

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-511160
(P2024-511160A)

(43)公表日 令和6年3月12日(2024.3.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 B 0 6 4
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 5
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		4 C 0 8 7
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全31頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-558760(P2023-558760)			(71)出願人	592017633
(86)(22)出願日	令和4年3月25日(2022.3.25)				ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ
(85)翻訳文提出日	令和5年11月17日(2023.11.17)				ション
(86)国際出願番号	PCT/US2022/021950				アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
(87)国際公開番号	WO2022/204516				ストン フルーツ ストリート 5 5
(87)国際公開日	令和4年9月29日(2022.9.29)			(74)代理人	100092783
(31)優先権主張番号	63/166,711				弁理士 小林 浩
(32)優先日	令和3年3月26日(2021.3.26)			(74)代理人	100120134
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 大森 規雄
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(72)発明者	アルナウト, エム., アミン
					アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7, チェスナット ヒル, ショー
					ロード 9 9
				F ターム (参考)	4B064 AG27 CA10 CA19 CC06 CC12 CC24 CE12 DA01 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト化mA b 1 0 7

(57)【要約】
高い親和性で白血球インテグリンCD11b／CD18 (CD11b、αMβ2、CR3) に結合するヒト化抗体、およびその使用の方法が、本明細書に記載される。

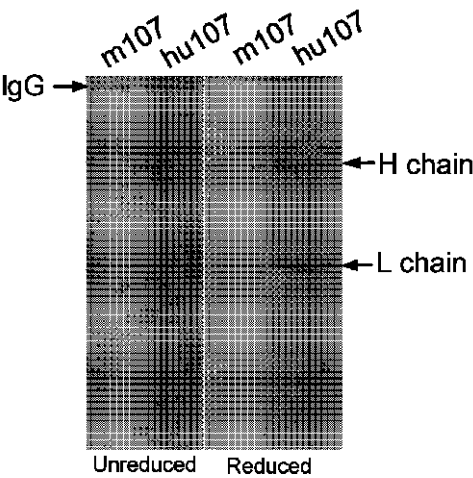


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の相補性決定領域（CDR）：

- 1）配列番号 5 の配列を含む、配列番号 1 の V H の C D R 1 ；
 - 2）配列番号 8 の配列を含む、配列番号 2 の V L の C D R 1 ；
 - 3）配列番号 6 の配列を含む、配列番号 1 の V H の C D R 2 ；
 - 4）配列番号 9 の配列を含む、配列番号 2 の V L の C D R 2 ；
 - 5）配列番号 7 の配列を含む、配列番号 1 の V H の C D R 3 ；および
 - 6）配列番号 10 の配列を含む、配列番号 2 の V L の C D R 3
- を含むアミノ酸配列を含む、抗体またはその抗原結合断片。

10

【請求項 2】

V H C D R 1、2、3 を含む重鎖可変領域、および V L C D R 1、2、3 を含む軽鎖可変領域を含み、

前記 V H C D R 1、2、3 が配列番号 1 の相補性決定領域と同一であり、

前記 V L C D R 1、2、3 が配列番号 2 の相補性決定領域と同一である、

抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

【化 1】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFSNIKDIIYMQWVRQAPGQRLEWIGRI
DPA_dDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDTAVYYCASEGHYGY
dGYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTTPSSSLGTKTYTCNVDHKP
SNTKVDKR

20

（配列番号 3）

【化 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFSNIKDIIYMQWVRQAPGQRLEWIGRI
DPA_dDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDTAVYYCASEGHYGY
DGYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSC

30

（重鎖、配列番号 17）

40

50

【化 3】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFKNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRI
DPADDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDVAVYYCASEGHYGY
DGYAMDYWGQGTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

(重鎖、配列番号 13)、および

【化 4】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLL
IYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPLTFGGG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

20

(軽鎖、配列番号 4)

からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一なアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を含み、ただし前記配列の相補性決定領域は改変されていない、抗体またはその抗原結合断片。

30

【請求項 4】

前記抗原結合断片が単鎖可変領域断片 (s c F v) である、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

配列番号 15 を含む、請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

対象における虚血再灌流障害と関連する病状を改善する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む、組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 7】

前記病状が虚血後腎線維症である、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記病状が腎臓線維炎症性疾患である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記病状が肺線維症である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記病状が心筋梗塞後の有害な左室リモデリングである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

前記組成物が、前記虚血再灌流障害後約 5 時間以内に前記対象に投与される、請求項 6 に記載の方法。

50

【請求項 1 2】

前記組成物が、前記虚血再灌流障害後約 2 時間以内に前記対象に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 3】

臓器において虚血再灌流障害と関連する障害を有するか、または発症するリスクのある対象を処置する方法であって、
前記対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む、組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

前記臓器が腎臓である、請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記障害が急性腎障害である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記臓器が心臓である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記障害が急性冠症候群である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記障害が急性心筋梗塞（M I）である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記臓器が肺である、請求項 1 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

前記組成物が、前記虚血再灌流障害後約 5 時間以内に前記対象に投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記組成物が前記虚血再灌流障害後約 2 時間以内に前記対象に投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 2】

移植のための臓器を提供する方法であって：

臓器提供者に、請求項 1 ～ 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与すること；および
前記臓器提供者から臓器を摘出すること
を含む、方法。

30

【請求項 2 3】

前記臓器が腎臓、心臓、または肺である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

臓器移植の後の臓器移植後臓器機能障害を減少させる方法であって、
臓器被移植者に、前記被移植者への臓器の移植の前に、または移植の 1 日以内に、治療有効量の、請求項 1 ～ 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含み、
それによって臓器移植の後の臓器移植後臓器機能障害を減少させる、方法。

40

【請求項 2 5】

前記臓器が腎臓、心臓、または肺である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

被移植者への移植の前に臓器を処理する方法であって、前記臓器を、請求項 1 ～ 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 2 7】

前記臓器が腎臓、心臓、または肺である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

接触させるステップが、前記臓器に、m a b 1 0 7 によって認識されるエピトープに免疫特異的に結合するポリペプチドまたは抗体を含む組成物を灌流することを含む、請求項

50

26に記載の方法。

【請求項29】

自己免疫疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の、請求項1～5に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む、方法。

【請求項30】

前記自己免疫疾患が、細胞質型抗好中球細胞質抗体（cANCA）関連血管炎である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

糖尿病性腎症を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の、請求項1～5に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む、方法。

【請求項32】

対象における化学療法と関連する病状を改善する方法であって、前記対象に、治療有効量の、請求項1～5に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む、組成物を投与することを含む、方法。

【請求項33】

前記病状がアドリマイシン腎症である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

請求項1～5に記載の抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容され得る担体を含む、組成物。

【請求項35】

請求項1～5に記載のヒト化mAb107抗体または抗原結合断片をコードする、核酸分子。

【請求項36】

請求項35に記載の核酸分子を含む、組換えベクター。

【請求項37】

請求項36に記載の組換えベクターおよび／または請求項35に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項38】

大腸菌（E.coli）、P.パストリス（P.pastoris）、Sf9、COS、HEK293、およびCHOからなる群から選択される、請求項37に記載の宿主細胞。

【請求項39】

（a）請求項35に記載の核酸分子、請求項36に記載の組換えベクター、または請求項37もしくは38に記載の宿主細胞の1つ以上；および

（b）薬学的に許容され得る担体を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2021年3月26日に出願された、米国仮特許出願第63／166,711号の優先権を主張するものである。前述のものの内容全体は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦支援の研究または開発

本発明は、国立保健研究所によって与えられた認可番号第DK48549号で、政府支援により為された。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

配列表に関する記述

10

20

30

40

50

本明細書は、sequence listing という名称の ASCII テキストファイルとして電子的に提出された配列表を含む。ASCII テキストファイルは、2022年3月24日に作成され、サイズは21.4キロバイトである。ASCII テキストファイルの資料は、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。

【0004】

高い親和性で白血球インテグリン CD11b / CD18 (CD11b、 $\alpha M \beta 2$ 、CR3) に結合するヒト化抗体、およびその使用の方法が、本明細書に記載される。

【背景技術】

【0005】

白血球インテグリン CD11b / CD18 (CD11b、 $\alpha M \beta 2$ 、CD3としても公知であり、本明細書で CD11b と呼ばれる) は、自然免疫細胞上で発現される、典型的な自然免疫受容体である。CD11b は40を超えるリガンドと結合し、そのため、ホーミング、食作用、接着依存的スーパーオキシド生成、タンパク質分解酵素およびサイトカイン生成、抗体依存的細胞溶解活性、ならびに適応免疫の促進を含む、白血球接着依存的機能を媒介する (Arnaout, F1000Res. 2016 Oct 4;5:F1000 Faculty Rev-2433; van den Elsen et al., Science (2011) 332:608-1; Bajic et al., Proc Natl Acad Sci USA. (2013) 110:16426-31)。ICAM-1、補体 iC3b およびフィブリノーゲン等の生理的リガンドの CD11b への結合によって、接着促進性細胞シグナル伝達 (proadhesive cell signaling) につながる CD11b の第3および第4の変化 (tertiary and quaternary changes) の活性化が誘導される。ここで、この活性化された炎症誘発状態を安定化する現在の抗インテグリン剤が、齧歯動物の研究では予測されなかった、ヒトにおける重大な有害事象を引き起こし得ることが確立される (Raab-Westphal et al., Cancers (Basel). 2017 Aug 23;9(9):110)。

【発明の概要】

【0006】

CD11b に結合する抗体またはその抗原結合断片、およびその使用の方法が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、下記の相補性決定領域 (CDR) :

- 1) 配列番号1のVHのCDR1、例えば、GFNIKD (配列番号5) ;
- 2) 配列番号2のVLのCDR1、例えば、SQNLLYSSNQKNY (配列番号8) ;
- 3) 配列番号1のVHのCDR2、例えば、PADDKTK (配列番号6) ;
- 4) 配列番号2のVLのCDR2、例えば、WASTRESGVPDR (配列番号9) ;
- 5) 配列番号1のVHのCDR3、例えば、GHYGYDGYA (配列番号7) ; および
- 6) 配列番号2のVLのCDR3、例えば、YYSYPL (配列番号10)

を含むアミノ酸配列を含む。

【0007】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、VH CDR1、2、3を含む重鎖可変領域、およびVL CDR1、2、3を含む軽鎖可変領域を含み、VH CDR1、2、3は配列番号1の相補性決定領域と同一であり、VL CDR1、2、3は配列番号2の相補性決定領域と同一である。

【0008】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、

【0009】

10

20

30

40

【化 1】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFMNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRIDPA
dDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDVAVYYCASEGHYGYdGYAM
DYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR

(配列番号 3)

【0 0 1 0】

10

【化 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFMNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRIDPA
dDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDVAVYYCASEGHYGYDGYAM
DYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSC

20

(重鎖、配列番号 1 7)

【0 0 1 1】

【化 3】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGFMNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRIDPA
DDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDVAVYYCASEGHYGYDGYAM
DYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLHQLDNLGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNH
YTQKSLSLSLGK

30

(重鎖、配列番号 1 3)、および

【0 0 1 2】

【化 4】

40

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY
WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPLTFGQGTKLE
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(軽鎖、配列番号 4)

からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95% 同一なアミノ酸配列を含むア
ミノ酸配列を含み、ただし該配列の相補性決定領域は改変されていない。

50

【0013】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、単鎖可変領域断片（s c F v）を含む。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号15を含む。

【0014】

さらに、本明細書に記載される抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容され得る担体を含む、組成物が、本明細書に提供される。

【0015】

対象における虚血再灌流障害と関連する病状を改善するための方法もまた、本明細書に提供される。該方法は、該対象に、治療有効量の本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む、組成物を投与することを含む。

10

【0016】

一部の実施形態では、病状は虚血後腎線維症である。

【0017】

一部の実施形態では、病状は腎臓線維炎症性疾患（fibroinflammatory disease）である。

【0018】

一部の実施形態では、病状は肺線維症である。

【0019】

一部の実施形態では、病状は心筋梗塞後の有害な左室リモデリング（post-myocardial infarction left ventricular adverse remodeling）である。

20

【0020】

一部の実施形態では、組成物は、虚血再灌流障害後約5時間以内に対象に投与される。

【0021】

一部の実施形態では、組成物は虚血再灌流障害後約2時間以内に対象に投与される。

【0022】

臓器において虚血再灌流障害と関連する障害を有するか、または発症するリスクのある対象を処置するための方法もまた、本明細書に提供される。該方法は、対象に、治療有効量の本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む。

【0023】

一部の実施形態では、臓器は腎臓である。一部の実施形態では、障害は急性腎障害である。

30

【0024】

一部の実施形態では、臓器は心臓である。一部の実施形態では、障害は急性冠症候群である。一部の実施形態では、障害は急性心筋梗塞（M I）である。

【0025】

一部の実施形態では、臓器は肺である。

【0026】

一部の実施形態では、組成物は、虚血再灌流障害後約5時間以内に対象に投与される。

【0027】

一部の実施形態では、組成物は虚血再灌流障害後約2時間以内に対象に投与される。

40

【0028】

さらに、移植のための臓器を提供するための方法が、本明細書に提供される。該方法は、臓器提供者に、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与すること；および該臓器提供者から臓器を摘出することを含む。

【0029】

一部の実施形態では、臓器は腎臓、心臓、または肺である。

【0030】

臓器移植の後の臓器移植後臓器機能障害を減少させるための方法もまた、本明細書に提供される。該方法は、臓器被移植者に、被移植者への臓器の移植の前に、または移植の1日以内に、治療有効量の、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を

50

投与することを含み、それによって臓器移植の後の臓器移植後臓器機能障害を減少させる。

【0031】

一部の実施形態では、臓器は腎臓、心臓、または肺である。

【0032】

さらに、被移植者への移植の前に臓器を処理するための方法が、本明細書に提供される。該方法は、臓器を、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物と接触させることを含む。

【0033】

一部の実施形態では、臓器は腎臓、心臓、または肺である。

【0034】

一部の実施形態では、接触させるステップは、臓器に、m a b 1 0 7 によって認識されるエピトープに免疫特異的に結合するポリペプチドまたは抗体を含む組成物を灌流することを含む。

【0035】

さらに、自己免疫疾患を有する対象を処置するための方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0036】

一部の実施形態では、自己免疫疾患は、細胞質型抗好中球細胞質抗体（c A N C A）関連血管炎である。

【0037】

糖尿病性腎症を有する対象を処置するための方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む、方法が、本明細書にさらに提供される。

【0038】

対象における化学療法と関連する病状を改善するための方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。一部の実施形態では、病状はアドリアマイシン腎症である。

【0039】

他に定義されない限りは、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。方法および材料は、本発明で使用するために本明細書に記載される；当該分野で公知の他の適切な方法および材料もまた、使用され得る。材料、方法、および実施例は、説明のためのみであり、限定を意図しない。本明細書で言及される、全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリー、および他の参考文献は、その全体が参照によって組み込まれる。矛盾が生じる場合、定義を含む本明細書が制御する。

【0040】

本発明の他の特徴および利点は、下記の詳細な説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から、明らかになるう。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】非還元（左のパネル）および還元（右のパネル）条件下で、C D R 2 重鎖に新しい A s n ²⁵⁷ / A s p 置換を担持するよう変異した、マウス m A b 1 0 7 およびヒト化 I g G 4 κ m A b 1 0 7 の移動を示す、S D S - P A G E のクーマシー染色を示す図である。

【図2】還元（左のパネル）または非還元（右のパネル）条件下で、I g G 4 のコアヒンジ領域に野生型 S e r ²²⁸ (S) または P r o ²²⁸ (P) を含むヒト化 I g G 4 κ m A b 1 0 7 の移動を示す、S D S - P A G E のクーマシー染色を示す図である。この置

10

20

30

40

50

換によって、既知の F a b アーム交換に相当するバンドが減少した（これは未知の特異性を有する機能的に一個で二特異性の抗体をもたらし、そのため潜在的に、減少した治療効率をもたらす）（Silva et al., J Biol Chem. 2015 Feb 27;290(9):5462-9）。分子量標準（k D a で）を、染色されたゲルの 1 レーンに示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

以下の段落は、本明細書および特許請求の範囲の、より明白で一貫した理解を提供するために、ある特定の定義を提供する。

【0043】

約：用語「約」は、値を参照して本明細書で使用される場合、参照された値についての文脈において、同様の値をいう。一般に、当該文脈に精通した当業者は、その文脈で「約」に包含される差異の適切な程度を認識するであろう。例えば、一部の実施形態では、用語「約」は、参照された値の、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、または1%未満内の値の範囲を包含し得る。

【0044】

投与／投与される：本明細書で使用される場合、用語「投与」は、典型的には、対象への組成物の投与、または、組成物であるか、もしくは組成物に含まれる薬剤の、送達を達成するためのシステムをいう。当業者は、適切な環境で対象、例えばヒトへの投与に利用され得る、種々の経路を認識するであろう。例えば、一部の実施形態では、投与は、眼内、経口、非経口、局所等であり得る。一部の特定の実施形態では、投与は、気管支（例えば、気管支点滴注入によって）、頰側、経皮（例えば、真皮、皮内、皮下、経皮等への局所の1つ以上であり得るか、またはそれらを含み得る）、腸内、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、心室内、特定の臓器内（例えば、肝臓内）、粘膜、経鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管（例えば、気管内点滴注入）、腔内、硝子体等であり得る。一部の実施形態では、投与は、単一用量のみを伴い得る。一部の実施形態では、投与は、決まった数の用量の適用を伴い得る。一部の実施形態では、投与は、間欠的（例えば、時間的に分離された複数の用量）および／または定期的（例えば、共通の期間によって分離された個々の用量）投薬である投薬を伴い得る。一部の実施形態では、投与は、少なくとも選択された期間にわたる、継続的投薬（例えば、輸注）を伴い得る。

【0045】

親和性：当該分野で公知のように、「親和性」は、特定のリガンドがそのパートナーに結合する強さの尺度である。親和性は、種々の方法で測定され得る。一部の実施形態では、親和性は、定量的アッセイによって測定される。一部のかかる実施形態では、生理学的条件を模倣するように、結合パートナー濃度をリガンド濃度より高く固定し得る。あるいは、またはさらに、一部の実施形態では、結合パートナー濃度および／またはリガンド濃度は異なり得る。一部のかかる実施形態では、親和性は、比較可能な条件下（例えば、濃度）で参照と比較され得る。

【0046】

動物：本明細書で使用される場合、動物界の各種をいう。一部の実施形態では、「動物」は、いずれかの性別および発育のあらゆる段階の、ヒトをいう。一部の実施形態では、「動物」は、発育のあらゆる段階の、非ヒト動物をいう。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、および／またはブタ）である。一部の実施形態では、動物としては、限定されないが、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫、および／または虫（worm）が挙げられる。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作した動物、および／またはクローンであってもよい。

【0047】

結合：用語「結合」は、本明細書で使用される場合、典型的には、2つ以上の実体の間

10

20

30

40

50

の (between or among) 非共有結合をいうことが理解されよう。「直接」結合は、実体または部分の間の物理的接触を伴い；直接結合は、1つ以上の中間の実体との物理的接触による物理的相互作用を伴う。2つ以上の実体の間の結合は、典型的には、相互作用する実体または部分が、分離して、またはより複雑なシステムの文脈で（例えば、共有結合的に、もしくは他に、担体実体と結合している間に、および／または生物システムもしくは細胞中で）研究される全てを含む、種々の文脈のいずれかで評価され得る。

【0048】

C D R：本明細書で使用される場合、抗体可変領域内の相補性決定領域をいう。重鎖および軽鎖の可変領域のそれぞれに3つのC D Rがあり、可変領域のそれぞれについてC D R 1、C D R 2およびC D R 3と呼ばれる。「C D Rのセット」または「C D Rセット (C D R set)」は、抗原に結合することができる単一の可変領域または抗原に結合することができる同起源の重鎖および軽鎖可変領域のC D Rのいずれかに生じる3個または6個のC D Rの群をいう。C D R境界を定義するために、ある特定のシステムが当該分野で確立されており（例えば、Kabat, Chothia等）；当業者は、これらのシステムの間の違いを認識し、特許請求される発明を理解および実施するために必要な程度にC D R境界を理解することができる。

【0049】

エピトープ：本明細書で使用される場合、免疫グロブリン（例えば、抗体または受容体）結合成分によって特異的に認識されるあらゆる部分を含む。一部の実施形態では、エピトープは、抗原上の複数の化学原子または化学基で構成される。一部の実施形態では、かかる化学原子または化学基は、抗原が適切な3次元コンホメーションをとる場合、表面露出している。一部の実施形態では、かかる化学原子または化学基は、抗原がかかるコンホメーションをとる場合に、空間的に、互いに物理的に近接している。一部の実施形態では、少なくとも一部のかかる化学原子または化学基は、抗原が代替りの（例えば、直線化された）コンホメーションをとる場合、互いに物理的に分離している。

【0050】

ヒト化：当該分野で公知のように、用語「ヒト化」は、一般に、アミノ酸配列が非ヒト種（例えば、マウス）で生じた参照抗体由来のV_HおよびV_L領域配列を含む、抗体（または抗体成分）をいうよう使用されるが、参照抗体に関連する配列の、より「ヒト様」、すなわちヒト生殖細胞系可変配列により類似するようにするよう意図された修飾も含む。一部の実施形態では、「ヒト化」抗体（または抗体成分）は、目的の抗原に免疫特異的に結合し、実質的にヒト抗体と同じアミノ酸配列を有するフレームワーク領域（F R）、および実質的に非ヒト抗体と同じアミノ酸配列を有する相補性決定領域（C D R）を有するものである。ヒト化抗体は、実質的に、少なくとも1つ、典型的には2つの、可変ドメイン（F a b、F a b'、F (a b')₂、F a b C、F v）の全てを含み、ここで非ヒト免疫グロブリン（すなわち、ドナー免疫グロブリン）のものに相当するC D R領域の全てまたは実質的に全ておよびフレームワーク領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。一部の実施形態では、ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（F c）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリン定常領域のものを含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、軽鎖、および重鎖の少なくとも可変ドメインの、両方を含む。抗体はまた、重鎖定常領域の、C_H1、ヒンジ、C_H2、C_H3、および、場合により、C_H4領域を含み得る。

【0051】

ポリペプチド：用語「ポリペプチド」は、本明細書で使用される場合、一般に、当該分野で認識される、少なくとも3つのアミノ酸のポリマーの意味を有する。当業者は、用語「ポリペプチド」が、本明細書に引用される全配列を有するポリペプチドを包含するのみでなく、かかる完全なポリペプチドの機能的断片（すなわち、少なくとも1種の活性を保持している断片）を表すポリペプチドも包含するよう十分に一般的であると意図されることを認識するであろう。さらに、当業者は、タンパク質配列が、一般に、活性を破壊することなくいくつかの置換を許容することを理解する。よって、活性を保護し、しばしば約

10

20

30

40

50

50%、60%、70%、または80%より高い、少なくとも約30～40%の全体的配列同一性を共有し、さらに通常は、1つ以上の高度に保存された領域で、しばしば90%より高いか、または95%、96%、97%、98%、もしくは99%より高い、より同一性の高い少なくとも1つの領域を含み、通常、同じクラスの別のポリペプチドと共に、少なくとも3～4個、しばしば20個以上までのアミノ酸を包含する、あらゆるポリペプチドが、本明細書で使用される場合、関連する用語「ポリペプチド」に包含される。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、または両方を含み得、当該分野で公知の種々のアミノ酸修飾またはアナログのいずれかを含み得る。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化等が挙げられる。一部の実施形態では、タンパク質は、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸、合成アミノ酸、およびそれらの組合せを含み得る。用語「ペプチド」は、一般に、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満、または10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドをいうよう使用される。一部の実施形態では、タンパク質は抗体、抗体断片、その生物学的活性部分、および／またはその特徴的部分である。

10

20

30

40

50

【0052】

予防する、または予防：本明細書で使用される場合、疾患、障害、および／または状態の発生に関連して使用される場合、疾患、障害および／もしくは状態を発症するリスクを減少させること、ならびに／または疾患、障害もしくは状態の1種以上の特徴もしくは症状の発症および／もしくは重症度を遅延させることをいう。一部の実施形態では、予防は、疾患、障害、または状態の疑いのある集団において疾患、障害、または状態の1つ以上の症状の発症、頻度、および／または強度の統計的に有意な減少が観察される場合、薬剤が特定の疾患、障害または状態を「予防する」と考えられるよう、集団に基づいて評価される。

【0053】

組換え体：本明細書で使用される場合、宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現されたポリペプチド等の、組換え手段によって設計、操作、調製、発現、作成、製造、および／もしくは単離されたポリペプチド；組換えのコンビナトリアルヒトポリペプチドライブラリーから単離されたポリペプチド；ポリペプチドもしくはその1種以上の成分、部分、要素、もしくはドメインをコードおよび／もしくはその発現を指示する1つもしくは複数の遺伝子、もしくは遺伝子成分を発現するよう、遺伝子導入された、もしくは他に操作された動物（例えば、マウス、ウサギ、ヒツジ、魚等）から単離されたポリペプチド；ならびに／または選択された核酸配列要素を別のものにスプライシングもしくはライゲートすること、選択された配列要素を化学的に合成すること、および／もしくは他にポリペプチドまたはその1つ以上の成分、部分、要素、もしくはドメインをコードおよび／もしくはその発現を指示する核酸を生成することを伴うあらゆる他の手段によって調製、発現、作成もしくは単離されたポリペプチドをいうよう意図される。一部の実施形態では、かかる選択された配列要素の1つ以上は、天然に見られる。一部の実施形態では、1つ以上のかかる選択された配列要素は、インシリコで設計される。一部の実施形態では、1種以上のかかる選択された配列要素は、公知の配列要素の突然変異誘発（例えば、インビボまたはインビトロ）から、例えば、例えば目的の源の生物の生殖細胞系等（例えば、ヒト、マウス等）において、天然もしくは合成の源から生じる。

【0054】

治療有効量：本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、治療用投与計画に従って、疾患、障害、および／または状態に罹患しているか、または疑いのある集団に投与した場合に、疾患、障害、および／または状態を処置するのに十分な量を意味する。一部の実施形態では、治療有効量は、疾患、障害、および／または状態の、発生率および／または重症度を減少させ、1つ以上の特徴を安定化させ、および／または1つ以上の症状発生を遅延させるものである。当業者は、用語「治療有効量」は、実際は、特定の個体における処置の成功を達成させることを必要としないことを認識するであろう。むしろ、治療有効量は、かかる処置を必要とする患者に投与した場合に、有意の数の対象において特定

の所望の薬理反応を提供する量であり得る。当業者は、一部の実施形態では、治療有効量は単一用量で製剤化および／または投与され得ることを認識するであろう。一部の実施形態では、治療有効量は、例えば投与計画の一部として、複数の用量で製剤化および／または投与され得る。

【0055】

ベクター：本明細書で使用される場合、自身が連結された別の核酸を輸送することができる核酸分子をいう。あるタイプのベクターは「プラスミド」であり、これはさらなるDNAセグメントをライゲートし得る環状二本鎖DNAループをいう。別のタイプのベクターは、ウイルスベクターであり、ここでさらなるDNAセグメントをウイルスゲノムにライゲートし得る。ある特定のベクターは、導入された宿主細胞中で自律複製することができる（例えば、複製およびエピソームの哺乳動物ベクターの細菌起源を有する細菌ベクター）。宿主細胞への導入の際に、他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）が、宿主細胞のゲノムに統合され得、それによって宿主ゲノムと共に複製される。さらに、ある特定のベクターは、作動可能に連結された遺伝子の発現を指示することができる。かかるベクターは、本明細書で、「発現ベクター」と呼ばれる。組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換に、標準的な技術が使用され得る（例えば、電気泳動、リポフェクション）。酵素反応および精製技術は、製造業者の仕様書に従って、もしくは当該分野で一般に達成されるように、または本明細書に記載されるように、行われ得る。前述の技術および手順は、一般に、当該分野で周知の従来の方法に従って、ならびに本明細書全体を通じて引用および議論される種々の一般的かつより詳細な参考文献に記載されるように、行われ得る。例えば、あらゆる目的で参照によって本明細書に組み込まれる、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989))を参照のこと。

【0056】

本開示の抗体

本開示の抗体としては、実施例に記載されるような、ヒト化形態のmAb 107が挙げられる。一部の実施形態では、本開示の抗体は、抗CD11b抗体、またはその断片である。一部の実施形態では、本開示の抗体は、組換え抗体である。一部の実施形態では、本開示の抗CD11b抗体は、配列番号5、6、および／もしくは7の配列であるか、または当該配列を含む、1、2、または3個の重鎖CDR配列を含む。一部の実施形態では、本開示の抗CD11b抗体は、配列番号8、9、および／もしくは10の配列であるか、または当該配列を含む、1、2、または3個の軽鎖CDR配列を含む。一部の実施形態では、ヒト化形態のmAb 107またはその抗原結合抗体断片は、配列番号1～18を含む1つ以上の配列を含む。一部の実施形態では、ヒト化形態のmAb 107またはその抗原結合抗体断片は、配列番号1～18と少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%同一な配列を含む。

【0057】

本開示のヒト化形態のmAb 107抗体またはその抗原結合断片のアミノ酸配列は、保存的置換を通して置換され得る。本明細書で使用する、用語「保存的置換」は、1つ以上のアミノ酸が、対応するポリペプチドの生物学的または生化学的機能の喪失を引き起こさないように同様の生化学的特性を有するアミノ酸で置換されている、ポリペプチドの修飾をいう。本明細書で使用する、用語「保存的配列バリエーション」または「保存的アミノ酸置換」は、同様の側鎖を有するアミノ酸残基での、アミノ酸残基の置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基は、当該分野で定義されている。それらの残基は、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、およびヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、およびシステイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイ

シン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、およびトリプトファン)、 β 分枝側鎖を有するアミノ酸(例えば、スレオニン、バリン、およびイソロイシン)ならびに芳香族側鎖を有するアミノ酸(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、およびヒスチジン)を包含する。したがって、本発明の抗体は、保存的アミノ酸置換を有し得、依然として活性を確保し得ると期待される。

【0058】

一部の実施形態では、本開示は、ヒト化形態のmAb107およびその断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。ヒト化形態のmAb107抗体およびその断片は、当該分野で公知の分子生物学的方法を使用して、核酸分子から生成され得る。本開示の核酸としては、例えば、DNAおよび／またはRNAが挙げられる。

10

【0059】

本開示の核酸構築物は、当該分野で公知の方法によって発現ベクターまたはウイルスベクターに挿入され得、核酸分子は、発現制御配列に作動可能に連結され得る。上述の核酸分子のいずれかまたはその断片を含むベクターが、本開示によってさらに提供される。上述の核酸分子のいずれかまたはその断片は、あらゆる適切なベクターにクローン化され得、あらゆる適切な宿主に形質転換またはトランスフェクトするために使用され得る。ベクター、およびそれを構築する方法の選択は、当業者に一般に公知であり、一般的な技術参考文献に記載されている(一般に、"Recombinant DNA Part D," Methods in Enzymology, Vol. 153, Wu and Grossman, eds., Academic Press (1987)を参照のこと)。

20

【0060】

一部の実施形態では、例えば電気泳動、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラントランスフェクション、リポフェクション等の従来使用されている技術を使用して、外来核酸(DNAまたはRNA)を原核または真核宿主細胞に導入し得る。望ましくは、必要に応じて、かつベクターがDNAであるかRNAであるかを考慮して、ベクターは、ベクターが導入される宿主のタイプ(例えば、細菌、真菌、植物または動物)に特異的な、転写および翻訳開始および終止コドン等の調節配列を含み得る。一部の実施形態では、ベクターは、宿主の属に特異的な調節配列を含む。好ましくは、ベクターは、宿主の種に特異的な調節配列を含む。

【0061】

30

適切なウイルスベクターとしては、例えば、レトロウイルスベクター、パルボウイルスベースのベクター、例えばアデノ随伴ウイルス(AAV)ベースのベクター、AAVアデノウイルスキメラベクター、およびアデノウイルスベースのベクターならびに単純ヘルペス(HSV)ベースのベクター等のレンチウイルスベクターが挙げられる。これらのウイルスベクターは、例えばSambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989);およびAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)に記載されている、標準的な組換えDNA技術を使用して調製し得る。

【0062】

40

一部の実施形態では、核酸分子は、適切な宿主細胞に導入された場合にヒト化mAb107抗体またはその断片を発現することができるベクターに挿入される。適切な宿主細胞としては、限定されないが、細菌、酵母、昆虫、および哺乳動物細胞が挙げられる。例示的な宿主細胞としては、原核生物(例えば、大腸菌(E. coli)および真核生物(例えば、COSまたはCHO細胞)が挙げられる。使用され得る哺乳動物宿主細胞としては、ヒトHeLa293、Exp1293、H9およびJurkat細胞、マウスNIH3T3およびC127細胞、Cos1、Cos7およびCV1、ウズラQC1-3細胞、マウスL細胞およびチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞(例えば、DG44細胞)が挙げられる。一部の実施形態では、抗体の発現に適した哺乳動物宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞(例えば、DHFR選択可能マーカーと共に使用されるD

50

HFR-CHO細胞を含む)、NSO骨髓腫細胞、COS細胞またはSP2細胞であり得る。

【0063】

一部の実施形態では、本開示の核酸およびベクターは、単離および／または精製され得る。本開示はまた、上述の単離または精製された核酸分子を含む組成物を、場合によりベクターの形態で、提供する。単離された核酸およびベクターは、例えばアルカリ／SDS処理、CsCl結合、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動および当該分野で周知の他の技術を含む、当該分野で公知の標準的な技術を使用して調製され得る。該組成物は、本明細書にさらに記載されるような、他の成分を含み得る。

【0064】

マウスIgG1 mAb107 (mAb107) は、CD11bへのマルチリガンド結合、ならびにCD11b媒介性経内皮好中球／単球移動および食作用をブロックする (Li et al., J Immunol. 2002 Feb 1;168(3):1219-25)。CD11bとの複合体中のマウスmAb107の結晶構造決定から、mAbがリガンド模倣であり、CD11bのリガンド結合部位を占有することが明らかになった。細胞インテグリンで一致した予期しない構造の特徴は、mAb107の結合によって、インテグリン阻害剤の第1の例である、インテグリンがその不活性な非シグナル伝達コンホメーションにおいて安定化したことであった (Mahalingam et al., J Immunol. 2011 Dec 15;187(12):6393-401)。最も最近では、mAb107は、他に非ヒト霊長動物 (NHP) において重症の虚血再灌流障害 (IRI) によって引き起こされる、さもなければ不可逆となる腎不全から天然の腎臓を保護することが示されている (Dehnadi et al., Nat Commun. 2017 Jan 10;8:13899)。mAb107は、虚血再灌流NHP腎臓において、白血球の再灌流した臓器へのホーミング、食作用ならびにIL-18、RANTES、C3、IL-6およびIFN-γタンパク質の産生をブロックした。

【0065】

IRIは、再灌流の後に虚血性の臓器に浸潤する、活性化された自然免疫細胞によって媒介される、一般的な急性炎症反応である。これは、心臓、脳および腎臓を含む複数の臓器の虚血後の不全症の基礎となる。これはまた、臓器移植後臓器機能障害および初期同種移植片機能不全の原因であり、これは移植片生着、最初の入院日数、医療費、および死亡率に有害な効果を有すると広く認められている (Siedlecki et al., Kidney Int. 2011 Aug;80(3):263-71; Menke et al., Curr Opin Organ Transplant. 2014 Aug;19(4):395-400; Cooper et al., Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Nov;22(6):698-703; Renders and Heeman, Curr Opin Organ Transplant. 2012 Dec;17(6):634-9)。主に齧歯動物で行われた、IRIを限定する、以前の努力は、個々の炎症誘発性媒介物を標的とし、齧歯動物における見込みを示したが、このアプローチは、大きい動物では効果が低く、ヒトの試験がなかった (Cerdeira et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7;10(10):1859-67; Molitoris et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 7, 842-843 (2012); Anderson et al., Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Sep 1;3(9):a015503; Gallagher et al., Expert Opin Investig Drugs. 2017 Feb;26(2):141-154; Benoit et al., Pediatr Nephrol. 2018 May;33(5):779-787)。寄与する要因は、恐らく、齧歯動物と霊長動物との間の免疫応答の有意な種間差 (Seok et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Feb 26;110(9):3507-12)、霊長動物における免疫細胞集団の不均質性、ならびに、自然免疫細胞の、組織損傷のみでなく組織修復にもおける2つの役割を含んでおり、これにより標的選択および介入のタイミングが複雑になる。非ヒト霊長動物における虚血後腎不全の予防におけるmAb107の印象的な成功は大躍進であり、ヒトにおけるその有用性を試験するための説得力のある理論的根拠を形成する。CD11bに結合するヒト化および突然変異誘発抗体またはその抗原結合断片を含む、抗体またはその抗原結合断片が、本明細書に記載される。

【0066】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5、または6個）の相補性決定領域（CDR）（例えば、免疫グロブリン軽鎖由来の3つのCDRのいずれかまたは免疫グロブリン重鎖由来の3つのCDRのいずれか）を含み、エピトープに特異的に結合することができる、あらゆる抗原結合分子をいう。抗体の非限定的な例としては：モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、単鎖抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、およびヒト化抗体が挙げられる。一部の実施形態では、抗体は、ヒト抗体のFc領域を含み得る。用語抗体はまた、誘導体、例えば、二重特異性抗体、単鎖抗体、ダイアボディ、線状抗体（linear antibody）、および抗体断片から形成された多特異性抗体が挙げられる。

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、完全なポリクローナルまたはモノクローナル抗体のみでなく、あらゆる抗原結合断片（すなわち、「抗原結合部分」）またはその単鎖、抗体を含む融合タンパク質、および、抗原認識部位を含む、免疫グロブリン分子のあらゆる他の修飾された形状を包含する。抗体としては、IgG、IgA、またはIgM（またはそのサブクラス）等のあらゆるクラスの抗体が挙げられ、抗体は、特定のクラスである必要はない。その重鎖の定常領域の抗体アミノ酸配列によって、免疫グロブリンは種々のクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンの、5つの主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2等にさらに分割され得る。種々のクラスの免疫グロブリンに相当する重鎖定常領域は、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、および μ と呼ばれる。種々のクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元形状が周知である。例示的な抗体および抗体断片としては、限定されないが、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの異なるエピトープ結合断片から形成される多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ラクダ科抗体、キメラ抗体、単鎖可変領域断片（scFv）、単鎖抗体、シングルドメイン抗体、ドメイン抗体、Fab断片、F(ab')₂断片、所望の生物活性を示す抗体断片（例えば、抗原結合部分）、ジスルフィド安定化Fv（dsFv）、および抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、本発明の抗体に対する抗Id抗体を含む）、細胞内抗体、および上述のもののいずれかのエピトープ結合断片が挙げられる。

【0068】

Fv断片は、完全な抗原認識および結合部位を含む、抗体断片である。この領域は、強く結合した、1つの重鎖および1つの軽鎖可変ドメインの二量体からなり、この結合は、本質的には、例えばscFvでは、共有結合性であり得る。各可変ドメインの3つのCDRが相互作用してVH-VL二量体の表面の抗原結合部位を定義するのは、この形状である。まとめると、6つのCDRまたはそのサブセットが、抗体に抗原結合特異性を与える。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分）であっても、結合部位全体よりも通常低い親和性であるが、抗原を認識および結合する能力を有し得る。

【0069】

単鎖Fvまたは（scFv）抗体断片は、抗体のVHおよびVLドメインを含み、ここでこれらのドメインは、単一のポリペプチド鎖に存在する。一般に、Fvポリペプチドは、VHドメインとVLドメインとの間にポリペプチドリinkerをさらに含み、これによってscFvは抗原結合のための所望の構造を形成することができる。一つの例示的なscFvを配列番号15に示す。このscFvは、ヒト化VHセグメント、ヒト化VLセグメント、およびこれらの2つのセグメントの間のリンカーを含む。

【0070】

Fab断片は、軽鎖の可変ドメインおよび定常ドメインならびに重鎖の可変ドメインおよび第1の定常ドメイン（CH1）を含む。F(ab')₂抗体断片は、一般に、そのカルボキシ末端の近くで、その間のヒンジシステムによって共有結合した、一对のFab断片を含む。抗体断片の他の化学的カップリングもまた、当該分野で公知である。

10

20

30

40

50

【0071】

ダイアボディは、2つの抗原結合部位を有する、小さい抗体断片であり、この断片は、同じポリペプチド鎖中でVLに連結したVH（VHおよびVL）を含む。同じ鎖の2つのドメインの間で対形成させるには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインは別の鎖の相補的ドメインと対形成させられ、2つの抗原結合部位を生じる。

【0072】

線状抗体は、一对のタンデムなFdセグメント（VH-CH1-VH-CH1）を含み、これは、相補的軽鎖ポリペプチドと共に、一对の抗原結合領域を形成する。線状抗体は、二重特異性または単一特異性であってもよい。本開示の抗体および抗体断片をFc領域で修飾して、所望のエフェクター機能または血清半減期を提供し得る。

10

【0073】

一部の実施形態では、Fc領域をPEGまたはアルブミンにコンジュゲートさせて、血清半減期、または所望の効果をもたらす一部の他のコンジュゲーションを増大させ得る。あるいは、エフェクター機能を排除または減少させることが望ましい場合、副作用または治療の複雑化を最小限にするために、ある特定の他のFc領域を使用してもよい。

【0074】

使用の方法

本開示は、対象に、本明細書に開示される組成物を投与することを含む、処置の方法を提供する。

【0075】

用語「対象」は、本明細書で使用される場合、あらゆる動物をいう。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、用語「対象」は、本明細書で使用される場合、ヒト（例えば、男性、女性、または小児）をいう。方法における使用のための試料は、例えば選択された対象から得られた、血清試料を含み得る。

20

【0076】

一部の実施形態では、対象選択は、対象（例えば、候補対象）から試料を得ること、および対象が選択に適していることを示すために試料を試験することを含み得る。一部の実施形態では、対象は、例えば医療専門家によって、状態または疾患を有したか、または有すると確認または同定され得る。一部の実施形態では、状態または疾患に対する肯定反応を示すことは、患者記録、家族歴、および／または肯定反応の徴候の検出であり得る。一部の実施形態では、複数のパーティーが対象選択に含まれ得る。例えば、第1のパーティーは、候補対象から試料を得ることができ、第2のパーティーは、試料を試験し得る。一部の実施形態では、対象は、医師（例えば、一般開業医）によって、選択および／または紹介され得る。一部の実施形態では、対象選択は、選択された対象から試料を得ること、および試料を保存すること、ならびに／または本明細書に開示される方法において該試料を使用することを含み得る。試料は、例えば、細胞または細胞の集団を含み得る。

30

【0077】

本明細書に記載される抗体は、虚血再灌流障害による損傷を予防することを期待して、急性心筋梗塞を患った患者に投与され得る。一部の実施形態では、心筋梗塞状態は、心筋梗塞後の有害な左室リモデリングである。一部の実施形態では、心筋梗塞状態は、心筋気絶を含む。一部の実施形態では、心筋梗塞状態は、細小血管機能障害を含む。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、虚血再灌流障害を有する対象に、障害の約5時間以内に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、虚血再灌流障害を有する対象に、障害の約2時間以内に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、虚血再灌流障害の前に投与される。現在、毎年米国の860,000人の心筋梗塞患者の30%より多くが、再灌流障害による合併症を患っていると推定され、これは有害事象の主因である。

40

【0078】

本明細書に記載される抗体はまた、米国で1年あたり推定合計180万人であり、米国の医療制度に対する年間コストがおよそ100億ドルである患者の30～40%までの心

50

臓手術からの回復を複雑にする、虚血再灌流障害によって引き起こされる急性腎障害（AKI）の予防に使用され得る。腎代替療法（透析）は、かかる患者の2～5%で起こり、50%の致死率と関連し、長期の死亡率のリスクが増大しており（HR、1.31；95%CI、1.16～1.47； $p < 0.00001$ ）、有効な予防療法はない。この臨床の場合は、随意であり、一般的であり、比較的標準化された損傷を引き起こし、注視が利用可能である点で、腎虚血／再灌流障害の非ヒト霊長動物モデルでの結果に類似しており、該結果に支持される（Dehnadi et al., Nat Commun. 2017 Jan 10;8:13899）。一部の実施形態では、腎障害としては、腎臓線維炎症性疾患を含む。一部の実施形態では、腎障害は、虚血後腎臓線維症を含む。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、障害の約5時間以内に、虚血再灌流障害を有する対象に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、障害の約2時間以内に、虚血再灌流障害を有する対象に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、虚血再灌流障害の前に投与される。

10

【0079】

本明細書に記載される抗体はまた、腎移植片の虚血再灌流障害から生じる、臓器移植後臓器機能障害（DGF、FDAによって承認された希用薬名称）を予防する（リスクを減少させる）ために使用され得る。これは、腎臓移植における一般的で主な合併症であり、2015年に、死亡したドナーから同種移植片を受け取った患者の31%まで上昇した。2016年に、米国だけで19,060例行われた腎臓移植の、70.5%（1年あたり約13,437例）は死亡したドナー由来であり、EUで1年あたり約14,000例であった。承認された療法はない。さらに、本明細書の臨床現場は、非ヒト霊長動物モデルにおける実験の構成に類似している（Dehnadi et al., Nat Commun. 2017 Jan 10;8:13899）。DGFは手術後のコストを\$4,000より多く増大させ、移植後の入院を75%まで増大させ（通常5～10日間）、移植後5年間にわたって、DGF患者は、透析の時間、移植片拒絶、および死亡率が有意に大きかった。DGFへのmAb107は\$300M+の年間売上に到達し得、移植の3分の1未満が入院治療に入り、これらの3分の1が在宅治療に移行する。

20

【0080】

本開示の抗体はまた、抗CD40抗体と組み合わせて送達される場合に、異種移植片の受け入れを改善するため、および同種移植片に対する免疫寛容誘導において、使用され得る。抗CD11b抗体での処置は、動物モデルにおいて早期の異種移植片拒絶を軽くし、抗CD40／CD11b療法は、異種移植拒絶を予防するための抗CD154抗体処置と統計的に類似している（Liu and Ford, Am J Transplant. 2020; 20:2216-2225；D.A. Faber et al., "Combined CD11b/CD40 Blockade is Superior to CD40 Blockade Alone in Prolonging Survival in Pig-to-Nonhuman Primate Renal Xenotransplantation," Abstract 2 at 2021 American Transplant Congress）。

30

【0081】

本開示の抗体はまた、肺の再灌流障害を有する対象に投与され得る。例えば、本開示の抗体は、肺線維症を有する対象に投与され得る。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、障害の約5時間以内に、再灌流障害を有する対象に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、障害の約2時間以内に、再灌流障害を有する対象に投与される。一部の実施形態では、開示される抗CD11b抗体は、再灌流障害の前に投与される。

40

【0082】

本開示の抗体はまた、自己免疫疾患、例えば細胞質型抗好中球細胞質抗体（cANCA）関連血管炎または糖尿病性腎症を有する対象に投与され得る。さらに、本開示の抗体はまた、化学療法を受けているか、または受けていた対象に投与され得る。

【0083】

本開示の抗体はまた、ドライアイ疾患を有するか、または有すると診断された対象に投

50

与され得る。一部の実施形態では、本開示の抗体は、局所的に投与され得る。一部の実施形態では、本開示の抗体は、角膜に投与され得る。一部の実施形態では、本開示の抗体は、結膜上皮に投与され得る。CD11bを通して白血球ホーミングを部分的にブロックするリステガニブの局所適用は、炎症を減少させ、ドライアイ疾患の徴候および症状を改善する (Donnenfeld, et al., "Prospective, Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled, Safety and Efficacy Study of Topical Risuteganib in Treating Dry Eye Disease," ASCRS 2021 meeting, paper 77664)。

【0084】

本開示の抗体はまた、アルツハイマー病を有するか、または有すると診断された対象に投与され得る。一部の実施形態では、本開示の抗体は、ミクログリア活性化を減少させるための他の成分ありまたはなしで、投与され得る。ミクログリア活性化は、アルツハイマーマウスモデルにおいて、早期の神経シナプス喪失を媒介する (Hong et al., Science, 2016 May 6, 352:6286; Merlini et al., Neuron, 2019 March 20, 101:1099-1108)。したがって、本開示の抗CD11b抗体の投与を通してミクログリア活性化をブロックするか、または弱めることを使用して、アルツハイマー病を有するか、または有すると診断された対象を処置し得る。

【0085】

本明細書に記載される抗体は、本発明者らの結晶構造に基づいて、1つ以上のアミノ酸置換を含み得る、ヒト化型のmAb107を含み、マウス型に対して、CD11bに対するヒト化mAb107の親和性を改善するものを含む。

【0086】

参照によって開示全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2018/0244782号明細書、米国特許第7,323,552号明細書、米国特許第7,998,738号明細書、および第10,738,121号明細書もまた、参照のこと。

【0087】

医薬組成物および投与の方法

本明細書に記載される方法は、有効成分としての、本明細書に記載される抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物の使用を含む。

【0088】

医薬組成物は、典型的には、薬学的に許容され得る担体を含む。本発明で使用される場合、言い回し「薬学的に許容され得る担体」は、医薬品行政に対応した、生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤ならびに吸収遅延剤等を含む。

【0089】

医薬組成物は、典型的には、その意図される投与経路に対応するよう製剤化される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、および直腸内投与が挙げられる。

【0090】

適切な医薬組成物を製剤化する方法は当該分野で公知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; およびthe books in the series Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY)を参照のこと。例えば、非経口、皮内、または皮下適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：注射のための水等の無菌の希釈剤、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；ベンジルアルコールまたはメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩等のバッファー、および塩化ナトリウムまたはデキストロース等の浸透圧の調節のための薬剤が挙げられる。pHは、塩酸または水酸化ナトリウム等の、酸または塩基で調節され得る。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックで作られた、アンプル、使い捨てシリンジまたは多人数用バイアルに

封入され得る。

【0091】

注射可能な使用に適した医薬組成物は、無菌の水溶液（水溶性の場合）または分散液、および無菌の注射用溶液もしくは分散液の即時調製のための無菌の粉体を含み得る。静脈内投与のために、適切な担体としては、生理学的食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF、Parsippany、NJ）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、組成物は無菌でなければならず、容易な注入可能性が存在する程度まで流体であるべきである。これは、製造および保存の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌等の微生物の混入する作用から保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール等）を含む溶媒または分散媒、およびそれらの適切な混合物であり得る。例えば、レシチン等のコーティング剤の使用によって、分散液の場合は必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性が維持され得る。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル等によって達成され得る。多くの場合において、組成物中に等張剤、例えば、マンニトール、ソルビトール等の、糖、ポリアルコール、塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の長期の吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることによって、もたらされ得る。

10

【0092】

無菌の注射用溶液は、活性化合物を、上に挙げた成分の1種または組合せと共に、適切な溶媒中に必要な量組み込むことと、場合によりその後の濾過滅菌によって、調製し得る。一般に、分散液は、活性化合物を、基本的な分散媒および上で挙げられたものからの必要な他の成分を含む無菌媒体に組み込むことによって調製する。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉体の場合において、好ましい調製の方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより、有効成分に加えてあらゆるさらなる所望の成分の粉体が、以前に濾過滅菌されたその溶液から生じる。

20

【0093】

経口用組成物は、一般に、不活性な希釈剤または食用の担体を含む。経口治療的投与の目的で、活性化合物は、賦形剤を組み込まれて、錠剤、トローチ、またはカプセル、例えばゼラチンカプセルの形態で使用され得る。経口用組成物はまた、マウスウォッシュとしての使用のために、流体担体を使用して調製し得る。薬学的に適合する結合剤、および／またはアジュバント物質が、組成物の一部として含まれてもよい。錠剤、丸剤、カプセル、トローチ等は、以下の成分、または同様の性質の化合物のいずれかを含み得る：微結晶性セルロース、トラガカントガムもしくはゼラチン等の結合剤；デンプンもしくはラクトース等の賦形剤、アルギン酸、Primojel、もしくはコーンスターチ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotex等の潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素等の滑剤；ショ糖もしくはサッカリン等の甘味料；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料等の香味料。

30

【0094】

吸入による投与のために、化合物は、適切な噴射剤、例えば二酸化炭素等のガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。かかる方法としては、米国特許第6,468,798号明細書に記載されているものが挙げられる。

40

【0095】

本明細書に記載される治療用化合物の全身投与はまた、経粘膜または経皮的手段によってもよい。経粘膜または経皮投与のために、浸透される障壁に適した浸透剤が、製剤中で使用される。かかる浸透剤は、当該分野で一般に公知であり、例えば、経粘膜投与のために、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻内噴霧器または坐剤の使用を通して達成され得る。経皮投与のために、活性化合物は、当該分野で

50

一般に公知のように、軟膏、膏薬、ジェル、またはクリームに製剤化される。

【0096】

医薬組成物はまた、直腸内送達のために、坐剤（例えば、カカオ脂および他のグリセリド等の、従来の坐剤基剤と共に）または保留浣腸剤（retention enema）の形態で調製され得る。

【0097】

一実施形態では、治療用化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル送達系を含む徐放性製剤等の、治療用化合物を体内からの急速な排除から保護する担体と共に調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸等の、生分解性で生体適合性のポリマーを使用し得る。かかる製剤は、標準的な技術を使用して調製され得るか、または、例えばAlza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から、商業的に得ることができる。リポソーム懸濁液（細胞性抗原に対するモノクローナル抗体と共に、選択された細胞を標的とするリポソームを含む）もまた、薬学的に許容され得る担体として使用し得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号明細書に記載されているように、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

【0098】

医薬組成物は、投与の使用説明書と共に、容器、パック、またはディスペンサーに含まれ得る。

【実施例】

【0099】

本発明を、下記の実施例にさらに記載するが、これは特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定しない。

【0100】

[実施例1]

ヒト化mAb107

簡潔な方法

設計：マウスmAb107の各可変ならびに重鎖および軽鎖の3つのCDRに隣接する配列を、ヒト免疫グロブリン配列に変化させた。また、本発明者らは、アスパラギン（N）をアスパラギン酸（D）に置換して親和性を改善する、可変重鎖のCDR2における変化を導入した。cDNAは、商業的に作製した。

【0101】

クローニング：ヒト化mAb107の可変重鎖および軽鎖をコードする本発明者らが設計したcDNAの可変領域を、オンラインプログラムを使用して逆転写し、IDTによって合成した。分泌シグナル配列を、各鎖の5'末端に付加した。QuickChange II XL部位特異的突然変異誘発キット（Agilent）を使用して、N/D変異を重鎖に導入した。オーバーラップPCRによって重鎖の可変領域をヒトIgG4κ定常領域に結合させ、XbaIおよびXhoI制限部位を使用してpcDNA3.4にクローニングした。同様に、軽鎖可変領域をヒトκ軽鎖定常領域に融合させた。

【0102】

生成、精製、および評価：Exp293細胞（Thermo Fisher）を使用して、組換え抗体を生成した。細胞を、Exp293発現培地（Thermo Fisher）中、37℃で5%CO₂中、オービタルシェーカー（125rpm）で増殖させた。製造業者のプロトコルを使用して、Exp293細胞を、1:1重鎖および軽鎖プラスミドで一過性導入した。1週間後に培養上清を収集し、プロテインGアガロースビーズ（Thermo Scientific）を使用してIgGを精製した。本発明者らは、細胞培養物100mlあたり1~3mgの精製IgGを常法で得た。重鎖および軽鎖のタンパク質サイズならびにIgGの純度をSDSPAGEで確認した。Octetアッセイシステムを使用したバイオレイヤー干渉法（BLI）によってCD11bのAードメインをリガンドとして使用して、ヒト化mAb107対マウスmAb107の親和性を測定

10

20

30

40

50

した。

【0103】

結果

ヒト化N55D置換mA b 107の重鎖および軽鎖の最適化アミノ酸配列は、以下の通りである：

【0104】

A) ヒト化重鎖（CDR1、2および3は太字であり；CDR2中のN57置換は小文字で示す）。

【0105】

【化5】

10

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKPS**GFNIKD**IYMQWVRQAPGQRLEWIGRID**PAdDKTKY** 60
DPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSEDTAVYYCASE**GHYGYDGY**AMDYWGQGTTTVTV 120
SS 122

(配列番号1)

【0106】

B) ヒト化軽鎖（CDR1、2および3は太字である）

【0107】

20

【化6】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS**QNLLYSSNQKNY**LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR 60
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQ**YYSYPL**TFGQGTKLEIK 113

(配列番号2)

【0108】

ヒト化mA b 107 IgG4κの配列

重（H）鎖（CDRは太字；CDR2中のN57D置換は小文字で示し；定常領域はイタリック体で示す）。CDR3中の小文字「d」は、MIDASで金属イオンを結合させるD残基である。

30

【0109】

【化7】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKPS**GFNIKD**IYMQWVRQAPGQRLEWIGRID**PAdDKTKY**DPKFQ
GRATITADTSASTAYLELSSLRSEDTAVYYCASE**GHYGYdGY**AMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSV
FPLAP**CSRSTSE**TAALG**C**LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT**PSS**
SLG**TKTYT**CNV**DHKPSNTK**VDKR

(配列番号3)

40

【0110】

mA b 107 IgG1は、

【0111】

【化8】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKPS**GFNIKD**IYMQWVRQAPGQRLEWIGRID**PAdDKTKY**DPKFQ
GRATITADTSASTAYLELSSLRSEDTAVYYCASE**GHYGYdGY**AMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSK**STSGG**TAALG**C**LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT**VPS**
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (配列番号17)

50

【0112】

軽（L）鎖（CDRは太字であり；定常領域はイタリック体である）

【0113】

【化9】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQYYSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYERH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号4)

10

【0114】

重鎖および軽鎖のタンパク質サイズならびにIgGの純度をSDSPAGEで確認し、
予想されたサイズが見られた（図1）。

【0115】

CD11b Aドメインへの親和性をBLIによって決定した。親抗体であるマウスm
Ab107への親和性は、1～5nMであった。ヒト化humAb107の親和性は5～
9nMであった。

【0116】

20

[実施例2]

ヒト化変異誘発抗CD11b

図2に示されるように、IgG4ヒンジ領域における[228]位でのSからPへの変
異（VESKYGPPCPPCPAPEFLGG）（配列番号12中のイタリック体）に
よって、Fabアーム交換が減少した。

【0117】

ヒト化変異誘発mAb107 IgG4k重鎖V5のDNA配列－親和性5～9nM

【0118】

【化10】

atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccagggttccactggtgaccaggtgca
gctggtgcagagcggcgcggaagtgaagaaacggggcgagcgtgaaagtgaagctgcaagccgagcggct
ttaacattaaagatatatttatatgcagtgggtgaggcaggcgccgggcccagcgcctggaatggattggccgc
attgatccggcgagcgataaaaaccaaataatgatccgaaatttcaggggccgagcaccattaccgcgatac
cagcgcgagcaccgctatctggaactgagcagcctgcccagcgaagataccgcggtgtattattgcgcga
gcgaaggccattatggctatgatggctatgcgatggattattggggccaggggcaccaccgtgaccgtgagc
agcgttagcaccaaggggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagc
cgccctgggtgctgctggtcaaggactacttccccgaacgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctga
ccagcggcggtgcacaccttccccgctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc
gtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggt
ggacaagagagttgagtcctcaaatatgggtcccccatgcccacccatgcccagcacctgagttcctggggggac
catcagtccttctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaacctgaggtcacgtgc
gtggtggtggacgtgagccaggaagacccccgaggtccaggttcaactggtagctggatggcgtggaggtgca
taatgccaaagacaaagccgcgaggagcagttcaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcc
tgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggcttccaacaaaggcctcccgctcctccatc
gagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccagga
ggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtgg
agtgggagagcaatgggcagccggagaaacaactacaagaccagcctcccgctgctggactccgacggctcc
ttcttctctacagcaggctaacctgtgacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgt
gatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga

(配列番号11)

30

40

【0119】

タンパク質翻訳：

【0120】

50

【化 1 1】

```

atg gag aca gac aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt
M E T D T L L W V L L W V P G S T G
gac cag gtg cag ctg gtg cag agc ggc gcg gaa gtg aag aaa ccg gcc gcg agc gtg aaa
D Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K
gtg agc tgc aag ccg agc ggc ttt aac att aaa gat att tat atg cag tgg gtg agg cag
V S C K P S G F N I K D I Y M Q W V R Q
gcg ccg gcc cag ccg ctg gaa tgg att ggc ccg att gat ccg gcg gac gat aaa acc aaa
A P G Q R L E W I G R I D P A D D K T K
tat gat ccg aaa ttt cag ggc ccg ggc acc att acc gcg gat acc agc gcg agc acc gcg
Y D P K F Q G R A T I T A D T S A S T A
tat ctg gaa ctg agc agc ctg ccg agc gaa gat acc gcg gtg tat tat tgc ccg agc gaa
Y L E L S S L R S E D T A V Y Y C A S E
ggc cat tat gcc tat gat gcc tat gcg atg gat tat tgg gcc cag gcc acc acc gtg acc
G H Y G Y D G Y A M D Y W G Q G T T V T
gtg agc tgc gct agc acc aag gcc cca tcc gtc ttc ccc ctg gcg ccc tgc tcc agg agc
V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S
acc tcc gag agc aca gcc gcc ctg gcc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg
T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V
acg gtg tgc tgg aac tca gcc gcc ctg acc agc gcc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta
T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L
cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg gcc
Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G
acg aag acc tac acc tgc aac gta gat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga
T K T Y T C N V D E K P S N T K V D K R
gtt gag tcc aaa tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc ctg ggg gga
V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc tcc ccg acc cct
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P
gag gtc acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg
E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W
tac gtg gat gcc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg ccg gag gag cag ttc aac
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N
agc acc tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac gcc aag
S T Y R V V S V L T V L E Q D W L N G K
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc ccg tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc
E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S
aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cag gag gag
K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E
atg acc aag aac cag gtc agc acc tgc ctg gtc aaa gcc ttc tac ccc agc gac atc
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acc cct ccc gtg
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
ctg gac tcc gac gcc tcc ttc ttc ctc tac agc agg cta acc gtg gac aag agc agg tgg
L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W
cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac aca
Q E G N V F S C S V M H E A L E N E Y T
cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg ggt aaa tga (配列番号11)
Q K S L S L S L G K (配列番号12)

```

10

20

30

40

50

【0 1 2 1】

リーダー配列：M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G D（配列番号 13）

CDR 2 HにおけるNからDへの置換：太字（親和性を促進するため）[1 0 7 F a b / CD 1 1 b A ドメイン複合体における結晶構造の N 5 7]。

SからPへの置換：太字（F a b アーム変換を予防するため [JBC, VOL. 290, NO. 9, pp. 5462-5469, February 27, 2015]）。

【0 1 2 2】

ヒト化 m A b 1 0 7 I g G 4 k 軽鎖の DNA 配列

【0 1 2 3】

【化 1 2】

Atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccagggttccactggtgacgatattgt
gatgacccagagccccgatagcctggcggtgagcctgggcgaacgcgcgaccattaactgcaaaagcagcc
agaacctgctgtatagcagcaaccagaaaaactatctggcgtggtatcagcagaaaccgggccagccgcg
aaactgctgattttattggcgagcaccgcgaaagcggcgtgccggatcgcttttagcggcagcggcagcgg
caccgattttaccctgaccattagcagcctgcaggcgggaagatgtggcgggtgtattattgccagcagtatt
atagctatccgctgacctttggccagggcaccaaactggaaattaaacgtacgggtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataactt
ctatcccagagaggccaaagtacagtgggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagt
tcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactac
gagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcaccgcgtcacaagagcttcaa
caggggagagtgtag (配列番号14)

10

【0 1 2 4】

タンパク質翻訳：

【0 1 2 5】

【化 1 3】

atg gag aca gac aca ctc ctg cta tgg gta ctg ctg ctc tgg gtt cca ggt tcc act ggt
M E T D T L L W V L L W V P G G S T G
gac gat att gtg atg acc cag agc ccg gat agc ctg gcg gtg agc ctg ggc gaa cgc gcg
D D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A
acc att aac tgc aaa agc agc cag aac ctg ctg tat agc agc aac cag aaa aac tat ctg
T I N C K S S Q N L L Y S S N Q K N Y L
gcg tgg tat cag cag aaa ccg ggc cag ccg ccg aaa ctg ctg att tat tgg gcg agc acc
A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T
cgc gaa agc ggc gtg ccg gat cgc ttt agc ggc agc ggc agc ggc acc gat ttt acc ctg
R E S G V P D R F S G S G S G T D F T L
acc att agc agc ctg cag gcg gaa gat gtg gcg gtg tat tat tgc cag cag tat tat agc
T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S
tat ccg ctg acc ttt ggc cag ggc acc aaa ctg gaa att aaa cgt acg gtg gct gca cca
Y P L T F G Q G T K L E I K R T V A A P
tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg
S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V
tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc
C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A
ctc caa tgc ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac
L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y
agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc
S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A
tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tca ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag
C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E
tgt tag (配列番号14)
C - (配列番号18)

20

30

【0 1 2 6】

分子量 = 2 4 , 5 6 9

リーダー配列：M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G D (配列番号 1 3)

【0 1 2 7】

s c F v 型のヒト化変異m A b 1 0 7

40

【0 1 2 8】

【化 1 4】

EFQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCKPSG**FN**IKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRID**PD**ADDKTKYDPKFQGRATITADTSAS
TAYLELSSLRSEDTAVYYCASE**GHYGYDGY**AMDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERA
TINCKSS**QN**LLYSS**NQ**KNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST**RESGVPDR**FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEVAVYYC**QYY**
SYPLTFGQGTKLEIKENLYFQGS (配列番号15)

【0 1 2 9】

特徴：

2つの外来アミノ酸：E F

50

GSリンカー：GGGGSGGGGSGGGGS（配列番号16）
重鎖および軽鎖のCDR1～3は太字である

【0130】

他の実施形態

本発明を、その詳細な説明と併せて記載してきたが、前述の記載は本発明の範囲を説明することを意図し、本発明の範囲を限定しないことが意図され、該範囲は添付の特許請求の範囲によって定義されることが、理解されるべきである。他の態様、利点、および変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

【図面】

【図1】

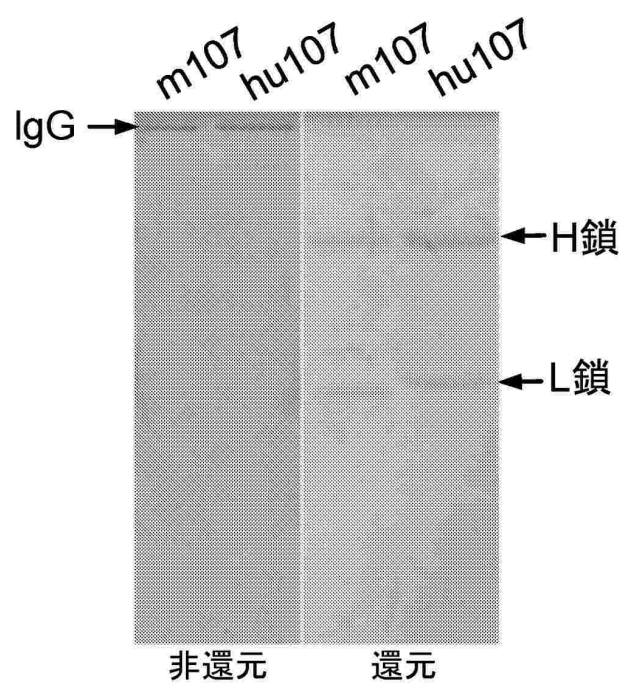


図1

【図2】

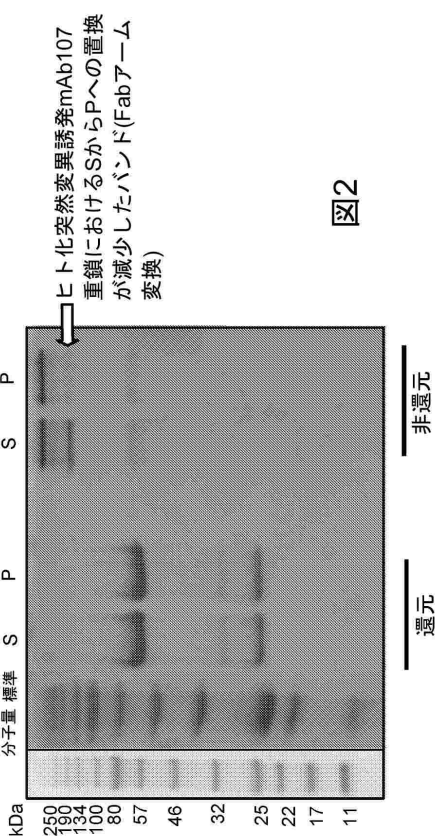


図2

【配列表】

2024511160000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/021950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 38/17; C07K 16/28 (2022.01)

CPC - A61K 38/1774; C07K 16/2845; C07K 2317/565 (2022.05)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

see Search History document

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

see Search History document

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

see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/0362651 A1 (MACKAY MEDICAL FOUNDATION THE PRESBYTERIAN CHURCH IN TAIWAN MACKAY MEMORIAL HOSPITAL) 20 December 2018 (20.12.2018) entire document	1, 2, 4, 6-36
A	WO 2016/138538 A2 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 01 September 2016 (01.09.2016) entire document	1, 2, 4, 6-36
A	WO 2016/166360 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al) 20 October 2016 (20.10.2016) entire document	1, 2, 4, 6-36

☐ 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

29 July 2022

Date of mailing of the international search report

AUG 24 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/021950

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

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

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

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-4, 13, 15, and 17 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/021950

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 37-39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 4, 8-36

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/021950

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-36 are drawn to anti-CD11b antibodies.

The first invention of Group I+ is restricted to an antibody comprising a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:1 and further contains HCDR1 (SEQ ID NO:5), HCDR2 (SEQ ID NO:6), HCDR3 (SEQ ID NO:7), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:2, and further contains LCDR1 (SEQ ID NO:8), LCDR2 (SEQ ID NO:9), and LCDR3 (SEQ ID NO:10). It is believed that claims 1, 2, 4, and 6-36 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NOs:1 and 2.

Applicant is invited to elect additional VH, VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an antibody comprising a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:3 and further contains HCDR1 (SEQ ID NO:5), HCDR2 (SEQ ID NO:6), HCDR3 (SEQ ID NO:7), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:4, and further contains LCDR1 (SEQ ID NO:8), LCDR2 (SEQ ID NO:9), and LCDR3 (SEQ ID NO:10). Additional VH, VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for binding CD11b, requiring the selection of alternative VH and VL where "which comprises an amino acid sequence that comprises an amino acid sequence at least 95% identical to an amino acid sequence selected from the group consisting of:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPQSGFNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRIDPADDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSED
TAVYYCASEGHYGYDGYAMDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVVTPSSSLGTTKTYTCNVDPKPSNTKVDKR (SEQ ID NO:3);
VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPQSGFNIKDIYMQWVRQAPGQRLEWIGRIDPADDKTKYDPKFQGRATITADTSASTAYLELSSLRSED
TAVYYCASEGHYGYDGYAMDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVVTPSSSLGTTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPCFELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
GK (heavy chain, SEQ ID NO: 13), and
DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNQKNYLAWYQQKPKPLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVA
VYYCQQYYSYPLTFGGGTGLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (light chain, SEQ ID NO:4), provided that the complementarity-determining regions of the sequence are not altered."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of an antibody or antigen-binding fragment thereof, comprising an amino acid sequence that comprises the following complementarity determining regions (CDR): HCDR1, HCDR2, HCDR3; LECR1, LCDR2, LCDR3; a VH and a VL. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2018/0362651 A1 to Mackay Medical Foundation The Presbyterian Church in Taiwan Mackay Memorial Hospital discloses an antibody or antigen-binding fragment thereof (The CD11b modulator is an antibody or an antigen-binding portion thereof, Abstract), comprising an amino acid sequence that comprises the following complementarity determining regions (CDR): HCDR1, HCDR2, HCDR3; LECR1, LCDR2, LCDR3 (an anti-CD11b antibody or an antigen-binding portion thereof, comprising ...HCDR1 ... HCDR2 ...HCDR3 ...LCDR1 ...LCDR2 ...LCDR3, Para. [0013]); a VH and a VL (a heavy chain variable region ... a light chain variable region, Para. [0016]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	4 H 0 4 5
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	35/74 (2015.01)	A 6 1 K	35/74	A
A 6 1 K	35/741 (2015.01)	A 6 1 K	35/741	
A 6 1 K	36/06 (2006.01)	A 6 1 K	35/74	
A 6 1 K	35/22 (2015.01)	A 6 1 K	36/06	
A 6 1 K	35/54 (2015.01)	A 6 1 K	35/22	
		A 6 1 K	35/54	

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,N
E,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,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)	4B065	AA91Y AA93X AA93Y AB01 AC14 BA02 BC03 BC07 BC09 BC26
		BD14 CA25 CA44
	4C084	AA13 MA66 NA14 ZA361 ZA362 ZA591 ZA592 ZA811 ZA812 ZB081
		ZB082 ZB211 ZB212
	4C085	AA14 CC23 DD62 EE01 GG01 GG10
	4C087	AA01 AA02 BB41 BB61 BC11 BC34 NA14 ZA36 ZA59 ZA81
		ZB08 ZB21
	4H045	AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26