(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521231
(P2025-521231A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ　35/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00	ＺＮＡ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ　11/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	11/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ　9/08 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	
Ａ６１Ｋ　47/02 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/08		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全52頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572421(P2024-572421)
(86)(22)出願日　令和5年6月7日(2023.6.7)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月5日(2025.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/098753
(87)国際公開番号　WO2023/236971
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　202210639331.4
(32)優先日　令和4年6月8日(2022.6.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524451203
シャンハイ フアオタ バイオファーマシューティカル カンパニー、リミテッド
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ（シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(71)出願人　524451214
フアボ バイオファーム （シャンハイ） カンパニー、リミテッド
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤ７３抗体カクテル療法

(57)【要約】
ＣＤ７３に特異的に結合する第１の抗原結合タンパク質と、ＣＤ７３に特異的に結合する第２の抗原結合タンパク質と、を含む医薬的組合せであり、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は、異なるＣＤ７３抗原結合エピトープを有し、上記医薬的組合せを含む医薬組成物及びその使用を更に提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＣＤ７３に特異的に結合する第１の抗原結合タンパク質と、ＣＤ７３に特異的に結合する第２の抗原結合タンパク質と、を含む医薬的組合せであって、前記第１の抗原結合タンパク質及び前記第２の抗原結合タンパク質は、異なるＣＤ７３抗原結合エピトープを有する、
医薬的組合せ。
【請求項２】
前記第１の抗原結合タンパク質及び前記第２の抗原結合タンパク質は、ＣＤ７３タンパク質に非競合的に結合する、
請求項１に記載の医薬的組合せ。
【請求項３】
前記第１の抗原結合タンパク質及び前記第２の抗原結合タンパク質は混合物の形態で存在する、
請求項１～２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む、
請求項１～３の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項５】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む、
請求項１～４の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項６】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２を含む、
請求項１～５の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項７】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１を含む、
請求項１～６の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項８】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、
請求項１～７の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項９】
前記第１の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含む、
請求項１～８の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１０】
前記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する、
請求項９に記載の医薬的組合せ。
【請求項１１】
前記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する、
請求項９～１０の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１２】
前記抗体重鎖定常領域は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項９～１１の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１３】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖を含む、

請求項１～１２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１４】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む、
請求項１～１３の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１５】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、
請求項１～１４の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１６】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１２（ＷＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２を含む、
請求項１～１５の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１７】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１を含む、
請求項１～１６の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１８】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、
請求項１～１７の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項１９】
前記第１の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含む、
請求項１～１８の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２０】
前記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来する、
請求項１９に記載の医薬的組合せ。
【請求項２１】
前記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項１９～２０の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２２】
前記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖を含む、
請求項１～２１の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２３】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む、
請求項１～２２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２４】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む、
請求項１～２３の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２５】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２を含む、
請求項１～２４の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２６】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１を含む、
請求項１～２５の何れか一項に記載の医薬的組合せ。

【請求項２７】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、
請求項１～２６の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２８】
前記第２の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含む、
請求項１～２７の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項２９】
前記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する、
請求項２８に記載の医薬的組合せ。
【請求項３０】
前記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する、
請求項２８～２９の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３１】
前記抗体重鎖定常領域は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項２８～３０の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３２】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖を含む、
請求項１～３１の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３３】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む、
請求項１～３２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３４】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、
請求項１～３３の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３５】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３０（ＬＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２を含む、
請求項１～３４の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３６】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３１に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１を含む、
請求項１～３５の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３７】
前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、
請求項１～３６の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３８】
前記第２の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含む、
請求項１～３７の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項３９】
前記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来する、
請求項３８に記載の医薬的組合せ。
【請求項４０】
前記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含む、
請求項３８～３９の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４１】

前記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖を含む、
請求項１～４０の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４２】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：５～５：１である、
請求項１～４１の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４３】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：５である、
請求項１～４２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４４】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：２．５である、
請求項１～４２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４５】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：１である、
請求項１～４２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４６】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約２．５：１である、
請求項１～４２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４７】
前記第１の抗原結合タンパク質と前記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約５：１である、
請求項１～４２の何れか一項に記載の医薬的組合せ。
【請求項４８】
医薬組成物であって、請求項１～４７の何れか一項に記載の医薬的組合せと、任意選択的に１つ又は複数の薬学的に許容される担体と、を含む、
医薬組成物。
【請求項４９】
前記医薬的組合せの濃度は約３～３００ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
前記医薬的組合せの濃度は約３～１５０ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～４９の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
前記医薬的組合せの濃度は約５～１００ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～５０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
前記医薬的組合せの濃度は約１０～１００ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～５１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
前記医薬的組合せの濃度は約１０～５０ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～５２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
前記医薬的組合せの濃度は３０±５ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～５３の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５５】

前記医薬的組合せの濃度は３０±３ｍｇ／ｍＬである、
請求項４８～５４の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
前記薬学的に許容される担体は緩衝液を含む、
請求項４８～５５の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５７】
前記緩衝液は酸性緩衝液を含む、
請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
前記緩衝液は中性緩衝液を含む、
請求項５６～５７の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５９】
前記緩衝液は、酢酸塩－酢酸緩衝液、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩緩衝液、クエン酸塩－クエン酸緩衝液、リン酸塩緩衝液、ヒスチジン－酢酸緩衝液、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（Ｔｒｉｓ）－塩酸塩緩衝液、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項５６～５８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
前記緩衝液は、酢酸塩－酢酸、クエン酸塩－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸塩、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項５６～５９の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６１】
前記緩衝液は、酢酸ナトリウム－酢酸、クエン酸ナトリウム－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、及びリン酸－クエン酸ナトリウムからなる群から選択される、
請求項５６～６０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６２】
前記緩衝液の濃度は約５～１００ｍＭである、
請求項５６～６１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６３】
前記緩衝液の濃度は約５～６０ｍＭである、
請求項５６～６２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６４】
前記緩衝液の濃度は約５～５０ｍＭである、
請求項５６～６３の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
前記緩衝液の濃度は約１０～４０ｍＭである、
請求項５６～６４の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６６】
前記緩衝液の濃度は２０±５ｍＭである、
請求項５６～６５の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６７】
前記緩衝液の濃度は２０±２ｍＭである、
請求項５６～６６の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６８】
ｐＨ値は約５～７である、
請求項４８～６７の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６９】
ｐＨ値は約６±０．５である、

請求項４８～６８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７０】
ｐＨ値は約６±０．３である、
請求項４８～６９の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７１】
ｐＨ値は約６±０．１である、
請求項４８～７０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７２】
ｐＨ値は約６．５±０．３である、
請求項４８～６８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７３】
ｐＨ値は約７±０．３である、
請求項４８～６８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７４】
前記薬学的に許容される担体は安定剤を含む、
請求項４８～７３の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７５】
前記安定剤は、塩化ナトリウム、アミノ酸、糖アルコール、及びそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項７４に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
前記アミノ酸は、プロリン、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、及びそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項７５に記載の医薬組成物。
【請求項７７】
前記糖アルコールは、スクロース、マンニトール、トレハロース、ソルビトール、及びそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項７５～７６の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７８】
前記安定剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール、プロリン／スクロース、メチオニン／トレハロース、グリシン／マンニトール、塩化ナトリウム／スクロース、アルギニン／スクロース、及びリジン／トレハロースからなる群から選択される、
請求項７４～７７の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７９】
前記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～２０ｗｔ．％である、
請求項７４～７８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
前記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～１０ｗｔ．％である、
請求項７４～７９の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８１】
前記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～８ｗｔ．％である、
請求項７４～８０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８２】
前記安定剤の含有量は約４±１ｗｔ．％又は８±１ｗｔ．％である、
請求項７４～８１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８３】
前記安定剤の含有量は約４±０．５ｗｔ．％又は８±０．５ｗｔ．％である、
請求項７４～８２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８４】

前記安定剤の含有量は、約４ｗｔ．％、５ｗｔ．％、７ｗｔ．％、又は８ｗｔ．％である、
請求項７４～８１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８５】
前記安定剤の含有量は約８ｗｔ．％である、
請求項７４～８４の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８６】
前記薬学的に許容される担体は界面活性剤を含む、
請求項４８～８５の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８７】
前記界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ｅｔｈｏｘｙｌａｔｅｄ　ｈｙｄｒｏｇｅｎａｔｅｄ　ｃａｓｔｏｒ　ｏｉｌ）、グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポロキサマー、及びそれらの組合せからなる群から選択される、
請求項８６に記載の医薬組成物。
【請求項８８】
前記ポリソルベートは、ポリソルベート２０（ＰＳ－２０、Ｔｗｅｅｎ－２０）、ポリソルベート４０（ＰＳ－４０）、ポリソルベート６０（ＰＳ－６０）、及びポリソルベート８０（ＰＳ－８０）からなる群から選択される、
請求項８７に記載の医薬組成物。
【請求項８９】
前記界面活性剤は、ＰＳ－２０（Ｔｗｅｅｎ－２０）及びＰＳ－８０（Ｔｗｅｅｎ－８０）からなる群から選択される、
請求項８６～８８の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９０】
前記界面活性剤の濃度は約０．００１％～０．５％である、
請求項８６～８９の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９１】
前記界面活性剤の濃度は約０．００５％～０．１％である、
請求項８６～９０の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９２】
前記界面活性剤の濃度は、約０．００５％、０．０１％、０．０３％、０．０５％又は０．１％である、
請求項８６～９１の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９３】
前記界面活性剤の濃度は約０．０１％である、
請求項８６～９２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９４】
前記界面活性剤の濃度は約０．０３％である、
請求項８６～９２の何れか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９５】
前記薬学的に許容される担体は、以下からなる群：
（１）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（２）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（３）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（４）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、

（５）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（６）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（７）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、
（８）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０
から選択される、
請求項４８～９４の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項９６】
疾患及び／又は病状を予防及び／又は治療するための医薬の調製における、請求項１～４７の何れか一項に記載の医薬的組合せ及び／又は請求項４８～９５の何れか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項９７】
前記疾患及び／又は病状は、ＣＤ７３媒介性疾患及び／又は病状を含む、
請求項９６に記載の使用。

【請求項９８】
前記疾患及び／又は病状は腫瘍を含む、
請求項９６～９７の何れか一項に記載の使用。

【請求項９９】
前記腫瘍は、固形腫瘍及び／又は血液腫瘍を含む、
請求項９８に記載の使用。

【請求項１００】
前記疾患及び／又は病状は、膵臓癌、乳癌及び特発性肺線維症（ＩＰＦ）からなる群から選択される、
請求項９６～９９の何れか一項に記載の使用。

【請求項１０１】
前記乳癌はトリプルネガティブ乳癌を含む、
請求項１００に記載の使用。

【請求項１０２】
ＣＤ７３タンパク質の存在及び／又は含有量を検出するための検出試薬キットの調製における、請求項１～４７の何れか一項に記載の医薬的組合せ及び／又は請求項４８～９５の何れか一項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、生物医薬分野に関し、具体的にＣＤ７３抗体カクテル療法に関する。

【背景技術】
【０００２】
ＣＤ７３は、ＮＴ５Ｅとも呼ばれ、分子量が約７０Ｋｄの細胞外５－ヌクレアーゼ（ＮＴ５Ｅ）であり、糖ホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）により細胞表面にアンカーされ、主に二量体として存在する。ＣＤ７３は、正常な生理的状態で、様々な組織又は器官において発現することができ、例えば、肝臓、大腸、腎臓、脾臓、肺、卵巣、リンパ節などの組織である。

【０００３】
大量の前臨床研究の結果により、ＣＤ７３は、神経膠腫、乳癌、黒色腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、結腸直腸癌などを含む様々な腫瘍細胞の表面に異常に高発現し、且つ、臨床データは、ＣＤ７３の高発現が腫瘍患者の予後不良と密接に関連することを示し、従って、ＣＤ７３は、様々な腫瘍の臨床治療及び予後の潜在的な標的として使用すること

ができる。
【０００４】
従って、ＣＤ７３の異常発現に起因する疾患の予防及び／又は治療のためのより多くの新たな発想を提供するために、ＣＤ７３を標的とする多重療法の開発が緊急に必要とされている。
【発明の概要】
【０００５】
本願は、ＣＤ７３に特異的に結合する第１の抗原結合タンパク質と、ＣＤ７３に特異的に結合する第２の抗原結合タンパク質と、を含む医薬的組合せであって、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は、異なるＣＤ７３抗原結合エピトープを有する医薬的組合せを提供する。本願に記載の医薬的組合せは、（１）ＣＤ７３タンパク質に特異的に結合することができ、（２）ＣＤ７３タンパク質に対する高い親和性を有し、（３）腫瘍細胞の成長及び／又は増殖を阻害することができるという性質のうちの１つ又は複数を有する。
【０００６】
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は、ＣＤ７３タンパク質に非競合的に結合する。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は混合物の形態で存在する。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む。
【０００７】
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１を含む。
【０００８】
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含む。
幾つかの実施形態において、上記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。
【０００９】
幾つかの実施形態において、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。
幾つかの実施形態において、上記抗体重鎖定常領域は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖を含む。
【００１０】
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１２（ＷＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２を含む。
【００１１】

幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含む。

【００１２】

幾つかの実施形態において、上記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来する。
幾つかの実施形態において、上記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含む。
幾つかの実施形態において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖を含む。

【００１３】

幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２を含む。

【００１４】

幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１を含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含む。

【００１５】

幾つかの実施形態において、上記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。
幾つかの実施形態において、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖定常領域を含む。

【００１６】

幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含む抗体重鎖を含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【００１７】

幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３０（ＬＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２を含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３１に示されるアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１を含む。
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００１８】

幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含

む。
幾つかの実施形態において、上記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来する。
幾つかの実施形態において、上記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含む。
【００１９】
幾つかの実施形態において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖を含む。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：５～５：１である。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：５である。
【００２０】
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：２．５である。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：１である。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約２．５：１である。
【００２１】
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質の質量比は約５：１である。
別の態様において、本願は、上記医薬的組合せと、任意選択的に１つ又は複数の薬学的に許容される担体担体と、を含む医薬組成物を更に提供する。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は約３～３００ｍｇ／ｍＬである。
【００２２】
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は約３～１５０ｍｇ／ｍＬである。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は約５～１００ｍｇ／ｍＬである。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は約１０～１００ｍｇ／ｍＬである。
【００２３】
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は約１０～５０ｍｇ／ｍＬである。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は３０±５ｍｇ／ｍＬである。
幾つかの実施形態において、上記医薬的組合せの濃度は３０±３ｍｇ／ｍＬである。
【００２４】
幾つかの実施形態において、上記薬学的に許容される担体は緩衝液を含む。
幾つかの実施形態において、上記緩衝液は酸性緩衝液を含む。
幾つかの実施形態において、上記緩衝液は中性緩衝液を含む。
【００２５】
幾つかの実施形態において、上記緩衝液は、酢酸塩－酢酸緩衝液、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩緩衝液、クエン酸塩－クエン酸緩衝液、リン酸塩緩衝液、ヒスチジン－酢酸緩衝液、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（Ｔｒｉｓ）－塩酸塩緩衝液、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択される。
幾つかの実施形態において、上記緩衝液は、酢酸塩－酢酸、クエン酸塩－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸塩、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択される。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液は、酢酸ナトリウム－酢酸、クエン酸ナトリウム－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、及びリン酸－クエン酸ナトリウムからなる群から選択される。

【００２６】

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は約５～１００ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は約５～６０ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は約５～５０ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は約１０～４０ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は２０±５ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記緩衝液の濃度は２０±２ｍＭである。

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約５～７である。

【００２７】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．５である。

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．３である。

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．１である。

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約６．５±０．３である。

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物のｐＨ値は約７±０．３である。

幾つかの実施形態において、上記薬学的に許容される担体は安定剤を含む。

【００２８】

幾つかの実施形態において、上記安定剤は、塩化ナトリウム、アミノ酸、糖アルコール、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

幾つかの実施形態において、上記アミノ酸は、プロリン、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

幾つかの実施形態において、上記糖アルコールは、スクロース、マンニトール、トレハロース、ソルビトール、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

【００２９】

幾つかの実施形態において、上記安定剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール、プロリン／スクロース、メチオニン／トレハロース、グリシン／マンニトール、塩化ナトリウム／スクロース、アルギニン／スクロース、及びリジン／トレハロースからなる群から選択される。

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～２０ｗｔ．％である。

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～１０ｗｔ．％である。

【００３０】

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～８ｗｔ．％である。

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は、約４±１ｗｔ．％又は８±１ｗｔ．％である。

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は、約４±０．５ｗｔ．％又は８±０．５ｗｔ．％である。

【００３１】

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は、約４ｗｔ．％、５ｗｔ．％、７ｗｔ．％又は８ｗｔ．％である。

幾つかの実施形態において、上記安定剤の含有量は約８ｗｔ．％である。

幾つかの実施形態において、上記薬学的に許容される担体は、界面活性剤を含む。

【００３２】

幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ｅｔｈｏｘｙｌａｔｅｄ　ｈｙｄｒｏｇｅ

ｎａｔｅｄ　ｃａｓｔｏｒ　ｏｉｌ）、グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポロキサマー、及びそれらの組合せからなる群から選択される。
幾つかの実施形態において、上記ポリソルベートは、ポリソルベート２０（ＰＳ－２０、Ｔｗｅｅｎ－２０）、ポリソルベート４０（ＰＳ－４０）、ポリソルベート６０（ＰＳ－６０）、及びポリソルベート８０（ＰＳ－８０）からなる群から選択される。
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤は、ＰＳ－２０（Ｔｗｅｅｎ－２０）及びＰＳ－８０（Ｔｗｅｅｎ－８０）からなる群から選択される。
【００３３】
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は約０．００１％～０．５％である。
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は約０．００５％～０．１％である。
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は、約０．００５％、０．０１％、０．０３％、０．０５％又は０．１％である。
【００３４】
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は約０．０１％である。
幾つかの実施形態において、上記界面活性剤の濃度は約０．０３％である。
幾つかの実施形態において、上記薬学的に許容される担体は、（１）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（２）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（３）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（４）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（５）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（６）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（７）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、（８）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０からなる群から選択される。
【００３５】
別の態様において、本願は、疾患及び／又は病状を予防及び／又は治療するための薬物の調製における、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物の使用を提供する。
幾つかの実施形態において、上記疾患及び／又は病状は、ＣＤ７３媒介性疾患及び／又は病状を含む。
幾つかの実施形態において、上記疾患及び／又は病状は腫瘍を含む。
【００３６】
幾つかの実施形態において、上記腫瘍は、固形腫瘍及び／又は血液腫瘍を含む。
幾つかの実施形態において、上記疾患及び／又は病状は、膵臓癌、乳癌及び特発性肺線維症（ＩＰＦ）からなる群から選択される。
幾つかの実施形態において、上記乳癌はトリプルネガティブ乳癌を含む。
【００３７】
別の態様において、本願は、ＣＤ７３タンパク質の存在及び／又は含有量を検出するための検出試薬キットの調製における、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。
【００３８】
当業者は、以下の詳細な説明から本願の他の態様及び利点を容易に洞察することができる。以下の詳細な説明には、本願の例示的な実施形態のみを示して説明する。当業者に明らかなように、本願の内容により、当業者は、本願にかかる発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された具体的な実施形態を変更することができる。それに応じて、本願の図面及び明細書における説明は、限定的なものではなく、単に例示的なものである。

【図面の簡単な説明】
【００３９】
本願にかかる発明の具体的な特徴は、添付される特許請求の範囲に記載される通りである。以下に詳細に説明する例示的な実施形態及び図面を参照することで、本願にかかる発明の特徴及び利点をよりよく理解することができる。図面の簡単な説明は以下の通りである。
【００４０】
【図１】本願に記載のカクテル抗体療法のＣＤ７３酵素活性阻害効果を示す。
【図２】異なる試料添加条件での９００６９８及び９００７２５のヒトＣＤ７３タンパク質に対する結合親和性曲線及び応答値を示す。
【図３】膵臓癌動物モデルにおける抗ＣＤ７３カクテル抗体の抗腫瘍効果を示す。
【図４】トリプルネガティブ乳癌動物モデルにおける抗ＣＤ７３カクテル抗体の抗腫瘍効果を示す。
【図５】特発性肺線維症（ＩＰＦ）マウスモデルの投与レジメンの概略図を示す。
【図６】特発性肺線維症（ＩＰＦ）マウスモデルの各群のマウス体重を秤量した状況を示す。
【図７】マウス気道過敏性の検出結果（Ｐｅｎｈ変化率－Ｍｃｈ濃度曲線下面積）を示す。
【図８】肺胞洗浄液中の炎症関連細胞の総数及びリンパ球数の計数結果を示す分類ヒストグラムである。
【図９】特発性肺線維症の病理学的スコアリングの結果を示す。
【図１０】実験における病理学的スコアリングの結果からの肺組織病理切片の代表的な写真を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４１】
以下、特定の具体的な実施例により、本願にかかる発明の実施形態を説明し、当業者は、本明細書に開示された内容から本願にかかる発明の他の利点及び効果を容易に理解することができる。
【００４２】
用語の定義
本願において、「医薬的組合せ」という用語は通常、少なくとも２つの活性成分／治療剤を含む組合せを指す。幾つかの実施形態において、各活性成分／治療剤は、それぞれ独立した製剤（固体、液体、ゲルなど）に調製することができ、幾つかの実施形態において、各活性成分／治療剤は、異なる容器中に存在することができ、また、必要に応じて、同時に又はそれぞれ適切な担体と共に所望の製剤に調製することができ、幾つかの実施形態において、各活性成分／治療剤は、異なる供給源に由来することができ、幾つかの実施形態において、各活性成分／治療剤は、混合物の形態で存在することができる。
【００４３】
本願において、「ＣＤ７３」という用語は、「ＮＴ５Ｅ」、「分化クラスター７３」、「５’－ヌクレオチダーゼ（５’－ＮＴ）」又は「細胞外５’－ヌクレオチダーゼ」とも称される。上記用語は、「全長」、未処理のＣＤ７３、及び細胞処理によって産生される任意の形態のＣＤ７３を含む。本願において、「ＣＤ７３」という用語は、全長野生型ＣＤ７３及びその突然変異体、断片、変異体、アイソタイプ並びにホモログを含む。幾つかの実施形態において、上記ＣＤ７３は、ヒトＣＤ７３を含んでもよい。例えば、ヒトＣＤ７３に対する配列は、Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ２１５８９を参照してもよい。
【００４４】
本願において、「抗原結合タンパク質」という用語は通常、天然状態から人工的に得られた、抗原結合能を有するタンパク質を指す。当該「抗原結合タンパク質」は、抗原に結合する部分、及び任意選択的に、抗原結合部分が上記抗原結合部分の抗原への結合を促進するコンフォメーションを採用することを許可するフレームワーク又はフレームワーク部

分を含んでもよい。抗原結合タンパク質は、例えば、抗体由来のタンパク質フレームワーク領域（ＦＲ）、又は移植されたＣＤＲ若しくはＣＤＲ誘導体を有する候補のタンパク質フレームワーク領域若しくは人工フレームワーク領域を含んでもよい。そのようなフレームワークには、例えば、抗原結合タンパク質の３次元構造を安定化するために導入された変異を含む抗体由来のフレームワーク領域、及び例えば生体適合性ポリマーを含む完全合成フレームワーク領域を含むが、これらに限定されない。例えば、Ｋｏｒｎｄｏｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄＢｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，５３（１）：１２１－１２９（２００３）、Ｒｏｑｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０：６３９－６５４（２００４）を参照されたい。抗原結合タンパク質の実例は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、組換え抗体、一本鎖抗体、二機能性抗体、三機能性抗体、四機能性抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆ（ａｂ）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄｉ－ｓｃＦｖ、ｄＡｂ、ＩｇＤ抗体、ＩｇＥ抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、又はＩｇＧ４抗体、及びそれらの断片を含むが、これらに限定されない。

【００４５】

本願において、「可変ドメイン」及び「可変領域」という用語は、互換的に使用されてもよく、通常、抗体重鎖及び／又は軽鎖の一部を指す。重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、それぞれ「V_H」及び「V_L」（又はそれぞれ「ＶＨ」及び「ＶＬ」）と呼ばれることができる。これらのドメインは、通常、（同じタイプの他の抗体と比較して）抗体の最も変化の大きい部分であり、且つ抗原結合部位を含む。

【００４６】

本願において、「可変」という用語は、通常、抗体間で可変ドメインの特定のセグメントが配列において比較的大きく異なり得ることを指す。可変ドメインは、抗原結合を媒介し、その特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を決定する。しかし、可変性は、可変領域の範囲全体にわたって均一に分布しているわけではない。それは、通常、軽鎖及び重鎖可変ドメインの超可変領域（ＣＤＲ又はＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中する。可変ドメインのより高度な保存的部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、それぞれ４つのＦＲ領域を含み、大部分は、β－折り畳み立体配置を採用し、環状連結を形成する３つのＣＤＲによって連結され、そして幾つかの状況において、β－折り畳み構造の一部を形成する。各鎖中のＣＤＲは、ＦＲ領域によって互いに緊密に近接して保持され、且つ、別の鎖からのＣＤＲと共に抗体の抗原結合部位の形成を促進する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１）を参照されたい）。

【００４７】

本願において、「抗体」という用語は、通常、インビトロ又はインビボの何れかで産生されるかにかかわらず、抗原結合部位を含む任意のポリペプチドを包含する、免疫グロブリン又はその断片若しくは誘導体を指す。当該用語は、ポリクローナル、モノクローナル、単一特異性、多重特異性、非特異性、ヒト化、一本鎖、キメラ、合成、組換え、ハイブリッド、突然変異、及び移植された抗体を含むが、これらに限定されない。「完全な抗体」などの「完全な」という用語によって他に修飾されない限り、「抗体」という用語はまた、本発明の目的のために、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆｄ、ｄＡｂなどの抗体断片、及び抗原結合機能（例えば、ヒトＣＬＤＮ１８．２に特異的に結合する）を保持する他の抗体断片を含む。通常、このような断片は、抗原結合ドメインを含むべきである。基本的な４鎖抗体ユニットは、２つの同一の軽（Ｌ）鎖と２つの同一の重（Ｈ）鎖からなるヘテロ四量体糖タンパク質である。ＩｇＭ抗体は、Ｊ鎖と呼ばれる別のポリペプチドと共に５個の基本的なヘテロ四量体ユニットからなり、且つ１０個の抗原結合部位を含み、一方、ＩｇＡ抗体は、Ｊ鎖に結合して重合して多価の組合せを形成することができる２～５個の基本的な４鎖ユニットを含む。ＩｇＧについて、４鎖ユニットは、一般的

に約１５０，０００ダルトンである。各Ｌ鎖は、１つの共有結合ジスルフィド結合によってＨ鎖に連結され、一方、２つのＨ鎖は、Ｈ鎖のアイソタイプに依存する１つ又は複数のジスルフィド結合によって互いに連結される。それぞれのＨ鎖及びＬ鎖は、等間隔の鎖内ジスルフィド架橋を更に有する。各Ｈ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（ＶＨ）を有し、α及びγ鎖にはそれぞれ３つの定常ドメイン（ＣＨ）、μ及びεアイソタイプには４つのＣＨドメインが続っている。各Ｌ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（ＶＬ）を有し、その他端に定常ドメインを有する。ＶＬは、ＶＨに対応し、且つＣＬは、重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ１）に対応する。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられる。ＶＨ及びＶＬは、対になって単一の抗原結合部位を形成する。異なるクラスの抗体の構造及び特性について、例えば、Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｄａｎｉｅｌ Ｐ．Ｓｔｉｅｓ，Ａｂｂａ Ｉ．Ｔｅｒｒ ａｎｄ Ｔｒｉｓｔｒａｍ Ｇ．Ｐａｒｓｏｌｗ（ｅｄｓ），Ａｐｐｌｅｔｏｎ＆Ｌａｎｇｅ，Ｎｏｒｗａｌｋ，Ｃｏｎｎ．，１９９４，７１ページ及び第６章を参照されたい。任意の脊椎動物種に由来するＬ鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、κ及びλと呼ばれる２つの明らかに異なるタイプのうちの１つに分類することができる。免疫グロブリンは、重鎖（ＣＨ）定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、異なるクラス又はアイソタイプに分類することができる。現在、５つの免疫グロブリン、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭが存在し、それぞれα、δ、ε、γ及びμと命名された重鎖を有する。γ及びαクラスは、ＣＨ配列及び機能の比較的小さい差異に基づいて、サブクラス、例えば、ヒト発現のＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＫ１というサブクラスに更に分類される。

【００４８】

本願において、「ＣＤＲ」という用語は、「相補性決定領域」とも称され、通常、その配列が高度に可変であり、及び／又は構造的に定義されたループを形成する、抗体可変ドメイン中の領域を指す。例えば、抗体は、６つのＣＤＲ、ＶＨでは３つ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）、及びＶＬでは３つ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）を含んでもよい。幾つかの実施形態において、重鎖のみからなる天然に存在するラクダ抗体は、軽鎖が欠けている状況でもその機能も正常且つ安定している。例えば、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６３：４４６～４４８（１９９３）、Ｓｈｅｒｉｆｆ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：７３３～７３６（１９９６）を参照されたい。

【００４９】

本願において、「ＦＲ」という用語は通常、フレームワーク領域と呼ばれる、抗体可変ドメインのより高度な保存的部分を指す。通常、天然重鎖及び／又は軽鎖の可変ドメインは、それぞれ４つのＦＲ領域、即ちＶＨでは４つ（Ｈ－ＦＲ１、Ｈ－ＦＲ２、Ｈ－ＦＲ３及びＨ－ＦＲ４）、及び／又はＶＬでは４つ（Ｌ－ＦＲ１、Ｌ－ＦＲ２、Ｌ－ＦＲ３及びＬ－ＦＲ４）を含む。

【００５０】

本願において、「抗原結合断片」という用語は通常、抗原に特異的に結合する能力を有する１つ又は複数の断片を指す。本願において、上記抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ）$_2$、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄｉ－ｓｃＦｖ及び／又はｄＡｂを含んでもよい。

【００５１】

本願において、「Ｆａｂ」という用語は通常、抗体の抗原結合断片を指す。上記のように、完全な抗体は、パパインを用いて消化することができる。パパインによって消化された抗体は、２つの同一の抗原結合断片、即ち「Ｆａｂ」断片及び残りの「Ｆｃ」断片（即ち、Ｆｃ領域、上記と同じ）を生成する。Ｆａｂ断片は、完全なＬ鎖及び重鎖の可変領域、並びに当該Ｈ鎖（V_H）の第１の定常領域（C_H1）で構成されてもよい。

【００５２】

本願において、「Ｆａｂ’断片」という用語は、通常、Ｆａｂ断片よりもわずかに大きい、ヒトモノクローナル抗体の一価抗原結合断片を指す。例えば、Ｆａｂ’断片は、軽鎖の全て、重鎖可変領域の全て、並びに重鎖の第１及び第２の定常領域の全て又は一部を含んでもよい。例えば、Ｆａｂ’断片は、重鎖の２２０～３３０個のアミノ酸残基の一部又は全てを更に含んでもよい。

【００５３】

本願において、「Ｆ（ａｂ’）２」という用語は、通常、ペプシンによって消化された完全な抗体により生成される抗体断片を指す。Ｆ（ａｂ’）２断片は、ジスルフィド結合によって一緒に維持される２つのＦａｂ断片及びヒンジ領域の一部を含む。Ｆ（ａｂ’）２断片は、二価の抗原結合活性を有し、且つ抗原を架橋することができる。

【００５４】

本願において、「Ｆｖ断片」という用語は、通常、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の全て又は一部を含み、且つ重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を欠く、ヒトモノクローナル抗体の一価抗原結合断片を指す。重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、例えばＣＤＲを含む。例えば、Ｆｖ断片は、重鎖及び軽鎖の約１１０個のアミノ酸のアミノ末端可変領域の全て又は一部を含む。

【００５５】

本願において、「ｓｃＦｖ」という用語は、通常、軽鎖可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片と、重鎖可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片とを含む融合タンパク質を指し、そのうち、上記軽鎖及び重鎖可変領域は、隣接しており（例えば、短いフレキシブルペプチドリンカーなどの合成リンカーを介して）、且つ一本鎖ポリペプチドとして発現することができ、且つそのうち上記ｓｃＦｖは、それが由来する完全な抗体の特異性を保持する。特に説明のない限り、ｓｃＦｖは、本願で使用されるように、上記ＶＬ及びＶＨ可変領域を任意の順序で（例えば、ポリペプチドのＮ末端及びＣ末端に対して）有してもよく、ｓｃＦｖは、ＶＬ－リンカー－ＶＨを含んでもよく、又はＶＨ－リンカー－ＶＬを含んでもよい。

【００５６】

本願において、「ｄＡｂ」という用語は、通常、ＶＨドメイン、ＶＬドメインを有するか、又はＶＨドメイン若しくはＶＬドメインを有する抗原結合断片を指し、例えば、Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ，１９８９Ｏｃｔ １２、３４１（６２４２）：５４４－６）、Ｈｏｌｔ ｅｔ ａｌ．（Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２００３，２１（１１）：４８４～４９０）、並びに他の公開された特許出願、例えば、ＷＯ０６／０３０２２０、ＷＯ０６／００３３８８及びＤｏｍａｎｔｉｓＬｔｄを参照されたい。

【００５７】

本願において、「モノクローナル抗体」という用語は、通常、単一分子からなる抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体は、通常、単一の抗原部位に対して高い特異性を有する。また、従来のポリクローナル抗体製剤（通常、異なる決定基に対する異なる抗体を有する）とは異なり、各モノクローナル抗体は、抗原における単一決定基に対するものである。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体の利点は、ハイブリドーマ培養によって合成することができ、他の免疫グロブリンによって汚染されないことである。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同質の抗体集団から得られた抗体の特徴を示し、且つ何れかの特定の方法により抗体を産生する必要があると解釈されない。例えば、本願に使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ細胞中で調製されてもよく、組換えＤＮＡ法により調製されてもよい。

【００５８】

本願において、「キメラ抗体」という用語は、通常、可変領域がある種に由来し、定常領域が別の種に由来する抗体を指す。通常、可変領域は、けっ歯類などの実験動物の抗体（「親抗体」）に由来し、且つ定常領域は、ヒト抗体に由来し、それにより得られたキメラ抗体が、親（例えば、マウス由来の）抗体と比較して、ヒト個体において有害な免疫応答を誘発する可能性を低下させる。

【００５９】
本願において、「ヒト化抗体」という用語は、通常、非ヒト抗体（例えば、マウス抗体）のＣＤＲ領域以外のアミノ酸の一部又は全てが、ヒト免疫グロブリン由来の対応するアミノ酸で置換された抗体を指す。ＣＤＲ領域において、アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換又は修飾は、抗体が特定の抗原に結合する能力を保持する限り、許容され得る。ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部を任意選択的に含んでもよい。「ヒト化抗体」は、元の抗体と類似した抗原特異性を保持する。非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンの配列に由来するキメラ抗体を最小限に含んでもよい。一部の場合において、ヒト免疫グロブリン（受容体抗体）におけるＣＤＲ領域残基は、所望の特性、親和性及び／又は能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）（例えば、マウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類動物）のＣＤＲ領域残基で置換され得る。一部の場合において、ヒト免疫グロブリンのＦＲ領域残基は、対応する非ヒト残基で置換され得る。また、ヒト化抗体は、受容体抗体にもドナー抗体にもないアミノ酸修飾を含んでもよい。これらの修飾は、結合親和性などの抗体の性能を更に改善するために行うことができる。
【００６０】
「完全ヒト化抗体」という用語は、通常、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。完全ヒト化抗体は、マウス、マウス細胞、又はマウス細胞由来のハイブリドーマで産生されると、マウス糖鎖を含む可能性がある。同様に、「マウス抗体」又は「ラット抗体」は、それぞれマウス又はラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。完全ヒト化抗体は、ファージディスプレイ又は他の分子生物学的方法によって、ヒトの体内、ヒト免疫グロブリン生殖系列配列を有するトランスジェニック動物の体内で生成され得る。抗体を製造するために有用な例示的技術は、米国特許６，１５０，５８４、６，４５８，５９２、６，４２０，１４０に記載されている。ライブラリーを使用するなどの他の技術は、当技術分野で既知である。
【００６１】
本願において、「直接連結」という用語は、「間接的連結」という用語とは対照的であり、「直接連結」という用語は、通常、直接連結されることを意味する。例えば、上記直接連結は、物質間にスペーサーがなく直接連結される状況であってもよい。上記スペーサーは、リンカーであってもよい。例えば、上記リンカーは、ペプチドリンカーであってもよい。「間接的連結」という用語は、通常、物質間が直接連結されていない状況を指す。例えば、上記間接的連結は、スペーサーを介して連結される状況であってもよい。例えば、本願に記載の単離された抗原結合タンパク質では、上記Ｌ－ＦＲ１のＣ末端と上記ＬＣＤＲ１のＮ末端が直接又は間接的に連結されてもよい。
【００６２】
本願において、「医薬組成物」という用語は、通常、疾患又は病状を予防／治療するための組成物を指す。上記医薬組成物は、１つ又は複数の活性成分と、任意選択的に薬学的に許容される担体とを含んでもよい。例えば、上記医薬組成物は、１つ又は複数の（薬学的に有効な）担体、安定剤、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤、界面活性剤、乳化剤及び／又は防腐剤の適切な製剤を更に含んでもよい。組成物の許容される成分は、好ましくは、使用される用量及び濃度下で受容者に対して毒性がない。本発明の医薬組成物は、液体、凍結及び凍結乾燥組成物を含むが、これらに限定されない。
【００６３】
本願において、「薬学的に許容される担体」という用語は、通常、それに曝露される細胞又は哺乳動物に対して使用される用量及び濃度で非毒性である、薬学的に許容される担体、賦形剤及び／又は安定剤を含む。生理学的に許容される担体は、例えば、緩衝剤、酸化防止剤、低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド、タンパク質、親水性ポリマー、アミノ酸、単糖、二糖及び他の炭水化物、キレート剤、糖アルコール、ナトリウムなどの塩形成対イオン、及び／又は非イオン性界面活性剤を含んでもよい。
【００６４】

本願において、「対象」という用語は、通常、ヒト又は非ヒト動物を指し、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウサギ、マウス、ラット又はサルを含むが、これらに限定されない。

【００６５】

本願において、「腫瘍」という用語は、通常、異常な細胞成長によって形成される新生物又は固形病変を指す。本願において、腫瘍は、固形腫瘍又は非固形腫瘍であってもよい。

【００６６】

本願において、かかるタンパク質、ポリペプチド及び／又はアミノ酸配列はまた、少なくとも、上記タンパク質又はポリペプチドと同じ又は類似の機能を有する変異体又はホモログを含むと理解されるべきである。

【００６７】

本願において、上記変異体は、例えば、上記タンパク質及び／又は上記ポリペプチド（例えば、ＣＤ７３に特異的に結合する抗体又はその断片）のアミノ酸配列において、１つ又は複数のアミノ酸が置換、欠失又は付加されたタンパク質又はポリペプチドであってもよい。例えば、上記機能的変異体は、既に少なくとも１個、例えば１～３０個、１～２０個若しくは１～１０個、また例えば１個、２個、３個、４個若しくは５個のアミノ酸の置換、欠失及び／又は挿入によってアミノ酸改変を有するタンパク質又はポリペプチドを含んでもよい。上記機能的変異体は、改変（例えば、置換、欠失又は付加）前の上記タンパク質又は上記ポリペプチドの生物学的特性を基本的に保持することができる。例えば、上記機能的変異体は、改変前の上記タンパク質又は上記ポリペプチドの少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％の生物学的活性（例えば、抗原結合能）を保持することができる。例えば、上記置換は、保存的置換であってもよい。

【００６８】

本願において、上記ホモログは、上記タンパク質及び／又は上記ポリペプチド（例えば、ＣＤ７３に特異的に結合する抗体又はその断片）のアミノ酸配列と少なくとも約８５％（例えば、少なくとも約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％又はそれ以上）の配列相同性を有するタンパク質又はポリペプチドであってもよい。

【００６９】

本願において、上記相同性は、通常、２つ又は複数の配列の間の類似性、類似又は関連を指す。以下の方法により、「配列相同性パーセント」を計算することができる：２つのアラインメントされる配列を比較ウィンドウで比較し、２つの配列中に同じ核酸塩基（例えば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｉ）又は同じアミノ酸残基（例えば、Ａｌａ、Ｐｒｏ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｃｙｓ及びＭｅｔ）が存在する位置の数を決定して、一致する位置の数が得られ、一致する位置の数を比較ウィンドウ中の全位置の数（即ち、ウィンドウのサイズ）で割り、且つ結果に１００を掛けて、配列相同性パーセントを生成する。配列相同性パーセントを決定するためのアラインメントは、当技術分野で既知の種々の方法、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより実現することができる。当業者は、比較されている全長配列の範囲内又は標的配列の領域内での最大のアラインメントを実現するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列のアラインメントのための適切なパラメータを決定することができる。上記相同性は、ＦＡＳＴＡ及びＢＬＡＳＴの方法によって測定することもできる。ＦＡＳＴＡアルゴリズムに対する説明は、Ｗ．Ｒ．Ｐｅａｒｓｏｎ及びＤ．Ｊ．Ｌｉｐｍａｎの「生物学的配列の比較のための改善されたツール」、米国科学院院刊（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．），８５：２４４４～２４４８，１９８８、並びにＤ．Ｊ．Ｌｉｐｍａｎ及びＷ．Ｒ．Ｐｅａｒｓｏｎの「迅速で高感度なタンパク質類似性検索」、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２７：１４３５～１４４１，１９８９を参照することができる。ＢＬＡ

ＳＴアルゴリズムに対する説明は、Ｓ．Ａｌｔｓｃｈｕｌ、Ｗ．Ｇｉｓｈ、Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ、Ｅ．Ｗ．Ｍｙｅｒｓ及びＤ．Ｌｉｐｍａｎの「基本的なローカルアラインメント（ａｌｉｇｎｍｅｎｔ）検索ツール」、分子生物学雑誌、２１５：４０３～４１０，１９９０を参照することができる。

【００７０】

本願において、「含む」という用語は、通常、包含すること、まとめること、含有すること又は網羅の意味を指す。一部の状況において、「である」、「…からなる」の意味も表す。

【００７１】

本願において、「約」という用語は、通常、指定値の０．５％～１０％以上又は以下の範囲内の変化、例えば、指定値の０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、７．５％、８％、８．５％、９％、９．５％、若しくは１０％以上又は以下の範囲内の変化を指す。

[発明の詳細な説明]

【００７２】

一態様において、本願は、ＣＤ７３に特異的に結合する第１の抗原結合タンパク質と、ＣＤ７３に特異的に結合する第２の抗原結合タンパク質とを含む医薬的組合せを提供する。

【００７３】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、

（１）ＣＤ７３又はその機能的に活性な断片に特異的に結合することができ、

（２）ＣＤ７３の酵素活性を阻害することができ、

（３）細胞表面のＣＤ７３のエンドサイトーシスを誘導することができ、

（４）腫瘍細胞の成長及び／又は増殖を阻害することができるという特性のうちの１つ又は複数を有する。

【００７４】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は、異なるＣＤ７３抗原結合エピトープを有し得る。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質は、ＣＤ７３タンパク質に非競合的に結合することができる。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、上記第２の抗原結合タンパク質との混合物の形態で存在し得る。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質は、上記第２の抗原結合タンパク質と同じ容器内に存在し、混合して配置されてもよい。

【００７５】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでもよい抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含んでもよい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ３を含んでもよい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ２を含んでもよい。

【００７６】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ１を含んでもい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３を含んでもよく、上記ＨＣＤＲ１は、配列番号３に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記ＨＣＤＲ２は、配列番号２に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＨＣＤＲ３は、配列番号１に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ１を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ１のＣ末端は、上記ＨＣＤＲ１のＮ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｈ－ＦＲ１は、配列番号４に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００７７】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ２を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ２は、上記ＨＣＤＲ１と上記ＨＣＤＲ２との間に位置し、且つ上記Ｈ－ＦＲ２は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ３を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ３は、上記ＨＣＤＲ２と上記ＨＣＤＲ３との間に位置し、且つ上記Ｈ－ＦＲ３は、配列番号６に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ４を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ４のＮ末端は、上記Ｈ－ＦＲ３のＣ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｈ－ＦＲ４は、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含む。
【００７８】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ１、Ｈ－ＦＲ２、Ｈ－ＦＲ３及びＨ－ＦＲ４を含んでもよい。例えば、上記Ｈ－ＦＲ１は、配列番号４又は配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記Ｈ－ＦＲ２は、配列番号５又は配列番号２５に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ３は、配列番号６又は配列番号２６に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記Ｈ－ＦＲ４は、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
【００７９】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含んでもよい。
本願において、上記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域又はヒトＩｇＧ４重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む。
【００８０】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖を含んでもよく、上記抗体重鎖は、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含んでもよい抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ３を含んでもよい。
【００８１】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１２（ＷＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ２を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ１を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３を含んでもよく、上記ＬＣＤＲ１は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記ＬＣＤＲ２は、配列番号１２（ＷＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＬＣＤＲ３は、配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
【００８２】
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ１を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ１のＣ末端は、上記ＬＣＤＲ１のＮ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｌ－ＦＲ１は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ２を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ２は、上記ＬＣＤＲ１と上記ＬＣＤＲ２との間に位置し、且つ上記Ｌ－ＦＲ２は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。
本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ３を含んでもよく、上記Ｌ

－ＦＲ３は、上記ＬＣＤＲ２と上記ＬＣＤＲ３との間に位置し、且つ上記Ｌ－ＦＲ３は、配列番号１６に示されるアミノ酸配列を含む。

【００８３】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ４を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ４のＮ末端は、上記Ｌ－ＦＲ３のＣ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｌ－ＦＲ４は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含む。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ１、Ｌ－ＦＲ２、Ｌ－ＦＲ３及びＬ－ＦＲ４を含んでもよい。例えば、上記Ｌ－ＦＲ１は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ２は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ３は、配列番号１６に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記Ｌ－ＦＲ４は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００８４】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含んでもよい。

本願において、上記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来してもよい。

【００８５】

本願において、上記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含んでもよい抗体軽鎖を含んでもよい。

【００８６】

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、ＶＨ及びＶＬを含んでもよく、上記ＶＨは、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＶＬは、配列番号１８に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第１の抗原結合タンパク質は、重鎖及び軽鎖を含んでもよく、上記重鎖は、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記軽鎖は、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００８７】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含んでもよい抗体重鎖可変領域ＶＨのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ３を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ２を含んでもよい。

【００８８】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＨＣＤＲ１を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３を含んでもよく、上記ＨＣＤＲ１は、配列番号２３に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記ＨＣＤＲ２は、配列番号２２に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＨＣＤＲ３は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ１を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ１のＣ末端は、上記ＨＣＤＲ１のＮ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｈ－ＦＲ１は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００８９】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ２を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ２は、上記ＨＣＤＲ１と上記ＨＣＤＲ２との間に位置し、且つ上記Ｈ－ＦＲ２は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ３を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ３は、上記ＨＣＤＲ２と上記ＨＣＤＲ３との間に位置し、且つ上記Ｈ－ＦＲ３は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ４を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ４のＮ末端は、上記Ｈ－ＦＲ３のＣ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｈ－ＦＲ４は、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含む。

【００９０】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｈ－ＦＲ１、Ｈ－ＦＲ２、Ｈ－ＦＲ３及びＨ－ＦＲ４を含んでもよい。例えば、上記Ｈ－ＦＲ１は、配列番号２４に示されるアミノ酸配列を含み、上記Ｈ－ＦＲ２は、配列番号２５に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｈ－ＦＲ３は、配列番号２６に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記Ｈ－ＦＲ４は、配列番号７に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号８に示されるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖定常領域を含んでもよい。

【００９１】

本願において、上記抗体重鎖定常領域は、ＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域又はヒトＩｇＧ４重鎖定常領域に由来する。例えば、上記抗体重鎖定常領域は、配列番号９に示されるアミノ酸配列を含む。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体重鎖を含んでもよく、上記抗体重鎖は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含んでもよい抗体軽鎖可変領域ＶＬのうちの少なくとも１つのＣＤＲを含んでもよい。

【００９２】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ３を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３０（ＬＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ２を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３１に示されるアミノ酸配列を含んでもよいＬＣＤＲ１を含んでもよい。

【００９３】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３を含んでもよく、上記ＬＣＤＲ１は、配列番号３１に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記ＬＣＤＲ２は、配列番号３０（ＬＡＳ）に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＬＣＤＲ３は、配列番号２９に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ１を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ１のＣ末端は、上記ＬＣＤＲ１のＮ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｌ－ＦＲ１は、配列番号３２に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ２を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ２は、上記ＬＣＤＲ１と上記ＬＣＤＲ２との間に位置し、且つ上記Ｌ－ＦＲ２は、配列番号３３に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００９４】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ３を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ３は、上記ＬＣＤＲ２と上記ＬＣＤＲ３との間に位置し、且つ上記Ｌ－ＦＲ３は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列を含む。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ４を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ４のＮ末端は、上記Ｌ－ＦＲ３のＣ末端に直接又は間接的に連結され、且つ上記Ｌ－ＦＲ４は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含む。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、Ｌ－ＦＲ１、Ｌ－ＦＲ２、Ｌ－ＦＲ３及びＬ－ＦＲ４を含んでもよい。例えば、上記Ｌ－ＦＲ１は、配列番号３２に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ２は、配列番号３３に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、上記Ｌ－ＦＲ３は、配列番号３４に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記Ｌ－ＦＲ４は、配列番号１７に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００９５】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖定常領域を含んでもよい。

本願において、上記抗体軽鎖定常領域は、ヒトＩｇκ定常領域に由来してもよい。

【００９６】

本願において、上記抗体軽鎖定常領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、抗体軽鎖を含んでもよく、上記抗体軽鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、ＶＨ及びＶＬを含んでもよく、上記ＶＨは、配列番号２７に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記ＶＬは、配列番号３５に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

【００９７】

本願において、上記第２の抗原結合タンパク質は、重鎖及び軽鎖を含んでもよく、上記重鎖は、配列番号２８に示されるアミノ酸配列を含んでもよく、且つ上記軽鎖は、配列番号３６に示されるアミノ酸配列を含んでもよい。

本願において、上記医薬的組合せ中の上記第１の抗原結合タンパク質は、上記第２の抗原結合タンパク質と一定の質量比で混合されてもよい。例えば、約１：５～５：１の質量比で混合されてもよい。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：５である。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：２．５である。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約１：１である。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約２．５：１である。例えば、上記第１の抗原結合タンパク質と上記第２の抗原結合タンパク質との質量比は約５：１である。

本願において、上記医薬的組合せは、静脈注射による投与用に製剤化されてもよい。

【００９８】

医薬組成物

別の態様において、本願は、上記医薬的組合せと、任意選択的に１つ又は複数の薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を更に提供する。

本願において、上記医薬組成物は、上記第１の抗原結合タンパク質及び上記第２の抗原結合タンパク質を含む混合物であってもよく、上記混合物は、薬学的に許容される製剤として製剤化される不活性成分を更に含んでもよい。

本願において、上記医薬的組合せの濃度は約３～３００ｍｇ／ｍＬであり、選択的に約３～１５０ｍｇ／ｍＬ、選択的に約５～１００ｍｇ／ｍＬ、選択的に約１０～１００ｍｇ／ｍＬ、選択的に約１０～５０ｍｇ／ｍＬ、例えば約３０±５ｍｇ／ｍＬ、例えば約３０±３ｍｇ／ｍＬである。

【００９９】

本願において、上記医薬組成物は、緩衝液を含んでもよい。例えば、上記緩衝液は酸性緩衝液であってもよい。例えば、上記緩衝液は中性緩衝液であってもよい。

例えば、上記緩衝液は、酢酸塩－酢酸緩衝液、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩緩衝液、クエン酸塩－クエン酸緩衝液、リン酸塩緩衝液、ヒスチジン－酢酸緩衝液、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（Ｔｒｉｓ）－塩酸塩緩衝液、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。

例えば、上記緩衝液は、酢酸塩－酢酸、クエン酸塩－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸塩、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、リン酸－クエン酸塩、又はそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。

例えば、上記緩衝液は、酢酸ナトリウム－酢酸、クエン酸ナトリウム－クエン酸、ヒスチジン－ヒスチジン塩酸塩、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、Ｔｒｉｓ－塩酸塩、ヒスチジン－酢酸、及びリン酸－クエン酸ナトリウムからなる群から選択される１つ又は複数であってもよい。例えば、上記緩衝液は、ヒスチジン－酢酸緩衝液であってもよい。

【０１００】

本願において、上記緩衝液の濃度は、約５～１００ｍＭであってもよく、選択的に約５～６０ｍＭ、選択的に約５～５０ｍＭ、選択的に約１０～４０ｍＭ、選択的に約２０±５ｍＭ、選択的に約２０±２ｍＭである。

本願において、上記医薬組成物のｐＨは約５～７であってよい。例えば、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．５である。例えば、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．３である。例えば、上記医薬組成物のｐＨ値は約６±０．１である。例えば、上記医薬組成物のｐＨ値は約６．５±０．３である。例えば、上記医薬組成物のｐＨ値は約７±０．３である。

本願において、上記医薬組成物は、安定剤を含んでもよい。本願において、上記安定剤は、塩化ナトリウム、アミノ酸、糖アルコール、及びそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。例えば、上記アミノ酸は、プロリン、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、及びそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。例えば、上記糖アルコールは、スクロース、マンニトール、トレハロース、ソルビトール、及びそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。

【０１０１】

例えば、上記安定剤は、スクロース、トレハロース、ソルビトール、マンニトール、プロリン／スクロース、メチオニン／トレハロース、グリシン／マンニトール、塩化ナトリウム／スクロース、アルギニン／スクロース、及びリジン／トレハロースからなる群から選択される１つ又は複数であってもよい。例えば、上記医薬組成物の安定剤はスクロースであってもよい。

【０１０２】

本願において、上記医薬組成物中の安定剤の含有量は約０．１５～２０ｗｔ．％であり、選択的に安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～１０ｗｔ．％であり、選択的に安定剤の含有量は約０．１５ｗｔ．％～８ｗｔ．％であり、選択的に安定剤の含有量は、約４±１ｗｔ．％又は８±１ｗｔ．％であり、選択的に安定剤の含有量は、約４±０．５ｗｔ．％、８±０．５ｗｔ．％であり、選択的に安定剤の含有量は、約４ｗｔ．％、５ｗｔ．％、７ｗｔ．％又は８ｗｔ．％である。例えば、上記安定剤の含有量は、約０．１５ｗｔ．％、約０．２ｗｔ．％、約０．３ｗｔ．％、約０．４ｗｔ．％、約０．５ｗｔ．％、約０．６ｗｔ．％、約０．８ｗｔ．％、約１ｗｔ．％、約１．５ｗｔ．％、約２ｗｔ．％、約２．５ｗｔ．％、約３ｗｔ．％、約３．５ｗｔ．％、約４ｗｔ．％、約４．５ｗｔ．％、約５ｗｔ．％、約５．５ｗｔ．％、約６ｗｔ．％、約７ｗｔ．％、約８ｗｔ．％である。

【０１０３】

本願において、上記医薬組成物は、界面活性剤を含んでもよい。

本願において、上記界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ｅｔｈｏｘｙｌａｔｅｄ　ｈｙｄｒｏｇｅｎａｔｅｄ　ｃａｓｔｏｒ　ｏｉｌ）、グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポロキサマー、及びそれらの組合せからなる群から選択されてもよい。本願において、上記ポリソルベートは、ポリソルベート２０（ＰＳ－２０、Ｔｗｅｅｎ－２０）、ポリソルベート４０（ＰＳ－４０）、ポリソルベート６０（ＰＳ－６０）、及びポリソルベート８０（ＰＳ－８０）からなる群から選択されてもよい。例えば、上記界面活性剤は、Ｔｗｅｅｎ－２０（ＰＳ－２０）及び／又はＴｗｅｅｎ－８０（ＰＳ－８０）を含んでもよい。例えば、上記界

面活性剤の濃度は、約０．００１％～０．５％であり、選択的に約０．００５％～０．１％、選択的に約０．００５％、０．０１％、０．０３％、０．０５％又は０．１％、選択的に約０．０１％又は０．０３％である。例えば、上記界面活性剤の濃度は、約０．００５％、約０．０１％、０．０３％、約０．０５％、約０．１％である。

【０１０４】

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

【０１０５】

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

【０１０６】

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

本願において、上記医薬組成物の緩衝系は、２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０１ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０を含んでもよい。

【０１０７】

使用

別の態様において、本願は、疾患及び／又は病状を予防及び／又は治療するための薬物の調製における、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物の使用を提供する。

別の態様において、本願は、疾患及び／又は病状を予防及び／又は治療する方法を更に提供し、上記方法は、本願の上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含んでもよい。

本願において、上記投与は、例えば、静脈内、腫瘍内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所又は皮内投与などの異なる手段によって行うことができる。

【０１０８】

別の態様において、本願の上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物は、疾患及び／又は病状の予防及び／又は治療に使用することができる。

本願において、上記疾患及び／又は病状は、ＣＤ７３の異常発現によって媒介される疾患及び／又は病状であってもよい。

本願において、上記疾患及び／又は病状は、腫瘍を含んでもよい。

【０１０９】

本願において、上記腫瘍は、固形腫瘍及び／又は血液腫瘍を含んでもよい。

本願において、上記疾患及び／又は病状は、膵臓癌、乳癌及び／又は特発性肺線維症（ＩＰＦ）を含んでもよい。例えば、上記乳癌はトリプルネガティブ乳癌を含んでもよい。

別の態様において、本願は、試料中のＣＤ７３を検出する方法であって、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物を投与することを含む方法を更に提供する。

【０１１０】

本願において、試料中のＣＤ７３を検出する上記方法は、インビトロ方法であってもよ

い。本願において、試料中のＣＤ７３を検出する上記方法は、非治療目的であってもよい。本願において、試料中のＣＤ７３を検出する上記方法は診断方法ではない。

別の態様において、本願は、試料中のＣＤ７３を検出する試薬又は試薬キットであって、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物を含む試薬又は試薬キットを更に提供する。

【０１１１】

別の態様において、本願は、試料中のＣＤ７３の存在及び／又は含有量を検出するための試薬キットの調製における、上記医薬的組合せ及び／又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。

何れの理論にも限定されることなく、以下の実施例は、本願に係る医薬的組合せ、調製方法及び用途などを説明するためのものに過ぎず、本願の発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【０１１２】

通用の測定方法

ＳＥＣ－ＵＰＬＣ：ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ(R) Ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＥＨ ＳＥＣ分析カラム（４．６ｍｍ×１５０ｍｍ）を用いて、Ｗａｔｅｒｓ超高速液体クロマトグラフィー装置（Ａｃｑｕｉｔｙ Ｈ Ｃｌａｓｓ）により、「中華人民共和国薬典」（２０１５版、三部）０５１４通則の高速液体クロマトグラフィーを参照して測定し、面積正規化法で純度を計算した。

【０１１３】

ＣＥＸ－ＨＰＬＣ：ＰｒｏＰａｃ^{TM} ＷＣＸ－１０分析カラム（４ｍｍ×２５０ｍｍ）を用い、Ｗａｔｅｒ高速液体クロマトグラフィー装置（Ｅ２６９５）により、「中華人民共和国薬典」（２０１５版、三部）通則の高速液体クロマトグラフィーを参照して測定し、面積正規化法で純度を計算した。

【０１１４】

Ｔｍ値の測定（ＩＦ、フルスペクトル蛍光）：Ｕｎｃｌｅ（Ｕｎｃｈａｉｎｅｄ Ｌａｂｓ）を用いて、２５℃～９５℃の範囲で、０．３℃／分で加熱し、フルスペクトル蛍光モジュールを用いて、異なる処方の溶解温度Ｔｍを算出した。

【０１１５】

Ｔａｇｇ値の測定（ＳＬＳ、静的光散乱）：Ｕｎｃｌｅ機器を用いて２５℃～９５℃で、０．３℃／分で加熱し、静的光散乱モジュールを用いて、異なる処方の抗体分子の凝集開始温度Ｔａｇｇを算出した。

【０１１６】

実施例１、抗ＣＤ７３カクテル抗体における成分９００６９８及び９００７２５のＣＤ７３酵素活性阻害実験

９００６９８（重鎖配列は配列番号１０に示され、軽鎖配列は配列番号２０に示される）及び９００７２５（重鎖配列は配列番号２８に示され、軽鎖配列は配列番号３６に示される）を、ＰＢＳで３０μｇ／ｍＬに希釈し、更に１：５、１：２．５、１：１、２．５：１、５：１に従って混合し、更に８つの勾配に５倍希釈した。対数増殖期内にヒトＣＤ７３を発現する細胞（ＣＨＯＫ１－ｈｕＣＤ７３－３Ｆ４、華博生物）の懸濁液を取り、培地を用いて４×１０５／ｍＬの細胞懸濁液に調製し、９６ウェルＵ型プレートの各ウェルに１００μＬ（約４００００個の細胞）加え、１５００ｒｐｍ×５分間で遠心分離し、上清を除去した。次いで、段階希釈した抗体で細胞を再懸濁し、各ウェルに１００μＬを加え、均一に混合し、３７℃で２０分間インキュベートした。インキュベーション終了後、１５００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清を除去し、２００μＬ／ウェルＰＢＳで１回洗浄し、次いで、１００μＬ／ウェル１８０μＭのＡＭＰで再懸濁し、３７℃で６０分間インキュベートした。インキュベーション終了後、１５００ｒｐｍ×５分間遠心分離し、５０μＬ／ウェルで上清を採取し、９６ウェルブラックプレートに移し、更に５０μＬ／ウェルで調製したＡＴＰを加え、均一に混合し、３７℃で１５分間反応させた。最後に、

ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ(R)基質をＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ(R)緩衝液に加え、均一に混合して室温まで平衡化した後、測定待ちのウェルに１００μＬ／ウェルで加え、室温で１０分間反応させ、全波長で検出した。酵素活性のパーセンテージを次のように評価した：残存ＣＤ７３の活性は、（ＣＨＯＫ１－ｈｕＣＤ７３－３Ｆ４細胞＋Ａｂ＋ＡＴＰ＋ＡＭＰ）－（ＡＴＰ＋ＡＭＰ）／（ＣＨＯＫ１－ｈｕＣＤ７３－３Ｆ４細胞＋ＡＴＰ＋ＡＭＰ）－（ＡＴＰ＋ＡＭＰ）＊１００である。

【０１１７】

９００６９８、９００７２５及び異なる比率の９００６９８と９００７２５の混合物の、細胞膜発現のＣＤ７３（ＣＨＯＫ１－ｈｕＣＤ７３－３Ｆ４、華博生物）酵素活性阻害に対する効果を図１に示す。結果から分かるように、抗体濃度が０．１～１μｇ／ｍＬである場合、同等の濃度条件下で、９００６９８と９００７２５の混合物は、単独の９００６９８と９００７２５よりも酵素活性に対する阻害能力が高く（黒破線の矢印で示すように、酵素活性阻害曲線の下プラトー値が低いほど、酵素活性に対する抗体の最大阻害能力が高くなることを示す）、９００６９８と９００７２５を混合した後に相乗阻害効果を有し、且つ９００６９８と９００７２５の比率が１：１である時に効果が最適であるように見えることを示す。

【０１１８】

実施例２、抗ＣＤ７３カクテル抗体のＳＰＲ競合結合実験

本発明者らは、９００６９８及び９００７２５抗体がＣＤ７３に結合する時に競合作用が存在するかどうかを調べるために、ＳＰＲ競合結合実験を実施した。まず、ヒトＣＤ７３抗原タンパク質（メーカー：ＡＣＲＯ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、製品番号：ＣＤ３－Ｈ５２Ｈ７）をＢＩＡｃｏｒｅ　８ｋを用いてリガンドとして捕捉し、次いで、抗体を分析物とした。抗体の添加順序は、９００６９８＋９００７２５（最初に９００６９８を添加し、次いで９００７２５を更に添加する）又は９００７２５＋９００６９８（最初に９００７２５を添加し、次いで９００６９８を更に添加する）の方式で順次注入し、同時に９００６９８＋緩衝液、９００７２５＋緩衝液の方式で対照した。

【０１１９】

以下の表１及び図２に示すように、９００６９８又は９００７２５のどちらを最初に添加しても、ＣＤ７３抗原への別の抗体の結合には影響を及ぼさず、抗ＣＤ７３カクテル抗体の２つの成分、即ち９００６９８及び９００７２５は、ＣＤ７３抗原上で異なる結合エピトープを有し、ＣＤ７３抗原に同時に結合することができることを示す。

【０１２０】

【表１】

表１、異なる試料添加条件下でのヒトＣＤ７３タンパク質に対する９００６９８及び９００７２５の結合親和性の検出

リガンド	分析物1	分析物2	ka(1／Ms)	kd(1／s)	KD(M)
ヒトCD73二量体タンパク質	緩衝液	900698	1.56E＋05	1.14E－03	7.30E－09
	900725	900698	1.35E＋05	1.70E－03	1.26E－08
	緩衝液	900725	1.50E＋06	4.52E－03	3.01E－09
	900698	900725	1.42E＋06	5.91E－03	4.16E－09

【０１２１】

実施例３、膵臓癌動物モデルにおける抗ＣＤ７３カクテル抗体の抗腫瘍効果の検出

本実験は、ＮＰＧマウスを用いてＢｘＰＣ－３膵臓癌動物モデルを確立すると共に、試験抗体の薬効を試験した。本実験に使用したヒト膵臓癌細胞ＢｘＰＣ－３は、ＲＰＭＩ－１６４０培地で１０％ＦＢＳを添加して５％ＣＯ２を含む３７℃のインキュベーターで培養した。細胞を１０世代連続培養する前に、約１×１０^{7}のＢｘＰＣ－３細胞を含む１００μＬのＰＢＳ及び等体積のマトリゲルを均一に混合した後、皮下注射によって、約２００μＬの接種体積で、３６匹のＮＰＧマウスの背中右側の脇の下の近くに接種した。接種

前にマウスを２～５％のイソフルランで麻酔した。接種当日、１．０×１０^{7}のＰＢＭＣ（１００μＬ）を尾静脈注射し、腫瘍が平均約５０～８０ｍｍ^{3}程度まで増殖すると、３６匹の担腫瘍マウスを、腫瘍体積及び体重に応じて、群あたり６匹で６つの群にランダムに分けた。群分け当日に投与し、具体的な投与レジメンは下記表に示される。そのうち、９００２０１は、陰性対照抗体であり、ＣＤ７３抗原に結合しない。９００２０１の重鎖（ＨＣ）アミノ酸配列は配列番号３７に示され、９００２０１の軽鎖（ＬＣ）アミノ酸配列は配列番号３８に示される。Ｏｌｅｃｌｕｍａｂは、現在臨床第ＩＩＩ相にある、アストラゼネカが開発した抗ＣＤ７３モノクローナル抗体である。Ｕｌｉｌｅｄｌｉｍａｂは、現在臨床第Ｉ相にある、天境生物が開発した抗ＣＤ７３モノクローナル抗体である。

【０１２２】

結果を以下の表２及び図３に示し、陰性対照群の９００２０１と比較して、陽性薬物ｏｌｅｃｌｕｍａｂ、ｕｌｉｌｅｄｌｉｍａｂ及び試験薬品９００６９８、９００７２５、抗ＣＤ７３カクテル抗体は、何れもがＢｘＰＣ－３膵臓癌の増殖を顕著に阻害することができ、且つ同等用量の抗ＣＤ７３カクテル抗体の腫瘍阻害効果が陽性対照のｏｌｅｃｌｕｍａｂ、ｕｌｉｌｅｄｌｉｍａｂ、並びに９００６９８及び９００７２５より優れ、９００６９８及び９００７２５を等比率で混合した抗ＣＤ７３抗体カクテル抗体が良好な相乗的抗膵臓癌腫瘍効果を有することが実証された。

【０１２３】

【表２】

表２、膵臓癌モデルの投与レジメン

群別	試験品	動物数（匹）	投与量（mg／kg）	投与経路	投与頻度[a]	投与回数
G1	900201	6	5	i. p.	BIW	6
G2	oleclumab	6	5	i. p.	BIW	6
G3	uliledlimab	6	5	i. p.	BIW	6
G4	900698	6	5	i. p.	BIW	6
G5	900725	6	5	i. p.	BIW	6
G6	抗CD73カクテル抗体	6	5	i. p.	BIW	8

【０１２４】

実施例４、トリプルネガティブ乳癌動物モデルにおける抗ＣＤ７３カクテル抗体の抗腫瘍効果の検出

本実験は、ＮＰＧマウスを用いてＭＤＡ－ＭＢ－２３１トリプルネガティブ乳癌動物モデルを確立すると共に、試験抗体の薬効を試験した。本実験に使用したヒト乳癌細胞ＭＤＡ－ＭＢ－２３１を、Ｌ－１５培地で１０％ＦＢＳを添加してＣＯ２を含まない３７℃のインキュベーターで培養した。細胞を１０世代連続培養する前に、約５．０×１０^{6}のＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を１００μＬのＰＢＳ中に懸濁し、等体積のＭａｔｒｉｇｅｌと均一に混合した後、皮下注射によって、約２００μＬの接種体積で、ＮＰＧヒト化マウスの背中右側の脇の下の近くに接種した。接種前にマウスを２～５％のイソフルランで麻酔した。接種当日、１．０×１０^{7}のＰＢＭＣ（１００μＬ）を尾静脈注射し、腫瘍が平均約５０～８０ｍｍ^{3}程度まで増殖すると、３０匹の担腫瘍マウスを、腫瘍体積及び体重に応じて、群あたり６匹で５つの群にランダムに分けた。群分け当日に投与し、具体的な投与レジメンは下記表に示される。そのうち、９００２０１は、陰性対照抗体であり、ＣＤ７３抗原に結合しない。Ｏｌｅｃｌｕｍａｂは、現在臨床第ＩＩＩ相にある、アストラゼネカが開発した抗ＣＤ７３モノクローナル抗体である。

【０１２５】

結果を以下の表３及び図４に示し、陰性対照群の９００２０１と比較して、陽性薬物ｏｌｅｃｌｕｍａｂ及び試験薬品９００６９８、９００７２５、抗ＣＤ７３カクテル抗体は

、何れもＭＤＡ－ＭＢ－２３１トリプルネガティブ乳癌の増殖を顕著に阻害することができ、且つ同等用量の抗ＣＤ７３カクテル抗体の腫瘍阻害効果は、陽性対照ｏｌｅｃｌｕｍａｂ、並びに９００６９８及び９００７２５よりも優れ、９００６９８及び９００７２５を等比率で混合した抗ＣＤ７３抗体カクテル抗体が良好な相乗的抗トリプルネガティブ乳癌腫瘍効果を有することが実証された。

【０１２６】

【表３】

表３、トリプルネガティブ乳癌モデルの投与レジメン

群別	試験品	動物数（匹）	投与量（mg／kg）	投与経路	投与頻度[a]	投与回数
G1	900201	6	5	i. p.	BIW	8
G2	oleclumab	6	5	i. p.	BIW	8
G3	900698	6	5	i. p.	BIW	8
G4	900725	6	5	i. p.	BIW	8
G5	抗CD73カクテル抗体	6	5	i. p.	BIW	8

【０１２７】

実施例５、特発性肺線維症（ＩＰＦ）の動物モデルにおける抗ＣＤ７３カクテル抗体の治療効果

特発性肺線維症（ＩＰＦ）は、進行性及び不可逆性肺線維症を特徴とする致命的な疾患であり、効果的な治療法はこれまでない。ほとんどの患者は、症状の発症後３～８年以内に進行性呼吸不全で死亡する。ＩＰＦの発病機序はほとんど知られていないが、特徴的な病理学的特徴は、肺炎症の変化、線維芽細胞の過剰増殖、及び細胞外マトリックス（ＥＣＭ）の異常な沈着を含む。ブレオマイシン（ＢＬＭ）誘導性線維症は、特発性肺線維症の発病機序の研究に広く用いられている。

【０１２８】

ブレオマイシン誘導性のＣＤ７３ヒト化トランスジェニックマウス特発性肺線維症モデル実験の具体的な操作は以下の通りである：ＣＤ７３ヒト化マウスを以下の表４に従って群分けし、即ち、ランダムに選択した３匹の動物を直接Ｇ１正常群に入れる以外、他の全ての群の動物は、モデル誘導のためにブレオマイシンの気管内点滴を受けた。具体的な誘導方法は以下の通りである：１日目に２～５％のイソフルランを吸入することで動物を麻酔し、体重に基づき、動物にブレオマイシンを気管内投与経路によって投与する（２Ｕ／ｋｇ、具体的な投与体積は、動物の体重に基づいて計算され、記録される）。ブレオマイシンの点滴注入の３日後、動物の体重及び動物の状態に応じて、体重減少が大きすぎる動物、及び体重変化が軽微な動物を除去し、近似した各群の平均体重を達成し、群間の偏差を減少させるために、４８匹の動物をＢｉｏＢｏｏｋランダム分配機能によって残りの６群に分けた。実験の終了まで、４日目に全ての動物への投与を開始し、具体的な投与レジメンは図５及び表４に示される。実験期間全体を通して、動物の体重を週に３回秤量し、記録した。マウス体重の結果を図６に示し、実験期間全体を通して、正常群を除いて、動物の体重をモデリングした後に徐々に体重が減少し、試験の進行及び自己回復に伴って体重が徐々に持続的に増加し、各群間に有意差はなかった。

【０１２９】

【表４】

表４、特発性肺線維症（ＩＰＦ）マウスモデルの群分け及び投与レジメン

群別	試験物	動物	投与経路	濃度 mg／mL	投与濃度		投与レジメン
					mg／kg	mL／kg	
1	正常群(ブレオマイシン誘導を受けない)	3	i. p.	／	／	10	群分けの当日から開始して週2回
2	モデル群(900201陰性対照抗体を投与)	8	i. p.	5	50	10	群分けの当日から開始して週2回
3	陽性薬物ニンテダニブ群	8	p. o.	5	50	10	群分けの当日から開始して1日1回
4	900698単剤抗体群	8	i. p.	5	50	10	群分けの当日から開始して週2回
5	抗CD73カクテル抗体(900698＋900725)－低用量	8	i. p.	0. 5＋0. 5	5＋5	10	群分けの当日から開始して週2回
6	抗CD73カクテル抗体(900698＋900725)－中用量	8	i. p.	1. 5＋1. 5	15＋15	10	群分けの当日から開始して週2回
7	抗CD73カクテル抗体(900698＋900725)－高用量	8	i. p.	2. 5＋2. 5	25＋25	10	群分けの当日から開始して週2回

【０１３０】

５．１、気道反応性の測定：

２１日目に、全ての動物は、肺機能を検出するために気道反応性の測定を受けた。ＷＢＰ系を使用して実験マウスに対して気道過敏性の測定を行った。まず、マウスにＰＢＳ溶液をエアロゾル吸入した後、濃度が１．５６２５、３．１２５、６．２５、１２．５、２５及び５０ｍｇ／ｍＬのメタコリン（Ｍｃｈ）の連続エアロゾル吸入を行い、相応する濃度での強化呼気間欠値（Ｐｅｎｈ）を測定し、各濃度で９０秒間刺激し、基線に対するＰｅｎｈの変化率－Ｍｃｈ濃度曲線をプロットすると共に、曲線下面積を計算した。

【０１３１】

結果を図７に示し、正常動物と比較して、モデル群の動物のＰｅｎｈ曲線下面積（ＡＵＣ）は明らかに増加した。モデル動物群と比較して、被験物の中高用量群は改善傾向があり、且つ高用量群は有意差がある（Ｐ＝０．０２４、Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ Ｔｅｓｔ）。陽性対照群のニンテダニブには改善が観察されず、抗ＣＤ７３カクテル抗体が陽性対照のニンテダニブよりも特発性肺線維症の肺機能改善に優れていることが証明された。

【０１３２】

５．２、肺胞洗浄液中の炎症細胞数の測定

肺機能検査が完了した後、動物をゾレチル（腹腔内注射、２５～５０ｍｇ／ｋｇのゾレチル、５～１０ｍｇ／ｋｇのキシラジン）で麻酔した後に気管挿管し、０．４ｍＬのＰＢＳ（１％ＦＢＳを含む）で肺に対して１回目の洗浄を行った。また、それぞれ０．４ｍＬのＰＢＳ（１％ＦＢＳを含む）を取って肺に対して２回目及び３回目の洗浄を行った。１００μＬを懸濁して肺胞洗浄液中の細胞総数を計数した。４℃、３００ｇで肺胞洗浄液を５分間遠心分離し、塗抹標本を作製するために遠心分離後に得られた細胞塊を再懸濁し、Ｗｒｉｇｈｔ－Ｇｉｅｍｓａ染色液を用いて染色することにより、好酸球、好中球、マクロファージ及びリンパ球を区別した。光学顕微鏡下で計数した。実験データは、平均値±標準誤差（ｍｅａｎ±Ｓ．Ｅ．Ｍ）として表された。データをＳＰＳＳ又はＧｒａｐｈｐａｄ Ｐｒｉｓｍを用いて分析した。使用された具体的な分析方法は図例及び表の下の注

釈で説明された。Ｐ＜０．０５の場合、統計学的差異があると考えられた。

【０１３３】

肺洗浄液細胞の計数結果により、正常群と比較して、モデル群の動物の肺胞洗浄液中の炎症関連細胞の総数、リンパ球数の百分率が何れも顕著に上昇することを示し、陽性薬物及び異なる濃度の抗ＣＤ７３カクテル抗体被験物を投与した後、炎症関連細胞の総数及びリンパ球数のレベルが顕著に低下し、抗ＣＤ７３カクテル抗体が特発性肺線維症疾患の炎症程度を顕著に改善できることを示唆している。

【０１３４】

５．３、病理学的線維化の程度スコア：

洗浄後、動物を頚椎脱臼によって安楽死させた。左肺を収集し、中性ホルマリンで固定し且つワックスブロックに包埋し、横切り、それぞれ上段、中段及び下段で合計３枚／肺葉で切片を取り、１つのワックスブロックに包埋し、Ｍａｓｓｏｎ染色して病理学的線維化の程度スコアに使用した。スコア基準を下記表５に示す。

【０１３５】

スコア結果を図９及び図１０に示す。正常群の動物と比較して、モデル群の動物は、ブレオマイシン誘導後に顕著な肺線維化変化（Ｐ＜０．００１）を示し、ブレオマイシン肺線維症モデルのモデリングが成功したことを示した。陽性薬物であるニンテダニブ群及び抗ＣＤ７３カクテル抗体投与群は、何れも病理学的スコアが改善された。Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ　ｔｅｓｔ方法を用いて検査し、中用量の抗ＣＤ７３カクテル抗体投与群は、モデル群と比較して有意差があった。抗ＣＤ７３カクテル抗体は、特発性肺線維症の病理学的スコアを効果的に改善することができることが示された。

【０１３６】

【表５】

表５、病理学的線維化のスコア基準

スコア	病理学的線維化のスコア基準
1	正常
3	最小の線維化肥厚
5	中程度の線維化肥厚
7	肺組織損傷（太い束）を伴う線維症
8	線維面積が大きく、「ハニカム状」を呈した

【０１３７】

実施例６、異なる緩衝系の比較

ＷａｔｅｒＳｅｐ中空繊維（Ｄｉｓｃｏｖｅｒ１２）で抗体を１０ｍＭ含有の各スクリーニング緩衝液（下記表６に示す）に置換し、且つそれぞれの緩衝液で抗体濃度を約５ｍｇ／ｍＬに調整し、除菌して濾過した後に使用に備えた。

【０１３８】

試料を新たに調製し、Ｔｍ及びＴａｇｇによって各緩衝液の安定性を評価し、結果を表６及び７に示す。同時に、新たに調製した試料を、高温試験（４０℃±２℃、３週間放置）、凍結融解の繰り返し（５サイクル、≦－７０℃／５℃±３℃）を含む各加圧条件下に置いた。それぞれ外観、純度などの検出項目によってその安定性を評価し、結果を表８及び表９に示した。

【０１３９】

【表６】

表６、９００６９８抗体の異なる緩衝液のＴｍ、Ｔａｇｇ結果のまとめ

緩衝液		Ｔｍ（℃）	Ｔａｇｇ（℃）
種類	ｐＨ		
酢酸ナトリウム－酢酸	６	７１．９	８０．４
クエン酸ナトリウム－クエン酸	６	７０．３	７５．７
ヒスチジン－ヒスチジン塩酸	６．５	７０．６	７６．４
リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム	６	７２．２	８０．１
Ｔｒｉｓ－塩酸塩	７	７２．９	７９．５
ヒスチジン－酢酸	６	６９．９	７７．０
リン酸－クエン酸ナトリウム	６	７１．３	７７．４

【０１４０】

【表７】

表７、９００７２５抗体の異なる緩衝液のＴｍ、Ｔａｇｇ結果のまとめ

緩衝液		Ｔｍ（℃）	Ｔａｇｇ（℃）
種類	ｐＨ		
酢酸ナトリウム－酢酸	６	７１．８	８０．４
クエン酸ナトリウム－クエン酸	６	７０．６	７７．１
ヒスチジン－ヒスチジン塩酸	６．５	７１．３	７７．０
リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム	６	６７．９	７６．２
Ｔｒｉｓ－塩酸塩	７	７１．７	７８．２
ヒスチジン－酢酸	６	７０．８	７６．７
リン酸－クエン酸ナトリウム	６	７０．７	７７．５

【０１４１】

【表８】

表８、各圧力条件下、異なる緩衝系での９００６９８抗体の外観及び純度の結果のまとめ

緩衝液		凍結融解		高温	
種類	pH	外観	SEC純度	外観	SEC純度
酢酸ナトリウム－酢酸	6	清澄	98.8%	清澄	96.6%
クエン酸ナトリウム－クエン酸	6	清澄	99.0%	清澄	96.2%
ヒスチジン－ヒスチジン塩酸	6.5	清澄	98.9%	清澄	97.0%
リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム	6	清澄	99.0%	清澄	96.0%
Tris－塩酸塩	7	清澄	98.8%	清澄	96.6%
ヒスチジン－酢酸	6	清澄	99.0%	清澄	97.0%
リン酸－クエン酸ナトリウム	6	清澄	99.0%	清澄	96.2%

【０１４２】

【表９】

表９、各圧力条件下で、異なる緩衝系での９００７２５抗体の外観及び純度の結果のまとめ

緩衝液		凍結融解		高温	
種類	pH	外観	SEC純度	外観	SEC純度
酢酸ナトリウム－酢酸	6	清澄	98．5%	清澄	96．1%
クエン酸ナトリウム－クエン酸	6	清澄	98．5%	清澄	96．0%
ヒスチジン－ヒスチジン塩酸	6．5	清澄	98．4%	清澄	96．5%
リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム	6	清澄	98．6%	清澄	95．9%
Tris－塩酸塩	7	清澄	98．4%	清澄	96．2%
ヒスチジン－酢酸	6	清澄	98．5%	清澄	96．5%
リン酸－クエン酸ナトリウム	6	清澄	98．5%	清澄	95．9%

【０１４３】

表６及び表７から分かるように、各緩衝系のＴｍ及びＴａｇｇに差異が大きくなかった。表８及び表９から分かるように、凍結融解圧力条件下で、各群は純度に有意差がなく、高温圧力条件下で、各緩衝系群は、外観及び純度に何れも有意差がなかった。

後にヒスチジン－酢酸（ｐＨ６）を緩衝液として選択し、他の補助材料のスクリーニングを行った。

【０１４４】

実施例７、異なる安定剤の安定性比較

ＷａｔｅｒＳｅｐ中空繊維（Ｄｉｓｃｏｖｅｒ１２）で抗体をヒスチジン－酢酸（ｐＨ６）緩衝系に置換し、それぞれ各安定剤の高濃度母液を加え、各安定剤スクリーニング群（表１０に示す）を調製し、抗体濃度を約３０ｍｇ／ｍＬに調節し、除菌して濾過した後に使用に備えた。

【０１４５】

新たに調製した試料を、高温試験（４０℃±２℃、３週間放置）、凍結融解の繰り返し（５サイクル、≦－７０℃／５℃±３℃）を含む各加圧条件下に置いた。それぞれ外観及び純度などの検出項目によってその安定性を評価し、一部の検出結果を以下の表１０及び表１１に示す。

【０１４６】

【表１０】

表１０、各圧力条件下で、異なる安定剤系での９００６９８抗体の外観及び純度の結果のまとめ

試料		凍結融解		高温		
種類	含有量	外観	SEC純度	外観	SEC純度	CEXメインピーク
スクロース	8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 2%	55. 9%
トレハロース	8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 4%	55. 1%
ソルビトール	4wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 4%	55. 5%
マンニトール	4wt. %	清澄	97. 1%	清澄	97. 2%	56. 5%
プロリン／スクロース	1. 5wt. %／5wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 4%	55. 9%
メチオニン／トレハロース	0. 15wt. %／8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 3%	56. 7%
グリシン／マンニトール	1wt. %／4wt. %	清澄	98. 5%	清澄	97. 3%	55. 4%
塩化ナトリウム／スクロース	0. 6wt. %／5wt. %	清澄	98. 4%	清澄	96. 6%	56. 7%
アルギニン／スクロース	1. 5wt. %／5wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 2%	56. 3%
リジン／トレハロース	0. 5wt. %／7wt. %	清澄	98. 3%	清澄	96. 7%	52. 8%

【０１４７】

【表１１】

表１１、各圧力条件下で、異なる安定剤系での９００７２５抗体の外観及び純度の結果のまとめ

試料		凍結融解		高温		
種類	含有量	外観	SEC純度	外観	SEC純度	CEXメインピーク
スクロース	8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 2%	57. 6%
トレハロース	8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 0%	57. 5%
ソルビトール	4wt. %	清澄	98. 6%	清澄	97. 0%	57. 5%
マンニトール	4wt. %	清澄	96. 8%	清澄	97. 0%	57. 7%
プロリン／スクロース	1. 5wt. %／5wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 1%	57. 6%
メチオニン／トレハロース	0. 15wt. %／8wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 3%	58. 1%
グリシン／マンニトール	1wt. %／4wt. %	清澄	98. 4%	清澄	97. 0%	56. 4%
塩化ナトリウム／スクロース	0. 6wt. %／5wt. %	清澄	98. 2%	清澄	96. 6%	57. 7%
アルギニン／スクロース	1. 5wt. %／5wt. %	清澄	98. 3%	清澄	97. 2%	58. 1%
リジン／トレハロース	0. 5wt. %／7wt. %	清澄	98. 3%	清澄	96. 6%	56. 9%

【０１４８】

表１０及び１１から分かるように、凍結融解圧力下で、マンニトール群のＳＥＣ純度が他の群よりもわずかに低いことを除いて、他の各群に何れも有意差がなく、高温圧力下で、塩化ナトリウム－スクロース群及びリジン－トレハロース群のＳＥＣ純度が他の群よりわずかに低いことを除いて、他の群間に有意差はなかった。

後にスクロースを安定剤として選択し、界面活性剤スクリーニング実験を行った。

【０１４９】

実施例８、界面活性剤のスクリーニング

ＷａｔｅｒＳｅｐ中空繊維（Ｄｉｓｃｏｖｅｒ１２）で抗ＣＤ７３カクテル抗体を８ｗｔ．％スクロース含有のヒスチジン－酢酸（ｐＨ６）緩衝系に置換し、それぞれ各界面活性剤の高濃度母液を加え、各界面活性剤スクリーニング群（表１２に示す）を調製し、抗体濃度を約３０ｍｇ／ｍＬに調節し、除菌して濾過した後に使用に備えた。

【０１５０】

新たに調製した試料を各振とう加圧条件下に置き、室温で３日間振とうし（２００ｒｐｍ）、外観及び不溶性微粒子数によって界面活性剤のＴｗｅｅｎ－２０（ＰＳ－２０）及びＴｗｅｅｎ－８０（ＰＳ－８０）の保護効果を評価し、一部の検出結果を以下の表１２に示す。

【０１５１】

【表１２】

表１２、振とう圧力条件下での、異なる界面活性剤の粒子の微粒子数の合計

処方情報			振とう		
基礎処方	界面活性剤		外観	≧１０μｍ（個／ｍＬ）	≧２５μｍ（個／ｍＬ）
	種類	濃度			
８ｗｔ．％スクロース含有ヒスチジン－酢酸、抗体３０ｍｇ／ｍＬ	なし	／	乳白光＋＋＋	２３０	４０
	ＰＳ－２０	０．００５％	清澄	６０	１０
		０．０１％	清澄	２０	０
		０．０３％	乳白光＋＋	０	０
		０．０５％	乳白光＋＋	３８０	０
		０．１％	乳白光＋＋	１１０	０
	ＰＳ－８０	０．００５％	清澄	５０	０
		０．０１％	清澄	０	０
		０．０３％	乳白光＋＋	２６０	４０
		０．０５％	乳白光＋＋	２８０	１０
		０．１％	乳白光＋	８０	０

【０１５２】

表１２から分かるように、振とう圧力下で、界面活性剤無添加群と比較して、ＰＳ－２０及びＰＳ－８０の添加は、何れも振とうによる不溶性微粒子数の増加を顕著に阻害することができる。外観「＋」は乳光現象のレベルを示し、「＋＋＋」は重度、「＋＋」は比較的重度、「＋」は軽度であり、外観から見ると、ＰＳ－２０及びＰＳ－８０の添加は、何れも試料の乳光現象の深刻度を改善することができるが、ＰＳ－２０及びＰＳ－８０の濃度が０．０５％を超えると改善効果が劣った。

【０１５３】

実施例９、異なる緩衝系抗ＣＤ７３カクテル抗体製剤の調製

表６～表１２から、各成分の実験結果は、個別にやや劣る以外に、他の群間に有意差がないことが分かった。

【０１５４】

以上をまとめると、後に複数群の緩衝系を選択して加圧、加速及び長期安定性の考察を行い、緩衝系は以下の通りである：

１）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、８ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、ｐＨ６±０．５

２）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、ＰＨ６±０．５

３）２０ｍＭヒスチジン－酢酸、１．５ｗｔ．％プロリン、５ｗｔ．％スクロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、ｐＨ６±０．５

４）２０ｍＭ酢酸ナトリウム－酢酸、０．１５ｗｔ．％メチオニン、８ｗｔ．％トレハロース、及び０．０３ｗｔ．％Ｔｗｅｅｎ－８０、ｐＨ６±０．５

【０１５５】

まず、Ｍｅｒｋ公司の３０ＫＤ限外濾過膜パッケージ（ＰＬＣＴＫ）を用いて抗ＣＤ７３カクテル抗体を各緩衝系に置換し、抗体濃度を約３０±３ｍｇ／ｍＬに調節し、除菌して濾過した後に、１．５ｍＬのＥＰ管に無菌分注し、各系製剤の各時点で１本ずつ、１本

あたり１ｍＬである。

【０１５６】

実施例１０、抗ＣＤ７３カクテル抗体製剤の安定性

実施例１０は、実施例９で調製した複数群の緩衝系抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤の安定性を考察し、安定性考察は、加圧、加速及び長期安定性考察であり、具体的には以下の通りである。

【０１５７】

１０．１、加圧条件安定性試験

加圧条件は、高温３週間（４０℃±２℃）、室温振とう３日間（６０ｒｍｐ）、凍結融解の繰り返し（５サイクル、≦－７０℃／５℃±３℃凍結融解）などを含む。

【０１５８】

実施例９に従って調製した複数群の抗ＣＤ７３カクテル抗体製剤試料を各圧力条件下で貯蔵し（表１３に示す）、設定時間点又は処理回数後にサンプリングして検査し、外観、不溶性微粒子数、及び純度などによってその安定性を評価し、一部の検出結果を以下の表１３に示す。

【０１５９】

【表１３】

表１３、各加圧条件下での抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤の安定性データのまとめ

試料	加圧条件	外観	不溶性微粒子		純度		
			≧10μm（個／mL）	≧25μm（個／mL）	SEC純度	CEXメインピーク38	CEXメインピーク39
緩衝系1	T0対照	清澄	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	室温で3日間振とう	清澄	260	40	97.7%	26.1%	40.6%
	高温3週間	清澄	110	65	96.4%	21.0%	30.5%
	凍結融解5サイクル	清澄	／	／	97.8%	24.0%	37.4%
緩衝系2	T0対照	清澄	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	室温で3日間振とう	清澄	60	0	97.6%	28.2%	37.3%
	高温3週間	清澄	30	20	95.6%	20.7%	26.2%
	凍結融解5サイクル	清澄	／	／	97.5%	26.9%	36.7%
緩衝系3	T0対照	清澄	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	室温で3日間振とう	清澄	111	0	97.5%	25.6%	41.5%
	高温3週間	清澄	25	5	96.0%	19.0%	28.4%
	凍結融解5サイクル	清澄	／	／	97.7%	25.2%	40.5%
緩衝系4	T0対照	清澄	50	20	97.3%	26.5%	33.9%
	室温で3日間振とう	清澄	30	0	97.1%	28.3%	35.5%
	高温3週間	清澄	45	10	95.8%	21.3%	25.4%
	凍結融解5サイクル	清澄	／	／	97.5%	26.4%	33.7%

備考：Ｔ０対照は、製剤調製完了時の対照である。

【０１６０】

表１３から分かるように、製品品質に対する各圧力条件の影響項目及び程度がそれぞれ異なる。振とう及び高温圧力は、主に不溶性微粒子中の大粒子数の増加を引き起こし、純度はわずか低下したが、品質基準を大きく上回った。要するに、これら複数群の緩衝系医薬組成物は、安定性が高く、主薬成分の抗ＣＤ７３カクテル抗体を効果的に保護し、それにより、各加圧条件による破壊作用に効果的に抵抗することができる。

【０１６１】

１０．２、加速安定性試験

実施例９に従って調製した複数群の緩衝系抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤試料を加速

条件（２５℃±２℃）で貯蔵し、設定時点でサンプリングして検査し、不溶性微粒子、及び純度などによってその安定性を評価し、一部の検出結果を以下の表１４に示す。

【０１６２】

【表１４】

表１４、加速条件下での抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤の安定性データのまとめ

試料名	条件	不溶性微粒子		純度		
		≧10μm（個／mL）	≧25μm（個／mL）	SEC純度	CEXメインピーク（38）	CEXメインピーク（39）
緩衝系1	T0対照	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	3週間	20	10	97.6%	25.3%	39.0%
	2ヶ月	160	10	97.3%	22.8%	33.9%
	3ヶ月	0	0	96.8%	22.1%	32.2%
緩衝系2	T0対照	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	3週間	25	15	97.2%	25.5%	34.4%
	2ヶ月	60	0	96.7%	24.3%	31.5%
	3ヶ月	0	0	95.8%	23.4%	29.8%
緩衝系3	T0対照	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	3週間	111	0	97.4%	23.3%	37.2%
	2ヶ月	25	5	97.1%	22.2%	33.7%
	3ヶ月	0	0	96.2%	21.1%	31.3%
緩衝系4	T0対照	50	20	97.3%	26.5%	33.9%
	3週間	40	15	97.2%	27.5%	34.6%
	2ヶ月	220	0	96.9%	25.0%	30.8%
	3ヶ月	0	0	95.9%	24.1%	29.2%

備考：Ｔ０対照は、製剤調製完了時の対照である。

【０１６３】

表１４から分かるように、加速条件は、薬物製剤の品質をある程度低下させた。複数群の緩衝系では、２０ＨＡ６Ａｒｇ１．５Ｓｕｃ５ｐｓ０．０３は、Ｔ０試料と比較してわずかに劣っており、３ヶ月の加速を受けた試料では、ＳＥＣモレキュラーシーブ純度は約１．４％低下し、ＣＥＸメインピーク（３８）の含有量は約４．４％低下し、ＣＥＸメインピーク（３９）の含有量は約９．６％低下したが、依然として品質基準を満たした。要するに、これら複数群の緩衝系の医薬組成物は、安定性が高く、２５℃の加速条件下でも少なくとも３ヶ月以上安定して保存することができる。

【０１６４】

１０．３、長期安定性試験

実施例９に従って調製した複数群の緩衝系群抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤試料を、長期冷蔵条件（５℃±３℃）で貯蔵し、設定時点でサンプリングして検査し、不溶性微粒子、純度などによってその安定性を評価し、一部の検出結果を以下の表１５に示す。

【０１６５】

【表１５】

表１５、長期冷蔵条件下での抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤の安定性データのまとめ

試料名	条件	不溶性微粒子		純度		
		≧10μm（個／mL）	≧25μm（個／mL）	SEC純度	CEXメインピーク(38)	CEXメインピーク(39)
緩衝系1	T0対照	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	3ヶ月	0	0	97.3%	24.4%	37.3%
緩衝系2	T0対照	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	3ヶ月	10	0	96.9%	25.9%	34.5%
緩衝系3	T0対照	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	3ヶ月	10	0	97.2%	23.9%	37.8%
緩衝系4	T0対照	50	20	97.3%	26.5%	33.9%
	3ヶ月	40	10	97.0%	26.8%	33.6%

備考：Ｔ０対照は、製剤調製完了時の対照である。

【０１６６】

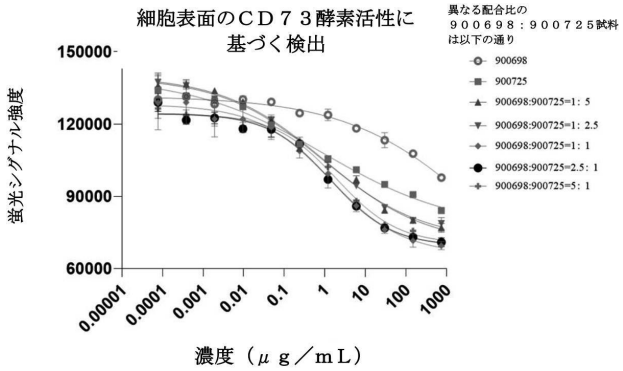
表１５からわかるように、長期冷蔵条件（５℃±３℃）下で、これら複数群の緩衝系薬物製剤は安定性が良好であり、３ヶ月間の試料は、不溶性微粒子に明らかな変化がなく、純度がわずかに低下したが、品質基準を大きく上回った。要するに、これら複数群の緩衝系医薬組成物は、安定性が高く、長期冷蔵条件下でも安定に保存することができる。

【０１６７】

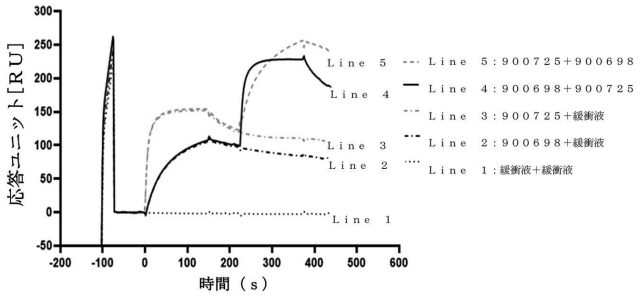
以上から分かるように、実施例９で調製した複数群の緩衝系抗ＣＤ７３カクテル抗体薬物製剤は優れた安定性を有し、抗ＣＤ７３カクテル抗体は、各圧力条件（高温、凍結融解の繰り返し及び振とう）下で比較的良好な安定性を保持し、加速条件（２５℃±２℃）下で少なくとも３ヶ月以上安定して貯蔵することができ、同時に長期冷蔵条件下で高い安定性を示し、安定して貯蔵することができる。

【図面】

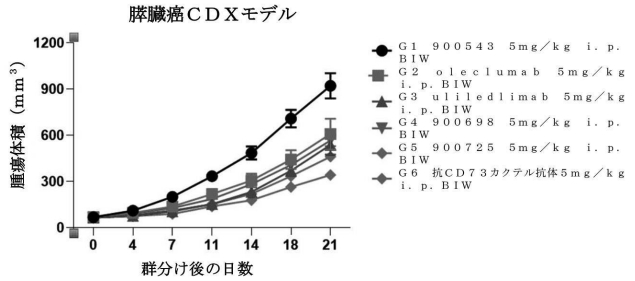
【図１】



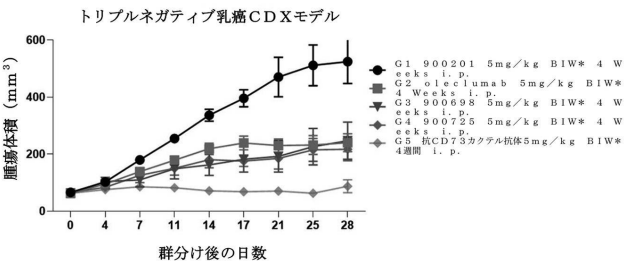
【図２】



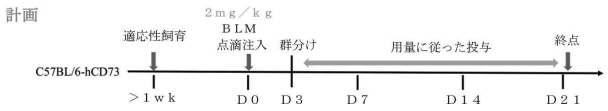
【図３】



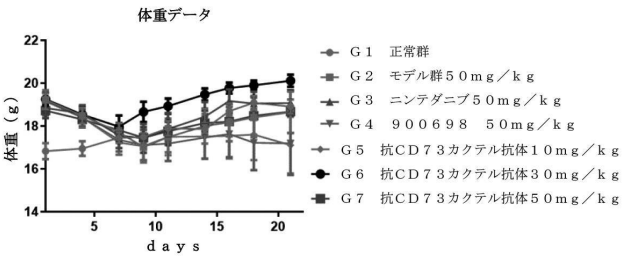
【図４】



【図５】

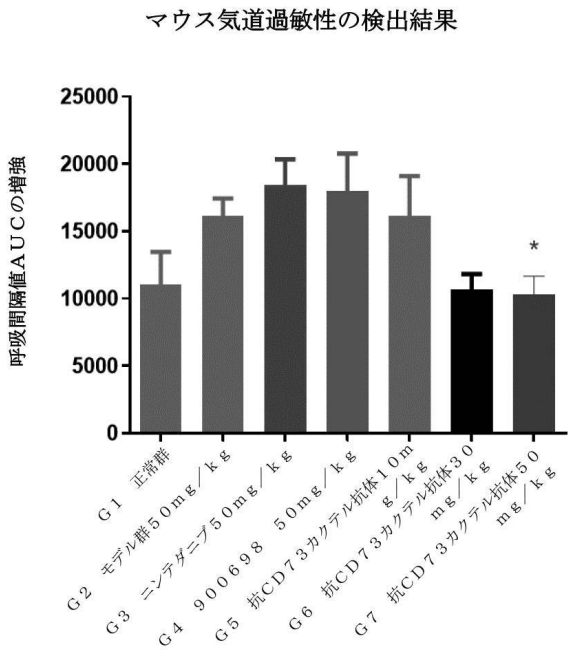


【図６】



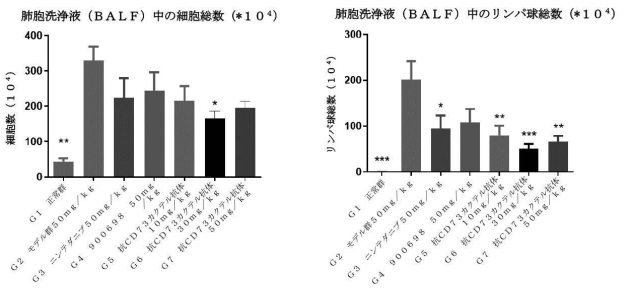
＊Ｐ＜０．０５，＊＊Ｐ＜０．０１，＊＊＊Ｐ＜０．００１：ＶＳ Ｇ２
（Ｒｅｐｅａｔ Ｍｅａｓｕｒｍｅｎｔ／Ｂｏｎｆｅｒｒｏｎｉ’ｓ）

【図７】



＊Ｐ＜０．０５，＊＊Ｐ＜０．０１，＊＊＊Ｐ＜０．００１，ｖｓ
Ｇ２（Ｏｎｅ－ｗａｙ ＡＮＯＶＡ／Ｄｕｎｎｅｔｔ）

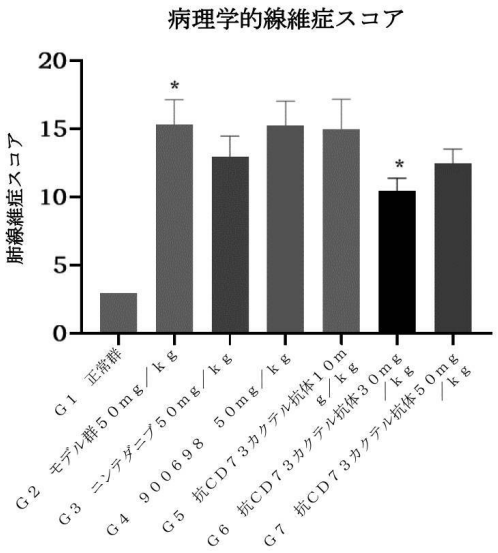
【図８】



＊Ｐ＜０．０５，＊＊Ｐ＜０．０１，＊＊＊Ｐ＜０．００１：
ＶＳ Ｇ２（ｏｎｅ－ｗａｙ ＡＮＯＶＡ／Ｄｕｎｎｅｔｔ’

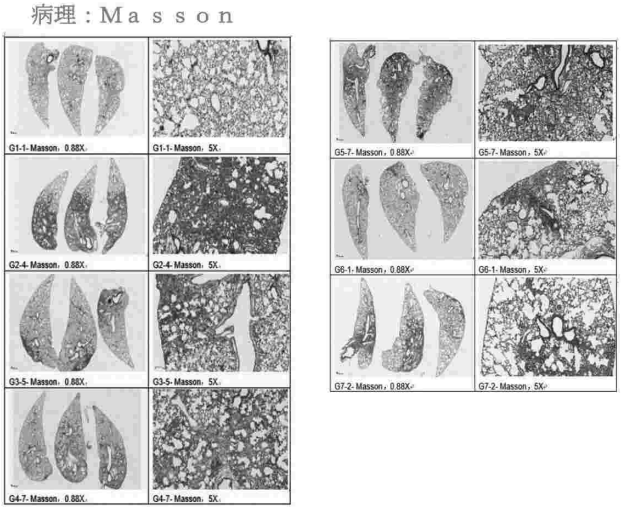
＊Ｐ＜０．０５，＊＊Ｐ＜０．０１，＊＊＊Ｐ＜０．００１：
ＶＳ Ｇ２（ｏｎｅ－ｗａｙ ＡＮＯＶＡ／Ｄｕｎｎｅｔｔ’

【図９】



＊Ｐ＜０．０５，＊＊Ｐ＜０．０１，＊＊＊Ｐ＜０．００１，ｖｓ Ｇ２（Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ　ｔｅｓｔ）

【図１０】



【配列表】

20255212310000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K,A61K,A61P

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

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

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统, Chinese Patent Sequence Search System: 上海华奥泰生物药业股份有限公司, 华博生物医药技术(上海)有限公司, 徐锦根, CD37, 鸡尾酒, 第一, 第二, 抗原结合蛋白, 不同表位, 双表位, dual epitope, 双互补, biparatopic, SEQ ID NOs: 1-3, 8-13, 18, 19-23, 27-31, 35 and 36

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	GAMMELGAARD, O. L. et al. "Targeting two distinct epitopes on human CD73 with a bispecific antibody improves anticancer acitity." *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, Vol. 10, No. 9, 12 September 2022 (2022-09-12), article e004554, p. 1, abstract	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
PY	GAMMELGAARD, O. L. et al. "Targeting two distinct epitopes on human CD73 with a bispecific antibody improves anticancer acitity." *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, Vol. 10, No. 9, 12 September 2022 (2022-09-12), article e004554, p. 1, abstract	4-102
PY	WO 2022122004 A1 (SHANGHAI HUAOTA BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 1-39	4-102
PY	WO 2022152144 A1 (SHANGHAI HUAOTA BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 21 July 2022 (2022-07-21) claims 1-55	23-102

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 September 2023	**19 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098753

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021097223 A2 (GENZYME CORPORATION) 20 May 2021 (2021-05-20) claims 25-43	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	WO 2021097223 A2 (GENZYME CORPORATION) 20 May 2021 (2021-05-20) claims 25-43	4-102
X	WO 2017118613 A1 (SYDDANSK UNIVERSITET) 13 July 2017 (2017-07-13) abstract, and claims 1-14	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	WO 2017118613 A1 (SYDDANSK UNIVERSITET) 13 July 2017 (2017-07-13) abstract, and claims 1-14	4-102
X	STEFANO, J. E. et al. "A highly potent CD73 biparatopic antibody blocks organization of the enzyme active site through dual mechanisms" *J. Biol. Chem.*, Vol. 295, No. 52, 26 October 2020 (2020-10-26), p. 18379, left-hand column, paragraph 1	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	STEFANO, J. E. et al. "A highly potent CD73 biparatopic antibody blocks organization of the enzyme active site through dual mechanisms" *J. Biol. Chem.*, Vol. 295, No. 52, 26 October 2020 (2020-10-26), p. 18379, left-hand column, paragraph 1	4-102

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098753

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/098753

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022122004 A1	16 June 2022	TW 202222840 A	16 June 2022
		AU 2021395129 A1	06 July 2023
WO 2022152144 A1	21 July 2022	WO 2022152144 A9	09 September 2022
		AU 2022207557 A1	06 July 2023
WO 2021097223 A2	20 May 2021	CA 3161717 A1	20 May 2021
		WO 2021097223 A3	17 June 2021
		CO 2022008204 A2	21 June 2022
		KR 20220100929 A	18 July 2022
		IL 292959 A	01 July 2022
		BR 112022009317 A2	09 August 2022
		AU 2020384305 A1	30 June 2022
		JP 2023503846 A	01 February 2023
		EP 4058150 A2	21 September 2022
		US 2022403041 A1	22 December 2022
WO 2017118613 A1	13 July 2017	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/098753

A. 主题的分类

C07K16/28(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07K, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science , baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统，上海华奥泰生物药业股份有限公司，华博生物医药技术（上海）有限公司，徐锦根，CD37，鸡尾酒，第一，第二，抗原结合蛋白，不同表位，双表位，dual epitope，双互补，biparatopic, SEQ ID NOs:1-3, 8-13, 18, 19-23, 27-31, 35, 36

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	GAMMELGAARD, O.L.等. "Targeting two distinct epitopes on human CD73 with a bispecific antibody improves anticancer acitity." Journal for Immuno Therapy of Cancer, 第10卷，第9期，2022年9月12日 (2022-09-12), 第e004554篇第1页摘要	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
PY	GAMMELGAARD, O.L.等. "Targeting two distinct epitopes on human CD73 with a bispecific antibody improves anticancer acitity." Journal for Immuno Therapy of Cancer, 第10卷，第9期，2022年9月12日 (2022-09-12), 第e004554篇第1页摘要	4-102
PY	WO 2022122004 A1 (上海华奥泰生物药业股份有限公司 等) 2022年6月16日 (2022-06-16) 权利要求1-39	4-102

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

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

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月11日	2023年9月19日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陈皓 电话号码 (+86) 010-53962068

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/098753

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PY	WO 2022152144 A1 (上海华奥泰生物药业股份有限公司 等) 2022年7月21日 (2022-07-21) 权利要求1-55	23-102
X	WO 2021097223 A2 (GENZYME CORPORATION) 2021年5月20日 (2021-05-20) 权利要求25-43	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	WO 2021097223 A2 (GENZYME CORPORATION) 2021年5月20日 (2021-05-20) 权利要求25-43	4-102
X	WO 2017118613 A1 (SYDDANSK UNIVERSITET) 2017年7月13日 (2017-07-13) 说明书摘要，权利要求1-14	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	WO 2017118613 A1 (SYDDANSK UNIVERSITET) 2017年7月13日 (2017-07-13) 说明书摘要，权利要求1-14	4-102
X	STEFANO, J.E. 等. "A highly potent CD73 biparatopic antibody blocks organization of the enzyme active site through dual mechanisms" J. Biol. Chem., 第295卷，第52期，2020年10月26日 (2020-10-26), 第18379页左栏第1段	1-3, 9-12, 19-21, 28-31, 38-40, 42-102
A	STEFANO, J.E. 等. "A highly potent CD73 biparatopic antibody blocks organization of the enzyme active site through dual mechanisms" J. Biol. Chem., 第295卷，第52期，2020年10月26日 (2020-10-26), 第18379页左栏第1段	4-102

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/098753

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

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

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/098753

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2022122004	A1	2022年6月16日	TW	202222840	A	2022年6月16日
				AU	2021395129	A1	2023年7月6日
WO	2022152144	A1	2022年7月21日	WO	2022152144	A9	2022年9月9日
				AU	2022207557	A1	2023年7月6日
WO	2021097223	A2	2021年5月20日	CA	3161717	A1	2021年5月20日
				WO	2021097223	A3	2021年6月17日
				CO	2022008204	A2	2022年6月21日
				KR	20220100929	A	2022年7月18日
				IL	292959	A	2022年7月1日
				BR	112022009317	A2	2022年8月9日
				AU	2020384305	A1	2022年6月30日
				JP	2023503846	A	2023年2月1日
				EP	4058150	A2	2022年9月21日
				US	2022403041	A1	2022年12月22日
WO	2017118613	A1	2017年7月13日		无		

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34		
Ｃ０７Ｋ	*16/30*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
			Ｃ０７Ｋ	16/30		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

（シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング １、ファースト フロア
(74)代理人 110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者 シェイ、ジンゲン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 ジア、フイフェン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 ジャン、イーファン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 パン、シャンフェイ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 ユウ、ハイジア
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 ワン、シャオジエ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 ザイヤ、シーミン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア
(72)発明者 チュー、シアンヤン

中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ、プードン ニュー エリア、パイロット フリー トレード ゾーン、チャイナ （シャンハイ）、カイルン ロード ナンバー ５３８、ビルディング ２、ファースト フロア

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 BB13 CC15 CC27 DD08 DD09 DD26Z DD38Q DD41Z DD43Z
DD46 DD49Z DD55 EE23 FF15 FF16 FF36 FF61 FF63
4C085 AA14 BB01 BB11 EE03 GG02
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA28 FA74