



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013152164/10, 24.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.04.2011 JP 2011-097645;
25.04.2011 US 61/478,878

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.11.2013(86) Заявка РСТ:
JP 2012/060904 (24.04.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/147713 (01.11.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ДАЙТИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Автор(ы):

**ТАКАХАСИ Су (JP),
МАЦУОКА Тацудзи (JP),
МУРАКАМИ Кендзи (JP),
ТАКИЗАВА Такеси (JP),
ХИРОТАНИ Кендзи (JP),
УРАНО Атсуси (JP),
ФУКУТИ Кейсуке (JP),
ЯДЗАВА Мицухиро (JP)**(54) **АНТИ-В7-Н3-АНТИТЕЛО**

(57) Формула изобретения

1. Антитело, отличающееся тем, что обладает следующими свойствами:

(a) специфично связывается с В7-Н3;

(b) обладает активностью в антитело-зависимом клеточном фагоцитозе (ADCP); и

(c) обладает противоопухолевой активностью *in vivo*,
или функциональный фрагмент антитела.2. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, в котором В7-Н3
представляет собой молекулу, содержащую аминокислотную последовательность SEQ
ID NO:6 или 10.3. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, которое связывается с
IgC1 и/или IgC2, каждый из которых является доменом В7-Н3.4. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.3, в котором IgC1
представляет собой домен, содержащий аминокислотную последовательность,
представленную аминокислотами с номерами 140-244 в последовательности SEQ ID
NO:6, и IgC2 представляет собой домен, содержащий аминокислотную
последовательность, представленную аминокислотами с номерами 358-456 в
последовательности SEQ ID NO:6.5. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, который обладает
ингибирующей активностью по отношению к антителу М30, конкурируя с ним за

связывание с В7-Н3.

6. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, которое обладает активностью в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и/или активностью в комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC).

7. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, в котором опухоль является злокачественным новообразованием.

8. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.7, при этом злокачественное новообразование представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, рак поджелудочной железы, рак прямой и ободочной кишки, меланому, рак печени, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода или рак почек.

9. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, которое содержит CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, в качестве определяющих комплементарность областей тяжелой цепи, и содержит CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:97, в качестве определяющих комплементарность областей легкой цепи.

10. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, которое содержит переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-141 в последовательности SEQ ID NO:51, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 23-130 в последовательности SEQ ID NO:53.

11. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, в котором константная область является константной областью, полученной у человека.

12. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.11, которое содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59.

13. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.1, которое является гуманизированным.

14. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.13, которое содержит: переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из (а) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-141 в последовательности SEQ ID NO:85, (b) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-141 в последовательности SEQ ID NO: 87, (c) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-141 в последовательности SEQ ID NO:89, (d) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-141 в последовательности SEQ ID NO:91, (e) аминокислотной последовательности, обладающей гомологией, составляющей по меньшей мере 95% или больше, с любой из последовательностей (a)-(d), и (f) аминокислотной последовательности, в которой одна или несколько аминокислот делетированы, заменены или добавлены в любой из последовательностей (a)-(d); и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из (g) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 21-128 в последовательности SEQ ID NO:71, (h) аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 21-128 в последовательности SEQ ID NO:

последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-471 в последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 21-233 в последовательности SEQ ID NO:75; и тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 20-471 в последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности, представленной аминокислотами с номерами 21-233 в последовательности SEQ ID NO:77.

17. Антитело или функциональный фрагмент антитела по п.14, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, выбранные из группы, состоящей из: тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:71; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:73; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:75; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:77; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:79; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:81; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:83; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:71; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:73; тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:75; и тяжелой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:77.

18. Функциональный фрагмент антитела по любому из пп.1-17, в котором функциональный фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, F(ab)₂, Fab' и Fv.

19. Полинуклеотид, кодирующий антитело или функциональный фрагмент антитела по любому из пп.1-18.

20. Полинуклеотид по п.19, который содержит нуклеотидную последовательность, представленную нуклеотидами с номерами 58-423 в последовательности SEQ ID NO: 50, и нуклеотидную последовательность, представленную нуклеотидами с номерами 67-390 в последовательности SEQ ID NO:52.

21. Полинуклеотид по п.19, который содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:62 и нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:58.

22. Полинуклеотид по п.19, который содержит: нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из (а) нуклеотидной последовательности, представленной нуклеотидами с номерами 58-423 в последовательности SEQ ID NO:84, (b) нуклеотидной последовательности, представленной нуклеотидами с номерами 58-423 в последовательности SEQ ID NO:86, (с) нуклеотидной последовательности, представленной нуклеотидами с номерами 58-423 в последовательности SEQ ID NO:88, (d) нуклеотидной последовательности, представленной нуклеотидами с номерами 58-423 в последовательности SEQ ID NO:90, и (е) нуклеотидной последовательности,

SEQ ID NO:72; нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:90 и нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:74; и нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:90 и нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:76.

26. Вектор экспрессии, содержащий полинуклеотид по любому из пп.19-25.

27. Клетка-хозяин, которая трансформирована вектором экспрессии по п.26.

28. Клетка-хозяин по п.27, где клетка-хозяин является эукариотической клеткой.

29. Способ получения антитела или функционального фрагмента антитела, отличающийся включением стадии культивирования клетки-хозяина по п.27 или 28 и стадии сбора требуемого антитела или функционального фрагмента антитела из культивируемого продукта, полученного на стадии культивирования.

30. Антитело или функциональный фрагмент антитела, отличающийся тем, что он получен способом получения по п.29.

31. Функциональный фрагмент антитела по п.30, где функциональный фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, F(ab)₂, Fab' и Fv.

32. Антитело или функциональный фрагмент антитела по любому из пп.1-18, 30 и 31, в котором регулируют модификацию гликана для усиления антитело-зависимой клеточной цитотоксической активности.

33. Фармацевтическая композиция, отличающаяся включением по меньшей мере одного из антител или функциональных фрагментов антител по пп.1-18 и 30-32.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, которая предназначена для лечения опухоли.

35. Фармацевтическая композиция для лечения опухоли, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере одно из антител или функциональных фрагментов антител по пп.1-18 и 30-32 и по меньшей мере одно терапевтическое средство для лечения злокачественного новообразования.

36. Фармацевтическая композиция по п.34 или 35, причем опухоль является злокачественным новообразованием.

37. Фармацевтическая композиция по п.36, причем злокачественное новообразование представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, рак поджелудочной железы, рак прямой и ободочной кишки, меланому, рак печени, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода или рак почек.

38. Способ лечения опухоли, отличающийся введением индивидууму по меньшей мере одного из антител или функциональных фрагментов антител по пп.1-18 и 30-32.

39. Применение антитела или функционального фрагмента по пп.1-18 или 30-32 для получения лекарственного средства для лечения опухоли.

40. Способ лечения опухоли, отличающийся введением индивидууму по меньшей мере одного из антител или функциональных фрагментов антител по пп.1-18 и 30-32 и по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения злокачественного новообразования одновременно, по отдельности или последовательно.

41. Применение антитела или функционального фрагмента антитела по пп.1-18 или 30-32 для получения лекарственного средства для применения в способе лечения опухоли, при этом способ включает введение индивидууму данного лекарственного средства и по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения злокачественного новообразования одновременно, по отдельности или последовательно.

42. Способ лечения по п.38 или 40 или применение по п.39 или 41, в котором опухоль является злокачественным новообразованием.

43. Способ лечения или применение по п.42, в котором злокачественное новообразование представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, рак поджелудочной железы, рак прямой и ободочной кишки, меланому, рак печени, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода или рак почек.