

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-514347(P2019-514347A)

【公表日】令和1年6月6日(2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報2019-021

【出願番号】特願2018-546004(P2018-546004)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	33/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	

C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/28	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	33/14	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	38/21	
A 6 1 P	7/00	

【手続補正書】**【提出日】**令和2年3月3日(2020.3.3)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

TREM1タンパク質と結合する単離された抗体であって、単離された抗体の不在下での、一又は複数のTREM1リガンドの、TREM1タンパク質との結合によって誘導される一又は複数のTREM1活性と比較して、一又は複数のTREM1リガンドの、TREM1タンパク質との結合によって誘導される一又は複数のTREM1活性を増強する、単離された抗体。

【請求項2】

一又は複数のTREM1リガンドと、TREM1タンパク質との結合について競合する

、請求項 1 に記載の単離された抗体。

【請求項 3】

TREM1 依存性遺伝子発現を誘導する、請求項 1 又は 2 に記載の単離された抗体。

【請求項 4】

TREM1 の細胞表面クラスター化の不在下で、TREM1 依存性遺伝子発現を誘導する、請求項 3 に記載の単離された抗体。

【請求項 5】

TREM1 の細胞表面クラスター化を誘導又は保持することによって TREM1 依存性遺伝子発現を誘導する、請求項 3 に記載の単離された抗体。

【請求項 6】

樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、单球、ミクログリア、マクロファージ、好中球、NK 細胞、破骨細胞、皮膚のランゲルハンス細胞及びクッパー細胞からなる群から選択される初代細胞で、又は細胞株で、in vitro で、一又は複数の TREM1 リガンドの、TREM1 タンパク質との結合によって誘導される一又は複数の TREM1 活性を増強する、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 7】

TI - 6 2 及び TI - 6 3 から選択される抗体の HVR - L 1、HVR - L 2、HVR - L 3、HVR - H 1、HVR - H 2 及び HVR - H 3 を含む、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 8】

TI - 6 2 及び TI - 6 3 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 9】

プレートに結合し、かつ可溶性である場合に、TREM1 依存性遺伝子発現を誘導する、TREM1 タンパク質に結合する単離された抗体。

【請求項 10】

一又は複数の TREM1 リガンドと、TREM1 タンパク質との結合について競合する、請求項 9 に記載の単離された抗体。

【請求項 11】

リガンドにより誘導されるシグナル伝達を阻害する、請求項 9 又は 10 に記載の単離された抗体。

【請求項 12】

一又は複数の TREM1 リガンドの TREM1 タンパク質との結合によって誘導される一又は複数の TREM1 活性を阻害する、請求項 9 ~ 11 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 13】

TI - 7 6、TI - 7 2、TI - 5 6、TI - 7 3、TI - 5 4、TI - 2 0、TI - 2 5、TI - 2、TI - 1 4、TI - 1 5、TI - 1 6、TI - 1 7、TI - 1 8、TI - 1 9、TI - 7 0、TI - 7 1、TI - 7 4、TI - 7 5、TI - 6 7、TI - 6 8、TI - 6 9、TI - 5 1、TI - 5 7、TI - 7 7、TI - 7 8、TI - 1 2、TI - 2 2、TI - 2 3、TI - 2 4、TI - 3 3、及び TI - 3 5 から選択される抗体の HVR - L 1、HVR - L 2、HVR - L 3、HVR - H 1、HVR - H 2 及び HVR - H 3 を含む、請求項 9 ~ 12 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 14】

TI - 7 6、TI - 7 2、TI - 5 6、TI - 7 3、TI - 5 4、TI - 2 0、TI - 2 5、TI - 2、TI - 1 4、TI - 1 5、TI - 1 6、TI - 1 7、TI - 1 8、TI - 1 9、TI - 7 0、TI - 7 1、TI - 7 4、TI - 7 5、TI - 6 7、TI - 6 8、TI - 6 9、TI - 5 1、TI - 5 7、TI - 7 7、TI - 7 8、TI - 1 2、TI - 2 2、TI - 2 3、TI - 2 4、TI - 3 3、及び TI - 3 5 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 9 ~ 13 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 15】

可溶性である場合に、リガンド結合を遮断し、かつリガンドにより誘導されるシグナル伝達を阻害する；かつ

プレートに結合する場合に、TREM1 依存性遺伝子発現を誘導し、かつ可溶性である場合に、TREM1 依存性遺伝子発現を誘導しない、

TREM1 タンパク質に結合する単離された抗体。

【請求項 16】

一又は複数の TREM1 リガンドの TREM1 タンパク質との結合によって誘導される
一又は複数の TREM1 活性を阻害する、請求項 15 に記載の単離された抗体。

【請求項 17】

TI - 34、TI - 39、TI - 40、TI - 41、TI - 58、TI - 59、TI - 60、TI - 61、TI - 3、TI - 4、TI - 7、TI - 42、TI - 47、TI - 66、TI - 79、TI - 80、TI - 36、及び TI - 38 から選択される抗体の HVR - L1、HVR - L2、HVR - L3、HVR - H1、HVR - H2 及び HVR - H3 を含む請求項 15 又は 16 に記載の単離された抗体。

【請求項 18】

TI - 34、TI - 39、TI - 40、TI - 41、TI - 58、TI - 59、TI - 60、TI - 61、TI - 3、TI - 4、TI - 7、TI - 42、TI - 47、TI - 66、TI - 79、TI - 80、TI - 36、及び TI - 38 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 15 ~ 17 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 19】

一又は複数の細胞での TREM1 のレベルを低下させる、請求項 1 ~ 18 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 20】

樹状細胞、骨髄由来樹状細胞、単球、ミクログリア、マクロファージ、好中球、NK 細胞、破骨細胞、皮膚のランゲルハンス細胞及びクッパー細胞からなる群から選択される初代細胞で、又は細胞株で、in vitro で、TREM1 のレベルを低下させる、請求項 19 に記載の単離された抗体。

【請求項 21】

- 一又は複数の TREM1 活性が、
- (a) DAP12 との TREM1 結合、
- (b) TREM1 リン酸化、
- (c) DAP12 リン酸化、

から選択される、請求項 1 ~ 20 の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 22】

TI - 1、TI - 5、TI - 6、TI - 8、TI - 9、TI - 10、TI - 11、TI - 13、TI - 21、TI - 26、TI - 27、TI - 28、TI - 29、TI - 30、TI - 31、TI - 32、TI - 37、TI - 43、TI - 44、TI - 45、TI - 46、TI - 48、TI - 50、TI - 52、TI - 53、TI - 55、TI - 64、及び TI - 65 から選択される抗体の HVR - L1、HVR - L2、HVR - L3、HVR - H1、HVR - H2 及び HVR - H3 を含む TREM1 タンパク質に結合する単離された抗体。

【請求項 23】

TI - 1、TI - 5、TI - 6、TI - 8、TI - 9、TI - 10、TI - 11、TI - 13、TI - 21、TI - 26、TI - 27、TI - 28、TI - 29、TI - 30、TI - 31、TI - 32、TI - 37、TI - 43、TI - 44、TI - 45、TI - 46、TI - 48、TI - 50、TI - 52、TI - 53、TI - 55、TI - 64、及び TI - 65 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 22 に記載の単離された抗体。

【請求項 2 4】

抗体が、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4アイソタイプである、請求項1～23の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 2 5】

阻害性Fc受容体と結合する、請求項24に記載の単離された抗体。

【請求項 2 6】

阻害性Fc受容体が阻害性Fc-受容体IIB(FcIIB)である、請求項25に記載の単離された抗体。

【請求項 2 7】

(a) 単離された抗体が、ヒトIgG1アイソタイプを有し、N297A、D265A、D270A、L234A、L235A、G237A、C226S、C229S、E233P、L234V、L234F、L235E、P331S、S267E、L328F、A330L、M252Y、S254T、T256E、L328E、P238D、S267E、L328F、E233D、G237D、H268D、P271G、A330R及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置で、Fc領域中に一又は複数のアミノ酸置換を含むか(残基の番号付けはEU又はKabat番号付けに従う)、又はグリシン236に対応する位置でFc領域中にアミノ酸欠失を含む、

(b) 単離された抗体が、IgG1アイソタイプを有し、IgG2アイソタイプ重鎖定常ドメイン1(CH1)及びヒンジ領域を含み、任意選択的に、IgG2アイソタイプCH1及びヒンジ領域が、ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAPVLQSS GLYSLSVVVT VPSSNFGTQT YTCNVVDHKPS NTKVDKTVERKCCV ECP PCP(配列番号476)のアミノ酸配列を含み、任意選択的に、抗体Fc領域が、S267Eアミノ酸置換、L328Fアミノ酸置換又は両方、及び/又はN297A又はN297Qアミノ酸置換を含むか(残基の番号付けはEU番号付けに従う)、

(c) 単離された抗体が、IgG2アイソタイプを有し、P238S、V234A、G237A、H268A、H268Q、V309L、A330S、P331S、C214S、C232S、C233S、S267E、L328F、M252Y、S254T、T256E、H268E、N297A、N297Q、A330L及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置でFc領域中に一又は複数のアミノ酸置換を含むか(残基の番号付けはEU又はKabat番号付けに従う)、

(d) 単離された抗体が、ヒトIgG4アイソタイプを有し、L235A、G237A、S228P、L236E、S267E、E318A、L328F、M252Y、S254T、T256E、E233P、F234V、L234A/F234A、S228P、S241P、L248E、T394D、N297A、N297Q、L235E及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される残基位置でFc領域中に一又は複数のアミノ酸置換を含むか(残基の番号付けはEU又はKabat番号付けに従う)、或いは

(e) 単離された抗体が、ハイブリッドIgG2/4アイソタイプを有し、任意選択的に、ヒトIgG2のアミノ酸118-260及びヒトIgG4のアミノ酸261-447を含むアミノ酸配列を含む(残基の番号付けはEU又はKabat番号付けに従う)、請求項1～26の何れか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 2 8】

請求項1～27の何れか一項に記載の抗体をコードする核酸配列を含む、単離された核酸。

【請求項 2 9】

請求項28に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 3 0】

請求項28に記載の核酸又は請求項29に記載のベクターを含む単離された宿主細胞。

【請求項 3 1】

TREM1と結合する抗体を産生する方法であって、抗体が産生されるように請求項3

0に記載の細胞を培養することを含む方法。

【請求項32】

細胞によって產生された抗体を回収することをさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

認知症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、混合型認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病、正常圧水頭症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、タウオパチー病、那須・ハコラ病、卒中、急性外傷、慢性外傷、認知欠損、記憶喪失、ループス、急性及び慢性大腸炎、関節リウマチ、創傷治癒、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、肥満症、マラリア、本態性振戦、中枢神経系ループス、ベーチェット病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、進行性核上性麻痺、大脑皮質基底核神経節変性症、急性播種性脳脊髄炎、肉芽腫性障害、サルコイドーシス、加齢の疾患、発作、脊髄損傷、外傷性脳損傷、加齢関連黄斑変性症、網膜内障、網膜色素変性症、網膜変性症、気道感染症、敗血症、眼の感染症、全身感染症、ループス、関節炎、多発性硬化症、低骨密度、骨粗鬆症、骨形成、大理石骨病、パジェット骨病、膀胱癌、脳癌、子宮頸癌、肝臓癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、卵巣癌、線維肉腫、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多発性骨髄腫、真性赤血球増加症、本態性血小板增多症、原発性又は特発性骨髄線維症、原発性又は特発性骨髄硬化症、骨髄由来腫瘍、甲状腺癌、感染症、CNSヘルペス、寄生虫感染症、トリパノソーマ感染症、クルージ感染、緑膿菌(*pseudomonas aeruginosa*)感染、ドノバンリッシュマニア(*leishmania donovani*)感染、群Bストレプトコッカス属(*streptococcus*)感染、カンピロバクター・ジェジュニ(*campylobacter jejuni*)感染、髄膜炎菌(*neisseria meningitidis*)感染、I型HIV及びインフルエンザ菌(*haemophilus influenzae*)からなる群から選択される疾患、障害又は損傷を有するリスクを防止、低減する、又はそれを有する個体を治療するための医薬であって、治療有効量の、請求項1～27の何れか一項に記載の抗体を含む医薬。

【請求項34】

疾患ががんであり、阻害性チェックポイント分子と特異的に結合する抗体、阻害性サイトカインと特異的に結合する抗体、刺激性チェックポイントタンパク質と特異的に結合するアゴニスト抗体、刺激性サイトカイン、及び標準的又は治験的抗癌療法から選択される少なくとも一つの追加の治療剤を更に含む、請求項33に記載の医薬。

【請求項35】

(a) 阻害性チェックポイント分子と特異的に結合する抗体が、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗PD-L2抗体、抗PD-1抗体、抗B7-H3抗体、抗B7-H4抗体及び抗HVEM抗体、抗B-及びT-リンパ球アテニュエータ(BTLA)抗体、抗キラー阻害性受容体(KIR)抗体、抗GAL9抗体、抗TIM3抗体、抗A2AR抗体、抗LAG-3抗体、抗ホスファチジルセリン抗体、抗CD27抗体及びそれらの任意の組合せからなる群から選択され、

(b) 阻害性サイトカインと特異的に結合する抗体が、抗CCl2抗体、抗CSF-1抗体、抗IL-2抗体及びそれらの任意の組合せからなる群から選択され、

(c) 刺激性チェックポイントタンパク質と特異的に結合するアゴニスト抗体が、アゴニスト抗CD40抗体、アゴニスト抗OX40抗体、アゴニスト抗ICOS抗体、アゴニスト抗CD28抗体、アゴニスト抗CD137/4-1BB抗体、アゴニスト抗CD27抗体、アゴニスト抗グルコルチコイドによって誘導されるTNFR関連タンパク質GITR抗体及びそれらの任意の組合せからなる群から選択され、

(d) 刺激性サイトカインが、TNF-、IL-10、IL-6、IL-8、CRP、ケモカインタンパク質ファミリーのTGF-メンバー、IL20ファミリーメンバー、IL-33、LIF、OSM、CNTF、TGF-、IL-11、IL-12、IL-

- 17、IL-8、IL-23、IFN-、IFN-、IL-2、IL-18、GM-C SF、G-CSF 及びそれらの任意の組合せからなる群から選択され、

(e) 標準的及び治験的抗癌療法が、放射線療法、細胞傷害性化学療法、標的療法、ホルモン療法、イマチニブ(Gleevect(登録商標))、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、ペバシズマブ(Avastin(登録商標))、オファツムマブ(Arzerra(登録商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、MabThera(登録商標)、Zytux(登録商標)、寒冷療法、焼灼術、ラジオ波焼灼術、養子細胞移入(ACT)、キメラ抗原受容体T細胞移入(CAR-T)、ワクチン療法及びサイトカイン療法からなる群から選択される一又は複数の療法である、請求項34に記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0187

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0187】

いくつかの実施態様では、TREM1活性を増強する本開示の抗TREM1抗体は、配列ARGPSWIDV(配列番号477)を含む重鎖HVR3、コンセンサス配列SIS-S-GYYW(配列番号478)を含む重鎖HVR1及び/又はコンセンサス配列WIG(S/Y)IYxSGxTYY(配列番号479)を含む重鎖HVR2抗原接觸領域を含み、「WIG」は、重鎖FR2のC末端アミノ酸配列である。いくつかの実施態様では、TREM1活性を増強する本開示の抗TREM1抗体は、配列ARELYAYSSPMFYGMDV(配列番号480)を含む重鎖HVR3、コンセンサス配列SISS-GYYW(配列番号478)を含む重鎖HVR1及び/又はコンセンサス配列WIG(S/Y)IYxSGxTYY(配列番号479)を含む重鎖HVR2抗原接觸領域を含み、「WIG」は、重鎖FR2のC末端アミノ酸配列である。いくつかの実施態様では、TREM1活性を増強する本開示の抗TREM1抗体は、配列QQDVSDFT(配列番号101)を含む軽鎖HVR3、コンセンサス配列QS(I/V)S(配列番号482)を含む軽鎖HVR1及び/又はコンセンサス配列LLIY(G/A)ASS(配列番号483)を含む軽鎖HVR2抗原接觸領域を含み、「LLIY」(配列番号484)は、軽鎖FR2のC末端アミノ酸配列である。いくつかの実施態様では、TREM1活性を増強する本開示の抗TREM1抗体は、配列QQLYHAPPIT(配列番号485)を含む軽鎖HVR3、コンセンサス配列QS(I/V)S(配列番号482)を含む軽鎖HVR1及び/又はコンセンサス配列LLIY(G/A)ASS(配列番号483)を含む軽鎖HVR2抗原接觸領域を含み、「LLIY」(配列番号484)は、軽鎖FR2のC末端アミノ酸配列である。いくつかの実施態様では、TREM1活性を増強する抗体は、配列ARGPSWIDV(配列番号477)又はARELYAYSSPMFYGMDV(配列番号481)を含む重鎖HVR3、コンセンサス配列SISS-GYYW(配列番号478)を含む重鎖HVR1、コンセンサス配列WIG(S/Y)IYxSGxTYY(配列番号479)を含む重鎖HVR2抗原接觸領域を含み、「WIG」は、重鎖FR2のC末端アミノ酸配列、配列QQDVSDFT(配列番号101)又はQQLYHAPPIT(配列番号485)を含む軽鎖HVR3、コンセンサス配列QS(I/V)S(配列番号482)を含む軽鎖HVR1配列及びコンセンサス配列LLIY(G/A)ASS(配列番号483)を含む軽鎖HVR2抗原接觸領域であり、「LLIY」(配列番号484)は、軽鎖FR2のC末端アミノ酸配列である。