

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 5 年 7 月 6 日(2023.7.6)

【公開番号】特開 2021-75580(P2021-75580A)

【公開日】令和 3 年 5 月 20 日(2021.5.20)

【年通号数】公開・登録公報 2021-023

【出願番号】特願 2021-25286(P2021-25286)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 4 6 (2 0 0 6 . 0 1)

10

C 0 7 K 1 6 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 K 1 6 / 4 6

Z N A

C 0 7 K 1 6 / 2 8

【手続補正書】

【提出日】令和 5 年 6 月 28 日(2023.6.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PD-1 に特異的に結合する第一アームおよび CD3 に特異的に結合する第二アームを有し、
PD-1 および CD3 に対して特異的に結合する、二重特異性 IgG₁ 抗体であって、PD-1 に
特異的に結合する第一アームが、

(A) (a) 配列番号 6 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 8 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、

30

(B) (a) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 10 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、

(C) (a) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 13 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 14 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、

(D) (a) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 16 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 17 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、ならびに

(E) (a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

40

(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH から選択される何れ
か一つの VH、ならびに

(F) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、

(b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および

(c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含み、

CD3 に特異的に結合する第二アームが、

(A) (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH ならびに

50

(B) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
 (b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
 (c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含み、
 ここで、当該 IgG₁ 抗体の 2 個の重鎖定常領域中の (1) EU ナンバリングシステムにおける 252 番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2) EU ナンバリングシステムにおける 434 番目のアスパラギンがロイシンに、および / または (3) EU ナンバリングシステムにおける 438 番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されており、
 さらに、PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 の何れか一つまたは複数の CDR において、各々その任意の 1 ~ 5 個のアミノ酸残基が保存的アミノ酸に置換されていてもよく、および / または、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 の何れか一つまたは複数の CDR において、各々その任意の 1 ~ 5 個のアミノ酸残基が保存的アミノ酸に置換されていてもよい、当該二重特異性 IgG₁ 抗体。

10

【請求項 2】

PD-1 に特異的に結合する第一アームが、

(A) (a) 配列番号 6 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 8 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
 (B) (a) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
 (C) (a) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 13 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 14 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
 (D) (a) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 16 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 17 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、ならびに
 (E) (a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH から選択される何れか一つの VH、ならびに

20

30

(F) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
 (b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
 (c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含み、
 CD3 に特異的に結合する第二アームが、

(A) (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、ならびに
 (B) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
 (b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
 (c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含む、請求項 1 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。

40

【請求項 3】

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
 (a) 配列番号 6 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 8 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
 (i i) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
 (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

50

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

【請求項 4】

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
 (a) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
 (ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
 (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

10

【請求項 5】

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
 (a) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 13 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 14 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
 (ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
 (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

20

【請求項 6】

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
 (a) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 16 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 17 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
 (ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
 (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

30

【請求項 7】

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
 (a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
 (ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
 (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
 (b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
 (c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

40

【請求項 8】

PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH の FR1、FR2 および FR3 領域が、生殖細胞系列型 V 遺伝子 IGHV7-4-1 の体細胞突然変異を受けた当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列に各々対応し、フレームワーク 4 領域が、生殖細胞系列型 J 遺伝子 JH6c の体細胞突然変異を受けた当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列（但し、VH-CDR3 領域に含まれるアミノ酸配列を除く。）からなる、請求項 1 ～ 7 の何れか一項記載の二重特異性 IgG₁ 抗体。――

50

【請求項 9】

PD-1 に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列、または当該VHのアミノ酸配列と少なくとも80%同一なアミノ酸配列からなる、請求項 1～8 の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 10】

CD3 に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列、または当該VHのアミノ酸配列と少なくとも80%同一なアミノ酸配列からなる、請求項 1～9 の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 11】

PD-1 に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 12】

PD-1 に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号 1 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 3 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 13】

PD-1 に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号 2 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 4 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 14】

PD-1 に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号 3 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 5 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 15】

PD-1 に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号 4 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 6 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 16】

PD-1 に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号 5 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 7 記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 17】

PD-1 に特異的に結合する第一アームおよび / またはCD3 に特異的に結合する第二アームが、各々、配列番号 25 のアミノ酸配列からなるVLを有する、請求項 1～16 の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 18】

PD-1 に特異的に結合する第一アームおよびCD3 に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1 およびCD3 に対して特異的に結合する、二重特異性IgG₁抗体であって、

(A) PD-1 に特異的に結合する第一アームが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 25 のアミノ酸配列からなるVLを有し、ならびに

(B) CD3 に特異的に結合する第二アームが、配列番号 36 のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 25 のアミノ酸配列からなるVLを有し、当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中の(1) EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2) EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および / または(3) EUナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二

10

20

30

40

50

重特異性IgG₁抗体。

【請求項 19】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する、二重特異性IgG₁抗体であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームが、(1)配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームのPD-1への結合もしくは(2)当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のPD-1への結合に交差競合し、当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中の(1)EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2)EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および/または(3)EUナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二重特異性IgG₁抗体。

10

【請求項 20】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する、二重特異性IgG₁抗体であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームによるPD-1への結合が、(1)配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームもしくは(2)当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域によって交差競合され、当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中の(1)EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2)EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および/または(3)EUナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二重特異性IgG₁抗体。

20

【請求項 21】

さらに、当該CD3に特異的に結合する第二アームが、(1)配列番号36のアミノ酸配列からなるVHおよび配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有する、CD3に特異的に結合する第二アームのCD3への結合または(2)当該VHおよびVLからなるCD3に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のCD3への結合に交差競合する、請求項19または20記載の二重特異性IgG₁抗体。

30

【請求項 22】

PD-1に特異的に結合する第一アームがPD-1およびPD-L1間の相互作用を許容する、請求項1～21の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 23】

投与中あるいは投与してから24時間以内におけるサイトカイン産生が十分に低減された、請求項1～22の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 24】

サイトカインが、少なくともIL-2、IFN- またはTNF- である、請求項23記載の二重特異性IgG₁抗体。

40

【請求項 25】

当該二重特異性IgG₁抗体のFc受容体への結合が消失あるいは減弱された請求項1～24の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 26】

当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステムにおける235番目のロイシンが各々グリシンに置換され、および/または236番目のグリシンが各々アルギニンに置換された請求項25記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項 27】

50

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUナンバリングシステムによる351番目のロイシンがリシンに置換され、かつ366番目のスレオニンがリシンに置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換された請求項1～26の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項28】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUナンバリングシステムによる351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンがリシンに置換され、かつ366番目のスレオニンがリシンに置換された請求項1～26の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

10

【請求項29】

当該二重特異性IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステムによる447番目のリシンが各々欠如している、請求項1～28の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項30】

当該IgG₁抗体における2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがアスパラギン酸に置換された請求項1～29の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

20

【請求項31】

胎児性Fc受容体への結合が消失あるいは減弱した請求項1～30の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項32】

請求項1～31の何れか一項記載のIgG₁抗体の血液中での半減期が、当該アミノ酸置換されていないもとの抗体に比べ短縮された特徴を有する、請求項1～31の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項33】

請求項1～32の何れか一項記載のIgG₁抗体の血液中での半減期が、当該アミノ酸置換されていないもとの抗体に比べ、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%短縮された特徴を有する、請求項1～32の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

30

【請求項34】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46および配列番号47から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～33の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項35】

CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52および配列番号53から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～34の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体。

40

【請求項36】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖および/またはCD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、請求項1～35の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体。

【請求項37】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する、二重特異性IgG₁抗体であって、

50

(A) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46および配列番号47から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、

(B) PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖が、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含み、

(C) CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号36のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52および配列番号53から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、および

(D) CD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、当該二重特異性IgG₁抗体。

【請求項38】

請求項1～37の何れかから選択される、PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性IgG₁抗体を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項39】

さらに、薬学的に許容できる担体を含む、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項40】

請求項1～37の何れかから選択される、PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤。

【請求項41】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、PD-1に特異的に結合する第一アームが、

(A) (a) 配列番号6のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号7のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号8のアミノ酸配列からなるVH-CDRを有するVH、

(B) (a) 配列番号9のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号10のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号11のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

(C) (a) 配列番号12のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号13のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号14のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

(D) (a) 配列番号15のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号16のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号17のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、および

(E) (a) 配列番号18のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号19のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号20のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHから選択される何れか一つのVHを有し、

CD3に特異的に結合する第二アームが、

(a) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号39のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHを有し、ここで、PD

-1に特異的に結合する第一アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2およびVH-CDR3の何れか一つまたは複数のVH-CDRにおいて、各々その任意の1～5個のアミノ酸残基が他のアミノ酸に置換されていてもよく、および/または、CD3に特異的に結合する第二アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2およびVH-CDR3の何れか一つまたは複数のVH-CDRにおいて、各々その任意の1～5個のアミノ酸残基が他のアミノ酸に置換されていてもよい、当該剤。

【請求項42】

PD-1に特異的に結合する第一アームが、

(A) (a) 配列番号6のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号7のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号8のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

(B) (a) 配列番号9のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号10のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号11のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

(C) (a) 配列番号12のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号13のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号14のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

(D) (a) 配列番号15のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号16のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号17のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、ならびに

(E) (a) 配列番号18のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号19のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号20のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHから選択される何れか一つのVHを有し、

CD3に特異的に結合する第二アームが、

(a) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号39のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHを有する、請求項41記載の剤。

【請求項43】

(i) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、

(a) 配列番号6のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号7のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号8のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有し、

(ii) CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、

(a) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号39のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有する、請求項41または42記載の剤。

【請求項44】

(i) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、

(a) 配列番号9のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号10のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号11のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有し、

(ii) CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、

(a) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

(b) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号39のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有する、請求項41または42記載の剤。

【請求項45】

10

20

30

40

50

(i) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、
 (a) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有し、
 (i i) CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、
 (a) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有する、請求項 4 1 または 4 2
 記載の剤。

【請求項 4 6】

10

(i) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、
 (a) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有し、
 (i i) CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、
 (a) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有する、請求項 4 1 または 4 2
 記載の剤。

【請求項 4 7】

20

(i) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、
 (a) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有し、
 (i i) CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、
 (a) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 (b) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 (c) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有する、請求項 4 1 または 4 2
 記載の剤。

【請求項 4 8】

30

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHのフレームワーク領域のうち、FR1、FR2
 およびFR3領域が、生殖細胞系列型V遺伝子IGHV7-4-1あるいはその体細胞突然変異を
 受けた当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列に各々対応し、フレームワーク4領域が、
 生殖細胞系列型J遺伝子JH6cあるいはその体細胞突然変異を受けた当該遺伝子にコード
 されるアミノ酸配列（但し、VH-CDR3領域に含まれるアミノ酸配列を除く。）からなる
 、請求項 4 1 ~ 4 7 の何れか一項記載の剤。

【請求項 4 9】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、
 配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列、または当該VH
 のアミノ酸配列と少なくとも80%、90%、95%、98%もしくは99%同一なアミノ酸配
 列からなる、請求項 4 1 ~ 4 8 の何れか一項記載の剤。

40

【請求項 5 0】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、
 配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる、請求項
 4 1 ~ 4 8 の何れか一項記載の剤。

【請求項 5 1】

CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号 3 6 のアミノ酸配列、または当該
 VHのアミノ酸配列と少なくとも80%、90%、95%、98%もしくは99%同一なアミノ
 酸配列からなる、請求項 4 1 ~ 5 0 の何れか一項記載のPD-1/CD3二重特異性抗体また
 はその抗体断片。

50

【請求項 5 2】

CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41～50の何れか一項記載の剤。

【請求項 5 3】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41記載の剤。

【請求項 5 4】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHが、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列または当該VHのアミノ酸配列と少なくとも80%、90%、95%、98%もしくは99%同一なアミノ酸配列からなり、

CD3に特異的に結合する第二アームのVHが、配列番号36のアミノ酸配列または当該VHのアミノ酸配列と少なくとも80%、90%、95%、98%もしくは99%同一なアミノ酸配列からなる、当該剤。

【請求項 5 5】

PD-1に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号1のアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41または43記載の剤。

【請求項 5 6】

PD-1に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号2のアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41または44記載の剤。

【請求項 5 7】

PD-1に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号3のアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41または45記載の剤。

【請求項 5 8】

PD-1に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号4のアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41または46記載の剤。

【請求項 5 9】

PD-1に特異的に結合する第一アームにおけるVHが、配列番号5のアミノ酸配列からなり、CD3に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号36のアミノ酸配列からなる、請求項41または47記載の剤。

【請求項 6 0】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよび/またはCD3に特異的に結合する第二アームが、各々、

(a) 配列番号26のアミノ酸配列からなるVL-CDR1、

(b) 配列番号27のアミノ酸配列からなるVL-CDR2、および

(c) 配列番号28のアミノ酸配列からなるVL-CDR3を有するVLを有する、請求項41～59の何れか一項記載の剤。

【請求項 6 1】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよび/またはCD3に特異的に結合する第二アームが、各々、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有する、請求項41～60の何

10

20

30

40

50

れか一項記載の剤。

【請求項 6 2】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、

(A) PD-1に特異的に結合する第一アームが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLを有し、ならびに

(B) CD3に特異的に結合する第二アームが、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLを有する、当該剤。

10

【請求項 6 3】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームが、(1) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームのPD-1への結合もしくは(2) 当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のPD-1への結合に交差競合する、当該剤。

20

【請求項 6 4】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームによるPD-1への結合が、(1) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームもしくは(2) 当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域によって交差競合される、当該剤。

30

【請求項 6 5】

さらに、当該CD3に特異的に結合する第二アームが、(1) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLを有する、CD3に特異的に結合する第二アームのCD3への結合または(2) 当該VHおよびVLからなるCD3に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のCD3への結合に交差競合する、請求項 6 3 または 6 4 記載の剤。

【請求項 6 6】

PD-1に特異的に結合する第一アームがPD-1およびPD-L1間の相互作用を許容する、請求項 4 1 ~ 6 5 の何れか一項記載の剤。

40

【請求項 6 7】

投与中あるいは投与してから24時間以内におけるサイトカイン産生が十分に低減された、請求項 4 1 ~ 6 6 の何れか一項記載の剤。

【請求項 6 8】

サイトカインが、少なくともIL-2、IFN- またはTNF- である、請求項 6 7 記載の剤。

【請求項 6 9】

当該二重特異性抗体が、IgG抗体である、請求項 4 1 ~ 6 8 の何れか一項記載の剤。

【請求項 7 0】

当該IgG抗体が、IgG₁抗体またはIgG₄抗体である、請求項 6 9 記載の剤。

50

【請求項 7 1】

当該IgG抗体が、IgG₁抗体である、請求項 6 9 記載の剤。

【請求項 7 2】

当該IgG₁抗体のFc受容体への結合が消失あるいは減弱された、請求項 7 1 記載の剤。

【請求項 7 3】

当該IgG₁抗体における2個の重鎖定常領域中のEUNアンバリングシステムにおける235番目のロイシンが各々グリシンに置換され、および/または236番目のグリシンが各々アルギニンに置換された、請求項 7 1 または 7 2 記載の剤。

【請求項 7 4】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUNアンバリングシステムによる351番目のロイシンおよび366番目のスレオニンがともにリシンに置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換された、請求項 7 1 ~ 7 3 の何れか一項記載の剤。

10

【請求項 7 5】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUNアンバリングシステムによる351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンおよび366番目のスレオニンがともにリシンに置換された、請求項 7 1 ~ 7 3 の何れか一項記載の剤。

20

【請求項 7 6】

当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUNアンバリングシステムによる447番目のリシンが各々欠如している、請求項 7 0 ~ 7 4 の何れか一項記載の剤。

【請求項 7 7】

当該IgG抗体がIgG₄抗体であって、その2個の重鎖定常領域中のEUNアンバリングシステムによる228番目のセリンが各々プロリンに置換された、請求項 7 0 記載の剤。

【請求項 7 8】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項 4 1 ~ 7 3、7 5 および 7 6 の何れか一項記載の剤。

30

【請求項 7 9】

CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項 4 1 ~ 7 3、7 5、7 6 および 7 8 の何れか一項記載の剤。

【請求項 8 0】

PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖および/またはCD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、請求項 4 1 ~ 7 9 の何れか一項記載の剤。

【請求項 8 1】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD3に対して特異的に結合する二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患または移植片対宿主病の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療剤であって、

40

(A) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 3 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、

(B) PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号 2 9 のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含み、

(C) CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号 2 4 のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、

50

および

(D) CD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、当該剤。

【請求項82】

自己免疫疾患が、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、慢性円板状エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性強皮症、進行性全身性硬化症、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、悪性関節リウマチ、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、脊椎関節炎、混合性結合組織病、キャッスルマン病、シェーグレン症候群、成人スティル病、血管炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、過敏性血管炎、リウマトイド血管炎、大型血管炎、ANCA関連血管炎、コーガン症候群、RS3PE症候群、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、線維筋痛症、抗リン脂質抗体症候群、好酸球性筋膜炎、IgG4関連疾患、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、慢性萎縮性胃炎、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、原発性胆汁性肝硬変、グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎、ループス腎炎、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性副腎機能不全、原発性甲状腺機能低下症、アジソン病、特発性アジソン病、I型糖尿病、緩徐進行性I型糖尿病、限局性強皮症、乾癬、乾癬性関節炎、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、類天疱瘡、妊娠性疱疹、線状IgA水疱性皮膚症、後天性表皮水疱症、円形脱毛症、白斑、尋常性白斑、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、サルコイドーシス、巨細胞性動脈炎、筋萎縮性側索硬化症、原田病、自己免疫性視神経症、特発性無精子症、習慣性流産、炎症性腸疾患、セリアック病、強直性脊椎炎、重症喘息、慢性蕁麻疹、移植免疫、家族性地中海熱、好酸球性副鼻腔炎、拡張型心筋症、全身性肥満細胞症または封入体筋炎である、請求項41～81の何れか一項記載の剤。

10

20

【請求項83】

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項82記載の剤。

【請求項84】

自己免疫疾患が、関節リウマチである、請求項41～81の何れか一項記載の剤。

【請求項85】

ステロイド薬、抗リウマチ薬、抗サイトカイン薬およびアバタセプトから選択される何れか一以上の薬剤とともに投与されることを特徴とする、請求項84記載の剤。

30

40

50