

【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3年3月25日(2021.3.25)

【公表番号】特表2020-505927(P2020-505927A)

【公表日】令和2年2月27日(2020.2.27)

【年通号数】公開・登録公報2020-008

【出願番号】特願2019-541323(P2019-541323)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/70 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N	1/21		
C 1 2 N	5/10		
C 1 2 N	15/70		Z
C 1 2 N	15/85		Z
C 0 7 K	16/18		
A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	37/04		
A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P	7/00		
A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	11/14		
A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	17/04		
A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	11/02		
A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	39/395		D
A 6 1 K	39/395		N
A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	38/20		
A 6 1 K	9/19		
A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K	47/18		
A 6 1 K	47/10		
A 6 1 K	47/26		
A 6 1 K	38/17	1 0 0	
A 6 1 K	47/68		
C 1 2 P	21/08		
C 0 7 K	16/24		
C 0 7 K	16/28		

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年2月9日(2021.2.9)

## 【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】

ヒトトリプターゼベータ1に結合する単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、前記抗体が、以下の6つの超可変領域(HVR)：

(a) D Y G M V (配列番号7)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、

(b) F I S S G S S T V Y Y A D T M K G (配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR

- H 2、

(c) R N Y D D W Y F D V (配列番号 8) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、

(d) S A S S S V T Y M Y (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、

(e) R T S D L A S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、及び

(f) Q H Y H S Y P L T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、前記ヒトリプターゼベータ 1 に結合する単離された抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記抗体が、(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、(b) 配列番号 10 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン、または (c) (a) に記載の VH ドメイン及び (b) に記載の VL ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

前記 VH ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

前記 VL ドメインが、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記抗体が、ヒトリプターゼベータ 1 の酵素活性を阻害することができる、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 6】

前記抗体が、約 120 pM ~ 約 0.5 nM の  $K_D$  で前記トリプターゼを結合する、請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 7】

前記抗体が、約 400 pM の  $K_D$  で前記トリプターゼを結合する、請求項 6 に記載の抗体。

【請求項 8】

前記抗体が、発色性合成ペプチド基質を使用するヒトリプターゼベータ酵素アッセイによって決定された場合に、約 2.5 nM 以下の IC50 でトリプターゼの活性を阻害する、請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 9】

(i) 前記抗体が、pH 6 でヒトリプターゼベータ 1 の酵素活性を阻害することができる；

(ii) 前記抗体が、気管支平滑筋細胞増殖及び/またはコラーゲン系収縮のトリプターゼ媒介刺激を阻害することができる；

(iii) 前記抗体が、マスト細胞ヒスタミン放出を阻害することができる；

(iv) 前記抗体が、IgE 誘発ヒスタミン放出及び/またはトリプターゼ誘発ヒスタミン放出を阻害することができる；

(v) 前記抗体が、カニクイザル気管支肺胞洗浄 (BAL) または鼻吸収試料におけるトリプターゼ活性を阻害することができる；

(vi) 前記抗体が、四量体のヒトリプターゼベータ 1 を解離することができる；

(vii) 前記抗体が、一価フォーマットにあるときに四量体のヒトリプターゼベータ 1 を解離することができる；及び/または

(viii) 前記抗体が、ヘパリンの存在下で四量体のヒトリプターゼベータ 1 を解離することができる、請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が、四量体のヒトリプターゼベータ 1 の小界面及び四量体のヒトリプターゼベータ 1 の大界面の両方を解離することができる、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 11】

前記抗体が、カニクイザルトリプターゼ、ヒトリプターゼアルファ、ヒトリプターゼベータ 2 及び/またはヒトリプターゼベータ 3 とさらに結合する、請求項 1 に記載の

抗体。

【請求項 1 2】

前記抗体が、ヒト化されている、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 3】

前記抗体が、I g G 抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 4】

前記 I g G 抗体が、I g G 1 抗体または I g G 4 抗体である、請求項 1 3 に記載の抗体

。

【請求項 1 5】

前記 I g G 4 抗体が、重鎖定常領域に S 2 2 8 P 変異 ( E U 番号付けに従う ) を含む、請求項 1 4 に記載の抗体。

【請求項 1 6】

前記抗体が、単一特異性抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 7】

前記抗体が、多重特異性抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 1 8】

前記抗体が、二重特異性抗体である、請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 1 9】

前記抗体が、ヒトトリプターゼベータ 1 に結合する第 1 の結合ドメインと、第 2 の生物学的分子に結合する第 2 の結合ドメインとを含み、前記第 2 の生物学的分子が、インターロイキン - 1 3 ( I L - 1 3 )、インターロイキン - 4 ( I L - 4 )、インターロイキン - 5 ( I L - 5 )、インターロイキン - 1 7 ( I L - 1 7 )、I g E、及びインターロイキン - 3 3 ( I L - 3 3 ) からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の抗体。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の抗体、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 1】

前記賦形剤が、抗酸化剤である、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記賦形剤が、約 0 . 1 m M ~ 約 1 m M の濃度で N - アセチルトリプトファンを含み、約 1 m M ~ 約 1 0 m M の濃度でメチオニンを含む、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

遮光容器内にあるか、またはプレフィルドシリンジ内にある、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項 5 に記載の抗体、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 5】

( a ) 配列番号 7 6 または配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む重鎖と、( b ) 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む、単離された抗体。

【請求項 2 6】

重鎖が、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 5 に記載の抗体。

【請求項 2 7】

( a ) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと、( b ) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む V L ドメインと、を含む、単離された抗体、またはその抗原結合断片。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の抗体、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 9】

ヒトトリプターゼベータ 1 に結合する抗体、またはその抗原結合断片をコードする、単

離された核酸、または単離された核酸のセットであって、前記抗体が、以下の6つの超可変領域(HVR)：

(a) D Y G M V (配列番号7)のアミノ酸配列を含むHVR - H1、

(b) F I S S G S S T V Y Y A D T M K G (配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR - H2、

(c) R N Y D D W Y F D V (配列番号8)のアミノ酸配列を含むHVR - H3、

(d) S A S S S V T Y M Y (配列番号4)のアミノ酸配列を含むHVR - L1、

(e) R T S D L A S (配列番号5)のアミノ酸配列を含むHVR - L2、及び

(f) Q H Y H S Y P L T (配列番号6)のアミノ酸配列を含むHVR - L3を含む、単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項30】**

前記抗体が、(a)配列番号9のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b)配列番号10のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c)(a)に記載のVHドメイン及び(b)に記載のVLドメインを含む、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項31】**

前記抗体が、(a)配列番号9のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b)配列番号10のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c)(a)に記載のVHドメイン及び(b)に記載のVLドメインを含む、請求項30に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項32】**

前記抗体が、(a)配列番号9のアミノ酸配列と少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ配列を含む重鎖可変(VH)ドメイン、(b)配列番号10のアミノ酸配列と少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメイン、または(c)(a)に記載のVHドメイン及び(b)に記載のVLドメインを含む、請求項31に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項33】**

前記抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含むVHドメインを含む、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項34】**

前記抗体が、配列番号10のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項35】**

前記抗体が、四量体のヒトリプターゼベータ1の小界面及び四量体のヒトリプターゼベータ1の大界面の両方を解離することができる、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項36】**

前記抗体が、カニクイザルトリプターゼ、ヒトリプターゼアルファ、ヒトリプターゼベータ2及び/またはヒトリプターゼベータ3とさらに結合する、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項37】**

前記抗体が、約1 nM以下の $K_D$ で前記トリプターゼを結合する、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項38】**

前記抗体が、約120 pM～約0.5 nMの $K_D$ で前記トリプターゼを結合する、請求項37に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項39】**

前記抗体が、約400 pMの $K_D$ で前記トリプターゼを結合する、請求項38に記載の

単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 40】**

前記抗体が、ヒトトリプターゼベータ1の酵素活性を阻害することができる、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 41】**

前記抗体が、発色性合成ペプチド基質を使用するヒトトリプターゼベータ酵素アッセイによって決定された場合に、約2.5 nM以下のIC50でトリプターゼの活性を阻害する、請求項40に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 42】**

(i) 前記抗体が、pH6でヒトトリプターゼベータ1の酵素活性を阻害することができる；

(ii) 前記抗体が、気管支平滑筋細胞増殖及び/またはコラーゲン系収縮のトリプターゼ媒介刺激を阻害することができる；

(iii) 前記抗体が、マスト細胞ヒスタミン放出を阻害することができる；

(iv) 前記抗体が、IgE誘発ヒスタミン放出及び/またはトリプターゼ誘発ヒスタミン放出を阻害することができる；

(v) 前記抗体が、カニクイザル気管支肺胞洗浄(BAL)または鼻吸収試料におけるトリプターゼ活性を阻害することができる；

(vi) 前記抗体が、四量体のヒトトリプターゼベータ1を解離することができる；

(vii) 前記抗体が、一価フォーマットにあるときに四量体のヒトトリプターゼベータ1を解離することができる；及び/または

(viii) 前記抗体が、ヘパリンの存在下で四量体のヒトトリプターゼベータ1を解離することができる、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

。

**【請求項 43】**

前記抗体が、モノクローナル抗体であるか、またはヒト化されている、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 44】**

前記抗体が、IgG抗体である、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 45】**

前記IgG抗体が、IgG1抗体またはIgG4抗体である、請求項44に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 46】**

前記IgG4抗体が、重鎖定常領域にS228P変異(EU番号付けに従う)を含む、請求項45に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 47】**

前記抗体が、単一特異性抗体であるか、または多重特異性抗体である、請求項29に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 48】**

前記多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項47に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 49】**

前記抗体が、ヒトトリプターゼベータ1に結合する第1の結合ドメインと、第2の生物学的分子に結合する第2の結合ドメインとを含み、前記第2の生物学的分子が、インターロイキン-13(IL-13)、インターロイキン-4(IL-4)、インターロイキン-5(IL-5)、インターロイキン-17(IL-17)、IgE、及びインターロイキン-33(IL-33)からなる群から選択される、請求項48に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 50】**

ヒトトリプターゼベータ1に結合する抗体、またはその抗原結合断片をコードする、単離された核酸、または単離された核酸のセットであって、前記抗体が、(a)配列番号9のアミノ酸配列を含むVHドメイン及び(b)配列番号10のアミノ酸配列を含むVLドメインを含み、前記核酸または核酸のセットが、配列番号104及び/または配列番号105の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、単離された核酸、または単離された核酸のセット。

【請求項51】

配列番号104及び/または配列番号105の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項50に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項52】

配列番号104及び/または配列番号105の配列と少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、請求項51に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項53】

配列番号104及び/または配列番号105の配列と少なくとも99%の配列同一性を有する配列を含む、請求項52に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項54】

配列番号104及び/または配列番号105の配列を含む、請求項53に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

【請求項55】

前記抗体が、(a)配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖及び/または(b)配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、前記核酸または核酸のセットが、配列番号106及び/または配列番号107の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項50に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

【請求項56】

配列番号106及び/または配列番号107の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項55に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項57】

配列番号106及び/または配列番号107の配列と少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、請求項56に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項58】

配列番号106及び/または配列番号107の配列と少なくとも99%の配列同一性を有する配列を含む、請求項57に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

【請求項59】

配列番号106及び/または配列番号107の配列を含む、請求項58に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

【請求項60】

前記抗体が、(a)配列番号78のアミノ酸配列を含む重鎖及び/または(b)配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、前記核酸または核酸のセットが、配列番号108及び/または配列番号107の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項50に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

【請求項61】

配列番号108及び/または配列番号107の配列と少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、請求項60に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

**【請求項 6 2】**

配列番号 1 0 8 及び / または配列番号 1 0 7 の配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 6 1 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

**【請求項 6 3】**

配列番号 1 0 8 及び / または配列番号 1 0 7 の配列と少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 6 2 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット

**【請求項 6 4】**

配列番号 1 0 8 及び / または配列番号 1 0 7 の配列を含む、請求項 6 3 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 6 5】**

ヒトトリプターゼベータ 1 に結合する抗体、またはその抗原結合断片をコードする、単離された核酸、または単離された核酸のセットであって、前記抗体が、( a ) 配列番号 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び ( b ) 配列番号 1 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 6 6】**

前記抗体が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む V L ドメインを含む、請求項 6 5 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 6 7】**

( a ) 配列番号 7 6 または配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む重鎖及び ( b ) 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体をコードする、単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 6 8】**

前記抗体が、( a ) 配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む重鎖及び ( b ) 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 6 7 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 6 9】**

前記抗体が、( a ) 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む重鎖及び ( b ) 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 6 7 に記載の単離された核酸、または単離された核酸のセット。

**【請求項 7 0】**

請求項 2 9 に記載の単離された核酸または単離された核酸のセットを含む、ベクターまたはベクターのセット。

**【請求項 7 1】**

請求項 7 0 のベクターまたはベクターのセットを含む、単離された宿主細胞。

**【請求項 7 2】**

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞または原核細胞である、請求項 7 1 に記載の単離された宿主細胞。

**【請求項 7 3】**

ヒトトリプターゼベータ 1 に結合する抗体の産生方法であって、請求項 7 1 に記載の単離された宿主細胞を、前記抗体の産生を可能にする好適な条件下で、培養培地で培養することを含む、方法。