

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-540674

(P2022-540674A)

(43)公表日 令和4年9月16日(2022.9.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	2 G 0 4 5
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 B 0 6 3
C 1 2 Q	1/68 (2018.01)	C 1 2 Q	1/68		4 C 0 8 5
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		4 H 0 4 5
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全105頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-502451(P2022-502451)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和2年7月15日(2020.7.15)		ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
(85)翻訳文提出日	令和4年1月12日(2022.1.12)		パニー
(86)国際出願番号	PCT/US2020/042169		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
(87)国際公開番号	WO2021/011678		B B C O M P A N Y
(87)国際公開日	令和3年1月21日(2021.1.21)		アメリカ合衆国08543ニュージャー
(31)優先権主張番号	62/874,318		ジー州 プリンストン、ルート206ア
(32)優先日	令和1年7月15日(2019.7.15)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA( AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100103610
			弁理士 吉 田 和彦
		(74)代理人	100109070
			弁理士 須田 洋之
		(74)代理人	100119013
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗 T R E M - 1 抗体およびその使用

(57)【要約】

本明細書において、抗 T R E M - 1 抗体（すなわち、アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体）治療に適した対象を特定する方法が提供され、当該方法は、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定することを含む。また本明細書において、抗 T R E M - 1 抗体の有効性を判定する方法も提供され、当該方法は、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定することを含む。標準治療に対するノンレスポnderを特定する方法、および抗 T R E M - 1 抗体を用いて疾患または障害（例えば、炎症性腸疾患）を治療する方法も開示される。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

その必要のある対象において疾患または障害を治療する方法であって、前記対象にアンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の治療有効用量を投与することを含み、前記対象は、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルの上昇を呈し、

前記 T R E M - 1 関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHRS9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim-2 proto-oncogene、serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein (CISH)、family with sequence similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、STAR related lipid transfer domain containing 4 (STARD4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む、方法。

10

20

## 【請求項 2】

前記対象が、前記疾患または障害に対する標準治療で過去に治療され、前記治療にตอบสนองせず、好ましくは、前記標準治療が、抗 T N F - 抗体を含み、好ましくは、前記抗 T N F - 抗体が、インフリキシマブ (R E M I C A D E (登録商標))、セルトリズマブペゴル (C I M Z I A (登録商標))、エタネルセプト (E N B R E L (登録商標))、アダリムマブ (H U M I R A (登録商標))、ゴリムマブ (S I M P O N I (登録商標))、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 3】

アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体を用いた治療に適した疾患または障害に罹患する対象を特定する方法であって、

前記対象のサンプル中の T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定することを含み、前記 T R E M - 1 関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHRS9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim-2 proto-oncogene、serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2

40

50

containing protein (CISH)、family with sequence similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、STAR related lipid transfer domain containing 4 (STAR4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む、方法。

10

【請求項 4】

参照と比較して前記 TREM - 1 関連遺伝子の前記発現レベルの上昇を呈している対象に、前記アンタゴニスト性抗 TREM - 1 抗体の治療有効用量を投与することをさらに含み、前記参照は、前記疾患または障害に罹患していない対象（例えば、健康な対象）を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

疾患または障害の標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法であって、前記標準治療を受けた対象のサンプル中の TREM - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定することであって、好ましくは、前記標準治療が、抗 TNF - 抗体（例えば、インフリキシマブ（登録商標）を含む、測定すること、を含み、

20

前記対象が、前記 TREM - 1 関連遺伝子の前記発現レベルの増加を呈し、

前記 TREM - 1 関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHR9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim - 2 proto-oncogene、serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein (CISH)、family with sequence similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、STAR related lipid transfer domain containing 4 (STAR4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む、方法。

30

40

【請求項 6】

前記標準治療に対するノンレスポンドーとして特定された対象に、追加の治療剤を投与することをさらに含み、好ましくは、前記追加の治療剤が、アンタゴニスト性抗 TREM - 1 抗体を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

その必要のある対象の疾患または障害の治療における、アンタゴニスト性抗 TREM - 1 抗体の有効性を判定する方法であって、前記対象に前記アンタゴニスト性抗 TREM -

50

1 抗体を投与すること、および前記対象のサンプル中の T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定することを含み、前記対象は、前記投与の後に前記 T R E M - 1 関連遺伝子の前記発現レベルの低下を呈し、

前記 T R E M - 1 関連遺伝子は、N i c o t i n a m i d e p h o s p h o r i b o s y l t r a n s f e r a s e ( N A M P T )、d e h y d r o g e n a s e / r e d u c t a s e 9 ( D H R S 9 )、c y c l i n d e p e n d e n t k i n a s e i n h i b i t o r 1 A ( C D K N 1 A )、C D 5 2 m o l e c u l e ( C D 5 2 )、M y o t u b u l a r i n r e l a t e d p r o t e i n 1 1 ( M T M R 1 1 )、E H d o m a i n c o n t a i n i n g 1 ( E H D 1 )、S o l u t e c a r r i e r f a m i l y 2 7 m e m b e r 3 ( S L C 2 7 A 3 )、I n t e r l e u k i n 2 4 ( I L 2 4 )、P i m - 2 p r o t o - o n c o g e n e、s e r i n e / t h r e o n i n e k i n a s e ( P I M 2 )、c h i t i n a s e 3 l i k e 1 ( C H I 3 L 1 )、P o l y p e p t i d e N - a c e t y l g a l a c t o s a m i n y l t r a n s f e r a s e 6 ( G A L N T 6 )、A c y l - C o A t h i o e s t e r a s e 7 ( A C O T 7 )、c y t o k i n e i n d u c i b l e S H 2 c o n t a i n i n g p r o t e i n ( C I S H )、f a m i l y w i t h s e q u e n c e s i m i l a r i t y 1 2 9 m e m b e r A ( F A M 1 2 9 A )、p o l o l i k e k i n a s e 3 ( P L K 3 )、m a j o r f a c i l i t a t o r s u p e r f a m i l y d o m a i n c o n t a i n i n g 1 2 ( M F S D 1 2 )、S t A R r e l a t e d l i p i d t r a n s f e r d o m a i n c o n t a i n i n g 4 ( S T A R D 4 )、C - t y p e l e c t i n d o m a i n f a m i l y 1 2 m e m b e r A ( C L E C 1 2 A )、C D 5 5 m o l e c u l e ( C r o m e r b l o o d g r o u p ) ( C D 5 5 )、I n t e r f e r o n 1 a m b d a r e c e p t o r 1 ( I F N L R 1 )、またはそれらの組み合わせを含み、任意で前記対象は、前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の治療を継続する、方法。

10

20

30

40

50

#### 【請求項 8】

前記対象はまた、前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の前記投与の前に、基準 M a y o スコアの増加、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加、および便中カルプロテクチンレベルの増加のうちの一つ以上を呈し、

( a ) 前記対象は、前記参照と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上の基準 M a y o スコアの増加を呈し、

( b ) 前記対象は、前記投与の前に、約 6、7、8、9、1 0、1 1、または 1 2 より大きい基準 M a y o スコアを呈し、

( c ) 前記対象は、前記参照と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上のグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加を呈し、

( d ) 前記対象は、約 0、約 0 . 1、約 0 . 2、または約 0 . 3 より大きいグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアを呈し、

( e ) 前記対象は、前記参照と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上の便中カルプロテクチンレベルの増加を呈し、および/または

( f ) 前記対象は、約 1 . 5 l o g 1 0 よりも大きい、約 2 . 0 l o g 1 0 よりも大きい、約 2 . 5 l o g 1 0 よりも大きい、約 3 . 0 l o g 1 0 よりも大きい、または約 3 . 5 l o g 1 0 よりも大きい便中カルプロテクチンレベル (  $\mu$  g / g 便 ) を呈する、請求項 1、2、4、6 および 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記 T R E M - 1 関連遺伝子の前記発現レベルの前記測定および/もしくは前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の投与の前、同時、または後に、基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および便中カルプロテクチンレベルのうちの一つ以上のスコアを測定することをさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の前記投与が、前記 T R E M - 1 関連遺伝子の前記発現を減少させ、好ましくは、前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の前記投与が、前記対象の基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルも低下させ、

10

( a ) 前記基準 M a y o スコアは、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下し、

( b ) 前記グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下し、および/または

( c ) 前記便中カルプロテクチンレベルは、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下する、請求項 1、2、4、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 11】

前記 T R E M - 1 関連遺伝子の前記発現レベルは、T R E M - 1 の天然リガンドの存在下で増加するが、アゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の存在下では増加しない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記サンプルが、組織、血液、血清、血漿、唾液、尿、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 13】

( a ) 前記疾患または障害は、脱顆粒の増加、活性酸素種の生成、および/または好中球による炎症促進性サイトカインの放出と関連し、

( b ) 前記疾患または障害は、単球の活性化、および/または単球による炎症性のサイトカインおよびケモカインの産生の増加と関連し、

( c ) 前記疾患または障害は、低酸素症と関連し、および/または

( d ) 前記疾患または障害は、細胞表面の T R E M - 1 タンパク質発現の増加、および/または可溶性 T R E M - 1 タンパク質のレベルの増加と関連している、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 14】

前記疾患または障害は、炎症性腸疾患 ( I B D )、クローン病 ( C D )、潰瘍性大腸炎 ( U C )、過敏性腸症候群、関節リウマチ ( R A )、乾癬、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡 ( S L E )、ループス腎炎、血管炎、敗血症、全身性炎症反応症候群 ( S I R S )、I 型糖尿病、グレーブス病、多発性硬化症 ( M S )、自己免疫性心筋炎、川崎病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、自己免疫性甲状腺炎、強皮症、全身性硬化症、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、自己免疫性腎炎、グッドパスチャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、アレルギー、喘息、急性炎症もしくは慢性炎症のいずれかの結果である他の自己免疫性疾患、慢性腎臓病、またはそれらの組み合わせを含み、好ましくは前記疾患または障害は、炎症性腸疾患で

50

あり、好ましくは前記炎症性腸疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体が、重鎖の C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに軽鎖の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、

( a ) 前記軽鎖 C D R 1 は、R A S Q S V D T F D Y S F L H ( 配列番号 2 4 )、または一つもしくは二つの置換を除く、R A S Q S V D T F D Y S F L H ( 配列番号 2 4 ) を含み、

( b ) 前記軽鎖 C D R 2 は、R A S N L E S ( 配列番号 2 1 )、または一つもしくは二つの置換を除く、R A S N L E S ( 配列番号 2 1 ) を含み、

( c ) 前記軽鎖 C D R 3 は、Q Q S N Q D P Y T ( 配列番号 2 5 )、または一つもしくは二つの置換を除く、Q Q S N Q D P Y T ( 配列番号 2 5 ) を含み、

( d ) 前記重鎖 C D R 1 は、T Y A M H ( 配列番号 1 7 )、または一つもしくは二つの置換を除く、T Y A M H ( 配列番号 1 7 ) を含み、

( e ) 前記重鎖 C D R 2 は、R I R T K S S N Y A T Y Y A A S V K G ( 配列番号 1 8 )、または一つもしくは二つの置換を除く、R I R T K S S N Y A T Y Y A A S V K G ( 配列番号 1 8 ) を含み、

( f ) 前記重鎖 C D R 3 は、D M G I R R Q F A Y ( 配列番号 1 9 )、または一つもしくは二つの置換を除く、D M G I R R Q F A Y ( 配列番号 1 9 ) を含み、好ましくは前記重鎖 C D R 3 は、D Q G I R R Q F A Y ( 配列番号 7 2 ) を含む、請求項 1 ~ 4、および 6 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖可変領域 ( V H ) および軽鎖可変領域 ( V L ) を含み、前記 V H は、配列番号 1 5 または 2 6 ~ 2 9 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記 V L は、配列番号 2 3 と記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 17】

前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖 ( H C ) および軽鎖 ( L C ) を含み、前記 H C は、配列番号 3 0、3 1、3 2、または 3 3 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記 L C は、配列番号 3 4 と記載されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法。

【請求項 18】

前記アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体が、重鎖の C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに軽鎖の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、

( a ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 6 1、6 2、および 6 3 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 6 4、6 5、および 6 6 と記載されるアミノ酸配列を含み、

( b ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 6 7、6 8、および 6 9 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 7 0、7 1、および 7 2 と記載されるアミノ酸配列を含み、

( c ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 6 7、6 8、および 6 9 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 6 4、6 5、および 7 3 と記載されるアミノ酸配列を含み、

( d ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 7 4、7 5、および 7 6 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 7 0、7 7、および 7 8 と記載されるアミノ酸配列を含み、

( e ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 7 9、8 0、および 8 1 と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、それぞれ配列番号 7 0、7 1、および 7 2 と記載されるアミノ酸配列を含み、

( f ) 前記重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 はそれぞれ、配列番号 1 5 9、1

10

20

30

40

50

60、および161と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3はそれぞれ、配列番号70、71、および162と記載されるアミノ酸配列を含み、または

(g) 前記重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3はそれぞれ、配列番号159、160、および161と記載されるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3はそれぞれ、配列番号70、71、および133と記載されるアミノ酸配列を含む、請求項1～4および6～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記アンタゴニスト性抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、前記VHは、配列番号53、55、58、60または153に記載されるアミノ酸配列を含み、前記VLは、配列番号54、56、57、59、154または155に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項18に記載の方法。

10

【請求項20】

前記アンタゴニスト性抗TREM-1抗体は、重鎖(HC)定常領域および軽鎖(LC)定常領域をさらに含み、前記HC定常領域は、配列番号48、配列番号47、配列番号11、または配列番号12と記載されるアミノ酸配列を含み、前記LC定常領域は、配列番号35と記載されるアミノ酸配列を含む、請求項18または19に記載の方法。

【請求項21】

前記アンタゴニスト性抗TREM-1抗体が、重鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、

20

(a) 前記重鎖CDR1は、配列番号13のアミノ酸31～35(TYAMH)を含み、

(b) 前記重鎖CDR2は、配列番号13のアミノ酸50～68(RIRTKSSNYATYYAASVKG)を含み、

(c) 前記重鎖CDR3は、配列番号13のアミノ酸101～110(DMGQRRQFA Y)を含み、

(d) 前記軽鎖CDR1は、配列番号14のアミノ酸24～38(RASESVDTFDY SFLH)を含み、

(e) 前記軽鎖CDR2は、配列番号14のアミノ酸54～60(RASNLES)を含み、および/または

30

(f) 前記軽鎖CDR3は、配列番号14のアミノ酸93～101(QQSNEDPYT)を含む、請求項1～4、および6～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記アンタゴニスト性抗TREM-1抗体が、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、前記VHは、配列番号13のアミノ酸1～121を含み、前記VLは、配列番号14のアミノ酸1～111を含み、好ましくは、前記アンタゴニスト性抗TREM-1抗体は、重鎖(HC)および軽鎖(LC)を含み、前記HCは、配列番号13と記載されるアミノ酸配列を含み、前記LCは、配列番号14と記載されるアミノ酸配列を含む、請求項21に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本PCT出願は2019年7月15日に出願された米国仮特許出願第62/874,318号明細書の利益を主張するものであり、当該内容は参照により本明細書に組み込まれる。

EFS-WEBを介して電子的に提出された配列表への参照

【0002】

本出願とともに送付される、ASCIIテキストファイル(名称:3338\_\_1380000\_\_SeqListing.txt;サイズ:486,499バイト;作成日:20

50

19年7月14日)の配列表の内容は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

TREM-1は、単球、マクロファージおよび好中球で発現される活性化受容体である。その天然リガンドである *peptidoglycan-recognition-protein 1 (PGLYRP1)* に結合することによって、TREM-1はこれらの細胞の活性化を助け、炎症を誘発するサイトカインや他のメディエーターを産生させる。したがって、TREM-1のmRNAやタンパク質の発現は、炎症性腸疾患(IBD)を含む多くの炎症性疾患において上方制御されており、そしてTREM-1陽性細胞は炎症部位に蓄積し、疾患の重症度と関連している。Bouchon et al., *Nature* 410:1103-1107(2001); and Schenk et al., *Clin Invest* 117:3097-3106(2007)を参照のこと。

10

【0004】

炎症性腸疾患(IBD)(例えば、潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD))は、消化管の慢性障害であり、腸管または大腸の炎症を特徴とする。IBDの症状は様々であるが、一般的に腹部の痙攣、持続性の下痢、および結腸直腸の出血が含まれる。IBDは消耗性であり、治療を受けないまま放置すると生命を脅かす合併症を発症する可能性がある。

【0005】

IBDに対する公知の治療法は存在していない。現在の治療選択肢には、薬剤(例えば、抗炎症剤、免疫抑制剤および抗生物質)、栄養補助食品および外科手術が含まれる。そうした治療で、疾患の徴候および症状を低下させることができるが、概して有効性は限定的であり、および/または有害な副作用がある。例えば、Martinez-Montiel, M.P., et al., *Clin Exp Gastroenterol* 8:257-269(2015); Cunliffe, R.N., et al., *Aliment Pharmacol Ther* 16(4):647-662(2002)を参照のこと。さらにIBDは診断が難しく、利用可能な診断方法(例えば、血液検査/糞便検査、X線、内視鏡(例えば結腸内視鏡検査)および/または組織生検)は多くの場合、非常に侵襲的である。そのためIBDは世界でも大きな医学的課題であり、より安全でより有効性の高い新たな治療選択および/または診断選択に対するニーズが依然として存在する。

20

30

【発明の概要】

【0006】

本明細書において、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体を用いた治療に適した疾患または障害に罹患する対象を特定する方法が提供される。特定の実施形態では、方法は、対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝子の発現レベルを測定することを含み、この場合において当該TREM-1関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase(NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9(DHRS9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A(CDKN1A)、CD52 molecule(CD52)、Myotubularin related protein 11(MTMR1)、EH domain containing 1(EHD1)、Solute carrier family 27 member 3(SLC27A3)、Interleukin 24(IL24)、Pim-2 proto-oncogene, serine/threonine kinase(PIM2)、chitinase 3 like 1(CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6(GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7(ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein(CISH)、family with sequence similarity 129 member A(FAM129A)、polo like kinase 3(PLK3)、major facilit

40

50

ator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、StAR related lipid transfer domain containing 4 (STARD4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む。

【0007】

一部の実施形態では、方法は、参照と比較してTREM-1関連遺伝子の発現レベルの上昇を呈している対象に、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体の治療有効用量を投与することをさらに含み、この場合において当該参照は、疾患または障害に罹患していない対象（例えば、健康な対象）を含む。

10

【0008】

本明細書において、その必要のある対象において疾患または障害を治療する方法も提供され、当該方法は、当該対象にアンタゴニスト性抗TREM-1抗体の治療有効用量を投与することを含み、この場合において当該対象は、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの上昇を呈しており、この場合において当該TREM-1関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHRS9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim-2 proto-oncogene, serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein (CISH)、family with sequence similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、StAR related lipid transfer domain containing 4 (STARD4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む。

20

30

【0009】

一部の実施形態では、対象は、疾患または障害に対する標準治療で過去に治療され、そして当該治療に応答しなかった。

40

【0010】

一部の実施形態では、標準治療は、抗TNF-抗体を含む。特定の実施形態では、抗TNF-抗体は、インフリキシマブ (REMICADE (登録商標))、セルトリズマブペゴル (CIMZIA (登録商標))、エタネルセプト (ENBREL (登録商標))、アダリムマブ (HUMIRA (登録商標))、ゴリムマブ (SIMPONI (登録商標))、またはそれらの組み合わせを含む。

【0011】

本開示は、疾患または障害の標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法をさらに提供し、当該方法は、当該標準治療を受けた対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝

50

子の発現レベルを測定することを含み、この場合において当該対象は、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの上昇を呈しており、およびこの場合において当該TREM-1関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHR9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim-2 proto-oncogene、serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein (CISH)、family with sequence similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、STAR related lipid transfer domain containing 4 (STAR4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む。

10

20

30

40

50

【0012】

一部の実施形態では、標準治療は、抗TNF-抗体（例えばインフリキシマブ（登録商標））を含む。

【0013】

一部の実施形態では、疾患または障害の標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法は、標準治療に対するノンレスポンドーとして特定された対象に、追加の治療剤を投与することをさらに含む。特定の実施形態では、追加の治療剤は、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体（例えば、本明細書に記載される抗体）を含む。

【0014】

本明細書において、その必要のある対象の疾患または障害の治療における、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体の有効性を判定する方法が提供され、当該方法は当該対象にアンタゴニスト性抗TREM-1抗体を投与すること、および当該対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝子の発現レベルを測定することを含み、この場合において当該対象は、投与後にTREM-1関連遺伝子の発現レベルの低下を呈し、この場合において当該TREM-1関連遺伝子は、Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)、dehydrogenase/reductase 9 (DHR9)、cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)、CD52 molecule (CD52)、Myotubularin related protein 11 (MTMR11)、EH domain containing 1 (EHD1)、Solute carrier family 27 member 3 (SLC27A3)、Interleukin 24 (IL24)、Pim-2 proto-oncogene、serine/threonine kinase (PIM2)、chitinase 3 like 1 (CHI3L1)、Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6)、Acyl-CoA thioesterase 7 (ACOT7)、cytokine inducible SH2 containing protein (CISH)、family with sequence

similarity 129 member A (FAM129A)、polo like kinase 3 (PLK3)、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、StAR related lipid transfer domain containing 4 (STARD4)、C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A)、CD55 molecule (Cromer blood group) (CD55)、Interferon lambda receptor 1 (IFNLR1)、またはそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、対象は、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体治療が継続される。

【0015】

10

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかは、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの測定および/もしくはアンタゴニスト性抗TREM-1抗体の投与の前、同時、または後に、基準Mayoスコア (Baseline Mayo score)、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア (Grade 2B Lamina Propria Neutrophil Infiltration score)、および便中カルプロテクチンレベル (fecal calprotectin level) のうちの一つ以上のスコアを測定することをさらに含む。

【0016】

一部の実施形態では、対象 (本明細書に開示される方法のいずれかに適用される) は、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体の投与の前に、基準Mayoスコアの増加、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加、および便中カルプロテクチンレベルの増加のうちの一つ以上を呈する。

20

【0017】

一部の実施形態では、対象は、参照と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上の基準Mayoスコアの増加を呈する。

【0018】

一部の実施形態では、対象は、投与前に、約6、7、8、9、10、11、または12より大きい基準Mayoスコアを呈する。

30

【0019】

一部の実施形態では、対象は、参照と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上のグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加を呈する。

【0020】

一部の実施形態では、対象は、約0、約0.1、約0.2、または約0.3より大きいグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアを呈する。

【0021】

一部の実施形態では、対象は、参照と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上の便中カルプロテクチンレベルの増加を呈する。

40

【0022】

一部の実施形態では、対象は、約 $1.5 \log_{10}$ よりも大きい、約 $2.0 \log_{10}$ よりも大きい、約 $2.5 \log_{10}$ よりも大きい、約 $3.0 \log_{10}$ よりも大きい、または約 $3.5 \log_{10}$ よりも大きい便中カルプロテクチンレベル ( $\mu\text{g/g}$ 便) を呈する。

【0023】

一部の実施形態では、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体 (例えば、本明細書に記載

50

される抗体)の投与は、対象においてTREM-1関連遺伝子の発現を低下させる。

【0024】

一部の実施形態では、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体の投与は、対象の基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルを低下させる。特定の実施形態では、基準Mayoスコアは、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。一部の実施形態では、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。さらなる実施形態では、便中カルプロテクチンレベルは、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。

10

【0025】

一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルは、TREM-1の天然リガンドの存在下で増加するが、アゴニスト性抗TREM-1抗体の存在下では増加しない。

【0026】

一部の実施形態では、サンプルは、組織、血液、血清、血漿、唾液、尿、またはそれらの組み合わせを含む。

20

【0027】

一部の実施形態では、疾患または障害(本明細書に開示される方法のいずれかに適用される)は、脱顆粒の増加、活性酸素種の生成、および/または好中球による炎症促進性サイトカインの放出と関連する。一部の実施形態では、疾患または障害は、単球の活性化、および/または単球による炎症性のサイトカインおよびケモカインの産生の増加と関連する。特定の実施形態では、疾患または障害は、低酸素症と関連している。さらなる実施形態では、疾患または障害は、細胞表面のTREM-1タンパク質発現の増加、および/または可溶性TREM-1タンパク質のレベルの増加と関連する。

30

【0028】

一部の実施形態では、疾患または障害(本明細書に開示される方法のいずれかに適用される)は、炎症性腸疾患(IBD)、クローン病(CD)、潰瘍性大腸炎(UC)、過敏性腸症候群、関節リウマチ(RA)、乾癬、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、ループス腎炎、血管炎、敗血症、全身性炎症反応症候群(SIRS)、I型糖尿病、グレーブス病、多発性硬化症(MS)、自己免疫性心筋炎、川崎病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、自己免疫性甲状腺炎、強皮症、全身性硬化症、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、自己免疫性腎炎、グッドパスチャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、アレルギー、喘息、急性炎症もしくは慢性炎症のいずれかの結果である他の自己免疫性疾患、慢性腎臓病、またはそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、疾患または障害は、炎症性腸疾患である。一部の実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

40

【0029】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体(例えば、本明細書に開示される抗体)は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において重鎖CDR3は、DMGIRRFAY(配列番号19)、または一つもしくは二つの置換を除くDMGIRRFAY(配列番号19)を含む。特定の実施形態では、重鎖CDR3は、DQGIRRFAY(配列番号72)を含む。

【0030】

50

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において重鎖CDR2は、RIRTKSSNYATYYAASVKG(配列番号18)、または一つもしくは二つの置換を除くRIRTKSSNYATYYAASVKG(配列番号18)を含む。

【0031】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において重鎖CDR1は、TYAMH(配列番号17)、または一つもしくは二つの置換を除くTYAMH(配列番号17)を含む。

10

【0032】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において軽鎖CDR1は、RASQSVDTFDYSFLH(配列番号24)、または一つもしくは二つの置換を除くRASQSVDTFDYSFLH(配列番号24)を含む。

【0033】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において軽鎖CDR2は、RASNLES(配列番号21)、または一つもしくは二つの置換を除くRASNLES(配列番号21)を含む。

20

【0034】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において軽鎖CDR3は、QQSNQDPYT(配列番号25)、または一つもしくは二つの置換を除くQQSNQDPYT(配列番号25)を含む。

【0035】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、この場合においてVHは、配列番号15または26~29と記載されるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号23と記載されるアミノ酸配列を含む。

【0036】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖(HC)および軽鎖(LC)を含み、この場合においてHCは、配列番号30、31、32または33と記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、LCは、配列番号34と記載されるアミノ酸配列を含む。

30

【0037】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において、(a)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号61、62および63と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号64、65および66と記載されるアミノ酸配列を含む、(b)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号67、68および69と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号70、71および72と記載されるアミノ酸配列を含む、(c)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号67、68および69と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号64、65および73と記載されるアミノ酸配列を含む、(d)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号74、75および76と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号70、77および78と記載されるアミノ酸配列を含む、(e)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号79、80および81と記載されるアミノ酸配列

40

50

を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号70、71および72と記載されるアミノ酸配列を含む、(f)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号159、160および161と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号70、71および162と記載されるアミノ酸配列を含む、または(g)重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号159、160および161と記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ配列番号70、71および133と記載されるアミノ酸配列を含む。

#### 【0038】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法に使用される抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、この場合においてVHは、配列番号53、55、58、60または153と記載されるアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号54、56、57、59、154または155と記載されるアミノ酸配列を含む。

10

#### 【0039】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖(HC)定常領域および軽鎖(LC)定常領域を含み、この場合においてHC定常領域は、配列番号48、配列番号47、配列番号11または配列番号12と記載されるアミノ酸配列をさらに含む。特定の実施形態では、LC定常領域は、配列番号35と記載されるアミノ酸配列を含む。

#### 【0040】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、重鎖のCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに軽鎖のCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において(a)重鎖CDR1は、配列番号13のアミノ酸31~35(TYAMH)を含み、(b)重鎖CDR2は、配列番号13のアミノ酸50~68(RIRTKSSNYATYYAASVKG)を含み、(c)重鎖CDR3は、配列番号13のアミノ酸101~110(DMGQRRQFAY)を含み、(d)軽鎖CDR1は、配列番号14のアミノ酸24~38(RASESVDTFDYSFLH)を含み、(e)軽鎖CDR2は、配列番号14のアミノ酸54~60(RASNLES)を含み、および/または(f)軽鎖CDR3は、配列番号14のアミノ酸93~101(QQSNEDPYT)を含む。

20

#### 【0041】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、この場合においてVHは、配列番号13のアミノ酸1~121を含み、およびVLは、配列番号14のアミノ酸1~111を含む。

30

#### 【0042】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖(HC)および軽鎖(LC)を含み、この場合においてHCは、配列番号13と記載されるアミノ酸配列を含み、およびLCは、配列番号14と記載されるアミノ酸配列を含む。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0043】

【図1A】図1A~1Dは、peptidoglycan recognition protein-1(PGLYRP1)および/またはペプチドグリカン(PGN)を用いた刺激後のヒト単球によるTNF- $\alpha$ の産生の比較を提供する。異なる刺激条件は以下のとおり：(i)刺激なし(Unstim)、(ii)PGLYRP1単独(PGRP)、(iii)PGN単独(PGN)、および(iv)PGLYRP1およびPGNの両方(PGRP+PGN)。図1A、1Bおよび1Cにおいて、PGNは、黄色ブドウ球菌(PGN-SA)、大腸菌(PGN-EK)、および枯草菌(PGN-BS)にそれぞれ由来する。図1Dでは、Toll様受容体2(TLR2)結合を欠いたPGN(PGN-ECnds)を使用して、単球を刺激した。図1A~1Dにおいて、TNF- $\alpha$ の値は、平均 $\pm$ s.e.m.として提示されている。

40

#### 【図1B】同上。

50

【図 1 C】同上。

【図 1 D】同上。

【0044】

【図 2】図 2 は、六つの異なる条件下での 24 時間の刺激後、すべての単球サンプルの関連性を示す主成分分析の図を提示する。刺激条件は以下のとおりであった：(i) 刺激なし(四角)、(ii) PGN - ECndss 単独 (PGN - EC、丸)、(iii) PGN - ECndss + PGLYRP1 (PGN + PGRP、三角形)、(iv) PGN - ECndss + PGLYRP1 + アイソタイプ抗体 (PGN + PGRP + アイソタイプ、十字)、(v) PGN - ECndss + PGLYRP1 + 抗 TREM1 ブロッキング抗体 (PGN + PGRP + Trem1、星)、および (vi) PGLYRP1 単独 (PL、菱形)。

【0045】

【図 3】図 3 は、TREM - 1 シグナル伝達経路に対する TREM - 1 リガンド刺激を行った後に誘導された遺伝子の特異性を示す散布図を提示する。x 軸は、PGLYRP1 + PGN - ECndss と PGN - ECndss (「P + L vs P」) を比較した、これらを用いて刺激した後の遺伝子発現における  $\log_2$  の倍率変化を示す。y 軸は、抗 TREM - 1 抗体とアイソタイプ対照 (「P + L + aTREM vs P + L + iso」) を比較した、これらを用いた抗 TREM - 1 阻害の後の遺伝子発現における  $\log_2$  の倍率変化を示す。対角線は、同じ分布を持つ集団に由来する場合に点が収束する場所を示す参照線を表す。PGN - ECndss 単独 (P) と比較して、PGN - ECndss + PGLYRP1 (P + L) の処置後に発現が増加した遺伝子を、暗灰色で示す。PGN - ECndss + PGLYRP1 + アイソタイプ抗体対照 (P + L + Iso) と比較した、PGN - ECndss + PGLYRP1 + 抗 TREM1 ブロッキング抗体 (P + L + aTREM) を用いた治療後に発現が低下した遺伝子を、明灰色で示す。

【0046】

【図 4 A】図 4 A および 4 B は、異なる刺激条件下で培養された好中球の関連性を示す主成分分析の図を提示する。図 4 A および 4 B の両方に対する刺激条件は以下のとおりであった：(i) 刺激なし(四角)、(ii) PGN - ECndss 単独 (PGN - EC、丸)、(iii) PGN - ECndss + PGLYRP1 (PGN + PGRP、三角形)、(iv) PGN - ECndss + PGLYRP1 + アイソタイプ対照抗体 (PGN + PGRP + アイソタイプ、十字)、(v) PGN - ECndss + PGLYRP1 + 抗 TREM1 ブロッキング抗体 (PGN + PGRP + Trem1、星)、および (vi) PGLYRP1 単独 (PL、菱形)。図 4 A は、6 時間の刺激後の結果を提示する。図 4 B は、以下の四つの異なるドナーからの結果を提示する：D249 (四角)、D254 (丸)、D274 (三角)、および D299 (菱形)。

【図 4 B】同上。

【0047】

【図 5】図 5 は、異なる TREM - 1 アゴニストで刺激された単球における、遺伝子発現プロファイルの重複の比較を提示する。図 5 は、アゴニスト性抗 TREM1 抗体の MAB1278 の  $\log_2$  の倍率変化 (agTREM1 とアイソタイプ抗体の比較) に対して、TREM - 1 天然リガンド (PGLYRP1 + PGN - ECndss と PGN - ECndss 単独の比較、x 軸) の  $\log_2$  の倍率変化を比較する散布図を示す。暗灰色の点は、TREM - 1 天然リガンドによる刺激後に発現レベルが変化した遺伝子を表す。明灰色の点は、アゴニスト性抗 TREM1 抗体による刺激後に発現レベルが変化した遺伝子を表す。黒色の線は、TREM - 1 アゴニストの各々に関し、発現レベルが変化した遺伝子の線形回帰を表す。

【0048】

【図 6 A】図 6 A ~ 6 F は、TREM - 1 刺激後に単球により産生されるサイトカインレベルの比較を提示する。TREM - 1 発現単球は、PGN 単独 (PGN)、または PGLYRP1 と組み合わされた PGN (PGRP + PGN) により刺激された。無刺激単球 (

U n s t i m ) は、陰性対照として使用された。産生されたサイトカインが T R E M - 1 活性化に特異的であったことを確認するために、単球の一部を、アンタゴニスト抗 T R E M - 1 抗体と組み合わせられた P G N および P G L Y R P 1 ( P G R P + P G N + 抗 T R E M 1 ) により刺激した。図 6 A、6 B および 6 C は、それぞれ単球により産生される C C L 2 0、I L - 1、および I L - 1 2 p 4 0 のタンパク質レベルを示す。図 6 D、6 E および 6 F は、それぞれ C C L 2 0、I L - 1、および I L - 2 3 の遺伝子発現レベルを示す。図 6 D - 6 F において、遺伝子発現レベルは、刺激なし単球における発現レベルと比較した倍率増加として示されている。データは、平均  $\pm$  s . e . m . として示されている。

【図 6 B】同上。

10

【図 6 C】同上。

【図 6 D】同上。

【図 6 E】同上。

【図 6 F】同上。

【0049】

【図 7】図 7 は、潰瘍性大腸炎患者に由来する病変 ( D I S ) または非病変 ( N O R ) の結腸生検における、T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイル ( s i g n a t u r e p r o f i l e ) の図を示す。T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイルは、s s G S E A スコアとして示されており、このスコアは、T R E M - 1 モジュール内のすべての遺伝子に対する集合的発現強化を要約するランクを基にしたスコアである。実施例 2 を参照のこと。潰瘍性大腸炎患者は、抗 I P 1 0 抗体の有効性を評価する第 I I 相臨床試験 ( C l i n i c a l T r i a l s . g o v 識別子 N C T 0 0 6 5 6 8 9 0 ) からの患者である。データは、個別に、および平均  $\pm$  s . e . m . として示される。箱ひげ図の高さは、中心のメジアンと併せて、25% および 75% の分位点を表している。

20

【0050】

【図 8】図 8 は、潰瘍性大腸炎患者に由来する病変 ( D I S ) または非病変 ( N O R ) の結腸生検における、T R E M - 1 遺伝子のシグネチャープロファイルと T R E M - 1 m R N A の発現レベルとの間の相関を示す。T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイルは、s s G S E A スコアとして示されており、このスコアは、T R E M - 1 モジュール内のすべての遺伝子に対する集合的発現強化を要約するランクを基にしたスコアである。実施例 2 を参照のこと。T R E M - 1 m R N A の発現レベルは X 軸上に表示され、T R E M - 1 シグネチャースコア ( 単球からの T R E M 1 8 0 遺伝子モジュールに基づく。実施例 2 を参照のこと ) は、Y 軸上に示される。対角線は、最良適合の線形回帰を表す。

30

【0051】

【図 9】図 9 は、過去に標準治療 ( すなわち抗 T N F 治療または経口コルチコステロイドの使用 ) を受けた、または受けていない潰瘍性大腸炎の患者における T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイルを示す。データは、抗 I P 1 0 抗体の有効性を評価する第 I I 相臨床試験 ( C l i n i c a l T r i a l s . g o v 識別子 N C T 0 0 6 5 6 8 9 0 ) の潰瘍性大腸炎の患者の結腸生検から導かれた。抗 T N F 療法の既往歴がある患者は、ノンレスポナー / 効果不十分な患者 ( i n a d e q u a t e r e s p o n d e r ) ( 抗 T N F I R / N R ) とみなされた。抗 T N F の記録のない患者は、抗 T N F 未感作とみなされた ( 抗 T N F 未感作 ) 。抗 T N F 治療群のそれぞれにおいて、経口コルチコステロイドを投与された患者 ( 「 1 」 、 「 あり 」 ) 、経口コルチコステロイドを投与されていない患者 ( 「 2 」 、 「 なし 」 ) が示されている。T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイルは、s s G S E A スコアとして示されている。

40

【0052】

【図 10】図 10 は、インフリキシマブを用いた治療後の潰瘍性大腸炎 ( U C ) またはクローン病 ( C D ) の患者における T R E M - 1 遺伝子シグネチャープロファイルを示す。データは、非炎症性腸疾患の結腸生検と比較した、基準時およびインフリキシマブ治療から 4 ~ 6 週後の炎症性腸疾患の患者からの結腸生検の公開データセット ( G S E 1 6 8 7

50

9) から導かれた。各患者について、*ssGSEA* スコアが計算された。このスコアは、*TREM-1* モジュールのすべての遺伝子に対する集合的発現強化を要約するランクを基にしたスコアである (*y* 軸に示される)。UC 群および CD 群の両方において、患者は、インフリキシマブのレスポナー (*TNF* レスポナー) またはノンレスポナー (*TNF* ノンレスポナー) のいずれかとして分類された。次に、治療前 (明灰色) および治療後 (暗灰色) の患者の *ssGSEA* スコアを示す。データは、個別に、および平均  $\pm$  *s.e.m.* として示される。箱ひげ図の高さは、中心のメジアンと併せて、25% および 75% の分位点を表している。

【0053】

【図11A】図11A および 11B は、異なる UC 患者間の潰瘍性大腸炎 (UC) 特異的 *TREM-1* 遺伝子シグネチャープロファイルを示す。38個の異なる遺伝子を含む、UC 特異的 *TREM-1* シグネチャーを生成するために使用された基準を、実施例7に提示する。図11Aは、異なる UC 患者に由来する病変部位の生検中の UC 特異的 *TREM-1* シグネチャー内の個々の遺伝子それぞれの発現パターンを示すヒートマップである。*y* 軸は個々の遺伝子を示し、*x* 軸は各患者を示す。基準 *Partial Mayo* スコアおよび *Geboes* グローバル JS スコアの両方を、各患者について提示する。括弧は、患者遺伝子の階層的クラスタリングと、38個の遺伝子の発現様式に基づき患者をどのように一緒にクラスター化するかについて示す。図11Bは、UC 患者間の UC - 特異的 *TREM-1* 遺伝子シグネチャースコア (*x* 軸に示す) の分布に関するヒストグラムプロットを提示する。黒色の線は、最良適合曲線を表す。

10

20

【図11B】同上。

【0054】

【図12A】図12A ~ 12C は、*TREM-1* シグネチャースコアと、潰瘍性大腸炎で提唱されている様々なサロゲートバイオマーカーとの間の関連性を示す。図12Aは、患者の基準 *Mayo* スコア (*x* 軸) に対する、UC 特異的 *TREM-1* シグネチャースコア (*y* 軸) の比較を示す。図12Bは、*Geboes* グレード 2B: 粘膜固有層 (LP) 好中球浸潤 (*Geboes* グレード化システムの一つの測定法) スコア (*x* 軸) と比較した、*TREM-1* シグネチャースコア (*y* 軸) を示す。LP 好中球浸潤スコアについては、示されるスコアは以下のとおりである: 0.0 - 増加なし、0.1 - 軽度であるが明白な増加、0.2 - 中等度の増加、0.3 - 顕著な増加。図12Cは、便中カルプロテクチンレベル ( $\log_{10}$  として示される、*x* 軸) と比較した、*TREM-1* シグネチャースコア (*y* 軸) を示す。図12A および 12C において、対角線は、最良適合の線形回帰を表す。

30

【図12B】同上。

【図12C】同上。

【発明を実施するための形態】

【0055】

I. 定義

【0056】

本明細書がより理解され易いように、特定の用語について最初に定義する。追加の定義は、詳細な記述の全体を通して記載される。

40

【0057】

「*a*」または「*an*」の実体という用語は、当該実体のうちの一つ以上を指すことに留意されたい。例えば、「*anucleotide sequence*」は、一つ以上のヌクレオチド配列を表すと理解される。したがって、「*a*」(または「*an*」)、「一つ以上」、および「少なくとも一つ」という用語は、本明細書では相互交換可能に使用され得る。

【0058】

さらに、「および/または」は、本明細書で使用される場合、その他を伴うか否かに関わらず、二つの指定された特性または構成要素のそれぞれについての具体的な開示とし

50

して捉えられる。ゆえに本明細書において、「Aおよび/またはB」などの文言中で使用される場合、「および/または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）、および「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、および/またはC」などの文言中で使用される場合、「および/または」という用語は、以下の態様の各々を包含することが意図される：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）。

【0059】

本明細書において、態様が「含む」という文言で記述されている場合は、「～からなる」および/または「本質的に～からなる」として記述される他の類似した態様も提供されることを理解されたい。

10

【0060】

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が関連する分野の当業者によって普遍的に理解される意味と同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei - Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; および the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press は、本開示で使用される用語の多くに関する辞書を当業者に提供する。

20

【0061】

単位、接頭辞、および記号は、Système International de Unités (SI) で許容される形式で示される。数値範囲は、その範囲を規定する数字を含む。別段の示唆が無い限り、ヌクレオチド配列は、5'から3'の方向に左から右に記載される。アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向に、左から右に記載される。本明細書に提供される見出しは、本開示の様々な態様の限定ではなく、全体としての本明細書に対する参照によりつけられ得たものである。したがって以下に定義される用語は、その全体で本明細書を参照することによって、より完全に定義される。

30

【0062】

「約」という用語は、本明細書において、領域の大体、概略、またはおよそを意味するために使用される。「約」という用語が数値的な範囲と併せて使用されるとき、当該用語は、当該範囲を、記載される数値よりも上および下に境界を拡張することにより修正する。概して、「約」という用語は、例えば、10%の上下（高低）の分散により、表示される値の上下の数値を修正し得る。

【0063】

「triggering receptor expressed on myeloid cells 1」(TREM1、TREM-1、およびCD354としても知られる)という用語は、単球、マクロファージおよび好中球上で発現される受容体を指す。TREM-1の主要なリガンドとしては、peptidoglycan-recognition-protein 1 (PGLYRP1)が挙げられ、PGLYRP1はペプチドグリカン(PGN)結合タンパク質(PGRP)のファミリーに属している。活性化されると、TREM-1は、ITAM含有シグナル伝達アダプタータンパク質であるDAP12と会合する。下流シグナル伝達には、NFAT転写因子の活性化が含まれ、炎症促進性サイトカインの産生が上方制御され得る。本明細書で使用される場合、「TREM-1」という用語には、TREM-1の任意のバリエーションまたはアイソフォームが含まれる。

40

【0064】

ヒトTREM-1は三つのアイソフォームが特定されている。アイソフォーム1(アクセッション番号NP\_061113.1、配列番号1)は、234個のアミノ酸からなり

50

、標準配列である。アイソフォーム 2 (アクセッション番号 NP\_\_001229518 . 1、配列番号 2) は、225 個のアミノ酸からなり、アミノ酸残基の 201 ~ 234 で標準配列と異なっている。当該アミノ酸残基は、膜貫通ドメインの一部と細胞質ドメインをコードしている。アイソフォーム 3 (アクセッション番号 NP\_\_001229519、配列番号 3) は、150 個のアミノ酸からなり、可溶性である。アミノ酸残基の 151 - 234 を欠いており、その部分は、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、および細胞外ドメインの一部をコードする。またアミノ酸残基の 138 - 150 も、上述の標準配列と異なっている。

【0065】

以下は、三つの公知のヒト TREM - 1 アイソフォームのアミノ酸配列である。

10

(A) ヒト TREM - 1 アイソフォーム 1 (アクセッション番号 NP\_\_061113 . 1、配列番号 1、アクセッション番号 NM\_\_018643、配列番号 4 のヌクレオチド配列によりコードされる) :

MRKTRRLWGLLWMLFVSELRAATKLT EEKYELKEGQTL DVK  
CDY TLEKFASSQKAWQIIRDGEMPKTLACTERPSKNSHPV  
QVGR IILEDYHDHGLLRVRMVNLQVEDSGLYQCVIYQPPK  
EPHMLFDRI RL VVT KGFSGTPGSNENSTQNVYKIPPTTTK  
ALCPLYTSPRTVTQA PPKSTADVSTPDSEINLTNVTDIIR  
VPVFNIVILLAGGF LSKSLVFSVLF AVTLRSFVP (下線部分は  
シグナル配列) ;

20

(B) ヒト TREM - 1 アイソフォーム 2 (アクセッション番号 NP\_\_001229518 . 1、配列番号 2、アクセッション番号 NM\_\_001242589、配列番号 5 のヌクレオチド配列によりコードされる) :

MRKTRRLWGLLWMLFVSELRAATKLT EEKYELKEGQTL DVK  
CDY TLEKFASSQKAWQIIRDGEMPKTLACTERPSKNSHPV  
QVGR IILEDYHDHGLLRVRMVNLQVEDSGLYQCVIYQPPK  
EPHMLFDRI RL VVT KGFSGTPGSNENSTQNVYKIPPTTTK  
ALCPLYTSPRTVTQA PPKSTADVSTPDSEINLTNVTDIIR  
YSFQVPGPLVWTLSP LFP SLC AERM (下線部分はシグナル配列) ;

30

(C) ヒト TREM - 1 アイソフォーム 3 (アクセッション番号 NP\_\_001229519、配列番号 3、アクセッション番号 NM\_\_001242590、配列番号 6 のヌクレオチド配列によりコードされる) :

MRKTRRLWGLLWMLFVSELRAATKLT EEKYELKEGQTL DVK  
CDY TLEKFASSQKAWQIIRDGEMPKTLACTERPSKNSHPV  
QVGR IILEDYHDHGLLRVRMVNLQVEDSGLYQCVIYQPPK  
EPHMLFDRI RL VVT KGFRCS T L S F S W L V D S (下線部分はシグナル  
配列)。

【0066】

カニクイザル TREM - 1 タンパク質 (アクセッション番号 XP\_\_001082517、配列番号 7) は、以下のアミノ酸配列を有すると予測される :

40

MRKTRRLWGLLWMLFVSELRATTELT EEKY EYKEGQTL EVK  
CDY ALEKYAN SRKAWQKMEGKMPKILAKTERPSENSHPVQ  
VGRITLEDY PDHGLLQVQMTNLQVEDSGLYQCVIYQH PKE  
SHVLFNPICLVVT KGSSGTPGSSENSTQNVYRTPSTTAKA  
LGPRYTSPRTVTQA PPESTVVVSTPGSEINLTNVTDIIRV  
PVFNIVII VAGGF LSKSLVFSVLF AVTLRSFGP (下線部分はシ  
グナル配列)。

【0067】

本明細書で使用される場合、「peptidoglycan - recognition - protein 1」および「PGLYRP1」という用語は、TREM - 1 タンパク

50

質の天然リガンドを指す。PGLYRP1は高度に保存されており、シグナルペプチドとペプチドグリカン結合ドメインからなる196アミノ酸の長さのタンパク質であり、好中球で発現され、好中球の活性化で放出される。PGLYRP1（アクセッション番号NP\_005082.1、配列番号8）のアミノ酸配列を以下に示す：

MSRRSMLLAWALPSLLRLGAAQETEDPACCSPIVPRNEWK  
ALASECAQHLSLPLRYVVVSHTAGSSCNTTPASCQQQARNV  
QHYHMKTLGWCDVGYNFLIGEDGLVYEGRGWNFTGAHSGH  
LWNPMSIGISFMGNYMDRVPTPQAIRAAQGLLACGVAQGA  
LRSNYVLKGRDVRQLSPGNQLYHLIQNWPHYRSP（下線部分はシグナル配列）。

10

## 【0068】

本明細書で使用される場合、「炎症性腸疾患」または「IBD」という用語は、腸管および/または結腸を炎症状態にさせる障害の群を指し、概して限定されないが、腹部の痙攣および疼痛、下痢、体重減少、ならびに腸管出血を含む症状を呈する。IBDの主要な型は、潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）である。

## 【0069】

「潰瘍性大腸炎」は、血性下痢を特徴とする、大腸および直腸の慢性で発作性の炎症性疾患である。潰瘍性大腸炎は、結腸粘膜における慢性炎症を特徴とし、位置に応じて分類することができる。「直腸炎」は直腸のみが関与し、「直腸S状結腸炎」は直腸とS状結腸が影響を受け、「左側大腸炎」は、大腸の左側全体を包含し、「全結腸炎」は、結腸全体で炎症が発生する。

20

## 【0070】

「クローン病」（「限局性腸炎」とも呼ばれる）は慢性自己免疫性疾患であり、消化管のいずれか一部が影響を受け得るが、最も多くは、回腸（小腸と大腸が交わる領域）に発生する。クローン病は、潰瘍性大腸炎とは対照的に、腸壁のすべての層に広がる慢性炎症を特徴とし、腸間膜ならびに局所リンパ節も含まれる。小腸または結腸が関与するかにかかわらず、基本的な病態プロセスは同じである。

## 【0071】

対象のIBDの重症度は、当分野に公知の様々な方法に基づき判定することができ、概して、患者の特徴の組み合わせに依存する。そのような方法の非限定的な例としては、疾患活動性指数（DAI：disease activity index）/ Mayoスコア、Geboesスコア、Truelove & Wittsの重症度指数、St Markの指数、臨床的活動指数（CAI：Clinical Activity Index）、活動指数（AI：Activity Index）、簡易臨床的大腸炎指数（SCCAI：Simple Clinical Colitis Index）、潰瘍性大腸炎臨床スコア（UCCS：Ulcerative Colitis Clinical Score）、クローン病活動指数（CDAI：Crohn's Disease Activity Index）、炎症性腸疾患質問票（IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）、健康に関連する生活の質（HRQL：Health-related quality of life）、およびHarvey-Bradshawの指数（HBI：Harvey-Bradshaw Index）が挙げられる。出典：US20180147265A1、およびCooney, R. M., et al., *Trials* 8:17 (2007) and Jauregui-Amezaga, A., et al., *J Crohns Colitis* 11(3):305-313 (2017)を参照のこと。これら各々が、その全体で本明細書に組み込まれる。

30

40

## 【0072】

本明細書で使用される場合、「Mayoスコア」または「Mayoスコアリングシステム」という用語は、患者、および当該患者を治療する人物（例えば医師）からの入力から構成される12点の総合指数を指す。US20160324919A1、およびSchr

50

oeder et al., N Engl J Med 317(26):1625-29(1987)を参照のこと。Mayoシステムの各サブスコアは、重症度に応じて0～3の範囲である。個々のサブスコアの合計が、合計Mayoスコアを提供する。表1(以下)を参照のこと。

【表1】

表1. Mayoスコアリングシステム

	正常 (スコア=0)	軽度 (スコア=1)	中等度 (スコア=2)	重度 (スコア=3)
直腸の出血	なし	50%未満のときに便中に血液が見える	50%以上のときに便中に血液が見える	血液のみが排出
排便回数	正常 <sup>a</sup>	1～2回の排便/日 正常より多い	3～4回の排便/日 正常より多い	>4回の排便/日 正常より多い
粘膜の外観/内視鏡検査	正常または不活動疾患	軽度の疾患(紅斑、血管パターンの減少、軽度の摩損)	中等度の疾患(顕著な紅斑、血管パターンの消失、摩損、びらん)	重度の疾患(自然出血、潰瘍)
医師による全般的評価 <sup>b</sup>	正常	軽度	中等度	重度

10

20

<sup>a</sup> 「正常」な排便回数とは、患者が回復状態にある時の1日あたりの平均排便回数を指す。

<sup>b</sup> 医師による全般的評価は、直腸の出血、排便回数、粘膜の外観、患者が報告した腹部疼痛、患者の全般的な幸福感、および身体検査所見に基づく。

【0073】

本明細書で使用される場合、Geboesスコアという用語は、6点のグレード化システム(0～5)を利用して、構造的変化、慢性炎症性浸潤、粘膜固有層の好中球および好酸球、上皮内の好中球、陰窩の破壊、ならびに、びらんおよび潰瘍に基づいて疾患の活動度を測定する組織病理学的スコアリングシステムを指す。WO2017095875A1およびGeboes, K., et al., Gut 47(3):404-9(2000)を参照のこと。それら文献はその全体で本明細書に組み込まれる。グレードが高いほど、より疾患活動度の重症度は高くなる。表2(以下)を参照のこと。

30

40

50

## 【表 2】

表 2. Geboes スコアリングシステム

グレード0	構造(構造上の変化)
サブグレード	
0.0	異常なし
0.1	軽度の異常
0.2	軽度もしくは中等度のびまん性または多巣性の異常
0.3	重度のびまん性または多巣性の異常
グレード1	慢性炎症性浸潤
サブグレード	
1.0	増加なし
1.1	軽度だが明白な増加
1.2	中程度の増加
1.3	顕著な増加
グレード2	粘膜固有層の好中球および好酸球
2A 好酸球	
2A.0	増加なし
2A.1	軽度だが明白な増加
2A.2	中程度の増加
2A.3	顕著な増加
2B 好中球	
2B.0	なし
2B.1	軽度だが明白な増加
2B.2	中程度の増加
2B.3	顕著な増加
グレード3	上皮内の好中球
3.0	なし
3.1	< 5%の陰窩が含まれる
3.2	< 50%の陰窩が含まれる
3.3	> 50%の陰窩が含まれる
グレード4	陰窩の破壊
4.0	なし
4.1	推定される-陰窩の一部における好中球の局所超過
4.2	推定される-著しい減弱
4.3	明白な陰窩の破壊
グレード5	びらんまたは潰瘍
5.0	びらん、潰瘍、または肉芽組織はない
5.1	回復中の上皮+炎症の隣接
5.2	推定されるびらん-局所的に除去された
5.3	明白なびらん
5.4	潰瘍または肉芽組織

10

20

30

40

## 【0074】

本明細書で使用される場合、「グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア」という用語は、Geboes スコアリングシステム（上記の表 2 を参照）におけるグレードの一つを指す。

## 【0075】

本明細書で使用される場合、「便中カルプロテクチン」という用語は、便中のタンパク質であるカルプロテクチンの生化学的測定を指す。カルプロテクチンは、S100 カルシウム結合タンパク質ファミリーの一種であり、S100A8 タンパク質と S100A9 タンパク質のヘテロ二量体として存在する。カルプロテクチンは主に好中球によって産生さ

50

れ、カルプロテクチンのレベル上昇は、例えばIBD、セリアック病、感染性大腸炎、壊死性腸炎、腸管嚢胞性線維症、および結腸直腸癌などの疾患の診断マーカーとして使用されている。Konikoff, M. R., et al., *Inflamm Bowel Dis* 12(6): 524-34 (2006)を参照のこと。一部の実施形態では、参照便中カルプロテクチンレベル( $\mu\text{g/g}$ 便)は、以下のとおりである：(i)正常(50.0)、(ii)境界(50.1~120.0)、および(iii)異常(120.1)。便中カルプロテクチンレベルは、当分野で公知の任意の方法(例えば、ELISA、免疫蛍光アッセイ)によって判定することができる。Labaere, D., et al., *United European Gastroenterol J* 2(1): 30-37 (2014)を参照のこと。

10

#### 【0076】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、抗原(TREM-1)またはその一部に特異的に結合する能力を有する生殖系列免疫グロブリン配列に由来するタンパク質を指す。当該用語は、任意のクラスまたはアイソタイプ(すなわち、IgA、IgE、IgG、IgMおよび/またはIgY)の全長抗体、および任意の一本鎖またはその断片を含む。抗原またはその一部に特異的に結合する抗体は、当該抗原またはその一部に排他的に結合してもよく、または限られた数の相同抗原もしくはその一部に結合してもよい。全長抗体は通常、少なくとも四つのポリペプチド鎖、すなわちジスルフィド結合によって相互接続される二つの重(H)鎖と二つの軽(L)鎖を含む。特定の医薬的な対象となる免疫グロブリンのサブクラスの一つは、IgGファミリーである。ヒトでは、IgGクラスは、以下の四つのサブクラスに下位分割され得る：IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4。これらはその重鎖定常領域の配列に基づいている。軽鎖は、配列組成の差異に基づいて、カッパとラムダの二つのタイプに分けられ得る。IgG分子は二つ以上のジスルフィド結合によって連結された二つの重鎖と、各々がジスルフィド結合によって重鎖に付加された二つの軽鎖から構成される。重鎖は、重鎖可変領域(VH)、およびCH1、CH2およびCH3の最大3個の重鎖定常(CH)領域を含み得る。軽鎖は、軽鎖可変領域(VL)および軽鎖定常領域(CL)を含み得る。VH領域とVL領域はさらにフレームワーク領域(FR)と名付けられたより保存的な領域と、その間に配置された相補性決定領域(CDR)と名付けられた超可変性の領域に下位分割され得る。VH領域とVL領域は典型的には三つのCDRと四つのFRから構成され、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へと配置される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖および軽鎖の超可変領域は、抗原と相互作用することができる結合ドメインを形成する。一方で抗体の定常領域は、限定されないが免疫システム(エフェクター細胞)の様々な細胞、Fc受容体、および古典的補体系の第一成分(C1q)をはじめとする宿主の組織または因子への免疫グロブリンの結合を介在し得る。本発明の抗体は、単離され得る。「単離抗体」という用語は、自身が産生された環境中の他の構成要素から分離および/または回収された抗体、および/または自身が産生された環境中に存在する構成要素の混合物から精製された抗体を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片により実施され得ることが示されているため、抗体の特定の抗原結合断片は、本発明の状況下において好適であり得る。

20

30

40

#### 【0077】

抗体の「抗原結合部分」という用語は、本明細書に記載される例えばTREM-1などの抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の一つ以上の断片を指す。抗原結合断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab)2、F(ab')2、F(ab)S、Fv(典型的には、抗体の一つのアームのVLドメインとVHドメイン)、一本鎖Fv(scFv、例えば、Bird et al., *Science* 242: 425-426 (1988); Huston et al., *PNAS* 85: 5879-5883 (1988)を参照のこと)、dsFv、Fd(典型的には、VHおよびCH1ドメイン)およびdAb(典型的には、VHドメイン)断片；VH、VL、VhHおよびV-NARドメイン；一つのVHと一つのVLを含有する一価分子；ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ

50

、テトラボディおよびカップボディ（例えば、Ill et al., Protein Eng 10: 949-57 (1997)を参照のこと）：ラクダ科IgG；IgNAR；ならびに一つ以上の単離CDRまたは機能性パラトープであって、当該単離されたCDRまたは抗原結合残基もしくはポリペプチドは、互いに関連付けられ、または連結されて、機能性抗体断片を形成することができるもの、が挙げられる。様々なタイプの抗体断片が、例えば、Holliger and Hudson, Nat Biotechnol 25: 1126-1136 (2005)；国際特許出願公開WO2005/040219、ならびに米国特許公開 2005/0238646および2002/0161201に記載され、レビューされている。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来的な技術を使用して取得されてもよく、断片は、完全抗体と同じ様式で有用性についてスクリーニングされてもよい。

#### 【0078】

「ヒト」抗体（HuMAb）とは、フレームワーク領域とCDR領域の両方がヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、当該定常領域も、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する。本明細書に記載される抗TREM-1抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によりコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダムもしくは部位特異的な突然変異誘導により導入された変異、またはインビボでの体細胞突然変異により導入された変異）を含んでもよい。しかしながら「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植されている抗体を含むことは意図されていない。「ヒト」抗体および「完全ヒト」抗体という用語は、同意語として使用される。

#### 【0079】

「ヒト化」抗体とは、非ヒト免疫グロブリンに由来する一つ以上の配列（CDR領域またはその一部）を含有するヒト/非ヒトのキメラ抗体を指す。すなわちヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域由来の少なくとも数残基が、所望の特異性、アフィニティ、配列組成および機能性を有する、例えばマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）由来の抗体の超可変領域由来の残基によって置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の例では、ヒト免疫グロブリンのFR残基は、対応する非ヒト残基で置換される。そのような改変の一例は、一つ以上のいわゆる復帰突然変異の導入であり、復帰突然変異は、典型的にはドナー抗体に由来するアミノ酸残基である。抗体のヒト化は、当業者に公知の組み換え技術を使用して実施され得る（例えば、Antibody Engineering, Methods in Molecular Biology, vol. 248, edited by Benny K. C. Loを参照のこと）。軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの両方に適したヒトレシピエントフレームワークは、例えば、配列相同性または構造相同性により特定されてもよい。あるいは、例えば、構造、生物物理学的および生化学的な特性に関する知識に基づいて、固定されたレシピエントフレームワークを使用してもよい。レシピエントフレームワークは、生殖細胞系列由来であってもよく、または成熟抗体配列に由来してもよい。ドナー抗体由来のCDR領域は、CDR移植によって移送されてもよい。CDR移植ヒト化抗体は、ドナー抗体由来のアミノ酸残基の再導入（復帰突然変異）が当該ヒト化抗体の特性に有益な影響を与えるような重要なフレームワーク位置を特定することによって、例えばアフィニティ、機能性、および生物物理特性に関してさらに最適化することができる。ドナー抗体に由来する復帰突然変異に加えて、ヒト化抗体は、CDRまたはフレームワーク領域に生殖細胞系列の残基の導入、免疫原性エピトープの除去、部位特異的突然変異誘導、アフィニティ成熟などによって操作することができる。

#### 【0080】

さらにヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には存在しない残基を含むことができる。これらの改変は、抗体性能をさらに改良するために行われる。概してヒト化抗体は、少なくとも一つ、典型的には二つの可変ドメインを含有し、その中で、CDR領

域のすべて、または実質的にすべてが非ヒト免疫グロブリンのCDR領域に対応し、そしてFR残基のすべて、または実質的にすべてが、ヒト免疫グロブリン配列のFR領域である。またヒト化抗体は任意で、典型的にはヒト免疫グロブリンの免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも一部を含有する。「ヒト化抗体誘導体」という用語は、例えば抗体と、別の剤または別の抗体との結合体など、ヒト化抗体の任意の改変型を指す。

【0081】

「組み換えヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、(a)ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックである、またはトランスクロモソーマル(transchromosomal)である動物(例えばマウス)、またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、(b)例えばトランスフェクトーマ(transfectoma)など、抗体を発現するよう形質転換された宿主細胞から単離された抗体、(c)組み換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体、および(d)他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライシングを含む任意の他の手段により調製され、発現され、生成され、または単離された抗体、など、組み換え手段により調製され、発現され、生成され、または単離されたすべてのヒト抗体を含む。こうした組換えヒト抗体は、生殖細胞系遺伝子によってコードされる、特定のヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列を利用する可変領域および定常領域を含むが、例えば、抗体成熟中に生じるその後の再構成および変異も含む。当分野で公知のように(例えば、Lonberg Nature Biotech. 23(9): 1117-1125(2005)を参照のこと)、可変領域は抗原結合ドメインを含み、当該ドメインは、外来性抗原に特異的な抗体を形成するために再構成する様々な遺伝子によりコードされる。再構成に加えて、可変領域は、外来性抗原に対する抗体のアフィニティを増加させるために、複数の単一アミノ酸変化(体細胞突然変異または超変異と称される)によってさらに修飾され得る。定常領域は抗原に対するさらなる応答において、変化する(すなわちアイソタイプスイッチ)。したがって、軽鎖免疫グロブリンポリペプチドおよび重鎖免疫グロブリンポリペプチドをコードする、抗原に応答して再構成された、および体細胞変異した核酸分子は、元の核酸分子と配列同一性を有していない場合があるが、その代わりに実質的に同一であるか、または類似である(すなわち少なくとも80%の同一性を有する)。

【0082】

「キメラ抗体」とは、可変領域が一つの種に由来し、定常領域は別の種に由来する抗体を指し、例えば、可変領域はマウス抗体に由来し、定常領域はヒト抗体に由来する抗体などである。

【0083】

本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、およびIgEの抗体)を指す。

【0084】

「アロタイプ」とは、特定のアイソタイプ群内で自然発生するバリエーションを指し、当該バリエーションはいくつかのアミノ酸で異なっている(例えば、Jefferys et al., mAbs 1:1(2009)を参照のこと)。本明細書に記載される抗TREM-1抗体は、任意のアロタイプであってもよい。一部の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、「IgG1.3f」アロタイプの抗体であり、これは野生型IgG1アイソタイプ(例えば、配列番号9)と比較して、EUナンバリングで、L234A、L235E、およびG237Aからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。他の実施形態では、抗TREM-1は、「IgG1.1f」アロタイプの抗体であり、これは野生型IgG1アイソタイプ(例えば、配列番号9)と比較して、EUナンバリングで、L234A、L235E、G237A、A330SおよびP331Sからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。さらなる実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、「IgG1-Aba」アロタイプの抗体であり、これは野生型IgG1アイソタイプ(例えば、配列番号9)と比較して、EUナンバリングで、K214R

、C 2 2 6 S、C 2 2 9 SおよびP 2 3 8 Sからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、「IgG4-Ab a」アロタイプの抗体であり、これは野生型IgG4アイソタイプ（例えば、配列番号10）のCH1ドメイン、ならびにIgG1のCH2ドメインおよびCH3ドメインを含む。特定の実施形態では、IgG4-Ab aアロタイプ抗体は、野生型IgG1アイソタイプ（例えば、配列番号9）と比較して、EUナンバリングで、S 1 3 1 C、K 1 3 3 R、G 1 3 7 E、G 1 3 8 S、Q 1 9 6 K、I 1 9 9 T、N 2 0 3 D、K 2 1 4 R、C 2 2 6 S、C 2 2 9 SおよびP 2 3 8 Sからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0085】

10

「抗原を認識する抗体」および「抗原に特異的な抗体」という文言は、本明細書において「抗原に特異的に結合する抗体」という用語と相互交換可能に使用される。

【0086】

「単離抗体」は、本明細書で使用される場合、自身が産生された環境中の他の構成要素から分離および/または回収された抗体、および/または自身が産生された環境中に存在する構成要素の混合物から精製された抗体を指す。

【0087】

「エフェクター機能」とは、抗体Fc領域と、Fc受容体またはリガンドの相互作用、またはそれから生じる生化学的な事象を指す。「エフェクター機能」の例としては、C1q結合、補体依存性細胞障害(CDC)、Fc受容体結合、例えばADCCおよび抗体依存性細胞介在性ファゴサイトーシス(ADCP)などのFc介在型のエフェクター機能、および細胞表面受容体（例えばB細胞受容体、BCR）の下方制御が挙げられる。そのようなエフェクター機能は概して、Fc領域を、結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）に結合させることを必要とする。一つの実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、一つ以上のFcRに結合せず、したがってエフェクター機能を欠く（すなわち、エフェクターレス）Fc領域を含む。

20

【0088】

「Fc受容体」または「FcR」は、免疫グロブリンのFc領域に結合する受容体である。IgG抗体に結合するFcRは、FcRファミリーの受容体を含み、それら受容体のアレルバリエーションおよび代替的スプライシング型を含む。FcRファミリーは、三つの活性化受容体（マウスではFcRI、FcRII、およびFcRIV。ヒトではFcRIA、FcRIIA、およびFcRIIIA）、および一つの阻害性受容体（FcRIIB）からなる。ヒトFcRの様々な特性は、当分野で公知である。生来のエフェクター細胞型の大部分は、一つ以上の活性化FcR、および阻害性FcRIIBを共発現している。一方でナチュラルキラー(NK)細胞は、一つの活性化Fc受容体（マウスではFcRII、ヒトではFcRIIIA）を選択的に発現するが、マウスおよびヒトでは阻害性FcRIIBは発現しない。ヒトIgG1はほとんどのヒトFc受容体に結合し、結合する活性化Fc受容体のタイプに関し、マウスIgG2aと同等であると考えられている。

30

【0089】

40

「Fc領域」（フラグメント結晶化可能領域）または「Fcドメイン」または「Fc」とは、宿主の組織または因子への免疫グロブリンの結合を介在する抗体重鎖のC末端領域を指し、当該結合は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）上に位置するFc受容体への結合、または古典的補体系の第一成分(C1q)への結合を含む。したがって、Fc領域は、第一の定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、CH1またはCL）を除く抗体の定常領域を含む。

【0090】

IgGでは、Fc領域は、免疫グロブリンドメインのCH2およびCH3、ならびにCH1ドメインとCH2ドメインの間のヒンジを含む。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界の定義は、本明細書に定義されるように変化し得るが、ヒトIgG重鎖のFc領域は、

50

I g G 1 については、アミノ酸残基 D 2 2 1、I g G 2 については V 2 2 2、I g G 3 については L 2 2 1、および I g G 4 については P 2 2 4 から、重鎖のカルボキシ末端までの範囲と定義され、この場合においてナンバリングは、K a b a t の E U インデックスに従う。ヒト I g G F c 領域の C H 2 ドメインは、アミノ酸 2 3 7 からアミノ酸 3 4 0 にわたり、C H 3 ドメインは、F c 領域内の C H 2 ドメインの C 末端側に位置する。すなわち、I g G のアミノ酸 3 4 1 からアミノ酸 4 4 7 または 4 4 6 ( C 末端リジン残基が存在しない場合 ) または 4 4 5 ( C 末端グリシン残基とリジン残基が存在しない場合 ) にわたる。本明細書で使用される場合、F c 領域は、任意のアロタイプバリエーションを含む天然配列の F c であってもよく、またはバリエーション F c ( 例えば、非天然 F c ) であってもよい。F c とはさらに、単離された当該領域を指す場合もあり、または F c 含有タンパク質ポリペプチド、例えば「F c 融合タンパク質」( 例えば、抗体または免疫接着 ( i m m u n o a d h e s i o n ) ) とも呼称される「F c 領域含有結合タンパク質」などの背景下の当該領域を指す場合もある。

10

#### 【 0 0 9 1 】

「天然配列の F c 領域」または「天然配列 F c 」は、自然界に存在する F c 領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒト F c 領域には、天然配列ヒト I g G 1 F c 領域、天然配列ヒト I g G 2 F c 領域、天然配列ヒト I g G 3 F c 領域、および天然配列ヒト I g G 4 F c 領域、ならびにそれらの天然バリエーションが含まれる。天然配列 F c は、F c の様々なアロタイプを含む ( 例えば、J e f f e r i s e t a l . , m A b s 1 : 1 ( 2 0 0 9 ) を参照のこと ) 。

20

#### 【 0 0 9 2 】

「バリエーション配列 F c 領域」または「非天然 F c 」は改変を含み、典型的には、例えば血清半減期、補体結合反応、F c 受容体結合、タンパク質安定性、および / または抗原依存性細胞傷害、または特にそれらの欠落など、その機能的特性のうちの一つ以上が変化する。一部の実施形態では、本開示の抗 T R E M - 1 抗体は、化学的に改変されてもよく ( 例えば、一つ以上の化学的部分が抗体に結合されてもよい )、または改変されてそのグリコシル化を変化させ、再び抗体の一つ以上の機能的特性を変化されてもよい。一つの実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、I g G 1 アイソタイプであり、以下の変異のうちの一つ以上、おそらくはすべてを含む改変 F c ドメインを担持する : それぞれ、特定の F c 受容体へのアフィニティを低下させる ( L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、および G 2 3 7 A )、および C 1 q - 介在型補体結合反応を低下させる ( A 3 3 0 S および P 3 3 1 S ) ( 残基は E U インデックスに従いナンバリングされる ) 。

30

#### 【 0 0 9 3 】

「ヒンジ」、「ヒンジドメイン」、「ヒンジ領域」、および「抗体ヒンジ領域」という用語は、C H 1 ドメインを C H 2 ドメインに結合させる重鎖定常領域のドメインを指し、ヒンジの上部、中間部、および下部を含む ( R o u x e t a l . , J I m m u n o l 1 6 1 : 4 0 8 3 ( 1 9 9 8 ) ) 。ヒンジは、抗体の結合領域とエフェクター領域との間に様々なレベルの柔軟性を提供し、そして二つの重鎖定常領域間の分子間ジスルフィド結合のための部位も提供する。本明細書で使用される場合、ヒンジは、すべての I g G アイソタイプの G 1 u 2 1 6 で始まり、G 1 y 2 3 7 で終わる ( R o u x e t a l . , J I m m u n o l 1 6 1 : 4 0 8 3 ( 1 9 9 8 ) ) 。野生型の I g G 1、I g G 2、I g G 3、および I g G 4 ヒンジの配列は当分野で公知である ( 例えば、国際 P C T 出願公開の W O 2 0 1 7 / 0 8 7 6 7 8 ) 。一つの実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の C H 1 のヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変わるように、例えば増加または減少するように改変される。この方法は、例えば米国特許第 5 , 6 7 7 , 4 2 5 号にさらに記載されている。

40

#### 【 0 0 9 4 】

定常領域は、抗体を安定化させ、例えば、二価抗体が、二つの一価 V H - V L 断片に分離するリスクを減少させるように改変されてもよい。例えば、I g G 4 定常領域において、残基 S 2 2 8 ( E U インデックスによる残基ナンバリング ) を、プロリン ( P ) 残基に

50

変異させて、ヒンジで重鎖間ジスルフィド架橋形成を安定化させてもよい(例えば、Angal et al., Mol Immunol. 30:105-8(1995)を参照のこと)。抗体またはその断片は、その相補性決定領域(CDR)の観点から定義することもできる。本明細書において使用される場合、「相補性決定領域」または「超可変領域」という用語は、抗原結合に関与するアミノ酸残基が位置する抗体の領域を指す。超可変領域またはCDR領域は、抗体可変ドメインのアミノ酸アラインメントにおいて最も高い変動性を有する領域として特定することができる。例えばKabataデータベースなどのCDR特定のためのデータベースを使用することができ、CDRは、例えば、軽鎖可変ドメインのアミノ酸残基24-34(CDR1)、50-59(CDR2)、および89-97(CDR3)、ならびに重鎖可変ドメインの31-35(CDR1)、50-65(CDR2)、および95-102(CDR3)を含むと定義される(Kabat et al. 1991; Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。あるいはCDRは、「超可変ループ」からの残基と定義することができる(軽鎖可変ドメインの残基26-33(L1)、50-52(L2)、および91-96(L3)、ならびに重鎖可変ドメインの26-32(H1)、53-55(H2)および96-101(H3)(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987))。典型的には、当該領域のアミノ酸残基のナンバリングは、上記のKabataらに記載される方法により行われる。例えば「Kabata位置」、「Kabata残基」および「Kabataに従う」などの文言は、本明細書において、重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインについての当該ナンバリングシステムを指す。Kabataナンバリングシステムを使用すると、ペプチドの実際の線形アミノ酸配列は、可変ドメインのフレームワーク(FR)またはCDRの短縮型に対応する、またはそれらへの挿入に対応する、少数のアミノ酸または追加のアミノ酸を含有する場合がある。例えば重鎖可変ドメインは、CDR H2の残基52の後にアミノ酸の挿入(Kabataに従い、残基52a、52bおよび52c)を含む場合があり、および重鎖FRの残基82の後に挿入残基(例えば、Kabataに従い残基82a、82bおよび82c)を含む場合がある。残基のKabataナンバリングは、所与の抗体について、「標準」Kabataナンバリング配列と当該抗体配列の相同領域でのアラインメントによって判定されてもよい。

#### 【0095】

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、免疫グロブリンまたは抗体が特異的に結合する抗原(例えばTREM-1)上の部位を指し、例えば、エピトープを特定するために使用される特定の方法によって定義される。エピトープは、連続的なアミノ酸(通常、線形エピトープ)から形成されることができ、またはタンパク質の三次元フォールディングによって並置される非連続的なアミノ酸(通常、立体構造エピトープ)からも形成されることができ、連続的なアミノ酸から形成されたエピトープは、常にではないが典型的には、変性溶媒へ暴露されても保持されるのに対して、三次元フォールディングにより形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒を用いた処理によって失われる。典型的にはエピトープは、固有の空間構造にある少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のアミノ酸を含む。どのエピトープが所与の抗体に結合されるかを判定するための方法(すなわちエピトープマッピング)は当分野に公知であり、例えば、免疫プロットアッセイおよび免疫沈降アッセイが挙げられる。この場合において、重複または連続ペプチド(例えば、TREM-1に由来する)は、所与の抗体(例えば、抗TREM-1抗体)との反応性について試験される。エピトープの空間構造を決定する方法としては当分野の技術および本明細書に記載される技術が挙げられ、例えば、X線結晶構造解析、抗原変異解析、2次元核磁気共鳴およびHDX-MSが挙げられる(例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G.E. Mor

ris, Ed. (1996)を参照のこと)。

【0096】

二つ以上の抗体を参照して「同じエピトープに結合する」という用語は、所与の方法によって決定される、抗体がアミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。抗体が、本明細書に記載される抗体と「TREM-1上の同じエピトープ」に結合するかを判定するための技術としては、例えば、エピトープマッピング法が挙げられ、例えばエピトープの原子分解を提供する抗原：抗体複合体の結晶のX線解析、および水素/重水素交換質量分析法(HDX-MS)が挙げられる。他の方法は、抗原断片、または抗原の変異型への抗体の結合をモニタリングするものであり、抗原配列内のアミノ酸残基の改変による結合の消失はしばしばエピトープ構成要素の指標とみなされる。さらに、エピトープマッピングのためのコンピューターコンビナトリアル法も使用され得る。これらの方法は、コンビナトリアルファージディスプレイのペプチドライブラリに由来する特定の短いペプチドをアフィニティ単離する対象となる抗体の能力に依存する。同じVHおよびVL、または同じCDR1、2および3の配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予測される。

10

【0097】

「標的への結合について別の抗体と競合する」抗体とは、標的への他の抗体の結合を阻害する(部分的または完全に)抗体を指す。二つの抗体が、標的への結合に関して相互に競合するか否か、すなわち、一方の抗体が、他方の抗体の標的への結合を阻害するかどうか、そしてどの程度まで阻害するかを、例えばBIACORE(登録商標)表面プラズモン共鳴(SPR)解析などの公知の競合実験を使用して決定することができる。特定の実施形態では、抗体は、標的に対する結合を別の抗体と競合し、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または100%阻害する。阻害または競合のレベルは、どの抗体が「ブロック抗体」(すなわち、標的と最初にインキュベートされるコールド抗体)であるかに応じて異なり得る。競合アッセイは、例えば、Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277、または“Using Antibodies” by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999のCHAPTER 11に記載されるように実施

20

30

【0098】

本明細書で使用される場合、「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」および「特異的に結合する」という用語は、既定の抗原上のエピトープに結合する抗体を指す。典型的には、抗体は、(i)例えば分析物として組み換えヒトTREM-1などの規定の抗原およびリガンドとして抗体を使用して、例えばBIACORE(登録商標)2000装置において表面プラズモン共鳴(SPR)技術により決定されたときに、または抗原陽性細胞に対する抗体のScatchard分析により、約 $10^{-7}$ M未満、例えばおよそ $10^{-8}$ M未満、 $10^{-9}$ M未満もしくは $10^{-10}$ M未満またはさらに低い平衡解離定数( $K_D$ )で結合し、および(ii)規定の抗原または近縁の抗原以外の非特異的抗原(例えばBSA、カゼインなど)への結合のアフィニティよりも少なくとも2倍超高いアフィニティで既定の抗原に結合する。したがって、「ヒトTREM-1に特異的に結合する」抗体とは、 $10^{-7}$ M以下、例えばおよそ $10^{-8}$ M未満、 $10^{-9}$ M未満もしくは $10^{-10}$ M未満またはさらに低い $K_D$ で可溶性または細胞結合型のヒトTREM-1に結合する抗体を指す。「カニクイザルTREM-1と交差反応する」抗体は、 $10^{-7}$ M以下、例えば、およそ $10^{-8}$ M未満、 $10^{-9}$ M未満、もしくは $10^{-10}$ M未満、またはさらに低い $K_D$ で、カニクイザルTREM-1に結合する抗体を指す。特定の実施形態では、非ヒト種由来のTREM-1と交差反応しないような抗体は、標準結合アッセイにおいて、これら

40

50

のタンパク質に対し、本質的に検出不可能な結合を示す。

【0099】

本明細書で使用される場合、「抗TREM-1抗体」という用語は、ヒトTREM-1に特異的に結合する抗体（その断片を含む）を指す。別段の記載がない限り、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、アンタゴニスト性抗体であり、すなわち例えば、単球、マクロファージ、または好中球などの細胞上のTREM-1の活性を阻害または抑制する（すなわち、結合をアゴナイズしない）。

【0100】

本明細書において「結合特異性」という用語は、例えば抗体またはその断片などの分子と、単一の排他的抗原との相互作用、または限られた数の高度に相同な抗原（またはエピトープ）との相互作用を指す。対照的に、TREM-1に特異的に結合することができる抗体は、非類似の分子に結合することができない。本発明による抗体は、ナチュラルキラー細胞p44関連タンパク質であるNkp44に結合する能力を有さない場合がある。

10

【0101】

相互作用の特異性、および平衡結合定数の値は、公知の方法によって直接決定することができる。リガンド（例えば抗体など）が自身の標的に結合する能力を評価するための標準的なアッセイは、当分野で公知であり、例えば、ELISA、ウェスタンブロット、RIA、およびフローサイトメトリー分析が挙げられる。抗体の結合動態および結合アフィニティも、例えばSPRなど、当分野で公知の標準的なアッセイにより評価することができる。

20

【0102】

二つの抗体が結合に関して競合するか、または交差競合するかを判定するための競合結合アッセイとしては、例えば実施例に記載されるように、フローサイトメトリーによる、TREM-1発現骨髓細胞への結合に対する競合が挙げられる。他の方法としては、以下が挙げられる：SPR（例えば、BIACORE（登録商標））、固相直接または間接の放射免疫アッセイ（RIA）、固相直接または間接の酵素免疫アッセイ（EIA）、サンドイッチ競合アッセイ（Stahli et al., *Methods in Enzymology* 9:242 (1983)を参照）、固相直接ビオチン-アビジンEIA（Kirkland et al., *J. Immunol.* 137:3614 (1986)を参照）、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988)を参照）、1-125標識を使用した固相直接標識RIA（Morel et al., *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988)を参照）、固相直接ビオチン-アビジンEIA（Cheung et al., *Virology* 176:546 (1990)）、および直接標識RIA。（Moldenhauer et al., *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990)を参照）。

30

【0103】

本明細書で使用される場合、「ピン」という用語は、参照抗体を使用して規定される。第二の抗体が、参照抗体と同時に抗原に結合することができない場合、当該第二の抗体は、参照抗体と同じ「ピン」に属すると言われる。この場合、参照抗体と第二の抗体は、抗原の同じ部分に競合的に結合し、「競合抗体」という言葉が作られた。第二の抗体が、参照抗体と同時に抗原に結合することができる場合、当該第二の抗体は、別個の「ピン」に属すると言われる。この場合、参照抗体と第二の抗体は、抗原の同じ部分に競合的に結合せず、「非競合抗体」という言葉が作られた。

40

【0104】

抗体の「ピン化」は、エピトープに関する直接的な情報は提供しない。競合抗体、すなわち、同じ「ピン」に属する抗体は、同一のエピトープ、重複するエピトープ、または別個のエピトープでさえ有する可能性がある。後者は、抗原上の自身のエピトープに結合した参照抗体が、第二の抗体が抗原上の自身のエピトープと接触するために必要な空間を占

50

有する場合である（立体障害）。非競合抗体は、一般的には別個のエピトープを有する。

【0105】

本明細書において「結合アフィニティ」という用語は、例えば抗体またはその断片と抗原などの二つの分子間の非共有結合性の相互作用の強度の尺度を指す。「結合アフィニティ」という用語は、一価の相互作用（内在的な活性）を記述するために使用される。

【0106】

例えば抗体またはその断片と抗原などの二つの分子間の一価相互作用を介した結合アフィニティは、平衡解離定数（ $K_D$ ）の決定によって定量化され得る。同様に、 $K_D$ は、例えばSPR法によって、複合体の形成と解離の動態の測定によって決定され得る。一価複合体の結合と解離に対応する速度定数は、それぞれ、結合速度定数 $k_a$ （または $k_{on}$ ）および解離速度定数 $k_d$ （または $k_{off}$ ）と呼称される。 $K_D$ は、式 $K_D = k_d / k_a$ を通して、 $k_a$ および $k_d$ に関連付けられる。上記の定義に続いて、例えば所与の抗原に対する異なる抗体の結合アフィニティの比較など、異なる分子相互作用と関連する結合アフィニティは、個々の抗体/抗原複合体に対する $K_D$ 値を比較することによって比較され得る。

10

【0107】

本明細書で使用される場合、IgG抗体に関する「高アフィニティ」という用語は、標的抗原に対して $10^{-8}$ M以下、 $10^{-9}$ M以下、または $10^{-10}$ M以下の $K_D$ を有する抗体を指す。しかし他の抗体アイソタイプに関しては、「高アフィニティ」の結合は変化する可能性がある。例えば、IgMアイソタイプに関する「高アフィニティ」の結合は、 $10^{-10}$ M以下または $10^{-8}$ M以下の $K_D$ を有する抗体を指す。

20

【0108】

抗体またはその抗原結合断片を使用したインビトロアッセイまたはインビボアッセイの状況下で、「 $EC_{50}$ 」という用語は、最大応答の50%、すなわち最大応答と基準の間の中間である応答を誘導する、抗体またはその抗原結合部分の濃度を指す。

【0109】

本明細書において使用される場合、抗体に対して適用される場合の「天然」という用語は、物体が自然界に存在し得るという事実を指す。例えば自然界で源から単離され得る生物体（ウイルスを含む）中に存在し、実験室においてヒトにより意図的に改変されていないポリペプチドまたはポリヌクレオチドの配列は、天然である。

【0110】

「ポリペプチド」とは、鎖の長さ上限のない、少なくとも二つの連続する連結アミノ酸残基を含む鎖を指す。タンパク質中の一つ以上のアミノ酸残基は、例えば限定されないが、グリコシル化、リン酸化、またはジスルフィド結合の形成などの改変を含有し得る。「タンパク質」は、一つ以上のポリペプチドを含み得る。

30

【0111】

本明細書で使用される場合、「核酸分子」という用語は、DNA分子およびRNA分子を含むことが意図されている。核酸分子は、一本鎖または二本鎖であってもよく、cDNAであってもよい。

【0112】

「保存的アミノ酸置換」とは、類似の側鎖を有するアミノ酸残基とのアミノ酸残基の置換を指す。類似した側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当分野に規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、分岐側鎖（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が挙げられる。特定の実施形態では、抗TREM-1抗体中の予測される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーに由来する別のアミノ酸残基で置換される。抗原結合を消去しないヌクレオチドおよびアミノ酸の保存的置換を特定する方法

40

50

は、当分野で公知である（例えば、Brummell et al., Biochem. 32: 1180 - 1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12 (10): 879 - 884 (1999); および Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 412 - 417 (1997) を参照のこと）。

【0113】

核酸については、「実質的相同性」という用語は、二つの核酸またはその指定配列が最適にアライメントされ、比較されたときに、適切なヌクレオチドの挿入または欠失を伴い、少なくとも約80%のヌクレオチド、少なくとも約90%~95%のヌクレオチド、または少なくとも約98%~99.5%のヌクレオチドにおいて同一であることを示す。あるいは実質的相同性は、セグメントが選択的ハイブリダイゼーション条件下で当該鎖の相補鎖にハイブリダイズするときに存在する。

10

【0114】

ポリペプチドについては、「実質的相同性」という用語は、二つのポリペプチドまたはその指定配列が最適にアライメントされ、比較されたときに、適切なアミノ酸の挿入または欠失を伴い、少なくとも約80%のアミノ酸、少なくとも約90%~95%のアミノ酸、または少なくとも約98%~99.5%のアミノ酸において同一であることを示す。

【0115】

二つの配列間の同一性の百分率は、配列によって共有される同一な位置の数の関数であり（すなわち 相同性% = 同一な位置の数 / 位置の総数 × 100）、当該2配列の最適アライメントのために導入が必要なギャップ数、および各ギャップの長さを考慮する。配列の比較、および2配列間の同一性百分率の決定は、以下の非限定的な例に記載されるような数学的アルゴリズムを使用して実施されてもよい。

20

【0116】

2ヌクレオチド配列間の同一性百分率は、GCGソフトウェアパッケージ（worldwideweb.gcg.comで利用可能）のGAPプログラムを使用して、NWSgapdna.CMPマトリクス、および40、50、60、70、または80のギャップ重量、および1、2、3、4、5、または6の長さ重量を使用して決定されてもよい。二つのヌクレオチド配列間またはアミノ酸配列間の同一性百分率はまた、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれた、E. Meyers および W. Miller (CABIOS, 4: 11 - 17 (1989)) のアルゴリズムを使用して、PAM120重量残基表、12のギャップ長ペナルティおよび4のギャップペナルティを使用して決定されてもよい。さらに二つのアミノ酸配列間の同一性百分率は、GCGソフトウェアパッケージ（worldwideweb.gcg.comで利用可能）のGAPプログラムに組み込まれたNeedleman および Wunsch (J. Mol. Biol. (48): 444 - 453 (1970)) のアルゴリズムを使用して、Blossum 62マトリクスまたはPAM250マトリクスのいずれか、および16、14、12、10、8、6または4のギャップ重量、および1、2、3、4、5、または6の長さ重量を使用して決定されてもよい。

30

【0117】

本明細書に記載される核酸配列およびタンパク質配列はさらに、例えば、関連配列の特定を目的とした公共データベースに対する検索を実施するための「クエリ配列」として使用されてもよい。そのような検索は、Altschul, et al. (1990), J. Mol. Biol. 215: 403 - 10のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）を使用して実施されてもよい。BLASTヌクレオチド検索を、NBLASTプログラム、スコア = 100、ワード長 = 12で実施して、本明細書に記載される核酸分子に相同なヌクレオチド配列を取得してもよい。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア = 50、ワード長 = 3で実施して、本明細書に記載されるタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を取得してもよい。比較目的でのギャップ化アライメントを取得するために、Gapped BLASTを、Altschul et

40

50

al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25 (17): 3389 - 3402 に記載されるように利用してもよい。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、各プログラム(例えばXBLASTおよびNBLAST)のデフォルトパラメータを使用してもよい。worldwideweb.ncbi.nlm.nih.govを参照のこと。

【0118】

核酸は、全細胞、細胞溶解物中に存在してもよく、または部分精製された、もしくは実質的に純粋な形態で存在してもよい。他の細胞構成要素または他の混入物、例えば他の細胞核酸(例えば染色体の他の部分)またはタンパク質から、アルカリ/SDS処置、CsClバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動および当分野に公知の他の方法を含む標準的な技術により精製された場合、核酸は「単離された」または「実質的に純粋となる」。F. Ausubel, et al., ed. *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)を参照のこと。

【0119】

例えばcDNAなどの核酸は、遺伝子配列を提供するための標準的な技術に従って変異を受けてもよい。コード配列に関し、これらの変異はアミノ酸配列に望ましい影響を及ぼし得る。特に、天然のV配列、D配列、J配列、定常配列、スイッチ配列、および本明細書に記載される他のかかる配列に対し実質的に相同であるか、またはそれらから誘導されるDNA配列が予期される(この場合、「誘導される」とは、配列が別の配列と同一であるか、別の配列から改変されていることを示す)。

【0120】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、連結された別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すことが意図される。ある種のベクターは、「プラスミド」であり、これは追加のDNAセグメントがその中にライゲーションされ得る環状二本鎖のDNAループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、このベクターでは追加のDNAセグメントはウイルスゲノム内にライゲーションされ得る。特定のベクターは、自身が導入される宿主細胞内で自律複製することができる(例えば細菌複製起源を有する細菌ベクターおよびエピソーム性哺乳動物ベクターなど)。他のベクター(例えば非エピソーム性哺乳動物ベクター)は、宿主細胞内に導入されると、宿主細胞のゲノム内に組み込まれることができ、それによって宿主ゲノムと共に複製される。さらに特定のベクターは、自身が操作可能に連結される遺伝子の発現を誘導する能力を有する。そのようなベクターは、本明細書では、「組み換え発現ベクター」(または単に「発現ベクター」と呼ばれる。一般的に、組み換えDNA法で有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。本明細書では、「プラスミド」と「ベクター」は、プラスミドが最も一般的に使用されるベクターの形態であるために相互交換可能に使用される場合がある。しかしながら、例えばウイルスベクター(例えば複製欠損したレトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス)などの同等の機能を果たす他の形態の発現ベクターも含まれる。

【0121】

本明細書において使用される場合、「組み換え宿主細胞」(または単に「宿主細胞」という用語は、細胞中に自然には存在しない核酸を含み、組み換え発現ベクターが導入される細胞であり得る細胞を指すことが意図される。当該用語は、特定の対象細胞だけでなく、当該細胞の子孫細胞も指すことも意図されていることを理解されたい。突然変異または環境的影響のいずれかに起因して特定の修飾がその後の世代に発生する可能性があるため、そのような子孫細胞は実際には親細胞と同一ではない可能性があるが、本明細書において使用される場合には、それでも「宿主細胞」という用語の範囲内に含まれる。

【0122】

本明細書で使用される場合、「結合された」という用語は、二つ以上の分子の会合を指

10

20

30

40

50

す。結合は、共有結合または非共有結合であってもよい。結合はまた、遺伝的であってもよい（すなわち組み換え融合であってもよい）。そのような結合は、例えば化学的結合や組み換えタンパク質の作製など、当分野に認識される広範な技術を使用して実現され得る。

#### 【0123】

本明細書で使用される場合、「投与すること」とは、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを使用した、治療剤を含む組成物の対象への物理的導入を指す。本明細書に記載される抗TREM-1抗体に関する、様々な投与経路としては、例えば注射または点滴による、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、脊椎または他の非経口の投与経路が挙げられる。本明細書で使用される場合、「非経口投与」という文言は、腸内投与および局所投与以外の投与様式を意味し、通常、注射により行われ、限定されないが、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、関節包内、眼窩内、心腔内、皮内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外および胸骨下の注射ならびに点滴、ならびにインビポエレクトロポレーションが挙げられる。あるいは本明細書に記載される抗体は、例えば局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば鼻腔内、経口、膈、直腸、舌下、または局所などの非経口経路を介して投与され得る。また投与は、例えば、1回、複数回、および/または一回以上の延長期間にわたって実施され得る。

10

#### 【0124】

本明細書で使用される場合、「阻害する」または「ブロックする」という用語（例えば、細胞上のTREM-1へのTREM-1リガンドの結合の阻害/ブロックを指す）は、相互交換可能に使用され、部分的および完全な阻害/ブロックの両方を包含する。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、例えば本明細書にさらに記載されるように、TREM-1へのTREM-1リガンドの結合を少なくとも約50%、例えば、約60%、70%、80%、90%、95%、99%、または100%阻害すると判定される。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、例えば本明細書にさらに記載されるように、TREM-1へのTREM-1リガンドの結合を50%以下、例えば、約40%、30%、20%、10%、5%、または1%阻害すると判定される。

20

#### 【0125】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、疾患に関連する症状、合併症、状態、もしくは生化学的な徴候の進行、発現、重症度、または再発を逆転させる、緩和する、改善する、阻害する、または遅延させる、または予防する目的で、対象に実施される任意のタイプの介入もしくはプロセス、または対象に活性薬剤を投与することを指す。治療は、疾患を有する対象の治療、または疾患を有していない対象の治療（例えば、予防目的）であってもよい。

30

#### 【0126】

「有効投与量」または「有効用量」という用語は、所望される効果を実現する、または少なくとも部分的に実現するために十分な量として規定される。薬剤または治療剤の「治療有効量」または「治療有効用量」は、単独で使用される場合、または別の治療剤と併用されて使用される場合、疾患症状の重症度の減少、無症状期間の頻度および期間の増加、または疾患罹患を起因とする機能障害もしくは身体障害の予防によって証明される、疾患退行を促進する薬剤の任意の量である。薬剤の治療有効量または治療有効用量は、疾患を発症するリスクのある対象、または疾患の再発を患うリスクのある対象に、単独で、または別の治療剤と併用されて投与される場合、疾患の発症または再発を阻害する薬剤の任意の量である、「予防有効量」または「予防有効用量」を含む。疾患退行を促進する、または疾患の発症もしくは再発を阻害する治療剤の能力は、例えば、臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデルシステムにおいて、またはインビトロアッセイでの剤の活性を評価することにより、当業者に公知の様々な方法を使用して評価することができる。

40

#### 【0127】

「患者」という用語は、予防的処置または治療的処置のいずれかを受けるヒトおよび他

50

の哺乳動物対象を含む。

【0128】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。例えば、本明細書に記載される方法および組成物を使用して、癌を有する対象を治療してもよい。「非ヒト動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などを含む。

【0129】

本明細書で使用される場合、「ug」および「uM」は、それぞれ「μg」および「μM」と相互交換可能に使用される。

10

【0130】

本明細書に記載される様々な態様は、以下のサブセクションにおいてさらに詳細に記述される。

II. 本開示の方法

治療に適した対象を特定する方法

【0131】

本明細書において、抗TREM-1抗体（すなわちアンタゴニスト性抗TREM-1抗体）を用いた治療に適した疾患または障害に罹患する対象を特定する方法が開示される。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝子の発現レベルを測定することを含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子は、表3（以下）に列挙された一つ以上の遺伝子を含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）の発現レベルは、TREM-1への天然TREM-1リガンド（すなわちPGLYRP1）の結合時に増加するが、TREM-1へのアゴニスト性抗TREM-1抗体の結合時には増加しない。

20

【表3】

表3. TREM-1関連遺伝子

遺伝子	説明
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase
DHRS9	dehydrogenase/reductase
CDKN1A	cyclin dependent kinase inhibitor 1A
CD52	CD52 molecule
MTMR11	Myotubularin related protein 11
EHD1	EH domain containing 1
SLC27A3	Solute carrier family 27 member 3
IL24	Interleukin 24
PIM2	Pim-2 proto-oncogene, serine/threonine kinase
CHI3L1	chitinase 3 like 1
GALNT6	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6
ACOT7	Acyl-CoA thioesterase 7
CISH	cytokine inducible SH2 containing protein
FAM129A	family with sequence similarity 129 member A
PLK3	polo like kinase 3
MFSD12	major facilitator superfamily domain containing 12
STARD4	StAR related lipid transfer domain containing 4
CLEC12A	C-type lectin domain family 12 member A
CD55	CD55 molecule (Cromer blood group)
IFNLR1	Interferon lambda receptor 1

30

40

50

## 【 0 1 3 2 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体を用いた治療に適した対象は、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルの増加を示す。特定の実施形態では、対象における T R E M - 1 関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）の発現レベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。

## 【 0 1 3 3 】

一部の実施形態では、本明細書に開示される T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルの増加は、一つ以上の他の生物学的マーカーの増加と相関する。一部の実施形態では、一つ以上の他の生物学的マーカーは、基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、便中カルプロテクチンレベル、またはそれらの組み合わせを含む。したがって特定の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体を用いた治療に適している対象は、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、基準 M a y o スコアの増加、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加、および / または便中カルプロテクチンレベルの増加を示す。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体を用いた治療に適した対象を特定する方法は、対象のサンプル中の基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および / または便中カルプロテクチンレベルを決定することを含む。

## 【 0 1 3 4 】

特定の実施形態では、対象の基準 M a y o スコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、対象の基準 M a y o スコアは、約 6、約 7、約 8、約 9、約 1 0、約 1 1、または約 1 2 よりも大きい。

## 【 0 1 3 5 】

一部の実施形態では、対象のグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、対象のグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、約 0、約 0 . 1、約 0 . 2、または約 0 . 3 より大きい。

## 【 0 1 3 6 】

特定の実施形態では、対象の便中カルプロテクチンレベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、便中カルプロテクチンレベル ( $\mu\text{g} / \text{g}$ ) は、約 1 . 5  $\log 10$ 、約 2 . 0  $\log 10$ 、約 2 . 5  $\log 10$ 、約 3 . 0  $\log 10$ 、または約 3 . 5  $\log 10$  よりも大きい。

## 【 0 1 3 7 】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗 T R E M - 1 抗体治療に適した対象を特定する方法は、対象に抗 T R E M - 1 抗体の有効投与量を投与することをさらに含む。  
治療の有効性を判定する方法

## 【 0 1 3 8 】

また本明細書において、その必要のある対象での疾患または障害の治療における抗 T R

10

20

30

40

50

EM-1抗体（すなわちアンタゴニスト性抗TREM-1抗体）の有効性を判定する方法が開示される。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、対象に抗TREM-1抗体を投与すること、および対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝子の発現レベルを測定することを含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子は、表3（上記）に列挙された一つ以上の遺伝子を含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）は、TREM-1への天然TREM-1リガンド（すなわちPGLYRP1）の結合時に増加するが、TREM-1へのアゴニスト性抗TREM-1抗体の結合時には増加しない。

#### 【0139】

一部の実施形態では、対象は、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、抗TREM-1抗体の投与後にTREM-1関連遺伝子の発現レベルの増加を示す。特定の実施形態では、対象におけるTREM-1関連遺伝子の発現レベルは、投与後に、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。一部の実施形態では、投与後のTREM-1関連遺伝子の発現レベルの低下は、抗TREM-1抗体が対象において有効である（例えば、疾患または障害に関連する一つ以上の症状を低下および/または予防する）ことを示す。

10

#### 【0140】

一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの低下は、一つ以上の他の生物学的マーカーの低下と相関する。一部の実施形態では、一つ以上の他の生物学的マーカーは、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、便中カルプロテクチンレベル、またはそれらの組み合わせを含む。したがって一部の実施形態では、抗TREM-1抗体の有効性の判定方法は、対象に抗TREM-1抗体を投与すること、および対象のサンプル中の基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルを決定することを含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルが、参照（例えば、抗TREM-1抗体の投与前の対象における対応する値）と比較して低下している場合に、有効である（例えば、疾患または障害に関連する一つ以上の症状を低下および/または予防する）。

20

30

#### 【0141】

一部の実施形態では、基準Mayoスコアは、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。特定の実施形態では、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。一部の実施形態では、便中カルプロテクチンレベルは、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。

40

#### 【0142】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体の投与前に、対象は、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9、少なくとも約10、少なくとも約11、または少なくとも約12の基準Mayoスコアを有する。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体の投与前に、対象は、約0、約0.1、約

50

0.2、または約0.3より大きいグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアを有する。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体の投与前に、対象は、約1.5 log 10よりも大きい、約2.0 log 10よりも大きい、約2.5 log 10よりも大きい、約3.0 log 10よりも大きい、または約3.5 log 10よりも大きい便中カルプロテクチンレベルを有する

#### 【0143】

一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの測定は、対象への抗TREM-1抗体の投与の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間以上後に行われる。一部の実施形態では、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルの決定は、対象への抗TREM-1抗体の投与の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間以上後に行われる。特定の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの測定、ならびに/または基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/もしくは便中カルプロテクチンレベルの決定は、抗TREM-1抗体の投与後の複数の時点で行われる。

#### 【0144】

一部の実施形態では、対象は、抗TREM-1抗体を継続して投与され、この場合において抗TREM-1抗体治療は、対象において有効であると判定されている。一部の実施形態では、対象は、抗TREM-1抗体の調整投与量を投与され、この場合において抗TREM-1抗体の初期投与量は、対象において有効ではないと判定されている（例えば、TREM-1関連遺伝子の発現レベル、Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルが、投与後に対象において低下していない）。

標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法

#### 【0145】

本開示はさらに、疾患または障害の標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法を提供する。本明細書で使用される場合、「ノンレスポンドー」という用語は、疾患または障害に関連する一つ以上の症状の改善を示さない対象を指す。本明細書で使用される場合、「標準治療」という用語は、特定のタイプの疾患に適切な治療として医学専門家によって承認され、医療従事者により広く使用される治療を指す。当該用語は、以下の用語のいずれかと相互交換可能に使用され得る：「ベストプラクティス」、「標準医療」、および「標準療法」。一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）を含み、標準治療は、薬剤（例えば、抗炎症剤、免疫抑制剤および抗生物質）、栄養サプリメント、および外科手術を含む。特定の実施形態では、標準治療は、抗TNF-抗体を含む。一部の実施形態では、抗TNF-抗体は、インフリキシマブ（REMICADE（登録商標））、セルトリズマブペゴル（CIMZIA（登録商標））、エタネルセプト（ENBREL（登録商標））、アダリムマブ（HUMIRA（登録商標））、ゴリムマブ（SIMPONI（登録商標））、またはそれらの組み合わせを含む。他の実施形態では、標準治療は、経口コルチコステロイドを含む。一部の実施形態では、標準治療は、抗IP-10抗体を含む。

#### 【0146】

一部の実施形態では、標準治療に対するノンレスポンドーを特定する方法は、過去に当該標準治療を受けた対象のサンプル中のTREM-1関連遺伝子の発現レベルを測定することを含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子は、表3（上記）に列挙された一つ以上の遺伝子を含む。一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）は、TREM-1への天然TREM-1リガンド（すなわちPGLYRP1）の結合時に増加するが、TREM-1へのアゴニスト性抗TREM-1

抗体の結合時には増加しない。

【0147】

一部の実施形態では、対象におけるTREM-1関連遺伝子の発現レベルが、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、増加している場合に、対象はノンレスポnderである。特定の実施形態では、対象におけるTREM-1関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）の発現レベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上増加する。

10

【0148】

一部の実施形態では、対象におけるTREM-1関連遺伝子の発現レベルが、参照（例えば、標準治療の投与前の対象）と比較して、低下しない場合に、対象はノンレスポnderである。一部の実施形態では、対象におけるTREM-1関連遺伝子の発現レベルは、参照（例えば、標準治療の投与前の対象）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下する。

【0149】

上述のように、一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）の発現レベルは、例えば基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルなどの一つ以上の他の生物学的マーカーと相関する。したがって一部の実施形態では、疾患または障害の標準治療に対するノンレスポnderを特定する方法は、過去に標準治療を受けた対象のサンプル中の基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルを決定することを含む。

20

【0150】

一部の実施形態では、対象の基準Mayoスコアが、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、増加している場合に、対象はノンレスポnderである。特定の実施形態では、ノンレスポnderの基準Mayoスコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上増加する。特定の実施形態では、標準治療に対するノンレスポnderは、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9、少なくとも約10、少なくとも約11、または少なくとも約12の基準Mayoスコアを有する。

30

【0151】

一部の実施形態では、対象のグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアが、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、増加している場合に、対象はノンレスポnderである。一部の実施形態では、ノンレスポnderのグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上増加する。特定の実施形態では、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、約0よりも大きく、約0.1よりも大きく、約0.2よりも大きく、または約0.3よりも大きい。

40

【0152】

一部の実施形態では、対象の便中カルプロテクチンレベルが、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、増加している場合に、対象

50

はノンレスポonderである。一部の実施形態では、本明細書に開示されるノンレスポonderの便中カルプロテクチンレベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、ノンレスポonderの便中カルプロテクチンレベルは、約 $1.5 \log 10$ よりも大きい、約 $2.0 \log 10$ よりも大きい、約 $2.5 \log 10$ よりも大きい、約 $3.0 \log 10$ よりも大きい、または約 $3.5 \log 10$ よりも大きい。

【0153】

一部の実施形態では、標準治療を受けた後に対象のMayoスコアが低下しなかった場合に、対象は、標準治療に対するノンレスポonderである。特定の実施形態では、対象のMayoスコアは、参照（例えば、標準治療の投与前の対象）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下しなかった。

10

【0154】

一部の実施形態では、標準治療を受けた後に対象のグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアが低下しなかった場合に、対象は、ノンレスポonderである。一部の実施形態では、対象のグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、参照（例えば、標準治療の投与前の対象）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下しなかった。

20

【0155】

一部の実施形態では、標準治療を受けた後に対象の便中カルプロテクチンレベルが低下しなかった場合に、対象は、ノンレスポonderである。一部の実施形態では、対象の便中カルプロテクチンレベルは、参照（例えば、標準治療の投与前の対象）と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、またはそれ以上低下しなかった。

30

【0156】

一部の実施形態では、標準治療の投与前のノンレスポonder対象の基準Mayoスコアは、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9、少なくとも約10、少なくとも約11、または少なくとも約12である。一部の実施形態では、標準治療の投与前のノンレスポonder対象のグレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコアは、約0よりも大きく、約0.1よりも大きく、約0.2よりも大きく、または約0.3よりも大きい。一部の実施形態では、標準治療の投与前のノンレスポonder対象の便中カルプロテクチンレベルは、約 $1.5 \log 10$ よりも大きい、約 $2.0 \log 10$ よりも大きい、約 $2.5 \log 10$ よりも大きい、約 $3.0 \log 10$ よりも大きい、または約 $3.5 \log 10$ よりも大きい。

40

【0157】

一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルの測定は、対象への抗TREM-1抗体の投与の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間以上後に行われる。一部の実施形態では、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルの決定は、対象への抗TREM-1抗体の投与の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間以上後に行われる。

50

## 【 0 1 5 8 】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、標準治療に対するノンレスポンドーとして特定された対象に、追加の治療剤を投与することをさらに含む。特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗 T R E M - 1 抗体を含む。

疾患または障害を治療する方法

## 【 0 1 5 9 】

本明細書において、その必要のある対象において疾患または障害を治療する方法が開示され、当該方法は、抗 T R E M - 1 抗体（すなわち、アンタゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体）の有効投与量を当該対象に投与することを含み、この場合において当該対象は、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルの増加を示す。一部の実施形態では、T R E M - 1 関連遺伝子は、表 3（上記）に列挙された一つ以上の遺伝子を含む。一部の実施形態では、T R E M - 1 関連遺伝子（例えば、本明細書に開示される遺伝子）は、T R E M - 1 への天然 T R E M - 1 リガンド（すなわち P G L Y R P 1）の結合時に増加するが、T R E M - 1 へのアゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体の結合時には増加しない。

10

## 【 0 1 6 0 】

一部の実施形態では、対象の T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。

20

## 【 0 1 6 1 】

一部の実施形態では、対象への抗 T R E M - 1 抗体の投与は、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを低下させる。特定の実施形態では、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルは、投与後に、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上低下する。

## 【 0 1 6 2 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の投与前、対象は、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、基準 M a y o スコアの増加、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアの増加、および/または便中カルプロテクチンレベルの増加を示す。

30

## 【 0 1 6 3 】

特定の実施形態では、対象の基準 M a y o スコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、対象の基準 M a y o スコアは、抗 T R E M - 1 抗体の投与前、約 6、約 7、約 8、約 9、約 1 0、約 1 1、または約 1 2 よりも大きい。

40

## 【 0 1 6 4 】

一部の実施形態では、対象のグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、対象のグレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、抗 T R E M - 1 抗体の投与前、約 0 よりも大きく、約 0 . 1 よりも大きく、約 0 . 2 よりも大きく、または約 0 . 3 よりも大きい。

## 【 0 1 6 5 】

50

特定の実施形態では、対象の便中カルプロテクチンレベルは、参照（例えば、健康な対象など、疾患または障害に罹患していない対象）と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上増加する。一部の実施形態では、便中カルプロテクチンレベル ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) は、投与前、約  $1.5 \log 10$  よりも大きい、約  $2.0 \log 10$  よりも大きい、約  $2.5 \log 10$  よりも大きい、約  $3.0 \log 10$  よりも大きい、または約  $3.5 \log 10$  よりも大きい。

【0166】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の投与は、対象において、参照（例えば、投与前の対象における対応する値）と比較して、基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/または便中カルプロテクチンレベルを低下させる。一部の実施形態では、基準 M a y o スコアは、投与後、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下する。特定の実施形態では、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコアは、投与後、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下する。一部の実施形態では、便中カルプロテクチンレベルは、投与後、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、またはそれ以上低下する。

【0167】

一部の実施形態では、その必要のある対象において疾患または障害を治療する方法は、対象への抗 T R E M - 1 抗体の投与前に、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定すること、ならびに/または基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/もしくは便中カルプロテクチンレベルを決定することをさらに含む。

【0168】

一部の実施形態では、本明細書に開示される疾患または障害を治療する方法は、対象への抗 T R E M - 1 抗体の投与後に、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定すること、ならびに/または基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/もしくは便中カルプロテクチンレベルを決定することをさらに含む。特定の実施形態では、T R E M - 1 関連遺伝子の発現レベルを測定すること、ならびに/または基準 M a y o スコア、グレード 2 B 粘膜固有層好中球浸潤スコア、および/もしくは便中カルプロテクチンレベルを決定することは、抗 T R E M - 1 抗体の投与の少なくとも 1 日後、少なくとも 2 日後、少なくとも 3 日後、少なくとも 4 日後、少なくとも 5 日後、少なくとも 6 日後、少なくとも 7 日後、少なくとも 2 週間後、少なくとも 3 週間後、または少なくとも 4 週間以上後に行われる。

【0169】

本明細書に開示される方法および組成物は、幅広い疾患または障害に使用することができ（例えば、治療するために使用することができ）、この場合において当該疾患または障害は、T R E M - 1 活性の増加と関連している。一部の実施形態では、疾患または障害は、脱顆粒の増加、活性酸素種の生成、および/または好中球による炎症促進性サイトカインの放出と関連する。特定の実施形態では、疾患または障害は、単球の活性化、および/または単球による炎症性のサイトカインおよびケモカインの産生の増加と関連する。一部の実施形態では、疾患または障害は、低酸素症と関連している。一部の実施形態では、疾患または障害は、細胞表面の T R E M - 1 タンパク質発現の増加、および/または可溶性 T R E M - 1 タンパク質のレベルの増加と関連している。

【0170】

10

20

30

40

50

そのような疾患の非限定的な例としては、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、過敏性腸症候群、関節リウマチ（RA）、乾癬、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、ループス腎炎、I型糖尿病、グレイブス病、多発性硬化症（MS）、自己免疫性心筋炎、川崎病、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、自己免疫性甲状腺炎、強皮症、全身性硬化症、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、自己免疫性腎炎、グッドパスチャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、アレルギー、喘息、および急性炎症または慢性炎症のいずれかの結果である他の自己免疫性疾患が挙げられる。一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性腸疾患である。特定の実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

10

## 【0171】

一部の実施形態では、TREM-1関連遺伝子の発現レベルが測定される対象のサンプルは、組織、血液、血清、血漿、唾液、尿、またはそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア、またはカルプロテクチンレベルが決定される対象のサンプルは、組織、血液、血清、血漿、唾液、尿、またはそれらの組み合わせを含む。

## III. 抗TREM-1抗体

## 【0172】

本開示の特定の態様は、その必要のある対象に、抗TREM-1抗体（すなわち、アンタゴニスト性抗TREM-1抗体）の治療有効量を投与することを含む。本開示における使用に適した抗TREM-1抗体（またはそれから誘導されるVH/VLドメイン）は、当分野で公知の方法を使用して作製することができる。あるいは、当分野で認識されている抗TREM-1抗体を使用することもできる。例えば、WO2016/009086およびWO2017/152102を参照のこと。当該文献は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0173】

本明細書に開示される方法において有用な抗TREM-1抗体（例えば、完全ヒトモノクローナル抗体）は、特定の機能的な特性または性能を特徴としており、それらは詳細な説明を通して提示される。一部の実施形態では、本発明方法で使用することができる抗TREM-1抗体は、以下の特性のうちの一つ以上を示す：

30

- (a) 可溶性および/または膜結合型のヒトTREM-1に（例えば、TREM-1リガンド（例えば、PGLYRP1）が結合する細胞外ドメイン上の部位で）結合する、
- (b) 一種以上の非ヒト霊長類に由来するTREM-1（例えば、カニクイザルのTREM-1）と交差反応する、
- (c) PGLYRP1のTREM-1への結合をブロックまたは阻害する、
- (d) 活性化時に細胞（例えば、マクロファージ、樹状細胞、好中球）による炎症性サイトカイン（例えば、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-12、およびそれらの組み合わせ）の産生をブロックまたは阻害する；
- (e) 骨髄細胞（例えば、樹状細胞）による炎症促進性サイトカインの放出を誘導しない、
- (f) 一種以上のFc $\gamma$ Rに結合しない、
- (g) 80mg/mLの濃度で約5cP未満、または130mg/mLの濃度で約10cP未満の粘度プロファイルを有する、および/または
- (h) 対象への投与後の炎症性サイトカインストームの発症を低下または予防する。

40

## 【0174】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗TREM-1抗体は、ヒトTREM-1に、高いアフィニティで結合し、例えば、BIACORE（商標）で測定された場合に（例えば、実施例に記載される）、 $10^{-7}$ M以下、 $10^{-8}$ M以下、 $10^{-9}$ M（1nM）以下、 $10^{-10}$ M以下、 $10^{-11}$ M以下、 $10^{-12}$ M以下、 $10^{-12}$ M～ $10^{-7}$ M、 $10^{-11}$ M～ $10^{-7}$ M、 $10^{-10}$ M～ $10^{-7}$ M、または $10^{-9}$ M～ $10^{-7}$ Mの $K_D$ で結合する。一

50

部の実施形態では、本明細書に記載される抗 T R E M - 1 抗体は、カニクイザル T R E M - 1 に、例えば B I A C O R E ( 商標 ) により決定された場合に ( 例えば、実施例に記載される )、 $10^{-7}$  M 以下、 $10^{-8}$  M 以下、 $10^{-9}$  M 以下、 $10^{-10}$  M 以下、 $10^{-11}$  M 以下、 $10^{-12}$  M 以下、 $10^{-12}$  M ~  $10^{-7}$  M、 $10^{-11}$  M ~  $10^{-7}$  M、 $10^{-10}$  M ~  $10^{-7}$  M、または  $10^{-9}$  M ~  $10^{-7}$  M の  $K_D$  で結合する。

【 0 1 7 5 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、ヒト T R E M - 1 への結合に関し、m A b 0 1 7 0 および / または m A b 0 3 1 8 と交差競合する。特定の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、カニクイザル T R E M - 1 への結合に関しても、m A b 0 1 7 0 および / または m A b 0 3 1 8 と交差競合する。言い換えると、本発明方法で使用することが

10

【 0 1 7 6 】

m A b 0 1 7 0 抗体は、重鎖可変領域 ( V H ) および軽鎖可変領域 ( V L ) を有し、この場合において V H は、配列番号 1 3 のアミノ酸 1 ~ 1 2 1 を含み、および V L は、配列番号 1 4 のアミノ酸 1 ~ 1 1 1 を含む。m A b 0 1 7 0 抗体も、重鎖の C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに軽鎖の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を有し、この場合において ( a ) 重鎖 C D R 1 は、配列番号 1 3 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 を含み、( b ) 重鎖 C D R 2 は、配列番号 1 3 のアミノ酸 5 0 ~ 6 8 を含み、( c ) 重鎖 C D R 3 は、配列番号 1 3 のアミノ酸 1 0 1 ~ 1 1 0 を含み、( d ) 軽鎖 C D R 1 は、配列番号 1 4 のアミノ酸 2 4 ~ 3 8 を含み、( e ) 軽鎖 C D R 2 は、配列番号 1 4 のアミノ酸 5 4 ~ 6 0 を含み、および ( f ) 軽鎖 C D R 3 は、配列番号 1 4 のアミノ酸 9 3 ~ 1 0 1 を含む。W O 2 0 1 6 / 0 0 9 0 8 6 を参照のこと。当該文献は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 1 7 7 】

したがって一部の実施形態では、本開示に有用な抗 T R E M - 1 抗体は、V H および V L を含み、この場合において V H は、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列 ( すなわち、配列番号 1 3 のアミノ酸 1 ~ 1 2 1 ) を含み、V L は、配列番号 1 6 に記載されるアミノ酸配列 ( すなわち、配列番号 1 4 のアミノ酸 1 ~ 1 1 1 ) を含む。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 1 7 に記載される C D R 1 配列 ( T Y A M H )、配列番号 1 8 に記載される C D R 2 配列 ( R I R T K S S N Y A T Y Y A A S V K G )、および配列番号 1 9 に記載される C D R 3 配列 ( D M G I R R Q F A Y ) を含む。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V L は、配列番号 2 0 に記載される C D R 1 配列 ( R A S E S V D T F D Y S F L H )、配列番号 2 1 に記載される C D R 2 配列 ( R A S N L E S )、および配列番号 2 2 に記載される C D R 3 配列 ( Q Q S N E D P Y T ) を含む。

30

【 0 1 7 8 】

m A b 0 3 1 8 抗体は、配列番号 1 5 を含む重鎖可変領域 ( V H )、および配列番号 2 3 を含む軽鎖可変領域 ( V L ) を有する。国際特許出願公開 2 0 1 6 / 0 0 9 0 8 6 を参照のこと。m A b 0 3 1 8 はまた、配列番号 1 5 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5、5 0 ~ 6 8、および 1 0 1 ~ 1 1 0 にそれぞれ対応する重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を有する。m A b 0 3 1 8 抗体の軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、配列番号 2 3 のアミノ酸 2 4 ~ 3 8、5 4 ~ 6 0、および 9 3 ~ 1 0 1 に対応する。

40

【 0 1 7 9 】

したがって一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、配列番号 1 5 および 2 3 のそれぞれ V H および V L を含む。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 1 5 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 ( T Y A M H ) の C D R 1 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つは、異なるアミノ酸により置換され得る。特定の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 1 5 のアミノ酸 5 0 ~ 6 8 ( R R I R T K S S N Y A T Y Y A A S V K G ) の C D R 2 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つ

50

、二つ、または三つは、異なるアミノ酸により置換され得る。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 1 5 のアミノ酸 1 0 1 ~ 1 1 0 ( D M G I R R Q F A Y ) の C D R 3 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つ、二つ、または三つは、異なるアミノ酸により置換され得る。

**【 0 1 8 0 】**

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V L は、配列番号 2 3 のアミノ酸 2 4 ~ 3 8 ( R A S Q S V D T F D Y S F L H ) の C D R 1 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つ、二つ、または三つは、異なるアミノ酸により置換され得る。他の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V L は、配列番号 2 3 のアミノ酸 5 4 ~ 6 0 ( R A S N L E S ) の C D R 2 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つまたは二つは、異なるアミノ酸で置換され得る。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V L は、配列番号 2 3 のアミノ酸 9 3 ~ 1 0 1 ( Q Q S N Q D P Y T ) の C D R 3 配列を含み、この場合においてアミノ酸のうちの一つまたは二つは、異なるアミノ酸で置換され得る。

10

**【 0 1 8 1 】**

抗体の C D R 中のメチオニン残基は酸化される可能性があり、それにより潜在的に化学的分解が生じ、結果として抗体の効力が低下する。したがって本明細書に開示される抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖および/または軽鎖の C D R 中に、酸化分解を受けないアミノ酸残基で置換される一つ以上のメチオニン残基を有してもよい。一部の実施形態では、重鎖の C D R 1 および C D R 3 中のメチオニン残基は、酸化分解を受けないアミノ酸残基(例えば、グルタミンまたはロイシン)で置換される。したがって一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 2 6 のアミノ酸 1 0 1 ~ 1 1 0 ( D Q G I R R Q F A Y )、または配列番号 2 7 のアミノ酸 1 0 1 ~ 1 1 0 ( D L G I R R Q F A Y ) の C D R 3 配列を含む。他の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、配列番号 2 8 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 ( T Y A Q H )、または配列番号 2 9 のアミノ酸 3 1 ~ 3 5 ( T Y A L H ) の C D R 1 配列を含む。同様に一部の実施形態では、脱アミド化部位は、抗 T R E M - 1 抗体、特に C D R から除去されてもよい。

20

**【 0 1 8 2 】**

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H および V L は、国際特許出願公開 W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 A 2 に開示される抗 T R E M - 1 抗体の V H 配列および V L 配列を含む。当該文献は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V L は、W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 9 - 2 7 からなる群から選択される C D R 1 配列、W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 2 8 - 4 0 からなる群から選択される C D R 2 配列、および/または W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 4 1 - 1 1 9 からなる群から選択される C D R 3 配列を含む。一つの実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の V H は、W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 1 2 0 - 1 4 3 からなる群から選択される C D R 1 配列、W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 1 4 4 - 1 7 2 からなる群から選択される C D R 2 配列、および/または W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 1 7 3 - 2 4 7 からなる群から選択される C D R 3 配列を含む。

30

**【 0 1 8 3 】**

一部の実施形態では、本開示の抗 T R E M - 1 抗体は、m A b 0 3 1 8 抗体の C D R および/または可変領域配列に対し、少なくとも 8 0 % の同一性(例えば、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 9 % の同一性)を有する C D R および/または可変領域配列を含む。

40

**【 0 1 8 4 】**

一部の実施形態では、本開示の抗 T R E M - 1 抗体は、W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 3 9 6 - 4 7 5 からなる群から選択される重鎖可変領域(V H)、および/または W O 2 0 1 7 / 1 5 2 1 0 2 の配列番号 3 1 6 - 3 9 5 からなる群から選択される軽鎖可変領域(V L)を含む。

**【 0 1 8 5 】**

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖(H C)および軽鎖(L C)を含み

50

、この場合においてHCは、配列番号50、配列番号51、配列番号52、または配列番号53を含む。一部の実施形態では、LCは、配列番号54を含む。

【0186】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において当該重鎖および軽鎖は、表7に示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号30と記載されるアミノ酸配列を含み、および軽鎖は、配列番号34と記載されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号31と記載されるアミノ酸配列を含み、および軽鎖は、配列番号34と記載されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号32と記載されるアミノ酸配列を含み、および軽鎖は、配列番号34と記載されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号33と記載されるアミノ酸配列を含み、および軽鎖は、配列番号34と記載されるアミノ酸配列を含む。

10

【0187】

例えば配列番号30～34など、本明細書に記載される重鎖または軽鎖のいずれかに対し、少なくとも99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%または80%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖は、例えば本明細書に詳述される特徴などの所望の特徴を有する抗TREM-1抗体を形成させるために使用され得る。

20

【0188】

一部の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号30、31、32または33に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含み、および軽鎖は、配列番号34に記載されるアミノ酸配列に対し、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0189】

一部の実施形態では、本発明方法で使用され得る抗TREM-1抗体は、エピトープ操作(epitope-steered)されている。本明細書で使用される場合、「エピトープ操作された」という用語は、ヒトTREM-1(配列番号1)のD38～L45、E46～Q56、および/またはY90～L96以外のエピトープに結合するように選択される抗TREM-1抗体を指す。一部の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、ヒトTREM-1(例えば、アイソフォーム1、配列番号1)の(1)<sup>27</sup>EKYE LKEGQTL<sup>37</sup>(配列番号50)、(2)<sup>88</sup>EDYHDHGLLRVM<sup>100</sup>(配列番号51)、(3)<sup>120</sup>KEPHMLFDR<sup>128</sup>(配列番号52)、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のエピトープに結合する。

30

【0190】

本明細書に記載されるエピトープ操作された抗TREM-1抗体は、例えば実施例に記載される方法など、当分野で公知の任意の方法により作製することができる。一部の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、上記のエピトープ(例えば、配列番号1のアミノ酸残基38～48)のうちの一つで変異を含むヒトTREM-1ポリペプチドを用いて動物(例えば、マウス)を免疫化することにより生成することができる。免疫化が為された時点で、生成された抗体を、ヒトTREM-1への結合に関してさらに特徴解析してもよい。一部の実施形態では、対象となるエピトープを含む合成ペプチドを合成し、そしてこれを使用して動物(例えば、マウス)を免疫化してもよい。一部の実施形態では、対象となるエピトープを含む代替的足場(例えば、第10ヒトフィブロネクチンIII型ドメイン、10Fn3または3D、高度に熱安定性の3ヘリックスバンドル

40

50

タンパク質)を使用してもよい。

【0191】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体(すなわちエピトープ操作された抗体)は、TREM-1(例えば、ヒトまたはカニクイザル)への結合に関し、mAb 0170および/またはmAb 0318と交差競合しない。言い換えると、特定の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、mAb 0170および/またはmAb 0318として異なる「ピン」に属する。

【0192】

一部の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、VHおよびVLを含み、この場合において、

(a) VHおよびVLは、配列番号53および54としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、

(b) VHおよびVLは、配列番号55および56としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、

(c) VHおよびVLは、配列番号55および57としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、

(d) VHおよびVLは、配列番号58および59としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、

(e) VHおよびVLは、配列番号60および56としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、

(f) VHおよびVLは、配列番号153および154としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含み、または

(g) VHおよびVLは、配列番号153および155としてそれぞれ記載されるアミノ酸配列を含む。

【0193】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるエピトープ操作された抗TREM-1抗体は、配列番号53、55、58、60、および153からなる群から選択される重鎖可変領域のCDRを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるエピトープ操作された抗TREM-1抗体は、配列番号54、56、57、59、154、および155からなる群から選択される軽鎖可変領域のCDRを含む。

【0194】

一部の実施形態では、本発明方法で使用することができるエピトープ操作された抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)のCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに軽鎖可変領域(VL)のCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、この場合において、

(a) VH CDR1は、配列番号61として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号62として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号63として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号64として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号65として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号66として記載されるアミノ酸配列を含む、

(b) VH CDR1は、配列番号67として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号68として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号69として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号70として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号71として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号72として記載されるアミノ酸配列を含む、

(c) VH CDR1は、配列番号67として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号68として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号69として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号64

10

20

30

40

50

として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 2 は、配列番号 6 5 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V L C D R 3 は、配列番号 3 8 として記載されるアミノ酸配列を含む、

( d ) V H C D R 1 は、配列番号 7 4 として記載されるアミノ酸配列を含み、V H C D R 2 は、配列番号 7 5 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V H C D R 3 は、配列番号 7 6 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 1 は、配列番号 7 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 2 は、配列番号 7 7 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V L C D R 3 は、配列番号 7 8 として記載されるアミノ酸配列を含む、

( e ) V H C D R 1 は、配列番号 7 9 として記載されるアミノ酸配列を含み、V H C D R 2 は、配列番号 8 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V H C D R 3 は、配列番号 8 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 1 は、配列番号 7 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 2 は、配列番号 7 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V L C D R 3 は、配列番号 7 2 として記載されるアミノ酸配列を含む、

( b ) V H C D R 1 は、配列番号 1 5 9 として記載されるアミノ酸配列を含み、V H C D R 2 は、配列番号 1 6 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V H C D R 3 は、配列番号 1 6 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 1 は、配列番号 7 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 2 は、配列番号 7 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V L C D R 3 は、配列番号 1 6 2 として記載されるアミノ酸配列を含む、または

( g ) V H C D R 1 は、配列番号 1 5 9 として記載されるアミノ酸配列を含み、V H C D R 2 は、配列番号 1 6 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V H C D R 3 は、配列番号 1 6 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 1 は、配列番号 7 0 として記載されるアミノ酸配列を含み、V L C D R 2 は、配列番号 7 1 として記載されるアミノ酸配列を含み、および V L C D R 3 は、配列番号 1 3 3 として記載されるアミノ酸配列を含む。

#### 【 0 1 9 5 】

一部の実施形態では、本発明方法で使用することができるエピトープ操作された抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖可変領域 ( V H ) の C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに軽鎖可変領域 ( V L ) の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、この場合において C D R のうちの一つ以上は、本明細書に開示される抗 T R E M - 1 抗体と比較して、一つ以上のアミノ酸変異 (例えば、置換または欠失) を含む。したがって特定の実施形態では、エピトープ操作された抗 T R E M - 1 抗体は、X 1、X 2、X 3、X 4、および X 5 を含む V H C D R 1 を含み、この場合において X 1 は S または N であり、X 2 は S、Y、または E であり、X 3 は Y、G、または A であり、X 4 は W、M または I であり、そして X 5 は S、T、H、または N である。一部の実施形態では、エピトープ操作された抗 T R E M - 1 抗体は、X 1、X 2、X 3、X 4、X 5、X 6、X 7、X 8、X 9、X 1 0、X 1 1、X 1 2、X 1 3、X 1 4、X 1 5、X 1 6、および X 1 7 を含む V H C D R 2 を含み、この場合において X 1 は Y、V、または G であり、X 2 は T または I であり、X 3 は W、I、または無しであり、X 4 は H、Y、または P であり、X 5 は Y、D、または I であり、X 6 は S、G、または F であり、X 7 は G、S、または D であり、X 8 は I、Y、N、または T であり、X 9 は S、T、または K であり、X 1 0 は N または Y であり、X 1 1 は Y または G であり、X 1 2 は N または A であり、X 1 3 は P、D、または Q であり、X 1 4 は S または K であり、X 1 5 は L、V、または F であり、X 1 6 は K または Q であり、そして X 1 7 は S または G である。一部の実施形態では、エピトープ操作された抗 T R E M - 1 抗体は、X 1、X 2、X 3、X 4、X 5、X 6、X 7、X 8、X 9、X 1 0、X 1 1、X 1 2、G、X 1 3、X 1 4、X 1 5、X 1 6、X 1 7、X 1 8、D、および X 1 9 を含む V H C D R 3 を含み、この場合において、X 1 は E、D、M、T、または無しであり、X 2 は G、V、または Y であり、X 3 は Y、R、または無しであり、X 4

10

20

30

40

50

はD、H、G、または無しであり、X5はI、Y、または無しであり、X6はL、Y、または無しであり、X7はT、G、N、または無しであり、X8はG、S、Y、または無しであり、X9はY、V、T、F、またはHであり、X10はE、L、S、またはYであり、X11はY、W、F、またはHであり、X12はYまたはFであり、X13はEまたは無しであり、X14はLまたは無しであり、X15はLまたは無しであり、X16はPまたは無しであり、X17はLまたは無しであり、X18はMまたはLであり、そしてX19はVまたはYである。特定の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、R、A、S、Q、X1、X2、X3、S、S、X4、L、およびAを含むVLCDR1を含み、この場合においてX1はSまたはGであり、X2はVまたはIであり、X3はSまたは無しであり、そしてX4はYまたはAである。一部の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、X1、A、S、S、X2、X3、およびX4を含むVLCDR2を含み、この場合においてX1はG、DまたはAであり、X2はRまたはLであり、X3はA、E、またはQであり、そしてX4はTまたはSである。特定の実施形態では、エピトープ操作された抗TREM-1抗体は、Q、Q、X1、X2、S、X3、P、X4、およびTを含むVLCDR3を含み、この場合において、X1はYまたはFであり、X2はGまたはNであり、X3はSまたはYであり、そしてX4はL、Y、I、または無しである。

10

【0196】

一部の実施形態では、本開示に有用な抗TREM-1抗体は、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、この場合において、

20

(a) VHは、配列番号82に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号83に記載されるアミノ酸配列を含む、

(b) VHは、配列番号84に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号85に記載されるアミノ酸配列を含む、

(c) VHは、配列番号86に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号87に記載されるアミノ酸配列を含む、

(d) VHは、配列番号88に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号89に記載されるアミノ酸配列を含む、

(e) VHは、配列番号88に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号90に記載されるアミノ酸配列を含む、

30

(f) VHは、配列番号88に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号83に記載されるアミノ酸配列を含む、

(g) VHは、配列番号91に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号90に記載されるアミノ酸配列を含む、

(h) VHは、配列番号88に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号92に記載されるアミノ酸配列を含む、

(i) VHは、配列番号93に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号94に記載されるアミノ酸配列を含む、

(j) VHは、配列番号95に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号96に記載されるアミノ酸配列を含む、

40

(k) VHは、配列番号97に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号83に記載されるアミノ酸配列を含む、

(l) VHは、配列番号97に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号98に記載されるアミノ酸配列を含む、

(m) VHは、配列番号97に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号99に記載されるアミノ酸配列を含む、

(n) VHは、配列番号97に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号100に記載されるアミノ酸配列を含む、

(o) VHは、配列番号97に記載される前記アミノ酸配列を含み、VLは、配列番号101に記載されるアミノ酸配列を含む、

50

- ( p ) V H は、配列番号 9 7 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( q ) V H は、配列番号 1 0 2 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( r ) V H は、配列番号 1 0 2 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 9 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( s ) V H は、配列番号 1 0 3 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( t ) V H は、配列番号 1 0 4 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( u ) V H は、配列番号 1 0 5 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 1 0 6 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( v ) V H は、配列番号 1 0 7 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 1 0 8 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( w ) V H は、配列番号 1 0 9 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( x ) V H は、配列番号 1 1 0 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 1 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( y ) V H は、配列番号 1 1 2 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( z ) V H は、配列番号 1 5 6 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 1 5 7 に記載されるアミノ酸配列を含む、
- ( a a ) V H は、配列番号 1 5 6 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 8 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、または
- ( b b ) V H は、配列番号 8 8 に記載される前記アミノ酸配列を含み、V L は、配列番号 1 5 8 に記載されるアミノ酸配列を含む。

10

20

## 【 0 1 9 7 】

一部の実施形態では、本開示に有用な抗 T R E M - 1 抗体は、エピトープ操作されていない（すなわち、T R E M - 1（ヒトまたはカニクイザル）への結合に関し、m A b 0 1 7 0 および / または m A b 0 3 1 8 と交差競合し得る）。一部の実施形態では、エピトープ操作されていない抗 T R E M - 1 抗体は、配列番号 8 2、8 4、8 6、8 8、9 1、9 3、9 5、9 7、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 7、1 0 9、1 1 0、1 1 2、および 1 5 6 からなる群から選択される重鎖可変領域の C D R を含む。一部の実施形態では、エピトープ操作されていない抗 T R E M - 1 抗体は、8 3、8 5、8 7、8 9、9 0、9 2、9 4、9 6、9 8、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 6、1 0 8、1 1 1、1 5 7 および 1 5 8 からなる群から選択される軽鎖可変領域の C D R を含む。

30

## 【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、本開示のエピトープ操作されていない抗 T R E M - 1 抗体は、重鎖可変領域（V H）の C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに軽鎖可変領域（V L）の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、この場合において、

( a ) V H C D R 1 は、配列番号 7 4、1 1 3、1 1 8、1 2 2、1 2 8、1 3 6、1 3 9、1 4 2 および 1 6 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、

( b ) V H C D R 2 は、配列番号 1 1 4、1 1 9、1 2 3、1 2 6、1 2 7、1 2 9、1 3 1、1 3 4、1 3 7、1 4 0、1 4 3、1 4 6、1 4 9、および 1 6 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、

( c ) V H C D R 3 は、配列番号 1 1 5、1 2 0、1 2 4、1 3 0、1 3 5、1 3 8、1 4 1、1 4 4、1 4 5、1 4 7、1 5 0、および 1 6 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、

( d ) V L C D R 1 は、配列番号 1 1 6 および 4 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、

40

50

(e) VL CDR 2は、配列番号77および65からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、および/または

(f) VL CDR 3は、配列番号73、78、117、121、125、133、148、および166からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0199】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体(エピトープ操作されていない)は、VHのCDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVLのCDR1、CDR2およびCDR3を含み、この場合において、

(a) VH CDR 1は、配列番号113として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号114として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号115として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号117として記載されるアミノ酸配列を含む、

(b) VH CDR 1は、配列番号118として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号119として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号120として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号121として記載されるアミノ酸配列を含む、

(c) VH CDR 1は、配列番号122として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号123として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号124として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号125として記載されるアミノ酸配列を含む、

(d) VH CDR 1は、配列番号122として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号126として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号124として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号78として記載されるアミノ酸配列を含む、

(e) VH CDR 1は、配列番号122として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号126として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号124として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号117として記載されるアミノ酸配列を含む、

(f) VH CDR 1は、配列番号122として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号127として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号124として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号78として記載されるアミノ酸配列を含む、

(g) VH CDR 1は、配列番号128として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR 2は、配列番号129として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR 3は、配列番号130として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR 2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR 3は、配列番号78として記載されるアミノ酸配列を含む、

10

20

30

40

50



3は、配列番号145として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号117として記載されるアミノ酸配列を含む、

(q) VH CDR1は、配列番号74として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号146として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号147として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号148として記載されるアミノ酸配列を含む、

10

(r) VH CDR1は、配列番号74として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号149として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号150として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号78として記載されるアミノ酸配列を含む、

(s) VH CDR1は、配列番号163として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号164として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号165として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号166として記載されるアミノ酸配列を含む、

20

(t) VH CDR1は、配列番号163として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号164として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号165として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号116として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号77として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号117として記載されるアミノ酸配列を含む、または

(t) VH CDR1は、配列番号122として記載されるアミノ酸配列を含み、VH CDR2は、配列番号126として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVH CDR3は、配列番号124として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR1は、配列番号167として記載されるアミノ酸配列を含み、VL CDR2は、配列番号65として記載されるアミノ酸配列を含み、およびVL CDR3は、配列番号73として記載されるアミノ酸配列を含む。

30

#### 【0200】

一部の実施形態では、本発明方法で使用することができる抗TREM-1抗体は、本明細書に記載されるCDRおよび/または可変領域配列(例えば、表9)に対し、少なくとも80%の同一性(例えば、少なくとも85%、少なくとも95%、少なくとも95%、または少なくとも99%の同一性)を有するCDRおよび/または可変領域配列を含む。

#### 【0201】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は重鎖および軽鎖を含み、この場合において、重鎖は、本明細書に開示される重鎖定常領域(例えば、配列番号47、48、11または12)に融合された、本明細書に開示されるVHドメイン(例えば、表9に提示されるもの)を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は重鎖および軽鎖を含み、この場合において、軽鎖は、本明細書に開示される軽鎖定常領域(例えば、配列番号35)に融合された、本明細書に開示されるVLドメイン(例えば、表9に提示されるもの)を含む。

40

#### 【0202】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、重鎖および軽鎖を含み、この場合において重鎖は、配列番号168-202からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、およ

50

びノまたは軽鎖は、配列番号 203 - 210 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0203】

本明細書に記載される重鎖または軽鎖のいずれかに対し、少なくとも 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85% または 80% 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖は、例えば本明細書に詳述される特徴などの所望の特徴を有する抗 TREM - 1 抗体を形成させるために使用され得る。

【0204】

一部の実施形態では、抗 TREM 1 抗体は、重鎖定常領域を含み、この場合において重鎖定常領域は、EUナンバリングにより、K214R、L234A、L235E、G237A、D356E、L358M およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、重鎖定常領域を含み、この場合において重鎖定常領域は、EUナンバリングにより、K214R、L234A、L235E、G237A、A330S、P331S、D356E、L358M およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、重鎖定常領域を含み、この場合において重鎖定常領域は、EUナンバリングにより、K214R、C226S、C229S、P238S およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、重鎖定常領域を含み、この場合において重鎖定常領域は、EUナンバリングにより、S131C、K133R、G137E、G138S、Q196K、I199T、N203D、K214R、C226S、C229S、P238S およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0205】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、mAb 0318 抗体と同じエピトープの一つ以上で、抗 TREM - 1 に結合する。一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、ヒト TREM - 1 (例えば、アイソフォーム 1、配列番号 1) の (i) A21、T22、K23、L24、T25、E26 およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸残基、および (ii) A49、S50、S51、Q52、K53、A54、W55、Q56、I57、I58、R59、D60、G61、E62、M63、P64、K65、T66、L67、A68、C69、T70、E71、R72、P73、S74、K75、N76、S77、H78、P79、V80、Q81、V82、G83、R84、I85 およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸残基、および (iii) C113、V114、I115、Y116、Q117、P118、P119 およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸残基、で特異的に結合する能力を有する。WO 2016/009086 を参照のこと。

【0206】

一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、例えば、HX - MS または X 線回折を使用して決定される場合、配列番号 1 (ヒト TREM - 1) のアミノ酸 D38 ~ F48 に特異的に結合する能力を有する。一部の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、例えば、HX - MS または X 線回折を使用して決定される場合、配列番号 1 (ヒト TREM - 1) のアミノ酸残基 D38、V39、K40、C41、D42、Y43、T44、および L45 のうちの二つ、三つ、四つ、五つ、六つ、七つ、またはすべて、および配列番号 1 (ヒト TREM - 1) の E46、K47、および F48 からなる群から選択されるアミノ酸残基のうちの一つ、二つまたはすべて、を含むエピトープを有する。特定の実施形態では、抗 TREM - 1 抗体は、TREM - 1 のバリエーションおよび表面プラズモン共鳴を使用して決定される場合、配列番号 1 (ヒト TREM - 1) の D42、E46、D92、および H93 からなる群から選択されるアミノ酸残基のうちの一つ、二つ、三つ、またはすべてを含むエピトープを有する。

10

20

30

40

50

## 【0207】

一部の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、TREM-1のバリエーションおよび表面プラズモン共鳴を使用して決定される場合、配列番号1（ヒトTREM-1）の少なくともアミノ酸残基E46および/またはD92を含むエピトープを有する。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、配列番号1（ヒトTREM-1）のL31、186、およびV101からなる群から選択されるアミノ酸残基の一つ、二つ、またはすべてを含む。特定の実施形態では、抗TREM-1抗体は、例えば、HX-MSまたはX線回折を使用して決定される場合、カニクイザルTREM-1（配列番号7）のアミノ酸残基E19～L26を含むポリペプチドに特異的に結合する能力を有する。

## 【0208】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、ヒトTREM-1に特異的に結合する能力を有し、この場合において当該抗体のエピトープは、配列番号1のV39、K40、C41、D42、Y43、L45、E46、K47、F48、およびA49からなる群から選択されるアミノ酸残基のうちの一つ、二つ、三つ、四つ、五つ、六つ、七つ、八つ、九つまたはすべてを含む。

## 【0209】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、ヒトTREM-1に特異的に結合する能力を有し、この場合において当該抗体のエピトープは、配列番号1のD42を含む。他の実施形態では、抗TREM-1抗体は、ヒトTREM-1に特異的に結合する能力を有し、この場合において当該抗体のエピトープは、配列番号1のE46を含む。一部の実施形態では、抗体のエピトープは、配列番号1のV39、C41、D42、Y43、L45を含み得る。さらなる実施形態では、抗体のエピトープは、配列番号1のE46、K47、およびA49を含み得る。特定の実施形態では、抗TREM-1抗体のエピトープは、配列番号1のF48をさらに含み得る。

## 【0210】

一部の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は変異を含み、この場合において当該抗体の軽鎖CDR1およびCDR3の領域中の一つ以上の負電荷残基は、非電荷残基と置換される。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、配列番号23のアミノ酸残基D1、D30、D33、D74、D98、E27、およびE97のうちの一つ以上で、グリシン、アラニン、セリン、アスパラギン、グルタミン、スレオニン、システイン、およびチロシンからなる群から選択されるアミノ酸残基との置換を含む。これらの変異は、本明細書において、「電荷パッチ」変異と称される。

## 【0211】

一部の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、配列番号15のFab-Fab相互作用領域中に変異を含み、Fab-Fabの二量体化が減少する。抗体が二つのFabを含んでいるため、多量体化が粘度に影響を及ぼす可能性があることが、過去にmAb0318抗体を用いて示されている。これらの変異は、「Fab-Fab相互作用」変異と称される。特定の実施形態では、抗TREM-1抗体は、配列番号15の残基Y32、R52、S55、S56、N57、A59、M102、I104、およびR106、または配列番号23のF32、D33、Y34、Y53、R54、およびD98のうちの一つ以上で、グリシン、アラニン、セリン、アスパラギン、グルタミン、スレオニン、システイン、リシン、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジンおよびチロシンからなる群から選択されるアミノ酸残基との変異を含む。

## 【0212】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、配列番号23の32位で変異を含み、この場合においてフェニルアラニンは、アミノ酸残基のグリシン、セリン、スレオニン、システイン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、およびメチオニンから選択されるアミノ酸に変異される。そのような変異は、配列番号1のY90位のAla置換が、TREM-1に対する配列番号3のアフィニティを改善したという実験結果に基づいている。Y90は、配列番号23のフェニルアラニン残基と相互作用する

10

20

30

40

50

ことが判明している。Fab-TREM-1の相互作用を改善するための配列番号23の変異は、「Fab-TREM-1相互作用」変異と呼称される。本明細書において、その可変領域が、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4のFcなどのFcに結合される(例えば、共有結合される、または融合される)抗TREM-1抗体が提供され、任意のアロタイプまたは同型アロタイプ(isoallotype)のものであってもよく、例えばIgG1に関しては：G1m、G1m1(a)、G1m2(x)、G1m3(f)、G1m17(z)；IgG2に関しては：G2m、G2m23(n)；IgG3に関しては：G3m、G3m21(g1)、G3m28(g5)、G3m11(b0)、G3m5(b1)、G3m13(b3)、G3m14(b4)、G3m10(b5)、G3m15(s)、G3m16(t)、G3m6(c3)、G3m24(c5)、G3m26(u)、G3m27(v)；そしてKに関しては：Km、Km1、Km2、Km3であってもよい(例えば、Jeffries et al. (2009) mAbs 1:1を参照のこと)。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体の可変領域は、例えばIgG1などのエフェクターが無い、またはほとんどエフェクターが無いFcに結合される。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体の可変領域は、一つ以上のFc Rに対する結合が低下したFc、または結合することができないFcに結合される。

### 【0213】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗TREM-1抗体のVHドメインは、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4などのヒトIgGの定常ドメイン(すなわちFc)に融合されてもよく、それらは例えば本明細書に詳述されるように、天然または改変されている。例えば、VHドメインは、例えば以下の野生型ヒトIgG1定常ドメインアミノ酸配列：

```

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K (配列番号9)または配列番号9のアロタイプバリエーションの配列、
などの例えばIgG1などのヒトIgGの定常領域に融合された、本明細書に記載される
任意のVHドメインのアミノ酸配列を含んでもよく、および以下のアミノ酸配列を有して
もよい：

```

```

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K (配列番号46、アロタイプ特異的アミノ酸残基は下線の太字部分
である)。

```

### 【0214】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗TREM-1抗体のVHドメインは、例えば、以下のエフェクターが無いヒトIgG1定常ドメインアミノ酸配列：

```

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T

```

Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E A E G A  
 P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W  
 Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K  
 E Y K C K V S N K A L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E  
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V  
 L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T  
 Q K S L S L S P G K ( 配列番号 47、 「 I g G 1 . 1 f 」、 E U ナンバリングに従い、  
 L 2 3 4 A、 L 2 3 5 E、 G 2 3 7 A、 A 3 3 0 S、 および P 3 3 1 S の置換を含む ( 下  
 線部分 ) )、

または

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S  
 W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T  
 Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E A E G A  
 P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W  
 Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K  
 E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E  
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V  
 L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T  
 Q K S L S L S P G K ( 配列番号 48、 「 I g G 1 . 3 f 」、 E U ナンバリングに従い、  
 L 2 3 4 A、 L 2 3 5 E、 および G 2 3 7 A の置換を含む ( 下線部分 ) )、 などのエフェ  
 クターの無い定常領域に融合された、 本明細書に記載される任意の V H ドメインのアミノ  
 酸配列を含んでもよい。

【 0 2 1 5 】

例えば、 I g G 1 のアロタイプバリエーションは、 K 9 7 R、 D 2 3 9 E、 および / または  
 L 2 4 1 M ( 上記の下線の太字部分、 および配列番号 46 - 48 に従いナンバリング ) を  
 含む。 全長重鎖領域内で、 および E U ナンバリングに従い、 これらアミノ酸置換は、 K 2  
 1 4 R、 D 3 5 6 E、 および L 3 5 8 M と番号付けられる。 一部の実施形態では、 抗 T R  
 E M - 1 抗体の定常領域は、 配列番号 46 - 48 に番号付けられるようにアミノ酸 L 1 1  
 7、 A 1 1 8、 G 1 2 0、 A 2 1 3、 および P 2 1 4 ( 上記の下線部分 ) で、 または E U  
 ナンバリングに従いアミノ酸 L 2 3 4、 A 2 3 5、 G 2 3 7、 A 3 3 0、 および P 3 3 1  
 で、 一つ以上の変異または置換をさらに含む。 さらに実施形態では、 抗 T R E M - 1 抗  
 体の定常領域は、 配列番号 46 - 48 のアミノ酸 L 1 1 7 A、 A 1 1 8 E、 G 1 2 0 A、  
 A 2 1 3 S、 および P 2 1 4 S で、 または E U ナンバリングに従いアミノ酸 L 2 3 4 A、  
 L 2 3 5 E、 G 2 3 7 A、 A 3 3 0 S、 および P 3 3 1 S で、 一つ以上の変異または置換  
 を含む。 抗 T R E M - 1 抗体の定常領域は、 配列番号 9 の L 1 1 7 A、 A 1 1 8 E、 およ  
 び G 1 2 0 A で、 または E U ナンバリングに従い L 2 3 4 A、 L 2 3 5 E、 および G 2 3  
 7 A で、 一つ以上の変異または置換を含んでもよい。

【 0 2 1 6 】

一部の実施形態では、 本明細書に記載される抗 T R E M - 1 抗体の V H ドメインは、 例  
 えば、 以下のアミノ酸配列：

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S  
 W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T  
 Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T S P P S P A P E L L G G  
S S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W  
 Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K  
 E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E  
 L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V  
 L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T  
 Q K S L S L S P G K ( 配列番号 11、 「 I g G 1 - A b a 」、 E U ナンバリングに従い  
 、 K 2 1 4 R、 C 2 2 6 S、 C 2 2 9 S、 および P 2 3 8 S の置換を含む ( 下線部分 ) )

10

20

30

40

50

、または

A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S  
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T  
Y I C N V D H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T S P P S P A P E L L G G  
S S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W  
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K  
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E  
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V  
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T  
Q K S L S L S P G K ( 配列番号 1 2、 「 I g G 4 - A b a」、 E U ナンバリングに従い  
、 S 1 3 1 C、 K 1 3 3 R、 G 1 3 7 E、 G 1 3 8 S、 Q 1 9 6 K、 I 1 9 9 T、 N 2 0  
3 D、 K 2 1 4 R、 C 2 2 6 S、 C 2 2 9 S、 および P 2 3 8 S の置換を含む ( 下線部分  
) )、を含む I g G 1 定常ドメインに融合された、本明細書に記載される任意の V H ドメ  
インのアミノ酸配列を含む。

10

【 0 2 1 7 】

本明細書に記載される V L ドメインは、ヒトのカッパ軽鎖またはラムダ軽鎖の定常ドメ  
インに融合され得る。例えば、抗 T R E M - 1 抗体の V L ドメインは、以下のヒト I g G  
1 カッパ軽鎖アミノ酸配列：

R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q  
W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E  
K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C ( 配列番号 3 5 ) に融合され  
た、本明細書に記載される任意の V L ドメインのアミノ酸配列を含み得る。

20

【 0 2 1 8 】

特定の実施形態では、重鎖定常領域は、C 末端でリシンまたは別のアミノ酸を含む。例  
えば、重鎖中に以下のような最後のアミノ酸を含む：L S P G K ( 配列番号 1 5 1 )。特  
定の実施形態では、重鎖定常領域は、C 末端で一つ以上のアミノ酸を欠き、および例えば  
、C 末端配列の L S P G ( 配列番号 1 5 2 ) または L S P を有する。

【 0 2 1 9 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の可変領域は、エフェクターが無い、または  
ほとんどエフェクターが無い F c に結合される。特定の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗  
体の可変領域は、本明細書に記載される I g G 1 . 1 f、I g G 1 . 3 f、I g G 1 - A  
b a、および I g G 4 - A b a からなる群から選択される F c に結合される。

30

【 0 2 2 0 】

概して、本明細書に記載される可変領域は、典型的には、例えば F c 受容体結合、炎症  
性サイトカインの放出、血清半減期、補体結合、および/または抗原依存性細胞傷害活性  
などの抗体の一つ以上の機能的特性を変化させる改変を一つ以上含む F c に結合され得る  
。さらに本明細書に記載の抗体は、化学的に改変されてもよく ( 例えば、一つ以上の化学  
的部分が抗体に結合されてもよい )、または改変されてそのグリコシル化を変化させ、抗  
体の一つ以上の機能的特性を変化されてもよい。これらの実施形態の各々は、以下に詳細  
に記述される。F c 領域中の残基のナンバリングは、K a b a t の E U インデックスのナ  
ンバリングである。

40

【 0 2 2 1 】

F c 領域は、免疫グロブリン ( 例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、な  
らびに例えば I g A、I g D、I g E、および I g M などの他のクラス ) の定常領域に由  
来し、当該定常領域の断片、アナログ、バリエーション、変異体または誘導体を含む。免疫グ  
ロブリンの定常領域は、免疫グロブリン C 末端領域に相同な天然ポリペプチドまたは合成  
されたポリペプチドとして定義され、C H 1 ドメイン、ヒンジ、C H 2 ドメイン、C H 3  
ドメイン、または C H 4 ドメインを別々に、または組み合わせて含み得る。

【 0 2 2 2 】

I g 分子は、複数のクラスの細胞受容体と相互作用する。例えば、I g G 分子は、抗体

50

の I g G クラスに特異的な三つのクラスの F c 受容体 ( F c R )、すなわち、 F c R I、 F c R I I、および F c R I I I と相互作用する。 I g G の F c R 受容体への結合に重要な配列は、 C H 2 ドメインおよび C H 3 ドメイン内に位置することが報告されている。抗体の血清半減期は、当該抗体が F c 受容体 ( F c R ) に結合する能力に影響を受ける。

#### 【 0 2 2 3 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体の F c 領域は、バリエーション F c 領域であり、例えば、親 F c 配列 (例えば、その後に変更されて、バリエーションを生成する非変更 F c ポリペプチド) と比較して (例えばアミノ酸の置換、欠失および / または挿入により) 変更されており、それにより所望の構造的な特性および / または生物学的活性を提供する F c 配列である。

10

#### 【 0 2 2 4 】

例えば、( a ) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害活性 ( A D C C ) が増加した、または減少した F c バリエーション、( b ) 補体介在性細胞傷害活性 ( C D C ) が増加したまたは低下した F c バリエーション、( c ) C 1 q に対するアフィニティが増加した、または低下した F c バリエーション、および / または ( d ) 親 F c と比較して F c 受容体に対するアフィニティが増加した、または低下した F c バリエーションを生成するために、F c 領域中に変更を行うことができる。そうした F c 領域バリエーションは概して、F c 領域中に少なくとも一つのアミノ酸変更を含む。アミノ酸変更の組み合わせは、特に望ましいと考えられる。例えば、バリエーション F c 領域は、例えば本明細書に特定される、特定の F c 領域の位置など、領域中に 2、3、4、5 個などの置換を含み得る。

20

#### 【 0 2 2 5 】

バリエーション F c 領域は配列変化も含み得、この場合においてジスルフィド結合形成に關与するアミノ酸が除去されるか、または他のアミノ酸と置換される。そのような除去によって、本明細書に記載される抗 T R E M - 1 抗体を産生するために使用される宿主細胞中に存在する他のシステイン含有タンパク質との反応が回避され得る。システイン残基が除去された場合でも、一本鎖 F c ドメインは依然として二量体 F c ドメインを形成することができ、当該二量体 F c ドメインは非共有結合で保持される。他の実施形態では、F c 領域は、選択された宿主細胞との適合性が高まるように変更され得る。例えば、典型的な天然 F c 領域の N 末端近傍の P A 配列を除去してもよい。P A 配列は、例えばプロリンイミノペプチダーゼなどの大腸菌中の消化酵素によって認識され得る。他の実施形態では、F c ドメイン内の一つ以上のグリコシル化部位を除去してもよい。典型的にはグリコシル化される残基 (例えば、アスパラギン) は、細胞溶解性の反応をもたらすことができる。そのような残基は削除されてもよく、または非グリコシル化残基 (例えば、アラニン) で置換されてもよい。他の実施形態では、例えば C 1 q 結合部位など、補体との相互作用に關与する部位を F c 領域から除去してもよい。例えば、ヒト I g G 1 の E K K 配列を削除または置換してもよい。特定の実施形態では、F c 受容体への結合に影響を及ぼす部位、好ましくは、サルベージ受容体結合部位以外の部位を除去してもよい。他の実施形態では、F c 領域は、A D C C 部位を取り除くように変更されてもよい。A D C C 部位は当分野で公知であり、例えば、I g G 1 中の A D C C 部位に関しては、S a r m a y e t a l . , M o l e c . I m m u n o l . 2 9 ( 5 ) : 6 3 3 - 9 ( 1 9 9 2 ) を参照のこと。バリエーション F c ドメインの具体的な例は、例えば、W O 9 7 / 3 4 6 3 1 および W O 9 6 / 3 2 4 7 8 に開示されている。

30

40

#### 【 0 2 2 6 】

一部の実施形態では、F c のヒンジ領域は、当該ヒンジ領域中のシステイン残基の数が変わるように、例えば増加または減少するように変更される。当該方法は、B o d m e r らによる米国特許第 5, 6 7 7, 4 2 5 号に詳述されている。F c のヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖と重鎖のアセンブリを促進するように、または抗体の安定性が増加または低下するように変更される。一つの実施形態では、抗体の F c ヒンジ領域は、抗体の生物学的半減期を減少させるように変異される。より具体的には、F c - ヒ

50

ンジ断片の C H 2 - C H 3 ドメインのインターフェース領域に一つ以上のアミノ酸変異が導入され、それにより抗体は、天然の F c - ヒンジドメイン S p A 結合と比較して、ブドウ球菌タンパク質 A ( S p A ) 結合が減弱される。この方法は、W a r d らによる米国特許第 6 , 1 6 5 , 7 4 5 号に詳述される。

【 0 2 2 7 】

さらに他の実施形態では、F c 領域は、少なくとも一つのアミノ酸残基を、異なるアミノ酸残基で置換して、抗体のエフェクター機能を変化させることによって変化する。例えば、アミノ酸残基 2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 9 7、3 1 8、3 2 0、3 2 2、3 3 0、および/または 3 3 1 から選択される一つ以上のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基と置換され、それにより、抗体は、エフェクターリガンドに対するアフィニティが変化し、しかし親抗体の抗原結合能力は保持され得る。アフィニティが変化するエフェクターリガンドは、例えば、F c 受容体または補体の C 1 成分であってもよい。この方法は、W i n t e r らによる米国特許第 5 , 6 2 4 , 8 2 1 号および第 5 , 6 4 8 , 2 6 0 号に詳述される。

10

【 0 2 2 8 】

一部の実施形態では、アミノ酸残基 3 2 9、3 3 1、および 3 2 2 から選択される一つ以上のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基と置換され、それにより、抗体は、C 1 q 結合を変化させ、および/または補体依存性細胞傷害活性 ( C D C ) が低減もしくは無効化され得る。この方法は、I d u s o g i e らの米国特許第 6 , 1 9 4 , 5 5 1 号に詳述される。

20

【 0 2 2 9 】

一部の実施形態では、アミノ酸 2 3 1 位および 2 3 9 位内の一つ以上のアミノ酸残基が変化し、それにより、補体を結合する抗体の能力が変化する。この方法は、B o d m e r らによる国際特許出願公開 W O 9 4 / 2 9 3 5 1 に詳述される。

【 0 2 3 0 】

一部の実施形態では、以下の位置で一つ以上のアミノ酸を改変することにより、F c 領域を改変して、抗体依存性細胞傷害活性 ( A D C C ) を低減させ、および/または F c 受容体に対するアフィニティを低下させてもよい：ることができる：2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 2、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 8、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、2 7 2、2 7 6、2 7 8、2 8 0、2 8 3、2 8 5、2 8 6、2 8 9、2 9 0、2 9 2、2 9 3、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 8、2 9 9、3 0 1、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 0 9、3 1 2、3 1 3、3 1 5、3 2 0、3 2 2、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 7、3 2 9、3 3 0、3 3 1、3 3 2、3 3 3、3 3 4、3 3 5、3 3 7、3 3 8、3 4 0、3 6 0、3 7 3、3 7 6、3 7 8、3 8 2、3 8 8、3 8 9、3 9 8、4 1 4、4 1 6、4 1 9、4 3 0、4 3 3、4 3 4、4 3 5、4 3 6、4 3 7、4 3 8、または 4 3 9。例示的な置換としては、2 3 6 A、2 3 9 D、2 3 9 E、2 6 8 D、2 6 7 E、2 6 8 E、2 6 8 F、3 2 4 T、3 3 2 D、および 3 3 2 E が挙げられる。例示的なバリエーションとしては、2 3 9 D / 3 3 2 E、2 3 6 A / 3 3 2 E、2 3 6 A / 2 3 9 D / 3 3 2 E、2 6 8 F / 3 2 4 T、2 6 7 E / 2 6 8 F、2 6 7 E / 3 2 4 T、および 2 6 7 E / 2 6 8 F / 3 2 4 T が挙げられる。F c R と補体の相互作用を強化する他の改変としては限定されないが、2 9 8 A、3 3 3 A、3 3 4 A、3 2 6 A、2 4 7 1、3 3 9 D、3 3 9 Q、2 8 0 H、2 9 0 S、2 9 8 D、2 9 8 V、2 4 3 L、2 9 2 P、3 0 0 L、3 9 6 L、3 0 5 1、および 3 9 6 L が挙げられる。これらの改変および他の改変は、S t r o h l , 2 0 0 9 , C u r r e n t O p i n i o n i n B i o t e c h n o l o g y 2 0 : 6 8 5 - 6 9 1 に概要が記載される。

30

40

【 0 2 3 1 】

F c に為され得る他の F c 改変は、F c R および/または補体タンパク質への結合を低減または除去するための改変であり、それにより、例えば A D C C、A D C P、および C D C などの F c 介在性のエフェクター機能が低減または除去される。例示的な改変とし

50

ては限定されないが、234、235、236、237、267、269、325、328、330、および/または331（例えば、330および331）の位置での置換、挿入および欠失が挙げられる。ナンバリングはEUIンデックスに従う。例示的な置換としては限定されないが、234A、235E、236R、237A、267R、269R、325L、328R、330S、および331S（例えば、330Sおよび331S）が挙げられる。ナンバリングはEUIンデックスに従う。Fcバリエーションは、236R/328Rを含み得る。Fc Rと補体の相互作用を低減するための他の改変としては、297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P、および234Vの置換、ならびに変異的手段もしくは酵素的手段、またはタンパク質をグリコシル化しない細菌などの生物体において産生することによる、297位でのグリコシル化の除去が挙げられる。これらの改変および他の改変は、Strohli, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691に概要が記載される。

10

#### 【0232】

任意で、Fc領域は、当分野に公知の追加の位置および/または代替的な位置で、非天然アミノ酸残基を含んでもよい（例えば、米国特許第5,624,821号、第6,277,375号、第6,737,056号、第6,194,551号、第7,317,091号、第8,101,720号、国際特許出願公開WO00/42072、WO01/58957、WO02/06919、WO04/016750、WO04/029207、WO04/035752、WO04/074455、WO04/099249、WO04/063351、WO05/070963、WO05/040217、WO05/092925、およびWO06/020114を参照のこと）。

20

#### 【0233】

自身のリガンドに対するFc領域のアフィニティおよび結合の特性は、当分野に公知の様々なインビトロアッセイ法（生化学系または免疫学系のアッセイ）により決定することができ、限定されないが、平衡法（例えば酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）または放射免疫アッセイ（RIA））、または動態（例えば、BIACORE解析）、および例えば間接結合アッセイ、競合阻害アッセイ、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）、ゲル電気泳動およびクロマトグラフィー（例えばゲルろ過）等の他の方法が挙げられる。これらの方法および他の方法は、試験される構成要素のうちの一つ以上に標識を利用することができ、および/または限定されないが、発色性、蛍光性、発光性、または同位体性の標識を含む様々な検出方法を採用することができる。結合アフィニティおよび動態に関する詳細な記述は、Paul, W.E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)に見出すことができ、当該文献は、抗体-免疫原の相互作用に焦点を当てている。

30

#### 【0234】

特定の実施形態では、本開示の抗TREM-1抗体は、Fc Rへの結合が低減した、または結合することができないFcを含む。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、配列番号30に記載されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号34に記載されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体と比較して、Fc RI (CD64)、Fc RIIA (CD32)、Fc RIIB (CD32)、Fc RIIIA (CD16a)、Fc - RIIB (CD16b)、またはそれらの任意の組み合わせに対する結合アフィニティが低下している。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、配列番号30に記載されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号34に記載されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体と比較して、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、または少なくとも10倍、Fc RI (CD64)に対する結合アフィニティが低下している。

40

50

## 【0235】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、(a) EUナンバリングに従い、L234A、L235E、G237A、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換、(b) EUナンバリングに従い、L234A、L235E、G237A、A330S、P331S、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換、(c) EUナンバリングに従い、K214R、C226S、C229S、P238S、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換、または(d) EUナンバリングに従い、S131C、K133R、G137E、G138S、Q196K、I199T、N203D、K214R、C226S、C229S、P238Sおよびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換、を含むIgG1Fcバリエーションを含む。

## 【0236】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TREM-1抗体は、(a) IgG1アイソタイプであり、以下からなる群から選択されるアミノ酸残基で、Fc領域中に一つ以上のアミノ酸置換を含む：N297A、N297Q、D270A、D265A、L234A、L235A、C226S、C229S、P238S、E233P、L234V、P238A、A327Q、A327G、P329A、K322A、L234F、L235E、P331S、T394D、A330L、M252Y、S254T、T256E、L328E、P238D、S267E、L328F、E233D、G237D、H268D、P271G、A330Rおよびそれらの任意の組み合わせであり、残基のナンバリングはEUまたはKabattのナンバリングに従う、またはグリシン236に相当する位置でFc領域中にアミノ酸の欠失を含む、(b) IgG2アイソタイプであり、以下からなる群から選択されるアミノ酸残基で、Fc領域中に一つ以上のアミノ酸置換を含む：P238S、V234A、G237A、H268A、H268Q、H268E、V309L、N297A、N297Q、A330S、P331S、C232S、C233S、M252Y、S254T、T256E、およびそれらの任意の組み合わせであり、残基のナンバリングは、EUまたはKabattのナンバリングに従う、または(c) IgG4アイソタイプであり、以下からなる群から選択されるアミノ酸残基でFc領域中に一つ以上のアミノ酸置換を含む：E233P、F234V、L234A/F234A、L235A、G237A、E318A、S228P、L236E、S241P、L248E、T394D、M252Y、S254T、T256E、N297A、N297Q、およびそれらの任意の組み合わせであり、残基のナンバリングは、EUまたはKabattのナンバリングに従う。一部の実施形態では、(a) Fc領域は、A330L、L234F、L235E、P331Sおよびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸残基で一つ以上の追加のアミノ酸置換をさらに含み、残基のナンバリングは、EUまたはKabattのナンバリングに従う、(b) Fc領域は、M252Y、S254T、T256E、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される位置で一つ以上の追加のアミノ酸置換をさらに含み、残基のナンバリングは、EUまたはKabattのナンバリングに従う、または(c) Fc領域は、EUまたはKabattのナンバリングに従う、S228Pのアミノ酸置換をさらに含む。WO2017/152102を参照のこと。

## 【0237】

特定の実施形態では、補体結合が低下したFcが選択される。補体結合が低下した例えばIgG1Fcなどの例示的なFcは、以下の二つのアミノ酸置換を有する：A330SおよびP331S。

## 【0238】

特定の実施形態では、エフェクター機能が本質的にないFcが選択される。すなわち、FcRへの結合が低下し、補体結合が低下している。エフェクターの無い例えばIgG1Fcなどの例示的なFcは、以下の五つの変異を含む：L234A、L235E、G237A、A330S、およびP331S。

IV. 核酸、ベクター、および細胞

## 【0239】

本明細書に記載される別の態様は、本明細書に記載される抗TREM-1抗体をコードする核酸分子に関する。核酸は、全細胞、細胞溶解物中に存在してもよく、または部分精製された、もしくは実質的に純粋な形態で存在してもよい。他の細胞構成要素または他の混入物、例えば他の細胞核酸（例えば他の染色体DNA、例えば、自然界で当該単離DNAに結合している染色体DNA）またはタンパク質から、アルカリ/SDS処置、CsClバンディング、カラムクロマトグラフィー、制限酵素、アガロースゲル電気泳動および当分野に公知の他の方法を含む標準的な技術により精製された場合、核酸は「単離された」または「実質的に純粋となる」。F. Ausubel, et al., ed. (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New Yorkを参照のこと。本明細書に記載される核酸は、例えば、DNAまたはRNAであってもよく、イントロン配列を含有してもしなくてもよい。一部の実施形態では、核酸は、cDNA分子である。

10

## 【0240】

本明細書に記載される核酸は、標準的な分子生物学的技術を使用して取得することができる。ハイブリドーマ（例えば、以下に詳述されるようにヒト免疫グロブリン遺伝子を担持するトランスジェニックマウスから調製されたハイブリドーマ）により発現される抗体については、ハイブリドーマから作製された抗体の軽鎖と重鎖をコードするcDNAは、標準的なPCR増幅技術またはcDNAクローニング技術により取得することができる。（例えば、ファージディスプレイ法を使用して）免疫グロブリン遺伝子ライブラリから取得された抗体については、抗体をコードする核酸は、ライブラリから収集することができる。

20

## 【0241】

一部の実施形態では、本明細書に記載される核酸は、本開示の抗TREM-1抗体のVH配列およびVL配列をコードする核酸である。VH配列およびVL配列をコードするDNA配列の例は、それぞれ配列番号36-39、226-260、および40、261-295に記載される。

## 【0242】

本明細書に開示される抗TREM-1抗体を作製する方法は、例えば、それぞれ配列番号36-39、226-260、および40、261-295など、シグナルペプチドとともに重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む細胞株において、重鎖と軽鎖を発現させることを含み得る。これらのヌクレオチド配列を含む宿主細胞は、本明細書に包含される。

30

## 【0243】

VHセグメントおよびVLセグメントをコードするDNA断片が取得されたら、これらのDNA断片を標準的な組み換えDNA技術によりさらに操作して、例えば可変領域の遺伝子を、全長の抗体鎖遺伝子、Fab断片の遺伝子、またはscFv遺伝子へと変化してもよい。これらの操作において、VLまたはVHをコードするDNA断片は、例えば抗体定常領域または柔軟性のあるリンカーなどの別のタンパク質をコードする別のDNA断片に動作可能に連結される。この背景下で使用される場合、「動作可能に連結される」という用語は、二つのDNA断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームの状態を維持するように二つのDNA断片が結合されることを意味することが意図される。

40

## 【0244】

VH領域をコードする単離DNAは、VHコードDNAを、重鎖定常領域（ヒンジ、CH1、CH2および/またはCH3）をコードする別のDNA分子に動作可能に連結することによって、全長重鎖遺伝子に変換してもよい。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、当分野で公知であり（例えば、Kabata, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Heal

50

th and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照のこと)、これら領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR増幅により取得することができる。重鎖定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgMまたはIgDの定常領域であってもよく、例えば、IgG2および/またはIgG4定常領域であってもよい。Fab断片の重鎖遺伝子については、VHをコードするDNAは、重鎖CH1定常領域のみをコードする別のDNA分子に動作可能に連結されてもよい。

【0245】

VL領域をコードする単離DNAは、VLをコードするDNAを、軽鎖定常領域のCLをコードする別のDNA分子に動作可能に連結することによって、全長軽鎖遺伝子(ならびにFab軽鎖遺伝子)に変換してもよい。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は、当分野で公知であり(例えば、Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照のこと)、これら領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR増幅により取得することができる。軽鎖定常領域は、カッパまたはラムダ定常領域であってもよい。

10

【0246】

本明細書に記載される別の態様は、本明細書に記載される抗TREM-1抗体ならびに関連するポリヌクレオチドおよび発現ベクターを(組み換えにより)発現する細胞(例えば宿主細胞)に関連する。本明細書において、抗TREM-1抗体またはその断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含むベクターも提供される。一部の実施形態では、ベクターは、例えば哺乳動物細胞などの宿主細胞において、本明細書に記載される抗TREM-1抗体を組み換え発現することに使用され得る。一部の実施形態では、ベクターは、遺伝子療法に使用され得る。

20

【0247】

本開示の好適なベクターとしては、発現ベクター、ウイルスベクター、およびプラスミドベクターが挙げられる。一部の実施形態では、ベクターは、ウイルスベクターである。

【0248】

本明細書で使用される場合、発現ベクターとは、挿入されたコード配列の転写および翻訳に必要な因子を含有する任意の核酸構築物を指し、またはRNAウイルスベクターの場合には、適切な宿主細胞に導入されたときに、複製および翻訳に必要な因子を含有する任意の核酸構築物を指す。発現ベクターには、プラスミド、ファージミド、ウイルス、およびそれらの誘導体が含まれ得る。

30

【0249】

本開示の発現ベクターは、本明細書に記載される抗体またはその抗原結合部分をコードするポリヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分のコード配列は、発現制御配列に動作可能に連結される。本明細書で使用される場合、二つの核酸配列は、各構成要素の核酸配列がその機能性の保持が可能となるような方法で共有結合されている場合、動作可能に連結される。コード配列および遺伝子発現制御配列は、コード配列の発現もしくは転写および/または翻訳が、遺伝子発現制御配列の影響下または制御下に置かれるような方法で、それらが共有結合された時に、動作可能に連結されると言われる。5'遺伝子発現配列中のプロモーターの誘導がコード配列の転写をもたらす場合、および二つのDNA配列間の連結の性質が、(1)フレームシフト変異の導入をもたらさない場合、(2)コード配列の転写を誘導するプロモーター領域の能力を妨害しない場合、または(3)対応するRNA転写物がタンパク質へと翻訳される能力を妨害しない場合、当該二つのDNA配列は、動作可能に連結されると言われる。したがって、遺伝子発現配列が、当該コード拡散配列の転写を行うことができ、それにより得られた転写物が、所望の抗体またはその抗原結合部分へと翻訳される場合に、当該遺伝子発現配列は、

40

50

コード拡散配列に動作可能に連結される。

【0250】

ウイルスベクターとしては限定されないが、以下のウイルスに由来する核酸配列が挙げられる：モロニーマウス白血病ウイルス、ハーベイマウス肉腫ウイルス、マウス乳腺腫瘍ウイルス、およびラウス肉腫ウイルスなどのレトロウイルス；レンチウイルス；アデノウイルス；アデノ関連ウイルス；SV40型ウイルス；ポリオーマウイルス；エプスタインバールウイルス；パピローマウイルス；ヘルペスウイルス；ワクシニアウイルス；ポリオウイルス；および例えばレトロウイルスなどのRNAウイルス。当分野で周知の他のベクターも簡易に採用することができる。特定のウイルスベクターは、非必須遺伝子が対象となる遺伝子で置換されている、非細胞障害性の真核ウイルスに基づいている。非細胞傷害性ウイルスとしては、そのライフサイクルにゲノムウイルスRNAのDNAへの逆転写と、それに引き続く宿主細胞DNAへのプロウイルスの統合が含まれる、レトロウイルスが挙げられる。レトロウイルスは、ヒトの遺伝子治療試験に承認されている。最も有用なのは、複製欠損のレトロウイルスである（すなわち、所望のタンパク質の合成を誘導することはできるが、感染性粒子を作製することはできない）。そのような遺伝子改変レトロウイルス発現ベクターは、インビボでの高効率な遺伝子導入に対し、一般的な有用性を有している。複製欠損レトロウイルスを産生するための標準プロトコル（プラスミドへの外因性遺伝物質の組み込みの工程、プラスミドを含むパッケージング細胞株のトランスフェクションの工程、パッケージング細胞株による組換えレトロウイルスの産生の工程、組織培養培地からのウイルス粒子の回収の工程、およびウイルス粒子による標的細胞の感染の工程、を含む）は、Kriegler, M., Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, W. H. Freeman Co., New York (1990)、およびMurry, E. J., Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Humana Press, Inc., Clifton, N. J. (1991)に提示されている。

10

20

【0251】

一部の実施形態では、ウイルスは、アデノ関連ウイルス、二本鎖DNAウイルスである。アデノ関連ウイルスは、複製欠損となるように操作されてもよく、広範な細胞型および細胞種に感染する能力を有する。例えば熱安定性や脂質溶媒安定性、造血細胞を含む多様な系統の細胞における高い形質導入頻度、および重複阻害の欠落などの利点をさらに有し、それにより多重形質導入が可能となる。アデノ関連ウイルスは、部位特異的な様式でヒト細胞DNAに統合することができ、それにより、挿入変異誘導の可能性が最小化され、およびレトロウイルス感染に特徴的な挿入遺伝子発現の変動性を最小化され得ることが報告されている。さらに、野生型アデノ関連ウイルス感染は、選択圧力の非存在下で、100回を超える継代の組織培養において追跡されており、アデノ関連ウイルスのゲノム統合が比較的安定した事象であることが示唆される。アデノ関連ウイルスは、染色体外の様式でも機能し得る。

30

V. 免疫結合体

【0252】

本開示はまた、本明細書に開示される抗TREM-1抗体のいずれかを含む免疫結合体も提供する。一部の実施形態では、免疫結合体は、剤に結合された抗体またはその抗原結合部分を含む。一部の実施形態では、免疫結合体は、（例えば、治療剤または診断剤としての）剤に結合された本明細書に開示される二特異性分子を含む。

40

【0253】

診断目的については、適切な剤は、検出可能な標識であり、全身撮像に対しては放射性同位体、サンプル検査に対しては放射性同位体、酵素、蛍光標識、および他の適切な抗体タグが挙げられる。本明細書に記載される任意の抗TREM-1抗体に結合され得る検出可能な標識は、インビトロ診断の分野で現在使用されている様々なタイプのもののいずれであってもよく、例えば金コロイドなどの金属ゾルを含む粒子標識、例えば、 $N_2S_2$ 、 $N_3S$ または $N_4$ 型のペプチドキレート剤とともに提示される $I^{125}$ または $Tc^{99}$ など

50

の同位体、蛍光マーカー、発光マーカー、リン光マーカーなどのを含む発色団、ならびに所与の基質を検出可能なマーカーへと転換する酵素標識、および例えばポリマーゼ連鎖反応などの増幅後に明らかとなるポリヌクレオチドタグが挙げられる。適切な酵素標識としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなどが挙げられる。例えば、標識は、酵素のアルカリホスファターゼであってもよく、例えばアダマンチルメトキシホスホリルオキシフェニルジオキセタン (AMP PD: adamantyl methoxy phosphoryloxy phenyl dioxetane)、3-(4-(メトキシスピロ{1,2-ジオキセタン-3,2'-(5'-クロロ)トリシクロ{3.3.1.1<sup>3,7</sup>}デカン}-4-イル)フェニルリン酸二ナトリウム (CSPD: disodium 3-(4-(methoxyspiro{1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro)tricyclo{3.3.1.1<sup>3,7</sup>}decane}-4-yl)phenyl phosphate)などの1,2ジオキセタン基質、ならびにCDPおよびCDP-STAR(登録商標)または当分野に公知の他の発光基質、例えばTerbium(III)およびEuropium(III)などの適切なランタニドのキレート剤の転換後の化学発光の存在または形成を測定することにより検出される。検出手段は、選択された標識により決定される。標識またはその反応生成物の出現は、標識が粒子状であり、適切なレベルで蓄積する場合には肉眼で捉えることができ、または例えば分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計などの機器を使用して捉えることができる。それらすべて、標準的な慣行に従う。

#### 【0254】

一部の実施形態では、結合法によって、実質的に(またはほぼ)非免疫原性である結合が生じる。例えばペプチド-結合(すなわちアミド-結合)、スルフィド-結合、(立体障害)、ジスルフィド-結合、ヒドラゾン-結合、およびエーテル結合が生じる。これらの結合は、ほぼ非免疫原性であり、血清中で合理的な安定性を示す(例えば、Senter, P.D., Curr. Opin. Chem. Biol. 13(2009)235-244; WO2009/059278; WO95/17886を参照のこと)。

#### 【0255】

部分および抗体の生化学的性質に応じて、様々な結合戦略を採用することができる。部分が50~500アミノ酸の天然または組み換え物質である場合、タンパク質結合体の合成に関する化学技術に関して記述する教科書において、標準的な手順が存在しており、当業者は容易に従うことができる(例えば、Hackenberger, C.P.R., and Schwarzer, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 47(2008)10030-10074を参照のこと)。一部の実施形態では、マレイミド部分と、抗体または部分内のシステイン残基との反応が使用される。例えば、抗体のFabまたはFab'断片の場合には、これが特に適したカップリング化学法であり、使用される。あるいは一部の実施形態では、抗体または部分のC末端へのカップリングが実施される。例えばFab断片などのタンパク質のC末端の改変は、(Sunbul, M. and Yin, J., Org. Biomol. Chem. 7(2009)3361-3371)に記載されるように実施することができる。

#### 【0256】

概して、部位特異的反応および共有結合カップリングは、天然アミノ酸を、存在する他の官能基の反応性に対してオルソゴナルな反応性を有するアミノ酸へと転換することに基づく。例えば稀な配列内の特定のシステインを、アルデヒド中で酵素的に転換させることができる(Frese, M.A., and Dierks, T., ChemBioChem. 10(2009)425-427を参照のこと)。また、所与の配列内の天然アミノ酸と、特定の酵素との特異的酵素反応を利用することにより、所望のアミノ酸改変を行うことも可能である(例えば、Taki, M. et al., Prot. Eng. Des. Sel. 17(2004)119-126; Gautier, A. et al. Chem. Biol. 15(2008)128-136を参照のこと。およびBordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry(200

4) 389 - 403による、C - N結合のプロテアーゼ触媒形成が使用される)。部位特異的な反応および共有結合カップリングも、末端アミノ酸を適切な改変試薬と選択的に反応させることにより、実現され得る。

## 【0257】

N末端システインとベンゾニトリルの反応性(Ren, H. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48 (2009) 9658 - 9662)を使用して、部位特異的共有結合カップリングを実現することもできる。

## 【0258】

ネイティブケミカルライゲーションも、C末端システイン残基に依存し得る(Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, *Nucleic Acids and Molecular Biology* (2009), 22 (Protein Engineering), 65 - 96)。

10

## 【0259】

US 6437095 B1は、負電荷アミノ酸配列内のシステインと、正電荷アミノ酸配列中に位置するシステインとのより急速な反応に基づく結合法を記述している。

## 【0260】

部分は、合成ペプチドまたはペプチド模倣体であってもよい。ポリペプチドが化学的に合成される場合、オルソゴナルな化学反応性を有するアミノ酸を、かかる合成中に組んでもよい(例えば、de Graaf, A. J. et al., *Bioconjug. Chem.* 20 (2009) 1281 - 1295を参照のこと)。多種多様なオルソゴナル性の官能基が懸案となっており、また合成ペプチドに導入することができるため、そのようなペプチドをリンカーに結合することは、標準的な化学法である。

20

## 【0261】

単標識ポリペプチドを取得するために、1:1の化学量論を用いた結合体は、クロマトグラフィーにより他の結合体副産物から分離することができる。この手順は、色素標識された結合ペア要素、および荷電リンカーを使用することによって容易に行うことができる。この種の標識され、非常に負電荷の強い結合ペア要素を使用することにより、荷電の差異、および分子量の差異を選択に使用することができるため、単結合されたポリペプチドを、非標識ポリペプチドおよび複数のリンカーを担持するポリペプチドから容易に分離することができる。蛍光色素は、標識された一価結合物質などの非結合の構成要素からの複合体の精製に有用であり得る。

30

## 【0262】

一部の実施形態では、抗TREM-1抗体に付加される部分は、結合部分、標識部分、および生物活性部分からなる群から選択される。

## 【0263】

本明細書に記載される抗TREM-1抗体は、治療剤に結合され、例えば抗体-薬剤結合体(ADC: antibody-drug conjugate)などの免疫結合体を形成することもできる。好適な治療剤としては、代謝拮抗剤、アルキル化剤、DNA副溝結合物質、DNAインターカレーター、DNA架橋剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、核輸送阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼIまたはIIの阻害剤、ヒートショックタンパク質阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗生物質、および抗有糸分裂剤が挙げられる。ADCでは、抗体および治療剤は、例えばペプチジル、ジスルフィド、またはヒドラゾンリンカーなどの切断可能なリンカーを介して結合されることが好ましい。一部の実施形態では、リンカーは、例えばVal-Cit、Ala-Val、Val-Ala-Val、Lys-Lys、Pro-Val-Gly-Val-Val(配列番号49)、Ala-Asn-Val、Val-Leu-Lys、Ala-Ala-Asn、Cit-Cit、Val-Lys、Lys、Cit、Ser、またはGluなどのペプチジルリンカーである。ADCは、米国特許第7,087,600号、第6,989,452号、および第7,129,261号、PCT国際特許出願公開WO02/096910、WO07/038658、WO07/051081、WO07/059404、WO08/

40

50

083312、およびWO08/103693、米国特許出願公開20060024317、20060004081、および20060247295に記載されるように調製することができる。

【0264】

例えば本明細書に記載される抗体などの抗TREM-1抗体は、TREM-1、例えば組織または組織サンプル中のヒトTREM-1などのヒトTREM-1の検出にも使用することができる。抗体は例えば、ELISAアッセイにおいて、またはフローサイトメトリーにおいて使用することができる。一部の実施形態では、抗TREM-1抗体は、例えば組織中の細胞などの細胞と、特異的結合が発生するのに適した時間、接触し、次いで例えば抗TREM-1抗体を検出する抗体などの試薬が添加される。例示的なアッセイを、実施例に提示する。抗TREM-1抗体は、完全ヒト抗体であってもよく、または例えばヒト可変領域とマウス定常領域またはその一部を有する抗体などのキメラ抗体であってもよい。サンプル（細胞または組織のサンプル）中のヒトTREM-1などのTREM-1を検出するための例示的な方法は、(i)サンプル中のTREM-1に抗TREM-1抗体が特異的結合させるために十分な時間、サンプルと抗TREM-1抗体を接触させること、および(2)例えば抗TREM-1抗体、例えば抗TREM-1抗体のFc領域などに特異的に結合する抗体などの検出試薬とサンプルを接触させ、それにより抗TREM-1抗体に結合されたTREM-1を検出すること、を含む。洗浄工程は、抗体および/または検出試薬とのインキュベーションの後に含まれてもよい。これらの方法で使用するための抗TREM-1抗体は、標識または検出剤に結合される必要はなく、別個の検出剤を使用することができる。

10

20

【0265】

例えば単剤療法または併用療法としてなど、抗TREM-1抗体の他の用途は、本明細書の別段、例えば併用療法に関するセクションにおいて提示される。

VI. 二特異性分子

【0266】

本明細書に記載される抗TREM-1抗体は、二特異性分子を形成するために使用することができる。抗TREM-1抗体またはその抗原結合部分は、別の機能性分子、例えば別のペプチドまたはタンパク質（例えば、別の抗体または受容体に対するリガンド）に誘導体化または結合され、少なくとも二つの異なる結合部位または標的分子に結合する二特異性分子を生成してもよい。例えば、抗TREM-1抗体は、本明細書に記載されるタンパク質（例えば、IP-10またはTNF- $\alpha$ に対する抗体など）など、併用治療の潜在的標的として使用され得る任意のタンパク質に特異的に結合する抗体またはscFvに結合されてもよい。本明細書に記載される抗体は、実際には複数の他の機能性分子に誘導体化または結合されて、三つ以上の異なる結合部位および/または標的分子に結合する多特異性分子を生成してもよい。そのような多特異性分子も、本明細書において使用される「二特異性分子」という用語に包含されることが意図される。本明細書に記載される二特異性分子を生成するために、本明細書に記載される抗体は、二特異性分子が結果として得られるよう、例えば別の抗体、抗体断片、ペプチドまたは結合模倣体などの他の結合分子の一つ以上に機能的に結合されてもよい（例えば、化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合、または別手段により）。

30

40

【0267】

したがって本明細書において、TREM-1に対する少なくとも一つの第一の結合特異性と、第二の標的エピトープに対する第二の結合特異性を含む二特異性分子が提供される。本明細書に記載される一部の実施形態では二特異性分子は多特異性であり、当該分子は第三の結合特異性をさらに含み得る。

【0268】

一部の実施形態では、本明細書に記載される二特異性分子は、例えばFab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fvまたは一本鎖Fv(scFv)を含む、少なくとも一つの抗体またはその抗体断片で結合特異性を含む。抗体は軽鎖もしくは重鎖の二量体、または例えば

50

Fv、もしくはLadnerらの米国特許第4,946,778号に記載される一本鎖構築物などの任意の最小断片であってもよい。

【0269】

ヒトモノクローナル抗体が好ましいが、本明細書に記載される二特異性分子に採用され得る他の抗体は、マウスモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体およびヒトモノクローナル抗体である。

【0270】

本明細書に記載される二特異性分子は、当分野で公知の方法を使用して、構成結合特異性を結合させることにより調製され得る。例えば、二特異性分子の各結合特異性は、別々に生成され、その後互いに結合されてもよい。結合特異性がタンパク質またはペプチドである場合、様々なカップリング剤または架橋剤を、共有結合に使用してもよい。架橋剤の例としては、プロテインA、カルボジイミド、N-スクシンイミジル-S-アセチル-チオ酢酸塩(SATA)、5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)(DTNB)、o-フェニレンジマレイミド(OPDM)、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジリジチオ)プロピオン酸塩(SPDP)、およびスルホスクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸塩(スルホ-SMCC)(例えば、Karpovskiy et al.(1984) J. Exp. Med. 160:1686; Liu, MA et al.(1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648を参照のこと)が挙げられる。他の方法には、Paulus(1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et al.(1985) Science 229:81-83)、およびGlennie et al.(1987) J. Immunol. 139:2367-2375)に記載される方法が挙げられる。一部の結合剤は、SATAおよびスルホ-SMCCであり、両方ともPierce Chemical Co.から入手可能である(イリノイ州ロックフォード)。

10

20

【0271】

結合特異性が抗体である場合、それらは、二つの重鎖のC末端ヒンジ領域のスルフヒドリル結合を介して結合されてもよい。一部の実施形態では、ヒンジ領域は、結合前に、奇数、好ましくは一つのスルフヒドリル残基を含有するように改変される。

【0272】

あるいは、両方の結合特異性は、同じベクター中でコードされ、同じ宿主細胞中で発現およびアセンブリされてもよい。この方法は、二特異性分子が、mAb x mAb、mAb x Fab、mAb x (scFv)<sub>2</sub>、Fab x F(ab')<sub>2</sub>、またはリガンド x Fab融合タンパク質である場合に特に有用である。二特異性抗体は、各重鎖のC末端にscFvを含む抗体を含み得る。本明細書に記載される二特異性分子は、一つの一本鎖抗体と結合決定基を含む一本鎖分子、または二つの結合決定基を含む一本鎖二特異性分子であってもよい。二特異性分子は、少なくとも二つの一本鎖分子を含み得る。二特異性分子の作製方法は、例えば米国特許第5,260,203号、米国特許第5,455,030号、米国特許第4,881,175号、米国特許第5,132,405号、米国特許第5,091,513号、米国特許第5,476,786号、米国特許第5,013,653号、米国特許第5,258,498号、および米国特許第5,482,858号に記載されている。

30

40

【0273】

特定の標的に対する二特異性分子の結合は、当分野に認識される方法、例えば酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、放射免疫アッセイ(RIA)、FACS解析、バイオアッセイ(例えば、増殖阻害)、またはウェスタンブロットアッセイなどを使用して確認することができる。これらの各アッセイは概して、対象複合体に特異的な標識試薬(例えば、抗体)を採用することによって、特定の対象のタンパク質-抗体複合体の存在を検出する。

VII. キット

50

## 【0274】

本明細書に記載される一つ以上の抗 T R E M - 1 抗体、またはその抗原結合部分、二特異性分子、またはその免疫結合体を含むキットが本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書において、例えば本明細書に提供される一つ以上の抗体またはその抗原結合部分など、本明細書に記載の医薬組成物の成分のうちの一つ以上で充填された一つ以上の容器、任意で使用説明書を含む医薬品パックまたはキットが提供される。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載される医薬組成物、および本明細書に記載されるものなどの任意の予防的または治療的な剤を含有する。

V I I I . 組成物および製剤

## 【0275】

本明細書において、本明細書に開示される抗 T R E M - 1 抗体（抗 T R E M - 1 抗体をコードおよび/または発現するポリヌクレオチド、ベクター、および細胞を含む）のうちの一つ以上を含む組成物（例えば、医薬組成物）および製剤がさらに提供される。例えば、一つの実施形態では、本開示は、薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書に開示される一つ以上の抗 T R E M - 1 抗体を含む医薬組成物を提供する。

## 【0276】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」は、生理学的に適合性のあるすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。一部の実施形態では、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄、または表皮投与（例えば、注射または点滴による）に好適である。投与経路に応じて、活性化化合物、すなわち抗体、免疫結合体または二特異性分子は、当該化合物を不活化し得る酸の作用および他の自然条件から当該化合物を防御する物質中でコーティングすることができる。

## 【0277】

したがって本開示の一つの目的は、抗 T R E M - 1 抗体の安定性を改善し、それに伴い長期保存が可能な医薬製剤を提供することである。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬製剤は、（ a ）抗 T R E M - 1 抗体、（ b ）緩衝剤、（ c ）安定剤、（ d ）塩、（ e ）増量剤、および/または（ f ）界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬製剤は、少なくとも 1 か月、少なくとも 2 か月、少なくとも 3 か月、少なくとも 6 か月、少なくとも 1 年、少なくとも 2 年、少なくとも 3 年、少なくとも 5 年、またはそれ以上、安定的である。一部の実施形態では、製剤は、 4 、 2 5 、または 4 0 で保存されたとき、安定的である。

緩衝剤

## 【0278】

本発明に有用な緩衝剤は、別の酸または塩基の添加後に、選択値に近い溶液の酸度（ p H ）が維持されるよう使用される弱い酸または塩基であってもよい。適切な緩衝剤は、製剤の p H 制御を維持することにより、医薬製剤の安定性を最大化することができる。適切な緩衝剤は、生理学的な適合性を保証し、または溶解度を最適化することができる。レオロジー、粘度、および他の特性も、製剤の p H に依存し得る。一般的な緩衝剤としては限定されないが、ヒスチジン、クエン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、およびリン酸塩が挙げられる。一部の実施形態では、緩衝剤は、等張剤とともにヒスチジン（例えば、L - ヒスチジン）を含み、および当分野で公知の酸または塩基を用いた潜在的な p H 調整を含む。特定の実施形態では、緩衝剤は、L - ヒスチジンである。特定の実施形態では、製剤の p H は、約 2 ~ 約 1 0、または約 4 ~ 約 8 で維持される。

安定剤

## 【0279】

安定剤は、当該製品を安定化させるために、医薬品に添加される。そのような剤は、多様な異なる方法でタンパク質を安定化することができる。一般的な安定化剤としては限定されないが、例えばグリシン、アラニン、リシン、アルギニン、またはスレオニンなどのアミノ酸、例えばグルコース、スクロース、トレハロース、ラフィノース、またはマルト

10

20

30

40

50

ースなどの炭水化物、例えばグリセロール、マンニトール、ソルビトール、シクロデキストリン、または任意の種類および分子量のデキストランなどのポリオール、またはPEGが挙げられる。本発明の一つの態様では、安定剤は、凍結乾燥調製物における、固定ポリペプチドの安定性を最大化するために選択される。特定の実施形態では、安定剤は、スクロースおよび/またはアルギニンである。

増量剤

【0280】

増量剤を医薬品に添加して、生成物に体積および質量を加え、それにより正確な計量と取り扱いを容易にすることができる。一般的な増量剤としては限定されないが、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、またはステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

10

界面活性剤

【0281】

界面活性剤は、親溶媒性基および疎溶媒性基を有する両親媒性の物質である。界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、双イオン性、または非イオン性であってもよい。非イオン性界面活性剤の例としては限定されないが、アルキルエトキシレート、ノニルフェノールエトキシレート、アミンエトキシレート、ポリエチレン酸化物、ポリプロピレン酸化物、例えばセチルアルコールまたはオレイルアルコールなどの脂肪アルコール、ココミドMEA、ココミドDEA、ポリソルベート、またはドデシルジメチルアミン酸化物が挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20またはポリソルベート80である。

20

【0282】

一部の実施形態では、本開示の医薬製剤は、以下を含有する：

- (a) 約0.25 mg/mL ~ 250 mg/mL (例えば、10 ~ 200 mg/mL) の抗TREM-1抗体；
- (b) 約20 mM ヒスチジン、
- (c) 約150 mM スクロース、
- (d) 約25 mM アルギニン、および
- (e) 約50 mM NaCl。

【0283】

製剤は、緩衝系、防腐剤、等張化剤、キレート剤、安定剤、および/または界面活性剤、ならびにそれらの様々な組み合わせのうちの一つ以上をさらに含んでもよい。医薬組成物における防腐剤、等張剤、キレート剤、安定剤、および界面活性剤の使用は、当業者に公知である。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, 1995を参照されたい。

30

【0284】

一部の実施形態では、医薬製剤は、水性製剤である。かかる製剤は典型的には溶液または懸濁液であるが、コロイド、分散体、エマルジョン、および多層性の物質を含んでもよい。「水性製剤」という用語は、少なくとも50% w/wの水を含む製剤として定義される。同様に、「水性溶液」という用語は、少なくとも50% w/wの水を含む溶液として定義され、「水性懸濁液」という用語は、少なくとも50% w/wの水を含む懸濁液として定義される。

40

【0285】

一部の実施形態では、医薬製剤は、凍結乾燥製剤であり、医師または患者が使用前に当該製剤に溶媒および/または希釈剤を加える。

【0286】

本明細書に記載の医薬組成物は、併用療法、すなわち他の剤と組み合わせて投与されることもできる。例えば、併用療法は、少なくとも一つの他の治療剤と組み合わせられた、本明細書に記載される抗TREM-1抗体を含んでもよい。併用療法で使用され得る治療剤の例としては、疾患または障害(例えば、炎症性障害)の治療に使用される他の化合物、

50

薬剤、および/または剤が挙げられる。かかる化合物、薬剤、および/または剤は、例えば、炎症性サイトカインの産生を妨害または低下させる抗炎症薬剤または抗体を含んでもよい。一部の実施形態では、治療剤としては、抗IP-10抗体、抗TNF-抗体（例えば、アダリムマブ（HUMIRA（登録商標））、ゴリムマブ（SIMPONI（登録商標））、インフリキシマブ（REMICADE（登録商標））、セルトリズマブペゴル（CIMZIA（登録商標））、インターフェロンベータ-1a（例えば、AVONEX（登録商標）、REBIF（登録商標））、インターフェロンベータ-1b（例えば、BETASERON（登録商標）、EXTAVIA（登録商標））、酢酸グラチラマー（例えば、COPAXONE（登録商標）、GLATOPA（登録商標））、ミトキサントロン（例えば、NOVANTRONE（登録商標））、非ステロイド系抗炎症薬剤（NSAIDs）、鎮痛薬、コルチコステロイド、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

10

#### 【0287】

本明細書に記載される医薬化合物は、一つ以上の薬学的に許容可能な塩を含み得る。「薬学的に許容可能な塩」とは、親化合物の望ましい生物活性を保持し、任意の望ましくない毒性作用を与えない塩を指す（例えば、Berger, S. M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照のこと）。かかる塩の例としては、酸付加塩、および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などの非毒性無機酸、ならびに例えば脂肪族モノカルボン酸および脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸および芳香族スルホン酸などの非毒性有機酸に由来するものが挙げられる。塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属に由来するもの、ならびに例えばN, N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなどの非毒性の有機アミンに由来するものが挙げられる。

20

#### 【0288】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬学的に許容可能な抗酸化剤も含んでもよい。薬学的に許容可能な抗酸化剤の例としては、(1) 例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、(2) 例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤、および(3) 例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤、が挙げられる。

30

#### 【0289】

本明細書に記載される医薬組成物に採用され得る適切な水性担体および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、例えばオリーブオイルなどの植物油、ならびに例えばオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステル類が挙げられる。例えばレシチンなどのコーティング物質の使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズを維持することにより、および界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持され得る。

40

#### 【0290】

これらの組成物はさらに、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有してもよい。微生物の発生の予防は、上記の滅菌手順を行うこと、ならびに様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含有させることの両方により確保されてもよい。例えば、糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物内に含有させることが望ましい場合もある。さらに注射用医薬品の持続的吸収は、例えばモノステアリン酸アルミニウムやゼラチンなどの吸収を遅延させる剤を含有させることにより実現されてもよい。

50

## 【0291】

薬学的に許容可能な担体としては、滅菌水溶液または滅菌分散液、および滅菌注射溶液または滅菌分散液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。薬学的に活性な物質に対する、そのような媒および剤の使用は、当分野に公知である。任意の従来的な媒または剤が、活性化化合物と不適合である場合を除き、本明細書に記載される医薬組成物中でのその使用が予期される。医薬組成物は、防腐剤を含んでもよく、または防腐剤を含まなくてもよい。補足的な活性化化合物が、組成物内に組み込まれてもよい。

## 【0292】

治療用組成物は、典型的には、滅菌され、そして製造および保管の条件下で安定的でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高薬物濃度に適した他の秩序構造物として製剤化されてもよい。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）を含有する溶媒または分散媒、およびそれらの適切な混合物であってもよい。例えばレシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズを維持することにより、および界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持されてもよい。多くの場合において、組成物は、例えばマンニトール、ソルビトールなどの糖類、ポリオール、または塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含んでもよい。注射用組成物の持続的吸収は、例えばモノステアリン酸塩やゼラチンなどの吸収を遅延させる剤を組成物中に含有することによりもたらされてもよい。

## 【0293】

滅菌注射溶液は、適切な溶媒中の必要量の活性化化合物を、必要に応じて上記に列記される成分の一つまたは組み合わせと混合し、次いで滅菌マイクロろ過を行うことにより調製されてもよい。概して、分散液は、活性化化合物を、塩基性分散媒を含有する滅菌ビヒクル、および本明細書において列記される物質から必要とされる他の成分と組み合わせることにより調製される。滅菌注射溶液の調製用の滅菌粉末の場合には、調製方法のいくつかは、真空乾燥法およびフリーズドライ法（凍結乾燥法）であり、それら方法により、従前に滅菌ろ過されたその溶液から、活性成分と任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

## 【0294】

単一剤形を作製するための担体物質と混合され得る活性成分の量は、治療される対象、および特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を作製するための担体物質と混合され得る活性成分の量は概して、治療効果を生じさせる組成物の量である。概して、100パーセントのうち、当該量は、約0.01パーセント～約99パーセントの活性成分の範囲であり、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせられて、約0.1パーセント～約70パーセント、または約1パーセント～約30パーセントの活性成分の範囲である。

## 【0295】

投薬レジメンは、最適な望ましい応答（例えば治療応答）をもたらすように調整される。例えば単回ボラスを投与してもよく、数回に分けられた投与量を経時的に投与してもよく、または治療状況の要件に指定されるように投与量を相対的に減少または増加させてもよい。投与の簡易性および用量の均一性のために、単位剤型で非経口組成物を製剤化することが特に有益である。本明細書において使用される場合、単位剤型とは、治療される対象に対する単位形態の用量として適合された、物理的に別個の単位を指す。各単位は、必要な薬学的担体と関連付けられて、望ましい治療効果を生じさせるように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本明細書に記載される単位剤型の仕様は、(a) 活性化化合物の固有の特徴および達成される特定の治療的効果、および(b) 個体の治療感受性に関し、かかる活性化化合物の調合分野に内在する制限、により影響を受け、および直接的に依存する。

## 【0296】

例えば本明細書に記載される抗TREM-1抗体の投与については、用量は、宿主体重の約0.0001～100mg/kg、より一般的には0.01～5または10mg/kgの範囲である。例えば用量は、0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg

10

20

30

40

50

g 体重、5 mg / kg 体重、または 10 mg / kg 体重、または 1 ~ 10 mg / kg の範囲内であってもよい。例示的な治療レジメンは、週に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、1 か月に 1 回、3 か月に 1 回、または 3 ~ 6 か月に 1 回の投与を伴う。本明細書に記載される抗 T R E M - 1 抗体の例示的な投与レジメンは、1 mg / kg 体重または 3 mg / kg 体重を静脈内投与することを含み、抗体は、以下の投薬スケジュールのうちの一つを使用して与えられる：( i ) 4 週間ごとに 6 回の投薬、その後は 3 か月ごとの投薬、( i i ) 3 週間ごとの投薬、( i i i ) 3 mg / kg 体重を 1 回、その後は 1 mg / kg 体重を 3 週間ごとに投薬。

#### 【 0 2 9 7 】

一部の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、一律な投与量（一律な投与レジメン）で投与される。他の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、別の抗体との固定投与量で投与される。特定の実施形態では、抗 T R E M - 1 抗体は、体重に基づく投与量で投与される。

#### 【 0 2 9 8 】

一部の方法では、異なる結合特異性を有する二つ以上のモノクローナル抗体が同時に投与され、その場合、投与された各抗体の用量は、指定範囲内にある。抗体は通常、複数回投与される。単回用量の間隔は、例えば毎週、毎月、3 か月ごと、または毎年であってもよい。また間隔は不規則であってもよく、患者中の標的抗原に対する抗体の血中レベルを測定することにより指定される。一部の方法では、用量は、約 1 ~ 1000  $\mu$ g / ml の血漿抗体濃度を達成するように調整され、一部の方法では約 25 ~ 300  $\mu$ g / ml である。

#### 【 0 2 9 9 】

抗体は、徐放性製剤として投与されてもよく、その場合、より少ない頻度での投与が必要とされる。用量と頻度は、患者中の抗体の半減期に応じて変化する。概して、ヒト抗体は半減期が最長であり、続いてヒト化抗体、キメラ抗体、および非ヒト抗体が続く。用量と投与頻度は、治療が予防的であるか、または治療的であるかに応じて変化し得る。予防的アプリケーションの場合、長期間にわたり比較的低い用量を、比較的到低頻度の間隔で投与する。一部の患者は、その生涯にわたり治療を受け続ける。治療アプリケーションの場合、疾患の進行が遅くなる、または停止するまで、そして患者が疾患症状の部分的または完全な改善を示すまで、比較的短い間隔で比較的高い用量が必要とされる場合がある。その後、患者は予防的レジメンを投与されてもよい。

#### 【 0 3 0 0 】

本明細書に記載される医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に毒性をもたらすことなく、特定の患者、組成物および投与様式にとって望ましい治療応答を実現させるために有効な活性成分の量が得られるように変化し得る。選択された用量レベルは、採用された本明細書に記載される特定の組成物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、採用された特定の化合物の排出速度、治療期間、他の薬剤、採用された特定の組成物と併用して使用される化合物および/または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般健康状態および既往歴、ならびに医学分野に公知の類似因子をはじめとする様々な薬物動態因子に依存する。

#### 【 0 3 0 1 】

本明細書に記載される組成物は、当分野で公知の様々な方法のうちの一つ以上を使用して、一つ以上の投与経路を介して投与されてもよい。当業者に認識されるように、投与経路および/または投与様式は、望まれる結果に応じて変化する。本明細書に記載される抗 T R E M - 1 抗体の投与経路としては、例えば注射または点滴による、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊椎または他の非経口の投与経路が挙げられる。本明細書で使用される場合、「非経口投与」という文言は、腸内投与および局所投与以外の投与様式を意味し、通常、注射により行われ、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外および胸骨下の注射ならびに点滴が挙げられる。

## 【0302】

あるいは本明細書に記載される抗体は、潜在的に、例えば局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば鼻腔内、経口、膺、直腸、舌下、または局所などの非経口経路を介して投与され得る。

## 【0303】

活性化合物は、インプラント、経皮パッチ、およびマイクロカプセル送達システムを含む、例えば放出制御性製剤など、急速な放出から化合物を保護する担体を用いて調製されてもよい。生分解性で生体適合性ポリマー、例えば酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などを使用してもよい。かかる製剤の調製のための多くの方法が特許取得済みであるか、または当業者に一般的に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照のこと。

10

## 【0304】

治療用組成物は、当分野で公知の医療用デバイスを用いて投与されてもよい。例えば特定の実施形態では、本明細書に記載される治療用組成物は、例えば米国特許第5,399,163号、第5,383,851号、第5,312,335号、第5,064,413号、第4,941,880号、第4,790,824号、または第4,596,556号に開示されるデバイスなどの無針皮下注射デバイスを用いて投与されてもよい。本明細書に記載される抗TREM-1抗体を用いた使用のための公知のインプラントおよびモジュールの例としては、以下が挙げられる：米国特許第4,487,603号であり、当該特許は、制御された速度で医薬品を投薬するためのインプラント用マイクロ注入用ポンプを開示している；米国特許第4,486,194号であり、当該特許は、皮膚を通して医薬品を投与するための治療用デバイスを開示している；米国特許第4,447,233号であり、当該特許は、正確な注入速度で医薬品を送達するための医薬品注入ポンプを開示している；米国特許第4,447,224号であり、当該特許は、継続的な薬剤送達のための変動流インプラント用注入装置を開示している；米国特許第4,439,196号であり、当該特許は、マルチチャンパーコンパートメントを有する浸透圧薬剤送達システムを開示している；および米国特許第4,475,196号であり、当該特許は、浸透圧薬剤送達システムを開示している。これらの特許は、参照により本明細書に組み込まれる。そのような多くの他のインプラント、送達システム、およびモジュールが、当業者に公知である。

20

30

## 【0305】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗TREM-1抗体は、インビボで適切な分布が確保されるように製剤化されてもよい。例えば、血液脳関門(BBB)は、高度に親水性の化合物は除外される。本明細書に記載される治療化合物は、BBBを確実に通過するように(例えば脳腫瘍など、必要に応じて)、リポソーム中で製剤化されてもよい。リポソームの製造方法については、例えば、米国特許第4,522,811号、第5,374,548号、および第5,399,331号を参照のこと。リポソームは、特定の細胞または器官に選択的に輸送される一つ以上の部分を含んでもよく、それにより、標的化薬剤送達が強化される(例えば、V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685を参照のこと)。標的化部分の例としては、葉酸またはピオチン(例えば、Lowらの米国特許第5,416,016号を参照のこと)、マンノシド(Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038)、抗体(P. G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180)、サーファクタントプロテインA受容体(Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134)、pl20(Schreier et al.

40

50

(1994) J. Biol. Chem. 269:9090) が挙げられ、さらに、K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J. J. Killian; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273 も参照のこと。

【0306】

以下の実施例は、解説を目的として提供されるものであり、限定を目的としてはいない。本明細書全体を通じて引用される全ての参考文献の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【0307】

実施例1：PGLYRP1を単独で用いた、または異なるPGNと組み合わせられた、TREM-1活性化の比較。

【0308】

TREM-1リガンドとしてのPGLYRP1の特定に関し、単球および好中球の両方におけるTREM-1受容体のリガンド結合後の遺伝子の発現の違いを評価した。単球および好中球を、健康なヒトドナーの全血末梢血単核細胞(PBMC)から単離した。細胞を単離するために、健康なドナーからの全血を、フィコール勾配上に層状に置いた。単球は、末梢血単核細胞(PBMC)の層から抽出し、好中球は、赤血球(RBC)含有層から単離した。次に好中球層をHETASPE(商標)溶液(Stem Cell Technologies社)中に再懸濁し、37で1時間インキュベートしてRBCを沈殿させた。次いで単離された好中球を滅菌水中に30秒間再懸濁し、続いて0.6M KClを添加した。単球の単離については、フィコール精製したPBMCを洗浄し、次いで、CD16枯濁を用いないEASYSSEP(商標)ヒト単球濃縮キット(Stem Cell Technologies社)を使用して、単球を精製した。

【0309】

単離された時点で、単球および好中球( $1 \times 10^6$ 細胞/ウェル)を、24ウェルプレート上に播種した。次いで細胞を、(i)刺激なし、(ii)PGLYRP1(可溶性)、(iii)PGLYRP1(プレート結合型)、または(iv)PGLYRP1+PGN、を用いて刺激した。過去の研究では、PGLYRP1と細菌成分のペプチドグリカン(PGN)を併用することで、TREM-1シグナル伝達が効率的に誘導され得ること実証されている。黄色ブドウ球菌(PGN-SA)、大腸菌(PGN-EK)、枯草菌(PGN-BS)に由来するPGN、またはTLR2活性を欠落するPGN(PGN-ECndss)を使用した。組み換えPGRPを、5ug/mlで一晩、Nunc MaxiSorpプレート上にプレートコーティングした。プレートを洗浄し、PGNを、精製された単球および好中球とともに10ug/mlの最終濃度に添加した。培養物は、37、5% CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートされ、培地を除去してサイトカイン産生を測定した。TREM-1活性を測定するために、単球および好中球に産生されたTNF- $\alpha$ のレベルを、AlphaLISAアッセイにより測定した。

【0310】

可溶性PGLYRP1は、精製されたヒト単球においてTNF- $\alpha$ 発現を刺激することができなかった(データは示さず)。一方で、プレート結合型PGLYRP1は、TNF- $\alpha$ 産生を誘導した(図1A)。黄色ブドウ球菌由来のPGN(PGN-SA)は、プレート結合型PGLYRP1と同等レベルにまでヒト単球によるTNF- $\alpha$ 分泌を誘導した。一方で、PGLYRP1およびPGN-SAの添加は、図1Aに示されるように相乗効果を示した。大腸菌から抽出されたPGN(PGN-EK)、および枯草菌(PGN-BS)から抽出されたPGNでも、TLR2受容体リガンド結合を介して、同等のPGN依存性の単球活性化が観察された。図1Bおよび1Cを参照のこと。PGN-ECndss(すなわち、TLR2活性を欠落)は、TNF- $\alpha$ 産生を単独で誘導することはできなかったが、PGLYRP1介在性の応答は強力に増加させた(図1D)。したがって、PGNシグナル伝達からバックグラウンドを差し引くために、PGN-ECndssをその後

10

20

30

40

50

の実施例に使用した。

実施例 2 : T R E M - 1 リガンド結合後の T R E M - 1 遺伝子シグネチャーの評価

【 0 3 1 1 】

遺伝子発現解析を介して、安定的な T R E M - 1 遺伝子シグネチャーを生成するために、T R E M - 1 リガンド結合後のトランスクリプトームプロファイリングパターンを評価した。簡潔に述べると、末梢血単球および好中球を健康なドナーから単離し、実施例 1 で上述したように 24 ウェルプレート上に播種した。単離された単球および好中球を、6 時間または 24 時間、以下を用いて刺激した：( i ) 刺激なし、( i i ) P G L Y R P 1 単独 ( P G R P )、( i i i ) P G N - E C n d s s 単独 ( P G N )、または ( i v ) P G L Y R P 1 と P G N - E C n d s s の組み合わせ ( P G N + P G R P )。P G N - E C n d s s、P G N - E K、P G N - S A、および P G N - B S は、I n v i v o g e n 社から取得した。誘導された任意の遺伝子が、T R E M - 1 経路の係合に特異的であることを確認するために、単球および好中球の一部を、T R E M - 1 ブロッキング抗体の存在下、またはアイソタイプ抗体対照の存在下で、P G L Y R P 1 + P G N - E C n d s s で刺激した。刺激後、R N e a s y M i c r o K i t ( Q i a g e n 社、カリフォルニア州バレンシア) を使用して細胞から RNA を単離した。RNA の品質は、A g i l e n t 2 1 0 0 B i o a n a l y z e r ( A g i l e n t T e c h n o l o g i e s 社、カリフォルニア州パロアルト) を使用してモニタリングされた。RNA の量は、N a n o D r o p ( N a n o D r o p T e c h n o l o g i e s 社) で測定された。5 0 n g の RNA は、N u g e n W T - P i c o O v a t i o n S y s t e m および E n c o r e B i o t i n M o d u l e a s s a y ( N u G E N T e c h n o l o g i e s I n c . ) を用いて増幅および標識された。標識された c R N A / c D N A を、メーカーの推奨に従い A f f y m e t r i x G e n e C h i p H u m a n G e n o m e U 2 1 9 A r r a y P l a t e ( A f f y m e t r i x 社) でハイブリダイズし、処理した。

【 0 3 1 2 】

カスタムの C D F B r a i n A r r a y を使用し、A f f y ベースの mRNA 発現データ ( U 2 1 9 および U 1 3 3 P l u s プラットフォームからの . c e l ファイル) を、単位として E n t r e z 遺伝子 ID を用いてアノテーションを行った。L o g 2 R M A を使用して発現値を正規化した。発現が異なる遺伝子を特定し、T R E M - 1 モジュールを構築するために、線形混合モデルを、固定効果としてリガンド刺激または抗体処置を用いて、およびランダム効果としてドナーを用いて適合させた。単一サンプル遺伝子セット強化 ( s s G S E A ) を使用して、患者からの組織または血液の mRNA プロファイリングデータに遺伝子モジュールを適用し、遺伝子モジュールの強化を表す定量的スコアを導いた。バイオインフォマティクスおよび統計解析、例えば T R E M - 1 シグネチャーに関連するバイオマーカーを特定するための重回帰を、関連する B i o c o n d u c t o r パッケージ (例えば、L I M M A) および O m i c s o f t A r r a y S t u d i o を用いて R で実施した。可視化は、R g g p l o t フレームワークおよび O m i c s o f t A r r a y S t u d i o において実行される。

【 0 3 1 3 】

図 2 に示されるように、主成分解析は、24 時間の時点での単球において、P G N - E C n d s s 単独 ( 培地と P の比較) は、無刺激と比較して、全体的な遺伝子発現パターンを有意に増強または阻害しなかったことを示した。しかしながら、P G N - E C n d s s は、P G L Y R P 1 ( P G N + P G R P ) と共に、相当数の遺伝子を誘導し、P C A 解析に示される別個のクラスターを生成した ( 右上の四分円、図 2 )。P G L Y R P 1 単独は、遺伝子サブセットを強化し、当該サブセットは、P G N - E C n d s s が添加されたときにさらに増強された。抗 T R E M - 1 ブロッキング抗体 ( アイソタイプ対照抗体ではない) の添加は、P G L Y R P 1 + P G N - E C n d s s 処置により誘導される遺伝子を阻害した。このことから、誘導された遺伝子が、T R E M - 1 経路に特異的であることが確認された ( 左下四分円、図 2 ; 図 3 も参照)。図 4 A および 4 B に示されるように、好中球

では、6時間でのPGLYRP1 + PGN - ECndss刺激に対する安定的発現パターンの変化は少なく、ドナー間の変動は高かった。したがって、24時間の刺激後の単球における遺伝子発現を、TREM - 1モジュール生成の主要源として使用した。

【0314】

TREM - 1モジュールの遺伝子の選択は、以下に基づいた：1) PGN - ECndss + PGLYRP1刺激と、PGN - ECndss単独の比較で、有意な上方制御 (P + LとPの比較、4を超える倍率変化、FDR < 0.05、合計で292個の遺伝子)；2) PGN - ECndss + PGLYRP1 + TREM - 1抗体と、PGN - ECndss + PGLYRP1 (P + L)の比較で、有意な下方制御 (P + L + TREM - 1とP + Lの比較、-2を下回る倍率変化、FDR < 0.05、1)における292個の遺伝子のうち286個；ならびに3) PGN - ECndss刺激における有意ではない発現の差異 (Pと培地の比較、倍率FDR > 0.05、2)の286個の遺伝子のうち180個、およびPGN - ECndss + PGLYRP1と、PGN - ECndss + アイソタイプ対照の比較で、有意ではない発現の差異 (P + LとP + L + isoの比較、FDR > 0.05、全180個の遺伝子)。

10

【0315】

合計で180個の遺伝子が、既定の選択基準をパスした。TREM - 1モジュールにおける遺伝子のGO機能的アノテーションは、細胞外空間および細胞膜局在型タンパク質における強化を示した (以下の表4) (LOD = オッズ対数；pVal = 確率値、Pcor = 相関確率)。TREM - 1モジュールのメタコア経路の強化分析には、走化性、炎症反応 (TH17誘導性免疫および自然免疫)、および細胞増殖に関する遺伝子ネットワークが含まれた (以下の表5) (FDR = 偽発見率)。180個の遺伝子のモジュールのうち、PGLYRP1特異的刺激の大きさによって順位付けられた上位20個の遺伝子を、表6 (以下) に列挙する。

20

【表4】

表4.

用語	説明	LOD	Pval	Pcor
GO:0005615	細胞外空間	34.8	1.51E-35	3.94E-33
GO:0016020	細胞膜	18.1	2.27E-19	5.91E-17
GO:0044444	細胞質部分	15.8	1.95E-16	5.08E-14
GO:0009986	細胞表面	11.4	4.76E-12	1.24E-09
GO:0031012	細胞外マトリクス	10.2	6.56E-11	1.71E-08
GO:0031982	小胞	9.12	1.07E-09	2.79E-07
GO:0012505	細胞内膜系	6.81	2.33E-07	6.05E-05
GO:0044422	オルガネラ部分	5.84	2.62E-06	6.81E-04
GO:0005634	核	5.19	1.17E-05	0.00303
GO:0031252	細胞先端	3.88	0.000158	0.041

30

40

50

## 【表 5】

表 5.

メタコア経路	Pval	FDR	NMember	NPathway
免疫反応 Th17誘導型サイトカイン	1.22E-06	1.44E-04	10	98
走化性	3.83E-06	2.26E-04	11	137
細胞接着 白血球走化性	6.74E-06	2.65E-04	13	205
炎症 MIFシグナル伝達	3.03E-05	8.93E-04	10	140
増殖 ポジティブ制御 細胞増殖	7.27E-05	1.72E-03	12	221
細胞周期 G1-S 成長因子制御	1.05E-04	2.07E-03	11	195
細胞接着 血小板-内皮-白血球の相互作用	1.89E-04	3.19E-03	10	174
炎症 IL-10 抗炎症反応	2.4E-04	3.54E-03	7	87
炎症 自然炎症反応	1.10E-03	1.44E-02	9	180

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6.

遺伝子	阻害	Log2Fc.P+L vs P	FDR	Log2Fc aTREM1 vs アイスタイプ	説明
MMP1	95.28%	9.3108	9.73E-21	-4.36	Matrix metalloproteinase 1
IL6	95.44%	9.1585	1.93E-17	-4.4022	Interleukin 6
CCL20	89.18%	8.7289	2.29E-14	-3.1808	Chemokine (C-C motif) ligand 20
TNFSF15	96.91%	8.6506	1.32E-18	-4.9092	Tumor necrosis factor superfamily, member 15
MMP10	98.58%	8.4687	1.43E-23	-5.8835	Matrix metalloproteinase 10
CCL1	96.86%	8.3941	1.19E-23	-4.8681	Chemokine (C-C motif) ligand 1
PTGS2	94.18%	8.3159	3.68E-21	-4.0304	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2
MMP7	95.10%	8.3155	1.09E-20	-4.2644	Matrix metalloproteinase 7
SCG5	94.45%	8.089	3.04E-25	-4.085	Secretogranin V
INHBA	96.72%	8.0408	3.99E-22	-4.7757	Inhibin, beta A
IL36G	97.50%	7.9082	3.12E-21	-5.1068	Interleukin 36, gamma
OCSTAMP	98.02%	7.6205	6.36E-22	-5.3321	Osteoclast stimulatory transmembrane protein
TFPI2	97.08%	7.5662	6.56E-24	-4.8659	Tissue factor pathway inhibitor 2
F3	97.83%	7.5493	1.22E-17	-5.2146	Coagulation factor III

10

20

30

40

50

RGS16	97.99%	7.5197	2.85E-23	-5.2955	Regulator of G-protein signaling 16
IL1RN	92.14%	7.2775	9.36E-19	-3.5635	Interleukin 1 receptor antagonist
CXCL3	91.08%	7.2144	4.13E-21	-3.3912	Chemokine (C-X-C motif) ligand 3
IL23A	98.10%	6.9593	6.56E-22	-5.2173	Interleukin 23, alpha subunit p19
IL1A	87.02%	6.856	4.22E-15	-2.8645	Interleukin 1, alpha
IL24	99.05%	6.6649	5.23E-21	-5.6969	Interleukin 24

10

実施例 3 : 様々な T R E M - 1 アゴニストを使用した T R E M - 1 遺伝子シグネチャーの比較

20

【 0 3 1 6 】

アゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体と天然 T R E M - 1 リガンド ( P G L Y R P 1 ) の間の遺伝子発現の重複を解明するために、リガンド刺激の後に生成された遺伝子モジュール ( 8 9 1 個の遺伝子、P + L と P の比較、倍率変化 > 2、F D R < 0 . 0 5 ) とアゴニスト性抗体刺激の後に生成された遺伝子モジュール ( 3 3 1 個の遺伝子、a g T R E M - 1 とアイソタイプの比較、倍率変化 > 2、F D R < 0 . 0 5 ) を評価した。アゴニスト性抗体は、Dower K e t . a l . , J o u r n a l o f i m m u n o l o g y 1 8 0 : 3 5 2 0 - 3 5 3 4 ( 2 0 0 8 ) に記載されている。

【 0 3 1 7 】

図 5 に示されるように、これら二つの T R E M - 1 アゴニストの間では、小さな遺伝子サブセットのみが重複した。

30

実施例 4 : 末梢血単核細胞 ( P B M C ) における T R E M - 1 遺伝子シグネチャーの評価

【 0 3 1 8 】

臨床開発の重要な要素の一つは、臨床試験の状況下で測定することができる安定的な薬理学 ( P D ) アッセイの開発である。この目的のために、臨床現場において単球よりも取得が容易である P B M C において、T R E M - 1 特異的遺伝子の変化が再現され得るかを評価した。簡潔に述べると、健康なヒトドナー由来の P B M C を、フィコール精製により単離した。次いで、P B M C を 2 4 ウェルプレート ( 1 × 1 0 <sup>6</sup> 細胞 / ウェル ) 上に播種し、以下を使用して 2 4 時間刺激した : ( i ) 培地単独 ( すなわち刺激なし )、( i i ) P G N - E C n d s s 単独、( i i i ) P G N - E C n d s s + P G R P、および ( i v ) P G N - E C n d s s + P G R P + アゴニスト性抗 T R E M - 1 抗体。次に、1 8 0 個の遺伝子シグネチャーから高度に誘導された ( および T R E M - 1 ブロッキング抗体で阻害された ) いくつかの遺伝子 ( すなわち、C C L 2 0、I L - 1、I L - 1 2 p 4 0、および I L - 2 3 ) の発現を選択し、それらの発現パターンを、R T - P C R および / またはサイトカイン発現解析を使用して評価した。

40

【 0 3 1 9 】

精製単球 ( 図 1 A ~ 1 D を参照 ) と同様に、P G N - E C n d s s は、C C L 2 0、I L 1、および I L 1 2 p 4 0 の発現をほとんど誘導しなかった ( タンパク質レベルおよび m R N A レベルの両方 )。図 6 A ~ 6 F を参照のこと。対照的に、P G L Y R P 1 および P G N - E C n d s s は、これらのサイトカインおよびケモカインの m R N A ならびにタンパク質の発現の両方を安定的に誘導し、そして T R E M - 1 ブロッキング抗体でプロ

50

ッキングされた(図6A-6F)。これらの結果から、抗TREM-1抗体でTREM-1誘導性の変化がブロックされ得るという単球における所見が、PBMCにも拡張され得ること、そして臨床試験におけるPDマーカーとして使用できる可能性があることが確認される。

実施例5：基準時および治療後のIBD生検の発現プロファイルデータセットにおける、TREM-1シグネチャースコアの分布

#### 【0320】

IBD患者からの結腸生検において、上記の実施例で生成されたTREM-1遺伝子モジュールの発現パターンを評価した。UC患者における抗IP10抗体の有効性を評価する第II相臨床試験のデータ(ClinicalTrials.gov 識別子 NCT 00656890)における遺伝子発現を、一次データソースとして使用した。基準時(D1)では、マッチングさせた病変生検と非病変生検、および78名のUC患者からの全血サンプルを、Affymetrix U219プラットフォームを使用してプロファイリングした。二次データソースとして、公開データセット(GSE16879)を使用して、CD患者およびUC患者の両方における、インフリキシマブ(IFX)治療の前後の遺伝子発現を調査した。このデータセットには、臨床アノテーションが完了し、治療応答があった61名のIBD患者(24名のUC、19名のCD結腸、および18名のCD回腸)の基準時、およびインフリキシマブ治療の4~6週間後の生検、ならびに12名の非IBD対照(6名の結腸、6名の回腸)からの生検からの遺伝子発現プロファイル(Affymetrixプラットフォーム)が含まれた。各患者について、RでのGSVA Bioconductorパッケージを使用してssGSEAスコアが計算された。このスコアは、TREM-1モジュールのすべての遺伝子に関する集合的発現強化を要約するランクを基にしたスコアである。

#### 【0321】

図7に示されるように、抗IP10臨床試験のデータセットでは、TREM-1モジュールのスコアが、基準時で非病変生検と比較して、病変生検で上昇していたことが判明した(P値<0.001)。また、TREM-1モジュールのスコアは、UC病変生検のTREM-1発現と正の相関があり(Rho=0.85、P値<0.001、図8)、このことから、当該患者集団において、基準時でのTREM-1の活性化が示唆される。

#### 【0322】

次に、例えば経口ステロイドや、抗TNF剤の使用などの標準治療(SOC)が、組織におけるTREM-1モジュールスコアの変化に影響を及ぼすかについて評価した。抗TNF療法の既往歴がある、抗IP10臨床試験の全ての患者は、ノンレスポonder/効果不十分な患者(inadequate responder)(NR/IR)とみなされた。抗TNF使用の記録のない患者は、抗TNF未感作とみなされた。

#### 【0323】

TREM-1遺伝子シグネチャースコアは、経口コルチコステロイドの使用の有無に関わらず、抗TNF未感作患者と、抗TNF NR/IR IBD患者との間に統計的な有意差を示さなかった(図9)。GSE16879データセットの分析により、治療のノンレスポonderとみなされた患者において、IFXを用いた治療後にTREM-1モジュールスコアは上昇したが、TNF-レスポonderでは減少したことが明らかとなった(図10)。さらに基準時では、IFXノンレスポonderは、IFXレスポonderと比較して、TREM-1モジュールスコアが有意に高かった(図10)。これらの発見は、結腸病変を有するUC患者およびCD患者に適用可能であった。まとめると、これらのデータから、TNFノンレスポonder集団において、TREM-1経路がより活動的であったこと、および上昇が維持されたことが示唆される。

実施例6：有望な血液薬理学のバイオマーカー候補としてのTREM-1遺伝子モジュールの適用

#### 【0324】

TREM-1遺伝子モジュール内の遺伝子は、TREM-1経路の活性化後のトランス

10

20

30

40

50

クリプトーム変化を反映している。そのため、当該遺伝子を、有望なPDバイオマーカー候補として使用し得るかを評価した。血液系のPDマーカー候補を選択するために、TREM-1遺伝子モジュール内の遺伝子を、以下の基準に従ってフィルタリングした：a) UCの基準時血液中での発現（平均  $\log_2 \text{RMA} > 5$ 、b) UCの基準時血液中での変動が少ない（ $\text{IQR} < 0.7$ ）、c) 細胞外空間で発現される（GO機能的アノテーション）。抗TREM-1を用いた処置後の阻害率は、PGLYRP1 + PGN-ECndss刺激とPGN-ECndss刺激の比較の倍率変化で割られた、PGLYRP1 + PGN-ECndssでの倍率変化の程度により計算された。TREM-1リガンド結合の刺激は、PGLYRP1 + PGN-ECndss刺激の $\log_2$ の倍数変化であり、これらの候補は、減少順でランク付けされた。IM129-005 UCの基準時血液、およびの内部健康血液、およびUC血液中のこれらのmRNAの平均およびIQRでの上位20個の血液PD候補を、表7に示す。これらの遺伝子を今後、臨床試験で評価する。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7.

遺伝子	阻害	Log2FC P + L vs P	IM129005 基準時 血液平均	IM129005 基準時 血液 IQR	NHV 平均	UC 平均	インプットの説明
NAMPT	86.14%	3.4703	9.6758	0.801	10.6492	10.6395	Nicotinamide phosphoribosyltr ansferase
DHRS9	94.62%	3.2242	6.5785	1.301	6.557	7.7048	Dehydrogenase/r eductase 9
CDKN1A	94.63%	2.2972	6.9684	0.887	6.2774	6.367	Cyclin dependent kinase inhibitor 1A
CD52	89.98%	2.2767	9.2441	1.101	11.0883	11.1892	CD52 molecule
MTMR11	94.83%	2.583	4.5349	0.473	5.6913	5.4345	Myotubularin related protein 11
EHD1	92.46%	3.3677	4.3785	0.426	3.7682	3.6972	EH domain containing 1
SLC27A3	95.98%	2.743	5.5945	0.493	5.9187	5.8385	Solute carrier family 27 member 3
IL24	99.05%	6.6649	8.0356	0.667	8.8407	8.717	Interleukin 24
PIM2	101.22%	2.7146	8.7782	0.518	9.7709	9.819	Pim-2 proto- oncogene, serine/threonin e kinase
CHI3L1	98.52%	5.6198	10.6182	1.108	10.1509	10.016	Chitinase 3 like 1
GALNT6	95.82%	2.0865	3.7005	0.374	3.9992	3.8948	Polypeptide N- acetylgalactosa minyltransferase
ACOT7	100.66%	2.2271	4.2338	0.601	3.4673	3.5765	Acyl-CoA thioesterase 7
CISH	93.27%	3.283	7.424	0.741	7.9219	8.1807	Cytokine inducible SH2 containing protein
FAM129A	102.41%	2.3118	9.6624	0.485	9.939	9.8118	Family with sequence similarity 129 member A
PLK3	95.25%	2.6663	4.4553	0.518	4.1541	4.0795	Polo like kinase 3

10

20

30

40

50

MFSD12	93.00%	3.0698	4.8703	0.511	4.6705	4.4945	Major facilitator superfamily domain containing 12
STARD4	99.92%	2.5623	3.144	0.21	3.8456	3.999	StAR related lipid transfer domain containing 4
CLEC12A	103.28%	2.9364	8.3115	1.705	9.3787	9.2685	C-type lectin domain family 12 member A
CD55	80.39%	2.3904	10.4693	0.541	10.183	10.215	CD55 molecule (Cromer blood group)
IFNLR1	87.59%	3.0729	6.071	0.97	7.2704	7.1378	Interferon lambda receptor 1

10

20

実施例 7 : U C 特異的 T R E M - 1 シグネチャーを生成するための T R E M - 1 モジュールの適用

【 0 3 2 5 】

上述の実施例で生成された T R E M - 1 遺伝子モジュールに基づいて、以下の基準を使用して、U C 特異的 T R E M - 1 シグネチャーを生成した：a ) T R E M - 1 経路と関連する ( T R E M - 1 モジュールからの遺伝子 )、b ) 病変生検での発現による U C における関連性 ( 平均  $\log_2 R M A > 4$  )、c ) 病変生検での上方制御による U C における関連性 ( 病変と非病変の比較  $F D R < 0.05$  )、d ) U C 病変生検サンプルで可変的に発現される (  $I Q R > 1$  )。このフィルタリングにより、38 個の遺伝子でシグネチャーが得られた。これは有望な患者の層別化バイオマーカーの候補を表す。次いで、抗 I P 1 0 臨床試験からの基準 U C 結腸生検における、これら 38 個の遺伝子の発現パターンを検証した ( 図 1 1 A )。

30

【 0 3 2 6 】

図 1 1 B に示されるように、患者全体でこれらの遺伝子の発現に相当な不均一性があったが、二つの明白に異なる患者クラスターが特定された。この二モード分布から、高い T R E M - 1 モジュールスコア (  $> 0.33$ 、図 1 2 B ) を伴う U C 患者集団の存在が示唆され、この集団は当該データセット中の患者集団の大部分を表している。U C 患者における T R E M - 1 モジュールの不均一性をさらにサポートするために、マッチングさせた非病変組織を参照として使用した。T R E M - 1 モジュールスコアを使用して病変組織または非病変組織を予測すると、最も高い A U C を達成するスコア (  $0.25$  ) が、患者集団を陽性または陰性の T R E M - 1 シグネチャーで分けるための最適値であろうと推定された。

40

実施例 8 : T R E M - 1 遺伝子シグネチャーを適用して、臨床パラメータの相関解析を介した患者の層別化のためのサロゲートバイオマーカーを特定する

【 0 3 2 7 】

病変結腸生検における T R E M - 1 遺伝子シグネチャーが、I B D 患者における経路活性化を反映していると仮定して、U C 結腸生検における T R E M - 1 遺伝子シグネチャーと他の可能性のあるバイオマーカーとの相関が調査された。T R E M - 1 遺伝子シグネチャーを測定するには、疾患組織 ( 例えば、結腸 ) における病変生検、および専用の遺伝子パネルまたはグローバル R N A S e q プロファイリングのいずれかが必要となるため、こ

50

の調査により、TREM-1経路の活性化の代替として可能性のあるバイオマーカーの特定が可能となった。これらのバイオマーカーは、臨床での測定をより簡便にし得る。

【0328】

回帰モデルを適合させて、複数の臨床因子およびバイオマーカー因子と、患者の層別化候補からのTREM-1モジュールスコアとの関連性を調べた(表8)。

【表8】

表8:

予測因子	効果サイズ	P値
基準Mayoスコア	0.0315	0.00087
グレード2B LP好中球	0.732	0.00094
便中カルプロテクチン	7.92E-05	0.0152
罹患期間	-0.0033	0.142
Imm抑制剤の使用	0.0349	0.256
グレード3 好中球 上皮	0.285	0.257
過去のTNFの状態	-0.0236	0.471
経口コルチコステロイド	0.00758	0.803

10

【0329】

図12A-12Cに示されるように、基準Mayoスコア、グレード2B粘膜固有層好中球浸潤スコア(Geboesスコアの一つの成分)、および便中カルプロテクチンは、UC患者において、TREM-1遺伝子シグネチャーと有意に関連する因子であった。他の因子で補正した後の正の関連シグナルは、高い便中カルプロテクチン(FC)と高いTREM-1スコアの両方を有するUC患者集団の存在を示唆した。言い換えれば、FCレベルが高いUC患者の大部分は、TREM-1経路の活性化が高くなり得る。FCは臨床で測定し易いため、TREM-1遺伝子シグネチャーのサロゲートバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

20

30

40

50

## 【表 9】

表 9. 例示的な抗 TREM-1 抗体の配列

配列番号	説明	配列
30	318-IgG1.3f 重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGLEW VGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSNTAYLQMNSLKTEDTAVY YCTRDMGIRRFQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
31	318-IgG1.1f 重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGLEW VGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSNTAYLQMNSLKTEDTAVY YCTRDMGIRRFQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
32	318-IgG1-Aba 重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGLEW VGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSNTAYLQMNSLKTEDTAVY YCTRDMGIRRFQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTSPPSPAPPELLGGSS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

33	318-IgG4-Aba 重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRDMGIRRQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTSPPS PAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
34	318-IgG1.3f、I gG1.1f、IgG1- Aba、IgG4-Ab a 軽鎖	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVDTFDYSFLHWYQQKPGQP PKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS NQDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
13	mAb 0170 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRDMGIRRQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	20
14	mAb 0170 LC	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTFDYSFLHWYQQKPGQP PKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS NEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
15	mAb 0318 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRDMGIRRQFAYWGQGTLVTVSS	
23	mAb 0318 VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVDTFDYSFLHWYQQKPGQP PKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS NQDPYTFGQGTKLEIK	
26	mAb 0318 変 異体#1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRQGIIRRFAYWGQGTLVTVSS	40

10

20

30

40

50

27	mAb 0318 変異体#2 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRDLGIRRQFAYWGQGTLVTVSS
28	mAb 0318 変異体#3 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAQHWVRQASGKGL EWWGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCTRDMGIRRQFAYWGQGTLVTVSS
29	mAb 0318 変異体#4 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYALHWVRQASGKGLE WVGRIRTKSSNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDT AVYYCTRDMGIRRQFAYWGQGTLVTVSS
53	P1-047248 V H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYWSWVRQPPGKGLEW IGYTHYSGISNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCA REGYDILTYEYYGMDVWGQGTTVTVSS
54	P1-047248 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPT FGGGTKVEIK
55	P1-047246 V H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSITNYYWTWIRQPPGKGLE WIGYIYDSGYTNYNPSLKSRTVLSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVLWFGELLPLLDYWGQGTLVTVSS
56	P1-047246 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTPY TFGGGTKLEIK
55	P1-047247 V H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSITNYYWTWIRQPPGKGLE WIGYIYDSGYTNYNPSLKSRTVLSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVLWFGELLPLLDYWGQGTLVTVSS
55	P1-047247 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPERFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPL TFGGGTKVEIK
58	P1-047334 V H	QVQLVQSGAEVVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLE WMGGIPIFGTTNGAQKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAAMVRGNYFYFYGMDVWGQGTTVTVSS
59	P1-047334 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
60	P1-047239 V H	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSAAATEFTFSNYGMHWVRQAPGKGL EWWAVIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQLNLSAEDSA VYYCARDGRHYGTSYFGMDVWGQGTTVTVSS
56	P1-047239 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTPY TFGGGTKLEIK

10

20

30

40

50

153	P1-047323 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFINSEAINWVRQAPGQGL EWMGGIIPFDITNYAQKFQGRVTITADESMSTAYMELSSLRSED TAVYYCAKTYDILTYHYHYGMDVWGQGTITVTVSS
154	P1-047323 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFN SYPIITFGQGTRLEIK
153	P1-047328 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFINSEAINWVRQAPGQGL EWMGGIIPFDITNYAQKFQGRVTITADESMSTAYMELSSLRSED TAVYYCAKTYDILTYHYHYGMDVWGQGTITVTVSS
155	P1-047328 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPIITFGQGTRLEIK
82	P1-047305 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAVSWVRQAPGQGLE WMGGITPIFGTADYAAQKFQGRVTITADASTSTGYMELSSLRSED TAVYYCAFTPRYRGSSHHYYYALGVWGQGTITVTVSS
83	P1-047305 VL	DIQMTQSPTSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWEYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPIITFGQGTRLEIK
84	P1-047309 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCNPSGGTFSTYAIWVRQAPGQGLE WMGGINPIFGTANYAAQKFQGRVTITADESTSPGYLELSSLRSED TAVYYCARGGAVGFAYWGQGTITVTVSS
85	P1-047309 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWEYQHKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANS FPFTFGGGTKVEIK
86	P1-047313 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVSCASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQRFFQDRVTITADESTRTAYMELSSLRSED TAVYYCARGHGPGSSHYSSYYGLDVWGQGTITVTVSS
87	P1-047313 VL	DIQMTQSPTSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWEYQHKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPIITFGQGTRLEIK
88	P1-047307 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVSCASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHGPGSSHYSSYYGLDVWGQGTITVTVSS
89	P1-047307 VL	DIQMTQSPTSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWEYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPIITFGGGTKVEIK
88	P1-047312 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVSCASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHGPGSSHYSSYYGLDVWGQGTITVTVSS
90	P1-047312 VL	DIQMTQSPTSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWEYQHKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPIITFGQGTRLEIK

10

20

30

40

50

88	P1-047314 V H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHGPGSSHSYGLDVWGQGTTVTVSS
83	P1-047314 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
91	P1-047318 V H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGHGPGSSHSYGLDVWGQGTTVTVSS
90	P1-047318 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQHKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
88	P1-047320 V H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHGPGSSHSYGLDVWGQGTTVTVSS
92	P1-047320 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQHKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
93	P1-047311 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHIGPGSSHSYGLDVWGQGTTVTVSS
94	P1-047311 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
95	P1-047294 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTANYAQEFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
96	P1-047294 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
97	P1-047290 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
83	P1-047290 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
97	P1-047291 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

50

98	P1-047291 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
97	P1-047296 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTITVTVSS
99	P1-047296 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPI TFGQGTRLEIK
97	P1-047297 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTITVTVSS
100	P1-047297 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQHKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
97	P1-047300 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTITVTVSS
101	P1-047300 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI HAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
97	P1-047302 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRHAIWVRQAPGQGL EWMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTIAADEPTSTTYMELRSLRSEDTA VYYCASSYFYGSGSSNYYYYGLDVWGQGTITVTVSS
89	P1-047302 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
102	P1-047308 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVSCKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTITADESTNTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGHGPGSSHYSYYGLDVWGQGTITVTVSS
83	P1-047308 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
102	P1-047319 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVSCKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIPLFGTANYAQKFQGRVTITADESTNTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGHGPGSSHYSYYGLDVWGQGTITVTVSS
92	P1-047319 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQHKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK

10

20

30

40

50

103	P1-047292 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFSTGNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSED TAVY YCARSTRVRGVSHYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
83	P1-047292 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
104	P1-047322 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSSGGTFSSYAFTWVRQAPGQGLE WMGGIIPFRTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVY YCASSHFSGSGSSHYYYYYGMHVWGQGTTVTVSS
83	P1-047322 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
105	P1-047310 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTRYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTSNYAQKFQGRVTIKADESTSTAYMELSSLRSED TAVY YCARGGNSWTTSLYYYGMDVWGQGTTVTVSS
106	P1-047310 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
107	P1-047299 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRYAFSWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTPNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLISED TAV YYCASSHIFYGSGSSIFYYYYGMIIVWGQGTTVTVSS
108	P1-047299 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPW TFGQGTKVEIK
109	P1-047301 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNRYAFSWVRQAPGQGL EWMGGIIPFGTPNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLISED TAV YYCASSHFYGSNYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
83	P1-047301 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
110	P1-047289 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTADSAQKFQGRVTITADESTSTAYMELNSLRSED TAVY YCAFTPRYRGSSHHYFYALGVWGQGTTVTVSS
111	P1-047289 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPL TFGGGTKVEIK
112	P1-047306 V H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVY YCARASQSRSSNYYYYGLDVWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

50

89	P1-047306 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPL TFGGGTKVEIK
156	P1-047263 V H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFPTYDINWVRQATGQGL EWMGWVNPNSGNTGYAQQKFQDRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSED AVYYCASDGLNMVRGVHNYGMDVWGQGTITVTVSS
157	P1-047263 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPP TFGQGTKLEIK
156	P1-047265 V H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFPTYDINWVRQATGQGL EWMGWVNPNSGNTGYAQQKFQDRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSED AVYYCASDGLNMVRGVHNYGMDVWGQGTITVTVSS
83	P1-047265 VL	DIQMTQSPTSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
88	P1-047317 V H	QVQLVQSGAEVKKRPGSSVKVCKASGGTFSIYVISWVRQAPGQGLE WMGGIPLFGTPNYAQQFQDRVTITADESTRTAYMELNSLKSEDTAV YYCARGHGPGSSHYSYGLDVWGQGTITVTVSS
158	P1-047317 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPL TFGGGTKVEIK

10

20

【 図 面 】

【 図 1 A 】

【 図 1 B 】

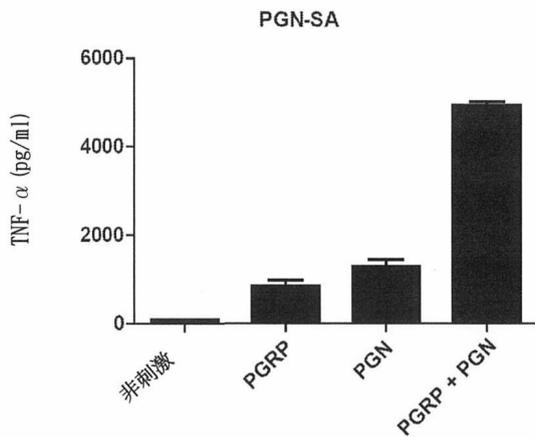


図 1A

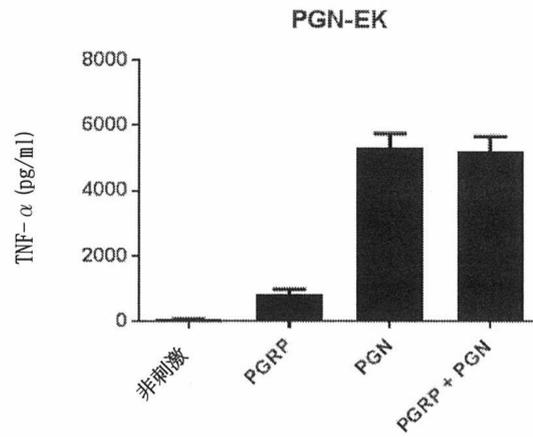


図 1B

30

40

50

【 図 1 C 】

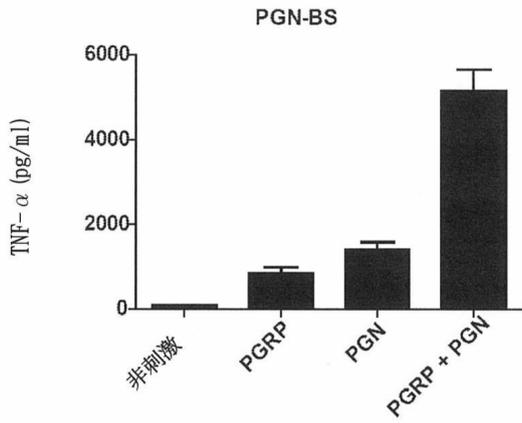


図 1C

【 図 1 D 】

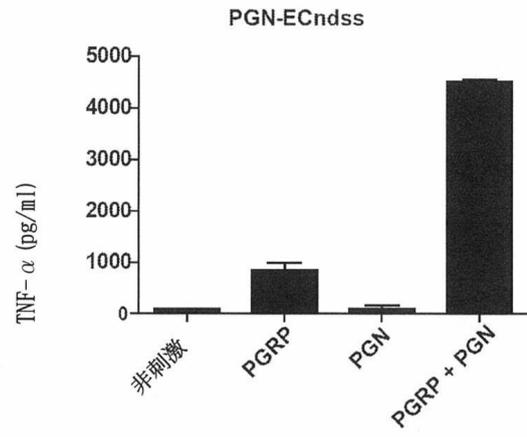


図 1D

10

20

【 図 2 】

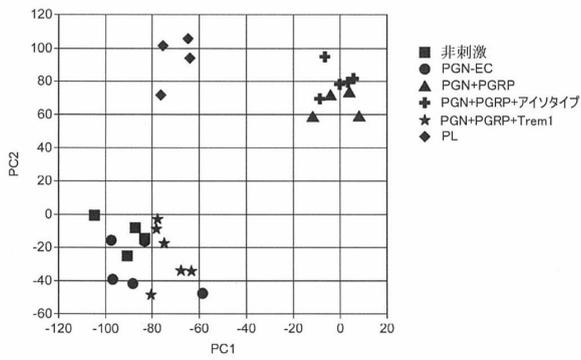


図 2

【 図 3 】

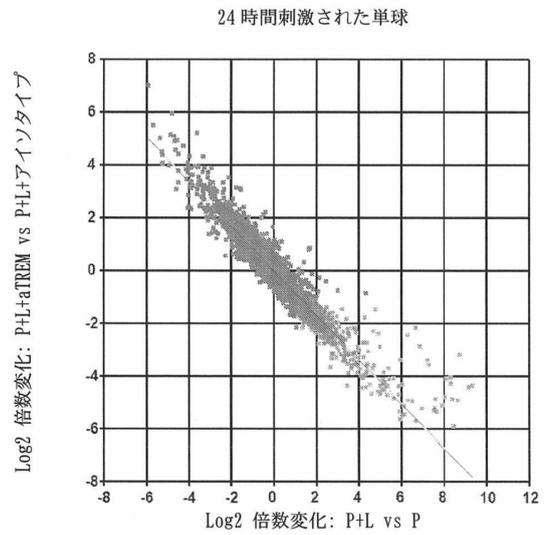


図 3

30

40

50

【 図 4 A 】

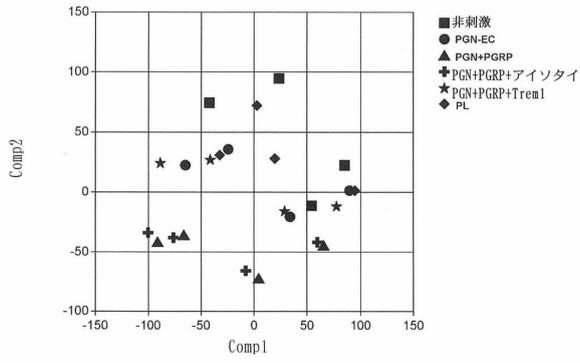


図 4A

【 図 4 B 】

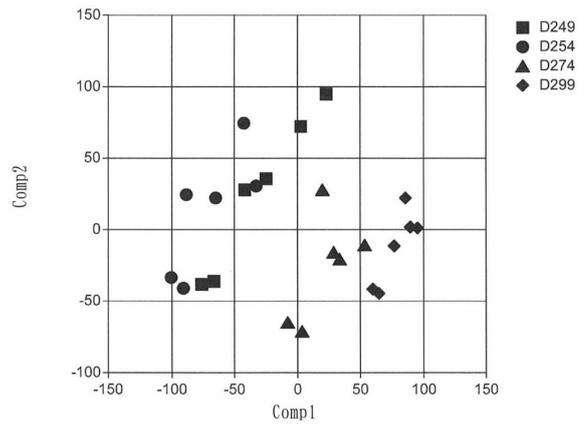


図 4B

10

【 図 5 】

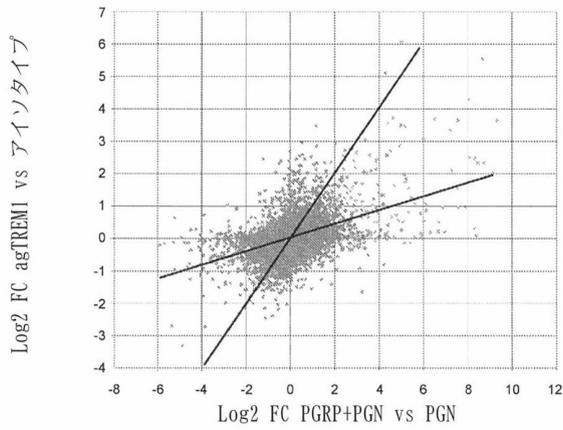


図 5

【 図 6 A 】

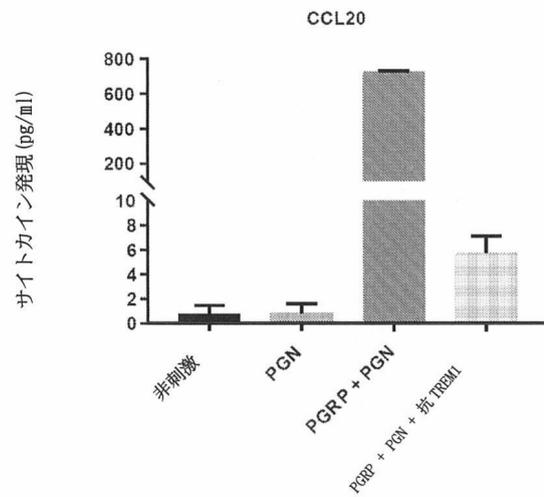


図 6A

20

30

40

50

【 図 6 B 】

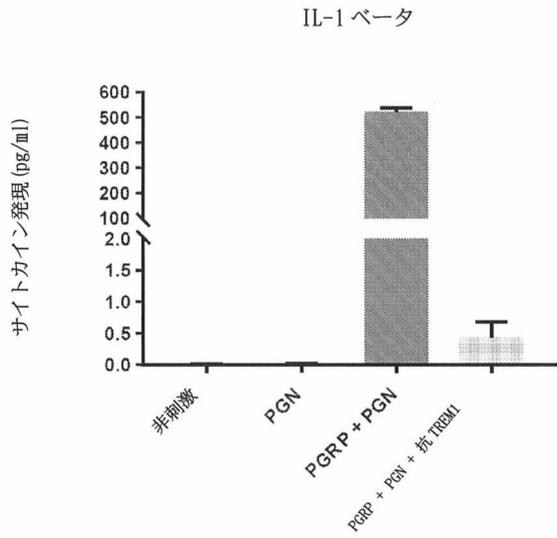


図 6B

【 図 6 C 】

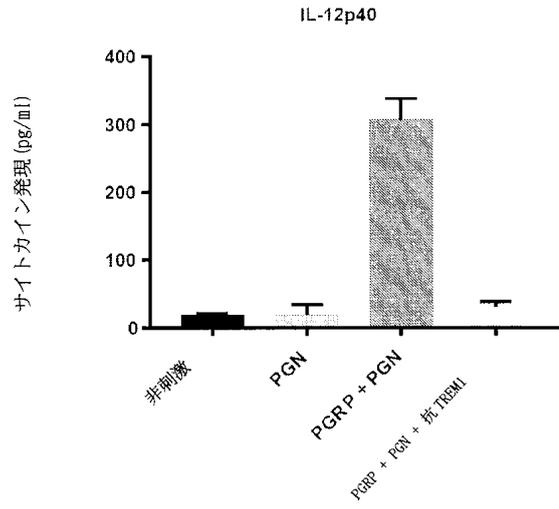


図 6C

10

20

【 図 6 D 】

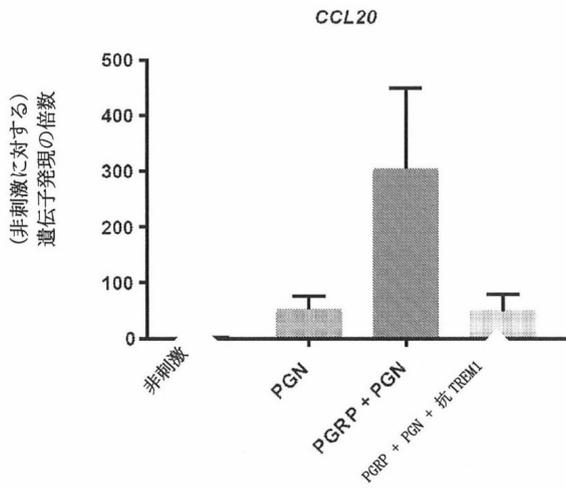


図 6D

【 図 6 E 】

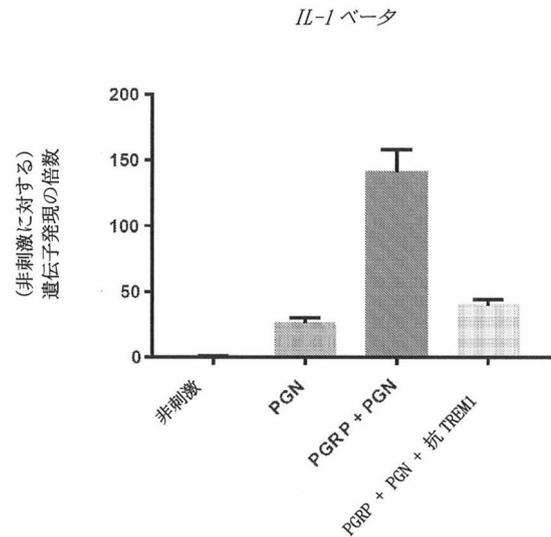


図 6E

30

40

50

【 図 6 F 】

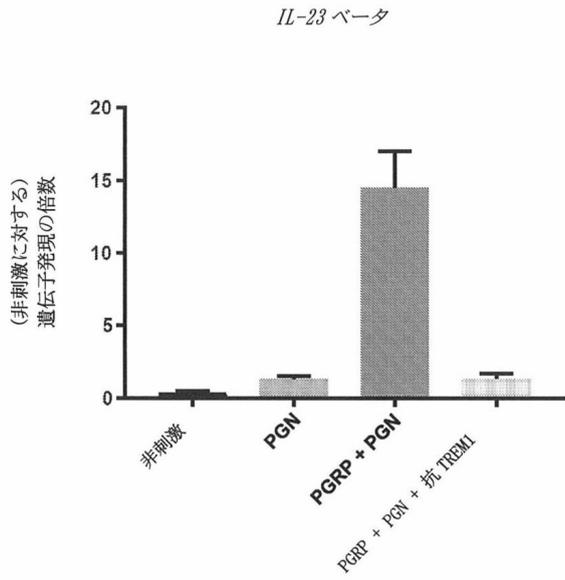


図 6F

【 図 7 】

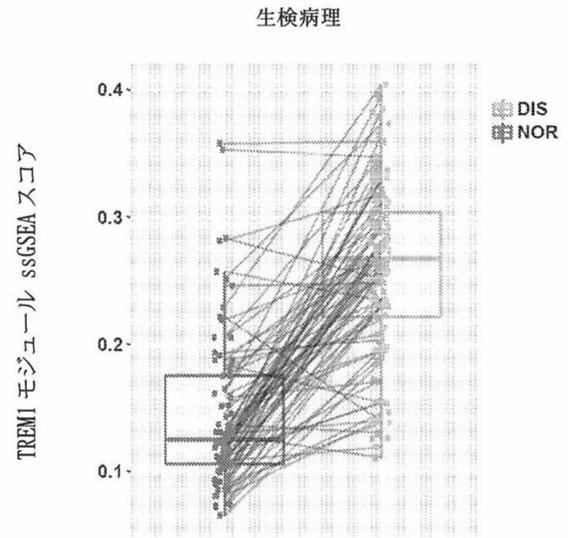


図 7

10

20

【 図 8 】

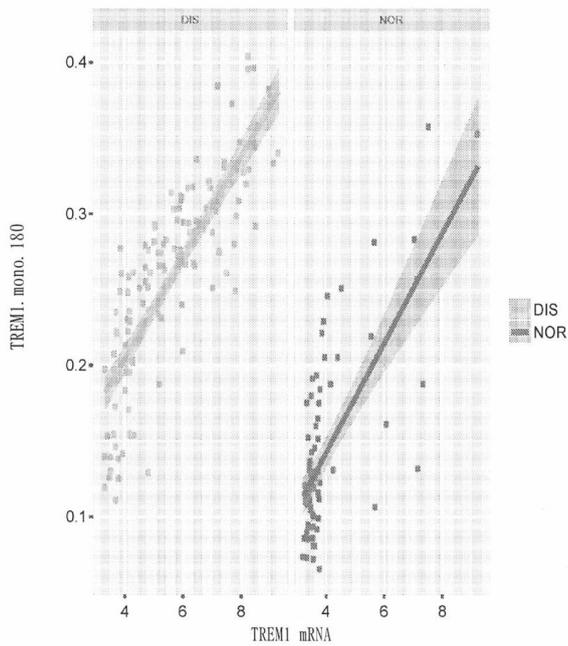


図 8

【 図 9 】

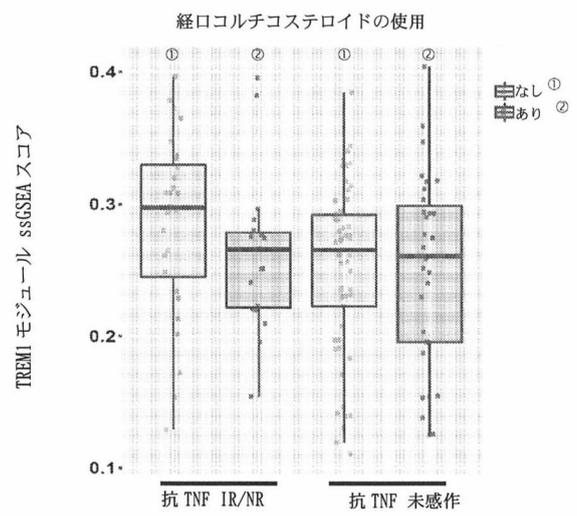


図 9

30

40

50

【 図 1 0 】

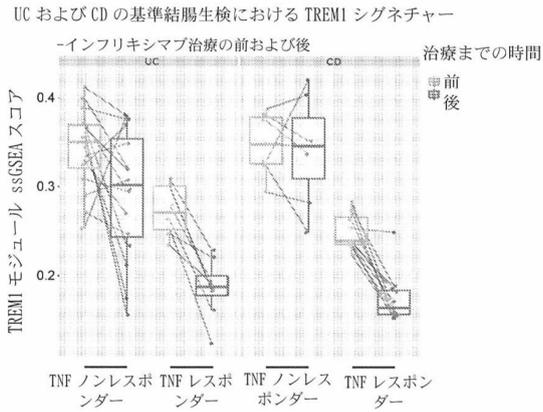
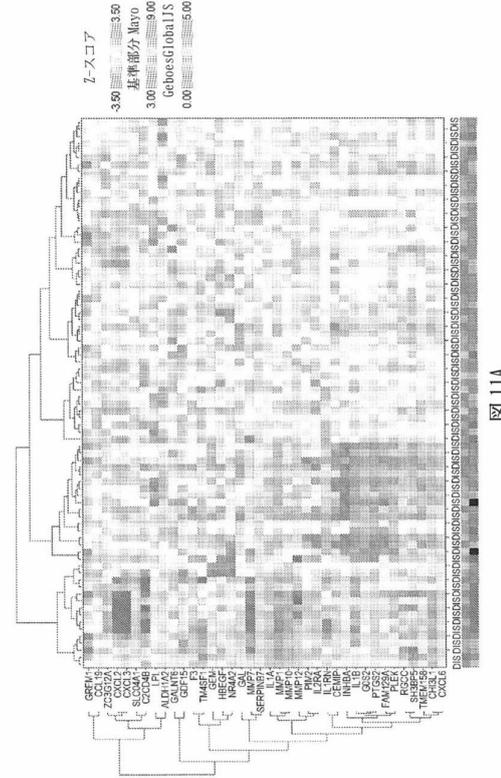


図 10

【 図 1 1 A 】



10

20

【 図 1 1 B 】

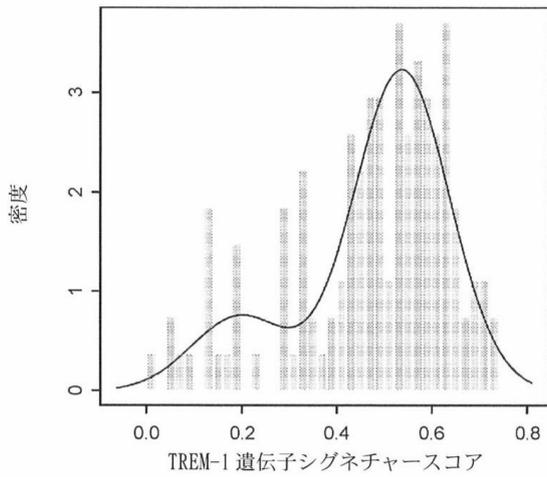
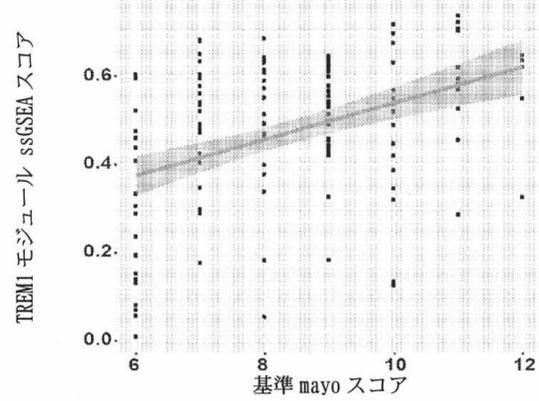


図 11B

【 図 1 2 A 】



30

40

図 12A

【 図 1 2 B 】

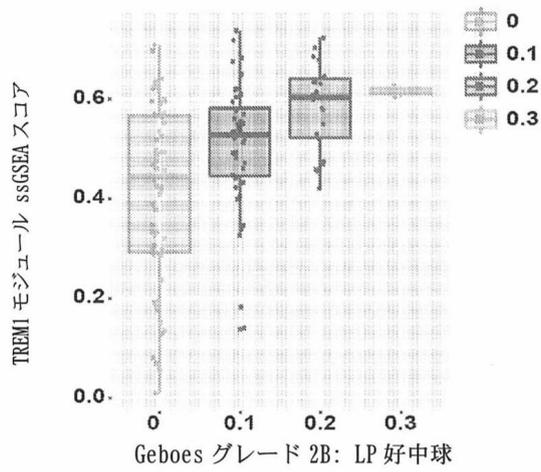


図 12B

【 図 1 2 C 】

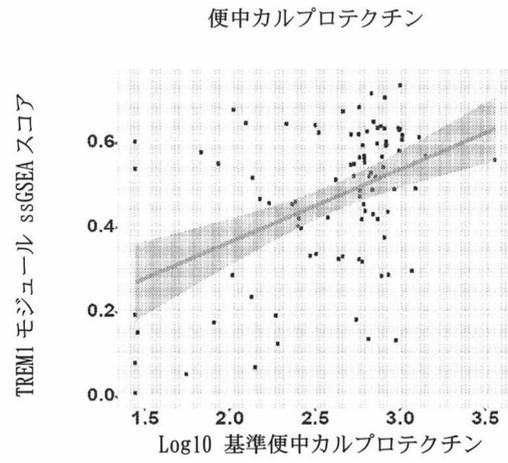


図 12C

10

【 配列表 】

202254067400001.app

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/042169
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K16/28 A61K39/395 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K 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) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, INSPEC, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOSCO MARIA CARLA ET AL: "Therapeutic Potential of Targeting TREM-1 in Inflammatory Diseases and Cancer", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL > vol. 22, no. 41 1 January 2016 (2016-01-01), pages 6209-6233, XP009517926, ISSN: 1873-4286, DOI: 10.2174/1381612822666160826110539 Retrieved from the Internet: URL:http://eurekaselect.com/openurl/content.php?page=6209&genre=article&volume=22&issue=41&issn=1381-6128 page 6221, last paragraph - page 6226; table 1 ----- -/--	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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	Date of mailing of the international search report	
2 October 2020	13/10/2020	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Ury, Alain	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/042169
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/306863 A1 (COLONNA MARCO [US] ET AL) 2 December 2010 (2010-12-02) paragraphs [0240], [0303] -----	1-22
Y,P	WO 2019/195126 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 10 October 2019 (2019-10-10) example 6 -----	1-22
A	KUO-CHUAN HUANG ET AL: "Transcriptome alterations of mitochondrial and coagulation function in schizophrenia by cortical sequencing analysis", BMC GENOMICS, BIOMED CENTRAL, vol. 15, no. Suppl 9, 8 December 2014 (2014-12-08), page S6, XP021204643, ISSN: 1471-2164, DOI: 10.1186/1471-2164-15-S9-S6 page 3, paragraph 1 -----	1-22
A	EP 2 975 056 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 20 January 2016 (2016-01-20) the whole document -----	1-22
A	WO 2016/009086 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 21 January 2016 (2016-01-21) cited in the application the whole document -----	1-22

10

20

30

40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US2020/042169

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a.  forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/042169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010306863 A1	02-12-2010	CN 101821621 A	01-09-2010
		EP 2174131 A1	14-04-2010
		JP 2010534828 A	11-11-2010
		US 2010306863 A1	02-12-2010
		WO 2009013319 A1	29-01-2009
-----			
WO 2019195126 A1	10-10-2019	AU 2019248547 A1	10-09-2020
		CA 3092387 A1	10-10-2019
		TW 202003570 A	16-01-2020
		US 2019300608 A1	03-10-2019
		WO 2019195126 A1	10-10-2019
-----			
EP 2975056 A1	20-01-2016	EP 2975056 A1	20-01-2016
		MA 39555 A1	29-06-2018
-----			
WO 2016009086 A1	21-01-2016	AU 2015289054 A1	09-03-2017
		BR 112016030947 A2	24-10-2017
		CA 2955253 A1	21-01-2016
		CL 2017000113 A1	15-09-2017
		CN 106536559 A	22-03-2017
		EA 201790104 A1	30-06-2017
		EP 3172232 A1	31-05-2017
		HK 1232231 A1	05-01-2018
		JP 6738316 B2	12-08-2020
		JP 2017522325 A	10-08-2017
		KR 20170028439 A	13-03-2017
		PE 20170192 A1	16-03-2017
		PH 12017500054 A1	22-05-2017
		SG 10201913702W A	30-03-2020
		SG 11201700250W A	27-02-2017
		TN 2017000008 A1	04-07-2018
		US 2017298130 A1	19-10-2017
US 2019185560 A1	20-06-2019		
WO 2016009086 A1	21-01-2016		
-----			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

**A 6 1 P** 1/04 (2006.01)  
**G 0 1 N** 33/50 (2006.01)

## F I

A 6 1 P 1/04  
 G 0 1 N 33/50

## テーマコード (参考)

P

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
 E,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,N  
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 バシン アチャル エム

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 4 3 0 マファ オズボーン コート 3 7

(72)発明者 ホームズ デレック エー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 3 プリンストン ルート 2 0 6 アンド プロビン  
ス ライン ロード

(72)発明者 ジャン クラレンス ケイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 8 9 4 0 ニュータウン クロックス レーン 2 4

(72)発明者 オスタニン ドミトリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 3 プリンストン ルート 2 0 6 アンド プロビン  
ス ライン ロード

F ターム (参考) 2G045 CA25 CA26 CB01 CB03 CB07 DA14

4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ28 QQ42 QQ52 QR08

QR32 QR35 QR55 QR62 QR72 QR77 QS25 QS32 QS34 QX01

4C085 AA13 AA14 BB11 DD62 EE01 GG01

4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 EA50