

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7237848号

(P7237848)

(45)発行日 令和5年3月13日(2023.3.13)

(24)登録日 令和5年3月3日(2023.3.3)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

U

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

Z N A

C 1 2 N 15/13

請求項の数 15 (全60頁)

(21)出願番号 特願2019-553112(P2019-553112)

(86)(22)出願日 平成30年3月26日(2018.3.26)

(65)公表番号 特表2020-515577(P2020-515577
A)

(43)公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/024316

(87)国際公開番号 WO2018/183182

(87)国際公開日 平成30年10月4日(2018.10.4)

審査請求日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(31)優先権主張番号 62/477,257

(32)優先日 平成29年3月27日(2017.3.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 509307635

セルジーン コーポレイション

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7

9 0 1 , サミット , モリス アベニュー

8 6

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 ジェフリー シー . ジョンソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

0 1 0 カールスバッド フォックスステイ

ル ループ 5 4 0 2

(72)発明者 ローレンス ダース

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

0 2 4 エンチニタス シャナス レーン

6 0 2

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫原性の低下のための方法及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、配列番号 5 0 を含む可変重鎖 (V H) C D R 1、配列番号 7 2 を含む V H C D R 2、配列番号 5 2 を含む V H C D R 3 配列、配列番号 5 3 を含む可変軽鎖 (V L) C D R 1、配列番号 7 1 を含む V L C D R 2、及び配列番号 5 5 を含む V L C D R 3 を含む、前記抗体又はその抗原結合断片を含む、対象において免疫原性を低下させるのに使用するための、医薬組成物であって、該医薬組成物が、リツキシマブと組み合わせて投与され、

該抗体又はその抗原結合断片の該免疫原性は、該抗体又はその抗原結合断片を単独で投与する場合の該対象における該免疫原性と比較して低下し、

リツキシマブの該対象への投与が、B 細胞枯渇、及び該 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片に対する該対象の免疫応答の低下をもたらす、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 及び 1 1 からなる群から選択される配列を含む V H を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 4 2 及び 4 6 からなる群から選択される配列を含む V L を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、I g G 1 アイソタイプ、I g G

10

20

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、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、I g G 1、I g G 4 P 及び I g G 4 P E から選択される I g G アイソタイプである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記抗体は、キメラ、ヒト化、又は完全ヒトである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

化学療法を施すことをさらに含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化学療法は、放射線治療である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は 20 mg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記リツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、又は 500 mg / m² の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

前記リツキシマブは、前記 C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に投与される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物は、プロテオソーム阻害剤とともに前記対象に投与されない、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物は、ボルテゾミブとともに前記対象に投与されない、請求項 13 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

前記医薬組成物は、メトトレキサートとともに前記対象に投与されない、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

タンパク質治療薬、たとえば抗体（たとえば、ヒト C D 4 7 に特異的に結合する抗体）との抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブの組み合わせを含む方法及び使用が、本明細書において提供される。

40

【背景技術】

【0002】

タンパク質治療薬が、多くの疾患を治療するために使用されてきたが、タンパク質治療薬は、対象に投与された場合に、抗薬剤抗体の産生に関する免疫応答を刺激し得る。これは、治療薬の効能の低下及び／又は毒性をもたらし得る。したがって、この免疫応答を低下させる方法の必要性が存在する。

【0003】

C D 4 7 は、インテグリン関連タンパク質（I A P）、卵巣癌抗原 O A 3、R h 関連抗原、及び M E R 6 としても知られているが、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する複数回膜貫通型受容体である。マクロファージ上に発現される S I R P α（シグナル調節

50

タンパク質 α)は、CD47と相互作用し、この相互作用は、宿主細胞の食作用などのような自然免疫細胞のエフェクター機能を負に制御する。CD47発現及び/又は活性は、多くの疾患及び障害に関係してきた。したがって、CD47を標的にする療法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

対象における免疫原性を低下させるための方法及び組成物であって、タンパク質治療薬と組み合わせて抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを対象に投与することを含み、免疫原性は、タンパク質治療薬が単独で投与される場合の対象における免疫原性と比較して低下する、方法及び組成物が、本明細書において提供される。ある態様では、タンパク質治療薬は、抗体治療薬である。ある態様では、タンパク質治療薬は、融合タンパク質、たとえばFc含有融合タンパク質、たとえば可溶性受容体融合タンパク質である。ある態様では、タンパク質治療薬は、サイトカインである。ある態様では、タンパク質治療薬は、インターロイキンである。ある態様では、タンパク質治療薬は、酵素ではない。ある態様では、対象は、ヒトである。

10

【0005】

本明細書において提供される方法及び組成物のある態様では、タンパク質治療薬は、抗体であり、抗体治療薬は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片である。

【0006】

20

特定の態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含むVH CDR1、配列番号72を含むVH CDR2、配列番号52を含むVH CDR3、配列番号53を含むVL CDR1、配列番号71を含むVL CDR2、及び配列番号55を含むVL CDR3を含む。

【0007】

特定の態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含むVH CDR1、配列番号51を含むVH CDR2、配列番号52を含むVH CDR3、配列番号53を含むVL CDR1、配列番号54を含むVL CDR2、及び配列番号55を含むVL CDR3を含む。

【0008】

30

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVHを含む。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVH及び配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む。

【0009】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、IgG1アイソタイプ、IgG2アイソタイプ、IgG3アイソタイプ、及びIgG4アイソタイプからなる群から選択されるIgGアイソタイプである。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、IgG4P及びIgG4PEから選択されるIgGアイソタイプである。

40

【0010】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容できるキャリアを含む医薬組成物の構成成分である。

【0011】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、キメラ、ヒト化、又は完全ヒト抗体である。

【0012】

50

ある態様では、本明細書において提供される方法は、第2の治療薬、たとえば、化学療法治療薬などのような小分子治療薬を投与することを追加で含む。特定の態様では、前記化学療法は、放射線治療である。

【0013】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg/kgの用量で対象に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、又は500 mg/m²の用量で対象に投与される。ある態様では、抗CD20抗体は、リツキシマブである。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg/kgの用量で対象に投与され、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、又は500 mg/m²の用量で対象に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬より前に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬より1、2、3、4、5、又は6週間前に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬より1、2、3、4、5、又は6日前に投与される。ある態様では、リツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より1、2、3、4、5、又は6週間前に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より1、2、3、4、5、又は6日前に投与される。

10

20

【0014】

ある態様では、本明細書において提供される方法は、プロテオソーム(proteasome)阻害剤を対象に投与することを含まない。ある態様では、本明細書において提供される方法は、ボルテゾミブを対象に投与することを含まない。ある態様では、本明細書において提供される方法は、メトトレキサートを対象に投与することを含まない。

【0015】

癌を治療するための方法であって、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含み、方法は、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを対象に投与することを追加で含む、方法が、本明細書において提供される。ある態様では、抗CD20抗体は、リツキシマブである。ある態様では、対象は、ヒトである。ある態様では、本明細書において提供される方法は、放射線又は化学療法を投与することをさらに含む。ある態様では、本明細書において提供される方法は、別の抗癌剤を投与することをさらに含む。ある態様では、癌は、血液癌である。ある態様では、癌は、固形癌である。ある態様では、癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)、乳癌(たとえばトリプルネガティブ乳癌)、膀胱癌、非小細胞肺癌/癌腫、肝細胞癌(HCC)、肉腫、又は頭頸部癌である。ある態様では、癌は、多発性骨髄腫である。ある態様では、癌は、非ホジキンリンパ腫である。特定の態様では、非ホジキンリンパ腫は、CD20ポジティブである。特定の態様では、非ホジキンリンパ腫は、再発性又は難治性である。特定の態様では、対象は、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを含む治療レジメンを以前に受けたことがある。

30

40

【0016】

癌を治療するための方法であって、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含む、方法が、本明細書において提供される。ある態様では、対象は、ヒトである。ある態様では、本明細書において提供される方法は、放射線又は化学療法を投与することをさらに含む。ある態様では、本明細書において提供される方法は、別の抗癌剤を投与することをさらに含む。ある態様では、癌は、血液癌である。ある態様では、癌は、固形癌である。ある態様では、癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)、乳癌(たとえばトリプルネガティブ乳癌)、膀胱癌、非小細胞肺癌/癌腫、肝細胞癌(HCC)、肉腫、又は頭頸部癌であ

50

る。ある態様では、癌は、多発性骨髄腫である。ある態様では、癌は、非ホジキンリンパ腫である。特定の態様では、非ホジキンリンパ腫は、CD20ポジティブである。特定の態様では、非ホジキンリンパ腫は、再発性又は難治性である。特定の態様では、対象は、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを含む治療レジメンを以前に受けたことがある。

【0017】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20mg/kgの用量で対象に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、又は500mg/m²の用量で対象に投与される。ある態様では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に投与される。

10

【0018】

ある態様では、方法は、プロテオソーム阻害剤を対象に投与することを含まない。ある態様では、方法は、ボルテゾミブを対象に投与することを含まない。ある態様では、方法は、メトトレキサートを対象に投与することを含まない。

【0019】

本明細書において提供される、癌を治療するための方法についてのある態様では、タンパク質治療薬は、抗体であり、抗体治療薬は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片である。

【0020】

特定の態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含むVH CDR1、配列番号72を含むVH CDR2、配列番号52を含むVH CDR3、配列番号53を含むVL CDR1、配列番号71を含むVL CDR2、及び配列番号55を含むVL CDR3を含む。

20

【0021】

特定の態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含むVH CDR1、配列番号51を含むVH CDR2、配列番号52を含むVH CDR3、配列番号53を含むVL CDR1、配列番号54を含むVL CDR2、及び配列番号55を含むVL CDR3を含む。

【0022】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVHを含む。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVH及び配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む。

30

【0023】

ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、IgG1アイソタイプ、IgG2アイソタイプ、IgG3アイソタイプ、及びIgG4アイソタイプからなる群から選択されるIgGアイソタイプである。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、IgG4P及びIgG4PEから選択されるIgGアイソタイプである。ある態様では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、キメラ、ヒト化、又は完全ヒトである。

40

【発明を実施するための形態】

【0024】

4.1 方法

4.1.1 免疫原性を低下させるための方法

対象における免疫原性を低下させるための方法であって、タンパク質治療薬と組み合わせて抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを対象に投与することを含み、免疫原性は、タンパク質治療薬を単独で投与する場合の対象における免疫原性と比較して低下する、方

50

法が、本明細書において提供される。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、抗体治療薬である。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、サイトカインである。ある実施形態では、サイトカインは、骨形成タンパク質（BMP）、エリスロポイエチン（EPO）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、インターフェロナルファ（IFN- α ）、インターフェロンベータ（IFN- β ）、インターロイキン2（IL-2）、インターロイキン11（IL-11）、又はインターフェロングamma（IFN- γ ）である。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、インターロイキンである。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、酵素ではない。

【0025】

本明細書において提供される方法のある実施形態では、タンパク質治療薬は、抗体治療薬であり、抗体治療薬は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片である。

10

【0026】

ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容できるキャリアを含む医薬組成物の構成成分である。

【0027】

ある実施形態では、本明細書において提供される方法は、化学療法を投与することを含む。特定の実施形態では、前記化学療法は、放射線治療である。

【0028】

ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬より前に及び／又はそれと同時に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬より前に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬と同時に投与される。

20

【0029】

ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に及び／又はそれと同時に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片と同時に投与される。

【0030】

ある実施形態では、本明細書において提供される方法は、プロテオソーム阻害剤を対象に投与することを含まない。ある実施形態では、本明細書において提供される方法は、ボルテゾミブを対象に投与することを含まない。ある実施形態では、本明細書において提供される方法は、メトトレキサートを対象に投与することを含まない。

30

【0031】

免疫原性は、当業者に知られている任意の方法によって測定されてもよい。ある実施形態では、免疫原性は、血清中に存在する抗薬剤抗体の数及び／又は濃度を決定することによって測定される。ある実施形態では、免疫原性は、血清中に存在する抗薬剤抗体の力価を決定することによって測定される。ある実施形態では、免疫原性は、血清の1容量当たりの、中和されたタンパク質治療薬の量を決定することによって測定される。ある実施形態では、免疫原性の存在は、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、急性輸液反応（infusion reaction）、遅延型過敏症、及び／又は内源性タンパク質に対する交差反応性の発生によって示される。ある実施形態では、免疫原性は、スクリーニングアッセイによって測定される。特定の実施形態では、スクリーニングアッセイは、直接結合酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、ブリッジングELISA、放射性免疫沈降アッセイ（RIPA）、表面プラズモン共鳴（SPR）アッセイ、ベテスダアッセイ、又はブリッジング電気化学発光アッセイである。ある実施形態では、免疫原性は、中和アッセイによって測定される。特定の実施形態では、中和アッセイは、細胞ベースの生物学的アッセイ又は非細胞ベースの競合的リガンド結合アッセイである。ある実施形態では、抗薬剤抗体は、タンパク質治療薬に結合する。ある実施形態では、抗薬剤抗体は、タン

40

50

では、免疫原性は、タンパク質治療薬の第 1 の用量の 6 週間後に測定される。

【 0 0 3 8 】

ある態様では、免疫原性は、抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブの第 1 の用量の後に毎週測定される。ある態様では、抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブである。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 1 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 2 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 3 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 4 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 5 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の 6 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、免疫原性は、リツキシマブの第 1 の用量の後に 1 週間おきに測定される。

10

【 0 0 3 9 】

ある態様では、B 細胞総数は、抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブの第 1 の用量の 1 週間後に測定される。ある態様では、抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブである。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 2 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 3 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 4 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 5 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 6 週間後に測定される。

20

【 0 0 4 0 】

ある態様では、B 細胞総数は、抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブの第 1 の用量の 1 週間後に測定される。ある態様では、抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブである。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 2 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 3 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 4 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 5 週間後に測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 6 週間後に測定される。

【 0 0 4 1 】

ある態様では、B 細胞総数は、抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブの第 1 の用量の後に毎週測定される。ある態様では、抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブである。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 1 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 2 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 3 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 4 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 5 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の 6 週間後に及びその後毎週測定される。ある態様では、B 細胞総数は、リツキシマブの第 1 の用量の後に 1 週間おきに測定される。

30

【 0 0 4 2 】

4 . 1 . 2 癌を治療するための方法

癌を治療するための方法であって、C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含み、方法は、抗 C D 2 0 抗体、たとえばリツキシマブを対象に投与することを追加で含む、方法が、本明細書において提供される。ある実施形態では、抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブである。癌を治療するための方法であって、C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。

40

【 0 0 4 3 】

ある実施形態では、本明細書において提供される、癌を治療するための方法は、放射線又は化学療法を投与することをさらに含む。ある実施形態では、本明細書において提供さ

50

れる方法は、別の抗癌剤を投与することをさらに含む。ある実施形態では、癌は、血液癌である。ある実施形態では、癌は、固形癌である。ある実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病（AML）、乳癌（たとえばトリプルネガティブ乳癌）、膀胱癌、非小細胞肺癌／癌腫、肝細胞癌（HCC）、肉腫、又は頭頸部癌である。特定の実施形態では、癌は、非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、CD20ポジティブである。特定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、再発性又は難治性である。特定の実施形態では、対象は、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブにより以前に治療されたことがある。

【0044】

ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に及び／又はそれと同時に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体は、リツキシマブである。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片より前に投与される。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片と同時に投与される。

10

【0045】

ある実施形態では、方法は、プロテオソーム阻害剤を対象に投与することを含まない。ある実施形態では、方法は、ボルテゾミブを対象に投与することを含まない。ある実施形態では、方法は、メトトレキサートを対象に投与することを含まない。ある実施形態では、方法は、メトトレキサートを対象に投与することを追加で含む。

20

【0046】

ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容できるキャリアを含む医薬組成物の構成成分である。

【0047】

ある実施形態では、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、本明細書において記載される抗CD47抗体を使用し、癌などのような状態又は障害から保護するための方法が、本明細書において提供される。

【0048】

特定の実施形態では、癌を管理する、治療する、予防する、又はそれから保護するための方法であって、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、CD47（たとえばヒトCD47）に特異的に結合する、本明細書において記載される抗体又は抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含む、方法が、本明細書において提供される。ある実施形態では、癌に関連する1つ又はそれ以上の症状の進行又は重症度を軽減する、阻害する、又は低下させるための方法が、本明細書において提供される。

30

【0049】

本明細書において使用されるように、「投与する」又は「投与」は、粘膜、局所、皮内、非経口、静脈内、皮下、筋肉内送達、及び／又は本明細書において記載される若しくは当技術分野において知られている物理的な送達の任意の他の方法などによって、物質（たとえば抗CD20抗体、たとえばリツキシマブ又は本明細書において提供される抗CD47抗体又はその抗原結合断片）を対象又は患者（たとえばヒト）に注射する行為又はそうでなければ物理的に送達することを指す。ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブの投与は、静脈内に実行される。ある実施形態では、本明細書において提供される抗CD47抗体の投与は、静脈内に実行される。ある実施形態では、リツキシマブ及び本明細書において提供される抗CD47抗体の投与は、静脈内に実行される。

40

【0050】

本明細書において使用されるように、用語「有効量」は、特定の測定値を実現する、たとえば、所与の状態、障害、若しくは疾患（たとえば癌、転移、若しくは血管新生）及び／又はそれに関係する症状の重症度及び／又は期間を低下させる及び／又は寛解させるの

50

に十分である、組成物（たとえば、本明細書において提供される抗体若しくは医薬組成物又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブ又は本明細書において提供される医薬組成物）の量を指す。そのような用語はまた、所与の疾患の前進若しくは進行の低下、減速、若しくは寛解、所与の疾患の再発、発症、若しくは発病の低下、減速、若しくは回復に、及び／又は別の療法（たとえば、本明細書において提供される抗CD47抗体以外の療法）の予防的若しくは治療的効果を改善する若しくは増強するのに必要な量をも包含する。いくつかの実施形態では、本明細書において使用される「有効量」は、本明細書において記載されるように、タンパク質治療薬の免疫原性における低下に関連する、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブの量を指す。

【0051】

たとえば、抗CD47抗体などのようなタンパク質治療薬と組み合わせて投与されることになる抗CD20抗体、たとえばリツキシマブの用量は、約0.1mg/kg体重～約100mg/kg体重を含んでいてもよい。たとえば、抗CD47抗体などのようなタンパク質治療薬と組み合わせて投与されることになるリツキシマブの用量は、約25mg/m²～約1500mg/m²を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、リツキシマブは、0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、又はそれ以上の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、0.1、0.3、0.5、1、2、4、5、8、10、15、20、25、30、50、75、又は100mg/kgの用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、0.3、1、2、4、8、15、又は20mg/kgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、リツキシマブは、25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、750、1000、1250、1500mg/m²、又はそれ以上の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、375mg/m²の用量で対象に投与される。

【0052】

抗CD20抗体、たとえばリツキシマブの投薬頻度は、たとえば、毎日2回～月に1回の範囲にわたってもよい。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週1回、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週1回、375mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2週間ごとに、375mg/m²の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4週間ごとに、375mg/m²の用量で対象に投与される。

【0053】

たとえば、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて投与されることになる抗CD47抗体又はその抗原結合断片の用量は、約0.1mg/kg体重～約100mg/kg体重を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、抗CD47抗体は、0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、又はそれ以上の用量で対象に投与される。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.1、0.3、0.5、1、2、4、5、8、10、15、20、25、30、50、75、又は100mg/kgの用量で対象に投与される。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又は

10

20

30

40

50

その抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0054】

抗CD47抗体又はその抗原結合断片の投薬頻度は、たとえば、毎日2回～週に1回の範囲にわたってもよい。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週1回、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週1回、20 mg / kg の用量で対象に投与される。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、750、1000、1250、1500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.1、0.3、0.5、1、2、4、5、8、10、15、20、25、30、50、75、又は100 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、375 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週1回、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週1回、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。

20

【0056】

ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、2週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週1回、20 mg / kg の用量で対象に投与される。

30

40

【0057】

ある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、4週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週2回、0.3、1、2、4、8、15、又は20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は500 mg / m² の用量で対象に投与され、CD47に結

50

合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4 週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は 500 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4 週間ごとに、300、325、350、375、400、425、450、475、又は 500 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 1 回、 20 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0058】

ある実施形態では、抗 CD20 抗体、たとえばリツキシマブは、毎週 1 回、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、0.3、1、2、4、8、15、又は 20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週 1 回、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週 1 回、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、毎週 1 回、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 1 回、 20 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0059】

ある実施形態では、抗 CD20 抗体、たとえばリツキシマブは、2 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、0.3、1、2、4、8、15、又は 20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、2 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 1 回、 20 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0060】

ある実施形態では、抗 CD20 抗体、たとえばリツキシマブは、4 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、0.3、1、2、4、8、15、又は 20 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 2 回、 8 mg / kg の用量で対象に投与される。ある実施形態では、リツキシマブは、4 週間ごとに、 375 mg / m^2 の用量で対象に投与され、CD47 に結合する抗体又はその抗原結合断片は、毎週 1 回、 20 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0061】

本明細書において使用されるように、他の療法の投与との関連における用語「組み合わせる」は、1 つを超える療法の使用を指す。用語「組み合わせる」の使用は、療法が投与される順番を制限しない。療法は、たとえば、連続的に、順次、同時に、又は併用して投与されてもよい。

【0062】

本明細書において提供される方法のある実施形態では、抗 CD20 抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬、たとえば抗 CD47 抗体より前に投与される。本明細書において提供される方法のある実施形態では、抗 CD20 抗体、たとえばリツキシマブは

、タンパク質治療薬、たとえば抗CD47抗体と同時に投与される。本明細書において提供される方法のある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬、たとえば抗CD47抗体の後に投与される。本明細書において提供される方法のある実施形態では、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブは、タンパク質治療薬、たとえば抗CD47抗体より前に及びそれと同時に投与される。

【0063】

本明細書において使用されるように、用語「対象」及び「患者」は、区別なく使用される。本明細書において使用されるように、対象は、非霊長動物（たとえば雌ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、ウサギ、ラット、マウスなど）又は霊長動物（たとえばサル及びヒト）、たとえばヒトなどのような哺乳動物である。一実施形態では、対象は、本明細書において提供される状態又は障害（たとえば癌、転移、又は血管新生）と診断される哺乳動物、たとえばヒトである。別の実施形態では、対象は、本明細書において提供される状態又は障害（たとえば癌、転移、又は血管新生）を発症する危険性のある哺乳動物、たとえばヒトである。別の実施形態では、対象は、ヒトである。

10

【0064】

本明細書において使用されるように、「血液癌」は、血液の癌を指し、とりわけ白血病、リンパ腫、及び骨髄腫を含む。「白血病」は、感染症と戦うことにおいて効果がない、あまりにも多くの白血球が、作製され、それにより、血小板及び赤血球などのような、血液を構成する他のメンバーを締め出してしまう血液の癌を指す。白血病の症例は、急性又は慢性として分類されることが理解される。白血病のある形態は、非限定的な例として、急性リンパ性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；骨髄増殖性障害／新生物（MPDS）；及び骨髄異形成症候群を含む。「リンパ腫」は、とりわけホジキンリンパ腫、無痛性及び侵襲性非ホジキンリンパ腫の両方、パーキットリンパ腫、並びに濾胞性リンパ腫（小型細胞及び大型細胞）を指してもよい。骨髄腫は、多発性骨髄腫（MM）、巨細胞骨髄腫、重鎖骨髄腫、及び軽鎖又はペンス・ジョーンズ骨髄腫を指してもよい。ある実施形態では、血液癌は、多発性骨髄腫である。ある実施形態では、血液癌は、非ホジキンリンパ腫である。

20

【0065】

単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、本明細書において記載される抗CD47抗体により治療する又は管理することができる状態の非限定的な例は、血液癌及び／又は固形腫瘍並びに異常なCD47発現、活性、及び／又はシグナル伝達に関連する疾患又は障害を含み、非限定的な例として、血液癌及び／又は固形腫瘍を含む。血液癌は、たとえば白血病、リンパ腫、及び骨髄腫を含む。白血病のある形態は、非限定的な例として、急性リンパ性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；骨髄増殖性障害／新生物（MPDS）；及び骨髄異形成症候群を含む。リンパ腫のある形態は、非限定的な例として、ホジキンリンパ腫、無痛性及び侵襲性非ホジキンリンパ腫の両方、パーキットリンパ腫、並びに濾胞性リンパ腫（小型細胞及び大型細胞）を含む。骨髄腫のある形態は、非限定的な例として、多発性骨髄腫（MM）、巨細胞骨髄腫、重鎖骨髄腫、及び軽鎖又はペンス・ジョーンズ骨髄腫を含む。固形腫瘍は、たとえば乳房腫瘍、卵巣腫瘍、肺腫瘍、膵腫瘍、前立腺腫瘍、メラノーマ腫瘍、直腸結腸腫瘍、肺腫瘍、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍、食道腫瘍、肝腫瘍、及び腎腫瘍を含む。

30

40

【0066】

癌及び他の新生物障害に関連する症状は、たとえば炎症、発熱、全身倦怠感、発熱、炎症を起こしたエリアに局所的である場合が多い痛み、食欲不振、体重減少、浮腫、頭痛、疲労、発疹、貧血、筋力低下、筋疲労、及びたとえば腹痛、下痢、又は便秘などのような腹部症状を含む。

【0067】

特定の態様では、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、癌（たとえばMM、NHL、AML、乳癌（たとえばトリプルネガティブ乳癌）、膀胱癌

50

、非小細胞肺癌／癌腫、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肉腫、及び頭頸部癌）を治療する、その進行を遅延させる、その再発を妨げる、予防する、又はその症状を軽減するのに有用な抗ＣＤ４７抗体が、本明細書において提供される。たとえば、本明細書において記載されるＣＤ４７抗体は、単独で又は抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、血液悪性疾患及び／又は腫瘍、たとえば血液悪性疾患及び／又は腫瘍を治療するのに有用である。たとえば、本明細書において記載されるＣＤ４７抗体は、ＣＤ４７＋腫瘍を治療するのに有用である。非限定的な例として、本明細書において記載されるＣＤ４７抗体は、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、乳癌（たとえばトリプルネガティブ乳癌）、卵巣癌、頭頸部癌、膀胱癌、黒色腫、結腸直腸癌、膵癌、肺癌、平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経膠腫、膠芽腫などを治療するのに有用である。固形腫瘍は、たとえば乳房腫瘍、卵巣腫瘍、肺腫瘍（たとえばＮＳＣＬＣ）、膵腫瘍、前立腺腫瘍、メラノーマ腫瘍、直腸結腸腫瘍、肺腫瘍、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍、食道腫瘍、肝腫瘍（たとえば肝細胞癌）、肉腫、及び腎腫瘍を含む。

【００６８】

特定の実施形態では、対象における癌（たとえば血液疾患／癌又は固形癌）を治療するための方法であって、（ｉ）単独で又は抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトＣＤ４７などのようなＣＤ４７に特異的に結合する、本明細書において記載される抗ＣＤ４７抗体又はその抗原結合断片及び（ｉｉ）別の抗癌剤をその必要のある対象に投与すること（たとえば、同時に又は順次投与すること）を含む、方法が、本明細書において提供される。ある実施形態では、抗癌剤は、化学療法剤（たとえば微小管分解遮断薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤、及びＤＮＡ架橋剤又はＤＮＡ傷害剤）である。ある実施形態では、抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤（たとえばＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）（イマチニブメシル酸塩）又はＳＵＴＥＮＴ（登録商標）（ＳＵ１１２４８若しくはスニチニブ））である。チロシンキナーゼ阻害剤の他の非限定的な例は、７０６及びＡＭＮＩ０７（ニロチニブ）、ＲＡＤ００１、ＰＫＣ４１２、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標））、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（商標））、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ（ＲＥＣＥＮＴＩＮ（登録商標））、ＳＰＲＹＣＥＬ（登録商標）（ダサチニブ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標））、レスタウルチニブ、ネラチニブ、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（登録商標））、セマキサニブ、トセラニブ（ＰＡＬＬＡＤΙΑ（商標））、バンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（商標））、及びバタラニブを含む。

【００６９】

特定の態様では、対象における癌（たとえば血液疾患／癌又は固形癌）を治療するための方法であって、（ｉ）単独で又は抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトＣＤ４７などのようなＣＤ４７に特異的に結合する、本明細書において記載される抗ＣＤ４７抗体又はその抗原結合断片及び（ｉｉ）放射線療法をその必要のある対象に投与すること（たとえば、同時に又は順次投与すること）を含む、方法が、本明細書において提供される。

【００７０】

特定の態様では、食作用、たとえば腫瘍細胞のマクロファージ媒介性食作用性死滅を促進する（たとえば誘発する又は増加させる）ための方法であって、単独で又は抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトＣＤ４７に特異的に結合する、本明細書において記載される抗ＣＤ４７抗体の有効量を腫瘍細胞と接触させることを含む、方法が、本明細書において提供される。その必要のある対象（たとえば、ＣＤ４７を発現する腫瘍細胞などのような腫瘍細胞を有する対象）において、食作用、たとえば腫瘍細胞のマクロファージ媒介性食作用性死滅を促進する（たとえば誘発する又は増加させる）ための方法であって、単独で又は抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトＣＤ４７に特異的に結合する、本明細書において記載される抗ＣＤ４７抗体の有効量を対

10

20

30

40

50

象に投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。

【0071】

特定の態様では、腫瘍容積を低下させるための方法であって、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトCD47に特異的に結合する、本明細書において記載される抗CD47抗体の有効量を腫瘍と接触させることを含む、方法が、本明細書において提供される。その必要のある対象（たとえば、CD47発現腫瘍などのような腫瘍を有する対象）において腫瘍容積を低下させるための方法であって、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトCD47に特異的に結合する、本明細書において記載される抗CD47抗体の有効量を対象に投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。

10

【0072】

特定の態様では、癌細胞成長又は増殖を阻害するための方法であって、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトCD47に特異的に結合する、本明細書において記載される抗CD47抗体の有効量を癌細胞と接触させることを含む、方法が、本明細書において提供される。その必要のある対象（たとえば、CD47発現癌細胞などのような癌細胞を有する対象）において癌細胞成長又は増殖を阻害するための方法であって、単独で又は抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、ヒトCD47に特異的に結合する、本明細書において記載される抗CD47抗体の有効量を対象に投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。

【0073】

20

4.2 組成物

4.2.1 タンパク質治療薬

たとえば、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、本明細書において記載される方法において使用されるタンパク質治療薬は、当業者に知られている任意のタンパク質治療薬であってもよい。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、サイトカインである。ある実施形態では、サイトカインは、骨形成タンパク質（BMP）、エリスロポイエチン（EPO）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、インターフェロンアルファ（IFN- α ）、インターフェロンベータ（IFN- β ）、インターロイキン2（IL-2）、インターロイキン11（IL-11）、又はインターフェロンガンマ（IFN- γ ）である。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、インターロイキンである。ある実施形態では、タンパク質治療薬は、酵素ではない。

30

【0074】

ある実施形態では、タンパク質治療薬は、融合タンパク質、たとえばFc含有融合タンパク質、たとえば可溶性受容体融合タンパク質である。

【0075】

4.2.2 抗体

たとえば、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブと組み合わせて、本明細書において記載される方法において使用されるタンパク質治療薬は、抗体治療薬であってもよい。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、リツキシマブである。リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Biogen/Genentech）は、CD20抗原に対して特異的なキメラマウス/ヒトモノクローナルIgG γ 1カッパ抗体である。リツキシマブは、145kDのおよその分子量及びおよそ8.0nMのCD20抗原に対する結合親和性を有する。リツキシマブは、抗生物質ゲンタマイシンを含有する栄養培地における哺乳動物細胞（チャイニーズハムスター卵巣）の浮遊培養によって産生される。ゲンタマイシンは、最終産物において検出可能ではない。RITUXAN（登録商標）は、静脈内投与のための、滅菌、透明、無色で、保存剤なしの液体濃縮物である。RITUXAN（登録商標）は、100mg/10mL又は500mg/50mL使い捨てバイアルのいずれかにいて10mg/mLの濃度で供給される。この製品は、ポリソルベート80（0.7mg/mL）、塩化ナトリウム（9mg/mL）、クエン酸ナトリウム二水和物（7.35

40

50

mg/mL)、及び注射用水中で製剤される。pHは、6.5である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オクレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オフアツムマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、トシツモマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、イブリツモマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オカラツズマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ベルツズマブである。

【0076】

本明細書において使用されるように、また別段の定めがない限り、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲のプラス又はマイナス10%以内を意味する。整数が必要とされる場合、この用語は、最も近い整数に切り上げられた又は切り下げられた、所与の値又は範囲のプラス又はマイナス10%以内を意味する。

10

【0077】

本明細書において使用されるように、用語「抗体」及び「免疫グロブリン」及び「Ig」は、専門用語であり、本明細書において区別なく使用することができ、抗原に特異的に結合する抗原結合部位を有する分子を指す。

【0078】

本明細書において提供される抗体は、たとえばモノクローナル抗体、組換えで産生された抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、マウス抗体（たとえばマウス又はラット抗体）、キメラ抗体、合成抗体、並びに2つの重鎖分子及び2つの軽鎖分子を含む四量体抗体を含むことができる。特定の実施形態では、抗体は、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖-抗体重鎖ペア、細胞内抗体、ヘテロコンジュゲート抗体、単ドメイン抗体、及び一価抗体を含むことができるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、抗体は、これらに限定されないが、単鎖抗体又は単鎖Fv（scFv）（たとえば単一特異性、二重特異性などを含む）、ラクダ化抗体（camelized antibody）、アフィボディ（affibody）、Fab断片、F(ab')断片、F(ab')₂断片、及びジスルフィド結合Fv（sdFv）などのような抗原結合断片又はエピトープ結合断片を含むことができる。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。

20

30

【0079】

抗体は、任意のタイプ（たとえばIgG、IgE、IgM、IgD、IgA、若しくはIgY）、任意のクラス（たとえばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、若しくはIgA₂）、又は任意のサブクラス（たとえばIgG_{2a}若しくはIgG_{2b}）の免疫グロブリン分子とすることができる。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、IgG抗体又はそのクラス（たとえばヒトIgG₁、IgG₂、IgG₃、若しくはIgG₄）又はサブクラスである。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、IgG₁抗体（たとえばヒトIgG₁）又はそのサブクラスである。ある実施形態では、本明細書において記載されるIgG₁抗体は、定常領域において1つ又はそれ以上のアミノ酸置換及び/又は欠失を含む。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、IgG₄抗体（たとえばヒトIgG₄）又はそのサブクラスである。ある実施形態では、本明細書において記載されるIgG₄抗体は、定常領域において1つ又はそれ以上のアミノ酸置換及び/又は欠失を含む。

40

【0080】

本明細書において使用されるように、「抗原」は、抗体が特異的に結合することができるエピトープを含有する成分又は分子である。そのため、抗原はまた、抗体も特異的に結合する。

【0081】

本明細書において使用されるように、「エピトープ」は、専門の用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局所的な領域を指す。エピトープは、線状又は立体構

50

造、非線状、若しくは非連続エピトープとすることができる。ポリペプチド抗原の場合、たとえば、エピトープは、ポリペプチドの連続アミノ酸（「線状」エピトープ）とすることができる又はエピトープは、ポリペプチドの2つ若しくはそれ以上の不連続領域からのアミノ酸（「立体構造」、「非線状」、若しくは「非連続」エピトープ）を含むことができる。一般に、線状エピトープは、二次、三次、又は四次構造に依存するかもしれない又は依存しないかもしれないことが当業者によって十分に理解されるであろう。

【0082】

本明細書において使用されるように、用語「モノクローナル抗体」は、均一な又は実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す、よく知られている専門用語である。用語「モノクローナル」は、抗体を作製するための任意の特定の方法に限定されない。一般に、モノクローナル抗体の集団は、細胞、細胞の集団、又は細胞株によって生成することができる。特定の実施形態では、本明細書において使用される「モノクローナル抗体」は、単一の細胞又は細胞株によって産生される抗体であり、抗体は、たとえば、ELISA又は当技術分野において知られている他の抗原結合若しくは競合的結合アッセイによって又は本明細書において提供される実施例において決定されるように、CD47エピトープに免疫特異的に結合する。特定の実施形態では、モノクローナル抗体は、キメラ抗体又はヒト化抗体とすることができる。ある実施形態では、モノクローナル抗体は、一価抗体又は多価（たとえば二価）抗体である。

【0083】

本明細書において使用されるように、用語「非天然アミノ酸」は、タンパク質を構成するアミノ酸ではないアミノ酸又はその翻訳後修飾変異体を指す。特に、用語は、20の一般的なアミノ酸のうちの1つではないアミノ酸又はピロールリジン若しくはセレノシステイン又はその翻訳後修飾変異体を指す。

【0084】

本明細書において使用されるように、用語「ポリクローナル抗体」は、抗原内の同じ及び/又は異なるエピトープに免疫特異的に結合する、様々な異なる抗体を含む抗体集団を指す。

【0085】

本明細書において使用されるように、用語「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の一部分、一般に、抗体軽鎖又は重鎖の一部分、典型的に、成熟した重鎖における約アミノ末端110～120アミノ酸及び成熟した軽鎖における約アミノ末端90～100アミノ酸を指す。可変領域は、フレームワーク領域（FR）が側面に位置する相補性決定領域（CDR）を含む。一般に、CDR及びFRの空間的な向きは、N-末端～C-末端方向に以下のとおりである：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。あらゆる特定のメカニズム又は理論によって束縛されることを望むものではないが、軽鎖及び重鎖のCDRは、抗原と抗体の相互作用及びエピトープに対する抗体の特異性を主として担うと考えられる。特定の実施形態では、本明細書において記載される抗体のアミノ酸位置のナンバリングは、Kabata et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242におけるようなEUIンデックスに従う。ある実施形態では、可変領域は、ヒト可変領域である。ある実施形態では、可変領域は、マウス（たとえばマウス又はラット）CDR及びヒトフレームワーク領域（FR）を含む。特定の実施形態では、可変領域は、霊長動物（たとえばヒト又は非ヒト霊長動物）可変領域である。ある実施形態では、可変領域は、マウス（たとえばマウス又はラット）CDR及び霊長動物（たとえばヒト又は非ヒト霊長動物）フレームワーク領域（FR）を含む。非限定的な例として、本明細書において記載される可変領域は、ヒト配列の2つ又はそれ以上の断片を複合ヒト配列に構築することから得られる。

【0086】

ある態様では、抗体のCDRは、(i) Kabatナンバリング方式(Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391及びKabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242);又は(ii)本明細書において「Chothia CDR」と呼ばれるであろうChothiaナンバリング手法(たとえば Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917; Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948; Chothia et al., 1992, J. Mol. Biol., 227:799-817; Tramontano A et al., 1990, J. Mol. Biol. 215(1):175-82;及び米国特許第7,709,226号明細書を参照されたい);又は(iii)たとえばLefranc, M.-P., 1999, The Immunologist, 7:132-136及びLefranc, M.-P. et al., 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212(「IMGT CDRs」)において記載されるImMuNoGeneTics(IMGT)ナンバリング方式;又は(iv)MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745に従って決定することができる。たとえばMartin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Duebel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin(2001)もまた参照されたい。

【0087】

Kabatナンバリング方式に関して、抗体重鎖分子内のCDRは、アミノ酸位置31~35に典型的に存在し、これは、任意選択で、35(Kabatナンバリング手法において35A及び35Bと呼ばれる)(CDR1)、アミノ酸位置50~65(CDR2)、及びアミノ酸位置95~102(CDR3)の後に、1つ又は2つのさらなるアミノ酸を含むことができる。Kabatナンバリング方式を使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、アミノ酸位置24~34(CDR1)、アミノ酸位置50~56(CDR2)、及びアミノ酸位置89~97(CDR3)に典型的に存在する。当業者らによく知られているように、Kabatナンバリング方式を使用すると、抗体可変ドメインの実際の線状アミノ酸配列は、FR及び/又はCDRの短縮又は延長により、より少ない又は追加のアミノ酸を含有することができ、そのため、アミノ酸のKabatナンバーは、必ずしもその線状アミノ酸ナンバーと同じではない。

【0088】

本明細書において提供される抗体は、任意のタイプ(たとえばIgG、IgE、IgM、IgD、IgA、若しくはIgY)、任意のクラス(たとえばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、若しくはIgA₂)、又は任意のサブクラス(たとえばIgG_{2a}若しくはIgG_{2b})の免疫グロブリン分子とすることができる。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、IgG抗体(たとえばヒトIgG)又はそのクラス(たとえばヒトIgG₁、IgG₂、IgG₃、若しくはIgG₄)又はサブクラスである。

【0089】

特定の態様では、抗体軽鎖及び重鎖、たとえば別々の軽鎖及び重鎖を含む抗体が、本明細書において提供される。軽鎖に関して、特定の実施形態では、本明細書において記載される抗体の軽鎖は、カッパ(κ)軽鎖である。別の特定の実施形態では、本明細書において記載される抗体の軽鎖は、ラムダ(λ)軽鎖である。別の実施形態では、軽鎖は、混合性配列である、たとえば、軽鎖の可変部分は、カッパ軽鎖配列を含み、軽鎖の定常領域は、ラムダ軽鎖配列を含む又は逆もまた同じである。ある実施形態では、本明細書において

記載される抗体の軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖又はヒトラムダ軽鎖である。ヒト定常領域配列の非限定的な例は、当技術分野において記載されており、たとえば、米国特許第5,693,780号明細書及びKabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい。

【0090】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗CD47抗体又はその抗原結合断片は、親抗体に比べて一定の同一性パーセントを有するアミノ酸配列を含む。

10

【0091】

2つの配列（たとえばアミノ酸配列又は核酸配列）の間の同一性パーセントの決定は、数学的なアルゴリズムを使用して達成することができる。2つの配列の比較に利用される数学的なアルゴリズムの非限定的な例は、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 5873-5877におけるように変更されたKarlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 2264-2268のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215: 403のNBLAST及びXBLASTのプログラムの中に組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索は、本明細書において記載される核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、たとえばスコア=100、ワード長=12に設定されたNBLASTヌクレオチドプログラムパラメーターにより実行することができる。BLASTタンパク質検索は、本明細書において記載されるタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るために、たとえばスコア50、ワード長=3に設定されたXBLASTプログラムパラメーターにより実行することができる。比較目的のために、ギャップアラインメント(gapped alignment)を得るために、Gapped BLASTは、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402において記載されるように利用することができる。その代わりに、PSI-BLASTは、分子の間の遠い関係を検出する繰り返し検索を実行するために使用することができる(同書)。BLAST、Gapped BLAST、及びPSI-BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム(たとえばXBLAST及びNBLAST)のデフォルトパラメーターを使用することができる(たとえばワールドワイドウェブncbi.nlm.nih.govのNational Center for Biotechnology Information(NCBI)を参照されたい)。配列の比較のために利用される数学的なアルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、Myers and Miller, 1988, CABIOS 4: 11-17のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、GCG配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためのALIGNプログラムを利用する場合、PAM120残基重み付け表、12のギャップ長ペナルティー、及び4のギャップペナルティーを使用することができる。

20

30

40

【0092】

2つの配列の間の同一性パーセントは、ギャップを許可する又は許可しない、上記に記載される技術と同様の技術を使用して決定することができる。同一性パーセントを計算する際に、典型的に、全く同じマッチのみが、数えられる。

【0093】

本明細書において記載される抗CD47抗体はまた、CD47に特異的に結合するモノクローナル抗体をも含み、抗体は、有意なレベルの凝集、たとえば赤血球の血球凝集(「RBC血球凝集」)を促進しない(たとえば誘発しない若しくは増加させない)又は引き起こさない。

50

【 0 0 9 4 】

本発明による医薬組成物は、本発明の抗体及び薬学的に許容できるキャリアを含むことができる。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、I g Gアイソタイプである。
いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、アミノ酸配列：

【 化 1 】

(配列番号1) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEPEYKCKVSNKA
LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC
LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY
SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

10

を有するヒトI g G 1アイソタイプである。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態では、ヒトI g G 1定常領域は、抗体のグリコシル化を予防するために、アミノ酸A s n 2 9 7 (四角で囲まれる、K a b a tナンバリング)で、たとえばA s n 2 9 7 A l a (N 2 9 7 A)に修飾される。いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、F c受容体相互作用を改変するために、アミノ酸L e u 2 3 5 (K a b a tナンバリング)で、たとえばL e u 2 3 5 G l u (L 2 3 5 E)又はL e u 2 3 5 A l a (L 2 3 5 A)に修飾される。いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、F c受容体相互作用を改変するために、アミノ酸L e u 2 3 4 (K a b a tナンバリング)で、たとえばL e u 2 3 4 A l a (L 2 3 4 A)に修飾される。いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、両方のアミノ酸2 3 4及び2 3 5で、たとえばL e u 2 3 4 A l a及びL e u 2 3 5 A l a (L 2 3 4 A / L 2 3 5 A)に改変される(K a b a t e t a l 1 9 9 1 Sequences of Proteins of Immunological InterestのE Uインデックス)。

20

30

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、アミノ酸配列：

【 化 2 】

配列番号2) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPCP
APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC
VVVDVSHEDPKVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY
KTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
LHNHYTQKSL SLSPGK

40

を有するヒトI g G 2アイソタイプである。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、ヒトI g G 2定常領域は、抗体のグリコシル化を予防するために、アミノ酸A s n 2 9 7 (四角で囲まれる、K a b a tナンバリング)で、たとえばA s n 2 9 7 A l a (N 2 9 7 A)に修飾される。

50

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、アミノ酸配列：

【 化 3 】

(配列番号3) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQT YTCNVNHKPS NTKVDKRVEL KTPLGDTTHT
 CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP EPKSCDTPPP CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP
 APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED
 CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK
 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

10

を有するヒトIgG3アイソタイプである。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、ヒトIgG3定常領域は、抗体のグリコシル化を予防するために、アミノ酸Asn297（四角で囲まれる、Kabatナンバリング）で、たとえばAsn297Ala（N297A）に修飾される。いくつかの実施形態では、ヒトIgG3定常領域は、半減期を延長するためにアミノ酸435で、たとえばArg435Hに修飾され、（R435H）である（Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological InterestのEUインデックス）。

20

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態では、抗体の定常領域は、アミノ酸配列：

【 化 4 】

(配列番号4) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSSLGTKT YTCNVNHDHPS NTKVDKRVES CKVSNKGLPS
 SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL
 TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

30

を有するヒトIgG4アイソタイプである。

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、鎖交換を予防する又は低下させるために、ヒンジ領域内で、たとえばSer228Pro（S228P）に修飾される。他の実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、Fc受容体相互作用を改変するために、アミノ酸235で、たとえばLeu235Glu（L235E）に修飾される。いくつかの実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、ヒンジ内で及びアミノ酸235で、たとえばSer228Pro及びLeu235Glu（S228P/L235E）に修飾される。いくつかの実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、抗体のグリコシル化を予防するために、アミノ酸Asn297（Kabatナンバリング）で、たとえばAsn297Ala（N297A）に修飾される。本発明のいくつかの実施形態では、ヒトIgG4定常領域は、アミノ酸位置Ser228、Leu235、及びAsn297で修飾される（たとえばS228P/L235E/N297A）（Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest

40

50

のEUインデックス)。本発明の他の実施形態では、抗体は、ヒトIgG4サブクラスであり、グリコシル化を欠く。これらの実施形態では、グリコシル化は、297位(Kabatナンバリング)で、突然変異によって削除することができる、たとえばN297Aとすることができる。他の実施形態では、グリコシル化は、翻訳後グリコシル化の能力を欠く宿主細胞、たとえば細菌若しくは酵母由来の系又は修飾哺乳動物細胞発現系における抗体の産生によって削除することができる。

【0103】

いくつかの実施形態では、ヒトIgG定常領域は、FcRn結合を増強するために修飾される。FcRnへの結合を増強するFc突然変異の例は、Met252Tyr、Ser254Thr、Thr256Glu(それぞれM252Y、S254T、T256E)(Kabatナンバリング、Dall'Acqua et al 2006, J. Biol. Chem. Vol. 281(33)23514-23524)又はMet428Leu及びAsn434Ser(M428L、N434S)(Zallevsky et al 2010 Nature Biotech, Vol. 28(2)157-159)である(Kabat et al 1991 Sequences of Proteins of Immunological InterestのEUインデックス)。

【0104】

いくつかの実施形態では、ヒトIgG定常領域は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)及び/又は補体依存性細胞傷害(CDC)を改変するために修飾される、たとえば、Natsume et al., 2008 Cancer Res, 68(10):3863-72; Idusogie et al., 2001 J Immunol, 166(4):2571-5; Moore et al., 2010 mAbs, 2(2):181-189; Lazar et al., 2006 PNAS, 103(11):4005-4010; Shields et al., 2001 JBC, 276(9):6591-6604; Stavenhagen et al., 2007 Cancer Res, 67(18):8882-8890; Stavenhagen et al., 2008 Advan. Enzyme Regul., 48:152-164; Alegre et al., 1992 J Immunol, 148:3461-3468; Reviewed in Kaneko and Niwa, 2011 Biodrugs, 25(1):1-11において記載されるようにアミノ酸修飾される。

【0105】

いくつかの実施形態では、ヒトIgG定常領域は、ヘテロ二量体化を誘発するために修飾される。たとえば、Thr366にCH3ドメイン内のアミノ酸修飾を有することにより、これが、よりかさのあるアミノ酸、たとえばTry(T366W)と交換される場合、Thr366、Leu368、及びTyr407の位置にそれほどかさのないアミノ酸、たとえばそれぞれSer、Ala、及びValへのアミノ酸修飾(T366S/L368A/Y407V)を有する第2のCH3ドメインと優先的にペアになることができる。CH3修飾を介してのヘテロ二量体化は、たとえば、両CH3ドメイン上のSer354をCysに(S354C)及びY349をCysに(Y349C)変えることによって、ジスルフィド結合の導入によってさらに安定化することができる(Reviewed in Carter, 2001 Journal of Immunological Methods, 248:7-15において概説される)。

【0106】

本発明の他の実施形態では、抗体は、グリコシル化を欠くが、アミノ酸Asn297(Kabatナンバリング)で修飾されない。これらの実施形態では、グリコシル化は、翻訳後グリコシル化能を欠く宿主細胞、たとえば細菌若しくは酵母由来の系又は修飾哺乳動物細胞発現系における抗体の産生によって削除することができる。

【0107】

4.2.2.1 本明細書において提供される方法において使用するための抗CD47抗体特定の態様では、CD47(たとえばヒトCD47)に特異的に結合する抗体は、本明

10

20

30

40

50

細書において提供される方法において使用するためのものである。そのような抗CD47抗体は、米国特許出願公開第2014/0140989号明細書において開示されるすべての抗体を含み、これは、その全体が本明細書において参照によって組み込まれる。そのような抗CD47抗体はまた、国際公開第2016/109415号パンフレットにおいて開示されるすべての抗体をも含み、これは、その全体が本明細書において参照によって組み込まれる。

【0108】

本明細書において使用されるように、用語「CD47」又は「インテグリン関連タンパク質」又は「IAP」又は「卵巢癌抗原」又は「OA3」又は「Rh関連抗原」又は「MER6」は、区別なく使用することができ、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する複数回膜貫通型受容体を指す。例示的なヒトCD47のアミノ酸配列は、下記に提供される（参照によって本明細書において組み込まれるGenBank受入番号Q08722.1（GI:1171879））。シグナル配列（アミノ酸1～18）に下線を引く。

【化5】

```

1 MWPLVAALLL GSACCGSAQL LFNKTSVEF TFCNDTVVIP CFVTNMEAQN TTEVYVKWKF
61 KGRDIYTFDG ALNKSTVPTD FSSAKIEVSQ LLKGDASLKM DKSDAVSHTG NYTCEVTELT
121 REGETIIEIK YRVVSWFSPN ENILIVIFPI FAILLFWGQF GIKTLKYRSG GMDEKTIALL
181 VAGLVITVIV IVGAILFVPG EYSLKNATGL GLIVTSTGIL ILLHYVVFST AIGLTSFVIA
241 ILVIQVIAYI LAVVGLSLCI AACIPMHGPL LISGLSILAL AQLLGLVYMK FVASNQKTIQ
301 PPRKAVEEPL NAFKESKGMM NDE (配列番号48)

```

明確にするために、シグナル配列を除いた例示的なヒトCD47のアミノ酸配列を、下記に提供する。

【化6】

```

1 QLLFNKTSKV EFTFCNDTVV IPCFVTNMEA QNTTEVYVKW KFKGRDIYTF
DGALNKSTVP
61 TDFSSAKIEV SLLKGDASL KMDKSDAVSH TGNYTCEVTE LTREGETIIE
LK YRVVSWFS
121 PNENILIVIF PIFAILLFWG QFGIKTLKYR SSGMDEKTIA LLVAGLVITV
IVIVGAILFV
181 PGEYSLKNAT GLGLIVTSTG ILILLHYVVF STAIGLTSFV IAILVIQVIA
YILAVVGLSL
241 CIAACIPMHG PLLISGLSIL ALAQLLGLVY MKFVASNQKT IQPPRKAVEE
PLNAFKESKG
301 MMNDE (配列番号49)

```

【0109】

本発明はまた、CD47に結合する1つ又はそれ以上のモノクローナル抗体又はその免疫学的活性断片を含む医薬組成物であって、抗体は、投与の後に赤血球の有意なレベルの血球凝集を引き起こさない、医薬組成物を提供する。

【0110】

血球凝集は、二価CD47結合要素により治療された場合に、2つのCD47発現細胞が、凝集する又は塊になる、同種の(homotypic)相互作用の一例である。細胞表面上のCD47に結合し、且つ細胞が塊になる現象を引き起こさない本発明の抗体の能力は、赤血球に限られたものではない。本発明の抗体は、CD47ポジティブ細胞株、たとえばDauidi細胞が塊になるのを促進しないように、CD47に、比類なく結合することが観察された。

【0111】

ある場合には、本明細書において提供される方法において使用するための抗体は、配列番号 5 ~ 30 からなる群から選択される可変重 (VH) 鎖領域を含む。抗体は、配列番号 31 ~ 47 からなる群から選択される可変軽 (VL) 鎖領域を任意選択で含む。ある場合には、抗体は、配列番号 5 ~ 30 からなる群から選択される VH 鎖領域及び配列番号 31 ~ 47 からなる群から選択される VL 鎖領域を含む。本発明の抗体はまた、配列番号 5 ~ 30 の少なくとも 1 つに示される配列と少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又はそれ以上同一である可変重鎖及び配列番号 31 ~ 47 の少なくとも 1 つに示される配列と少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又はそれ以上同一である可変軽鎖を有する抗体をも含む。他の態様では、抗体は、配列番号 31 ~ 39、42、43、44、及び 47 のいずれか 1 つにおいて提供される VL 領域とペアになった、配列番号 5、7、8、11、15 ~ 17、20 ~ 22、及び 27 ~ 30 のいずれか 1 つにおいて提供される VH 領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号 31、32、35、40、41、42、43、44、及び 47 のいずれか 1 つにおいて提供される VL 領域とペアになった、配列番号 5、7、8、11、12、15 ~ 17、20 ~ 22、及び 27 ~ 30 のいずれか 1 つにおいて提供される VH 領域を含む。さらに別の態様では、抗体は、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。

【 0 1 1 2 】

【表 1】

表 1. 例示的な抗 CD47 抗体 VH/VL の組み合わせ。

抗体	可変重(VH)鎖	可変軽(VL)鎖
2A1	配列番号 5	配列番号 31
2A1-xi	配列番号 5	配列番号 32
AB2.03	配列番号 7	配列番号 33
AB2.04	配列番号 7	配列番号 34
AB2.05	配列番号 7	配列番号 35
AB2.06	配列番号 7	配列番号 36
AB2.07	配列番号 7	配列番号 37
AB2.08	配列番号 7	配列番号 38
AB2.09	配列番号 7	配列番号 39
AB2.13	配列番号 7	配列番号 43

AB3.09	配列番号 8	配列番号 39
AB6.12	配列番号 11	配列番号 42
AB6.13	配列番号 11	配列番号 43
AB6.14	配列番号 11	配列番号 44
AB6.17	配列番号 11	配列番号 47
AB10.13	配列番号 15	配列番号 43
AB10.14	配列番号 15	配列番号 44
AB11.05	配列番号 16	配列番号 35
AB12.05	配列番号 17	配列番号 35
AB15.05	配列番号 20	配列番号 35
AB16.05	配列番号 21	配列番号 35
AB17.05	配列番号 22	配列番号 35
AB22.05	配列番号 27	配列番号 35
AB23.05	配列番号 28	配列番号 35
AB24.05	配列番号 29	配列番号 35
AB25.05	配列番号 30	配列番号 35

10

20

30

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法において使用するための C D 4 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 0、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 6 5、又は配列番号 6 6 において示される V H 相補性決定領域 1 (C D R 1) 配列、配列番号 5 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5、又は配列番号 7 6 において示される V H C D R 2 配列、配列番号 5 2 又は配列番号 7 7 において示される V H C D R 3 配列、配列番号 5 3、配列番号 6 7、又は配列番号 6 8 において示される V L C D R 1 配列、配列番号 5 4、配列番号 6 9、配列番号 7 0、又は配列番号 7 1 において示される V L C D R 2 配列、及び配列番号 5 5 において示される V L C D R 3 配列を含む。たとえば、抗体又はその免疫学的活性断片は、配列番号 5 0 において示される V H C D R 1 配列、配列番号 5 1 において示される V H C D R 2 配列、配列番号 5 2 において示される V H C D R 3 配列、配列番号 5 3 において示される V L C D R 1 配列、配列番号 5 4 において示される V L C D R 2 配列、及び配列番号 5 5 において示される V L C D R 3 配列を含む。別の実施例では、抗体又はその免疫学的活性断片は、配列番号 5 0 において示される V H C D R 1 配列、配列番号 7 2 において示される

40

50

VH CDR2配列、配列番号52において示されるVH CDR3配列、配列番号53において示されるVL CDR1、配列番号71において示されるVL CDR2配列、及び配列番号55において示されるVL CDR3配列を含む。

【0114】

特定の態様では、ヒトCD47に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗CD47抗体は、親抗CD47抗体の変異体であり、抗CD47抗体は、無細胞(CF)発現系を使用して産生される場合、CF系において発現された場合の親抗CD47抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗CD47抗体は、親抗CD47抗体に比べて、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば1~15のアミノ酸修飾を含む。特定の態様では、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば1~15のアミノ酸修飾は、重鎖又はVH(たとえば配列番号6)内にある。特定の態様では、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば1~15のアミノ酸修飾は、VH(たとえば配列番号6)のフレームワーク領域内にある。ある態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体は、親抗CD47抗体のCDR(たとえばKabata CDR)を含む、親抗CD47抗体の変異体である。

10

【0115】

特定の態様では、ヒトCD47に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗CD47抗体は、親抗CD47抗体の変異体であり、抗CD47抗体は、無細胞(CF)発現系を使用して産生される場合、CF系において発現された場合の親抗CD47抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗CD47抗体は、親抗CD47抗体に比べて、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば1~15のアミノ酸修飾を含む。特定の態様では、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば5又は14のアミノ酸修飾は、重鎖又はVH(たとえば配列番号6)内にある。特定の態様では、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば5、10、13、又は14のアミノ酸修飾は、VH(たとえば配列番号6)のフレームワーク領域内にある。特定の態様では、1つ又はそれ以上のアミノ酸修飾、たとえば5、13、又は14のアミノ酸修飾は、VH(たとえば配列番号6)のフレームワーク領域内にある。ある態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体は、親抗CD47抗体のCDR(たとえばKabata CDR)を含む、親抗CD47抗体の変異体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1 Zアロタイプアイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG4P又はIgG4PEなどのようなIgG4アイソタイプ抗体である。

20

30

【0116】

特定の態様では、ヒトCD47に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗CD47抗体は、親抗CD47抗体の変異体であり、抗CD47抗体は、無細胞(CF)発現系を使用して産生される場合、CF系において発現された場合の親抗CD47抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有する。特定の実施形態では、親抗CD47抗体は、抗体AB6.12である(たとえば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014/0140989 A1号明細書を参照されたい)。抗体AB6.12の重鎖可変領域(VH)及び軽鎖可変領域(VL)のアミノ酸配列は、下記に提供され、Kabata CDRに下線を引く。ある態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体は、親抗体AB6.12の変異体であり、親抗体AB6.12のCDR(たとえばKabata CDR)、たとえば配列番号50、72、52、53、71、及び55を含む。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG1 Zアロタイプアイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗CD47抗体は、IgG4P又はIgG4PE

40

50

などのような I g G 4 アイソタイプ抗体である。

【 0 1 1 7 】

抗 C D 4 7 抗体 A B 6 . 1 2 重鎖可変領域 (V H) (K a b a t C D R 1 ~ 3 に下線を引く、配列番号 5 0、7 2、及び 5 2) :

【 化 7 】

QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDY¹YLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQ
KFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM²DYWGQGT³TVTV (配列
番号6)

10

【 0 1 1 8 】

抗 C D 4 7 抗体 A B 6 . 1 2 軽鎖可変領域 (V L) (K a b a t C D R 1 ~ 3 に下線を引く、配列番号 5 3、7 1、及び 5 5) :

【 0 1 1 9 】

【 化 8 】

NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLV
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS¹SLQPEDFATYYCLQYDEF²PYTFGGG³TKVEIK (配列番号42)

【 0 1 2 0 】

特定の実施形態では、本明細書において記載される抗 C D 4 7 は、たとえば親抗体、たとえば、本明細書において記載される抗 C D 4 7 抗体から選択される親抗体の V H フレームワーク領域中に 1 つ又はそれ以上のアミノ酸修飾 (たとえば 1 ~ 1 5 のアミノ酸修飾) を含む。

20

【 0 1 2 1 】

特定の態様では、ヒト C D 4 7 に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗 C D 4 7 抗体は、親抗 C D 4 7 抗体の変異体であり、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞 (C F) 発現系を使用して産生される場合、 C F 系において発現された場合の親抗 C D 4 7 抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗 C D 4 7 抗体は、以下の N - 末端 ~ C - 末端の配列を含む V H を含み :

30

【 化 9 】

X₁QX₂QLVQSGAEVKKX₃GX₄SVKVSCKASGFNIKDY¹YLHWVRQAPGQX₅LEWMGW
IDPDQGDTEYAQKX₆QX₇RVX₈TX₉DX₁₀SX₁₁STAYMELX₁₂SLRSX₁₃DTAX₁₄YYCNA
AYGSSSYPM²DYWGQGT³TVTV (配列番号89)

式中

【 化 1 0 】

X₁-X₁₄

40

の下線を引いたアミノ酸残基は、N - 末端から C - 末端に並べられ、X₁は、Mであり又はX₁位にアミノ酸はなく、X₂は、M又はVなどのような疎水性側鎖を有するアミノ酸であり、X₃は、T又はPであり、X₄は、S又はAであり、X₅は、A又はGなどのような脂肪族側鎖を有する酸であり、X₆は、F又はLであり、X₇は、D又はGであり、X₈は、I又はMなどのような疎水性側鎖を有するアミノ酸であり、X₉は、R又はTであり、X₁₀は、R又はTであり、X₁₁は、M又はTであり、X₁₂は、S又はRであり、X₁₃は、E又はDなどのような負に荷電しているアミノ酸であり、及びX₁₄は、M又はVなどのような疎水性側鎖を有するアミノ酸である。

【 0 1 2 2 】

50

特定の態様では、本明細書において記載される抗CD47抗体は、配列番号89の配列を含むVHを含み、X₁位のアミノ酸は、Mなどのような任意のアミノ酸であり、X₂は、Mではなく、X₃は、Tではなく、X₄は、Sではなく、X₅は、Aではなく、X₆は、Fではなく、X₇は、Dではなく、X₈は、Iではなく、X₉は、Rではなく、X₁₀は、Rではなく、X₁₁は、Mではなく、X₁₂は、Sではなく、X₁₃は、Eではなく、及び／又はX₁₄は、Mではない。特定の態様では、X₁～X₁₄のうちの任意の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14は、これらのアミノ酸ではない。特定の態様では、VHアミノ酸配列は、抗体AB6.12のVHアミノ酸配列ではない、たとえば、VHアミノ酸配列は、配列番号6ではない。

【0123】

10

特定の態様では、本明細書において記載される抗CD47抗体は、配列番号89の配列を含むVHを含み、X₇位のアミノ酸は、Gではなく、X₉は、Aではなく、及び／又はX₁₁は、Sではない。特定の態様では、X₇、X₉、及びX₁₁のうちの任意の1、2、又は3は、これらのアミノ酸ではない。特定の態様では、X₇位のアミノ酸がGである場合、X₈は、Mであり及び／若しくはX₁₀は、Tであり、X₉は、Aではなく、並びに／又はX₁₁は、Sではない。

【0124】

特定の態様では、本明細書において記載される抗CD47抗体は、配列番号89の配列を含むVHを含み、X₇位のアミノ酸は、Gではなく、X₈は、Mではなく、X₉は、Eではなく、X₁₀は、Tではなく、及び／又はX₁₁は、Tではない。特定の態様では、X₇～X₁₁のうちの任意の1、2、3、又は4は、これらのアミノ酸ではない。特定の態様では、X₇位のアミノ酸がGである場合、X₈は、Mであり、X₁₀は、Tであり、X₉は、Eではなく、X₁₁は、Tである。

20

【0125】

特定の態様では、本明細書において記載される抗CD47抗体は、配列番号89の配列を含むVHを含み、VHは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014/0140989 A1号明細書の配列番号5、6、7、8、9、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は30のアミノ酸配列を含まない。特定の態様では、本明細書において記載される抗CD47抗体は、配列番号89のコンセンサス配列を含むVHを含み、VHは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014/0140989 A1号明細書の配列番号5、6、7、8、9、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は30のアミノ酸配列のフレームワーク領域を含まない。

30

【0126】

特定の態様では、X₁は、Mであり、X₂は、Vであり、X₃は、Pであり、X₄は、Aであり、X₅は、Gであり、X₆は、Lであり、X₇は、Gであり、X₈は、Mであり、X₉は、Tであり、X₁₀は、Tであり、X₁₁は、Tであり、X₁₂は、Rであり、X₁₃は、Dであり、及び／又はX₁₄は、Vである。特定の態様では、X₁～X₁₄のうちの任意の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14は、これらのアミノ酸である。

40

【0127】

特定の態様では、X₁は、Mであり、X₂は、Mであり、X₃は、Pであり、X₄は、Sであり、X₅は、Aであり、X₆は、Fであり、X₇は、Gであり、X₈は、Iであり、X₉は、Rであり、X₁₀は、Rであり、X₁₁は、Tであり、X₁₂は、Rであり、X₁₃は、Eであり、及び／又はX₁₄は、Vである。特定の態様では、X₁～X₁₄のうちの任意の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14は、これらのアミノ酸である。

【0128】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体は、抗体AB6.12で

50

はない。特定の態様では、本明細書において提供される抗 C D 4 7 抗体は、抗体 A B 6 . 1 2 の V H (たとえば配列番号 6) 及び / 又は V L (たとえば配列番号 4 2) を含まない。
【 0 1 2 9 】

特定の態様では、本明細書において提供される抗 C D 4 7 抗体は、表 2 に示される以下の V H アミノ酸配列のうちの 1 つを含む。

【 0 1 3 0 】

【 表 2 】

表 2: V H アミノ酸配列

配列番号	説明	VH アミノ酸配列
89	コンセンサス	<u>X</u> ₁ <u>Q</u> <u>X</u> ₂ QLVQSGAEVKK <u>X</u> ₃ G <u>X</u> ₄ SVKVSCKASGFNIKDY _Y LHWVRQAPGQ <u>X</u> ₅ LEWMGWIDPDQGDTEYAQK <u>X</u> ₆ <u>Q</u> <u>X</u> ₇ RVT <u>X</u> ₈ T <u>X</u> ₉ D <u>X</u> ₁₀ S <u>X</u> ₁₁ STAYMEL <u>X</u> ₁₂ SLR S <u>X</u> ₁₃ DTA <u>X</u> ₁₄ YYCNAAYGSSSYPM _{DY} WGQGT _{TV} TV
90	13m	MQVQLVQSGAEVKK <u>P</u> GASVKVSCKASGFNIKDY _Y LHWVRQAPGQ <u>G</u> LE WMGWIDPDQGDTEYAQK <u>L</u> QGRVT <u>M</u> TTDT <u>S</u> TSTAYMEL <u>R</u> SLRSDDTAYY YCNAAYGSSSYPM _{DY} WGQGT _{TV} TV
91	5m	MQMQLVQSGAEVKK <u>P</u> GSSSVKVSCKASGFNIKDY _Y LHWVRQAPGQ <u>A</u> LE WMGWIDPDQGDTEYAQK <u>L</u> QGRVT <u>M</u> TTDT <u>S</u> TSTAYMEL <u>R</u> SLRSDDTAYY YCNAAYGSSSYPM _{DY} WGQGT _{TV} TV

10

【 0 1 3 1 】

特定の態様では、ヒト C D 4 7 に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗 C D 4 7 抗体は、親抗 C D 4 7 抗体の変異体であり、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞 (C F) 発現系を使用して産生される場合、 C F 系において発現された場合の親抗 C D 4 7 抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗 C D 4 7 抗体は、配列番号 9 0 を含む V H を含む。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1、 I g G 2、 I g G 3、又は I g G 4 アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1 アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1 Z アロタイプアイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 4 P 又は I g G 4 P E などのような I g G 4 アイソタイプ抗体である。

20

【 0 1 3 2 】

特定の態様では、ヒト C D 4 7 に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗 C D 4 7 抗体は、親抗 C D 4 7 抗体の変異体であり、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞 (C F) 発現系を使用して産生される場合、 C F 系において発現された場合の親抗 C D 4 7 抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗 C D 4 7 抗体は、配列番号 9 1 を含む V H を含む。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1、 I g G 2、 I g G 3、又は I g G 4 アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1 アイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 1 Z アロタイプアイソタイプ抗体である。ある態様では、そのような抗 C D 4 7 抗体は、 I g G 4 P 又は I g G 4 P E などのような I g G 4 アイソタイプ抗体である。

30

【 0 1 3 3 】

特定の態様では、本明細書において提供される抗 C D 4 7 抗体 (I g G 1 - 1 3 m) は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含む I g G 1 重鎖を含む：

40

【化 1 1】

MQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号81)

10

【0 1 3 4】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG1-13mZ)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG1-Zアロタイプ重鎖を含む：

【化 1 2】

MQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCNAAYGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCL
VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号82)

20

【0 1 3 5】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG1-5m)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG1重鎖を含む：

【化 1 3】

MQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRSEDVAVYYCNAAYGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号83)

40

【0 1 3 6】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG4P-13m)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG4P抗体を含む：

50

【化 1 4】

MQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCNAAAGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (配列番号84)

10

【0 1 3 7】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG4P-5m)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG4P重鎖を含む：

【化 1 5】

MQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRSEDTAVYYCNAAAGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (配列番号85)

20

【0 1 3 8】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG4PE-13m)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG4PE重鎖を含む：

【化 1 6】

MQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCNAAAGSSSYPMQDYWGQGTITVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
 NHYTQKSLSLSLGK (配列番号86)

40

【0 1 3 9】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体(IgG4PE-5m)は、下記に示されるようなアミノ酸配列を含むIgG4PE重鎖を含む：

50

【化 17】

MQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYA
 QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMQDYWGQTTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
 NYHTQKSLSLSLGK (配列番号87)

10

【0140】

特定の態様では、ヒトCD47に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗CD47抗体は、親抗CD47抗体の変異体であり、抗CD47抗体は、無細胞(CF)発現系を使用して産生される場合、CF系において発現された場合の親抗CD47抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗CD47抗体は、カップ又はラムダ軽鎖定常領域(たとえばヒトカップ又はラムダ軽鎖定常領域)を含む軽鎖、たとえば配列番号88を含む。

20

【0141】

特定の態様では、ヒトCD47に特異的に結合する抗体、たとえばモノクローナル抗体が、本明細書において提供され、そのような抗CD47抗体は、親抗CD47抗体の変異体であり、抗CD47抗体は、無細胞(CF)発現系を使用して産生される場合、CF系において発現された場合の親抗CD47抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有し、抗CD47抗体は、(i)本明細書において記載されるVH(たとえば配列番号89、90、若しくは91)又は本明細書において記載される重鎖(たとえば配列番号81~87のいずれか1つ)及び(ii)カップ又はラムダ軽鎖定常領域(たとえばヒトカップ又はラムダ軽鎖定常領域)を含む軽鎖、たとえば、下記に示されるような配列番号88(抗CD47抗体軽鎖(Igκ))又はN-末端にアミノ酸Mを有していない配列番号88を含む：

30

【化 18】

MNIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSR
 FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
 QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号88)

【0142】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号42のアミノ酸配列に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、又は少なくとも99%の配列同一性を有するVLドメインを含み、抗体は、CD47に特異的に結合する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号42のアミノ酸配列に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、又は少なくとも99%の配列同一性を有するVLドメインを含み、抗体は、CD47に特異的に結合し、抗体は、配列番号42のCDR(たとえばVL CDR1~3)(たとえば配列番号53、71、及び55)と同一であるCDR(たとえばVL CDR1~3)を含む。

40

50

【 0 1 4 3 】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 88 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖を含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 88 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽ドメインを含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗体は、配列番号 88 の C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) (たとえば配列番号 5 3、7 1、及び 5 5) と同一である C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) を含む。

10

【 0 1 4 4 】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する V H ドメインを含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞発現系を使用して産生される場合、C F 発現系において産生された場合の親抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する V H ドメインを含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗体は、配列番号 6 の C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) (たとえば配列番号 5 0、7 2、及び 5 2) と同一である C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) を含む。

20

【 0 1 4 5 】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 78 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖を含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞発現系を使用して産生される場合、C F 発現系において産生された場合の親抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 78 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する重ドメインを含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗体は、配列番号 78 の C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) (たとえば配列番号 5 3、7 1、及び 5 5) と同一である C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) を含む。

30

【 0 1 4 6 】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 79 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖を含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗 C D 4 7 抗体は、無細胞発現系を使用して産生される場合、C F 発現系において産生された場合の親抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 79 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する重ドメインを含み、抗体は、C D 4 7 に特異的に結合し、抗体は、配列番号 79 の C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) (たとえば配列番号 5 3、7 1、及び 5 5) と同一である C D R (たとえば V L C D R 1 ~ 3) を含む。

40

【 0 1 4 7 】

ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 80 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90

50

%、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖を含み、抗体は、CD47 に特異的に結合し、抗 CD47 抗体は、無細胞発現系を使用して産生される場合、CF 発現系において産生された場合の親抗体と比較して、より高い抗体発現力価又は収量を有する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 80 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する重ドメインを含み、抗体は、CD47 に特異的に結合し、抗体は、配列番号 80 の CDR (たとえば VL CDR 1 ~ 3) (たとえば配列番号 53、71、及び 55) と同一である CDR (たとえば VL CDR 1 ~ 3) を含む。

【0148】

表 3 は、本明細書において記載される抗 CD47 抗体アミノ酸配列の表を提供する。ある実施形態では、本明細書において記載される抗体は、表 3 からの任意の軽鎖可変領域配列及び表 3 からの任意の重鎖可変領域配列を含む。

【表 3】

表3. 抗CD47抗体アミノ酸配列。

配列 番号	説明	アミノ酸配列
1	IgG1	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS

10

20

30

40

50

		KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
2	IgG2	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVET KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK	
3	IgG3	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YTCNVNHKPS NTKVDKRVEL KTPLGDTTHT CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP EPKSCDTPPP CPRCPEPKSC DTPPPCPRCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG	10
4	IgG4	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLD DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK	20
5	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	EVQLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYHLHWVKQR PEQGLEWIGW IDPDNGDTEY APKFQGKATM TADTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAAAY GSSSYPMDYW GQGTSVTY	
6	抗CD47抗体 AB6.12 重鎖可変領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYHLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDQGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAVYYCNAAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTY	
7	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYHLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAVYYCNAAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTY	30
8	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	EVQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYHLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAVYYCNAAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTY	
9	ヒト化 CD47抗体の	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYHLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQGRVTM TADTSSNTAY	40

	可変重鎖領域	MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
10	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQGRVTM TEDTSTD TAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
11	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDQGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
12	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDYGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
13	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDSGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
14	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNADTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
15	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNTDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
16	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSPYPM DYW GQGTTVTV*
17	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV

10

20

30

40

50

18	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
19	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYNFT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
20	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTIT YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
21	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFK YYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
22	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
23	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
24	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTIT DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV
25	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGYTFK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYVCNAAY GSSSYPM DYW GQGTTVTV

10

20

30

40

50

26	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFTFK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
27	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY LQLSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
28	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	QMQLVQSGAE VKKTGSSVKV SCKASGFNIK DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLTSED TAVYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
29	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKVSGFNIN DYYLHWVRQA PGQALEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
30	ヒト化 CD47抗体の 可変重鎖領域	EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKVSGFNIN DYYLHWVQQA PGKGLEWMGW IDPDNGDTEY AQKFQDRVTI TRDRSMSTAY MELSSLRSED TAMYYCNAAY GSSSYPMDYW GQGTTVTV
31	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIKMTQSPSS LYASLGERVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKSPKILYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YSLTISSLEY EDMGIYYCLQ YDEFPYTFGG GTKLEMK
32	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIKMTQSPSS LYASLGERVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKSPKILYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YSLTISSLEY EDMGIYYCLQ YDEFPYTFGG GTKLEIK
33	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKAPKLLYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
34	ヒト化 CD47抗体の	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKAPKSLYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP

10

20

30

40

50

	可変軽鎖領域	EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
35	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
36	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKAPKRLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
37	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIH RYLAWYQQKP GKVPKLLIYR ANRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQ EDVATYYCLQ YDEFPYTFGQ GTKVEIK
38	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQDIH RYLAWYQQKP GQAPRLIYR ANRRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLQ EDFAVYYCLQ YDEFPYTFGQ GTRLEIK
39	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
40	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
41	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
42	抗CD47抗体 AB6.12 軽鎖可変領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQ EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK

10

20

30

40

50

43	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
44	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
45	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
46	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCKASQDIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
47	ヒト化 CD47抗体の 可変軽鎖領域	NIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRARQGIH RYLSWFQQKP GKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPYTFGG GTKVEIK
48	例示的な ヒトCD47配列	MWPLVAALLL GSACCGSAQL LFNKTKSVEF TFCNDTVVIP CFVTNMEAQN TTEVYVKWKF KGRDIYTFDG ALNKSTVPTD FSSAKIEVSQ LLKGDASLKM DKSDAVSHTG NYTCEVTELT REGETIIEELK YRVVSWFSPN ENILIVIFPI FAILLFWGQF GIKTLKYRSG GMDEKTIALL VAGLVITVIV IVGAILFVPG EYSLKNATGL GLIVTSTGIL ILLHYYVFST AIGLTSFVIA ILVIQVIAYI LAVVGLSLCI AACIPMHGPL LISGLSILAL AQLLGLVYMK FVASNQKTIQ PPRKAVEEPL NAFKESKGM NDE
49	シグナル配列 なしの 例示的な ヒトCD47配列	QLLFNKTCSV EFTFCNDTVV IPCFVTNMEA QNTTEVYVKW KFKGRDIYTF DGALNKSTVP TDFSSAKIEV SLLKGDASL KMDKSDAVSH TGNYTCEVTE LTREGETIIE LKYRVVSWFS PNENILIVIF PIFAILLFWG QFGIKTLKYR SSGMDEKTIA LLVAGLVITV IVIVGAILFV PGEYSLKNAT GLGLIVTSTG ILILLHYYVF STAIGLTSFV IAILVIQVIA YILAVVGLSL CIAACIPMHG PLLISGLSIL ALAQLLGLVY MKFVASNQKT IQPPRKAVEE PLNAFKESKG MMNDE

10

20

30

40

50

50	VH CDR1の アミノ酸配列	GFNIKDYYLH
51	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDNGDTE
52	VH CDR3の アミノ酸配列	NAAYGSSSYPM DY
53	VL CDR1の アミノ酸配列	KASQDIHRYLS
54	VL CDR2の アミノ酸配列	RANRLVD
55	VL CDR3の アミノ酸配列	LQYDEFPYT
56	CD47エピーブ	KGRD
57	VH CDR1の アミノ酸配列	GYTFTYYLH
58	VH CDR1の アミノ酸配列	GFTFTYYLH
59	VH CDR1の アミノ酸配列	GYNFTYYLH
60	VH CDR1の アミノ酸配列	GYTITYYLH
61	VH CDR1の アミノ酸配列	GYTFKYYLH
62	VH CDR1の アミノ酸配列	GYTFTDYLH
63	VH CDR1の アミノ酸配列	GFTFTDYLH
64	VH CDR1の アミノ酸配列	GFTITDYLH
65	VH CDR1の アミノ酸配列	GYTFKDYLH
66	VH CDR1の アミノ酸配列	GFTFKDYLH

10

20

30

40

50

67	VL CDR1の アミノ酸配列	RASQDIHRYLA
68	VL CDR1の アミノ酸配列	RARQGIHRYLS
69	VL CDR2の アミノ酸配列	RANRLQS
70	VL CDR2の アミノ酸配列	RANRRAT
71	VL CDR2の アミノ酸配列	RANRLVS
72	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDQGDTE
73	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDYGDTE
74	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDSGDTE
75	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDNADTE
76	VH CDR2の アミノ酸配列	WIDPDNTDTE
77	VH CDR3の アミノ酸配列	NAAYGSSPYFMDY
78	抗CD47抗体 IgG1重鎖	MQMQLVQSGA EVKKTGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQDRVT ITRDRSMSTA YMESSSLRSE DTAMYYCNAA YGSSSYPM DY WGQGT TVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVT SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHC PPCAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
79	抗CD47抗体 IgG4P重鎖	MQMQLVQSGA EVKKTGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKFQDRVT ITRDRSMSTA YMESSSLRSE DTAMYYCNAA YGSSSYPM DY WGQGT TVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVT SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGK

10

20

30

40

50

		TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE	SKYGPPCPPC TCVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	PAPEFLGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQK
80	抗CD47抗体 IgG4PE重鎖 (S228P及び L235E置換を含む)	MQMQLVQSGA APGQALEWMG YMESSSLRSE SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	EVKKTGSSVK WIDPDQGDTE DTAMYCNAA PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE	VSCASGFNI YAQKFQDRVT YGSSSYPMY ESTAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	KDYLLHWVRQ ITRDRSMSTA WGQGTTVTVS KDYFPEPVT TVPSSSLGK PAPEFEGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQK
81	抗CD47抗体 IgG1-13m重鎖	MQVQLVQSGA APGQGLEWMG YMELSLRSD SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYICNVNHKP GPSVFLFPPK WYVDGVEVHN KEYKCKVSNK ELTKNQVSLT VLSDGSFFL TQKSLSLSPG	EVKKPGASVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNAA PLAPSSKSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKKVE PKDTLMISRT AKTKPREEQY ALPAPIEKT CLVKGFYPSD YSKLTVDKSR	VSCASGFNI YAQKLQGRVT YGSSSYPMY GGTAALGCLV SGLYSLSSV PKSCDKTHTC PEVTCVVVDV NSTYRVVSVL SKAKQPREP IAVEWESNGQ WQQGNVFSCS	KDYLLHWVRQ MTTDTSTSTA WGQGTTVTVS KDYFPEPVT TVPSSSLGTQ PPCPAPPELLG SHEDPEVKFN TVLHQDWLNG QVYTLPPSRD PENNYKTTPP VMHEALHNHY
82	抗CD47抗体 IgG1-13mZ重鎖	MQVQLVQSGA APGQGLEWMG YMELSLRSD SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYICNVNHKP GPSVFLFPPK WYVDGVEVHN KEYKCKVSNK EMTKNQVSLT VLSDGSFFL TQKSLSLSPG	EVKKPGASVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNAA PLAPSSKSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKKVE PKDTLMISRT AKTKPREEQY ALPAPIEKT CLVKGFYPSD YSKLTVDKSR	VSCASGFNI YAQKLQGRVT YGSSSYPMY GGTAALGCLV SGLYSLSSV PKSCDKTHTC PEVTCVVVDV NSTYRVVSVL SKAKQPREP IAVEWESNGQ WQQGNVFSCS	KDYLLHWVRQ MTTDTSTSTA WGQGTTVTVS KDYFPEPVT TVPSSSLGTQ PPCPAPPELLG SHEDPEVKFN TVLHQDWLNG QVYTLPPSRE PENNYKTTPP VMHEALHNHY
83	抗CD47抗体 IgG1-5m重鎖	MQMQLVQSGA APGQALEWMG YMELSLRSE SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYICNVNHKP GPSVFLFPPK WYVDGVEVHN	EVKKPGSSVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNAA PLAPSSKSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKKVE PKDTLMISRT AKTKPREEQY	VSCASGFNI YAQKFQGRVT YGSSSYPMY GGTAALGCLV SGLYSLSSV PKSCDKTHTC PEVTCVVVDV NSTYRVVSVL	KDYLLHWVRQ ITRDRSTSTA WGQGTTVTVS KDYFPEPVT TVPSSSLGTQ PPCPAPPELLG SHEDPEVKFN TVLHQDWLNG

10

20

30

40

		KEYKCKVSNK ELTKNQVSLT VLDSGDGSFFL TQKSLSLSPG	ALPAPIEKT CLVKGFYPSD YSKLTVDKSR K	SKAKGQPREP IAVEWESNGQ WQQGNVFSCS VMHEALHNHY	QVYTLPPSRD PENNYKTTTP VMHEALHNHY
84	抗CD47抗体 IgG4P-13m重鎖	MQVQLVQSGA APGQGLEWMG YMERLRLRSD SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	EVKKPGASVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNA PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE SLSLSLGK	VSCASGFNI YAQKLQGRVT YGSSSYPMY ESTAAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQ YRVVSVLT KGQPREPQV EWESNGQPE GNVFSCSVM EALHNHYTQ	KDYLLHWVRQ MTTDTSTSTA WGQGTITVTS KDYFPEPVT TVPSSSLGK PAPEFLGGPS DPEVQFNWY HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQ
85	抗CD47抗体 IgG4P-5m重鎖	MQMQLVQSGA APGQALEWMG YMERLRLRSE SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	EVKKPGSSVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNA PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE SLSLSLGK	VSCASGFNI YAQKFQGRVT YGSSSYPMY ESTAAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQ YRVVSVLT KGQPREPQV EWESNGQPE GNVFSCSVM EALHNHYTQ	KDYLLHWVRQ ITRDRSTSTA WGQGTITVTS KDYFPEPVT TVPSSSLGK PAPEFLGGPS DPEVQFNWY HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQ
86	抗CD47抗体 IgG4PE-13m重鎖	MQVQLVQSGA APGQGLEWMG YMERLRLRSD SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	EVKKPGASVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNA PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE SLSLSLGK	VSCASGFNI YAQKLQGRVT YGSSSYPMY ESTAAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQ YRVVSVLT KGQPREPQV EWESNGQPE GNVFSCSVM EALHNHYTQ	KDYLLHWVRQ MTTDTSTSTA WGQGTITVTS KDYFPEPVT TVPSSSLGK PAPEFEGGPS DPEVQFNWY HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQ
87	抗CD47抗体 IgG4PE-5m重鎖	MQMQLVQSGA APGQALEWMG YMERLRLRSE SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	EVKKPGSSVK WIDPDQGDTE DTAVYYCNA PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRV TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE SLSLSLGK	VSCASGFNI YAQKFQGRVT YGSSSYPMY ESTAAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQ YRVVSVLT KGQPREPQV EWESNGQPE GNVFSCSVM EALHNHYTQ	KDYLLHWVRQ ITRDRSTSTA WGQGTITVTS KDYFPEPVT TVPSSSLGK PAPEFEGGPS DPEVQFNWY HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTTPVLD EALHNHYTQ

10

20

30

40

50

		SLSLSLGK
88	軽鎖 (Igカッパ)	MNIQMTQSPS AMSASVGDRV TITCKASQDI HRYLSWFQOK PGKVPKHLIY RANRLVSGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCL QYDEFPYTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KUYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEK
89	抗CD47抗体 重鎖可変領域に ついての コンセンサス配列	X ₁ Q X ₂ QLVQSGAEVKK X ₃ G X ₄ SVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQA PG Q X ₅ LEWMGWIDPDQGDTEYA Q K X ₆ Q X ₇ RVT X ₈ T X ₉ D X ₁₀ S X ₁₁ S TAYMEL X ₁₂ SLRS X ₁₃ DTA X ₁₄ YYCNAAYGSSSYPMGYWGQGTTV TV
90	抗CD47抗体 VH-13m	<u>MQVQLVQSGA EVKKPGASVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ</u> <u>APGQGLEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA</u> <u>YMELRSLRSD DTAVYYCNAAYGSSSYPMGY WGQGTTVTV</u>
91	抗CD47抗体 VH-5m	MQMQLVQSGA EVKKPGSSVK VSCKASGFNI KDYYLHWVRQ APGQALEWMG WIDPDQGDTE YAQKLQGRVT MTTDTSTSTA YMELRSLRSD DTAVYYCNAAYGSSSYPMGY WGQGTTVTV

10

20

【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書において記載されるCD47抗体は、1つ又はそれ以上のさらなる作用物又はさらなる作用物の組み合わせと共に使用される。適したさらなる作用物は、たとえば癌などのような意図される適用のための、現在一般に用いられている薬学的及び/又は外科的療法を含む。たとえば、CD47抗体は、1つ又はそれ以上のさらなる化学療法剤又は抗悪性腫瘍剤と共に使用することができる。その代わりに、さらなる化学療法剤は、放射線治療である。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、細胞死誘発剤である。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、形質膜を横切ってリン脂質非対称性の損失を誘発する、たとえば、ホスファチジルセリン（PS）の細胞表面暴露を引き起こす。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、小胞体（ER）ストレスを誘発する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、プロテアソーム阻害剤である。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、細胞表面へのERタンパク質の移動を誘発する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、カルレチキュリンの移動及び細胞表面暴露を誘発する。

30

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、CD47抗体及びさらなる作用物は、単一の治療用組成物に製剤され、CD47抗体及びさらなる作用物は、並行して投与される。その代わりに、CD47抗体及びさらなる作用物は、互いに別々であり、たとえば、それぞれは、別々の治療用組成物に製剤され、CD47抗体及びさらなる作用物は、並行して投与される又はCD47抗体及びさらなる作用物は、治療レジメンの間に異なる時間に投与される。たとえば、CD47抗体は、さらなる作用物の投与より前に投与される、CD47抗体は、さらなる作用物の投与に続いて投与される、又はCD47抗体及びさらなる作用物は、交互に投与される。本明細書において記載されるように、CD47抗体及びさらなる作用物は、単一用量又は複数の用量で投与される。

40

【 0 1 5 1 】

特定の態様では、本明細書において提供される抗CD47抗体は、部位特異的な位置に1つ又はそれ以上の非天然アミノ酸残基を含む。たとえば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014/0046030 A1号明細書を参照されたい。特定の態様では、部位特異的な位置の非天然アミノ酸残基は、抗体産生収量、

50

溶解度、結合親和性、及び／又は活性について長所を有する。非天然アミノ酸の非限定的な例は、記載されており、たとえば米国特許出願公開第2014/0066598 A1号明細書を参照されたい。

【0152】

特定の態様では、標識又は毒素などのようなコンジュゲーション成分又は作用物にコンジュゲートされた抗CD47抗体が、本明細書において提供される。コンジュゲーション成分は、当業者にとって有用であると考えられる任意のコンジュゲーション成分とすることができる。たとえば、コンジュゲーション成分は、インビトロ又はインビボにおいて抗体の安定性を改善することができる、ポリエチレングリコールなどのようなポリマーとすることができる。コンジュゲーション成分は、治療活性を有し、それによって、抗体-薬剤コンジュゲートを産出することができる。コンジュゲーション成分は、標的細胞に対して有害な分子搭載物 (payload) とすることができる。コンジュゲーション成分は、検出又は診断に有用な標識とすることができる。ある態様では、コンジュゲーション成分は、直接的な共有結合を介して抗体に連結される。ある態様では、コンジュゲーション成分は、リンカーを介して抗体に連結される。特定の態様では、コンジュゲーション成分又はリンカーは、抗CD47抗体の非天然アミノ酸のうちの1つを介して付けられる。例示的なコンジュゲーション成分及びリンカーは、記載されており、たとえば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014/0046030 A1号明細書を参照されたい。

10

【0153】

CD47 (たとえばヒトCD47のECD) に免疫特異的に結合する、本明細書において記載される抗体又は抗原結合断片は、当技術分野において知られている任意の方法によって産生することができる。

20

【0154】

本明細書において記載される抗体は、たとえば、キメラ抗体を含むことができる。キメラ抗体は、抗体の様々な部分が様々な免疫グロブリン分子に由来する分子である。たとえば、キメラ抗体は、ヒト抗体の定常領域に融合されたマウス又はラットモノクローナル抗体の可変領域を含有することができる。キメラ抗体を産生するための方法は、当技術分野において知られている。たとえば Morrison, 1985, Science 229: 1202; Oi et al., 1986, BioTechniques 4: 214; Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods 125: 191-202; 並びに米国特許第5,807,715号明細書、米国特許第4,816,567号明細書、米国特許第4,816,397号明細書、及び米国特許第6,331,415号明細書を参照されたい。

30

【0155】

本明細書において記載される技術などのような技術を使用して産生される抗体又は抗原結合断片は、標準的な、よく知られている技術を使用して単離することができる。たとえば、抗体又は抗原結合断片は、たとえばプロテインA-Sepharose、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動法、透析、又はアフィニティークロマトグラフィーなどのような従来の免疫グロブリン精製手順によって、たとえば培養培地、腹水、血清、細胞溶解物、合成反応材料などから適切に分離することができる。本明細書において使用されるように、「単離された」又は「精製された」抗体は、細胞性物質又は抗体が由来する細胞若しくは組織供給源からの他のタンパク質が実質的にない又は化学的に合成される場合、化学的前駆物質若しくは他の化学物質が又は抗体を産生するために使用されるCF発現系の構成成分が実質的にない。

40

【0156】

本明細書において記載される抗体は、特異的なCD47抗原を認識する抗体断片を含み、当業者らに知られている任意の技術によって生成することができる。たとえば、本明細書において記載されるFab及びF(ab')₂断片は、パパイン (Fab断片を産生する) 又はペプシン (F(ab')₂断片を産生する) などのような酵素を使用する、免疫グロ

50

ブリン分子のタンパク分解性の切断によって、產生することができる。F a b断片は、抗体分子の2つの同一のアームのうちの1つに相当し、重鎖のV H及びC H 1ドメインとペアになった完全な軽鎖を含有する。F (a b ')₂断片は、ヒンジ領域においてジスルフィド結合によって連結された抗体分子の2つの抗原結合アームを含有する。その代わりに、本明細書において記載される抗体断片は、よく知られている組換え発現技術を介してルーチンのように產生することができる。たとえば国際公開第9 2 / 2 2 3 2 4号パンフレット；M u l l i n a x e t a l . , 1 9 9 2 , B i o T e c h n i q u e s 1 2 (6) : 8 6 4 - 8 6 9 ; S a w a i e t a l . , 1 9 9 5 , A J R I 3 4 : 2 6 - 3 4 ; 及びB e t t e r e t a l . , 1 9 8 8 , S c i e n c e 2 4 0 : 1 0 4 1 - 1 0 4 3を参照されたい。

10

【0157】

本明細書において記載される抗体は、たとえば、ヒト化抗体、たとえば脱免疫化 (d e i m m u n i z e d) 又は複合ヒト抗体を含むことができる。ヒト化抗体は、ヒト定常領域配列を含むことができる。ある実施形態では、ヒト化抗体は、I g M、I g G、I g D、I g A、及びI g Eを含む任意のクラスの免疫グロブリン並びにI g G₁、I g G₂、I g G₃、及びI g G₄を含む任意のアイソタイプから選択することができる。ある実施形態では、ヒト化抗体は、カッパ又はラムダ軽鎖定常配列を含むことができる。

【0158】

ヒト化抗体は、C D R移植 (欧州特許第2 3 9 , 4 0 0号明細書；国際公開第9 1 / 0 9 9 6 7号パンフレット；並びに米国特許第5 , 2 2 5 , 5 3 9号明細書、米国特許第5 , 5 3 0 , 1 0 1号明細書、及び米国特許第5 , 5 8 5 , 0 8 9号明細書)、ベニヤリング (v e n e e r i n g) 又はリサーフェシング (r e s u r f a c i n g) (欧州特許第5 9 2 , 1 0 6号明細書及び欧州特許第5 1 9 , 5 9 6号明細書；P a d l a n , 1 9 9 1 , M o l e c u l a r I m m u n o l o g y 2 8 (4 / 5) : 4 8 9 - 4 9 8 ; S t u d n i c k a e t a l . , 1 9 9 4 , P r o t e i n E n g i n e e r i n g 7 (6) : 8 0 5 - 8 1 4 ; 及びR o g u s k a e t a l . , 1 9 9 4 , P N A S 9 1 : 9 6 9 - 9 7 3)、鎖シャッフリング (c h a i n s h u f f l i n g) (米国特許第5 , 5 6 5 , 3 3 2号明細書)、並びにたとえば米国特許第6 , 4 0 7 , 2 1 3号明細書、米国特許第5 , 7 6 6 , 8 8 6号明細書、国際公開第9 3 1 7 1 0 5号パンフレット、T a n e t a l . , J . I m m u n o l . 1 6 9 : 1 1 1 9 2 5 (2 0 0 2)、C a l d a s e t a l . , P r o t e i n E n g . 1 3 (5) : 3 5 3 - 6 0 (2 0 0 0)、M o r e a e t a l . , M e t h o d s 2 0 (3) : 2 6 7 7 9 (2 0 0 0)、B a c a e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 7 2 (1 6) : 1 0 6 7 8 - 8 4 (1 9 9 7)、R o g u s k a e t a l . , P r o t e i n E n g . 9 (1 0) : 8 9 5 9 0 4 (1 9 9 6)、C o u t o e t a l . , C a n c e r R e s . 5 5 (2 3 S u p p) : 5 9 7 3 s - 5 9 7 7 s (1 9 9 5)、C o u t o e t a l . , C a n c e r R e s . 5 5 (8) : 1 7 1 7 - 2 2 (1 9 9 5)、S a n d h u J S , G e n e 1 5 0 (2) : 4 0 9 - 1 0 (1 9 9 4)、及びP e d e r s e n e t a l . , J . M o l . B i o l . 2 3 5 (3) : 9 5 9 - 7 3 (1 9 9 4)において開示される技術を含むが、これらに限定されない、当技術分野において知られている様々な技術を使用して、產生することができる。米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 0 4 2 6 6 4 A 1号明細書 (2 0 0 5年2月24日) もまた、参照されたい。それぞれ、その全体が参照によって本明細書において組み込まれる。

20

30

40

【0159】

本明細書において記載される抗体は、たとえば多重特異性、たとえば二重特異性抗体とすることができる。多重特異性 (たとえば二重特異性抗体) を作製するための方法は、記載されており、たとえば、米国特許第7 9 5 1 9 1 7号明細書、米国特許第7 1 8 3 0 7 6号明細書、米国特許第8 2 2 7 5 7 7号明細書、米国特許第5 8 3 7 2 4 2号明細書、米国特許第5 9 8 9 8 3 0号明細書、米国特許第5 8 6 9 6 2 0号明細書、米国特許第6 1 3 2 9 9 2号明細書、及び米国特許第8 5 8 6 7 1 3号明細書を参照されたい。

50

【0160】

単ドメイン抗体、たとえば、軽鎖を欠く抗体は、当技術分野においてよく知られている方法によって産生することができる。Riechmann et al., 1999, J. Immunol. 231:25-38; Nuttall et al., 2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263; Muyllder man, 2001, J. Biotechnol. 74(4):277302; 米国特許第6,005,079号明細書; 並びに国際公開第94/04678号パンフレット、国際公開第94/25591号パンフレット、及び国際公開第01/44301号パンフレットを参照されたい。

【0161】

ヒト抗体は、当技術分野において知られている任意の方法を使用して産生することができる。たとえば、機能的な内在性マウス免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができる、よく知られているトランスジェニックマウスを使用することができる。その代わりに、たとえば、上記に記載されるファージディスプレイ技術を利用することができる。そのうえ、いくつかの実施形態では、ヒト抗体は、たとえば、マウス-ヒトハイブリドーマを使用して産生することができる。たとえば、エプスタインバーウイルス(EBV)により形質転換されたヒト末梢血リンパ球は、ヒトモノクローナル抗体を分泌するマウス-ヒトハイブリドーマを産生するために、マウス骨髄腫細胞と融合することができ、これらのマウス-ヒトハイブリドーマは、標的抗原(たとえばヒトCD47のECD)に免疫特異的に結合するヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを決定するために、スクリーニングすることができる。そのような方法は、知られており、当技術分野において記載され、たとえばShinmoto et al., Cytotechnology, 2004, 46:19-23; Naganawa et al., Human Antibodies, 2005, 14:27-31を参照されたい。

【0162】

所望の結合特異性(抗体-抗原結合部位)を有する抗体可変ドメインは、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合することができる。融合は、好ましくは、ヒンジ、CH2、及びCH3領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとのものである。軽鎖結合に必要な部位を含有する第1の重鎖定常領域(CH1)を融合物の少なくとも1つに存在させることは好ましい。免疫グロブリン重鎖融合物及び所望の場合に免疫グロブリン軽鎖をコードするDNAは、別々の発現ベクターの中に挿入され、適した宿主生物の中に同時形質移入される。二重特異性抗体の生成のさらなる詳細については、たとえばSuresh et al., Methods in Enzymology, 121:210(1986)を参照されたい。

【0163】

国際公開第96/27011号パンフレットに記載される別のアプローチに従って、抗体分子のペアの間の境界は、組換え細胞培養から回収されるヘテロ二量体のパーセンテージを最大限にするために操作することができる。好ましい境界は、抗体定常ドメインのCH3領域の少なくとも一部を含む。この方法では、第1の抗体分子の境界からの1つ又はそれ以上の小さなアミノ酸側鎖は、より大きな側鎖(たとえばチロシン又はトリプトファン)と交換される。大きな側鎖と同一の又は同様のサイズの代償の「くぼみ」が、大きなアミノ酸側鎖をより小さなアミノ酸側鎖(たとえばアラニン又はトレオニン)と交換することによって、第2の抗体分子の境界上に作られる。これは、ホモ二量体などのような他の望まれない最終産物に対して、ヘテロ二量体の収量を増加させるためのメカニズムを提供する。

【0164】

二重特異性抗体は、完全長抗体又は抗体断片(たとえばF(ab')₂二重特異性抗体)として調製することができる。抗体断片から二重特異性抗体を生成するための技術は、文献において記載された。たとえば、二重特異性抗体は、化学結合を使用して調製すること

10

20

30

40

50

ができる。Brennan et al., Science 229: 81 (1985) は、完全な抗体が、F(ab')₂断片を生成するためにタンパク分解性で切断される手順を記載する。これらの断片は、近接するジチオールを安定化し、分子間ジスルフィド形成を予防するために、ジチオール錯化剤亜ヒ酸ナトリウムの存在下において還元される。次いで、生成されたF(ab')断片は、チオニトロベンゾアート(TNB)誘導体に変換される。F(ab')-TNB誘導体のうちの1つは、次いで、メルカプトエチルアミンによる還元によってF(ab')-チオールに再変換され、二重特異性抗体を形成するための等モル量の他のF(ab')-TNB誘導体と混合される。産生された二重特異性抗体は、酵素の選択的固定のための作用物として使用することができる。

【0165】

10

4.2.3 医薬組成物及びキット

本明細書において記載される1つ又はそれ以上のタンパク質治療薬を含む組成物、医薬組成物、及びキットが、本明細書において提供される。単独で又は本明細書において記載されるタンパク質治療薬と組み合わせて抗CD20抗体、たとえばリツキシマブを含む組成物、医薬組成物、及びキットもまた、本明細書において提供される。特に、本明細書において記載される1つ又はそれ以上の抗体(たとえば抗CD47抗体)又はその抗原結合断片又はそのコンジュゲートを含む組成物、医薬組成物、及びキットが、本明細書において提供される。ある態様では、本明細書において記載される組成物(たとえば医薬組成物)は、インビトロにおける、インビボにおける、又はエクスピボにおける使用のためのものとすることができる。使用の非限定的な例は、免疫原性を低下させるための使用、CD47活性を調整する(たとえば阻害する又は誘発する/増強する)ための使用、及び障害、たとえば癌を管理する又は治療するための使用を含む。特定の実施形態では、本明細書において記載される抗体(たとえばヒト化抗体)(又はその抗原結合断片)及び薬学的に許容できるキャリア又は賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

20

【0166】

本明細書において使用されるように、用語「薬学的に許容できる」は、連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認されている又は米国の薬局方、欧州の薬局方、若しくは他の一般に認識されている薬局方に載っていることを意味する。

【0167】

1つ又はそれ以上の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片を含有する製剤は、所望の程度の純度を有する抗体を任意選択の生理学的に許容できるキャリア、賦形剤、又は安定剤と混合することによって、保存のために調製することができる(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD)。そのような製剤は、たとえば、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態をとることができる。本明細書において提供される抗体の投与に適した医薬キャリアは、投与の特定のモードに適していることが当業者らに知られている任意のそのようなキャリアを含む。許容できるキャリア、賦形剤、又は安定剤は、用いられる投薬量及び濃度で、レシピエントに対して無毒であり、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などのようなバッファー; 並びに/又はTWEEN(商標)、PLURONICS(商標)、若しくはポリエチレングリコール(PEG)などのような非イオン性界面活性剤を含む。

30

40

【0168】

インビボにおける投与に使用される製剤は、滅菌製剤とすることができる。これは、たとえば、濾過によって、たとえば滅菌濾過膜を通して、容易に達成することができる。

【0169】

特定の態様では、本明細書において提供される方法において使用するための医薬組成物は、薬学的に許容できるキャリア中に本明細書において提供される1つ又はそれ以上のタンパク質治療薬の治療有効量を含有する。特定の態様では、本明細書において提供される

50

方法において使用するための医薬組成物は、薬学的に許容できるキャリア中に単独で又は本明細書において提供される１つ又はそれ以上のタンパク質治療薬と組み合わせて抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブの治療有効量を含有する。特定の態様では、本明細書において提供される方法において使用するための医薬組成物は、薬学的に許容できるキャリア中に本明細書において提供される１つ又はそれ以上の抗体又は抗原結合断片の治療有効量を含有する。そのような医薬組成物は、本明細書において記載される状態若しくは障害又は１つ若しくはそれ以上のその症状の予防、治療、管理、又は寛解において有用である。

【０１７０】

本明細書において提供される方法において使用するための組成物は、本明細書において提供される１つ又はそれ以上のタンパク質治療薬を含有することができる。本明細書において提供される方法において使用するための組成物は、単独で又は本明細書において提供される１つ若しくはそれ以上のタンパク質治療薬と組み合わせて、リツキシマブを含有することができる。本明細書において提供される方法において使用するための組成物は、本明細書において提供される１つ又はそれ以上の抗体又はその抗原結合断片を含有することができる。一実施形態では、非経口投与のための又は経皮パッチ調製物及びドライパウダー吸入器としての、滅菌水剤又は滅菌懸濁剤中の水剤、懸濁剤、粉剤、徐放性製剤、又はエリキシル剤などのような、本明細書において記載される抗体又は抗原結合断片が適した医薬調製物に製剤される組成物が、提供される。

10

【０１７１】

一実施形態では、本明細書において提供される方法において使用するための組成物は、単一投薬量投与のために製剤される。組成物を製剤するために、その重量分率（weight fraction）の化合物を、治療される状態が緩和される、予防される、又は１つ若しくはそれ以上の症状が寛解するように、有効な濃度で、選択されるキャリア中に溶解する、懸濁する、分散させる、混合する。

20

【０１７２】

ある態様では、抗ＣＤ２０抗体、たとえばリツキシマブは、治療される患者にとって望ましくない副作用がなく又は最小限若しくはごくわずかで、治療的に有用な効果を及ぼすのに十分な有効量で薬学的に許容できるキャリア中に含まれる。

【０１７３】

ある態様では、本明細書において提供される方法において使用するためのタンパク質治療薬は、治療される患者にとって望ましくない副作用がなく又は最小限若しくはごくわずかで、治療的に有用な効果を及ぼすのに十分な有効量で薬学的に許容できるキャリア中に含まれる。

30

【０１７４】

ある態様では、本明細書において提供される方法において使用するための抗体は、治療される患者にとって望ましくない副作用がなく又は最小限若しくはごくわずかで、治療的に有用な効果を及ぼすのに十分な有効量で薬学的に許容できるキャリア中に含まれる。

【０１７５】

本明細書において提供される方法において使用するための医薬組成物中のタンパク質治療薬、たとえば抗ＣＤ４７抗体の濃度は、たとえば抗体の物理化学的な特徴、投薬スケジュール、及び投与される量並びに他の因子に依存するであろう。

40

【０１７６】

本明細書において記載される方法において使用するための医薬組成物は、適した数量の化合物又はその薬学的に許容できる誘導体を含有する滅菌非経口（たとえば静脈内）水剤又は懸濁剤などのような単位投薬形態でのヒト又は動物（たとえば哺乳動物）への投与のために提供される。医薬組成物はまた、適した数量のタンパク質治療薬又はその薬学的に許容できる誘導体を含有する錠剤、カプセル、丸剤、粉剤、顆粒剤、及び経口又は経鼻水剤又は懸濁剤、並びに油水エマルションなどのような単位投薬形態でのヒト及び動物への投与のために提供される。タンパク質治療薬は、一実施形態において、単位投薬形態又はマルチプル投薬形態で製剤され、投与される。本明細書において使用される単位用量形態

50

は、ヒト又は動物（たとえば哺乳動物）の対象に適しており、個々にパッケージされた物理的に個別の単位を指す。それぞれの単位用量は、必要とされる医薬キャリア、ビヒクル、又は希釈剤と連携して、所望の治療効果をもたらすのに十分な所定の量のタンパク質治療薬を含有する。単位用量形態の例は、アンプル及びシリンジ並びに個々にパッケージされた錠剤又はカプセルを含む。単位用量形態は、そのごく少量又は倍量で投与することができる。マルチプル用量形態は、単位用量形態に分けて投与されるように、単一の容器中にパッケージされた多数の同一の単位投薬形態である。マルチプル用量形態の例は、バイアル、錠剤若しくはカプセルの瓶、又は瓶を含む。よって、特定の態様では、マルチプル用量形態は、パッケージの際に分けられない複数の単位用量である。

【0177】

10

ある実施形態では、本明細書において記載される方法において使用するための1つ又はそれ以上のタンパク質治療薬は、液体医薬製剤中にある。液体の薬学的に投与できる組成物は、たとえば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、及びその他同種のものなどのようなキャリア中で抗体及び任意選択の補助薬を溶解し、分散させ、又はそうでなければ混合し、それによって水剤又は懸濁剤を形成することによって、調製することができる。ある実施形態では、投与されることになる本明細書において提供される医薬組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、及びpH緩衝剤並びにその他同種のものなどのような、少量の無毒な補助物質を含有することもできる。

【0178】

20

そのような投薬形態を調製する方法は、知られている又は当業者らに明らかであろう；たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDを参照されたい。

【0179】

非経口投与は、一実施形態において、注射によって特徴付けられ、皮下、筋肉内、又は静脈内もまた、本明細書において企図される。注射液は、液体水剤若しくは懸濁剤のいずれか、注射前の、液体中での溶解若しくは懸濁に適している固体形態として又はエマルションとして、従来の形態で調製することができる。注射液、水剤、及びエマルションはまた、1つ又はそれ以上の賦形剤を含有する。適した賦形剤は、たとえば水、食塩水、デキストロース、グリセロール、又はエタノールである。他の投与ルートは、腸内投与、脳内投与、経鼻投与、動脈内投与、心臓内投与、骨内注入、髄腔内投与、及び腹腔内投与を含んでいてもよい。

30

【0180】

非経口投与のための調製物は、注射のための準備ができている滅菌水剤、皮下注射用錠剤を含む、使用の直前に溶媒と組み合わせる準備ができている、凍結乾燥粉剤などのような滅菌乾燥可溶性産物、注射のための準備ができている滅菌懸濁剤、使用の直前にビヒクルと組み合わせる準備ができている滅菌乾燥不溶性産物、及び滅菌エマルションを含む。水剤は、水性又は非水性とすることができる。

40

【0181】

静脈内に投与される場合、適したキャリアは、生理的食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）並びにグルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール並びにその混合物などのような増粘剤及び可溶化剤を含有する水剤を含む。

【0182】

非経口調製物において使用される薬学的に許容できるキャリアは、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、バッファー、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁化剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、並びに他の薬学的に許容できる物質を含む。

【0183】

50

医薬キャリアはまた、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコール；並びにpH調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、又は乳酸を含む。

【0184】

ある実施形態では、本明細書において記載される方法において使用するためのタンパク質治療薬を含有する滅菌水溶液の静脈内又は動脈内注入は、投与の有効なモードである。別の実施形態は、所望の薬理学的効果をもたらすために必要に応じて注射される、本明細書において記載される方法において使用するためのタンパク質治療薬を含有する滅菌水性又は油性水剤又は懸濁剤である。

【0185】

特定の実施形態では、本明細書において記載される方法において使用するためのタンパク質治療薬は、微粉化形態又は他の適した形態で懸濁することができる。結果として生じる混合物の形態は、投与の意図されるモード及び選択されるキャリア又はビヒクル中での化合物の溶解度を含む、多くの因子に依存する。

【0186】

他の実施形態では、医薬製剤は、凍結乾燥された粉剤であり、これは、水剤、エマルション、及び他の混合物として投与するために再構成することができる。それらはまた、再構成し、固体又はゲルとして製剤することもできる。

【0187】

凍結乾燥粉剤は、たとえば、適した溶媒中に、本明細書において提供される方法において使用するためのタンパク質治療薬を溶解することによって調製することができる。いくつかの実施形態では、凍結乾燥された粉剤は、滅菌である。適した溶媒は、粉剤の他の薬理学的構成成分又は粉剤から調製された、再構成された水剤の安定性を改善する賦形剤を含有することができる。使用することができる賦形剤は、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、又は他の適した作用物を含むが、これらに限定されない。適した溶媒はまた、一実施形態では約中性pHの、クエン酸、リン酸ナトリウム、若しくはリン酸カリウムなどのようなバッファー又は当業者らに知られている他のそのようなバッファーを含有することもできる。水剤の続く滅菌濾過、その後続く当業者らに知られている標準的な条件下での凍結乾燥は、製剤の一例を提供する。一実施形態では、結果として生じる水剤は、凍結乾燥のためのバイアルの中に分配されるであろう。凍結乾燥粉剤は、約4 ~ 室温でなどのような適切な条件下で保存することができる。

【0188】

注射用水によるこの凍結乾燥粉剤の再構成は、非経口投与における使用のための製剤を提供する。再構成のために、凍結乾燥粉剤は、滅菌水又は他の適したキャリアに追加される。

【0189】

ある態様では、本明細書において提供される方法において使用するためのタンパク質治療薬は、ゲル、クリーム、及びローションの形態での眼の中などのような皮膚及び粘膜への局所適用のために並びに眼への適用のために又は槽内若しくは脊髄内適用のためになどのように局所的な投与又は局所適用のために製剤することができる。局所投与は、経皮送達のために及びさらに眼若しくは粘膜への投与のために又は吸入療法のために企図される。活性化合物の経鼻水剤もまた、単独で又は他の薬学的に許容できる賦形剤と組み合わせて投与することができる。

【0190】

本明細書において提供される方法において使用するための抗CD47抗体、抗CD20抗体、たとえばリツキシマブ、及び他のタンパク質治療薬はまた、治療されることになる対象の身体の特定の組織、器官、又は他のエリアを標的にするように製剤することもできる。多くのそのような標的方法は、当業者らによく知られている。そのような標的方法はすべて、本発明の組成物において使用されることが本明細書において企図される。標的方

10

20

30

40

50

法の非限定的な例については、たとえば米国特許第 6, 316, 652 号明細書、米国特許第 6, 274, 552 号明細書、米国特許第 6, 271, 359 号明細書、米国特許第 6, 253, 872 号明細書、米国特許第 6, 139, 865 号明細書、米国特許第 6, 131, 570 号明細書、米国特許第 6, 120, 751 号明細書、米国特許第 6, 071, 495 号明細書、米国特許第 6, 060, 082 号明細書、米国特許第 6, 048, 736 号明細書、米国特許第 6, 039, 975 号明細書、米国特許第 6, 004, 534 号明細書、米国特許第 5, 985, 307 号明細書、米国特許第 5, 972, 366 号明細書、米国特許第 5, 900, 252 号明細書、米国特許第 5, 840, 674 号明細書、米国特許第 5, 759, 542 号明細書、及び米国特許第 5, 709, 874 号明細書を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書において記載される抗 CD 47 抗体は、視覚器、骨髄、胃腸管、肺、脳、又は関節を標的にする（そうでなければ投与される）。特定の実施形態では、本明細書において記載される抗 CD 47 抗体は、血液脳関門を横断することができる。

10

5. 実施例

【0191】

この部（すなわち第 5 部）における実施例は、限定のためではなく、例説のために与えられる。

【0192】

5.1 実施例 1：カニクイザルにおけるリツキシマブ及び抗 CD 47 抗体の同時投薬

本研究の目的は、カニクイザルにおいて、リツキシマブ又はリツキシマブ及びメトトレキサートを同時投薬した場合の、配列番号 50、72、及び 52 の重鎖可変領域 CD R 並びに配列番号 53、71、及び 55 の軽鎖可変領域 CD R を含むヒト化抗 CD 47 抗体（以下「抗 CD 47 抗体」）に対する免疫原性をモニターすること並びに静脈内投与後の薬物動態に対するその影響を評価することとした。

20

【0193】

本研究の第 1 部で、抗 CD 47 抗体は、4 回の静脈内注射（IV）として、3 グループのカニクイザル（5 匹動物 / グループ、合計 15 匹の動物）に、研究 1、8、15、及び 22 日目にグループ 1 に並びに研究 15、22、29、及び 36 日目にグループ 2 及び 3 に、20 mg / kg の用量で（用量 1 ~ 4）投与した。リツキシマブは、4 回の静脈内注射として、グループ 2 及びグループ 3 の動物に、研究 1、8、15、及び 22 日目に、10 mg / kg の用量で投与した。メトトレキサートは、3 回の皮下注射として、グループ 3 の動物に、研究 15、16、及び 18 日目に、0.4 mg / kg の用量で投与した。

30

【0194】

本研究の第 2 部で、抗 CD 47 抗体は、単一の静脈内注射として、グループ 1 及びグループ 3 の動物に、研究 78 日目に、20 mg / kg（用量 5）の用量で投与した。メトトレキサートは、複数の皮下注射として、グループ 3 の動物に、研究 71、72、74、78、79、81、88、95、102、及び 109 日目に、0.4 mg / kg の用量で投与した。

【0195】

カニクイザルにおける抗 CD 47 抗体の第 1、第 4、及び第 5 の用量後の濃度データは、抗 CD 47 抗体の PK に対する同時投薬された薬剤の効果を理解するために、薬物動態学的（PK）判断に使用した。抗 CD 47 抗体の免疫原性は、研究の全体にわたって、毎週、血清中の抗薬剤抗体（ADA）力価について試験することによって判断した（「薬剤」とは抗 CD 47 抗体のことである）。B 細胞数は、研究の過程の全体にわたって、毎週追跡した。

40

【0196】

抗 CD 47 抗体を単独で投薬したすべての動物（グループ 1）は、用量 4 の前に ADA ポジティブになった。グループ 1 の 5 匹の動物についての、抗 CD 47 抗体血清濃度の測定値である、用量 4 後のゼロ時間から 168 時間までの抗 CD 47 抗体の血清濃度 - 時間曲線下面積（AUC₀₋₁₆₈）は、用量 1 後の AUC₀₋₁₆₈ の 3 ~ 37 % であった。

50

【 0 1 9 7 】

抗体陽転後のAUCにおけるこの減少は、遊離抗CD47抗体への暴露に際しての、ADA媒介性の減少に起因する。これらの動物におけるCD20+B細胞数は、正常の範囲内にあった。リツキシマブを受けたすべての動物（グループ2及び3）についての末梢CD20+B細胞数は、急速に減少し、リツキシマブの第1の用量を受けた24時間以内で<100細胞/μlであった。B細胞数は、グループ2及び3における10匹の動物のうちの8匹において、第1のリツキシマブ用量後の15日目あたりで回復し始めた。すべての動物が15日目までに検出可能な抗リツキシマブ抗体を有し、それに対応して血清リツキシマブ濃度が減少したので、B細胞のこの回復は、抗リツキシマブ抗体に起因する。B細胞数における回復を示した8匹の動物は、36日目までに抗薬剤抗体（ADA）の存在についてポジティブになり、5～625の間の様々な力価及び用量1後のAUC₀₋₁₆₈の2～53%の範囲にわたる、8匹の動物すべてにおける暴露に際してのさまざまなレベルの減少を有した。

10

【 0 1 9 8 】

有意なリツキシマブ濃度が維持された動物11及び15において、末梢CD20+B細胞数は、抗CD47抗体の第4の用量をこれらの動物に投与した36日目までごくわずかなままであった。有効なB細胞が枯渇している状況で抗CD47抗体の4用量すべてを受けた、これらの2匹の動物は、それぞれ71日目及び研究の終わりまでの長期間、ADANEガティブのままであった。用量4後の抗CD47抗体濃度は、用量1後に観察された濃度と同様であり、4週目のAUC₀₋₁₆₈は、それぞれ、動物11及び15において、1週目のAUCの平均の115%及び83%であった。

20

【 0 1 9 9 】

抗CD47抗体により単独で（グループ1）又は3つの作用物すべての組み合わせ（グループ3）により治療したサルは、続いて、12週目（78日目）に、抗CD47抗体を再度曝露した。ADA発症が、有効なB細胞枯渇により和らげられた2匹の動物11及び15において、12週目のPKプロファイルは、抗CD47抗体の用量1後のPKプロファイルと同等であり、12週目のAUC₀₋₁₆₈は、第1の用量後のAUC₀₋₁₆₈の平均の127%及び120%であり、したがって、これらの動物において、暴露に際してのADA媒介性の損失はなかったことが確認された。そのうえ、血清抗薬剤抗体レベルは、これらの2匹の動物において低いレベルで保持され、最後の用量後の3週間、検出可能な薬剤が存在した。

30

【 0 2 0 0 】

ADAポジティブの動物における抗CD47抗体濃度は、最後の用量後の4日間超、定量化の限界未満であった。これらのデータは、リツキシマブによるB細胞枯渇が、抗CD47抗体に対する免疫応答を低下させ、長期にわたって薬剤への暴露を増加させることを示す。そのうえ、抗CD47抗体とリツキシマブ又は抗CD47抗体とリツキシマブとメトトレキサートにより治療したサルにおいて毒性がないことが観察された。

【 0 2 0 1 】

5.2 実施例2：リツキシマブと組み合わせた抗CD47抗体の臨床研究

進行型で難治性の固形癌及び血液学的な癌を有する対象における、静脈内（IV）注入によって投与される抗CD47抗体のオープンラベル第1相用量漸増及び用量拡大研究が、本明細書において記載される。研究は、2部から構成される。A部は、漸増用量の抗CD47抗体を利用する用量漸増相であり、B部は、リツキシマブと組み合わせた抗CD47抗体が、CD20ポジティブ非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する対象において投与される用量漸増及び用量拡大相である。拡大は、用量漸増相において確立された最大耐用量（MTD）で並びに/又はより低い用量若しくはA部からの安全性、PK、及び薬力学的効果（pharmacodynamics）についてのデータの検討に基づいた、代わりとなる耐容投薬スケジュールで行われてもよい。修正型3+3用量漸増デザインを、抗CD47抗体の初期毒性を同定するために使用する。3～6人の評価可能な対象のコホートを、定められた投薬スケジュールで、抗CD47抗体により治療し、1人の対象におい

40

50

て用量規定毒性 (DLT) が起きた場合は、コホートは、6 人の評価可能な対象がいるフルコホートまで拡大する。所与の用量コホートにおいて、対象ナンバー 4 ~ 6 は、さらなる安全性についての情報を得るために及び DLT 判断のために十分な数の評価可能な患者を確保するために、最初の 3 人の対象がサイクル 1 を終了させる前に登録されてもよい。1 日当たり 1 人以下の対象しか、所与の用量漸増コホートに登録されない。

【0202】

用量は、毎週 1 回 (QW) の 0.3 mg/kg IV 並びに 2 週間毎に 1 回 (Q2W) の 1、2、4、8、15、及び 20 mg/kg IV を含む。用量漸増の間に、より低い用量のコホート、中間の用量のコホート、代替の投薬間隔を評価する又は MTD を発表するための決定は、前の用量コホートについての臨床及び検査室安全性データの検討に基づいて決定される。治療はすべて、28 日サイクルで投与され、抗 CD47 抗体は、D1 及び D15 に投与される。第 1 の用量を任意のコホートにおいて投与した後、次の、より高い、プロトコルで定められた用量コホートが始まる前に、対象は、少なくとも 28 日間 (サイクル 1、DLT ウインドウ (DLT window)) 観察される。

10

【0203】

コホート 1 についての出発用量は、サイクル 1 の 1 日目の 0.3 mg/kg とし、その後 1 mg/kg QW を続けた。

【0204】

B 部については、前にリツキシマブを受けたことがある再発性又は難治性の CD20 ポジティブ非ホジキンリンパ腫を有する対象において、週に 1 回の 375 mg/m² のリツキシマブの投薬を、抗 CD47 抗体の投与の 2 週間前に始める。リツキシマブの投薬は、サイクル 1 の前及びその間 (D-15、D-8、D-1、D8) の 4 回の毎週の用量、サイクル 2 ~ 6 についてはサイクル毎に 1 回 (D8 に)、並びに応答する場合、その後 12 サイクル以下の間、2 か月ごと (サイクル 8、10、及び 12) とする。一連の B 細胞数及び PK を判断する。そのうえ、PK、PD、及び ADA の判断を、A 部と同様に実行する。

20

【0205】

組み入れ基準：

1. A 部においては、進行型、再発性、又は難治性の固形腫瘍、多発性骨髄腫 (MM)、又は非ホジキンリンパ腫 (NHL) を有する 18 歳又はそれ以上の男性及び女性。B 部では、再発性又は難治性の CD20 ポジティブ NHL 対象のみ。
2. 固形腫瘍及び NHL を有する対象における少なくとも 1 つの部位の測定可能病変 (measurable disease)。
3. 0 又は 1 の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)。
4. 対象は、特定の検査室基準によって判断されるような適切な造血、肝臓、腎臓、及び凝血機能を有していなければならない。
5. 女性及び男性は、避妊の方法に同意し、研究の全体にわたって及び抗 CD47 抗体の最後の用量の後の 8 週間以下の間、妊娠を避けなければならない。B 部に参加する場合、子供を出産する可能性のある女性は、リツキシマブによる治療後の 12 か月の間、有効な避妊の方法を使用し続けるべきである。

30

40

【0206】

除外基準：

1. 高悪性度リンパ腫 (バーキット又はリンパ芽球性)、形質細胞性白血病。
2. 腫瘍量が非常に高い、高度で急速に増殖する固形腫瘍 (たとえば小細胞肺癌、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫)。
3. 徴候のある中枢神経系の合併症。
4. 心機能不全又は臨床的に深刻な心疾患。
5. 抗 CD47 抗体の開始の < 3 か月前の事前の赤血球 (RBC) 輸血。
6. 抗 CD47 抗体の開始の 3 か月前の事前の自己由来幹細胞移植。

50

7. 抗CD47抗体の開始の 6 か月前の、標準又は強度減弱前処置のいずれかによる事前の同種異系幹細胞移植。

8. 抗CD47抗体の開始の 5 半減期又は4週間前のどちらか短い方の、事前の全身性の癌に向けられる治療又は調査様式。

9. 抗CD47抗体の開始の 2 週間前の大手術。

10. 妊娠している又は授乳中の女性。

11. HIV感染がわかっている。

12. B又はC型慢性肝炎(HBV/HCV)感染がわかっている。

13. 抗凝固薬の長期にわたる治療上の投薬を有する進行中の治療。

14. 自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症の病歴。

15. 積極的に継続的な全身性の治療を必要とする同時発生的な二次癌の病歴。

【0207】

本明細書において引用されるすべての参考文献(たとえば刊行物又は特許又は特許出願)は、それぞれの個々の参考文献(たとえば刊行物又は特許又は特許出願)が、事実上その全体が参照によって組み込まれるように、詳細に及び個々に示されるのと同じ程度まで、それらの全体が事実上参照によって本明細書に組み込まれる。

【0208】

他の実施形態は、下記の請求項の範囲内にある。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

対象において免疫原性を低下させるための方法であって、タンパク質治療薬と組み合わせてリツキシマブを対象に投与することを含み、前記免疫原性は、前記タンパク質治療薬を単独で投与する場合の前記対象における前記免疫原性と比較して低下する、方法。

(態様2)

前記タンパク質治療薬は、抗体治療薬である、態様1に記載の方法。

(態様3)

前記タンパク質治療薬は、サイトカインである、態様1に記載の方法。

(態様4)

前記タンパク質治療薬は、インターロイキンである、態様1に記載の方法。

(態様5)

前記タンパク質治療薬は、酵素ではない、態様1に記載の方法。

(態様6)

前記抗体治療薬は、CD47に結合する抗体又はその抗原結合断片である、態様2に記載の方法。

(態様7)

CD47に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含む可変重鎖(VH)相補性決定領域(CDR)1、配列番号72を含むVH CDR2、配列番号52を含むVH CDR3配列、配列番号53を含む可変軽鎖(VL)CDR1、配列番号71を含むVL CDR2、及び配列番号55を含むVL CDR3を含む、態様6に記載の方法。

(態様8)

CD47に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVHを含む、態様6に記載の方法。

(態様9)

CD47に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む、態様6に記載の方法。

(態様10)

CD47に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むVH及び配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むVLを含む、態様6に記載の方法。

10

20

30

40

50

(態 様 1 1)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 0 を含む V H C D R 1、配列番号 5 1 を含む V H C D R 2、配列番号 5 2 を含む V H C D R 3、配列番号 5 3 を含む V L C D R 1、配列番号 5 4 を含む V L C D R 2、及び配列番号 5 5 を含む V L C D R 3 を含む、態様 6 に記載の方法。

(態 様 1 2)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、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、態様 6 に記載の方法。

(態 様 1 3)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、I g G 4 P 及び I g G 4 P E から選択される I g G アイソタイプである、態様 6 に記載の方法。

(態 様 1 4)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容できるキャリアを含む医薬組成物の構成成分である、態様 6 に記載の方法。

(態 様 1 5)

前記抗体は、キメラ、ヒト化、又は完全ヒトである、態様 6 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 1 6)

前記対象は、ヒトである、態様 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 1 7)

化学療法を投与することをさらに含む、態様 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 1 8)

前記化学療法は、放射線治療である、態様 1 7 に記載の方法。

(態 様 1 9)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、0 . 3、1、2、4、8、1 5、又は 2 0 m g / k g の用量で前記対象に投与される、態様 7 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 2 0)

前記リツキシマブは、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 2 5、4 5 0、又は 5 0 0 m g / m² の用量で前記対象に投与される、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 2 1)

前記リツキシマブは、C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片より前に投与される、態様 7 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 2 2)

前記方法は、プロテオソーム阻害剤を前記対象に投与することを含まない、態様 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 2 3)

前記方法は、ボルテゾミブを前記対象に投与することを含まない、態様 2 2 に記載の方法。

(態 様 2 4)

前記方法は、メトトレキサートを前記対象に投与することを含まない、態様 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(態 様 2 5)

癌を治療するための方法であって、C D 4 7 に結合する抗体又はその抗原結合断片の治療有効量をその必要のある対象に投与することを含み、前記方法は、リツキシマブを前記対象に投与することを追加で含む、方法。

(態 様 2 6)

10

20

30

40

50

前記リツキシマブは、C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片より前に投与される、態様 2 5 に記載の方法。

(態様 2 7)

放射線又は化学療法を投与することをさらに含む、態様 2 5 又は 2 6 に記載の方法。

(態様 2 8)

別の抗癌剤を投与することをさらに含む、態様 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 2 9)

前記癌は、血液癌である、態様 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 3 0)

前記癌は、固形癌である、態様 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(態様 3 1)

前記癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病 (A M L)、乳癌、膀胱癌、非小細胞肺癌 / 癌腫、肝細胞癌 (H C C)、肉腫、又は頭頸部癌である、態様 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 3 2)

前記癌は、非ホジキンリンパ腫である、態様 3 1 に記載の方法。

(態様 3 3)

前記非ホジキンリンパ腫は、C D 2 0 ポジティブである、態様 3 2 に記載の方法。

(態様 3 4)

前記非ホジキンリンパ腫は、再発性又は難治性である、態様 3 1 又は 3 2 に記載の方法。

20

(態様 3 5)

前記対象は、リツキシマブにより以前に治療されたことがある、態様 2 5 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 3 6)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、0 . 3、1、2、4、8、1 5、又は 2 0 m g / k g の用量で前記対象に投与される、態様 2 5 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 3 7)

前記リツキシマブは、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 2 5、4 5 0、又は 5 0 0 m g / m² の用量で前記対象に投与される、態様 2 5 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

(態様 3 8)

前記方法は、プロテオソーム阻害剤を前記対象に投与することを含まない、態様 2 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 3 9)

前記方法は、ボルテゾミブを前記対象に投与することを含まない、態様 3 8 に記載の方法。

(態様 4 0)

前記方法は、メトトレキサートを前記対象に投与することを含まない、態様 2 5 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

(態様 4 1)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 0 を含む V H C D R 1、配列番号 7 2 を含む V H C D R 2、配列番号 5 2 を含む V H C D R 3 配列、配列番号 5 3 を含む可変軽鎖 (V L) C D R 1、配列番号 7 1 を含む V L C D R 2、及び配列番号 5 5 を含む V L C D R 3 を含む、態様 2 5 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 4 2)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 ~ 3 0 からなる群から選択される配列を含む V H を含む、態様 2 5 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(態様 4 3)

C D 4 7 に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 3 1 ~ 4 7 からなる群

50

から選択される配列を含むV Lを含む、態様25～40のいずれか一項に記載の方法。

(態様44)

C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号5～30からなる群から選択される配列を含むV H及び配列番号31～47からなる群から選択される配列を含むV Lを含む、態様25～40のいずれか一項に記載の方法。

(態様45)

C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号50を含むV H C D R 1、配列番号51を含むV H C D R 2、配列番号52を含むV H C D R 3、配列番号53を含むV L C D R 1、配列番号54を含むV L C D R 2、及び配列番号55を含むV L C D R 3を含む、態様25～40のいずれか一項に記載の方法。

10

(態様46)

C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、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、態様25～45のいずれか一項に記載の方法。

(態様47)

C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、I g G 4 P及びI g G 4 P Eから選択されるI g Gアイソタイプである、態様25～45のいずれか一項に記載の方法。

(態様48)

C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片は、C D 4 7に結合する前記抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容できるキャリアを含む医薬組成物の構成成分である、態様25～47のいずれか一項に記載の方法。

20

(態様49)

前記抗体は、キメラ、ヒト化、又は完全ヒトである、態様25～48のいずれか一項に記載の方法。

(態様50)

前記対象は、ヒトである、態様25～49のいずれか一項に記載の方法。

【配列表】

0007237848000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 ハララムボス ハドジバッシリオウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ カレ デ ラ シエナ 1 2 7 9 1

(72)発明者 ジョンフン サン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 1 6 サン ディエゴ 3 5 トフ ストリート 4 9 9 2

(72)発明者 カンダサミー ハリハラン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ リトル マクゴニグル ランチ ロード 6 5 7 5

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 MENDELSON, N.J. et al. , N Engl J Med , 2009年 , Vol. 360 , pp. 194-195

KEKOW, J. et al. , Arthritis Rheumatol , 2016年 , Vol. 68, No. S10, Abstract No. 2550

HASSAN, R. et al. , Clin Cancer Res , 2004年 , Vol. 10 , pp. 16-18

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0

A 6 1 K 3 8 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)