーカーの例としては、放射性同位体又は放射性核種（例えば、^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I）、蛍光マーカー（例えば、ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニドリン光体）、酵素マーカー（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光標識、ビオチニル基、二次レポーター遺伝子によって認識された所定のポリペプチドエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、標識は、可能な立体障害を低減するために、様々な長さのスペーサーアームを介して結合される。
【０１１６】
「抗体薬物コンジュゲート」又は「ＡＤＣ」という用語は、１つ又は複数の化学薬物に連結された結合タンパク質（例えば、抗体又は抗原結合断片）を指し、これは、任意選択的に治療剤又は細胞毒性剤であってもよい。好ましい実施例において、ＡＤＣは、抗体、薬物（例えば、細胞傷害性薬物）、及び薬物を抗体に付着又は結合させることができるリンカーを含む。ＡＤＣにおける小分子薬物に対する１つの抗体の結合数は、即ち、薬物抗体結合比（ＤＡＲ）と呼ばれる抗体の薬物結合数である。幾つかの実施形態において、その値は、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０から選ばれる。小分子薬物の平均結合数、即ち抗体の薬物平均結合数、又は平均薬物抗体結合比と称されるものを考慮する場合、その値は、約０～１０、又は２～８から選ばれる。幾つかの実施形態において、薬物抗体結合比は約３～約６であり、別の実施例において、薬物抗体結合比は、約６～約８、又は約７～約８である。ＡＤＣ中に含まれ得る薬物の非限定的な実例としては、有糸分

裂阻害剤、抗腫瘍抗生物質、免疫調節剤、遺伝子療法用担体、アルキル化剤、抗血管新生剤、代謝拮抗物質、ホウ素含有剤、化学保護剤、ホルモン、抗ホルモン剤、コルチコステロイド、光活性治療剤、オリゴヌクレオチド、放射性核種剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤（例えば、ＴＥＣ－ファミリーキナーゼ阻害剤及びセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤）、及び放射線増感剤が挙げられる。

【０１１７】

「抗体薬物コンジュゲート」及び「ＡＤＣ」という用語は、互換的に使用される。「抗Ｂ７－Ｈ３抗体薬物コンジュゲート」及び「抗Ｂ７－Ｈ３　ＡＤＣ」という用語は、互換的に使用され、そのうち、抗体が１つ又は複数の化学薬物と結合する、Ｂ７－Ｈ３に特異的に結合する抗体を含むＡＤＣを指す。好ましい実施例において、抗Ｂ７－Ｈ３　ＡＤＣは、ヒトＢ７－Ｈ３（ｈＢ７－Ｈ３）に結合する。

【０１１８】

本明細書における他の化学用語は、当該技術分野における通常の使用に従って使用される。

【０１１９】

本明細書で引用された全ての出版物、特許及び特許出願は、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１２０】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体

本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３マウス抗体又は抗原結合断片を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、ヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片を提供する。

【０１２１】

本発明の抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、Ｂ７－Ｈ３との体外での結合、Ｂ７－Ｈ３を発現する細胞との結合、及び強い内在化能を含むが、これらに限定されない。

【０１２２】

幾つかの実施形態において、抗Ｂ７－Ｈ３抗体の抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ジスルフィド結合に連結するＦｖ、ｓｃＦｖ、単一ドメイン抗体又は二重抗体である。幾つかの実施形態において、抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、多重特異的抗体（例えば、二重特異的抗体）である。

【０１２３】

幾つかの実施形態において、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$及びＦｖなどの抗原結合断片は、完全なタンパク質の分解によって、例えばプロテアーゼ又は化学分解によって、製造することができる。（ｉ）ペプシンで抗体分子を消化してＦ（ａｂ’）$_2$断片を得ること、（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$断片のジスルフィド結合を還元してＦａｂ断片を得ること、（ｉｉｉ）パパインと還元剤で抗体分子を処理してＦａｂ断片を生成すること、及び（ｉｖ）Ｆｖ断片を含むが、これらに限定されない。

【０１２４】

幾つかの実施形態において、抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭ又はＩｇＤ定常領域などの重鎖定常領域を含む。幾つかの実施形態において、抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、ヒトＩｇＧ定常ドメイン、ヒトＩｇＡ定常ドメイン、ヒトＩｇＥ定常ドメイン、ヒトＩｇＭ定常ドメイン及びヒトＩｇＤ定常ドメインから選ばれる免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。幾つかの実施形態において、抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、ＩｇＧ１重鎖定常領域、ＩｇＧ２重鎖定常領域、ＩｇＧ３重鎖定常領域又はＩｇＧ４重鎖定常領域を含む。幾つかの実施形態において、重鎖定常領域は、ＩｇＧ１重鎖定常領域又はＩｇＧ４重鎖定常領域である。幾つかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、κ軽鎖定常領域又はλ軽鎖定常領域などの軽鎖定常領域を含む。幾つかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、κ軽鎖定常領域を含む。

【０１２５】
抗体のＦｃ部分は、複数の重要なエフェクター機能（例えば、サイトカイン誘導、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（ＡＤＣＣ）、食作用、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）、抗体及び抗原－抗体複合体の半減期／クリアランス）を媒介する。幾つかの場合において、これらのエフェクター機能は、治療抗体にとって必要であるが、他の場合において、治療目的に応じて、不必要又は更に有害である可能性がある。幾つかのヒトＩｇＧアイソタイプ、特にＩｇＧ１及びＩｇＧ３はそれぞれ、ＦｃγＲｓ及び補体Ｃ１ｑへの結合を介して、ＡＤＣＣ及びＣＤＣを媒介する。新生したＦｃ受容体（ＦｃＲｎ）は、抗体の循環半減期を決定する重要な成分である。更なる幾つかの実施形態において、抗体定常領域（例えば抗体のＦｃ領域）における少なくとも１つのアミノ酸残基は、抗体のエフェクター機能を変更するように置換される。抗体エフェクター機能を変更するための、抗体のＦｃ領域におけるアミノ酸残基の置換は、米国特許５，６４８，２６０及び５，６２４，８２１に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２６】
幾つかの実施形態において、本発明は、１つ又は複数の機能性分子（例えば、別のペプチド又はタンパク質）に由来するか又はそれに連結される、標識された抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片を含む。例えば、標識された抗体は、本発明の抗体又は抗原結合断片を、１つ又は複数の他の分子実体に（化学結合、遺伝子融合、非共有結合、又は他の方法によって）機能的に連結することによって誘導され、当該１つ又は複数の他の分子実体は、別の抗体（例えば、二重特異的抗体又は二官能性抗体）、検出可能な試薬、薬物製剤、別の分子（ストレプトアビジンコア領域又はポリヒスチジンタグなど）に対する抗体又は抗原結合断片の結合を媒介できるタンパク質若しくはペプチド、及び／又は、有糸分裂阻害剤、抗腫瘍抗生物質、免疫調節剤、遺伝子治療用担体、アルキル化剤、抗血管新生剤、代謝拮抗剤、ホウ素含有剤、化学保護剤、ホルモン、抗ホルモン剤、コルチコステロイド、光活性治療剤、オリゴヌクレオチド、放射性核種剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、放射線増感剤、及びそれらの組み合わせからなる群より選ばれる細胞毒性剤又は治療剤などである。

【０１２７】
幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片を、例えば、放射性標識アミノ酸の組込み、又は標識アビジン（例えば、蛍光標識を含有するか、或いは光学的方法若しくは熱量測定法によって検出された酵素活性を有するストレプトアビジン）により検出可能なビオチン部分のポリペプチドへの付着などによって、検出可能な試薬に連結する。場合によっては、マーカー又は標識は、治療的なものであってもよい。ポリペプチドと糖タンパク質を標識する様々な方法は、当該分野で既知で且つ使用可能なものである。ポリペプチド用のマーカーの例としては、放射性同位体又は放射性核種（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光マーカー（例えば、ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニドリン光体）、酵素マーカー（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光標識、ビオチニル基、二次レポーター遺伝子によって認識された所定のポリペプチドエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、標識は、可能な立体障害を低減するために、様々な長さのスペーサーアームを介して結合される。

【０１２８】
更なる幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、試料中のＢ７－Ｈ３（例えばヒトＢ７－Ｈ３）又はその断片が存在するかどうかを検出するために用いられる。幾つかの実施形態において、抗体は、検出可能な試薬を含む。抗体は、ポリクローナル抗体、又はより好ましくはモノクローナル抗体である。完全な抗体又は抗原結合断片（例えばＦａｂ、ｓｃＦｖ又はＦ（ａｂ’）２）を使用してもよい。上記検出方法は、生体試料中の分析物ｍＲＮＡ、タンパク質又はゲノムＤＮＡを体外及び体内で検出すること

に使用されてもよい。例えば、分析物ｍＲＮＡの体外検出技術は、Ｎｏｒｈｔｅｒｎハイブリダイゼーション及びｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションを含み、分析物タンパク質の体外検出技術は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、Ｗｅｓｔｅｒｎブロット、免疫沈降及び免疫蛍光を含み、分析物ゲノムＤＮＡの体外検出技術は、Ｓｏｕｔｈｅｒｎハイブリダイゼーションを含む。また、分析物タンパク質の体内検出技術は、標識された抗分析物タンパク質抗体を患者の体内に導入することを含む。例えば、放射性標識で抗体を標識することができ、次に標準イメージング技術によって、当該放射性標識の患者体内での存在と位置を検出することができる。

【０１２９】

本明細書により開示される抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、モノクローナル抗体であってもよい。

【０１３０】

本発明により開示される抗体又は抗原結合断片の結合特異性は、免疫共沈降、放射免疫実験（ＲＩＡ）、表面プラズモン共鳴、フローサイトメトリー（Ｆａｃｓ）又は酵素結合免疫吸着実験（ＥＬＩＳＡ）などの体外実験により、検出することができる。

【０１３１】

本発明は、本明細書に記載された抗Ｂ７－Ｈ３抗体と同じエピトープに結合する抗体を更に含む。例えば、本発明の抗体特異的結合は、ヒトＢ７－Ｈ３上の１つ又は複数のアミノ酸残基のエピトープを含む。

【０１３２】

以下、例示的なヒトＢ７－Ｈ３のアミノ酸配列、配列番号４４を提供する（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿００１０１９９０７．１、参照により本明細書に組み込まれる）。シグナル配列（アミノ酸１－２８）は下線で表される。

【０１３３】

配列番号４４：

<u>ＭＬＲＲＲＧＳＰＧＭＧＶＨＶＧＡＡＬＧＡＬＷＦＣＬＴＧＡ</u>ＬＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡＬＶＧＴＤＡＴＬＣＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＡＥＧＱＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴＶＴＩＴＣＳＳＹＱＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧＬＦＤＶＨＳＩＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＳＳＶＴＩＴＰＱＲＳＰＴＧＡＶＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡＬＶＧＴＤＡＴＬＲＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＴＥＧＲＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴＶＴＩＴＣＳＳＹＲＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧＬＦＤＶＨＳＶＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＧＳＶＴＩＴＧＱＰＭＴＦＰＰＥＡＬＷＶＴＶＧＬＳＶＣＬＩＡＬＬＶＡＬＡＦＶＣＷＲＫＩＫＱＳＣＥＥＥＮＡＧＡＥＤＱＤＧＥＧＥＧＳＫＴＡＬＱＰＬＫＨＳＤＳＫＥＤＤＧＱＥＩＡ

【０１３４】

１）抗Ｂ７－Ｈ３マウス抗体

本発明の例示的な抗Ｂ７－Ｈ３マウス抗体は、重鎖可変領域が、配列番号２４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２４に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域が、配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、適切な配列同一性を有するこれらのアミノ酸配列は、少なくともＣＤＲが変化しない。

【０１３５】
２）抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体
幾つかの実施形態において、本発明は、抗Ｂ７－Ｈ３マウス抗体の可変領域がヒト免疫グロブリン定常領域に連結された抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体を提供する。
【０１３６】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２４に示されるアミノ酸配列と、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域を含む。幾つかの実施形態において、配列同一性を有するこれらのアミノ酸配列は、少なくともＣＤＲが変化しない。
【０１３７】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号２５～２９の何れか一項に示されるアミノ酸配列と、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施形態において、配列同一性を有するこれらのアミノ酸配列は、少なくともＣＤＲが変化しない。
【０１３８】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号２５に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。
【０１３９】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号９に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１４に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号１９に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。
【０１４０】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号２６に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。
【０１４１】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１５に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号２０に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。
【０１４２】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号２７に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。
【０１４３】
幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号１１に示されるアミノ酸配列のＶＬ　Ｃ

ＤＲ１、（ｂ）配列番号１６に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号２１に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。

【０１４４】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号２８に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１４５】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号１２に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１７に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号２２に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。

【０１４６】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号２９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１４７】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号１３に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１８に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号２３に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。

【０１４８】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖定常領域を更に含む。

【０１４９】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖定常領域を更に含む。

【０１５０】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の重鎖は、ＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＩＬＫＧＶＱＣ（配列番号４５）又はＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳ（配列番号４６）などのシグナルペプチドを更に含む。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の軽鎖は、ＭＤＭＲＶＬＡＱＬＬＧＬＬＬＬＣＦＰＧＡＲＣ（配列番号４７）又はＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧ（配列番号４８）などのシグナルペプチドを更に含む。

【０１５１】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合する結合解離平衡定数（ＫＤ）は、約１μＭ又はより低い。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１μＭ～約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１００ｎＭ～

約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１０ｎＭ～約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１ｎＭ～約０．１ｎＭの間である。

【０１５２】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ（配列番号４に示される）に結合するＫＤは、約１μＭ又はより低い。幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３キメラ抗体又は抗原結合断片の、ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ（配列番号４に示される）に結合するＫＤは、約１μＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１００ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１０ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１ｎＭ～約０．１ｎＭの間であり、或いは、約０．５ｎＭ～約０．３ｎＭの間である。

【０１５３】

本明細書により開示されるマウス抗体又はキメラ抗体は、ヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体の産生に使用することができる。例えば、キメラ抗体Ｍ１がヒト化のために選択される。

【０１５４】

３）ヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体

本明細書に記載の抗体は、ヒト化抗体を含む。これらの抗体は、治療される動物（例えばヒト）において有害な免疫応答を引き起こすことなく、動物（例えばヒト）に投与するのに適している。

【０１５５】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、（ａ）配列番号６に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号８に示されるアミノ酸配列のＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、（ａ）配列番号９に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１４に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ２、及び（ｃ）配列番号１９に示されるアミノ酸配列のＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域と、を含む。

【０１５６】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、その重鎖可変領域が、配列番号３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３５～３８の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及び／又は、その軽鎖可変領域が、配列番号３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３９～４１の何れか一項に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。幾つかの実施形態において、配列同一性を有するこれらのアミノ酸配列は、少なくともＣＤＲが変化しない。

【０１５７】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１５８】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号３９に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１５９】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号４０に示されるアミノ酸

配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１６０】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３７に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１６１】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３８に示されるアミノ酸配列の重鎖可変領域及び配列番号４１に示されるアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む。

【０１６２】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３２若しくは３３に示されるアミノ酸配列と、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖定常領域を更に含む。

【０１６３】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列、又は配列番号３４に示されるアミノ酸配列と比べ、少なくとも８０％の配列同一性、若しくは少なくとも９０％の配列同一性、若しくは少なくとも９５％の配列同一性、若しくは少なくとも９９％の配列同一性を有するなど、適切な配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖定常領域を更に含む。

【０１６４】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の重鎖は、ＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＩＬＫＧＶＱＣ（配列番号４５）又はＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳ（配列番号４６）などのシグナルペプチドを更に含む。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の軽鎖は、ＭＤＭＲＶＬＡＱＬＬＧＬＬＬＬＣＦＰＧＡＲＣ（配列番号４７）又はＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧ（配列番号４８）などのシグナルペプチドを更に含む。

【０１６５】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合する結合解離平衡定数（ＫＤ）は、約１μＭ又はより低い。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１μＭ～約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１００ｎＭ～約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１０ｎＭ～約１ｐＭの間である。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、Ｂ７－Ｈ３に結合するＫＤは、約１ｎＭ～約０．１ｎＭの間である。

【０１６６】

幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ（配列番号４に示される）に結合するＫＤは、約１μＭ又はより低い。幾つかの実施形態において、本発明のヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片の、ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ（配列番号４に示される）に結合するＫＤは、約１μＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１００ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１０ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１ｎＭ～約１ｐＭの間であり、或いは、約１ｎＭ～約０．１ｎＭの間であり、或いは、約０．５ｎＭ～約０．３ｎＭの間である。

【０１６７】

治療方法

本発明の抗体又は抗原結合断片は、体内及び体外でＢ７－Ｈ３活性を中和することがで

きる。従って、本発明の抗体又は抗原結合断片は、例えば、Ｂ７－Ｈ３を含有する細胞培養物において、ヒト患者又は本発明の抗体と交差反応するＢ７－Ｈ３を有する他の哺乳動物において、Ｂ７－Ｈ３活性を阻害するために使用できる。一実施例において、本発明は、Ｂ７－Ｈ３活性を阻害する方法であって、Ｂ７－Ｈ３を本発明の抗体と接触させることで、Ｂ７－Ｈ３活性を阻害することを含む、方法を提供する。例えば、Ｂ７－Ｈ３を含むか、又は含むと疑われる細胞培養物において、本発明の抗体又は抗原結合断片を培養物基に添加して、培養物中のＢ７－Ｈ３活性を阻害することができる。幾つかの実施形態において、Ｂ７－Ｈ３は、ヒトＢ７－Ｈ３、且つヒト患者である。

【０１６８】

幾つかの実施形態において、患者におけるＢ７－Ｈ３活性を低減する方法であって、上記患者はＢ７－Ｈ３活性が有害である疾患又は病状に罹患する患者に由来する、方法を提供する。本発明は、このような疾患又は病状に罹患する患者におけるＢ７－Ｈ３活性を低減するための方法であって、有効量の本発明の抗体又は抗原結合断片を患者に投与することで、患者におけるＢ７－Ｈ３活性を低減することを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態において、Ｂ７－Ｈ３は、ヒトＢ７－Ｈ３、且つヒト患者である。或いは、患者は、本発明の抗体が結合できるＢ７－Ｈ３を発現する哺乳動物であってもよい。更に、患者は、Ｂ７－Ｈ３が導入された哺乳動物であってもよい（例えば、Ｂ７－Ｈ３の投与による、又はＢ７－Ｈ３遺伝子組換えの発現による）。本発明の抗体又は抗原結合断片を治療目的でヒト患者に投与することができる。更に、本発明の抗体又は抗原結合断片は、当該抗体が結合できるＢ７－Ｈ３を発現する非ヒト哺乳動物に投与することができる（獣医学目的のために、又はヒト疾患の動物モデルとして）。上記ヒト疾患の動物モデルは、本発明の抗体又は抗原結合断片の治療有効性（例えば、用量試験及び投与時間経過）を評価するために使用できる。

【０１６９】

幾つかの実施形態において、様々な種類の腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）などに関連する疾患を予防、治療又は改善するための方法であって、有効量の上記抗体又は抗原結合断片を患者に投与することを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態において、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）などに関連する疾患の予防、治療又は改善における、上記抗体又は抗原結合断片の応用を提供する。幾つかの実施形態において、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）などに関連する疾患を予防、治療又は改善するための薬物の製造における、上記抗体又は抗原結合断片の応用を提供する。幾つかの実施形態において、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）は、Ｂ７－Ｈ３を発現する腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）である。幾つかの実施形態において、腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）は、Ｂ７－Ｈ３を過剰発現する腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）である。Ｂ７－Ｈ３を発現する腫瘍（例えば、Ｂ７－Ｈ３を過剰発現する腫瘍）を同定するための方法は、当技術分野において公知である。例えば、免疫組織化学法によって、正常組織及び腫瘍組織におけるＢ７－Ｈ３の発現を検出する。

【０１７０】

幾つかの実施形態において、本発明は、Ｂ７－Ｈ３を治療標的とする関連疾患を治療する方法であって、Ｂ７－Ｈ３過剰発現に関連する任意の疾患又は病状を改善、緩和、阻害又は予防する方法に関し、患者の腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）を治療する方法、患者の腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）症状を緩和する方法、患者の腫瘍（良性腫瘍及びがんを含む）再発を回避する方法であって、有効量の本明細書に記載の任意の抗体又は抗原結合断片を患者に投与することを含む、方法の提供に関する。

【０１７１】

本発明により提供される抗体又は抗原結合断片及びそれを含む医薬組成物は、患者における異常Ｂ７－Ｈ３の発現、活性及び／又はシグナル伝達に関連する疾患及び病状を診断、予後、監視、治療、緩和及び／又は予防するための治療剤として使用することができる。標準方法を使用することによって患者における異常Ｂ７－Ｈ３の発現、活性及び／又はシグナル伝達に関連する疾患及び病状を同定する場合、本発明に開示された抗体又は抗原

結合断片及びそれを含む医薬組成物を投与することができる。

【０１７２】

幾つかの実施形態において、本発明に記載の抗体又は抗原結合断片を用いて治療及び／又は予防するがんは、固形腫瘍、血液腫瘍及び転移性病変を含むが、これらに限定されない。がんの実例は、がん、芽腫、肉腫又は白血病を含むが、これらに限定されない。このようながんのより具体的な実例は、黒色腫、肺がん（例えば、小細胞肺がん及び非小細胞肺がん）、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、卵巣がん（例えば、卵巣上皮がん）、神経膠腫（例えば、膠芽腫、小児脳幹神経膠腫）、前立腺がん（例えば、去勢抵抗性前立腺がん）、膵臓がん（例えば、膵管がん）、頭頸部がん、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ））、子宮頸がん、腎臓がん、扁平上皮腫瘍、扁平上皮がん（例えば扁平上皮肺がん又は扁平上皮頭頸部がん）、結腸直腸がん、胃がん、肝臓がん、中皮腫、肛門がん、皮膚がん、外陰がん、神経芽細胞腫、線維形成性小円形細胞腫、髄芽腫、髄膜腫、腹膜悪性腫瘍、肉腫、脳がん、中枢神経系腫瘍、脳転移腫を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片を、１つ又は複数の腫瘍（良性腫瘍又はがんを含む）に罹患した、Ｂ７－Ｈ３を過剰発現する患者に投与する。幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片を、固形腫瘍に罹患した、Ｂ７－Ｈ３を過剰発現する可能性がある患者に投与する。幾つかの実施形態において、扁平上皮非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、固形腫瘍（進行性固形腫瘍を含む）に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、前立腺がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、非小細胞肺がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、膠芽腫に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、結腸がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、頭頸部がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、腎臓がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、淡明細胞型腎細胞がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、神経膠腫に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、黒色腫に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、膵臓がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、胃がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、卵巣がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、結腸直腸がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、小細胞肺がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、下咽頭扁平上皮がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、神経芽細胞腫に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、乳がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、子宮内膜がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、尿路上皮細胞がんに罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。幾つかの実施形態において、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）に罹患した患者に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する。

【０１７３】

任意の特定の患者の具体的な用量及び治療レジメンは、使用される特定の抗体又は誘導体、患者の年齢と体重、一般的健康状態、性別と飲食、及び投与時間、排泄頻度、薬物の組み合わせ、並びに治療される特定の疾患の重症度を含む様々な要因によって決められる。当業者の範囲に含まれる医療関係者により、これらの要因を判断する。上記用量は、更に、治療すべき個体患者、投与経路、製剤種類、使用される化合物の特性、疾患の重症度

及び所望の効果によって決められる。使用される用量は、本分野でよく知られている薬理学及び薬物動態学的原理によって決定することができる。幾つかの実施形態において、有効用量の範囲は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇであり、例えば１日１回又は月１回であってもよい。用量値は、軽減すべき病状の種類及び重症度に応じて変化可能であることに留意されたい。更に、任意の特定の患者にとって、特定の投与レジメンは、患者の必要性及び組成物を投与するか、又は組成物の投与を監督する者の専門的判断に従って、随時調整することができ、且つ本明細書に記載される用量範囲は、単に例示的であり、且つ要求される組成物の範囲又は実施を限定することを意図しないことを理解されたい。

【０１７４】

抗体及び抗原結合断片の投与方法は、真皮内、筋肉、腹腔、静脈、皮下、鼻腔、脊髄硬膜外及び経口を含むが、これらに限定されない。医薬組成物は、任意の好都合な経路により投与されてもよく、例えば注入又はボーラス注射により投与され、上皮又は皮膚粘膜（例えば、口腔粘膜、直腸及び腸粘膜など）を介して吸収されてもよく、且つ他の生物活性剤と共に投与されてもよい。従って、本発明の抗体を含む医薬組成物は、経口投与、直腸投与、非経口投与、大脳内投与、経膣投与、腹腔内投与、外用（例えば、粉末、軟膏、ドロップ剤又は経皮パッチ剤による）、口腔投与、又は噴霧投与が可能である。

【０１７５】

本発明に使用される「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下と関節内注射及び輸注を含む投与形態である。

【０１７６】

投与形態は、全身投与又は局所投与であってもよい。更に、脳室内注射及び髄腔内注射を含む任意の適当な経路により、本発明の抗体又は抗原結合断片を中枢神経系に導入する必要があり得るが、脳室内注射は、脳室内カテーテルを介してリザーバーのようなもの（Ｏｍｍａｙａリザーバーであってもよい）に連結されることで、注射を補助することができる。肺部投与によってもよく、例えば、吸入器又は噴霧器を使用すること、及び霧化された製剤を使用することによってもよい。

【０１７７】

本発明の抗体又は抗原結合断片は、治療すべき領域に局所投与することができ、手術期間の局所注入、例えば、手術後の創傷被覆材と併用する局所応用により、注射により、カテーテルにより、坐剤又はインプラント体で実現されることができるが、これらの方式に限定されず、上記インプラントは、多孔質、無孔又はゲル状の材料であり、膜（例えば、シリコンゴム膜）又は繊維を含む。好ましくは、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与する場合、タンパク質を吸収しない材料を使用することに注意しなければならない。

【０１７８】

通常、疾患を治療するために体外検査を行う方法には、本発明に記載の抗体又は誘導体を投与し、そして許容可能な動物モデルにおいて所望の治療的又は予防的活性を体内検査し、最後にヒトに投与することが含まれる。好適な動物モデル（トランスジェニック動物を含む）は、当業者に知られているものである。例えば、本発明に記載の抗体、抗原結合断片の治療的使用を確認するための体外測定は、抗体による細胞株又は患者組織試料への影響を含む。抗体による細胞株及び／又は組織試料への作用は、当業者に知られている技術、例えば、本発明の他の部分で開示される技術により検出することができる。本発明の内容により、抗体又は抗原結合断片を投与するか否かを決定することに利用可能な体外測定実験は、体外細胞培養実験を含み、そのうち、患者組織試料は培養物において培養され、且つ抗体又は抗原結合断片に暴露されるか、又は他の方式により投与され、且つこのような抗体又は抗原結合断片による組織試料への影響を観察する。

【０１７９】

様々な既知の送達システムは、本発明の抗体又は抗原結合断片或いはそれをコードするポリヌクレオチドの投与、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、上記化合物を発現できる組換え細胞への封入、受容体媒介性エンドサイトーシス、逆転写ウィルス又

は他の担体の一部としての核酸の構築などのために使用できる。

【０１８０】

併用療法

幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、１種又は複数種の本発明の抗体又は抗原結合断片の投与及び１種又は複数種の他の治療剤又は方法との併用又は組み合わせ使用を含む、他の治療又は予防レジメンと組み合わせることができる。併用療法の場合、抗体又は抗原結合断片は、他の治療剤と同時に又は別々に投与することができる。別々に投与する場合、別の他の治療剤を投与する前又は後に、本発明の抗体又は抗原結合断片を投与することができる。

【０１８１】

幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片を患者に投与する場合、本明細書により開示される抗体分子又は医薬組成物と、１つ又は複数の他の療法、例えば治療様式及び／又は他の製剤（例えば治療剤）と、を患者に併用投与することもできる。

【０１８２】

このような組み合わせ療法は、同時投与（そのうち、２種類以上の製剤が同じ調製物又は別々の調製物に含まれる）及び別々の投与を包含し、この場合では、別の療法、例えば治療様式及び／又は治療剤の投与前、投与中、及び／又は投与後に本発明の抗体又は抗原結合断片を投与することができる。抗体分子及び／又は他の療法、例えば治療薬又は治療方法は、活動性疾患中又は緩和中又は活動性がより低い疾患中に投与することができる。抗体分子は、他の治療前、他の治療中、治療後又は疾患の緩和中に投与することができる。

【０１８３】

幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、治療剤と併用投与される。治療剤は、サイトカイン及び成長因子阻害剤、免疫阻害剤、抗炎症剤（例えば全身性抗炎症剤）、抗繊維化剤、代謝阻害剤、酵素阻害剤及び／又は細胞毒性若しくは細胞成長阻害剤、有糸分裂阻害剤、抗腫瘍抗生物質、免疫調節剤、遺伝子治療担体、アルキル化剤、抗血管新生剤、代謝拮抗物質、ホウ素含有剤、化学保護剤、ホルモン、抗ホルモン剤、コルチコステロイド、光活性治療剤、オリゴヌクレオチド、放射性核種剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤又は放射線増感剤を含むが、これらに限定されない。

【０１８４】

幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、抗がん剤又は抗腫瘍剤と併用投与される。「抗がん剤」及び「抗腫瘍剤」という用語は、悪性腫瘍の治療、例えばがん性増殖の阻害に使用される薬物を指す。例えば、乳がんは、エストロゲンによって刺激されることが多く、エストロゲンを不活性化する薬剤で治療することができる。類似的には、前立腺がんは、アンドロゲンを不活性化する薬物で治療することができる。抗がん剤の実例は、抗ＰＤ１抗体（例えば、ペリリズマブ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）、ＭＥＫ阻害剤（例えば、トラメチニブ）、ＥＲＫ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ダブラフェニブ）、オスチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、ＣＤＫ９阻害剤（例えば、デナシリブ）、ＭＣＬ－１阻害剤、テモゾロミド、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤、Ｂｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、イブルチニブ、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、エベロリムス）、ＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、ブパリキシブ）、デュベリズド、イデラリシド、ＡＫＴ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤（例えば、ラパチニブ）、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ、タキサン（例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、ナノアルブミン結合パクリタキセル）、オーレスタチン含有ＡＤＣ、ＰＢＤ（例えば、ロビピツズマブテシリン）含有ＡＤＣ、メイタンシノイド（例えば、ＴＤＭ１）含有ＡＤＣ、ＴＲＡＩＬアゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ阻害剤、Ｐａｎｏｒｅｘ、リツキシマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イツモマブ、トシツモマブ、セツキシマブ、アバスチン及びハーセプチンを含むが、これらに限定されない。

【０１８５】

本発明の抗体又は抗原結合断片と併用投与できるサイトカインの実例は、１つ又は複数のＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１及びＩＬ－３１などを含むが、これらに限定されない。

【０１８６】

本発明の抗体又は抗原結合断片と併用投与できる他の治療剤の実例は、１つ又は複数の、吸入ステロイド、短時間作用型又は長時間作用型β－アゴニストなどのβ－アゴニスト、ロイコトリエン又はロイコトリエン受容体の拮抗薬、ＡＤＶＡＩＲなどの組み合わせ薬物、抗ＩｇＥ抗体（例えば、オマリズマブ）などのＩｇＥ阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、ＰＤＥ４阻害剤）、キサンチン、抗コリン薬、クロモリンなどの肥満細胞安定剤、ＩＬ－４阻害剤、ＩＬ－５阻害剤、エオタキシン／ＣＣＲ３阻害剤、ヒスタミン又はその受容体（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３及びＨ４を含む）の拮抗薬、及びプロスタグランジンＤ又はその受容体（ＤＰ１とＣＲＴＨ２）の拮抗薬、抗ＰＤ１抗体（例えば、ペリリズマブ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）、ＭＥＫ阻害剤（例えば、トラメチニブ）、ＥＲＫ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ダブラフェニブ）、オスチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、ＣＤＫ９阻害剤（例えば、デナシリブ）、ＭＣＬ－１阻害剤、テモゾロミド、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤、Ｂｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、イブルチニブ、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、エベロリムス）、ＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、ブパリキシブ）、デュベリズド、イデラリシド、ＡＫＴ阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤（例えば、ラパチニブ）、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ、タキサン（例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、ナノアルブミン結合パクリタキセル）、オーレスタチン含有ＡＤＣ、ＰＢＤ（例えば、ロビピツズマブテシリン）含有ＡＤＣ、メイタンシノイド（例えば、ＴＤＭ１）含有ＡＤＣ、ＴＲＡＩＬアゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、及びニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＭＰＴ）阻害剤、ＴＮＦ拮抗薬（例えば、ＴＮＦ受容体の可溶性断片、例えばｐ５５又はｐ７５ヒトＴＮＦ受容体又はその誘導体、例えば７５ｋＤ ＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質、ＥＮＢＲＥＬ））、ＴＮＦ変換酵素阻害剤などのＴＮＦ酵素拮抗薬、ムスカリン受容体拮抗薬、ＴＧＦ－β拮抗薬、インターフェロンγ、ピルフェニドン、レフルノミド若しくはシロリムス或いはそれらの類似体、例えばＣＣＩ－７７９などの化学治療剤、ＣＯＸ２及びｃＰＬＡ２阻害剤、ＮＳＡＩＤ、免疫調節剤、ｐ３８阻害剤、ＴＰＬ－２、ＭＫ－２及びＮＦｋＢ阻害剤などを含むが、これらに限定されない。

【０１８７】

幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、免疫チェックポイント阻害剤と共に使用することができる。幾つかの実施形態において、本発明の抗体又は抗原結合断片は、放射性療法などの他の治療又は予防レジメンと併用投与される。

【０１８８】

医薬組成物

本明細書に記載の抗体又はその誘導体、断片、類似体、ホモローグを、投与に適した医薬組成物に組み込むことができる。このような組成物の製造に関する原理及び考慮事項、並びに成分の選択に関するガイドは、当技術分野において公知である。

【０１８９】

このような組成物は通常、抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む。幾つかの実施形態において、使用された抗原結合断片は、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小阻害断片である。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、且つ標的タンパク質配列に結合する能力を保持するペプチドである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）を更に含む。

【０１９０】

幾つかの実施形態において、「薬学的に許容される」という用語は、政府の規制機関により承認された、又は他の一般に認められている薬局方に挙げられた動物用、特にヒト用

の物質を指す。更に、「薬学的に許容される担体」は通常、任意の種類の無毒な固体、半固体又は液体充填剤、希釈剤、封入材料又は製剤添加物などを指す。

【０１９１】

「担体」という用語は、活性成分と共に患者へ投与可能な希釈剤、アジュバント、賦形剤又は担体を指す。このような担体は、水と、石油、落花生油、大豆油、鉱油、ごま油などの動植物又は合成由来の油を含む油などの無菌液体であってもよい。医薬組成物が静脈内投与される場合、水は、好ましい担体である。生理食塩水溶液とグルコース水溶液とグリセリン溶液は、液体担体として用いられてもよく、特に注射用溶液に用いられる。好適な薬用賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレン、エチレングリコール、水、エタノールなどを含む。必要に応じて、組成物は、湿潤剤又は乳化剤、若しくは酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩のようなｐＨ緩衝剤を更に少量に含んでもよい。ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性調節剤も予測可能である。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤などの形態を採用してもよい。当該組成物は、従来の接着剤及びトリグリセリドなどの担体で坐剤として製造されてもよい。経口製剤は、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的な担体を含んでもよい。好適な薬物担体の実例は、Ｅ．Ｗ．ＭａｒｔｉｎのＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓにおいて記載されており、ここで参照により本発明に組み込まれる。このような組成物は、臨床的有効用量の抗体又は抗原結合断片を含み、好ましくは精製された形態で、適当な数量の担体と組み合わせることにより、患者に適した投与形態を提供する。当該製剤は、投与モードに適用すべきである。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器又はガラスやプラスチックで作製される多用量のバイアルに封入されてもよい。

【０１９２】

幾つかの実施形態において、組成物は、従来のステップにより、医薬組成物（例えば、ヒトへの静脈内注射に適した医薬組成物）として製造される。静脈内投与用の組成物は、通常、滅菌などの透水性緩衝液における溶液である。組成物は、可溶化剤、及びリドカインのような局所麻酔薬を更に含んでもよく、これにより、注射部位の疼痛が緩和される。医薬組成物は、用量単位形態で調製され、投与しやすく、用量が均一である。本明細書で使用されるように、用量単位形態は、治療される患者に使用される、単位用量として適した物理的に分離可能な単位を指し、各単位は、計算により必要な薬物担体に結合して所望の治療効果を生み出す所定量の１種又は複数種の上記抗体を含む。一般的に、有効成分は、単位用量の形態で単独で供給され、又は混合して供給され、例えば、乾燥した凍結乾燥粉末又は無水濃縮物の形態で活性剤の量を指示可能な密封容器（例えば、アンプル又は小袋）に入れられる。注入で組成物を投与する場合に、医薬等級滅菌水又は生理食塩水を含有する点滴ボトルで組成物を分注してもよい。注射によって組成物が投与される場合、投与する前に有効成分を混合できるように、注射用の滅菌水又は生理食塩水のアンプルを使用してもよい。

【０１９３】

幾つかの実施形態において、体内投与に使用される医薬組成物は無菌である。これは、無菌ろ過膜でろ過することによって容易に実現することができる。

【０１９４】

医薬組成物は通常、その意図される投与経路と適合性がある。投与経路の例としては、非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、経口（例えば吸入）、経皮（即ち局所）、経粘膜及び直腸投与を含む。医薬組成物は、水、塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶剤などの注射用無菌希釈剤、ベンジルアル

コール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）などのキレート剤、ヒスチジン塩酸塩、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩などの緩衝剤、塩化ナトリウム又はデキストロースなどの浸透圧調節剤、アルギニン、メチオニン、トレハロース、スクロース、ソルビトールなどの安定剤、トゥイーン２０、トゥイーン８０などの界面活性剤といった成分のうちの１種又は複数種を含むことができる。ｐＨは、酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムで調節することができる。医薬組成物は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラスやプラスチック製の多回用量バイアルに包装することができる。幾つかの実施形態において、注射用途に適した医薬組成物は、無菌水性溶液又は分散体及び無菌注射液又は分散体を即時に製造するための無菌粉末を含む。使用する際、組成物は無菌であり、且つ容易に注射できる程度に流動的でなければならない。それは、製造及び保管条件下で安定でなければならず、例えば細菌や真菌などの微生物の汚染作用を防止することができなければならない。注射用組成物の持続的な吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなど、吸収を遅延させる試薬を上記組成物に含めることによって達成することができる。

【０１９５】

経粘膜又は経皮投与の場合、浸透するバリアに適した浸透剤が製剤に使用される。このような浸透剤は通常、当該分野で一般的に知られており、例えば、経粘膜投与に使用される洗浄剤、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、点鼻剤又は坐剤を使用することによって実現することができる。経皮投与の場合、１種又は複数種の上記抗体は、当該分野で一般的に知られる膏剤、軟膏、ゲル又はクリームに製剤化することができる。

【０１９６】

上記医薬組成物は、容器又は分注器に入れ、投与説明書とともに包装することができる。

【０１９７】

本明細書に記載の医薬組成物はまた、治療を必要とする具体的な状況に応じて他の活性成分を含むことができ、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない補完的な活性を有するものである。幾つかの実施形態において、組成物は、細胞毒素試薬、サイトカイン、化学療法剤又は成長阻害剤など、その機能を強化する試薬を含むことができる。このような活性成分は、予期される目的に有効な量で適切に併用して存在する。

【０１９８】

本発明の組成物は、中性又は塩の形態に調製されてもよい。薬学的に許容される塩は、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するものとアニオンとで形成される塩と、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するものとカチオンと形成される塩と、を含む。

【０１９９】

製造方法

抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、例えば、膜結合型及び／又は可溶性Ｂ７－Ｈ３（例えば、ヒトＢ７－Ｈ３又はその免疫原性断片、誘導体若しくは変異体）で動物を免疫することで、産生することができる。或いは、例えば、ハイブリドーマ法を用いてモノクローナル抗体を製造することができる。ハイブリドーマ法では、リンパ球が免疫剤と特異的に結合する抗体を産生する又は産生可能になるように、通常、免疫剤でマウス、ハムスター又は他の適当な宿主動物を免疫する。或いは、リンパ球を体外で免疫することで、抗体を産生することができる。

【０２００】

ハイブリドーマ法に使用される免疫剤は通常、タンパク質抗原、その断片、又はその融合タンパク質（例えば、アミノ酸配列が配列番号１に示されるｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃ）を含む。通常、ヒト細胞が求められる場合は、末梢血リンパ球が使用され、又は非ヒト哺乳動物供給源が求められる場合は、脾臓細胞又はリンパ節細胞が使用される。その後、ポリエ

チレングリコールなどの適切な融合剤を用いて、リンパ球を不死化細胞株と融合させてハイブリドーマ細胞を形成する。不死化細胞株は通常、ラット又はマウスの骨髄腫細胞株が使用される。ハイブリドーマ細胞は、適当な培地において培養することができ、当該培地は、未融合の不死化細胞の成長又は生存を阻害する１つ又は複数の物質を含むことが好ましい。例えば、親細胞にヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ又はＨＰＲＴ）が欠乏すると、ハイブリドーマの培地は通常、ヒポキサンチン、アミノプテリン及びチミン（「ＨＡＴ培地」）を含み、上記物質はＨＧＰＲＴ－欠陥の細胞の成長を防止するものである。

【０２０１】

モノクローナル抗体はまた、例えば、米国特許Ｎｏ．４，８１６，５６７に記載されるようなＤＮＡ組換え方法で製造することができる。本明細書に記載のモノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、通常の方法（例えば、マウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子と特異的に結合可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用すること）により、単離及び配列決定することができる。ハイブリドーマ細胞は、そのようなＤＮＡの供給源として作用可能である。単離された後、ＤＮＡを発現担体に入れ、その後、免疫グロブリンを別に産生しないチャイニーズハムスターの卵巣（ＣＨＯ）細胞、ヒト胎児腎臓２９３細胞（ＨＥＫ２９３細胞）、サルＣＯＳ細胞、ＰＥＲ．ＮＳ０細胞、ＳＰ２／０細胞、ＹＢ２／０細胞、又は骨髄腫細胞のなどの宿主細胞にトランスフェクトすることで、組換え宿主細胞において合成されたモノクローナル抗体を得ることができる。ＤＮＡはまた、例えば、ヒトの重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列で相同マウス配列を置換することで（米国特許Ｎｏ．４，８１６，５６７を参照）、或いは免疫グロブリンのコード配列を非免疫グロブリンポリペプチドの全て又は一部のコード配列に共有結合することで、修飾することができる。このような非免疫グロブリンポリペプチドは、本明細書に記載の抗体の定常ドメインを置換し、又は本明細書に記載の抗体の１つの抗原結合部位の可変ドメインを置換し、キメラ二価抗体を生成することができる。

【０２０２】

単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）は、単鎖ユニットの製造技術（米国特許４，６９４，７７８）を参照することができる。Ｆｖ領域の重鎖と軽鎖断片へのアミノ酸架橋によって単鎖ユニットを形成し、単鎖融合ペプチドを形成する。大腸菌において機能的なＦｖ断片を組み立てる技術を使用できる。

【０２０３】

ｓｃＦｖ及び抗体の製造に使用できる技術の実例は、米国特許４，９４６，７７８及び５，２５８，４９８に記載のものを含む。

【０２０４】

更に、米国特許５，６５８，５７０、５，６９３，７８０及び５，７５６，０９６には、組換え抗体を製造する別の効率的な方法が開示され、特に、当該技術は、サル可変領域及びヒト定常領域配列を含む霊長類抗体を産生することができ、各特許の全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２０５】

幾つかの実施形態において、抗体は、治療される動物（ヒトなど）において、有害な免疫応答を引き起こすことがない。幾つかの実施形態において、本発明により開示される抗体、抗原結合断片、又は誘導体は、その免疫原性を低減させるために、当該分野で認められている技術で修飾される。例えば、抗体は、ヒト化、霊長類化、脱免疫化されてもよく、又はキメラ抗体として製造されてもよい。これらの種類の抗体は非ヒト抗体、通常、マウス類又は霊長類抗体に由来し、親抗体の抗原結合特性を保持又は基本的に保持しているが、ヒトにおいて免疫原性が低い。これは、以下を含む複数の方法によって実現することができる。（ａ）非ヒト可変領域全体をヒト定常領域に移植してキメラ抗体を産生する。キメラ抗体を製造する方法は当該技術分野において公知であり、米国特許５，８０７，７１５、４，８１６，５６７及び４，８１６，３９７を参照し、その全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。（ｂ）１つ又は複数の非ヒト相補性決定領域（ＣＤＲ）の

少なくとも一部をヒトフレームワーク及び定常領域に移植し、重要なフレームワーク残基を保持するか又は保持しない、或いは（ｃ）非ヒト可変領域全体を移植するが、ヒト様の部分で表面残基を置換することでそれらを「隠す」。通常、ヒトフレーム領域におけるフレーム残基は、ＣＤＲドナー抗体からの対応する残基、抗原結合を改善可能な残基などで置換される。これらのフレーム置換は、当該技術分野における公知の方法で同定することができ、例えば、ＣＤＲとフレーム残基の相互作用をシミュレーションすることで、抗原結合に重要な役割を果たすフレーム残基が同定され、及び配列アラインメントによって特定の位置での異常なフレーム残基が同定される（米国特許５，５８５，０８９を参照し、その全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。当該技術分野における公知の様々な技術を使用して抗体をヒト化することができ、例えば、ＣＤＲ移植（ＥＰ２３９，４００、ＷＯ９１／０９９６７、米国特許５，２２５，５３９、５，５３０，１０１及び５，５８５，０８９）、修復又は表面再構成（ＥＰ５９２，１０６、ＥＰ５１９，５９６）及び鎖の再構成（米国特許５，５６５，３３２）、その内容の全てが参照により本明細書に組み込まれる。

【０２０６】

脱免疫化は、抗体の免疫原性の低減に用いることもできる。本発明において、「脱免疫化」という用語は、Ｔ細胞エピトープを修飾するために抗体を変化させることを含む（例えば、ＷＯ／９８５２９７６　Ａ１及びＷＯ／００３４３１７　Ａ２を参照）。例えば、開始抗体からの重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を分析し、各可変領域からのヒトＴ細胞エピトープ「マップ」を生成し、相補性決定領域（ＣＤＲｓ）及び配列内の他の重要な残基に対するエピトープの位置を示す。Ｔ細胞エピトープマップからの単一のＴ細胞エピトープを分析することにより、抗体活性を変えるリスクが低い選択可能なアミノ酸置換を同定する。アミノ酸置換の組み合わせを含む一連の選択可能な重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を設計し、続いてこれらの配列を一連の結合ポリペプチドに組み込む。その後、修飾された可変領域及びヒト定常領域を含む完全な重鎖と軽鎖の遺伝子を発現担体にクローンし、続いてプラスミドを細胞株に導入することで完全な抗体を産生する。その後、適当な生物化学及び生物学実験にて抗体を比較し、最適な抗体を同定する。

【０２０７】

抗体は、免疫グロブリン配列からの抗体ライブラリーを利用して行われるファージディスプレイ法を含む本分野で知られている種々の方法により、製造することができる。米国特許４，４４４，８８７及び４，７１６，１１１、並びにＰＣＴ公開文書ＷＯ９８／４６６４５、ＷＯ９８／５０４３３、ＷＯ９８／２４８９３、ＷＯ９８／１６６５４、ＷＯ９６／３４０９６、ＷＯ９６／３３７３５及びＷＯ９１／１０７４１を参照することができ、各特許の全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２０８】

選択的エピトープを認識する完全ヒト抗体は、「誘導選択」として呼ばれる技術により製造することができる。この方法において、選択された非ヒトモノクローナル抗体（例えば、マウス抗体）を使用して、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体のスクリーニングを誘導する（米国特許５，５６５，３３２を参照し、その内容の全てが参照により本明細書に組み込まれる）。

【０２０９】

他の実施形態において、通常の方法（例えば、マウス抗体重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子と特異的に結合可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用すること）により、所望のモノクローナル抗体をコードするＤＮＡを単離し、配列決定することができる。単離され及びサブクローニングされたハイブリドーマ細胞は、このようなＤＮＡの由来にすることができる。単離されると、ＤＮＡは、発現担体に置かれ、その後、原核又は真核宿主細胞（例えば、大腸菌細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞又は他の免疫グロブリンを産生しない骨髄腫細胞）にトランスフェクトされることができる。単離又は合成されたＤＮＡは、抗体の定常領域及び可変領域の配列を製造するために使用されてもよく、例えば、米国特許５，６５８，５７０に記載されているように、その全

ての内容は参照により本明細書に組み込まれる。この方法は、選択された細胞からＲＮＡを抽出してｃＤＮＡに形質転換してから、Ｉｇ特異的プライマーを利用してＰＣＲ技術により増幅する。この目的に適用される適当なプローブは、米国特許５，６５８，５７０において言及されたこともある。

【０２１０】

更に、通常の組換えＤＮＡ技術により、本発明の抗体の１つ又は複数のＣＤＲをフレーム領域に挿入し、例えば、ヒトフレーム領域に挿入することで、ヒト化非完全ヒト抗体を構築することができる。フレームワーク領域は、天然に存在するか、又は共通のフレームワーク領域、好ましくはヒトのフレームワーク領域である。幾つかのポリヌクレオチドは、フレーム領域とＣＤＲとの組み合わせによって産生される標的抗原の少なくとも１つのエピトープに特異的に結合する抗体をコードすることができる。フレーム領域内で１つ又は複数のアミノ酸置換を行うことができ、抗体のその抗原への結合を改善できるアミノ酸置換を選択することができる。また、この方法で鎖間ジスルフィド結合の形成に関与する１つ又は複数の可変領域におけるシステイン残基の置換又は欠失を行うことにより、１つ又は複数の鎖間ジスルフィド結合が欠失した抗体分子を産生することができる。本分野の技術的範囲でポリヌクレオチドに対して行われた他の変更も、本発明に含まれる。

【０２１１】

抗体は、通常の組換えＤＮＡ技術により製造することができる。当業者に知られている技術により、抗体を製造する担体及び細胞株などを選択し、構築し、培養することができる。これらの技術は、様々な実験室マニュアルと主要な出版物に記載されている。

【０２１２】

幾つかの実施形態において、本発明の抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片に対してグリコシル化修飾を行う。例えば、脱グリコシル化抗体（即ち、グリコシル化が欠ける抗体）を製造することができる。グリコシル化を変更することによって、抗原に対する抗体の親和力を、例えば増加させる。このような修飾は、例えば、抗体配列内の１つ又は複数のグリコシル化部位を変更することによって完了することができる。例えば、１つ又は複数のアミノ酸置換を行うことで、１つ又は複数の可変領域グリコシル化部位を除去し、それによって当該部位のグリコシル化を除去する。このような脱グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和力を増加させることができる。このような方法は、ＰＣＴ公開ＷＯ２００３０１６４６６　Ａ２並びに米国特許５，７１４，３５０及び６，３５０，８６１に更に詳細に記載され、それらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２１３】

更に、グリコシル化種類が改変された修飾抗Ｂ７－Ｈ３抗体又は抗原結合断片、例えば低フコシル化抗体又は増加したバイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造を有する抗体を製造することができる。これらの改変は、抗体のＡＤＣＣ能力を増加させることが証明されている。このような修飾は、例えば、グリコシル化機構が改変された宿主細胞において、抗体を発現することで実現することができる。グリコシル化機構が改変された細胞は、当該技術分野において記載されており、且つ本発明の組換え抗体として使用することによって、グリコシル化が改変された抗体の宿主細胞を産生する。例えば欧州特許番号ＥＰ　１，１７６，１９５、ＰＣＴ公開ＷＯ０３／０３５８３５、ＷＯ９９／５４３４２８０を参照し、それらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２１４】

本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）は、宿主細胞において抗体の重鎖及び軽鎖遺伝子を組換え発現することによって製造することができる。例えば、抗体をコードする重鎖及び軽鎖ＤＮＡ断片を担持する１つ又は複数の組換え発現担体で宿主細胞をトランスフェクトし、それにより重鎖及び軽鎖が宿主細胞において発現され、発現された抗体は、宿主細胞を培養する培地に分泌されることができ、上記培地から抗体を回収することができる。「トランスフェクション」は、外来ＤＮＡを真核宿主細胞に導入するために一般的に使用される、エレクトロポレーション、リポトランスフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－グルカノトランスフェクションなどの様々な技術を指す。抗体重鎖及び

軽鎖遺伝子を得て、これらの遺伝子を発現担体に組み込み、担体を宿主細胞に導入するための標準的な組換えＤＮＡ方法は、当該分野において公知であり、例えば米国特許番号４，８１６，３９７に記載されている。抗体重鎖及び軽鎖を発現するＤＮＡは、同じ担体又は異なる担体に組み込まれることができ、異なる担体に組み込まれる場合、抗体重鎖を発現する担体と抗体軽鎖を発現する担体は、適切な比率で宿主細胞をトランスフェクトすることができる。幾つかの実施形態において、抗体発現担体は、少なくとも１つのプロモーターエレメント、抗体コード配列、転写終了シグナル及びｐｏｌｙＡ尾部を含む。他のエレメントは、エンハンサー、Ｋｏｚａｋ配列（配列番号５３に示されるＧＣＣＡＣＣ）及び挿入配列の両側のＲＮＡスプライシングのためのドナーとアクセプター部位を含むことができる。ＳＶ４０の前期と後期プロモーター、ＲＳＶ、ＨＴＬＶ１、ＨＩＶＩなどのレトロウィルス由来の長い末端反復配列、及びサイトメガロウィルスの早期プロモーターによって、高効率な転写を得ることができ、アクチンプロモーターのような他の幾つかの細胞のプロモーターを適用することもできる。適切な発現担体は、ｐＩＲＥＳ１ｎｅｏ、ｐＲｅｔｒｏ－Ｏｆｆ、ｐＲｅｔｒｏ－Ｏｎ、ｐＬＸＳＮ、ｐＬＮＣＸ、ｐｃＤＮＡ３．１（＋／－），ｐｃＤＮＡ／Ｚｅｏ（＋／－）、ｐｃＤＮＡ３．１／Ｈｙｇｒｏ（＋／－）、ｐＳＶＬ、ｐＭＳＧ、ｐＲＳＶｃａｔ、ｐＳＶ２ｄｈｆｒ、ｐＢＣ１２ＭＩ、ｐＣＳ２又はｐＣＨＯ１．０などを含むことができる。一般的に使用される哺乳動物細胞（宿主細胞）は、ＨＥＫ２９３細胞（例えば、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞）、Ｃｏｓ１細胞、Ｃｏｓ７細胞、ＣＶ１細胞、マウスＬ細胞及びＣＨＯ細胞などを含む。

【０２１５】

本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）を発現するために、全長軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡを、遺伝子が転写及び翻訳制御配列に操作可能に連結されるように、発現担体に挿入することができる。「操作可能に連結される」とは、抗体遺伝子が、担体内の転写及び翻訳制御配列が抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するその予期される機能を発揮するように、担体内に連結されることを意味する。

【０２１６】

抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）遺伝子は、標準的な方法（例えば、抗体遺伝子断片を担体上の相補的な制限部位に連結するか、又は制限部位が存在しない場合、平滑末に連結する）によって発現担体に挿入することができる。抗体関連軽鎖又は重鎖遺伝子配列を挿入する前に、発現担体は、抗体定常領域配列を既に担持していることができる。例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体に関連するＶＨ及びＶＬ配列を全長抗体遺伝子に変換する方法の１つは、ＶＨセグメントが担体内のＣＨセグメントに操作可能に連結され、且つＶＬセグメントが担体内のＣＬセグメントに操作可能に連結されるように、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を既にコードした発現担体にそれらをそれぞれ挿入することである。或いは、組換え発現担体は、宿主細胞による抗体重鎖及び軽鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードすることができる。或いは、抗体重鎖及び軽鎖遺伝子を、シグナルペプチドが抗体重鎖及び軽鎖遺伝子のアミノ末端にフレーム内で連結されるように、宿主細胞による抗体重鎖及び軽鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードする担体にクローニングすることができる。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチド又は異種シグナルペプチド（即ち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド）、例えば、ＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＩＬＫＧＶＱＣ（配列番号４５）、ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳ（配列番号４６）、ＭＤＭＲＶＬＡＱＬＬＧＬＬＬＣＦＰＧＡＲＣ（配列番号４７）又はＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧ（配列番号４８）であってもよい。

【０２１７】

抗体重鎖及び軽鎖遺伝子に加えて、組換え発現担体は、宿主細胞における抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を担持することもできる。調節配列は、抗体鎖遺伝子の転写又は翻訳を制御するプロモーター、エンハンサー及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含む。当業者は、調節配列の選択が、変換される宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベルなどの要因に依存することができることを含む、発現担体の設計が認識される。哺乳動物宿主細胞の発現に使用される適切な調節配列は、哺乳

動物細胞におけるハイレベルのタンパク質発現を指示するウィルスエレメント、例えば、サイトメガロウィルス（ＣＭＶ）（ＣＭＶプロモーター／エンハンサーなど）、シミアンウィルス４０（ＳＶ４０）（ＳＶ４０プロモーター／エンハンサーなど）、アデノウィルス（アデノウィルス主要進行型プロモーター（ＡｄＭＬＰなど））及びポリオーマに由来するプロモーター及び／又はエンハンサーを含む。ウィルス調節エレメント及びその配列に関する更なる説明は、例えば米国特許５，１６８，０６２、４，５１０，２４５及び４，９６８，６１５を参照する。

【０２１８】

抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて、組換え発現担体は、別の配列、例えば、宿主細胞における担体の複製を調節する配列（例えば、複製始点）及び選択可能なマーカー遺伝子を担持することができる。選択可能なマーカー遺伝子は、担体が導入された宿主細胞の選択を容易にする（例えば、米国特許４，３９９，２１６、４，６３４，６６５及び５，１７９，０１７を参照）。例えば、通常、担体が導入された宿主細胞の、薬物（例えば、Ｇ４１８、ハイグロマイシン又はメトトレキサート）に対する耐性を付与するマーカー遺伝子を選択することができる。好適な選択可能なマーカー遺伝子は、ジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）遺伝子（メトトレキサート選択／増幅を有するＤＨＦＲ－宿主細胞において使用するため）、ｎｅｏ遺伝子（Ｇ４１８選択のため）及びＧＳ遺伝子を含む。重鎖及び軽鎖の発現に関しては、標準的技術によって重鎖及び軽鎖をコードする発現担体を宿主細胞にトランスフェクトする。

【０２１９】

本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）は、真核宿主細胞において発現することができる。幾つかの実施形態において、抗体の発現は、哺乳動物宿主細胞などの真核細胞において行われる。本発明の抗体を発現するための例示的な宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞）又はＣＨＯ細胞で修飾されたＣＨＯ－Ｓ、ＣＨＯ－ｄｈｆｒ－、ＣＨＯ／ＤＧ４４又はＥｘｐｉＣＨＯ、ＮＳＯ骨髄腫細胞、ＣＯＳ細胞、ＳＰ２細胞、ＣＶ１細胞、マウスＬ細胞、ヒト胎児腎臓細胞ＨＥＫ２９３又はＨＥＫ２９３細胞で修飾されたＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＥＫ２９３Ｆ又はＨＥＫ２９３Ｅ細胞を含む。抗体鎖遺伝子をコードする組換え発現担体を宿主細胞に導入した後、抗体が宿主細胞で発現されるか又は抗体が培地に分泌される期間に、宿主細胞を培地で培養して抗体を産生する。標準的なタンパク質精製方法を用いて培地から抗体を回収することができる。

【０２２０】

本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）の組換え発現に関しては、抗体重鎖をコードする第１組換え発現担体及び抗体軽鎖をコードする第２組換え発現担体である、２つの組換え発現担体で宿主細胞をコトランスフェクトすることができる。２つの組換え発現担体は、同じ選択可能なマーカーを含んでもよく、又はそれらは別々の選択可能なマーカーをそれぞれ含んでもよい。代替可能的には、抗体重鎖及び軽鎖をコードする組換え発現担体で宿主細胞をトランスフェクトすることができる。

【０２２１】

本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）はまた、化学合成によって製造することができる。無細胞プラットフォームを用いて変異体抗体を生成することもできる。

【０２２２】

組換え発現によって産生された本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）は、免疫グロブリン分子を精製するための当該技術分野において公知の任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（イオン交換、アフィニティークロマトグラフィー及びフラクショナルカラムクロマトグラフィーなど）、遠心分離、示差溶解度、又はタンパク質を精製する任意の他の標準的技術によって、精製することができる。例えば、タンパク質Ａ又はタンパク質Ｇによるアフィニティークロマトグラフィーは、主に免疫血清中のＩｇＧ画分を提供する。また、免疫グロブリンが標的する特異的抗原又はそのエピトープをカラムに固定して、免疫アフィニティークロマトグラフィーにより免疫特異的抗体を精製することができる。本発明の抗体（例えば、抗Ｂ７－Ｈ３抗体）は、当該技術分野において公知の異

種ポリペプチド配列と融合して精製を促進することができる。免疫グロブリンの精製については、Ｄ．Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎの論文（Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔ、Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔ、Ｉｎｃ．、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ　Ｐａ．発行、第１４巻、第８期（２０００年４月１７日）、２５～２８ページ）を参照することができる。

【０２２３】

更に、当業者に知られている標準的技術により、本発明の抗体をコードするヌクレオチド配列に、アミノ酸置換を引き起こす部位特異的突然変異及びＰＣＲ媒介性突然変異を含むが、これらに限定されない突然変異が導入されてもよい。変異体（誘導体を含む）は、元の重鎖可変領域ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３及び軽鎖可変領域ＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２又はＶＬ　ＣＤＲ３に対して５０個よりも少ないアミノ酸の置換、４０個よりも少ないアミノ酸の置換、３０個よりも少ないアミノ酸の置換、２５個よりも少ないアミノ酸の置換、２０個よりも少ないアミノ酸の置換、１５個よりも少ないアミノ酸の置換、１０個よりも少ないアミノ酸の置換、５個よりも少ないアミノ酸の置換、４個よりも少ないアミノ酸の置換、３個よりも少ないアミノ酸の置換又は２個よりも少ないアミノ酸の置換をコードするものである。或いは、例えば、飽和突然変異によって、コード配列の全て又は一部に沿って突然変異を無作為に導入することができ、及び得られた突然変異体の生物学的活性をスクリーニングすることにより、活性が保持された突然変異体を同定することができる。

【０２２４】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の置換は、保存的アミノ酸置換である。

【０２２５】

幾つかの実施形態において、抗体Ｖ３重鎖をコードする遺伝子配列は配列番号４９に示され、そのうち、下線部分はＶＨ　ＣＤＲをコードし、抗体Ｖ３の重鎖アミノ酸配列は配列番号５０に示され、そのうち、下線部分はＶＨ　ＣＤＲである。

【０２２６】

配列番号４９は以下の通りである：

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＡ
ＧＣＧＧＣＧＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＴＧＴＡＡＧＧＣＴＡＧＣＧＧＣＴＡ
ＴＡＣＣＴＴＴＡＣＣＧＡＴＴＡＣＧＡＴＡＴＣＡＡＣＴＧＧＧＴＧＣＧＧＣＡＧＡＴＧ
ＣＣＴＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＣＴＧＧＡＴＣＴＴＴＣＣＣＧ
ＧＣＧＡＴＧＡＣＡＣＣＡＣＣＡＡＧＴＡＣＡＡＣＧＡＧＡＡＧＴＴＣＡＡＧＧＧＣＣＡ
ＧＧＴＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＴＧＡＴＡＡＧＴＣＣＡＣＣＡＡＣＡＣＣＧＣＣＴＡＣ
ＡＴＧＣＡＧＴＧＧＴＣＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＧＣＣＴＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＡＴＧＴ
ＡＴＴＡＴＴＧＣＧＣＣＣＧＧＴＣＣＣＣＣＡＧＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡ
ＧＧＧＴＡＣＣＣＴＧＧＴＴＡＣＣＧＴＴＡＧＣＡＧＣＧＣＧＡＧＣＡＣＣＡＡＡＧＧＣ
ＣＣＧＡＧＣＧＴＧＴＴＴＣＣＧＣＴＧＧＣＣＣＣＧＡＧＣＡＧＣＡＡＡＡＧＣＡＣＣＡ
ＧＣＧＧＴＧＧＣＡＣＣＧＣＡＧＣＧＣＴＧＧＧＴＴＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＡＧＡＴＴＡ
ＴＴＴＣＣＣＧＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣ
ＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴ
ＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣ
ＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧ
ＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＡＧＴＴＧ
ＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＴＣＣＴＣ
ＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡ
ＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡ
ＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴ
ＡＣＡＡＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴ
ＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧ

GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA
CACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAA

【0227】

配列番号50は以下の通りである：

EVQLVQSGAEVKKSGESLKISCKASGYTFTDYDINWVRQM
PGKGLEWIGWIFPGDDTTKYNEKFKGQVTLSADKSTNTAY
MQWSSLKASDTAMYYCARSPSFDYWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

【0228】

幾つかの実施形態において、抗体Ｖ３軽鎖をコードする遺伝子配列は配列番号５１に示され、そのうち、下線部分はＶＬ　ＣＤＲをコードし、抗体Ｖ３の軽鎖アミノ酸配列は配列番号５２に示され、そのうち、下線部分はＶＬ　ＣＤＲである。

【0229】

配列番号５１は以下の通りである：

CAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGTCCCTGA
GCCCTGGAGAGAGGGCCACCCTGAGCTGTAGCGCTAGCTC
CACCATCGGCTTTATGTATTGGTATCAGCAGAAGCCTGGC
CAGGCCCCCCGGAGATGGATCTACGACACCAGCAAGCTGG
CCAGCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCAGCGGCTCCGG
CACCGACTATACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAG
GATTTCGCCGTGTATTATTGCCACCAGCGGAGCAGCTATC
CTACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTAC
GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT
GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC
TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA
GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT
GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA
GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA
CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC
TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【0230】

配列番号５２は以下の通りである：

QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSTIGFMYWYQQKPG
QAPRRWIYDTSKLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPE

ＤＦＡＶＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤ
ＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳ
ＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳ
ＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【実施例】

【０２３１】

以下、具体的な実施例によって本発明の技術的解決手段について更に説明するが、具体的な実施例は本発明の保護範囲を限定するものではない。他の者が本発明の趣旨を基に行われる本質的でない修正や調整は依然として、本発明の保護範囲に属する。

【０２３２】

下記実施例に用いられる材料、試薬などは、特に説明しない限り、何れも商業的供給源又は既知の方法から入手することができる。

【０２３３】

ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞構築プロセス：ＶＩＳＴＡ（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ：ＮＰ＿０７１４３６．１）をコードする遺伝子配列を発現担体に挿入した後、ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクトし、ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞を得る。

【０２３４】

Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞構築プロセス：Ｔｉｍ３（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ：ＮＰ＿１１６１７１．３）をコードする遺伝子配列を発現担体に挿入した後、ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクトし、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞を得る。

【０２３５】

Ｌａｇ３－ＣＨＯ細胞構築プロセス：Ｌａｇ３（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ：ＮＰ＿００２２７７．４）をコードする遺伝子配列を発現担体に挿入した後、ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクトし、Ｌａｇ３－ＣＨＯ細胞を得る。

【０２３６】

実施例１　抗原の製造

抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃの製造：抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃ（抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃのアミノ酸配列は配列番号１に示され、ヒトＢ７－Ｈ３細胞外ドメイン（配列番号２に示される）のＣ－末端にＩｇＧ１のＦｃ（配列番号３に示される）を付加して構築した）をコードする遺伝子配列を発現担体にクローニングした後、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞を一過的にトランスフェクトし、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより精製された後、抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃを得た。

【０２３７】

抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ製造：抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ（抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓのアミノ酸配列は配列番号４に示され、ヒトＢ７－Ｈ３細胞外ドメイン（配列番号２に示される）のＣ－末端に１０×ＨＩＳタグ（配列番号５に示されるＨＨＨＨＨＨＨＨＨＨ）を付加して構築した）をコードする遺伝子配列を発現担体にクローニングした後、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞を一過的にトランスフェクトし、ニッケルカラムにより精製された後、抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓを得た。

【０２３８】

抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃのアミノ酸配列：

ＭＬＲＲＲＧＳＰＧＭＧＶＨＶＧＡＡＬＧＡＬＷＦＣＬＴＧＡＬＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡ
ＬＶＧＴＤＡＴＬＣＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＡ
ＥＧＱＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦ
ＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴ
ＶＴＩＴＣＳＳＹＱＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧ
ＬＦＤＶＨＳＩＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＳＳＶＴＩＴＰＱ
ＲＳＰＴＧＡＶＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡＬＶＧＴＤＡＴＬＲＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱ
ＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＴＥＧＲＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱ
ＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹ

ＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴＶＴＩＴＣＳＳＹＲＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱ
ＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧＬＦＤＶＨＳＶＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶ
ＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＧＳＶＴＩＴＧＱＰＭＴＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳ
ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ
ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ
ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴ
ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤ
ＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ
ＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１に示される）。

【０２３９】

ヒトＢ７－Ｈ３細胞外ドメインのアミノ酸配列：

ＭＬＲＲＲＧＳＰＧＭＧＶＨＶＧＡＡＬＧＡＬＷＦＣＬＴＧＡＬＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡ
ＬＶＧＴＤＡＴＬＣＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＡ
ＥＧＱＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦ
ＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴ
ＶＴＩＴＣＳＳＹＱＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧ
ＬＦＤＶＨＳＩＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＳＳＶＴＩＴＰＱ
ＲＳＰＴＧＡＶＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡＬＶＧＴＤＡＴＬＲＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱ
ＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＴＥＧＲＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱ
ＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹ
ＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴＶＴＩＴＣＳＳＹＲＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱ
ＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧＬＦＤＶＨＳＶＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶ
ＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＧＳＶＴＩＴＧＱＰＭＴ（配列番号２に示される）。

【０２４０】

ＩｇＧ１のＦｃのアミノ酸配列：

ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴ
ＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹ
ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ
ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧ
ＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号３に示される）。

【０２４１】

抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓのアミノ酸配列：

ＭＬＲＲＲＧＳＰＧＭＧＶＨＶＧＡＡＬＧＡＬＷＦＣＬＴＧＡＬＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡ
ＬＶＧＴＤＡＴＬＣＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＡ
ＥＧＱＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦ
ＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴ
ＶＴＩＴＣＳＳＹＱＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧ
ＬＦＤＶＨＳＩＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＳＳＶＴＩＴＰＱ
ＲＳＰＴＧＡＶＥＶＱＶＰＥＤＰＶＶＡＬＶＧＴＤＡＴＬＲＣＳＦＳＰＥＰＧＦＳＬＡＱ
ＬＮＬＩＷＱＬＴＤＴＫＱＬＶＨＳＦＴＥＧＲＤＱＧＳＡＹＡＮＲＴＡＬＦＰＤＬＬＡＱ
ＧＮＡＳＬＲＬＱＲＶＲＶＡＤＥＧＳＦＴＣＦＶＳＩＲＤＦＧＳＡＡＶＳＬＱＶＡＡＰＹ
ＳＫＰＳＭＴＬＥＰＮＫＤＬＲＰＧＤＴＶＴＩＴＣＳＳＹＲＧＹＰＥＡＥＶＦＷＱＤＧＱ
ＧＶＰＬＴＧＮＶＴＴＳＱＭＡＮＥＱＧＬＦＤＶＨＳＶＬＲＶＶＬＧＡＮＧＴＹＳＣＬＶ
ＲＮＰＶＬＱＱＤＡＨＧＳＶＴＩＴＧＱＰＭＴＨＨＨＨＨＨＨＨＨＨ（配列番号４に示される）。

【０２４２】

実施例２　キメラ抗体

マウス抗体のＶＨ　ＣＤＲ、ＶＬ　ＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬのアミノ酸配列は表１～３に示された。

【０２４３】
【表４（Ａ）】

表１　ＶＨ　ＣＤＲのアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
ＭＨ	ＶＨ　ＣＤＲ１	ＤＹＤＩＮ	６
	ＶＨ　ＣＤＲ２	ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ	７
	ＶＨ　ＣＤＲ３	ＳＰＳＦＤＹ	８

【０２４４】
【表４（Ｂ）】

表２　ＶＬ　ＣＤＲのアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
ＭＬ－１	ＶＬ　ＣＤＲ１	ＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹ	９
ＭＬ－２		ＫＡＳＱＤＩＮＲＦＬＳ	１０
ＭＬ－３		ＲＡＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＭＨ	１１
ＭＬ－４		ＲＡＴＧＮＩＨＮＹＬＡ	１２
ＭＬ－５		ＲＡＳＫＮＩＹＳＦＬＧ	１３
ＭＬ－１	ＶＬ　ＣＤＲ２	ＤＴＳＫＬＡＳ	１４
ＭＬ－２		ＲＡＮＲＬＲＤ	１５
ＭＬ－３		ＬＶＳＮＬＥＳ	１６
ＭＬ－４		ＳＡＫＴＬＡＤ	１７
ＭＬ－５		ＮＡＫＴＬＡＥ	１８
ＭＬ－１	ＶＬ　ＣＤＲ３	ＨＱＲＳＳＹＰＴ	１９
ＭＬ－２		ＬＱＹＤＥＦＰＰＦＴ	２０
ＭＬ－３		ＱＨＩＲＥＬＴ	２１
ＭＬ－４		ＱＨＦＷＳＩＰＷＴ	２２
ＭＬ－５		ＱＨＨＹＧＴＰＰＹＴ	２３

【０２４５】

【表４（Ｃ）】

表３　マウス抗可変領域のアミノ酸配列（Ｋａｂａｔ番号付け）

番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
ＭＨ	ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＲＩＳＣＫＡＳ ＧＹＴＦＴＤＹＤＩＮＷＶＱＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＷ ＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧＲＡＴＬＴＡＤＫＳ ＳＮＴＡＹＭＱＬＮＧＬＴＳＥＮＳＡＶＹＦＣＡＲＳＰ ＳＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ	２４
ＭＬ－１	ＶＬ	ＱＩＶＬＴＱＳＰＡＩＭＳＡＳＰＧＥＲＶＴＭＴＣＳＡ ＳＳＴＩＧＦＭＹＷＹＱＱＫＰＧＴＳＰＫＲＷＩＹＤＴ ＳＫＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＶＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳ ＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＨＱＲＳＳＹＰＴＦＧＧＧＴ ＫＬＥＩＫ	２５
ＭＬ－２		ＤＩＫＭＴＱＳＰＳＳＭＹＡＳＬＧＥＲＶＴＩＴＣＫＡ ＳＱＤＩＮＲＦＬＳＷＦＱＱＫＰＧＫＳＰＫＴＬＩＹＲ ＡＮＲＬＲＤＧＶＰＳＲＦＳＧＮＧＳＧＱＤＹＳＬＴＩ ＳＳＬＥＹＥＤＭＧＩＹＹＣＬＱＹＤＥＦＰＰＦＴＦＧ ＳＧＴＫＬＥＩＫ	２６
ＭＬ－３		ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＳＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡ ＳＫＳＶＳＴＳＧＹＳＹＭＨＷＮＱＱＫＰＧＱＰＰＲＬ ＬＩＹＬＶＳＮＬＥＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＮＩＨＰＶＥＥＥＤＡＡＴＹＹＣＱＨＩＲＥＬＴＦ ＧＡＧＴＫＬＥＬＫ	２７
ＭＬ－４		ＤＩＱＭＴＱＳＴＡＳＬＳＡＦＶＧＥＴＶＴＩＴＣＲＡ ＴＧＮＩＨＮＹＬＡＷＹＨＱＫＱＧＫＳＰＨＬＬＶＹＳ ＡＫＴＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＳＬＱＩ ＮＳＬＨＰＥＤＦＧＴＹＹＣＱＨＦＷＳＩＰＷＴＦＧＧ ＧＴＫＬＥＩＫ	２８
ＭＬ－５		ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＶＧＥＴＶＴＩＴＣＲＡ ＳＫＮＩＹＳＦＬＧＷＩＱＱＲＱＧＫＳＰＱＳＬＶＹＮ ＡＫＴＬＡＥＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＳＬＫＩ ＮＳＬＱＰＥＤＦＧＮＹＹＣＱＨＨＹＧＴＰＰＹＴＦＧ ＧＧＴＫＬＥＩＫ	２９

【０２４６】

キメラ抗体の組立方法は表４に示され、ＶＨとＣＨが抗体の重鎖を構成し、ＶＬとＣＬが抗体の軽鎖を構成し、「抗体」＋抗体番号で表された。例えば、抗体Ｍ１の重鎖は、配列番号２４に示されるＶＨ及び配列番号３２に示されるＣＨで構成され、抗体Ｍ１の軽鎖は、配列番号２５に示されるＶＬ及び配列番号３４に示されるＣＬで構成された。対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４は、重鎖が配列番号３０に示され、軽鎖が配列番号３１に示された（表５を参照）。キメラ抗体のＣＤＲは表６に示され、ＩｇＧ定常領域のアミノ酸配列は表７に示された。

【０２４７】

抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子配列を発現担体にそれぞれクローニングし、組換え発現担体を得た後、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞を一過的にトランスフェクトし、培養後にＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより精製されて抗体を得て、配列決定後に目的の配列と一致した。

【０２４８】

【表４（Ｄ）】

表４　キメラ抗体番号、組立方法

抗体番号	ＶＨ 配列番号	ＣＨ 配列番号	ＶＬ 配列番号	ＣＬ 配列番号
Ｍ１	２４	３２	２５	３４
Ｍ２	２４	３２	２６	３４
Ｍ３	２４	３２	２７	３４
Ｍ４	２４	３２	２８	３４
Ｍ５	２４	３２	２９	３４

【０２４９】

【表４（Ｅ）】

表５　対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４のアミノ酸配列

番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４	重鎖	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＹＩＮＰＹＮＤＤＶＫＹＮＥＫＦＫＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＷＧＹＹＧＳＰＬＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	３０
	軽鎖	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＳＲＬＩＹＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＰＬＩＹＡＴＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＷＮＳＮＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ	３１

【０２５０】

【表４（Ｆ）】

表６　キメラ抗体のＣＤＲ

番号	ＶＨ　ＣＤＲ１配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ２配列番号	ＶＨ　ＣＤＲ３配列番号	ＶＬ　ＣＤＲ１配列番号	ＶＬ　ＣＤＲ２配列番号	ＶＬ　ＣＤＲ３配列番号
Ｍ１	６	７	８	９	１４	１９
Ｍ２	６	７	８	１０	１５	２０
Ｍ３	６	７	８	１１	１６	２１
Ｍ４	６	７	８	１２	１７	２２
Ｍ５	６	７	８	１３	１８	２３

【０２５１】

実施例３　キメラ抗体の親和力及び特異性

１、キメラ抗体親和力検証－１　Ｂｉａｃｏｒｅ

ＢｉａＣｏｒｅ　Ｔ２００（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）による検出：Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａチップ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｃａｓ＃２９１２７５５６）により検出され、抗体を１×ＨＢＳ－ＥＰ＋（１×ＨＢＳ－ＥＰ＋の製造：ＨＢＳ－ＥＰ＋（１０×）（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ｃａｔ＃ＢＲ－１００６－６９）５０ｍＬを取り、超純水４５０ｍＬを加えて均一に混合する）で５μｇ／ｍＬに希釈し、１０μＬ／ｍｉｎの流速で実験用流路（Ｆｃ２、Ｆｃ４）を通過させ、捕獲量が約２３５ＲＵとなるように２０秒（ｓ）捕獲し、その後、流速を３０μＬ／ｍｉｎに調整し、異なる濃度のｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓ希釈液（０ｎＭ、３．１２５ｎＭ、６．２５ｎＭ、１２．５ｎＭ、２５ｎＭ、５０ｎＭ、１×ＨＢＳ－ＥＰ＋による希釈）を注入し、同時に実験用流路（Ｆｃ２、Ｆｃ４）及び参照用流路（Ｆｃ１、Ｆｃ３）の表面を、結合時間１８０ｓ、解離時間６００ｓで通過させ、最後にＧｌｙｃｉｎｅ　ｐＨ１．５（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ｃａｔ＃ＢＲ１００３５４）でチップを６０ｓ再生した後、次の循環に進んだ。データ分析ソフトウェアＥｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　３．１を用いて試験結果を分析し、試料の試験流路により収集されたセンシングシグナルに対して参照用流路、試料ブランクの二重控除を行い、動力学「１：１」モデルでフィッティングを行い、各試料のｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓへの結合に関する動力学パラメータ（ｋａ：結合速度、ｋｄ：解離速度、ｋＤ：結合解離平衡定数）を得た。

【０２５２】

【表４（Ｇ）】

表８　キメラ抗体のｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓに結合する結合速度、解離速度及び結合解離平衡定数

抗体	ｋａ（１／Ｍｓ）	ｋｄ（１／ｓ）	ＫＤ（Ｍ）
Ｍ１	７．５０４Ｅ＋５	２．７９４Ｅ－４	３．７２３Ｅ－１０
Ｍ２	１．２８２Ｅ＋５	０．０４９０６	３．８２８Ｅ－７
Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４	２．４３７Ｅ＋５	２．４０３Ｅ－４	９．８６０Ｅ－１０

【０２５３】

結果は、表８に示すように、抗体Ｍ１及びＭ２の両方は、ｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓに結合でき、抗体Ｍ１のｈＢ７－Ｈ３－Ｈｉｓに結合する親和力がより高かった。

【０２５４】
２、キメラ抗体親和力検証－２フローサイトメトリー
対数増殖期のＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を採取し、１５００ｒｐｍで５分間（ｍｉｎ）遠心分離し、上清を除去し、１×ＰＢＳで再懸濁させ、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１回繰り返した。ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を５０μＬ／ウェル（２０万個の細胞）でＶ型９６ウェルプレートに加え、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、ＰＢＳを廃棄した。１００μＬ／ウェルで勾配希釈されたキメラ抗体（初期濃度１００ｎＭ、３倍勾配希釈、溶媒１×ＰＢＳ）を加え、細胞を再懸濁させ、氷上で１時間（ｈ）インキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。１００μＬ／ウェルでＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１２－４９９８－８２、１×ＰＢＳで１：５００に希釈した）を加え、細胞を再懸濁させた。遮光し、氷上で３０ｍｉｎインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。２００μＬ／ウェルで１×ＰＢＳを加えて細胞再懸濁させた。ｃｙｔｏｆｌｅｘフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ）で検出された。結果は図１に示された。
【０２５５】
３、キメラ抗体特異性検証－フローサイトメトリー
対数増殖期の細胞（Ｌａｇ３－ＣＨＯ細胞、ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞又はＲａｊｉ細胞）を採取し、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１×ＰＢＳで再懸濁させ、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１回繰り返した。細胞を５０μＬ／ウェル（５０万個の細胞）でＶ型９６ウェルプレートに加え、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、ＰＢＳを廃棄した。１００μＬ／ウェルで抗体Ｍ１（濃度１００ｎＭ）を加え、細胞を再懸濁させた。氷上で１ｈインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。１００μＬ／ウェルでＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１２－４９９８－８２、１×ＰＢＳで１：５００に希釈した）を加え、細胞を再懸濁させた。遮光し、氷上で３０ｍｉｎインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。２００μＬ／ウェルで１×ＰＢＳを加えて細胞再懸濁させた。ｃｙｔｏｆｌｅｘフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ）で検出された。
【０２５６】
結果は、図２に示すように、抗体Ｍ１がＬａｇ３－ＣＨＯ細胞、ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞及びＲａｊｉ細胞に結合しなかった。
【０２５７】
実施例４　ヒト化抗体
ヒト化抗体ＶＨ及びＶＬのアミノ酸配列は表９に示された。ヒト化抗体の組立方法は表１０に示され、ＶＨとＣＨが抗体の重鎖を構成し、ＶＬとＣＬが抗体の軽鎖を構成し、「抗体」＋抗体番号で表された。例えば、抗体Ｖ３の重鎖は、配列番号３６に示されるＶＨ及び配列番号３２に示されるＣＨで構成され、抗体Ｖ３の軽鎖は、配列番号４０に示されるＶＬ及び配列番号３４に示されるＣＬで構成された。対照抗体Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４は、重鎖が配列番号３０に示され、軽鎖が配列番号３１に示された。対照抗体Ｔｒｏｐ２は、重鎖が配列番号４２に示され、軽鎖が配列番号４３に示された（表１１を参照）。
【０２５８】

【表５（Ａ）】

表９　ヒト化ＶＨ及びＶＬのアミノ酸配列

番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
ｈＭＨ－１	ＶＨ	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＳＧＥＳＬＫＩＳＣ ＫＡＳＧＹＴＦＴ**ＤＹＤＩＮ**ＷＶＲＱＭＰＧＫＧ ＬＥＷＭＧ**ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ** ＱＶＴＩＳＡＤＫＳＴＮＴＡＹＬＱＷＳＳＬＫＡ ＳＤＴＡＭＹＹＣＡＲ**ＳＰＳＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬ ＶＴＶＳＳ	３５
ｈＭＨ－２		ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＳＧＥＳＬＫＩＳＣ ＫＡＳＧＹＴＦＴ**ＤＹＤＩＮ**ＷＶＲＱＭＰＧＫＧ ＬＥＷＩＧ**ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ** ＱＶＴＬＳＡＤＫＳＴＮＴＡＹＭＱＷＳＳＬＫＡ ＳＤＴＡＭＹＹＣＡＲ**ＳＰＳＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬ ＶＴＶＳＳ	３６
ｈＭＨ－３		ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣ ＡＡＳＧＹＴＦＴ**ＤＹＤＩＮ**ＷＶＲＱＡＰＧＫＧ ＬＥＷＶＧ**ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ** ＲＦＴＩＳＡＤＫＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ**ＳＰＳＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬ ＶＴＶＳＳ	３７
ｈＭＨ－４		ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ ＫＡＳＧＹＴＦＴ**ＤＹＤＩＮ**ＷＶＲＱＡＰＧＱＲ ＬＥＷＩＧ**ＷＩＦＰＧＤＤＴＴＫＹＮＥＫＦＫＧ** ＲＡＴＬＴＡＤＫＳＡＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳ ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ**ＳＰＳＦＤＹ**ＷＧＱＧＴＬ ＶＴＶＳＳ	３８

（続く）

【表５（Ｂ）】

（表９ 続き）

ｈＭＬ－１	ＶＬ	ＱＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ Ｃ**ＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹ**ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲ ＲＷＩＹ**ＤＴＳＫＬＡＳ**ＧＶＰＤＲＦＳＶＳＧＳ ＧＴＤＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ**Ｈ** **ＱＲＳＳＹＰＴ**ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	３９
ｈＭＬ－２		ＱＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ Ｃ**ＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹ**ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲ ＲＷＩＹ**ＤＴＳＫＬＡＳ**ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳ ＧＴＤＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ**Ｈ** **ＱＲＳＳＹＰＴ**ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	４０
ｈＭＬ－３		ＱＩＶＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴ Ｃ**ＳＡＳＳＴＩＧＦＭＹ**ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫ ＲＷＩＹ**ＤＴＳＫＬＡＳ**ＧＶＰＳＲＦＳＶＳＧＳ ＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ**Ｈ** **ＱＲＳＳＹＰＴ**ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ	４１

注：ＣＤＲ（Ｋａｂａｔ番号付け）は、太字＋下線で示される

【０２５９】

【表６（Ａ）】

表１０　ヒト化抗体番号、組立方法

抗体番号	ＶＨ配列番号	ＣＨ配列番号	ＶＬ配列番号	ＣＬ配列番号
Ｖ１	３５	３２	３９	３４
Ｖ２	３６	３２	３９	３４
Ｖ３	３６	３２	４０	３４
Ｖ４	３７	３２	４１	３４
Ｖ５	３８	３２	４１	３４

【０２６０】

【表６（Ｂ）】

表１１　対照抗体Ｔｒｏｐ２のアミノ酸配列

抗体番号	種類	アミノ酸配列	配列番号
Ｔｒｏｐ２	重鎖	ＱＶＱＬＱＱＳＧＳＥＬＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ ＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＫＱＡＰＧＱＧ ＬＫＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＴＤＤＦＫＧ ＲＦＡＦＳＬＤＴＳＶＳＴＡＹＬＱＩＳＳＬＫＡ ＤＤＴＡＶＹＦＣＡＲＧＧＦＧＳＳＹＷＹＦＤＶ ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬ ＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦ ＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡ ＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧ ＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥ ＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰ ＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴ ＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳ ＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫ ＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶ ＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫ ＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫ ＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫ ＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	４２
Ｔｒｏｐ２	軽鎖	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＳＩＴ ＣＫＡＳＱＤＶＳＩＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰ ＫＬＬＩＹＳＡＳＹＲＹＴＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧ ＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＶＹＹＣ ＱＱＨＹＩＴＰＬＴＦＧＡＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶ ＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶ ＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬ ＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳ ＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨ ＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ	４３

【０２６１】

抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を発現担体にそれぞれクローニングし、組換え発現担体を得た後、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞を一過的にトランスフェクトし、培養後にＰｒｏｔｅｉｎ　Ａアフィニティークロマトグラフィーにより精製されてヒト化抗体を得て、配列決定後に目的の配列と一致した。

【０２６２】

実施例５　ヒト化抗体的親和力、内在化能及び特異性

１、ヒト化抗体親和力検証－１　ＥＬＩＳＡ

実験前日、標的抗原ｈＢ７－Ｈ３－Ｆｃを１×ＰＢＳで２μｇ／ｍＬに希釈した後、１

００μＬ／ウェルでＥＬＩＳＡプレート（９６ウェルプレート）に加え、４℃で一晩コーティングした。翌日、コーティング液を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで２回洗浄し、叩いて乾燥させた後、２００μＬ／ウェルでブロッキング液（１％のＢＳＡを含有するＰＢＳＴ）を加え、３７℃で２ｈブロッキングした。ブロッキング液を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで２回洗浄し、叩いて乾燥させた後、１００μＬ／ウェルで勾配希釈されたヒト化抗体（初期濃度３００ｎＭ、３倍勾配希釈、溶媒１×ＰＢＳ）を加え、３７℃で１ｈ反応させた。ヒト化抗体を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで５回洗浄し、叩いて乾燥させた後、１００μＬ／ウェルでＨＲＰ標識ヤギ抗ヒトのＫａｐｐａ軽鎖二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号Ａ１８８５３、１×ＰＢＳで１：２０００に希釈した）を加え、３７℃で１ｈ反応させた。二次抗体を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで８回洗浄し、叩いて乾燥させた後、１００μＬ／ウェルでＴＭＢ発色液を加え、３７℃で５ｍｉｎ～１０ｍｉｎ反応させた。１００μＬ／ウェルでＥＬＩＳＡ停止液を加え、１５ｍｉｎ以内に、マイクロプレートリーダーを用いて、波長４５０ｎｍで吸光度値を読み取った。結果は図３に示された。

【０２６３】

２、ヒト化抗体親和力検証－２フローサイトメトリー

対数増殖期のＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を採取し、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１×ＰＢＳで再懸濁させ、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１回繰り返した。ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を５０μＬ／ウェル（２０万個の細胞）でＶ型９６ウェルプレートに加え、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、ＰＢＳを廃棄した。１００μＬ／ウェルで勾配希釈されたヒト化抗体（初期濃度１００ｎＭ、３倍勾配希釈、溶媒１×ＰＢＳ）を加え、細胞を再懸濁させた。氷上で１ｈインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。１００μＬ／ウェルでＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１２－４９９８－８２、１×ＰＢＳで１：５００に希釈した）を加え、細胞を再懸濁させた。遮光し、氷上で３０ｍｉｎインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。２００μＬ／ウェルで１×ＰＢＳを加えて細胞を再懸濁させた。ｃｙｔｏｆｌｅｘフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ）で検出された。結果は図４に示された。

【０２６４】

３、フローサイトメトリーによるヒト化抗体内在化の検出

氷冷予冷した細胞洗浄液（２％のＦＢＳを含有するＰＢＳ）を用いて３０μｇ／ｍＬのヒト化抗体を調製し、次いで体積比１：１で細胞（ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞又はＮ８７細胞、５０万個の細胞）と混合し（最終体積１００μＬ）、均一に混合した後、１ｈ氷浴した。４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を廃棄した。氷冷予冷した細胞洗浄液を用いて細胞を再懸濁させ、４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２回繰り返した。氷冷予冷した細胞洗浄液２００μＬを加えて細胞を再懸濁させ、３７℃で２ｈインキュベートし、細胞表面に結合する抗体を内在化し、次いで氷浴に移し、そして氷冷予冷した細胞洗浄液を加えて内在化を停止し、４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を廃棄し、ＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体の希釈液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１２－４９９８－８２、氷冷予冷した細胞洗浄液：ＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体＝５００：１でＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体の希釈液を調製した）１００μＬを加え、細胞を再懸濁させ、４℃で遮光して３０ｍｉｎインキュベートし、４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を廃棄した。氷冷予冷した細胞洗浄液で細胞を再懸濁させ、４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を廃棄し、氷冷予冷した１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させ、４℃、１２００ｒ／ｍｉｎで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を廃棄し、氷冷予冷した１×ＰＢＳ　２００μＬを加えて細胞を再懸濁させ、フローサイトメーターで平均蛍光強度

を測定した。

【０２６５】

【表６（Ｃ）】

表１２　ヒト化抗体内在化能

細胞	ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞			Ｎ８７細胞		
抗体	Ｔｒｏｐ２	Ｖ１	Ｖ３	Ｔｒｏｐ２	Ｖ１	Ｖ３
エンドサイトーシス後蛍光強度	６９１５ ３．１７	４７４４ ９．３４	３６０６ ０．０２	１７４３６ ６．５３	２２２４３ ６．２３	１９３７４ ２．４７
対照群（エンドサイトーシス前）蛍光強度	１６５６６ ８．３５	５３５６ ７．６７	４７７５ ７．４２	３３４１２ ０．５８	２３６９９ ０．７３	２４６２４ ９．８５
エンドサイトーシス比率	５８．２６％	１１．４２％	２４．４９％	４７．８１％	６．１４％	２１．３２％

【０２６６】

４、ヒト化抗体特異性検証－フローサイトメトリー

対数増殖期の細胞（ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞又はＬａｇ３－ＣＨＯ細胞）を採取し、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１×ＰＢＳで再懸濁させ、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、１回繰り返した。細胞を５０μＬ／ウェル（５０万個の細胞）でＶ型９６ウェルプレートに加え、１５００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、ＰＢＳを廃棄した。１００μＬ／ウェルでヒト化抗体（濃度１００ｎＭ、溶媒１×ＰＢＳ）を加え、細胞を再懸濁させた。氷上で１ｈインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。１００μＬ／ウェルでＰＥ標識ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１２－４９９８－８２、１×ＰＢＳで１：５００に希釈した）を加え、細胞を再懸濁させた。遮光し、氷上で３０ｍｉｎインキュベートした。インキュベーション終了後、２０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルの１×ＰＢＳで細胞を再懸濁させた後、再度遠心分離を行い、上清を除去し、２回繰り返した。２００μＬ／ウェルで１×ＰＢＳを加えて細胞を再懸濁させた。ｃｙｔｏｆｌｅｘフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ）で検出された。

【０２６７】

検出結果は、図５に示すように、抗体Ｖ１～Ｖ５が何れも、ＶＩＳＴＡ－ＣＨＯ細胞、Ｔｉｍ３－ＣＨＯ細胞又はＬａｇ３－ＣＨＯ細胞に結合しなかった。

【０２６８】

５、ヒト化抗体の種属特異性

実験前日、標的抗原であるカニクイザルＢ７－Ｈ３（ｎｏｖｏｐｒｏｔｅｉｎ　ＣＡ６１）、マウスＢ７－Ｈ３（ＳｉｎｏＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ、５０９７３－Ｍ０８Ｈ）及びｈＢ７－Ｈ３－ｈｉｓを１×ＰＢＳで２μｇ／ｍＬに希釈した後、１００μＬ／ウェルでＥＬＩＳＡプレート（９６ウェルプレート）に２行ずつ加え、４℃で一晩コーティングした。翌日、コーティング液を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで２回洗浄し、叩いて乾燥させた後、２００μＬ／ウェルでブロッキング液を加え、３７℃で２ｈブロッキングした。ブロッキング液を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで２回洗浄し、叩いて乾燥させた後、１００μＬ／ウェルで勾配希釈された抗体Ｖ３（初期濃度２μｇ／ｍＬ、２倍勾配希釈）を加え、３７℃で２ｈ反応させた。抗体Ｖ３を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで５回洗浄し、叩いて乾燥させた

後、１００μＬ／ウェルでａｎｔｉ－ｈｕｍａｎ ｋａｐｐａ ｌｉｇｈｔ Ｃｈａｉｎｓ ＨＲＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７１６４、１×ＰＢＳで１：１００００に希釈した）を加え、３７℃で１ｈ反応させた。二次抗体を脱水し、洗浄液ＰＢＳＴで８回洗浄し、叩いて乾燥させた後、１００μＬ／ウェルでＴＭＢ発色液を加え、３７℃で１０ｍｉｎ反応させた。１００μＬ／ウェルで０．１ＭのＨ$_2$ＳＯ$_4$停止液を加え、１５ｍｉｎ以内に、マイクロプレートリーダーを用いて、波長４５０ｎｍで吸光度値を読み取った。

【０２６９】

【表６（Ｄ）】

表１３　抗体Ｖ３のＢ７－Ｈ３に結合する親和力

抗原	ＥＣ$_{50}$（μｇ／ｍＬ）
マウスＢ７－Ｈ３	ＮＡ
カニクイザルＢ７－Ｈ３	０．０４２
ｈＢ７－Ｈ３－ｈｉｓ	０．０４２

【０２７０】

表１３から分かるように、抗体Ｖ３は、ヒト、カニクイザルＢ７－Ｈ３に結合でき、マウスＢ７－Ｈ３に結合しなかった。

【図面】

【図１】

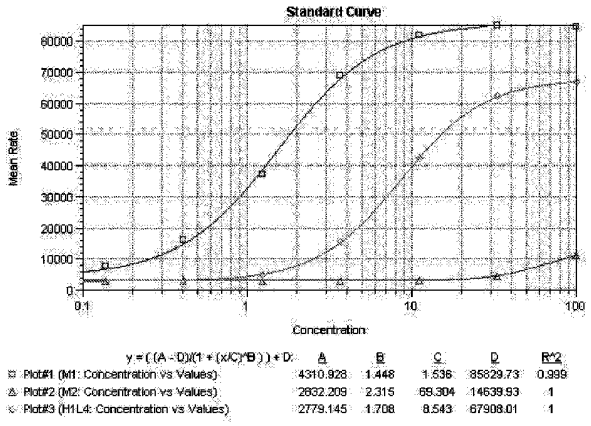


図１

【図２】

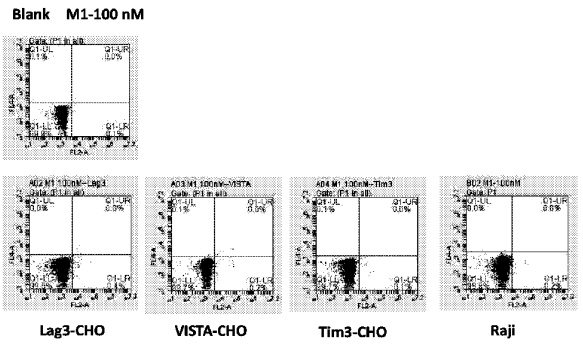


図２

【図３】

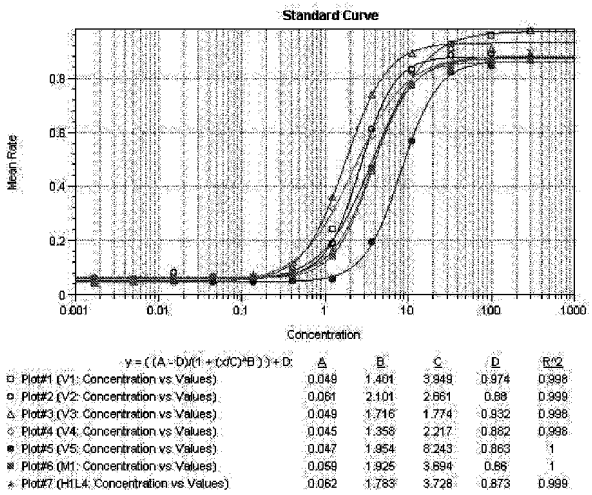


図 3

【図４】

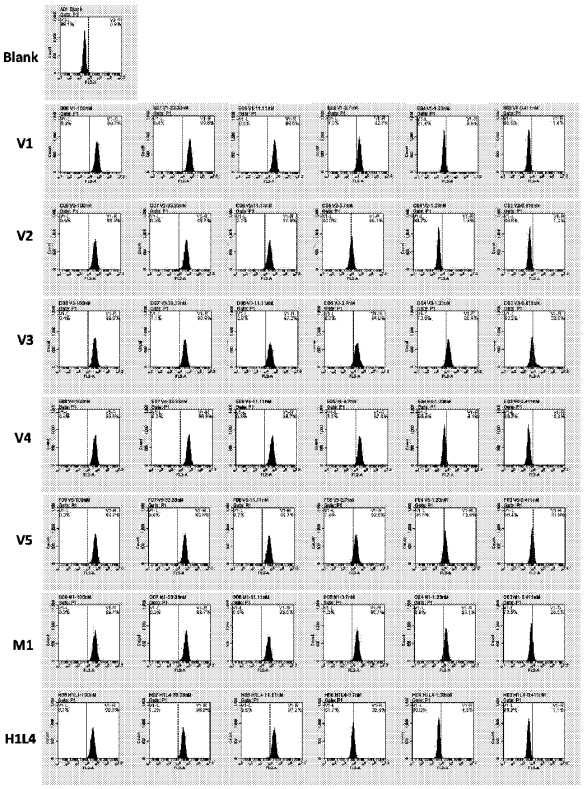


図 4

【図５】

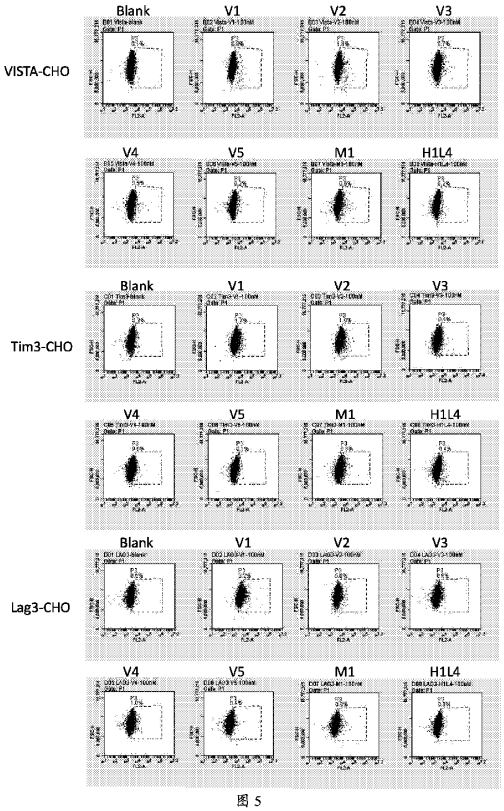


図 5

【配列表】
20245346610000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/122444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/30(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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; A61K; A61P

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)

CNTXT, CNABS, ENTXTC, ENTXT, DWPI, VEN, 中国专利生物序列检索系统 China Patent Biological Sequence Search System, GenBank, EMBL-EBI, CNKI, 百度学术 BAIDU SCHOLAR, NCBI, ISI Web of Knowledge: 申请人/发明人, B7-H3, B7H3, CD276, B7-homolog 3 protein, SEQ ID NO: 6-29/35-41, 肿瘤, 癌症, tumor, cancer, carcinoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113402610 A (DONGDA BIOTECHNOLOGY (SUZHOU) CO., LTD.) 17 September 2021 (2021-09-17) claims 1-8, and description, embodiments 1-12	1-12
A	WO 2017214335 A1 (ABBVIE INC.) 14 December 2017 (2017-12-14) entire document	1-12
A	CN 108025085 A (BAYER PHARMA AG) 11 May 2018 (2018-05-11) entire document	1-12
A	CN 109929039 A (FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF ZHENGZHOU UNIVERSITY) 25 June 2019 (2019-06-25) entire document	1-12
A	CN 112239502 A (SHANGHAI FUDAN-ZHANGJIANG BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 January 2021 (2021-01-19) entire document	1-12

☑ 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
"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
01 December 2022	**16 December 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/122444

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	杨永昌等 (YANG, Yongchang et al.). "免疫检查点分子B7-H3在肿瘤中作用的研究进展 (The Research Progress of Immune Checkpoint B7-H3 in Tumor)" *标记免疫分析与临床 (Labeled Immunoassays and Clinical Medicine)*, Vol. 28, No. 4, 30 April 2021 (2021-04-30), pp. 692-696	1-12
A	AHMED, M. et al. "Humanized Affinity-matured Monoclonal Antibody 8H9 Has Potent Antitumor Activity and Binds to FG Loop of Tumor Antigen B7-H3" *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 290, No. 50, 11 December 2015 (2015-12-11), pp. 30018-30029	1-12
A	WO 2021099347 A1 (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES OEFFENTLICHEN RECHTS et al.) 27 May 2021 (2021-05-27) entire document	1-12

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/122444

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:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

   [1] The actually submitted sequence table is an XML file of the standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/122444

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113402610	A	17 September 2021	None			
WO	2017214335	A1	14 December 2017	PE	20190177	A1	01 February 2019
				DK	3458479	T3	08 February 2021
				JP	2021006527	A	21 January 2021
				CN	109963870	A	02 July 2019
				BR	112018075626	A2	19 March 2019
				CL	2018003520	A1	15 March 2019
				RS	61828	B1	30 June 2021
				PL	3458479	T4	26 July 2021
				UA	124198	C2	04 August 2021
				KR	20190015755	A	14 February 2019
				AU	2017279550	A1	03 January 2019
				DO	P2018000276	A	31 December 2018
				SG	10201914119 T	A	27 February 2020
				CR	20180603	A	29 July 2019
				MX	2018015271	A	12 August 2019
				SG	11201811193 T	A	30 January 2019
				IL	263600	A	31 January 2019
				CL	2019002250	A1	25 October 2019
				US	2017355769	A1	14 December 2017
				PT	3458479	T	01 March 2021
				LT	3458479	T	25 February 2021
				JP	2019528240	A	10 October 2019
				CA	3027045	A1	14 December 2017
				EC	SP19000282	A	31 January 2019
				PH	12018502601	A1	30 September 2019
				HU	E053356	T2	28 June 2021
				SI	3458479	T1	31 August 2021
				HR	P20210170	T1	19 March 2021
				US	2021171637	A1	10 June 2021
				UY	37278	A	31 January 2018
				ES	2861499	T3	06 October 2021
				TW	201809003	A	16 March 2018
				EP	3458479	A1	27 March 2019
				CO	2018013471	A2	28 December 2018
				EP	3835322	A2	16 June 2021
				RU	2018146948	A	14 July 2020
CN	108025085	A	11 May 2018	TW	201713364	A	16 April 2017
				CA	2990408	A1	29 December 2016
				JP	2018524313	A	30 August 2018
				AR	108021	A1	11 July 2018
				EP	3313525	A1	02 May 2018
				US	2018185510	A1	05 July 2018
				WO	2016207103	A1	29 December 2016
CN	109929039	A	25 June 2019	None			
CN	112239502	A	19 January 2021	None			
WO	2021099347	A1	27 May 2021	CA	3161818	A1	27 May 2021
				EP	3822288	A1	19 May 2021
				EP	4061841	A1	28 September 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/122444

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		KR	20220100693	A	15 July 2022
		AU	2020389038	A1	26 May 2022
		CN	115066436	A	16 September 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/122444

A. 主题的分类

C07K 16/30(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT, CNABS, ENTXTC, ENTXT, DWPI, VEN, 中国专利生物序列检索系统, GenBank, EMBL-EBI, CNKI, 百度学术, NCBI, ISI Web of Knowledge: 申请人/发明人, B7-H3, B7H3, CD276, B7-homolog 3 protein, SEQ ID NO: 6-29/35-41, 肿瘤, 癌症, tumor, cancer, carcinoma

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 113402610 A (东大生物技术苏州有限公司) 2021年9月17日 (2021-09-17) 权利要求1-8，说明书实施例1-12	1-12
A	WO 2017214335 A1 (ABBVIE INC.) 2017年12月14日 (2017-12-14) 全文	1-12
A	CN 108025085 A (拜耳制药股份公司) 2018年5月11日 (2018-05-11) 全文	1-12
A	CN 109929039 A (郑州大学第一附属医院) 2019年6月25日 (2019-06-25) 全文	1-12
A	CN 112239502 A (上海复旦张江生物医药股份有限公司) 2021年1月19日 (2021-01-19) 全文	1-12
A	杨永昌等. "免疫检查点分子B7-H3在肿瘤中作用的研究进展" 记免疫分析与临床, 第28卷, 第4期, 2021年4月30日 (2021-04-30), 第692-696页	1-12

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年12月1日	2022年12月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 杨佳倩 电话号码 86-(10)-53961939

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/122444

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	AHMED, M.等. "Humanized Affinity-matured Monoclonal Antibody 8H9 Has Potent Antitumor Activity and Binds to FG Loop of Tumor Antigen B7-H3" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 第290卷，第50期，2015年12月11日 (2015-12-11)， 第30018-30029页	1-12
A	WO 2021099347 A1 (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES OEFFENTLICHEN RECHTS等) 2021年5月27日 (2021-05-27) 全文	1-12

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/122444

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
   ☑ 附件C/ST.25文本文件形式
   ☐ 纸件或图形文件形式
b. ☐ 根据细则13之三.1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST.25文本文件形式与国际申请同时提交的:
c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
   ☐ 附件C/ST.25文本文件形式(细则13之三.1(a))
   ☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三.1(b)和行政规程第713段)

2. ☐ 另外,在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下,提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

[1] 实际提交的序列表是ST.26标准的XML文件。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/122444

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	113402610	A	2021年9月17日	无			
WO	2017214335	A1	2017年12月14日	PE	20190177	A1	2019年2月1日
				DK	3458479	T3	2021年2月8日
				JP	2021006527	A	2021年1月21日
				CN	109963870	A	2019年7月2日
				BR	112018075626	A2	2019年3月19日
				CL	2018003520	A1	2019年3月15日
				RS	61828	B1	2021年6月30日
				PL	3458479	T4	2021年7月26日
				UA	124198	C2	2021年8月4日
				KR	20190015755	A	2019年2月14日
				AU	2017279550	A1	2019年1月3日
				DO	P2018000276	A	2018年12月31日
				SG	10201914119T	A	2020年2月27日
				CR	20180603	A	2019年7月29日
				MX	2018015271	A	2019年8月12日
				SG	11201811193T	A	2019年1月30日
				IL	263600	A	2019年1月31日
				CL	2019002250	A1	2019年10月25日
				US	2017355769	A1	2017年12月14日
				PT	3458479	T	2021年3月1日
				LT	3458479	T	2021年2月25日
				JP	2019528240	A	2019年10月10日
				CA	3027045	A1	2017年12月14日
				EC	SP19000282	A	2019年1月31日
				PH	12018502601	A1	2019年9月30日
				HU	E053356	T2	2021年6月28日
				SI	3458479	T1	2021年8月31日
				HR	P20210170	T1	2021年3月19日
				US	2021171637	A1	2021年6月10日
				UY	37278	A	2018年1月31日
				ES	2861499	T3	2021年10月6日
				TW	201809003	A	2018年3月16日
				EP	3458479	A1	2019年3月27日
				CO	2018013471	A2	2018年12月28日
				EP	3835322	A2	2021年6月16日
				RU	2018146948	A	2020年7月14日
CN	108025085	A	2018年5月11日	TW	201713364	A	2017年4月16日
				CA	2990408	A1	2016年12月29日
				JP	2018524313	A	2018年8月30日
				AR	108021	A1	2018年7月11日
				EP	3313525	A1	2018年5月2日
				US	2018185510	A1	2018年7月5日
				WO	2016207103	A1	2016年12月29日
CN	109929039	A	2019年6月25日	无			
CN	112239502	A	2021年1月19日	无			
WO	2021099347	A1	2021年5月27日	CA	3161818	A1	2021年5月27日
				EP	3822288	A1	2021年5月19日
				EP	4061841	A1	2022年9月28日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/122444

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
		KR	20220100693	A	2022年7月15日
		AU	2020389038	A1	2022年5月26日
		CN	115066436	A	2022年9月16日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

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）
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10		4H045
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61K	39/395	T	
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	35/00		
A61K	*48/00 (2006.01)*	A61P	35/02		
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	48/00		
C12P	*21/08 (2006.01)*	A61K	31/7088		
		C12P	21/08		

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,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ド １１，エー６－５フロア

(72)発明者　チョン ユーティン
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイ－テック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア

(72)発明者　リャン ジンチャン
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイ－テック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア

(72)発明者　リャン シーデ
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイ－テック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア

(72)発明者　ユー ジン－チェン
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイ－テック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア

(72)発明者　リー シェンフェン
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドォン，グアンチョウ，サイエンス シティ ハイ－テック インダストリアル ディベロップメント ゾーン，カイユアン ロード １１，エー６－５フロア

Ｆターム（参考）　4B064　AG27 CA10 CA19 CC24 CE12 DA01
4B065　AA91X AB01 AC14 BA01 CA25 CA44
4C084　AA13 NA14 ZB26 ZB27
4C085　AA14 BB11 BB36 CC23
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
4H045　AA11 AA20 AA30 DA76 EA22 EA28 FA72 FA74 GA26