

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-515251

(P2020-515251A)

(43) 公表日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

(51) Int.Cl.	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 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/30 Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 C 0 8 4
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 C 0 8 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-552850 (P2019-552850)
 (86) (22) 出願日 平成30年3月30日 (2018.3.30)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年11月15日 (2019.11.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/081249
 (87) 国際公開番号 W02018/177393
 (87) 国際公開日 平成30年10月4日 (2018.10.4)
 (31) 優先権主張番号 201710206261.2
 (32) 優先日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(71) 出願人 510166892
 ジエンス ヘンルイ メディシンカンパニ
 ー リミテッド
 J I A N G S U H E N G R U I M E D
 I C I N E C O . , L T D .
 中華人民共和国 ジエンス 222002
 リエンユンガン エコノミック・アンド
 ・テクノロジカル・ディベロップメント・
 ゾーン クンルンジャン ロード ナンバ
 ー7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B7-H3 抗体、その抗原結合フラグメント、及びそれらの医学的使用

(57) 【要約】

本発明は、B7-H3 抗体、その抗原結合フラグメント、及びそれらの医学的使用を提供する。更に、本発明は、前記 B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物、及び医薬品としてのその使用を開示する。特に、本発明は、B7-H3 関連疾患又は症状を治療するための医薬品を製造するための、ヒト B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントの使用を開示する。

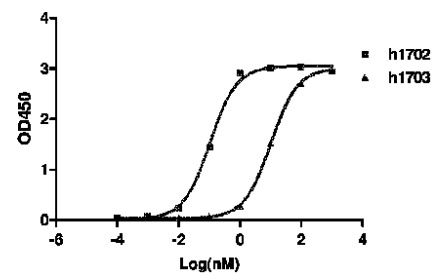


図 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下の (i) から (ii) のうちの何れかのモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントから選択される、ヒト B7-H3 に結合する、B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント：

(i) 以下の配列から選択されるか、又は以下の配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列から選択される 1 つ以上の CDR 領域配列を含む、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント：

配列番号：10、11 及び 12 に示される抗体重鎖可変領域 HCDR 配列；並びに

配列番号：13、14 及び 15 に示される抗体軽鎖可変領域 LCDR 配列；

10

(ii) 以下の配列から選択されるか、又は以下の配列と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列から選択される 1 つ以上の CDR 領域配列を含む、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント：

配列番号：16、17 及び 18 に示される抗体重鎖可変領域 HCDR 配列；並びに

配列番号：19、20 及び 21 に示される抗体軽鎖可変領域 LCDR 配列。

【請求項 2】

前記モノクローナル抗体が組換え抗体である、請求項 1 に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

前記モノクローナル抗体がヒト組換え抗体又はその抗原結合フラグメントである、請求項 2 に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

20

【請求項 4】

前記ヒト組換え抗体の軽鎖及び重鎖可変領域のフレームワーク (FR) 配列が、それぞれヒト生殖細胞系列型軽鎖及び重鎖、又はそれらの変異配列に由来する、請求項 3 に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

前記ヒト組換え抗体が、配列番号：6 又は 8 に示される重鎖可変領域又はそれらのバリエーションを含み、前記バリエーションは、配列番号：6 又は 8 の重鎖可変領域中に 1-10 個のアミノ酸の欠失、置換又は付加を有する、請求項 4 に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

30

【請求項 6】

前記ヒト組換え抗体が、配列番号：7 又は 9 に示される軽鎖可変領域又はそれらのバリエーションを含み、前記バリエーションは、配列番号：7 又は 9 の軽鎖可変領域中に 1-10 個のアミノ酸の欠失、置換又は付加を有する、請求項 4 に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 7】

前記 B7-H3 抗体がヒト抗体定常領域を更に含み、好ましくは前記 B7-H3 抗体が、それぞれ配列番号：22 及び 23 に示される重鎖及び軽鎖からなる完全長抗体、若しくはそれぞれ配列番号：22 及び 26 に示される重鎖及び軽鎖からなる完全長抗体、又はそれぞれ配列番号：24 及び 25 に示される重鎖及び軽鎖からなる完全長抗体である、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 8】

前記抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂ 及び単鎖抗体 (scFv)、二量体化 V 領域 (ダイアボディ)、ジスルフィド安定化 V 領域 (dsFv) 及び CDR-含有ペプチドからなる群から選択される、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 9】

ヒト B7-H3 への結合に関して、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントと競合することを特徴とする、単離した B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント。

50

【請求項 10】

治療有効量の請求項 1 から 9 の何れか 1 項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする、核酸分子。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の核酸分子を含む、組換えベクター。

【請求項 13】

宿主細胞が、原核細胞及び真核細胞、好ましくは真核細胞、より好ましくは哺乳動物細胞又は酵母細胞からなる群から選択される、請求項 12 に記載の組換えベクターで形質転換した宿主細胞。

【請求項 14】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを形成及び蓄積するために請求項 13 に記載の宿主細胞を培養物中で培養すること、及び蓄積した抗体又はその抗原結合フラグメントを前記培養物から回収すること、を含む、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを産生するための方法。

【請求項 15】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを使用して B7-H3 を検出するステップを含む、B7-H3 を免疫学的に検出する又は測定するための方法。

【請求項 16】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、ヒト B7-H3 を検出する又は測定するための試薬。

【請求項 17】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、ヒト B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を検出するための診断薬。

【請求項 18】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを使用して、B7-H3 又は B7-H3 陽性細胞を検出する又は測定するステップを含む、ヒト B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を診断するための方法。

【請求項 19】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、若しくは請求項 10 に記載の医薬組成物、又は請求項 11 の核酸分子を含む、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療するための治療薬。

【請求項 20】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、若しくは請求項 10 の医薬組成物、又は請求項 11 の核酸分子を利用することにより、B7-H3 陽性細胞の死を誘導することを含む、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療するための方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。本発明は更に、B7-H3 抗体の CDR 領域を含むヒト抗体に関する。本発明は又、B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物、及び B7-H3 関連疾患の診断薬及び治療薬としてのその使用にも関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

T 細胞媒介免疫応答は生物の抗腫瘍プロセスにおいて非常に重要な役割を果たしているが、T 細胞の活性化と増殖には TCR によって認識される抗原シグナルだけでなく、共刺激分子によって提供される 2 番目のシグナルも必要である。B7 ファミリーの分子は、共刺激分子免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する。ますます多くの研究によって、このファミリーの分子が、生物の正常な免疫機能と病理状態において、重要な調節的役割を果たしていることが示されてきている。

【 0 0 0 3 】

B7-H3 は B7 ファミリーのメンバーであり、アミノ末端にシグナル・ペプチド、細胞外免疫グロブリン様可変領域 (IgV) 及び定常領域 (IgC)、膜貫通領域、45 個のアミノ酸を有する細胞質尾部領域 (Tissue Antigens. 2007 Aug; 70(2): 96-104) を含む I 型膜貫通タンパク質に属する。現在のところ、B7-H3 には、主に 2 種類のスプライシング・バリエーション、B7-H3a 及び B7-H3b が含まれている。B7-H3a の細胞外ドメインは、IgV-IgC の 2 つの免疫グロブリン・ドメイン (2IgB7-H3 としても知られる) で構成され、B7-H3b の細胞外ドメインは、IgV-IgC-IgV-IgC の 4 つの免疫グロブリンドメイン (4IgB7-H3 としても知られる) で構成されている。

【 0 0 0 4 】

B7-H3 タンパク質は、正常な組織及び細胞では発現しないか、又はほとんど発現しないが、様々な腫瘍組織で高度に発現し、腫瘍の進行、患者の生存及び予後に密接に関連している。B7-H3 は、多くの種類のがん、特に非小細胞肺癌、腎がん、尿路上皮がん、結腸直腸がん、前立腺がん、多形性膠芽腫、卵巣がん、膵臓がん、過剰発現することが臨床的に報告されている (Lung Cancer. 2009 Nov; 66(2): 245-249; Clin Cancer Res. 2008 Aug 15; 14(16): 5150-5157)。更に、前立腺がんでは、B7-H3 の発現レベルは臨床病理学的な悪性度 (腫瘍体積、前立腺外浸潤、グリーソン・スコア等) と正の相関があり、又がんの進行と関連していることも文献で報告されている (Cancer Res. 2007 Aug 15; 67(16): 7893-7900)。同様に、多形性膠芽腫では、B7-H3 の発現はイベント・フリーでの生存 (event-free survival) と逆相関し、膵臓がんでは、B7-H3 の発現はリンパ節転移及び病理学的進行と関連している。従って、B7-H3 は新しい腫瘍マーカー及び治療標的となる可能性があるものと考えられている。

【 0 0 0 5 】

現在、前臨床研究に、B7-H3 標的に特異的な治療戦略がある。例えば、マウス B7-H3 を標的とする抗体によって、腫瘍中の浸潤性 CD8 陽性 T 細胞が高まり、腫瘍の成長が阻害される (Mod Pathol. 2010 Aug; 23(8): 1104-1112)。更に、特許 WO 2008/066691 は、B7-H3 バリエーション B7-H3a を認識する抗体が、腺がんに対して in vivo で抗腫瘍効果を示したことを示している。臨床試験では、放射性 ^{131}I と結合したマウス B7-H3 抗体の ADC が、患者の神経芽細胞腫の成長を有意に抑制した (J Neurooncol 97(3): 409-18 (2010))。しかしながら、現在研究中的 B7H3 抗体は、マウス抗体をヒト化することによって改変したヒト化抗体である。しかしながら、免疫化したときのヒト化抗体には、マウス抗体成分を含まない完全ヒト抗体よりも高い免疫原性がある。これは、ヒトへの適用において好ましくない要因である。

【 0 0 0 6 】

ファージ・ディスプレイ技術は、外因性タンパク質又はポリペプチドとファージ・コート・タンパク質との融合を指し、ファージの表面に外因性タンパク質を発現させる。そのファージ抗体ライブラリは、ファージ・ディスプレイ技術、PCR 増幅技術、及びタンパク質発現技術を組み合わせることにより確立された抗体ライブラリである。

【 0 0 0 7 】

ファージ抗体ライブラリの最大の利点は、in vivo での抗体産生の 3 つのプロセスを模倣することにより、in vivo で免疫することなく、完全なヒト抗体を調製することである。更に、前記ファージ抗体ライブラリには次の利点がある：1) 遺伝子型と表現型の統一が達成される；更に、その実験方法は単純且つ迅速である。ここで、ハイブリドーマ技

10

20

30

40

50

術による従来の抗体産生方法には数ヶ月かかるが、対照的に、抗体ライブラリ技術は数週間しかかからない。2) 発現産物は完全なヒト抗体であり、その分子量は小さく、前記抗体は主に活性フラグメントFab 及び scFv の形態で発現する；完全な抗体と比較すると、前記抗体は組織浸透性に明らかな利点がある。3) スクリーニング容量が大きい：ハイブリドーマ技術は、数千のクローンをスクリーニングするために使用されるが、抗体ライブラリ技術は、数百万又は数億の分子から選択するために使用することができる；従って、より多くの種類の抗体が得られる。4) 幅広い用途：原核生物発現システムを利用すると、大規模生産でより明らかな利点が見られる (Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec;13(6):598-602; Immunotechnology, 2013, 48(13): 63-73)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

現在、WO2008100934、WO2010096734、WO2012147713、WO2015181267、WO2016044383 等の特許が B7-H3 抗体を報告しているが、それらのほとんどはマウス抗体又はヒト化抗体である；そして、それらのほとんどは、国内又は海外の何れかでまだ臨床フェーズ I 及び探索フェーズにあり、B7-H3 を標的とする抗体薬はいずれも市場では入手できない。そのため、関連疾患の治療と適用のためには、より高い活性、高い親和性、高い安定性を備えた B7-H3 完全ヒト抗体を更に開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の 1 つの目的は、B7-H3 細胞外領域のアミノ酸配列又は三次元構造に結合する、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントを提供することである。更に、本発明の別の目的は、前記モノクローナル抗体又はその抗体フラグメントと競合する、高度に活性のある且つ高度に安定な抗ヒト B7-H3 完全ヒト抗体をスクリーニング及び取得することである。

【0010】

更に、本発明は、前記抗体をコードする DNA、前記 DNA を含むベクター、前記ベクターを形質転換して得られる形質転換体、前記形質転換体を使用した抗体又はその抗体フラグメントの産生方法、及び前記抗体又はその抗体フラグメントが有効成分として機能する診断薬又は治療薬を提供する。

【0011】

ある態様では、本発明は、以下の (i) から (ii) のうちの何れかのモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントから選択される、ヒト B7-H3 に結合する、B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント：

(i) 以下の配列から選択されるか、又は以下と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列から選択される 1 つ以上の CDR 領域配列を含む、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント：

配列番号：10、11 及び 12 に示される抗体重鎖可変領域 HCDR 配列；並びに

配列番号：13、14 及び 15 に示される抗体軽鎖可変領域 LCDR アミノ酸配列；

(ii) 以下の配列から選択されるか、又は以下と少なくとも 95 % の同一性を有するアミノ酸配列から選択される 1 つ以上の CDR 領域配列を含むモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント：

配列番号：16、17 及び 18 に示される抗体重鎖可変領域 HCDR 配列；並びに

配列番号：19、20 及び 21 に示される抗体軽鎖可変領域 LCDR 配列、
を提供する。

【0012】

好ましい実施形態では、前記モノクローナル抗体が組換え抗体である、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

【0013】

好ましい実施形態では、前記モノクローナル抗体がヒト組換え抗体又はその抗原結合フ

10

20

30

40

50

ラグメントである、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

【0014】

好ましい実施形態では、ヒト組換え抗体の軽鎖及び重鎖可変領域のフレームワーク (FR) 配列が、それぞれヒト生殖細胞系列型軽鎖及び重鎖、又はそれらの変異配列に由来する、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

【0015】

好ましい実施形態では、前記ヒト組換え抗体が、配列番号：6 又は 8 に示される重鎖可変領域又はそれらのバリエーションを含み；前記バリエーションは、配列番号：6 又は 8 で示される重鎖可変領域配列中に 1-10 個のアミノ酸の置換を有する、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

10

【0016】

好ましい実施形態では、前記ヒト組換え抗体が、配列番号：7 又は 9 に示される軽鎖可変領域又はそれらのバリエーションを含み；前記バリエーションは、配列番号：7 又は 9 の軽鎖可変領域配列中に 1-10 個のアミノ酸の置換を有する、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

【0017】

好ましい実施形態では、前記 B7-H3 抗体がヒト抗体定常領域を更に含み、好ましくは前記 B7-H3 抗体が、それぞれ配列番号：22 及び 23 に示される重鎖配列及び軽鎖配列からなる完全長抗体；若しくはそれぞれ配列番号：22 及び 26 に示される重鎖配列及び軽鎖配列からなる完全長抗体；又はそれぞれ配列番号：24 及び 25 に示される重鎖及び軽鎖からなる完全長抗体である、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

20

【0018】

好ましい実施形態では、前記抗原結合フラグメントが、Fab、Fab'、F(ab')₂、単鎖抗体 (scFv)、二量体化 V 領域 (ダイアボディ)、ジスルフィド安定化 V 領域 (dsFv) 及び CDR-含有ペプチドからなる群から選択される、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、が提供される。

【0019】

別の態様において、本発明は、ヒト B7-H3 への結合に関して、上記の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントと競合することを特徴とする、単離した B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、を提供する。

30

【0020】

本発明は又、治療有効量の本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物、も提供する。

【0021】

本発明は又、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントをコードする、核酸分子、も提供する。

【0022】

本発明は又、上記の核酸分子を含む、組換えベクター、も提供する。

40

【0023】

本発明は、宿主細胞が、原核細胞及び真核細胞、好ましくは真核細胞、より好ましくは哺乳動物細胞又は酵母細胞からなる群から選択される、上記の組換えベクターで形質転換した宿主細胞、も提供する。

【0024】

本発明は又、本発明による B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを形成及び蓄積するために上記の宿主細胞を培養物中で培養すること、及び蓄積した抗体又はその抗原結合フラグメントを前記培養物から回収すること、を含む、本発明による抗体又はその抗原結合フラグメントを産生するための方法、も提供する。

50

【 0 0 2 5 】

本発明は又、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを使用することを含む、B7-H3 を免疫学的に検出する又は測定するための方法、も提供する。

【 0 0 2 6 】

本発明は又、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、ヒト B7-H3 を検出する又は測定するための試薬、も提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明は又、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、ヒト B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を検出するための診断薬、も提供する。

【 0 0 2 8 】

本発明は又、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントを使用して、B7-H3 又は B7-H3 陽性細胞を検出する又は測定することを含む、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を診断するための方法、も提供する。

【 0 0 2 9 】

別の態様において、本発明は又、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患の診断薬を調製するための、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントの使用、も提供する。

【 0 0 3 0 】

別の態様では、本発明は、本発明に記載の B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント、若しくは上記の医薬組成物、又は上記の核酸分子を含む、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療するための治療薬、を更に提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明は又、本発明に記載の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、若しくは上記の医薬組成物、又は上記の核酸分子を利用することにより、B7-H3 陽性細胞の細胞死を誘導することを含む、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療する方法、も提供する。

【 0 0 3 2 】

別の態様では、本発明は、B7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療するための治療薬を調製する際に、本発明に記載の抗体若しくはその抗原結合フラグメント、若しくは医薬組成物、又は核酸分子の使用、を更に提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 3 】

【 図 1 】 図 1 : ヒト 2Ig-B7-H3 抗原に対する異なる抗体の結合能 ;

【 図 2 】 図 2 : ヒト 4Ig-B7-H3 抗原に対する異なる抗体の結合能 ;

【 図 3 】 図 3 : マウス B7-H3 抗原に対する異なる抗体の交差結合能 ;

【 図 4 】 図 4 : U87MG 細胞に対する異なる抗体の結合能 ;

【 図 5 】 図 5 : U87MG 細胞に対する異なる抗体のエンドサイトーシス効果。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 4 】

1 . 用語

本発明をより容易に理解するために、ある特定の技術用語及び科学用語を以下で具体的に定義する。本文書の他の箇所にて示されていない限り、本明細書で使用される他のすべての技術用語及び科学用語は、本発明が関係する当業者によって一般に理解される意味を有する。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合、アミノ酸の 3 文字コード及び 1 文字コードは、J. biol. chem, 243, p3558 (1968) に記載される通りである。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用される「抗体」は、免疫グロブリン、2 つの同一の重鎖と 2 つの同一の軽鎖の間のジスルフィド結合によって一緒に繋がられた 4 つのペプチド鎖の構造、を指す。様々な免疫グロブリン重鎖定常領域は、様々なアミノ酸組成とランク順を示し、それ故に、様々な種類の抗原性を示す。従って、免疫グロブリンは、重鎖 μ 、 δ 、 γ 、 α 及

10

20

30

40

50

び ϵ を有する免疫グロブリン・アイソタイプ、即ち IgM、IgD、IgG、IgA 及び IgE とそれぞれ呼ばれる、5 つのカテゴリーに分類できる。ヒンジ領域のアミノ酸組成と重鎖ジスルフィド結合の数と位置に応じて、同じタイプの Ig を異なるサブカテゴリー、例えば、IgG は IgG1、IgG2、IgG3、及び IgG4、に分けることができる。軽鎖は、定常領域が異なるため、 κ 又は λ 鎖に分けることができる。5 種類の中の各 IgG は、 κ 又は λ 鎖を有する。

【0037】

本発明において、本明細書に記載の抗体軽鎖は、軽鎖定常領域を更に含み、前記軽鎖定常領域は、ヒト又はマウスの κ 、 λ 鎖又はそのバリエーションを含む。

【0038】

本発明において、本明細書に記載の抗体重鎖は、ヒト又はマウス IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 又はそのバリエーションを含む重鎖定常領域、を更に含む。

【0039】

前記抗体の重鎖及び軽鎖の N 末端に近い約 110 アミノ酸の配列は、大きく変化し、可変領域 (Fv 領域) として知られている。C 末端に近いアミノ酸の残りの配列は比較的安定しており、定常領域として知られている。可変領域は、3 つの超可変領域 (HVR) と比較的保存された配列を持つ 4 つのフレームワーク領域 (FR) を含む。3 つの超可変領域は、相補性決定領域 (CDR) としても知られていて、抗体の特異性を決定する。各軽鎖可変領域 (LCVR) 及び各重鎖可変領域 (HCVR) は、3 つの CDR 領域と 4 つの FR 領域で構成されていて、アミノ末端からカルボキシル末端に向かって順に、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及び FR4 となる。3 つの軽鎖 CDRs は、LCDR1、LCDR2、及び LCDR3 を指す；3 つの重鎖 CDRs は、HCDR1、HCDR2、及び HCDR3 を指す。本明細書の抗体又は抗原結合フラグメントの LCVR 及び HCVR 領域にある CDR アミノ酸残基の数と位置は、既知の Kabat 番号付け基準 (LCDR1-3、HCDR2-3) に準拠するか、Kabat 及び Chothia 番号付け基準 (HCDR1) に準拠する。

【0040】

用語「ヒト抗体」及び「ヒト由来抗体」は互換的に使用され、ヒト免疫グロブリン配列に由来する 1 つ以上の可変領域及び定常領域を含む抗体を指す。好ましい方法の 1 つは、可変領域及び定常領域の全てがヒト免疫グロブリン配列に由来する、即ち、「完全ヒト由来抗体」又は「完全ヒト抗体」である。これらの抗体は、ファージ・ディスプレイ技術 (これには、ヒト PBMC、脾臓、リンパ節組織から B 細胞を単離し、天然の一本鎖ファージ・ヒト抗体ライブラリを構築することが含まれる) を使用することによって、又はヒト抗体の軽鎖及び重鎖を発現するトランスジェニック・マウスを免疫化すること及びスクリーニングをすることによって、取得した抗体等を含む、様々な方法で取得できる。

【0041】

本発明で使用する用語「マウス抗体」は、当技術分野の知識及び技術に従って調製されたヒト B7-H3 に対するモノクローナル抗体を指す。調製過程では、対象に B7-H3 抗原を注射し、その後、所望の配列又は機能特性を有する抗体を発現するハイブリドーマを単離する。本発明の好ましい態様において、マウス B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントは、マウス・カッパ、ラムダ鎖又はそれらのバリエーションの軽鎖定常領域を更に含むか、又はマウス IgG1、IgG2、IgG3 又はそれらのバリエーションの重鎖定常領域を更に含む。

【0042】

用語「キメラ抗体」は、マウス抗体によって誘導される免疫応答を軽減するために、マウス抗体の可変領域をヒト抗体の定常領域と融合させることにより形成される抗体である。キメラ抗体を確立するためには、特定のマウス・モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを確立し、マウス・ハイブリドーマ細胞から可変領域遺伝子をクローン化し、次にヒト抗体の所望の定常領域遺伝子をクローン化する。そして、前記ヒト抗体の所望の定常領域遺伝子を前記マウス可変領域遺伝子と連結させて、発現ベクターに挿入できるキメラ遺伝子とし、最終的にキメラ抗体分子を真核生物系又は原核生物系で発現させる。本発明の好ましい実施形態では、B7-H3 キメラ抗体の軽鎖は、ヒト・カッパ、ラムダ鎖又はそ

10

20

30

40

50

これらのバリエーションに由来する軽鎖定常領域を更に含む。B7-H3 キメラ抗体の重鎖は、ヒト IgG1、IgG2、IgG3 若しくは IgG4 又はそれらのバリエーションに由来する重鎖定常領域を更に含み、好ましくはヒト IgG1、IgG2 若しくは IgG4 又はアミノ酸変異（YTE 変異や復帰変異など）を伴う IgG1、IgG2、若しくは IgG4 のバリエーションに由来する重鎖定常領域を含む。

【0043】

CDR 移植抗体としても知られる用語「ヒト化抗体」は、マウス CDR 配列をヒト抗体の可変領域フレームワークに移植することにより生成される抗体（即ち、様々なタイプのヒト生殖細胞系列型抗体フレームワーク配列内で生成される抗体）を指す。ヒト化抗体は、マウス・タンパク質成分を多く有するキメラ抗体によって誘導される異種反応を克服する。そのようなフレームワーク配列は、生殖細胞系列型抗体遺伝子配列又は公開された参考文献を含む公共の DNA データベースから取得できる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系列型 DNA 配列は、例えば、「VBase」ヒト生殖細胞系列型配列データベース（www.mrccpe.com.ac.uk/vbase でインターネットで利用可能）、及び Kabat, E A, et al, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版中にある。

10

【0044】

CDR 移植は、抗原と接触しているフレームワーク残基のために、B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメントの抗原に対する親和性を低下させる可能性がある。そのような相互作用は、体細胞の超変異の結果であることがある。従って、そのようなドナー・フレームワークのアミノ酸をヒト化抗体のフレームワークに移植することが依然として必要な場合がある。抗原結合に関与する非 - ヒト B7-H3 抗体又はその抗原結合フラグメント由来のアミノ酸残基は、マウス・モノクローナル抗体の可変領域配列及び構造を調べることにより同定できる。生殖細胞系列型とは異なる CDR ドナー・フレームワークの各残基は、関連があると見なし得る。最も近い生殖細胞系列型を決定できない場合、その配列を、サブタイプの共通配列又は高い類似率のマウス配列と比較することがある。稀なフレームワーク残基は、体細胞超変異の結果であると考えられているため、結合に重要な役割を果たす。

20

【0045】

抗体の「抗原結合フラグメント」又は「機能的フラグメント」という用語は、抗原（例えば、B7-H3）に対する特異的な結合能を保持する抗体の 1 種以上のフラグメントを指す。抗体の抗原結合機能には、全長抗体のフラグメントを使用することが示されてきている。抗体の「抗原結合フラグメント」という用語に含まれる結合フラグメントの例には、以下が含まれる：(i) Fab フラグメント、VL、VH、CL 及び CH1 ドメインからなる一価フラグメント；(ii) F(ab')₂ フラグメント、ヒンジ領域のジスルフィド結合により連結された 2 つの Fab フラグメントを含む二価フラグメント、(iii) Fd フラグメント、VH 及び CH1 ドメインからなる；(iv) Fv フラグメント、抗体の片腕の VH 及び VL ドメインからなる；(v) VH ドメインで構成される単一ドメイン又は dAb フラグメント（Ward et al. (1989) Nature 341: 544-546）；及び (vi) 別個の相補性決定領域（CDR）；又は (vii) 合成リンカーで任意選択的に連結した 2 つ以上の別個の CDRs の組み合わせ。更に、Fv フラグメントの VL ドメインと VH ドメインは別個の遺伝子によってコードされるが、それらを組み換え法を使用して合成リンカーによって繋げ、前記 VL ドメインと VH ドメインとをペアリングすることによって一価分子である、単一のタンパク質鎖を生成できるようにすることができる（単鎖 Fv (scFv)）；例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426；及び Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85: 5879-5883）。そのような単鎖抗体は、抗体の「抗原結合フラグメント」という用語に含まれることも意図されている。そのような抗体フラグメントは、当該分野で公知の従来の技術を使用して得られ、フラグメントの機能的スクリーニングには、何も欠けていない完全な抗体と同じ方法を使用する。前記抗原結合部位は、組換え DNA 技術により、又は何も欠けていない完全な免疫グロブリンを酵素的に又は化学的に破壊することにより生成することができる。前記抗体は、様々な表現型、例えば IgG（例えば、IgG1、IgG2、IgG3 又は IgG4 サブタイプ）、IgA1、IgA2、IgD、IgE 又は IgM 抗体、であることがある。

30

40

50

【0046】

本発明の抗原結合フラグメントには、Fab、F(ab')₂、Fab'、単鎖抗体 (scFv)、二量体化V領域 (ダイアボディ)、ジスルフィド安定化V領域 (dsFv)、CDR含有ペプチド等、が含まれる。

【0047】

Fab は、分子量約 50,000 の、抗原結合活性を有する抗体フラグメントであり、そのようなフラグメントは、IgG 抗体分子をプロテアーゼ・パバインで処理する (H鎖の 224 位のアミノ酸残基を切断することにより得られ、H鎖の N 末端側の約半分と L 鎖全体がジスルフィド結合で結合している。

【0048】

本発明の Fab は、ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体を、パバインで処理することにより、製造することができる。更に、抗体の Fab をコードする DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入し、そのベクターを原核生物又は真核生物に導入して Fab を発現させることにより、Fab を作製することができる。

【0049】

F(ab')₂ は、IgG ヒンジ領域の 2 つのジスルフィド結合の下部をペプシンで消化して得られる抗体フラグメントである。それは約 100,000 の分子量及び抗原結合活性を有し、ヒンジ位置で繋がった 2 つの Fab 領域を含む。

【0050】

本発明の F(ab')₂ は、ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体を、ペプシンで処理することにより、製造することができる。更に、前記 F(ab')₂ は、以下に説明する Fab' をチオエーテル結合又はジスルフィド結合で繋げることにより作製することができる。

【0051】

Fab' は、分子量約 50,000 の、抗原結合活性を有する抗体フラグメントである。上記の F(ab')₂ のヒンジ領域のジスルフィド結合を切断することにより得られる。本発明の Fab' は、ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明の F(ab')₂ を還元剤 (例えば ジチオトレイトール等) で処理することによって、作製することがある。

【0052】

更に、抗体の Fab' フラグメントをコードする DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入し、そのベクターを原核生物又は真核生物に導入して Fab' を発現させることにより、Fab' を作製することがある。

【0053】

用語「単鎖抗体」、「単鎖 Fv」又は「scFv」は、リンカーによって繋がられた抗体重鎖可変ドメイン (又は領域; VH) 及び抗体軽鎖可変ドメイン (又は領域; VL) を含む分子を指す。そのような scFv 分子は、一般的な構造: NH₂-VL-リンカー-VH-COOH 又は NH₂-VH-リンカー-VL-COOH を有する。先行技術における適切なリンカーには、繰り返される GGGGS アミノ酸配列又はそのバリエーション、例えば 1 から 4 回の繰り返しを有するバリエーション、からなる (Holliger et al. (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444 -6448)。本発明で利用できる他のリンカーは、Alfthan et al. (1995), Protein Eng. 8: 725 -731、Choi et al. (2001), Eur. J. Immunol. 31: 94-106、Hu et al. (1996), Cancer Res. 56: 3055-3061、Kipriyanov et al. (1999), J. Mol. Biol. 293: 41-56 及び Roovers et al. (2001), Cancer Immunol に、記載されている。

【0054】

本発明の scFv は、以下のステップによって作製することができる: ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体の VH 及び VL をコードする cDNA を得る; scFv をコードする DNA を構築する; その DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入する;

10

20

30

40

50

そして、その発現ベクターを原核生物又は真核生物に導入して、前記 scFv を発現させる。

【0055】

ダイアボディは、前記 scFv が二量体化した抗体フラグメントであり、二価の抗原結合活性を有する抗体フラグメントである。前記二価抗原結合活性において、2つの抗原は同じでも異なってもよい。

【0056】

本発明のダイアボディは、以下のステップによって作製することができる：ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体の VH 及び VL をコードする cDNA を得る；リンカーペプチドの長さが 8 アミノ酸残基以下になるように scFv をコードする DNA を構築する；その DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入する；そして、その発現ベクターを原核生物又は真核生物に導入して、前記ダイアボディを発現させる。

10

【0057】

前記 dsFv は、VH 及び VL のそれぞれの 1 つのアミノ酸残基をシステイン残基で置換し、次いで、2つのシステイン残基間のジスルフィド結合を介してポリペプチドを連結することにより得られる。システイン残基で置換されるアミノ酸残基は、既知の方法 (Protein Engineering, 7, 697 (1994)) に従って抗体の抗体三次元構造予測に基づいて選択することができる。

20

【0058】

本発明の dsFv は、以下のステップによって作製することができる：ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体の VH 及び VL をコードする cDNA を得る；dsFv をコードする DNA を構築する；その DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入する；そして、その発現ベクターを原核生物又は真核生物に導入して、前記 dsFv を発現させる。

【0059】

CDR 含有ペプチドは、VH 又は VL の CDR の 1 つ以上の領域により構築される。いくつかの CDRs を含むペプチドを、直接的に、又は適切なペプチドリンカーを介して、結合させることができる。

30

【0060】

本発明の CDR 含有ペプチドは、以下のステップによって作製することができる：ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体の VH 及び VL の CDRs をコードする DNA を構築する；その DNA を原核生物の発現ベクター又は真核生物の発現ベクターに挿入する；そして、その発現ベクターを原核生物又は真核生物に導入して、前記ペプチドを発現させる。前記 CDR 含有ペプチドは、Fmoc 法又は tBoc 法等の化学合成法によって作製することもできる。

【0061】

用語「CDR」は、主に抗原結合に寄与する抗体の可変ドメイン内の 6 つの超可変領域のうちの 1 つを指す。前記 6 つの CDRs について最もよく使用される定義のうちの 1 つは、Kabat E.A. et al. (1991) Sequences of proteins of immunological interest. NIH Publication 91-3242 に記載されている。本明細書で使用される場合、CDR に関する Kabat の定義は、軽鎖可変ドメインの CDR1、CDR2 及び CDR3 (CDR L1、CDR L2、CDR L3 又は L1、L2、L3)、及び重鎖可変ドメインの CDR2 及び CDR3 (CDR H2、CDR H3 又は H2、H3) にのみ適用される。

40

【0062】

本明細書で使用される用語「抗体フレームワーク」は、可変ドメイン VL 又は VH の一部を指し、これらは、可変ドメインの抗原結合ループ (CDR) の足場として機能する。基本的に、「抗体フレームワーク」は、CDRs がない可変ドメインである。

50

【0063】

用語「エピトープ」又は「抗原決定基」は、免疫グロブリン又は抗体が特異的に結合する抗原上の部位（例えば、B7-H3 分子上の特定の部位）を指す。エピトープは、典型的には、ユニークな空間的コンフォメーション中に、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 又は 15 個の連続の又は非連続のアミノ酸を含む。例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996) を参照のこと。

【0064】

用語「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」及び「特異的に結合する」は、所定の抗原上のエピトープに抗体が結合することを指す。典型的には、前記抗体は約 10^{-7} M 未満、例えば約 10^{-8} M、 10^{-9} M 若しくは 10^{-10} M 未満又はより小さい親和性 (KD) で結合する。

10

【0065】

用語「KD」又は「Kd」は、特定の抗体 - 抗原相互作用の解離平衡定数を指す。典型的には、本発明の抗体は、例えば、BIACORE 機器における表面プラズモン共鳴 (SPR) 技術を使用して決定した場合、約 10^{-7} M 未満、例えば約 10^{-8} M、 10^{-9} M 若しくは 10^{-10} M 未満又はより小さい解離平衡定数 (KD) で、B7-H3 に結合する。

【0066】

用語「競合的結合」は、抗体が、本発明のモノクローナル抗体によって認識されるものと同じ、エピトープ（抗原決定基としても知られる）又はヒト B7H3 の細胞外ドメインのその一部、を認識し、及び結合することを指す。本発明のモノクローナル抗体と同じエピトープに結合する抗体とは、本発明のモノクローナル抗体によって認識されるヒト B7-H3 のアミノ酸配列を認識して結合する抗体を指す。

20

【0067】

本明細書で使用される用語「核酸分子」は、DNA 分子及び RNA 分子を指す。前記核酸分子は一本鎖でも二本鎖でもよいが、好ましくは二本鎖 DNA である。核酸は、別の核酸配列と機能的な関係に置かれると、「効果的に繋がる」ようになる。例えば、プロモーター又はエンハンサーがコーディング配列の転写に影響を及ぼす場合、前記プロモーター又はエンハンサーはコーディング配列に効果的に繋がっている。

【0068】

用語「ベクター」は、繋がっている別の核酸を運ぶことができる核酸分子を指す。ある実施形態では、前記ベクターは、「プラスミド」であり、これは、追加の DNA セグメントを繋げることができる環状の二本鎖 DNA ループを指す。別の実施形態では、前記ベクターはウイルスベクターであり、そこでは、追加の DNA セグメントをウイルス・ゲノムに繋げることができる。本明細書で開示されるベクターは、それらが導入された宿主細胞で自己複製することができ（例えば、バクテリアの複製起点を有するバクテリア・ベクター及びエピソーマル哺乳動物ベクター）、又は宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込むことができ、それにより、宿主ゲノムと共に複製される（例えば、非 - エピソーマル哺乳動物ベクター）。

30

【0069】

抗体及び抗原結合フラグメントを産生及び精製する方法は、Cold Spring Harbor Antibody Technical Guide、5-8 章及び 15 章等、当技術分野で周知である。例えば、マウスをヒト B7-H3 又はそのフラグメントで免疫することができる。そして、得られた抗体は、当技術分野で知られている従来の方法を使用することにより、再生 (re-natured)、精製、及び配列決定することができる。前記抗原結合フラグメントは、従来の方法によって調製することもできる。本発明の抗体又は抗原結合フラグメントは、非 - ヒト CDR 領域中に 1 つ以上のヒト FR 領域を追加するように遺伝的に改変される。前記ヒト FR 生殖細胞系列型配列は、ImMunoGeneTics (IMGT) Web サイト (<http://imgt.cines.fr>) 又は Journal of Immunoglobulins 2001 ISBN012441351 の、ヒト抗体の可変生殖細胞系列型遺伝子データベースとのアライメント及び MOE ソフトウェアによって取得できる。

40

50

【 0 0 7 0 】

用語「宿主細胞」は、発現ベクターが導入された細胞を指す。宿主細胞には、バクテリア、微生物、植物又は動物の細胞が含まれ得る。形質転換されやすいバクテリアには、大腸菌やサルモネラの菌株等の腸内細菌科のファミリー；枯草菌などのバチルス科；肺炎球菌；連鎖球菌及びインフルエンザ菌、のメンバーが含まれる。適した微生物には、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) 及びピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) が含まれる。適した動物宿主細胞株には、CHO (チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞株) 及び NS0 細胞が含まれる。

【 0 0 7 1 】

本発明の改変操作をした抗体又は抗原結合フラグメントは、従来の方法によって調製及び精製することがある。例えば、重鎖及び軽鎖をコードする cDNA 配列をクローン化し、GS 発現ベクターに組み換えることができる。組換え免疫グロブリンの発現ベクターは、CHO 細胞に安定的にトランスフェクトすることができる。より推奨される先行技術として、哺乳動物発現系によって、特に前記 Fc 領域中の高度に保存された N 末端部位で、抗体のグリコシル化がもたらされる。安定したクローンは、ヒト B7-H3 に特異的に結合する抗体を発現させることにより得られる。陽性クローンを、バイオリアクター中で、無血清培地で増殖させ、抗体を産生させる。分泌された抗体を含む培地は、従来技術により精製することができる。例えば、互換性のあるバッファーで平衡化した A 又は G セファロース FF カラムを使用して精製を行う。非 - 特異的に結合した成分を、洗浄により除去する。結合した抗体を、pH 勾配法により溶出し、前記抗体フラグメントを SDS-PAGE により検出し、回収する。前記抗体を、従来方法で過及び濃縮することができる。可溶性の凝集体及び多量体を、サイズ排除やイオン交換等の従来方法で除去することもできる。その生成物は、-70 °C 等ですぐに凍結するか、凍結乾燥する必要がある。

【 0 0 7 2 】

「投与 (Administration)」及び「治療 (treatment)」は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、又は体液に適用する場合、外因性の医薬品、治療薬、診断薬、又は組成物を動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官、又は体液と接触させることを指す。「投与」及び「治療」は、例えば、治療、薬物動態、診断、研究、及び実験方法を指すことがある。細胞を治療することは、試薬を前記細胞と接触させること、並びに試薬を流体と接触させることを含み、ここで、前記流体は前記細胞と接触している。「投与」及び「治療」は、例えば細胞の、試薬、診断、結合組成物又は別の細胞による、*in vitro* 及び *ex vivo* 治療も意味する。「治療」は、ヒト、獣医、又は研究対象に適用する場合、治療的治療、予防又は予防措置 (prophylactic or preventative measures)、研究及び診断への適用を指す。

【 0 0 7 3 】

「治療する (treat)」とは、本発明の結合化合物の何れかを含む組成物等の治療薬を、前記治療薬が既知の治療活性を有する 1 種以上の疾患症状を有する患者に、内部的に又は外部的に投与することを意味する。典型的には、前記薬剤は、治療を受ける患者又は集団の 1 種以上の疾患症状を緩和するのに有効な量で投与され、そのような症状の退行を誘導するか、又は臨床的に測定可能な程度で進行を防ぐ。特定の疾患症状を緩和するのに有効な治療薬の量 (「治療有効量」とも呼ばれる) は、前記患者の病状、年齢、体重、及び前記薬剤が前記患者に望ましい反応を引き出す作用等の要因によって異なる。病気の症状が緩和されたかどうかは、その症状の重症度又は進行状態を評価するために医師又は他の熟練した医療提供者が通常使用する臨床測定によって評価できる。本発明の実施形態 (例えば、治療方法又は製造品) は、全ての患者の標的疾患症状を緩和するのに効果的ではない場合でも、スチューデントの t 検定、カイ2乗検定、マンホイットニー (Mann and Whitney) による U 検定、クラスカル - ウォリス (Kruskal-Wallis) 検定 (H 検定)、ヨックヒール - タブストラ (Jonckheere-Terpstra) 検定、及びウィルコクソン検定等、当該技術分野で既知の統計試験によって判定されるように、統計的に有意な数の患者において、前記標的疾患の症状を緩和するはずである。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

「保存的改変 (Conservative modification)」又は「保存的置換又は置換 (conservative replacement or substitution)」とは、あるタンパク質内のアミノ酸を、類似の特性 (例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性 / 親水性、骨格の立体配座及び剛性等) を有する他のアミノ酸と置換することを指し、前記タンパク質の生物活性を変えことなく頻繁に変更を加えることができる。一般に、ポリペプチドの非 - 必須領域における単一のアミノ酸置換は、生物学的活性を実質的に変化させないことを当業者は理解するであろう (例えば、Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Publishing Co., 224 ページ、(第4版))。更に、構造的に又は機能的に類似したアミノ酸による置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。

10

【 0 0 7 5 】

「有効量」には、医学的疾患の症状又は状態を改善又は予防するのに十分な量が含まれる。有効量とは、診断を可能にするか、又は促進するのに十分な量も意味する。特定の患者又は獣医学的な対象に対する有効量は、治療すべき状態、患者の全体的な健康状態、投与経路及び投与量、及び副作用の重症度等の要因によって異なる。有効量は、重大な副作用又は毒性作用を回避する、最大用量又は投与計画であることがある。

【 0 0 7 6 】

「外因性 (Exogenous)」とは、状況に応じて、生物、細胞、又はヒトの外部で産生される物質を指す。「内因性 (Endogenous)」とは、状況に応じて、細胞、生物、又はヒトの内部で産生される物質を指す。

20

【 0 0 7 7 】

「同一性 (identity)」とは、2 つのポリヌクレオチド配列又は 2 つのポリペプチド配列間の配列類似性を指す。比較する 2 つの配列の位置が同じ塩基又はアミノ酸モノマー・サブユニットで占められている場合 (例えば、2 つの DNA 分子の各位置が両方ともアデニンで占められている場合)、前記分子は前記位置で相同であると見なされる。前記 2 つの配列間の同一性パーセントは、2 つの配列が共有する一致又は相同な位置の数を、比較する位置の数で割り、100 倍する、という関数である。例えば、配列を最適にアライメントし、2 つの配列間の 10 個の位置の間で、6 個の一致又は相同体がある場合、前記 2 つの配列は 60% の相同性があると見なされる；2 つの配列間の 100 個の位置に 95 個の一致又は相同体がある場合、2 つの配列は 95 % の相同性があると見なされる。一般に、2 つの配列のアライメントを行うことによって、最大の同一性パーセンテージが得られる場合に、比較が実行される。

30

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、表現「細胞」、「細胞株」及び「細胞培養」は互換的に使用され、そのような用語は全て、その子孫を含む。従って、「形質転換体 (transformant)」及び「形質転換細胞 (transformed cell)」という言葉には、継代数に関係なく、初代試験細胞及びそれに由来する培養物が含まれる。又、意図的な又は不注意な突然変異のために、すべての子孫が DNA 含有量に関して、厳密には同一ではない場合があることも理解されたい。最初に形質転換した細胞についてスクリーニングしたものと、同じ機能又は生物学的活性を有する変異体の子孫が含まれる。別の名前の場合、文脈から明確に理解される。

40

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「ポリメラーゼ連鎖反応」又は「PCR」は、例えば、米国特許第 4,683,195 号に記載されているような、少量の核酸、RNA、及び / 又は DNA の特定の部分を増幅する手順又は技術を指す。一般的に、その末端から又は標的領域を超えて配列情報を取得する必要がある、それによりオリゴヌクレオチド・プライマーを設計することがある；これらのプライマーは、増幅すべきテンプレートの反対の鎖と同一である、又は類似している。2 つのプライマーの 5' 末端ヌクレオチドは、増幅すべき材料の末端と同一であることがある。PCR を使用して、特定の RNA 配列、全ゲノム DNA から特定の DNA 配列、及び全細胞 RNA から転写された cDNA、ファージ又はプラスミド配列等を増

50

幅することができる。一般的には、Mullis et al. (1987) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 ; Erlich 編., (1989) PCR TECHNOLOGY (Stockton Press, N.Y.) を参照のこと。本明細書で使用する PCR は、核酸の試験試料を増幅するための核酸ポリメラーゼ反応の方法の例（しかし、それだけではない）とみなされ、前記方法は、プライマーとしての既知の核酸及び核酸ポリメラーゼを使用し、前記核酸の特定の部分を増幅すること、又は産生することを含む。

【0080】

「任意選択的な」又は「任意選択的に」とは、後に記載するイベント又は状況が発生する可能性がある（必然性はない）ことを意味するが、これは前記イベント又は状況が発生する場合又は発生しない場合を含む。例えば、「1~3 個の抗体重鎖可変領域を任意選択的に含む」とは、特定の配列を有する抗体重鎖可変領域が存在することがあるが、必ずしも存在する必要はないことを意味する。

10

【0081】

「医薬組成物」は、本明細書に記載の 1 種以上の化合物若しくはその生理学的 / 薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグを、生理学的 / 薬学的に許容される担体及び賦形剤等の他の化学成分とともに含む混合物を意味する。前記医薬組成物の目的は、生物への投与を促進し、活性成分の吸収を促進し、それにより生物活性を発揮させることである。

【0082】

更に、本発明は、B7-H3 を免疫学的に検出又は測定する方法、B7-H3 を免疫学的に検出又は測定する試薬、B7-H3 を発現する細胞を免疫学的に検出又は測定する方法、及び B7-H3 陽性細胞に関連する疾患の診断用診断薬、に関するものであり、ヒト B7-H3 を特異的に認識し、その細胞外領域のアミノ酸配列又はその三次元構造に結合する本発明のモノクローナル抗体又は抗体フラグメントを有効成分として含む。

20

【0083】

本発明において、B7-H3 の量を検出又は測定する方法は、任意の既知の方法であることがある。それには、例えば、免疫検出又はアッセイが含まれる。

【0084】

前記免疫検出又はアッセイは、標識した抗原又は抗体を使用して、抗体又は抗原の量を検出又は測定する方法である。免疫検出又はアッセイの例には、放射性物質で標識した免疫学的抗体法（RIA）、酵素免疫測定法（EIA 又は ELISA）、蛍光免疫測定法（FIA）、蛍光免疫測定法、ウェスタンブロット法、物理化学的な方法等が含まれる。

30

【0085】

本発明のモノクローナル抗体又はその抗体フラグメントを用いて B7-H3 を発現する細胞を検出又は測定することにより、B7-H3 陽性細胞に関連する上記疾患を診断することができる。

【0086】

前記ポリペプチドを発現する細胞を検出するために、既知の免疫検出法を使用でき、好ましくは、免疫沈降法、蛍光細胞染色法又は免疫組織化学染色法等を使用できる。更に、FMAT8100HTS システム（Applied Biosystem）を用いた蛍光抗体染色法等を使用することができる。

40

【0087】

本発明において、B7-H3 を検出又は測定するための生体試料は、組織細胞、血液、血漿、血清、唾液、尿、糞、組織液又は培養液等の、B7-H3 を発現する細胞を含む可能性がある限り、特に限定されない。

【0088】

本発明のモノクローナル抗体又はその抗体フラグメントを含む診断薬は、所望の診断方法に応じて、抗原抗体反応を行うための試薬又は前記反応を検出するための試薬を更に含むことがある。抗原 - 抗体反応を行うための試薬には、バッファー、塩等が含まれる。検出用試薬には、モノクローナル抗体、抗体フラグメント又はそのコンジュゲートを認識す

50

る標識二次抗体、前記標識に対応する基質等、免疫検出法又は測定法で、一般的に使用される試薬が含まれる。

【 0 0 8 9 】

本発明は、ヒトB7-H3 陽性細胞に関連する疾患を治療する方法、特にがん及び炎症を治療することにおける方法にも関する。

【 実施例 】

【 0 0 9 0 】

本発明を実施例と関連させて以下に更に説明するが、本発明の範囲はそれに限定されない。本発明の実施例において、特定の条件が記載されていない場合、実験は一般に、Cold Spring Harbor Antibody Technology Laboratory Manual, Molecular Cloning Manual に記載されている従来の条件下、又は原料の製造業者が推奨する条件下、で行われる。試薬の供給元が具体的に示されていない場合、その試薬は市販されている従来の試薬である。

10

【 0 0 9 1 】

実施例 1 . 検出のための B7-H3 抗原及びタンパク質の調製

B7-H3 抗原の設計

配列番号 : 1 に示すヒトB7-H3 を本発明の B7-H3 のテンプレートとして使用し、本発明に関与する検出用の抗原及びタンパク質のアミノ酸配列を設計した。特に明記しない限り、以下の B7-H3 抗原はヒト B7-H3 である。

【 0 0 9 2 】

20

ヒト B7-H3 全長タンパク質 : B7-H3 (配列番号 : 1) :

【 化 1 】

MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFS
PEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASL
RLQVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYPSKPSMTLEPNKDLRPGDVT
ITCSSYQGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTTSOMANEQGLFDVHSILRVVLGAN
GTYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSE
SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASL
RLQVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYPSKPSMTLEPNKDLRPGDVT
ITCSSYRGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTTSOMANEQGLFDVHSVLRVVLGAN
GTYSCLVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLLVALAFV
CWRKIKQSCEEENAGAEDQDGEGESESKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA

30

【 0 0 9 3 】

注 :

二重下線部分はシグナル・ペプチド (シグナル・ペプチド : 1-28) である ;

下線部分はB7-H3 細胞外ドメイン (細胞外ドメイン : 29-466) であり、29-139 は Ig 様 V 型 1 ドメインであり、145-238 は Ig 様 C2 型1ドメインである ; 243-357 は Ig 様 V 型 2 ドメイン、363-456 は Ig 様 C2 型 2 ドメインである ;

40

点線部分は膜貫通ドメイン部分である (膜貫通ドメイン : 467-487) ;

斜体部分は細胞内ドメインである (細胞質ドメイン : 488-534) 。

【 0 0 9 4 】

マウス B7-H3 の完全長アミノ酸配列 (配列番号 : 2)

【化 2】

MLRGWGGPSVGVCVRTALGVLCLCLTGAVEVQVSEDPVVALVDTDATLRCSE
SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYSNRTALFPDLLVOGNAS
LRLQVRVTDEGSYTCFVSIQDFDAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGN
MVTITCSSYQGYPEAEVFWKDQGVPLTGNVTTSQMANERGLFDVHSLRVV
LGANGTYSCLVRNPVLQODAHGSVTITGOPLTFPPEALWVTVGLSVCLVLLV
ALAFVCWRKIKQSCEEENAGAEDQDGDGEGSKTALRPLKPSENKEDDGQEIA

10

【0095】

注：

二重下線部分はシグナル・ペプチド（シグナル・ペプチド：1-28）である；

下線部分はB7-H3細胞外ドメイン（細胞外ドメイン：29-248）であり、ここで、29-139はIg様V型ドメインであり、145-238はIg様C2型ドメインである；

点線部分は膜貫通ドメイン部分である（膜貫通ドメイン：249-269）；

斜体部分は細胞内ドメインである（細胞質ドメイン：270-316）。

【0096】

スクリーニング及び検出に使用するヒト B7-H3 抗原（配列番号：3）は市販品（R&D カタログ番号1949-B3-050/CF、略称 2Ig-B7-H3）であり、配列は次の通りである：

20

【化 3】

LEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEG
ODQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQDQGVPLTG
NVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQODAHSSVTITPQR
SPTG-HHHHHH

【0097】

30

注：下線部分はB7-H3 細胞外領域である；斜体部分は His - タグ・マーカーである。

【0098】

検出に使用するヒト B7-H3 抗原（配列番号：4）は市販品（SinoBiological cat # 1118 8-H08H、略称 4Ig-B7-H3）であり、配列は次の通りである：

【化 4】

LEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEG
ODQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQDQGVPLTG
NVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPVLQODAHSSVTITPQR
SPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVH
SFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQVRVADEGSFTCFVSIRDFGS
AAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWODGQGV
PLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQODAHGSVTI
TGQPM-T-HHHHHH

40

【0099】

注：下線部分はB7-H3 細胞外領域である；斜体部分は His タグ・マーカーである。

50

【 0 1 0 0 】

スクリーニング及び検出に使用するマウス B7-H3 抗原（配列番号：5）は市販製品（R & D cat # 1397-B3-050/CF）であり、配列は次の通りである：

【 化 5 】

VEVQVSEDPVVALVDTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEG
RDQGSAYSNRRTALFPDLLVOGNASRLRLQVRVTDEGSYTCFVSIQDFDSAASL
QVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGNMVTITCSSYQGYPEAEVFWKDGQGVPLTGN
VTTSQMANERGLFDVHSLRVVLGANGTYSCLVARNPVLOQDAHGSVTITGOPL
TF-HHHHHH

10

【 0 1 0 1 】

注：下線部分はB7-H3 細胞外領域である；斜体部分は His タグ・マーカーである。

【 0 1 0 2 】

実施例 2．ヒトB7-H3 への特異的結合についての陽性配列のスクリーニング

B 細胞をヒト PBMC、脾臓、及びリンパ節組織から単離し、RNA を抽出してナイーブ sc Fv ファージ抗体ライブラリ（容量 3.2×10^{10} ）を構築した。構築したナイーブ scFv ファージ抗体ライブラリをパッケージングしてファージ粒子を形成し、液相法によるパニングに供した。ファージは、液相でビオチン化した B7-H3 に結合し、それから、ストレプトアビジン磁気ビーズによって分離した。ヒトB7-H3（R&D カタログ番号 1949-B3-050/CF）に結合する陽性配列を得るために、ビオチン化ヒトB7-H3 をパニングに使用し、500 個のモノクローナル・コロニーを拾い、ファージ ELISA 試験用のファージ scFv 抗体にパッケージした。ヒト B7-H3（R&D cat # 1949-B3-050 /CF）及びマウス B7-H3（R&D cat # 1397-B3-050/CF）へのモノクローナル・ファージの結合活性を個別に試験した：1 μ g /ml ヒト B7-H3 又はマウス B7-H3 及び 1% BSA を ELISA プレートにコーティングし、ブロッキング・バッファーで 1:1 に希釈したファージ上清を添加し、抗 - M13 HRP で検出した；ELISA OD450 値が 0.5 を超える、及びヒト又はマウスB7-H3 との結合に関する ELISA OD450 値と 1% BSA との結合に関する ELISA OD450 値との比が 2.0 を超える、クローンを選択したところ、9 つのクローンを得た。

20

30

【 0 1 0 3 】

実施例 3．全長モノクローナル抗体の構築

ファージ・ライブラリ・スクリーニングによって得られたこれらの 9 クローンに対して、完全長抗体を構築した。そして、ELISA 結合アッセイによって、2 つの抗体（それぞれ、h1702 及び h1703）で、強い親和性を有することが、確認された。完全長モノクローナル抗体を構築するプロセスは次の通りであった：

相スクリーニング（phase screening）により得られた scFv 抗体の配列に基づいて、プライマーを設計し、PCR により各単鎖抗体配列の VH/VK/VL 遺伝子フラグメントを構築した。h1702 及び h1703 の重鎖及び軽鎖可変領域を得た。

【 0 1 0 4 】

>h1702 重鎖可変領域配列

【 化 6 】

QVQLVQSGGGVVPQTSLRLSCAASGFISSSAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SARLYASFDYWGQG
ALVTVSS

SEQ ID NO: 6

配列番号：6

【 0 1 0 5 】

50

>h1702 軽鎖可変領域配列

【化 7】

QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSHYPSWYQQTPGQAPRMLIYNTNTRS
SGVPDRFSGSILGNKAALTTTGAQADDESYYCAIHVDRDIWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 7

配列番号 : 7

【 0 1 0 6 】

>h1703 重鎖可変領域配列

10

【化 8】

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRYTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGVGPVHALDVWGQG
TTVTVSS

配列番号 : 8

【 0 1 0 7 】

>h1703 軽鎖可変領域配列

20

【化 9】

DIRLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPILLINAVSGLQSGVP
SRFSGSGSGTHFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYSTPMWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 9

配列番号 : 9

【 0 1 0 8 】

注：順序は、FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 で、配列内の斜体は FR 配列で、CDR 配列には下線が引かれている。

【 0 1 0 9 】

各抗体の軽鎖及び重鎖の CDR 配列を表 1 に示す。

30

【表 1】

抗体	H C		L C	
1702	HCDR1	GFIFSSSA 配列番号：10	LCDR1	SGSVSTSHY 配列番号：13
	HCDR2	ISYDGSNK 配列番号：11	LCDR2	NTN 配列番号：14
	HCDR3	ARSARLYASFDY 配列番号：12	LCDR3	AIHVDRDIWV 配列番号：15
1703	HCDR1	GFTFSSYA 配列番号：16	LCDR1	QSISTY 配列番号：19
	HCDR2	ISGSGGST 配列番号：17	LCDR2	AVS 配列番号：20
	HCDR3	AKGVGPVHALDV 配列番号：18	LCDR3	QQSYSTPMWT 配列番号：21

10

20

【0 1 1 0】

次いで、抗体可変領域を定常領域遺伝子（CH1-FC/CL）フラグメントと相同的に組換え、完全な抗体 VH-CH1-FC/VK-CL/VL-CL を構築した。

【0 1 1 1】

構築された完全抗体 h1702-IgG1、h1703-IgG1 の配列は次の通りである：

h1702-IgG1：

【0 1 1 2】

h1702-IgG1 重鎖アミノ酸配列：（配列番号：22）

【化 1 0】

30

QVQLVQSGGGVVQPGTSLRLSCAASGFIFSSSAMHWVRQAPGKGLEWVAV
 ISYDGSNKYYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SARLYA
 SFDYWGQGALVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

【0 1 1 3】

h1702 軽鎖アミノ酸配列：ラムダ（配列番号：23）

【化 1 1】

QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSHYPSWYQQTPGQAPRMLIY
NTNTRSSGVDPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCAIHVDRDIWVFGGGT
KLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK
AGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
CS

【0 1 1 4】

10

h1703-IgG1:

【0 1 1 5】

h1703-IgG1 重鎖アミノ酸配列：(配列番号：24)

【化 1 2】

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
AISGSGGSTYYADSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGVGP
VHALDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

【0 1 1 6】

h1703 軽鎖アミノ酸配列：カップ(配列番号：25)

【化 1 3】

30

DIRLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPILLINAVSG
LQSGVPSRFSGSGSGTHFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYSTPMWTFGQGTKVEIK
RTVAAPSVPFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0 1 1 7】

抗体の安定性を更に向上させるために、h1702 軽鎖配列のアミノ酸を変異させた。こ
こで、特定の変異には、より安定で均一なモノクローナル抗体を得るために、軽鎖の N 末
端の最初のアミノ酸残基 Q を D に置換し、C 末端の最初のアミノ酸残基 S を欠失させる
ことが含まれる。

40

【0 1 1 8】

変異で改変した h1702-1 軽鎖アミノ酸配列：(配列番号：26)

【化 1 4】

DTVVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSHYPSWYQQTPGQAPRMLIY
 NTNTRSSGVDPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCAIHVDRDIWVFGGGT
 KLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK
 AGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
 C

【0 1 1 9】

10

実施例 4 . 完全ヒト抗体の発現及び精製

抗体の軽鎖及び重鎖をそれぞれ発現するプラスミドを 1.5:1 の比率で HEK293E 細胞にトランスフェクトし、細胞培養上清を 6 日後に回収し、細胞の残骸を高速遠心分離により除去し、プロテイン A カラムによって精製を行った。A280 の測定値がベースラインに下がるまで、カラムを PBS で洗浄した。標的タンパク質は、pH 3.0 - pH 3.5 の酸性溶離液で溶出し、1 M Tris-HCl、pH 8.0-9.0で中和した。溶出したサンプルを適切に濃縮し、PBS で平衡化したゲル・クロマトグラフィー Superdex 200 (GE) で更に精製し、凝集体を除去した。モノマーのピークを回収し、分注して使用した。

【0 1 2 0】

本発明の抗体の性能及び有益な効果を、以下の試験方法により試験した：

20

【0 1 2 1】

試験例 1 . ELISA 結合アッセイ

ヒト B7-H3 の様々な形態への、スクリーニングした B7-H3 抗体の、in vitro での結合能を試験するために、ヒト 2Ig-B7-H3 (Cat. # 1949-B3-050/CF, R&D) 及びヒト 4Ig-B7-H3 (Cat# 11188-H08H, Sino Biological) を、in vitro の結合アッセイに使用した。

【0 1 2 2】

ヒト B7-H3 タンパク質 (2Ig / 4Ig) を PBS バッファー、pH 7.4 (Sigma、P4417-100T AB) で、1 µg/ml の濃度に希釈し、100 µl/ウェルの容量で 96 ウェル Elisa プレート (Corning, CLS3590-100 EA) に添加し、4 °Cで 16-20 時間の一晩置いた。この液体を廃棄した後、PBST バッファー (0.05 % Tween-20 を含む pH 7.4 PBS) で希釈した 5 % スキムミルク (GuangMing スキム・ミルク・パウダー) ブロッキング溶液を 120 µl/ウェルで添加し、混合物を 37 °Cで 2 時間インキュベートしてブロッキングを行った。そのブロッキングの終わりに、前記ブロッキング溶液を捨て、前記プレートを PBST バッファーで 4 回洗浄した。次に、連続希釈した対応する B7-H3 抗体を 100 µl/ウェル、加えた。初期濃度を 1 µM として、PBST バッファーで 8 段階に希釈し、インキュベーター内で 37 °Cで 1 時間インキュベートした。インキュベーション後、プレート内の反応溶液を捨て、前記プレートを PBST で 4 回洗浄した。PBST で希釈した HRP - 標識ヤギ抗 - ヒト IgG Fc γ フラグメントに特異的な二次抗体 (Jackson Immuno Research, 109-005-008) (1:4000) を、100 µl/ウェルで添加し、37 °Cで 1 時間インキュベートした。前記プレートを PBST で 4 回洗浄した後、TMB 発色基質 (KPL, 52-00-03) を 100 µl/ウェルで加え、室温で 3-5 分間インキュベートし、1 M H₂SO₄を 100 µl/ウェルで加えて前記反応を停止させた。NOVOStar マイクロプレート・リーダーを使用して450 nm で吸光度値を読み取り、前記抗体と前記抗原間の結合の EC50 値を計算した。その結果を表 2、図 1 及び図 2 に示す。

30

40

【0 1 2 3】

【表 2】

表 2. ヒト 2Ig-B7-H3 及び 4Ig-B7-H3 抗原に対する、異なる抗体の結合能

EC50	ヒト 2Ig-B7-H3(nM)	ヒト 4Ig-B7-H3(nM)
h1702	0.11	0.16
h1703	10.28	2.10

【0124】

本結果は、h1702 及び h1703 は、ヒト 2Ig-B7-H3 及び 4Ig-B7-H3 の両方に対して有意な結合能を有し、h1702 がより強い結合能を有することを示す。

10

【0125】

試験例 2. 異なる種に由来する B7-H3 への交差結合アッセイ

スクリーニングした B7-H3 抗体の、異なる種に由来する B7-H3 への結合能を *in vitro* で試験するために、マウス B7-H3 (Cat. #1397-B3-050/CF, R&D) を *in vitro* での結合アッセイに使用した。

【0126】

異なる種に由来する B7-H3 タンパク質 (マウス B7-H3) を、PBS バッファー、pH 7.4 (Sigma, P4417-100TAB) で 1 µg/ml の濃度に希釈し、100 µl/ウェルの量で、96 ウェルのマイクロタイター・プレート (Corning, CLS3590-100 EA) に添加し、4 °C で 16-20 時間の一晚置いた。この液体を廃棄した後、PBST バッファー (0.05% Tween-20 を含む pH 7.4 PBS) で希釈した 5% スキムミルク (GuangMing スキム・ミルク・パウダー) ブロッキング溶液を 120 µl/ウェルで添加し、混合物を 37 °C で 2 時間インキュベートしてブロッキングを行った。そのブロッキングの終わりに、前記ブロッキング溶液を捨て、前記プレートを PBST バッファーで 4 回洗浄した。次に、1 µM の初期濃度の、対応する B7-H3 抗体を 100 µl/ウェルで加え、PBST バッファーで 8 段階に希釈し、インキュベーター内で 37 °C で 1 時間インキュベートした。インキュベーション後、プレート内の反応溶液を捨て、前記プレートを PBST で 4 回洗浄し、PBST で希釈した HRP - 標識ヤギ抗 - ヒト IgG Fc γ フラグメントに特異的な二次抗体 (Jackson Immuno Research, 109-005-008) (1:4000) を、100 µl/ウェルで添加し、37 °C で 1 時間インキュベートした。前記プレートを PBST で 4 回洗浄した後、TMB 発色基質 (KPL, 52-00-03) を 100 µl/ウェルで加え、室温で 3-5 分間インキュベートし、1 M H₂SO₄ を 100 µl/ウェルで加えて前記反応を停止させた。NOVOSTar マイクロプレート・リーダーを使用して 450 nm で吸光度値を読み取り、前記抗体と前記抗原間の結合の EC50 値を計算した (その結果を表 3、図 3 に示す。)。

20

30

【0127】

【表 3】

表 3. マウス B7-H3 抗原に対する、異なる抗体の結合能

EC50	マウス B7-H3 (nM)
h1702	18.12
h1703	86.68

40

【0128】

本結果は、マウス B7-H3 への h1702 及び h1703 の結合能は弱く、2 つのモノクローナル抗体がヒト B7-H3 に特異的に結合することを示す。

【0129】

試験例 3. 抗体親和性のピアコア試験

ヒト及びマウスの B7-H3 に対する抗 - B7-H3 抗体の反応親和性を、Biacore, GE instrument を使用して測定した。

【0130】

50

バイオセンサー・チップ・プロテイン A (Cat. # 29127556, GE) を使用して、ある特定量の試験すべき抗体を親和性で捕捉した。連続希釈したヒト 2Ig-B7-H3 抗原 (Cat. #1949- B3-050/CF, R&D)、ヒト 4Ig-B7-H3 抗原 (Cat. #11188-H08H, Sino Biological) 又はマウス B7-H3 抗原 (Cat. # 1397-B3-050/CF, R&D) を、前記チップの表面に流して通した。結合及び解離曲線を得るために、Biacore機器 (Biacore T200, GE) を使用してリアル・タイムの反応シグナルを検出した。各サイクルでの解離を完了させた後、バイオチップを洗浄し、グリシン - 塩酸の再生溶液 (pH 1.5) (Cat. #BR-1003-54, GE) で再生させた。本実験で使用したバッファーは、HBS-EP バッファー溶液 (pH 7.4) (Cat. # BR-1001-88, GE) であった。

【 0 1 3 1 】

本実験のデータは、親和性の値を得るために、BIA 評価バージョン 4.1 GE ソフトウェアを使って、(1:1) ラングミュア・モデル (Langmuir model) に適合させた。本実験結果を表 4 - 6 に示す。

【 0 1 3 2 】

【表 4】

表 4. ヒト 2Ig-B7-H3 抗原に対する、異なる抗体の反応親和性

抗体	抗原	親和性 (M)
h1702	ヒト 2Ig-B7-H3	7.97E-7
h1703		4.48E-7

【 0 1 3 3 】

【表 5】

表 5. ヒト 4Ig-B7-H3 抗原に対する、異なる抗体の反応親和性

抗体	抗原	親和性 (M)
h1702	ヒト 4Ig-B7-H3	8.55E-9
h1703		-

【 0 1 3 4 】

【表 6】

表 6. マウス B7-H3 抗原に対する、異なる抗体の反応親和性

抗体	抗原	親和性 (M)
h1702	マウス B7-H3	1.47E-6
h1703		5.02E-7

【 0 1 3 5 】

Biacore テストの親和性の結果は、h1702 がヒト 4Ig-B7-H3 に強い親和性を有し、nM のレベルに達することを示しているが、ヒト 2Ig-B7-H3 又はマウス B7-H3 への親和性は比較してより弱い； h1703 は、ヒト 4Ig-B7-H3、ヒト 2Ig-B7-H3、及びマウス B7-H3 に対する親和性がより弱い、ことを示す。

【 0 1 3 6 】

試験例 4 . In vitro 細胞結合アッセイ

この実験では、細胞表面への抗体結合の蛍光シグナルの強度に基づいて、抗体の結合を評価した。10 μ g の一次抗体を、氷上で、 2×10^5 個の U87MG 細胞とともに 30 分間インキュベートした後、過剰な抗体を洗浄により除去した。前記細胞を APC 抗 - ヒト IgG Fc (Biolegend, 409306) と室温で 30 分間インキュベートし、過剰な抗体を除去した後、細胞表面の蛍光シグナルを BD Verse を使用して読み取った (結果を図 4 に示した)。本結果は、h1702 が、B7-H3 を過剰発現する腫瘍細胞 U87MG に特異的に結合することを示

10

20

30

40

50

す。

【 0 1 3 7 】

試験例 5 . In vitro エンドサイトーシス試験

この実験では、内在化された抗体について測定された蛍光シグナルの強度に基づいて、抗体のエンドサイトーシス効果を評価した。B7-H3 抗体と APC 抗 - ヒト IgG Fc (Biolegend, 409306) を 1:2 のモル比で混合し、氷上で 15 分間インキュベートした。その抗体混合物を、氷上で、 2×10^5 個の U87MG 細胞とともに 30 分間インキュベートした後、過剰な抗体を洗浄により除去した。それから、前記細胞を 37 °C に予め温めておいた培地に移し、37 °C で 0、15、30、60 及び 120 分間、それぞれインキュベートした。前記細胞を遠心分離し、抗体溶出バッファーに再懸濁して、抗体を除去した。室温で 7 分間インキュベートした後、前記抗体溶出バッファーを洗浄により除去し、BD Verse を使用して細胞内蛍光シグナルを読み取った (結果を図 5 に示す)。本結果は、h1702 及び h1703 の両方が U87MG 細胞に結合した後、細胞内に効率的にエンドサイトーシスされたことを示す。

10

【 0 1 3 8 】

試験例 6 . SD ラットでの $T_{1/2}$ の評価

4 匹の SD ラット (JSJ 実験動物株式会社から購入) (2 匹のオスと 2 匹のメス) は、12/12 時間に調整した明暗サイクル、 24 ± 3 °C の一定温度、湿度 50- 60 %、及び餌と水へ自由にアクセス、で飼育した。本実験の当日に、SD ラットに、3 mg/kg の用量及び 5 ml/kg の注入量で、試験薬剤を尾静脈に注射した。

20

【 0 1 3 9 】

採血時間：投与初日、投与後 5 分、8 時間、24 時間、2 日、3 日、5 日、8 日、及び 15 日目に眼底静脈から、各回 200 μ L (血清 100 μ L に相当)、血液を採取した；採取した血液サンプルは、凝固するまで 30 分間室温で静置し、その後、10,000 $\times$ g で 4 で 10 分間遠心分離した。上清を回収し、すぐに -80 で保存した。血清中の B7-H3 抗体濃度を ELISA で測定し、PK 分析を実施した。本結果を表 7 に示す。

【 0 1 4 0 】

【表 7】

表 7 . SD ラットにおける B7-H3 抗体の $T_{1/2}$

30

被験薬	投与経路	$T_{1/2}$ (平均 $\pm$ SD、時間)
h1702	IV (3 mg/kg)	185 $\pm$ 17

【 0 1 4 1 】

本結果は、ラットにおける本発明の抗体の半減期が約 185 時間 (7.7 日) であることを示している。

【 0 1 4 2 】

試験例 7 . B7-H3 抗体の物理的安定性

DSC を使用して、異なる抗体の熱安定性を検出し、様々な pH 条件下の様々なバッファー・システムでの熱安定性を比較した。様々な pH に対応する例示的なバッファー系は、10 mM PB (pH 7) 及び 10 mM 酢酸 (pH 5.2) であった。サンプルを対応するバッファーに溶解し、サンプル濃度を約 1 mg/ml にコントロールした。MicroCal * VP-Capillary DSC (Malvern) を使用して、検出を行った。検出前に、各サンプルとブランク・バッファーを真空脱気装置で 1 から 2 分間脱気した。400 μ l のサンプル又はブランク・バッファーをサンプル・プレートの各ウェルに添加した (機器にロードするのは 300 μ l である)。ウェル・プレートの最後の 2 組には、クリーニング用にそれぞれ 14% の Decon 90 と ddH₂O を添加した。前記サンプル・プレートをロードした後、プラスチック製のソフト・カバーをかけた。スキャン温度は 25 °C から始まり、100 °C で終了した。スキャン速度は 60 °C/h とした。本結果を表 8 に示す。いくつかの試験系では、h1702 と h1703 の両方が良好な熱安定性を示した。

40

50

【 0 1 4 3 】

【 表 8 】

表 8 . 異なる抗体の DSC の結果

サンプル	バッファー	T _m -開始 (°C)	T _M (°C)
h1702	pH7.0	65.82	77.51
	pH 5.2	65.59	78.97
h1703	pH7.0	61.33	73.19
	pH 5.2	60.65	75.71

10

【 0 1 4 4 】

SEC-HPLC でサンプルの純度をモニターし、ある特定の濃度条件下での安定性を検討した。条件の例として、前記サンプルの濃度を約40-50 mg/mlにコントロールした。異なる抗体の安定性を、PBS (pH 7.4) 系と pH 5.2 の酢酸 / ショ糖系中、4、30、40 で、1 か月間保存して比較した。Xbridge タンパク質 BEH SEC 200A (Waters) HPLC カラムを使用して、抗体の純度を調べた。1 か月間の検討の後、h1702 と h1703 の両方が良好な安定性を示した。本結果を表 9 に示す。

【 0 1 4 5 】

【 表 9 】

表 9 . 異なる抗体の安定性の結果

サンプル	4°C / 月 / 純度	30°C / 月 / 純度	40°C / 月 / 純度
h1702/酢酸	99.25%	98.68%	97.85%
h1702/PBS	99.21%	98.07%	96.34%
h1703/酢酸	99.31%	99.04%	98.38%
h1703/PBS	99.18%	98.56%	96.99%

20

【 0 1 4 6 】

本結果は、h1702 と h1703 の両方が酢酸と PBS バッファーの両方で優れた安定性を示すことを示す。

30

【 0 1 4 7 】

試験例 8 . B7-H3 抗体の化学的安定性

抗体調製後の化学的修飾 (特に、CDR 領域のいくつかのアミノ酸での高度な脱アミノ化、酸化、異性化の修飾) は、製品の安定性の問題につながる一般的な理由のうちの 1 つである。これらの修飾は、避けるか、減らすべきである。試験する 500 µg の抗体を 500 µl の PBS pH 7.4 に溶解し、40 °C の水浴に供した ; 酵素加水分解実験のために、サンプルをそれぞれ0、10、20 日目に採取した。100 µg のサンプルを様々な時点で採取し、0.2 M His-HCl、8 M Gua-HCl、pH 6.0 の 100 µl 溶液に溶解した ; 3 µl の 0.1 g/mL DTT を加え、50 °C の水浴に 1 時間、供した ; その後、前記サンプルを 0.02 M His-HCl、pH 6.0 の溶液で 2 回限外ろ過し、3 µL の 0.25 mg/mL トリプシンを加えた。その混合物を水浴中で 37 °C で一晩加水分解した。修飾される可能性がある部位を、Agilent 6530 Q-TOF を使用して、質量分析法で分析した (結果を表 10 に示す)。本結果は、本発明に記載の h1702 及び h1703 は、脱アミド化、酸化又は不均一性の傾向が有意には増加していないことを示しており、前記分子が優れた化学的安定性を有することを示している。

40

【 0 1 4 8 】

【表 10】

表 10. 異なる抗体の化学的安定性

サンプル	LC/HC	位置／修飾	D0	D10	D20
h1702	LC	M48／酸化	2.82%	2.9%	2.83%
	HC	M34／酸化	3.52%	3.46%	3.38%
		M83／酸化	0.98%	1.01%	0.01%
h1703	HC	M34／酸化	1.93%	2.62%	2.16%
		M83／酸化	1.96%	2.62%	2.8%

10

【0149】

試験例 9. h1702-1 抗体の安定性

ラムダ型は、カッパ型軽鎖よりも C 末端に 1 つ多くのアミノ酸 S を持ち、S による立体障害が、軽鎖と重鎖の間の鎖間ジスルフィド結合の不安定性を引き起こす要因になることがある。モレキュラー・クローニング (molecular cloning) により末端のアミノ酸 S をロックアウトすることができ、アルカリ条件下での抗体の安定性が著しく改善される。

【0150】

裸の抗体の軽鎖の N 末端にある最初のアミノ酸が Q の場合、抗体内で部分環化も起こり、これによってサンプルの電荷の不均一性が増加し、製剤及び製品の安定性に影響を与える。N 末端の最初のアミノ酸 Q を、モレキュラー・クローニング (molecular cloning) によって D に変異させ、不完全な環化を排除し、抗体の安定性を大幅に改善させた。上記の修飾は、改変操作をした抗体のその抗原に対する親和性に、有意な影響を与えなかった。

20

【0151】

h1702 及び h1702-1 の安定性に関して、SEC、非還元 CE-SDS 分析法 (pH 9.0) 及び IEX 分析法によって試験した。

【0152】

SEC 検出: Waters e2695 クロマトグラフと Xbridge BEH 200A SEC カラムを使用した。50 µg の抗体をロードし、一定勾配の PBS 移動相を使用して溶出を行った。

30

【0153】

CE-SDS NR の方法:

サンプルを、Beckman SDS-MW Analysis Kit を使用して処理した。バッファー液を 100 µg の試験抗体に加え、製造者プロトコル (manned protocol) に記載されているようにサンプル・バッファー中で加熱することにより変性させた。PA800 キャピラリー電気泳動装置を使用してデータを収集した。

【0154】

IEX の方法:

Waters Acquity H-Class クロマトグラフと Thermo MAbPac SCX-10 カラムを使用した。試験をする抗体 50 µg をロードし、CX-1 pH Gradient Buffer Kit を移動相として使用して、線形勾配を適用した; 280 nm の波長の紫外線シグナルを収集した。

40

【0155】

【表 11】

表 11. h1702 及び h1702-1 の安定性の比較

	SEC	CE-SDS (pH9.0)	IEX
h1702	100%	71.21%	40.5%
h1702-1	100%	94.67%	86.21%

【0156】

本発明は、明確な理解を目的として、図面及び特定の実施形態で詳細に説明されている

50

が、説明及び実施形態は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書で引用した文献及び特許のすべての公開内容は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【図 1】

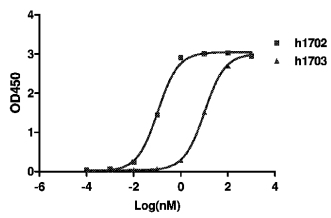
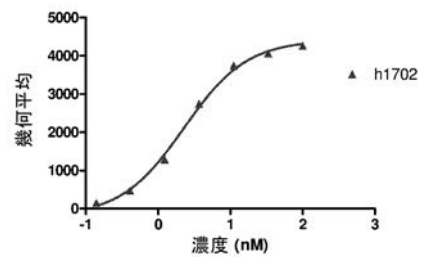


图 1

【図 4】



【図 2】

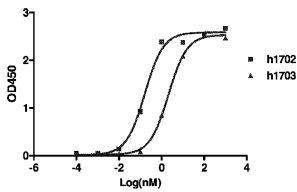
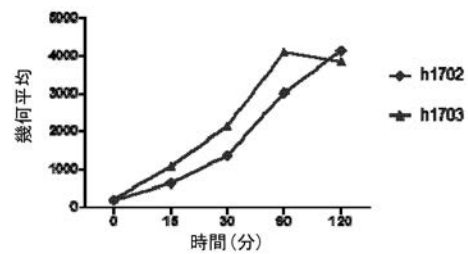


图 2

【図 5】



【図 3】

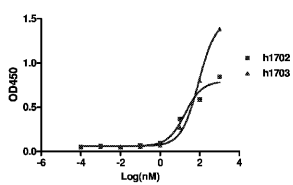


图 3

【配列表】

2020515251000001.app

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/081249		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
C07K 16/28 (2006.01) i; C12Q 1/68 (2018.01) i; A61K 39/00 (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) C07K; C12Q; A61K				
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; SIPOABS; CNKI; ISI web of Science; Genbank; EMBL; NATIONAL BIO-SEQUENCE DATABASE OF CHINESE PATENT: B7H3, B7-H3, antibody, CDR, 抗体, monoclonal antibody, search for SEQ ID NOs: 6-26				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	CN 102892426 B (MACROGENICS, INC.), 31 August 2016 (31.08.2016), entire document	1-20		
A	WO 2010096734 A2 (WAYNE JOHN CANCER INST. et al.), 26 August 2010 (26.08.2010), entire document	1-20		
A	CN 101104639 A (UNIV SOOCHOW), 16 January 2008 (16.01.2008), entire document	1-20		
A	CN 103687945 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.), 26 March 2014 (26.03.2014), entire document	1-20		
A	CN 106279416 A (MACROGENICS, INC.), 04 January 2017 (04.01.2017), entire document	1-20		
A	WO 2015181267 A1 (SPRING BIOSCIENCE CORP. et al.), 03 December 2015 (03.12.2015), entire document	1-20		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 25 May 2018		Date of mailing of the international search report 21 June 2018		
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451		Authorized officer WU, Li Telephone No. 62411046		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/081249

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.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claim 20 relates to a method for the treatment of the human or animal body, which does not comply with the requirements of PCT Rule 39.1(iv). This search is performed based on after being amended same to a pharmaceutical use.
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/081249

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102892426 B	31 August 2016	US 9714296 B2	25 July 2017
		EA 201270734 A1	30 April 2013
		KR 20130010117 A	25 January 2013
		EP 2542256 A2	09 January 2013
		PE 04792013 A1	12 May 2013
		US 2013149236 A1	13 June 2013
		PE 07792017 A1	04 July 2017
		EP 2542256 A4	12 February 2014
		TW I551296 B	01 October 2016
		US 9150656 B2	06 October 2015
		US 2015274838 A1	01 October 2015
		CO 6630123 A2	01 March 2013
		MA 34062 B1	05 March 2013
		TN 2012000437 A1	30 January 2014
		TW 201708258 A	01 March 2017
		EP 2982380 A1	10 February 2016
		ZA 201206556 B	29 May 2013
		CR 20120450 A	27 December 2012
		AU 2011223782 B2	18 September 2014
		JP 5998060 B2	28 September 2016
		MX 345232 B	20 January 2017
		GE P201706660 B	25 April 2017
		TW 201707724 A	01 March 2017
		JP 6294414 B2	14 March 2018
		CL 2016000284 A1	02 September 2016
		CN 102892426 A	23 January 2013
		NZ 701539 A	24 April 2015
		HK 1221154 A1	26 May 2017
		SG 10201604336V A	28 July 2016
		HN 2012001846 A	04 May 2015
		CN 106279416 A	04 January 2017
		TW 201617096 A	16 May 2016
		TW 201439120 A	16 October 2014
		AU 2011223782 A1	20 September 2012
		WO 2011109400 A2	09 September 2011
		MY 156358 A	15 February 2016
		US 2015259434 A1	17 September 2015
		NZ 602161 A	24 December 2014
		EC SP12012139 A	28 December 2012
		TW 201130514 A	16 September 2011
		US 2017362333 A1	21 December 2017
		KR 101828570 B1	13 February 2018
		WO 2011109400 A3	24 November 2011
		JP 2013520994 A	10 June 2013
		NZ 705128 A	24 April 2015
		CL 2012002433 A1	22 March 2013
		TW 201410255 A	16 March 2014
		CA 2791658 A1	09 September 2011
WO 2010096734 A2	26 August 2010	JP 2017035086 A	16 February 2017
		US 2015301059 A1	22 October 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/081249

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101104639 A CN 103687945 A	16 January 2008	EP 2399130 A2	28 December 2011
	26 March 2014	AU 2010215838 A1	26 August 2010
		US 2011206705 A1	25 August 2011
		EP 2399130 A4	06 June 2012
		WO 2010096734 A3	27 January 2011
		CA 2729593 A1	26 August 2010
		None	
		MX 344773 B	06 January 2017
		JP 2016165294 A	15 September 2016
		EP 2703486 A1	05 March 2014
		IL 229061 D0	31 December 2013
		ZA 201307983 B	27 January 2016
		CN 103687945 B	12 October 2016
		US 9371395 B2	21 June 2016
		EP 2703486 A4	25 February 2015
		AU 2012248470 A1	21 November 2013
		WO 2012147713 A1	01 November 2012
		US 2016368990 A1	22 December 2016
		MX 2013012285 A	21 November 2013
		CO 6811812 A2	16 December 2013
		SG 194620 A1	30 December 2013
		JP 6224759 B2	01 November 2017
		JP 5917498 B2	18 May 2016
		TW 201249869 A	16 December 2012
		EP 2703486 B1	07 March 2018
		KR 20140033018 A	17 March 2014
		NZ 616809 A	28 August 2015
		CA 2834136 C	17 April 2018
		US 2013078234 A1	28 March 2013
		TW I561531 B	11 December 2016
		RU 2013152164 A	27 May 2015
		CA 2834136 A1	01 November 2012
		JP WO 2012147713 A1	28 July 2014
		AU 2012248470 B2	27 October 2016
CN 106279416 A	04 January 2017	US 9714296 B2	25 July 2017
		EA 201270734 A1	30 April 2013
		KR 20130010117 A	25 January 2013
		EP 2542256 A2	09 January 2013
		PE 04792013 A1	12 May 2013
		US 2013149236 A1	13 June 2013
		PE 07792017 A1	04 July 2017
		EP 2542256 A4	12 February 2014
		TW I551296 B	01 October 2016
		US 9150656 B2	06 October 2015
		US 2015274838 A1	01 October 2015
		CO 6630123 A2	01 March 2013
		MA 34062 B1	05 March 2013
		TN 2012000437 A1	30 January 2014
		TW 201708258 A	01 March 2017
		EP 2982380 A1	10 February 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/081249

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015181267 A1	03 December 2015	ZA 201206556 B	29 May 2013
		CR 20120450 A	27 December 2012
		AU 2011223782 B2	18 September 2014
		JP 5998060 B2	28 September 2016
		MX 345232 B	20 January 2017
		GE P201706660 B	25 April 2017
		TW 201707724 A	01 March 2017
		JP 6294414 B2	14 March 2018
		CL 2016000284 A1	02 September 2016
		CN 102892426 A	23 January 2013
		NZ 701539 A	24 April 2015
		HK 1221154 A1	26 May 2017
		SG 10201604336V A	28 July 2016
		CN 102892426 B	31 August 2016
		HN 2012001846 A	04 May 2015
		TW 201617096 A	16 May 2016
		TW 201439120 A	16 October 2014
		AU 2011223782 A1	20 September 2012
		WO 2011109400 A2	09 September 2011
		MY 156358 A	15 February 2016
		US 2015259434 A1	17 September 2015
		NZ 602161 A	24 December 2014
		EC SP12012139 A	28 December 2012
		TW 201130514 A	16 September 2011
		US 2017362333 A1	21 December 2017
		KR 101828570 B1	13 February 2018
		WO 2011109400 A3	24 November 2011
		JP 2013520994 A	10 June 2013
		NZ 705128 A	24 April 2015
		CL 2012002433 A1	22 March 2013
		TW 201410255 A	16 March 2014
		CA 2791658 A1	09 September 2011
		JP 2017035086 A	16 February 2017
		CA 2947660 A1	03 December 2015
		JP 2017524725 A	31 August 2017
		US 2017073416 A1	16 March 2017
		AU 2015265976 A1	13 October 2016
		EP 3149040 A1	05 April 2017

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2018/081249																					
A. 主题的分类 C07K 16/28(2006.01)i; C12Q 1/68(2018.01)i; A61K 39/00(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) C07K; C12Q; A61K 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;SIPOABS;CNKI;ISI web of Science;Genbank;EMBL;中国专利生物序列检索系统:B7H3, B7-H3, antibody, CDR, 抗体, monoclonal antibody, 基于SEQ ID NOs:6-26的序列检索																							
C. 相关文件 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 60%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 30%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN 102892426 B (宏观基因有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO 2010096734 A2 (WAYNE JOHN CANCER INST等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN 101104639 A (UNIV SOOCHOW) 2008年 1月 16日 (2008 - 01 - 16) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN 103687945 A (DAIICHI SANKYO CO LTD) 2014年 3月 26日 (2014 - 03 - 26) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN 106279416 A (宏观基因有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO 2015181267 A1 (SPRING BIOSCIENCE CORP等) 2015年 12月 3日 (2015 - 12 - 03) 全文</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 102892426 B (宏观基因有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文	1-20	A	WO 2010096734 A2 (WAYNE JOHN CANCER INST等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文	1-20	A	CN 101104639 A (UNIV SOOCHOW) 2008年 1月 16日 (2008 - 01 - 16) 全文	1-20	A	CN 103687945 A (DAIICHI SANKYO CO LTD) 2014年 3月 26日 (2014 - 03 - 26) 全文	1-20	A	CN 106279416 A (宏观基因有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文	1-20	A	WO 2015181267 A1 (SPRING BIOSCIENCE CORP等) 2015年 12月 3日 (2015 - 12 - 03) 全文	1-20
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 102892426 B (宏观基因有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文	1-20																					
A	WO 2010096734 A2 (WAYNE JOHN CANCER INST等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文	1-20																					
A	CN 101104639 A (UNIV SOOCHOW) 2008年 1月 16日 (2008 - 01 - 16) 全文	1-20																					
A	CN 103687945 A (DAIICHI SANKYO CO LTD) 2014年 3月 26日 (2014 - 03 - 26) 全文	1-20																					
A	CN 106279416 A (宏观基因有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文	1-20																					
A	WO 2015181267 A1 (SPRING BIOSCIENCE CORP等) 2015年 12月 3日 (2015 - 12 - 03) 全文	1-20																					
☐ 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 “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 2018年 5月 25日		国际检索报告邮寄日期 2018年 6月 21日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 吴立 电话号码 62411046																					

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/081249

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第I页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求20涉及人体或动物体的治疗方法，不符合细则39.1(iv)的规定。本检索是基于将其修改为医药用途后进行的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/081249

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)
CN	102892426	B	2016年 8月 31日	US 9714296 B2	2017年 7月 25日
				EA 201270734 A1	2013年 4月 30日
				KR 20130010117 A	2013年 1月 25日
				EP 2542256 A2	2013年 1月 9日
				PE 04792013 A1	2013年 5月 12日
				US 2013149236 A1	2013年 6月 13日
				PE 07792017 A1	2017年 7月 4日
				EP 2542256 A4	2014年 2月 12日
				TW I551296 B	2016年 10月 1日
				US 9150656 B2	2015年 10月 6日
				US 2015274838 A1	2015年 10月 1日
				CO 6630123 A2	2013年 3月 1日
				MA 34062 B1	2013年 3月 5日
				TN 2012000437 A1	2014年 1月 30日
				TW 201708258 A	2017年 3月 1日
				EP 2982380 A1	2016年 2月 10日
				ZA 201206556 B	2013年 5月 29日
				CR 20120450 A	2012年 12月 27日
				AU 2011223782 B2	2014年 9月 18日
				JP 5998060 B2	2016年 9月 28日
				MX 345232 B	2017年 1月 20日
				GE P201706660 B	2017年 4月 25日
				TW 201707724 A	2017年 3月 1日
				JP 6294414 B2	2018年 3月 14日
				CL 2016000284 A1	2016年 9月 2日
				CN 102892426 A	2013年 1月 23日
				NZ 701539 A	2015年 4月 24日
				HK 1221154 A1	2017年 5月 26日
				SG 10201604336V A	2016年 7月 28日
				HN 2012001846 A	2015年 5月 4日
				CN 106279416 A	2017年 1月 4日
				TW 201617096 A	2016年 5月 16日
				TW 201439120 A	2014年 10月 16日
				AU 2011223782 A1	2012年 9月 20日
				WO 2011109400 A2	2011年 9月 9日
				MY 156358 A	2016年 2月 15日
				US 2015259434 A1	2015年 9月 17日
				NZ 602161 A	2014年 12月 24日
				EC SP12012139 A	2012年 12月 28日
				TW 201130514 A	2011年 9月 16日
				US 2017362333 A1	2017年 12月 21日
				KR 101828570 B1	2018年 2月 13日
				WO 2011109400 A3	2011年 11月 24日
				JP 2013520994 A	2013年 6月 10日
				NZ 705128 A	2015年 4月 24日
				CL 2012002433 A1	2013年 3月 22日
				TW 201410255 A	2014年 3月 16日
				CA 2791658 A1	2011年 9月 9日
				JP 2017035086 A	2017年 2月 16日
WO	2010096734	A2	2010年 8月 26日	US 2015301059 A1	2015年 10月 22日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/081249

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)	
						EP 2399130 A2		2011年 12月 28日	
						AU 2010215838 A1		2010年 8月 26日	
						US 2011206705 A1		2011年 8月 25日	
						EP 2399130 A4		2012年 6月 6日	
						WO 2010096734 A3		2011年 1月 27日	
						CA 2729593 A1		2010年 8月 26日	
CN 101104639 A				2008年 1月 16日		无			
CN 103687945 A				2014年 3月 26日		MX 344773 B		2017年 1月 6日	
						JP 2016165294 A		2016年 9月 15日	
						EP 2703486 A1		2014年 3月 5日	
						IL 229061 D0		2013年 12月 31日	
						ZA 201307983 B		2016年 1月 27日	
						CN 103687945 B		2016年 10月 12日	
						US 9371395 B2		2016年 6月 21日	
						EP 2703486 A4		2015年 2月 25日	
						AU 2012248470 A1		2013年 11月 21日	
						WO 2012147713 A1		2012年 11月 1日	
						US 2016368990 A1		2016年 12月 22日	
						MX 2013012285 A		2013年 11月 21日	
						CO 6811812 A2		2013年 12月 16日	
						SG 194620 A1		2013年 12月 30日	
						JP 6224759 B2		2017年 11月 1日	
						JP 5917498 B2		2016年 5月 18日	
						TW 201249869 A		2012年 12月 16日	
						EP 2703486 B1		2018年 3月 7日	
						KR 20140033018 A		2014年 3月 17日	
						NZ 616809 A		2015年 8月 28日	
						CA 2834136 C		2018年 4月 17日	
						US 2013078234 A1		2013年 3月 28日	
						TW I561531 B		2016年 12月 11日	
						RU 2013152164 A		2015年 5月 27日	
						CA 2834136 A1		2012年 11月 1日	
						JP WO2012147713 A1		2014年 7月 28日	
						AU 2012248470 B2		2016年 10月 27日	
CN 106279416 A				2017年 1月 4日		US 9714296 B2		2017年 7月 25日	
						EA 201270734 A1		2013年 4月 30日	
						KR 20130010117 A		2013年 1月 25日	
						EP 2542256 A2		2013年 1月 9日	
						PE 04792013 A1		2013年 5月 12日	
						US 2013149236 A1		2013年 6月 13日	
						PE 07792017 A1		2017年 7月 4日	
						EP 2542256 A4		2014年 2月 12日	
						TW I551296 B		2016年 10月 1日	
						US 9150666 B2		2015年 10月 6日	
						US 2015274838 A1		2015年 10月 1日	
						CO 6630123 A2		2013年 3月 1日	
						MA 34062 B1		2013年 3月 5日	
						TN 2012000437 A1		2014年 1月 30日	
						TW 201708258 A		2017年 3月 1日	
						EP 2982380 A1		2016年 2月 10日	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/081249

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)
		ZA 201206556 B	2013年 5月 29日
		CR 20120450 A	2012年 12月 27日
		AU 2011223782 B2	2014年 9月 18日
		JP 5998060 B2	2016年 9月 28日
		MX 345232 B	2017年 1月 20日
		GE P201706660 B	2017年 4月 25日
		TW 201707724 A	2017年 3月 1日
		JP 6294414 B2	2018年 3月 14日
		CL 2016000284 A1	2016年 9月 2日
		CN 102892426 A	2013年 1月 23日
		NZ 701539 A	2015年 4月 24日
		HK 1221154 A1	2017年 5月 26日
		SG 10201604336V A	2016年 7月 28日
		CN 102892426 B	2016年 8月 31日
		HN 2012001846 A	2015年 5月 4日
		TW 201617096 A	2016年 5月 16日
		TW 201439120 A	2014年 10月 16日
		AU 2011223782 A1	2012年 9月 20日
		WO 2011109400 A2	2011年 9月 9日
		MY 156358 A	2016年 2月 15日
		US 2015259434 A1	2015年 9月 17日
		NZ 602161 A	2014年 12月 24日
		EC SP12012139 A	2012年 12月 28日
		TW 201130514 A	2011年 9月 16日
		US 2017362333 A1	2017年 12月 21日
		KR 101828570 B1	2018年 2月 13日
		WO 2011109400 A3	2011年 11月 24日
		JP 2013520994 A	2013年 6月 10日
		NZ 705128 A	2015年 4月 24日
		CL 2012002433 A1	2013年 3月 22日
		TW 201410255 A	2014年 3月 16日
		CA 2791658 A1	2011年 9月 9日
		JP 2017035086 A	2017年 2月 16日
WO 2015181267 A1	2015年 12月 3日	CA 2947660 A1	2015年 12月 3日
		JP 2017524725 A	2017年 8月 31日
		US 2017073416 A1	2017年 3月 16日
		AU 2015265976 A1	2016年 10月 13日
		EP 3149040 A1	2017年 4月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D

(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, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, 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, JO, JP, 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, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (71) 出願人 508209602
 シャンハイ ヘンルイ ファーマスーティカル カンパニー リミテッド
 SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 中華人民共和国 シャンハイ, ミンシン・ディストリクト, ウェンジン・ロード No. 279
- (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
- (74) 代理人 230118913
 弁理士 杉村 光嗣
- (74) 代理人 100214259
 弁理士 山本 睦也
- (72) 発明者 グ ジンミン
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード
 ナンバー 279
- (72) 発明者 ワン シャオフア
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード
 ナンバー 279
- (72) 発明者 イェ シン
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード
 ナンバー 279
- (72) 発明者 ヤン リウチン
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード
 ナンバー 279
- (72) 発明者 チャン ティン
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード
 ナンバー 279
- (72) 発明者 タオ ウェイカン
 中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード

ナンバー 279

(72)発明者 チャン リャンシャン

中華人民共和国 200245 シャンハイ ミンハン ディストリクト ウェンジン ロード

ナンバー 279

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 CE12 DA05 DA14

4B065 AA93X AA94Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46

4C084 AA13 NA14 ZB211 ZB261

4C085 AA14 AA15 BB41 BB43 CC23 DD62 EE01

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 EA51 FA74 GA26

专利名称(译)	b7-h3抗体，其抗原结合片段及其医学用途		
公开(公告)号	JP2020515251A	公开(公告)日	2020-05-28
申请号	JP2019552850	申请日	2018-03-30
[标]申请(专利权)人(译)	江苏恒瑞医药股份有限公司 上海恒瑞医药有限公司		
申请(专利权)人(译)	Jiensu Henrui Medel信有限公司 上海Henrui制药股份有限公司		
[标]发明人	チャンリャンシャン		
发明人	グジンミン ワン シャオファ イエ シン ヤン リウチン チャン ティン タオ ウエイカン チャン リャンシャン		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/30 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395 A61K48/00 A61P43/00 A61P35/00 G01N33/53		
CPC分类号	A61K39/00 C07K16/28 C12Q1/68 C07K16/2827 C07K2317/21 C07K2317/92 G01N33/577 G01N2333 /70532		
FI分类号	C12N15/13 C07K16/30.ZNA C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395.N A61K48/00 A61P43/00.105 A61P35/00 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA93X 4B065 /AA94Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB211 4C084/ZB261 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085 /CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	杉村健二 山本 睦也		
优先权	201710206261.2 2017-03-31 CN		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了B7-H3抗体，其抗原结合片段及其医学用途。此外，本发明公开了包含所述B7-H3抗体或其抗原结合片段的药物组合，以及其作为药物的用途。特别地，本发明公开了人B7-H3抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗与B7-H3相关的疾病或病症的药物中的用途。

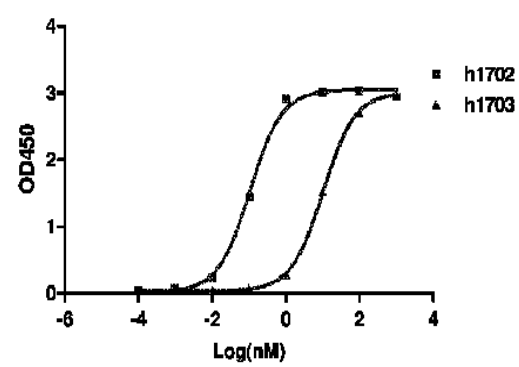


图 1