

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年3月31日(2016.3.31)

【公表番号】特表2015-508072(P2015-508072A)

【公表日】平成27年3月16日(2015.3.16)

【年通号数】公開・登録公報2015-017

【出願番号】特願2014-556634(P2014-556634)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

C 12 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

A 61 K 39/395 N

A 61 P 35/00

C 12 P 21/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年2月8日(2016.2.8)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

CD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体は、投与後に細胞の有意のレベルの凝集を引き起こさないことを特徴とする、CD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

【請求項2】

当該抗体はキメラ、ヒト化、又は完全ヒト抗体であることを特徴とする請求項1に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項3】

当該CD47がヒトのCD47であることを特徴とする請求項1又は2に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項4】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、CD47がシグナル制御タンパク質(SIRP)と相互作用することを妨げること;又は、

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、CD47発現細胞のマクロファージ媒介食作用を促進すること

を特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項5】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、IgG1アイソタイプ、IgG2アイソタイプ、IgG3アイソタイプ、及びIgG4アイソタイプからなる群から選択されるIgGアイソタイプであること

を特徴とする請求項1から4のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメ

ント。

【請求項 6】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：5-30からなる群から選択される可変重(VH)鎖領域、及び/又は、SEQ ID番号：31-47からなる群から選択される可変軽(VL)鎖領域を含むことを特徴とする請求項1から5のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 7】

ヒトCD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、

VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3、ここで、そのそれぞれはSEQ ID番号5-30の何れかに規定される配列を有するVH鎖領域内にCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列を含む；及び、

VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3、ここで、そのそれぞれはSEQ ID番号31-47の何れかに規定される配列を有するVL鎖領域内にCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列を含む；

を含むこと

を特徴とする、ヒトCD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

【請求項 8】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：31、32、35、40、41、42、43、44、及び47の内の任意の1つで提示されるVL領域と対になるSEQ ID番号：5、7、8、11、12、15-17、20-22及び27-30の内の任意の1つで提示されるVH領域を含む；又は、

当該抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが、表1に列挙される組み合わせから選択されるVH鎖領域及びVL鎖領域の組み合わせを含むこと

を特徴とする請求項1から7のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 9】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50、SEQ ID番号：57、SEQ ID番号：58、SEQ ID番号：59、SEQ ID番号：60、SEQ ID番号：61、SEQ ID番号：62、SEQ ID番号：63、SEQ ID番号：64、SEQ ID番号：65、又はSEQ ID番号：66に規定されるVH相補性決定領域1(CDR1)配列、SEQ ID番号：51、SEQ ID番号：72、SEQ ID番号：73、SEQ ID番号：74、SEQ ID番号：75、又はSEQ ID番号：76に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52又は、SEQ ID番号：77に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53、SEQ ID番号：67、又はSEQ ID番号：68に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：54、SEQ ID番号：69、SEQ ID番号：70、又はSEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列、及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列

を含むことを特徴とする請求項1から8のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 10】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定されるVH CDR1配列、SEQ ID番号：51に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：54に規定されるVL CDR2配列、及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列

を含むことを特徴とする請求項9に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 1 1】

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定されるVH CDR1配列、SEQ ID番号：72に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列を含むことを特徴とする請求項9に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 1 2】

頭部が側面へ配向するように当該抗体はCD47に結合し、当該抗体のVH鎖は、CD47発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体のVL鎖は、CD47上のSIRP結合部位を塞ぐこと；又は、

当該抗体のVL鎖は、CD47発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体のVH鎖は、CD47上のSIRP結合部位を塞ぐことを特徴とする請求項1から9のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 1 3】

当該抗体がCD47上の不連続なエピトープに結合することを特徴とする請求項1から12のいずれか1項に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 1 4】

当該抗体がSEQ ID番号：56を含むCD47ループに結合すること；又は、SEQ ID番号：147に従って番号付けされた場合、当該不連続なエピトープが、CD47のアミノ酸残基Y37、K39、K41、K43、G44、R45、D46、D51、H90、N93、E97、T99、E104、又はE106を含むことを特徴とする請求項13に記載の抗体又は免疫学的に活性なフラグメント。

【請求項 1 5】

単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体が、CD47がSIRPと相互作用することを妨げるために請求項7から10の内のいずれかの抗体と競合することを特徴とする単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

【請求項 1 6】

単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、CD47への結合に関して請求項7から10の内のいずれかの抗体と競合することを特徴とする単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

【請求項 1 7】

SEQ ID番号：147に従って番号付けされた場合、CD47のアミノ酸残基Y37、K39、K41、K43、G44、R45、D46、D51、H90、N93、E97、T99、E104、及びE106を含むポリペプチド。

【請求項 1 8】

請求項1から16の内のいずれかの抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント及び担体を含む医薬的な組成物。

【請求項 1 9】

対象における癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和するのに使用するための請求項1から16の内のいずれかの抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを含む医薬的な組成物。

【請求項 2 0】

前記緩和が、必要とする対象に、当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを投与し及び化学療法を行うことにより行われることを特徴とする請求項19に記載の医薬的な組成物。

【請求項 2 1】

前記化学療法が放射線療法であることを特徴とする請求項20に記載の医薬的な組成物

。【請求項 22】

当該対象がヒトであることを特徴とする請求項 19 に記載の医薬的な組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

本発明は、CD47に結合するモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを提供し、抗体は投与後の細胞の有意のレベルの凝集を引き起こさない（例えば抗体は投与後に赤血球の有意のレベルの赤血球凝集を引き起こさない）。いくつかの実施形態において、抗体はキメラ、ヒト化、又は完全ヒト〔抗体〕である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒトCD47に結合する。いくつかの実施形態において、抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントは、CD47が、SIRPと相互作用するのを妨げる。抗体の存在下におけるCD47/SIRP相互作用のレベルが、抗体との相互作用、例えば抗体との結合、の不在下のCD47/SIRP相互作用のレベルと比較して、少なくとも95%だけ、例えば、96%、97%、98%、99%又は100%だけ減少する場合に、抗体は、CD47及びSIRPの相互作用を完全に阻害すると考えられる。抗体の存在下におけるCD47/SIRP相互作用のレベルが、抗体との相互作用、例えば抗体との結合、の不在下のCD47/SIRP相互作用のレベルと比較して、95%未満だけ、例えば、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%又は90%だけ減少する場合に、抗体は、CD47/SIRP相互作用を部分的に阻害すると考えられる。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

本発明はまた、CD47に結合する1以上のモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントをふくむ医薬的な組成物であり、抗体が投与後に赤血球の有意のレベルの赤血球凝集を引き起こさないものを提供する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

本願発明は、投与を必要とする対象に、CD47に結合する1つ以上のモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを投与することにより癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和する方法を提供し、抗体は、投与後に赤血球の有意のレベルの赤血球凝集を引き起こさない。抗体は、対象における癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和するのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。いくつかの実施形態において、抗体はキメラ、ヒト化、又は完全ヒト〔抗体〕である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒトCD47に結合する。いくつかの実施形態において、抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントは、CD47がSIRPと相互作用することを妨げる。いくつかの実施形態において、抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントは、IgG1アイソタイプ、IgG2アイソタイプ、IgG3アイソタイプ、及びIgG4アイソタイプから成る群より選択されるIgGアイソタイプである。いくつかの実施形態において

、抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントは、IgG4P及びIgG₄PEから選択されるIgGアイソタイプである。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0048

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0048】

【図8A】図8Aは、Superdex200カラムを用いたAKTA FPLCを使用した分子篩クロマトグラフィからの追跡のイメージである。AB6.12抗体のIgG1、IgG4P、及びIgG₄PE変異体が示される。3つの変異体全てが、97%超でモノマーである。

【図8B】図8Bは、還元状態(R)及び非還元状態(NR)の多数の2A1のヒト化変異体をSDS-PAGEして、クーマシーブルー染色したゲルの写真である。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0262

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0262】

superdex200カラムを用いたAKTA FPLCを使用した分子篩クロマトグラフィによる追跡のイメージ(画像)が図8Aに示される。AB6.12抗体のIgG1、IgG4P、及びIgG₄PE変異体が示される。3つの変異体全てが、98%超でモノマーであった。図8Bは、分解状態(reducing condition)(R)及び非分解状態(NR)の多数の2A1のヒト化変異体をSDS-PAGEして、クーマシーブルー染色したゲルの写真である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0003

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0003】

インテグリン関連タンパク質(IAP)、卵巣癌抗原OA3、Rh関連抗原及びMER6としても知られるCD47は、免疫グロブリンスープラファミリーに属する複数回膜貫通レセプター(multi-spanning transmembrane receptor)である。CD47の発現及び/又は活性は、多くの疾病及び疾患に関連している。それ故、CD47をターゲットにした治療に関する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

[非特許文献1] Chan et al., 2009 Proc Natl Acad Sci USA, 106(33): 14016-21

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

対象における癌を治療し又は防止するのに十分な抗体の量は、例えば、CD47シグナリングを減少させるのに十分な量である(例えば、Yamauchi et al., 2013 Blood, Jan 4. [印刷物に先駆けた電子版]; Soto-Pantoja et al., 2013 Expert Opin Ther Targets, 17: 89-103; Irandoost et al., 2013 PLoS One, 電子版 Jan 8; Chao et al., 2012 Cu

rr Opin Immunol, 24:225-32; Theocharides et al., 2012 J Exp Med, 209(10): 1883-99; Csanyi et al., 2012 Arterioscler Thromb Vasc Biol, 32: 2966-73; Maxhimer et al., 2009 Sci Transl Med, 1: 3ra7; Sarfati et al., 2008 Curr Drug Targets, 9: 842-850; Miyashita et al., 2004 Mol Biol Cell, 15: 3950-3963; E.J. Brown and W.A. Frazier, 2001 Trends Cell Biol, 11: 130-135; Oldenborg et al., 2001 J Exp Med, 193: 855-862; Blazar et al., 2001 J Exp Med, 194: 541-549; Oldenborg et al., 2000 Science, 288: 2051-2054; 及び Gao et al., 1996 J Biol Chem, 271: 21-24を参照)。例えば、対象における癌を治療し又は防止するのに十分な抗体の量は、CD47/SIRPシグナリング軸(signaling axis)におけるCD47/SIRP相互作用によって発生するマクロファージにおける食作用阻害シグナル(phagocytic inhibitory signal)を減少させるのに十分な量である、すなわち本発明の抗体は、CD47発現細胞のマクロファージ媒介食作用を促進させる。本願で使用される場合、用語「減少させる」は、本発明の抗体の存在下での減少したCD47シグナリングを意味する。本発明のCD47抗体の存在下でのCD47シグナリングのレベルが、CD47シグナリングのコントロールレベル(すなわち、抗体の不在下でのCD47シグナリングのレベル)より、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%以上又は100%低い場合に、CD47媒介シグナリングは減少する。非限定的な例として、下流の遺伝子活性の測定、及び/又はCD47活性に反応するルシフェラーゼレポーターアッセイのような、様々な標準的な技術のうち任意のものを使用してCD47シグナリングのレベルは測定される。当業者は、CD47シグナリングのレベルが、例えば、市販され利用できるキットを含む様々なアッセイを使用して測定され得ることを認識するだろう。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

[好ましい実施形態]

本発明は以下の好ましい実施形態も有する。

[形態1]

CD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体が、投与後に細胞の有意のレベルの凝集を引き起こさないことを特徴とする、CD47に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

[形態2]

当該抗体はキメラ、ヒト化、又は完全ヒト抗体であることを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態3]

当該CD47がヒトのCD47であることを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態4]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、CD47がシグナル制御タンパク質(SIRP)と相互作用することを妨げることを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態5]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、CD47発現細胞のマクロファージ媒介食作用を促進することを特徴とする形態4に記載の抗体。

[形態6]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、IgG1アイソタイプ、IgG2アイソタイプ、IgG3アイソタイプ、及びIgG4アイソタイプからなる群から選択されるIgGアイソタイプであることを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態7]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：5-30からなる群から選択される可変重(VH)鎖領域を含むことを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態8]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：31-47からなる群から選択される可変軽(VL)鎖領域を含むことを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態9]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：5-30の内の任意の1つで提示されるVH領域及び、SEQ ID番号：31-47の内の任意の1つで提示されるVL領域を含むことを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態10]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：31、32、35、40、41、42、43、44、及び47の内の任意の1つで提示されるVL領域と対になるSEQ ID番号：5、7、8、11、12、15-17、20-22及び27-30の内の任意の1つで提示されるVH領域を含むことを特徴とする形態9に記載の抗体。

[形態11]

当該抗体が、表1に列挙される組み合わせから選択されるVH鎖領域及びVL鎖領域の組み合わせを含むことを特徴とする形態9に記載の抗体。

[形態12]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50、SEQ ID番号：57、SEQ ID番号：58、SEQ ID番号：59、SEQ ID番号：60、SEQ ID番号：61、SEQ ID番号：62、SEQ ID番号：63、SEQ ID番号：64、SEQ ID番号：65、又はSEQ ID番号：66に規定されるVH相補性決定領域1(CDR1)配列、SEQ ID番号：51、SEQ ID番号：72、SEQ ID番号：73、SEQ ID番号：74、SEQ ID番号：75、又はSEQ ID番号：76に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52又は、SEQ ID番号：77に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53、SEQ ID番号：67、又はSEQ ID番号：68に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：54、SEQ ID番号：69、SEQ ID番号：70、又はSEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列を含むことを特徴とする形態1に記載の抗体。

[形態13]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定されるVH CDR1配列、SEQ ID番号：51に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：54に規定されるVL CDR2配列及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列を含むことを特徴とする形態12に記載の抗体。

[形態14]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定されるVH CDR1配列、SEQ ID番号：72に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列を含むことを特徴とする形態12に記載の抗体。

[形態15]

頭部が側面へ配向するように当該抗体はCD47に結合し、当該抗体のVH鎖は、CD47発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体のVL鎖は、CD47上のSIRP

結合部位を塞ぐことを特徴とする形態 1 に記載の抗体。

[形態 16]

頭部が側面へ配向するように当該抗体は C D 4 7 に結合し、当該抗体の V L 鎖は、 C D 4 7 発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体の V H 鎖は、 C D 4 7 上の S I R P 結合部位を塞ぐことを特徴とする形態 1 に記載の抗体。

[形態 17]

当該抗体が C D 4 7 上の不連続なエピトープに結合することを特徴とする形態 1 に記載の抗体。

[形態 18]

当該抗体が S E Q I D 番号：5 6 を含む C D 4 7 ループに結合することを特徴とする形態 1 7 に記載の抗体。

[形態 19]

S E Q I D 番号：1 4 7 に従って番号付けされた場合、当該不連続なエピトープが、 C D 4 7 のアミノ酸残基 Y 3 7 、 K 3 9 、 K 4 1 、 K 4 3 、 G 4 4 、 R 4 5 、 D 4 6 、 D 5 1 、 H 9 0 、 N 9 3 、 E 9 7 、 T 9 9 、 E 1 0 4 、又は E 1 0 6 を含むことを特徴とする形態 1 7 に記載の抗体。

[形態 20]

当該抗体が、投与後に、赤血球の有意のレベルの赤血球凝集を引き起こさないことを特徴とする形態 1 に記載の抗体。

[形態 21]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 I g G 4 P 及び I g G P E から選択される I g G アイソタイプであることを特徴とする形態 1 に記載の抗体。

[形態 22]

単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体が、 C D 4 7 が S I R P と相互作用することを妨げるために形態 1 から 2 1 の内のいずれかの抗体と競合することを特徴とする単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント。

[形態 23]

S E Q I D 番号：1 4 7 に従って番号付けされた場合、 C D 4 7 のアミノ酸残基 Y 3 7 、 K 3 9 、 K 4 1 、 K 4 3 、 G 4 4 、 R 4 5 、 D 4 6 、 D 5 1 、 H 9 0 、 N 9 3 、 E 9 7 、 T 9 9 、 E 1 0 4 、及び E 1 0 6 を含むポリペプチド。

[形態 24]

形態 1 に記載の抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント及び担体を含む医薬的な組成物。

[形態 25]

癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和する方法であって、当該方法は、形態 1 に記載の抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを、それが必要な対象に、当該対象において癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和するのに十分な量で投与することを含む方法。

[形態 26]

当該対象がヒトであることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 27]

当該抗体が、キメラ、ヒト化、又は完全ヒト抗体であることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 28]

当該 C D 4 7 がヒトの C D 4 7 であることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 29]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 C D 4 7 が S I R P と相互作用することを妨げることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 30]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 I g G 1 アイソタイプ、 I g G 2 アイソタイプ、 I g G 3 アイソタイプ、及び I g G 4 アイソタイプからなる群から選択さ

れる I g G アイソタイプであることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 3 1]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 I g G 4 P 及び I g G P E から選択される I g G アイソタイプであることを特徴とする形態 2 5 に記載の方法。

[形態 3 2]

化学療法を行うことを更に含む形態 2 5 に記載の方法。

[形態 3 3]

前記化学療法が、放射線療法であることを特徴とする形態 3 2 に記載の方法。

また、本発明は以下のさらに好ましい実施形態も有する。

[形態 3 4]

C D 4 7 に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体は、投与後に細胞の有意のレベルの凝集を引き起こさないことを特徴とする、 C D 4 7 に結合する単離されたモノクローナル抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが好ましい。

[形態 3 5]

当該抗体はキメラ、ヒト化、又は完全ヒト抗体であることを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 3 6]

当該 C D 4 7 がヒトの C D 4 7 であることを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 3 7]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 C D 4 7 がシグナル制御タンパク質 (SIRP) と相互作用することを妨げること；又は、

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 C D 4 7 発現細胞のマクロファージ媒介食作用を促進すること

を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 3 8]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 I g G 1 アイソタイプ、 I g G 2 アイソタイプ、 I g G 3 アイソタイプ、及び I g G 4 アイソタイプからなる群から選択される I g G アイソタイプであること

を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 3 9]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 S E Q I D 番号 : 5 - 3 0 からなる群から選択される可変重 (VH) 鎖領域、及び / 又は、 S E Q I D 番号 : 3 1 - 4 7 からなる群から選択される可変軽 (VL) 鎖領域を含むこと

を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 4 0]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 S E Q I D 番号 : 3 1 、 3 2 、 3 5 、 4 0 、 4 1 、 4 2 、 4 3 、 4 4 、及び 4 7 の内の任意の 1 つで提示される V L 領域と対になる S E Q I D 番号 : 5 、 7 、 8 、 1 1 、 1 2 、 1 5 - 1 7 、 2 0 - 2 2 及び 2 7 - 3 0 の内の任意の 1 つで提示される V H 領域を含む；又は、

当該抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが、表 1 に列挙される組み合わせから選択される V H 鎖領域及び V L 鎖領域の組み合わせを含むこと

を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態 4 1]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、 S E Q I D 番号 : 5 0 、 S E Q I D 番号 : 5 7 、 S E Q I D 番号 : 5 8 、 S E Q I D 番号 : 5 9 、 S E Q I D 番号 : 6 0 、 S E Q I D 番号 : 6 1 、 S E Q I D 番号 : 6 2 、 S E Q I D 番号 : 6 3 、 S E Q I D 番号 : 6 4 、 S E Q I D 番号 : 6 5 、又は S E Q I D 番号 : 6 6 に規定される V H 相補性決定領域 1 (CDR1) 配列、 S E Q I D 番号 : 5 1 、 S E Q I D 番

号：72、SEQ ID番号：73、SEQ ID番号：74、SEQ ID番号：75
、又はSEQ ID番号：76に規定されるVH CDR2配列、SEQ ID番号：5
2又は、SEQ ID番号：77に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：
53、SEQ ID番号：67、又はSEQ ID番号：68に規定されるVL CDR
1配列、SEQ ID番号：54、SEQ ID番号：69、SEQ ID番号：70、
又はSEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列、及びSEQ ID番号：
55に規定されるVL CDR3配列

を含むことを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態42]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定さ
れるVH CDR1配列、SEQ ID番号：51に規定されるVH CDR2配列、S
EQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定
されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：54に規定されるVL CDR2配列、
及びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列

を含むことを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態43]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、SEQ ID番号：50に規定さ
れるVH CDR1配列、SEQ ID番号：72に規定されるVH CDR2配列、S
EQ ID番号：52に規定されるVH CDR3配列、SEQ ID番号：53に規定
されるVL CDR1配列、SEQ ID番号：71に規定されるVL CDR2配列及
びSEQ ID番号：55に規定されるVL CDR3配列

を含むことを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態44]

頭部が側面へ配向するように当該抗体はCD47に結合し、当該抗体のVH鎖は、CD
47発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体のVL鎖は、CD47上のSIRP
結合部位を塞ぐこと；又は、

当該抗体のVL鎖は、CD47発現細胞の膜の近くに位置し、そして当該抗体のVH鎖
は、CD47上のSIRP 結合部位を塞ぐこと

を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態45]

当該抗体がCD47上の不連続なエピトープに結合することを特徴とする抗体又は免疫
学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態46]

当該抗体がSEQ ID番号：56を含むCD47ループに結合すること；又は、
SEQ ID番号：147に従って番号付けされた場合、当該不連続なエピトープが、CD
47のアミノ酸残基Y37、K39、K41、K43、G44、R45、D46、D5
1、H90、N93、E97、T99、E104、又はE106を含むこと
を特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態47]

当該抗体が、投与後に、赤血球の有意のレベルの赤血球凝集を引き起こさないことを特
徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメントが好ましい。

[形態48]

当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが、IgG4P及びIgGPEから選
択されるIgGアイソタイプであることを特徴とする抗体又は免疫学的に活性なフラグメ
ントが好ましい。

[形態49]

単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントであって、当該抗体が、CD4
7がSIRP と相互作用することを妨げるために形態に係る抗体と競合することを特
徴とする単離された抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントが好ましい。

[形態50]

SEQ ID番号：147に従って番号付けされた場合、CD47のアミノ酸残基Y37、K39、K41、K43、G44、R45、D46、D51、H90、N93、E97、T99、E104、及びE106を含むポリペプチドが好ましい。

【形態51】

形態に係る抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメント及び担体を含む医薬的な組成物が好ましい。

【形態52】

癌の兆候又は他の腫瘍性状態を緩和するのに使用するための形態に係る抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを含む医薬的な組成物が好ましい。

【形態53】

前記緩和が、必要とする対象に、当該抗体又は免疫学的に活性なそのフラグメントを投与し及び化学療法を行うことにより行われることを特徴とする医薬的な組成物が好ましい。

【形態54】

前記化学療法が放射線療法であることを特徴とする医薬的な組成物が好ましい。

本発明は、ヒトCD47を含むCD47に特異的に結合するモノクローナル抗体を提供する。これらの抗体は、本願においてCD47抗体と集合的に称される。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0155

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0155】

更に、Fab'フラグメントは、大腸菌から直接的に回収され得るし、化学的にカップル化されて二重特異性の抗体を形成し得る。Shalaby et al., J. Exp. Med. 175:217-225 (1992)は、完全なヒト型化二重特異性の抗体 $F(ab')_2$ 分子の生成を開示する。各Fab'フラグメントは大腸菌から別々に分泌され、そして二重特異性の抗体を形成するようにインビトロの指定的ないし指向された(directed)化学カップリングに供された。従って、生成された二重特異性の抗体は、Erbb2受容体を過剰発現する細胞及びノーマルヒトT細胞に対して結合することができ、そして、ヒト胸部腫瘍ターゲットに対するヒト細胞毒性のリンパ球の溶解活性を引き起こすことができた。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0158

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0158】

二重特異性の抗体の例は、2つの異なるエピトープ(そのうちの少なくとも一方は本発明のタンパク質抗原を起源とする)に結合することができる。あるいは、免疫グロブリン分子の抗原性(anti-antigenic)のアームは、特定の抗原を発現する細胞に対する細胞の防御メカニズムに焦点を当てるようT細胞受容体分子(例えば、CD2、CD3、CD28、又はB7)又はFc RI (CD64)、Fc RII (CD32)及びFc RIII (CD16)などのIgGに関するFc受容体(Fc R)のような白血球上のトリガー分子に対して結合するアームと組み合わせられ得る。二重特異性の抗体も、細胞毒性の薬剤を特定の抗原を発現する細胞に対して指向させるために使用され得る。これらの抗体は、抗原結合性アーム及びEOTUBE、DPTA、DOTA又はTETAなどの細胞毒性剤又は放射性核種キレート剤を結合するアームを有する。目的の他の二重特異性の抗体は、本願に記載のタンパク質抗原を結合し、そして更に組織因子(TF)を結合する。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0207

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0207】

スクリーニング方法

本発明は、調節因子、すなわち、CD47とSIRPの結合を調節又は干渉する候補化合物、テスト化合物又は薬剤（例えば、ペプチド、ペプチド模倣物、小分子又は他の薬剤）、又は、CD47及び/又はCD47-SIRPのシグナリング機能を調節又は干渉する候補化合物、テスト化合物又は薬剤、を同定する方法（本願において「スクリーニングアッセイ」とも称される）を提供する。異常なCD47及び/又はCD47-SIRPの発現、活性及び/又はシグナリングに関連した疾患を処置することに有用な化合物を同定する方法も提供される。スクリーニング方法は、既知のもの、本発明の技術分野において使用されているもの、又は本願に記載のものを含むことができる。例えば、CD47はマイクロタイタープレートに固定され得るし、そして、SIRPの存在下で候補又はテスト化合物（例えば、CD47抗体）と一緒にインキュベートされ得る。その後に、結合したSIRPは二次抗体を使用して検出され得るし、そして、吸光度はプレートリーダー上で検出され得る。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0222

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0222】

本発明は、更に、上述のいずれかのスクリーニングアッセイによって同定される新規な薬剤及び本願に記載の処置のためのその使用に関する。