

### 請求の範囲

- [請求項1] (a) 配列番号1で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、  
(b) 配列番号2で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、  
(c) 配列番号3で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3、  
(d) 配列番号4で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、  
(e) 配列番号5で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、  
及び  
(f) 配列番号6で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3  
を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。
- [請求項2] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、請求項1記載の抗体。
- [請求項3] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabataらによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項1又は2に記載の抗体。
- [請求項4] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号25の140～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項3記載の抗体。
- [請求項5] (ai)配列番号23の21～126番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域若しくは  
(aii)配列番号23の21～126番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖可変領域、並びに  
(bi)配列番号25の20～139番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域若しくは

(bii)配列番号25の20～139番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖可変領域を含み、重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項6] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabatraによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項5記載の抗体。

[請求項7] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号25の140～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項6記載の抗体。

[請求項8] (a) 配列番号7で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、  
(b) 配列番号8で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、  
(c) 配列番号9で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3、  
(d) 配列番号10で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、  
、  
(e) 配列番号11で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、及び  
(f) 配列番号12で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項9] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、請求項8記載の抗体。

- [請求項10] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabataらによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項8又は9に記載の抗体。
- [請求項11] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号29の139～465番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項10記載の抗体。
- [請求項12] (ai)配列番号27の21～127番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域若しくは  
(aii)配列番号27の21～127番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖可変領域、並びに  
(bi)配列番号29の20～138番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域若しくは  
(bii)配列番号29の20～138番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖可変領域  
を含み、重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。
- [請求項13] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabataらによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項12記載のヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

- [請求項14] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号29の139～465番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項13記載の抗体。
- [請求項15] (a) 配列番号13で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL1、  
(b) 配列番号14で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL2、  
(c) 配列番号15で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖CDRL3、  
(d) 配列番号16で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH1、  
(e) 配列番号17で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH2、及び  
(f) 配列番号18で表されるアミノ酸配列からなる重鎖CDRH3を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。
- [請求項16] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、請求項15記載の抗体。
- [請求項17] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabatraによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項15又は16に記載の抗体。
- [請求項18] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号33の144～470番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項17記載の抗体。
- [請求項19] (ai)配列番号31の21～130番目のアミノ酸残基からなるアミ

ノ酸配列からなる軽鎖可変領域若しくは

(aii)配列番号31の21～130番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖可変領域、並びに

(bi)配列番号33の20～143番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域若しくは

(bii)配列番号33の20～143番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖可変領域

を含み、重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADCC及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項20] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabatraによるEUIンデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項19記載のヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項21] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号33の144～470番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項20記載の抗体。

[請求項22] 以下の(1)～(8)のいずれかの、請求項1～4のいずれか1項に記載の抗体：

(1)配列番号41の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号37の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(2) 配列番号41の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖及び配列番号37の21～234番目のアミノ酸残基と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(3) 配列番号41の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号39の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(4) 配列番号41の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖及び配列番号39の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(5) 配列番号43の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号35の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(6) 配列番号43の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖及び配列番号35の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

P $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；

(7) 配列番号43の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号37の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列からなる軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体；及び

(8) 配列番号43の20～466番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する重鎖及び配列番号37の21～234番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列と95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、ヒトSIRP $\alpha$ への結合活性を有する軽鎖からなるヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項23] ADC $\alpha$ 及び／又はADCP活性が低減されている、請求項22記載の抗体。

[請求項24] 配列番号57で表されるヒトSIRP $\alpha$ の82番目のGln、83番目のLys、84番目のGlu、85番目のGlyを含むエピトープに結合する、ヒトSIRP $\alpha$ に特異的に結合し、ヒトSIRP $\alpha$ とCD47の結合を阻害する抗体。

[請求項25] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、ADC $\alpha$ 及び／又はADCP活性の低減をもたらす変異を含む、請求項24記載の抗体。

[請求項26] 重鎖定常領域がヒトIgG4の重鎖定常領域であり、KabattらによるEUインデックスにより示される234位のフェニルアラニンがアラニンへ置換され、235位のロイシンがアラニンに置換され、さらに228位のセリンがプロリンへ置換されている、請求項24又は25に記載の抗体。

[請求項27] 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、配列番号25の140～466番

- 目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列である、請求項26記載の抗体。
- [請求項28]       マクロファージの貪食作用を増強する請求項1～27のいずれか1項に記載の抗体。
- [請求項29]       請求項1～28のいずれか1項に記載の抗体であって、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体。
- [請求項30]       請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の抗原結合性断片。
- [請求項31]       Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fab' 及びscFvからなる群から選択される、請求項30に記載の抗体の抗原結合性断片。
- [請求項32]       請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体又は請求項30若しくは31に記載の抗体の抗原結合断片を有効成分として含む医薬組成物。
- [請求項33]       抗腫瘍剤である、請求項32記載の医薬組成物。
- [請求項34]       抗腫瘍剤の有効成分として、さらに免疫チェックポイント阻害剤及び／又はがん抗原に特異的に反応してADCC及び／又はADCP活性を有する抗体医薬を含む、請求項33記載の医薬組成物。
- [請求項35]       請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体又は請求項30若しくは31に記載の抗体の抗原結合断片を有効成分として含む、免疫チェックポイント阻害剤及び／又はがん抗原に特異的に反応してADCC及び／又はADCP活性を有する抗体医薬と併用される医薬組成物。
- [請求項36]       免疫チェックポイント阻害剤が、PD-L1とPD-1との結合阻害剤、又はCTLA4阻害剤である、請求項34又は35に記載の医薬組成物。
- [請求項37]       がん抗原に特異的に反応してADCC及び／又はADCP活性を有する抗体医薬が、抗CD20抗体、抗HER2抗体及び抗EGFR抗体からなる群から選択される、請求項34又は35に記載の医薬組成物。
- [請求項38]       腫瘍が、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞腫、脳

腫瘍、カルチノイド、神経芽腫、網膜芽細胞腫及び腎芽腫からなる群から選択される一種又は複数種の腫瘍である、請求項33～37のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項39] 腫瘍が、腎がん、メラノーマ、有棘細胞がん、基底細胞がん、結膜がん、口腔がん、喉頭がん、咽頭がん、甲状腺がん、肺がん、乳がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、大腸がん、直腸がん、虫垂がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、胆管がん、膵がん、副腎がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、膣がん、脂肪肉腫、血管肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、未分化多型肉腫、粘液型線維肉腫、悪性末梢性神経鞘腫、後腹膜肉腫、滑膜肉腫、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、類上皮肉腫、B細胞リンパ腫、T・NK細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、精巣がん、卵巣がん、神経膠腫及び髄膜腫からなる群から選択される一種又は複数種の腫瘍である、請求項38に記載の医薬組成物。

[請求項40] 請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列からなるポリヌクレオチド。

[請求項41] 請求項40記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

[請求項42] 請求項40記載のポリヌクレオチド又は請求項41記載のベクターを含む宿主細胞。

[請求項43] 請求項42に記載の宿主細胞を培養し、培養物から抗体を精製することを含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の抗体の製造方法。

[請求項44] 請求項43記載の方法によって製造された抗体。