

【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 6 年 1 月 24 日(2024.1.24)

【公開番号】特開 2022-60182(P2022-60182A)

【公開日】令和 4 年 4 月 14 日(2022.4.14)

【年通号数】公開公報(特許)2022-067

【出願番号】特願 2021-162451(P2021-162451)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 19/02(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/04(2006.01)

A 6 1 P 25/02(2006.01)

20

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 7/06(2006.01)

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 17/06(2006.01)

A 6 1 P 17/14(2006.01)

A 6 1 P 15/00(2006.01)

30

A 6 1 P 11/06(2006.01)

A 6 1 P 11/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/00

40

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 1/04

50

A 6 1 P 1 / 1 6  
 A 6 1 P 1 3 / 1 2  
 A 6 1 P 7 / 0 6  
 A 6 1 P 7 / 0 0  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 1 7 / 0 6  
 A 6 1 P 1 7 / 1 4  
 A 6 1 P 1 5 / 0 0  
 A 6 1 P 1 1 / 0 6  
 A 6 1 P 1 1 / 0 2  
 A 6 1 K 4 5 / 0 0  
 C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 C 1 2 N 1 5 / 1 3

Z N A

10

【手続補正書】

【提出日】令和6年1月12日(2024.1.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

20

【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CD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々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医薬組成物であって、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、
- (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

30

40

る何れか一つのVHを有し、

CD19に特異的に結合する第二アームが、

- (A) (a) 配列番号35のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
 (b) 配列番号36のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
 (c) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- (B) (a) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
 (b) 配列番号39のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
 (c) 配列番号40のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- (C) (a) 配列番号41のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、

50

(b) 配列番号 42 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 43 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、  
 (D) (a) 配列番号 44 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 45 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 46 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 47 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 48 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 49 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、ここで、PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH における、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 から選択される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、CD19 に特異的に結合する第二アームの VH における、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 から選択される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、当該二重特異性抗体またはその抗体断片を有効成分として含む医薬組成物。

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 を有し、

20

30

CD19 に特異的に結合する第二アームが、

(A) (a) 配列番号 35 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 36 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、  
 (B) (a) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 40 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、  
 (C) (a) 配列番号 41 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 42 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 43 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、  
 (D) (a) 配列番号 44 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 45 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 46 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 47 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
 (b) 配列番号 48 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
 (c) 配列番号 49 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 を有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

40

50

## 【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 ) CD19 に特異的に結合する第二アームのVHが、  
 ( A ) ( a ) 配列番号 35 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 36 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( B ) ( a ) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 40 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( C ) ( a ) 配列番号 41 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 42 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 43 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( D ) ( a ) 配列番号 44 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 45 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 46 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 47 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 48 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 49 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHから選択され  
 る何れか一つである、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

10

20

## 【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、  
 ( i i ) CD19 に特異的に結合する第二アームのVHが、  
 ( A ) ( a ) 配列番号 35 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 36 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( B ) ( a ) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 40 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( C ) ( a ) 配列番号 41 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 42 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 43 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、  
 ( D ) ( a ) 配列番号 44 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 45 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 46 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 47 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、  
       ( b ) 配列番号 48 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および  
       ( c ) 配列番号 49 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHから選択され  
 る何れか一つである、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

30

40

## 【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、  
 ( i i ) CD19 に特異的に結合する第二アームのVHが、

50

- ( A ) ( a ) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( B ) ( a ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( C ) ( a ) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( D ) ( a ) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 6 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 4 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 9 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である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

10

## 【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 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 ) CD19 に特異的に結合する第二アームのVHが、
- ( A ) ( a ) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( B ) ( a ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( C ) ( a ) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( D ) ( a ) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 6 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 4 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 9 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である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

20

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 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 ) CD19 に特異的に結合する第二アームのVHが、
- ( A ) ( a ) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
- ( B ) ( a ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
- ( b ) 配列番号 3 9 のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
- ( c ) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、

40

50

- (C) (a) 配列番号 41 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
(b) 配列番号 42 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
(c) 配列番号 43 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、  
(D) (a) 配列番号 44 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
(b) 配列番号 45 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
(c) 配列番号 46 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 47 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、  
(b) 配列番号 48 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および  
(c) 配列番号 49 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である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

10

【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 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ていてもよい当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列に各々対応し、FR4 が、生殖細胞系列型 J 遺伝子 JH6c の体細胞突然変異を受けていてもよい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医薬組成物。

【請求項 9】

CD19 に特異的に結合する第二アームの VH の FR1、FR2 および FR3 が、生殖細胞系列型 V 遺伝子 IGHV5-51 の体細胞突然変異を受けていてもよい当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列に各々対応する、請求項 1 ～ 8 の何れか一項記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

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 ～ 9 の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

CD19 に特異的に結合する第二アームの VH が、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65 および配列番号 66 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 ～ 10 の何れか一項記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

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、CD19 に特異的に結合する第二アームの VH が、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65 および配列番号 66 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 1 または 2 記載の医薬組成物。

【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 1 のアミノ酸配列からなり、CD19 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65 および配列番号 66 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 1 ～ 3 の何れか一項記載の医薬組成物。

40

【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 2 のアミノ酸配列からなり、CD19 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65 および配列番号 66 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 1、2 または 4 記載の医薬組成物。

50

## 【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3のアミノ酸配列からなり、CD19に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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1、2または5記載の医薬組成物。

## 【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4のアミノ酸配列からなり、CD19に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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1、2または6記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

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、CD19に特異的に結合する第二アームにおけるVHが、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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1、2または7記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよび/またはCD19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1～17の何れか一項記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよび/またはCD19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1～17の何れか一項記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々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医薬組成物であって、

(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) CD19に特異的に結合する第二アームが、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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、当該医薬組成物。

## 【請求項 21】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々特異的に結合する二重特異性抗体を有効成分として含む医薬組成物であって、

(A) PD-1に特異的に結合する第一アームは、配列番号5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を有し、ならびに

(B) CD19に特異的に結合する第二アームは、配列番号62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、当該医薬組成物。

## 【請求項 22】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有

し、PD-1およびCD19に各々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医薬組成物であって、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する、当該医薬組成物。

【請求項23】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々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医薬組成物であって、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る、当該医薬組成物。

10

【請求項24】

さらに、当該CD19に特異的に結合する第二アームが、(1)配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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、CD19に特異的に結合する第二アームのCD19への結合または(2)当該VHおよびVLからなるCD19に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のCD19への結合に交差競合する、請求項22または23記載の医薬組成物。

20

【請求項25】

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1～24の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項26】

当該二重特異性抗体が、IgG抗体である、請求項1～25の何れか一項記載の医薬組成物。

30

【請求項27】

当該IgG抗体が、IgG<sub>1</sub>抗体またはIgG<sub>4</sub>抗体である、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項28】

当該IgG抗体が、IgG<sub>1</sub>抗体である、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項29】

Fc受容体への結合が消失あるいは減弱された請求項28記載の医薬組成物。

【請求項30】

当該二重特異性抗体の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29記載の医薬組成物。

40

【請求項31】

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、CD19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28～30の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項32】

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

50

目のロイシンがグルタミン酸に置換され、CD19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28～30の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項33】

当該二重特異性抗体の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28～32の何れか一項記載の医薬組成物。

【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23のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～29および32の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項35】

CD19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24、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74および配列番号75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1～30、32および34の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項36】

CD19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24のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～30、32および34の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項37】

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CD19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1～36の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項38】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々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医薬組成物であって、ここで、当該二重特異性抗体は、

(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、

(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、

(C) CD19に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖、および

(D) CD19に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖からなり、

(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23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) CD19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30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65および配列番号66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24のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、および

(d) CD19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、当該医薬組成物。

【請求項39】

PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD19に特異的に結合する第二アームを有し、PD-1およびCD19に各々特異的に結合する二重特異性抗体を有効成分として含む医薬組成物であって、ここで、当該二重特異性抗体は、

(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、

(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、

10

20

30

40

50

(C) CD19に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖、および  
(D) CD19に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖からなり、  
(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5のアミノ酸配列からなるVHおよび配列番号23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) CD19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62のアミノ酸配列からなるVHおよび配列番号24のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、ならびに  
(d) CD19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、当該医薬組成物。

10

【請求項40】

さらに、少なくとも一つの薬学的に許容できる担体を含む、請求項1～39の何れか一項記載の医薬組成物。

【請求項41】

自己免疫疾患の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療のための、請求項1～40の何れか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項42】

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、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、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、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、パセドウ病、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記載の医薬組成物の使用。

20

30

【請求項43】

インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速攻型インスリン分泌促進薬、ピグアナイド製剤、インスリン抵抗性改善薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、糖尿病性神経症治療薬、GLP-1アナログ製剤、DPP-4阻害剤、ステロイド薬、インターフェロン $\gamma$ -1a、インターフェロン $\gamma$ -1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、クラドリピン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、コルチコトリピン、ミゾリピン、タクロリムス、フィンゴリモド、アレムツズマブ、免疫抑制剤、ベリムマブ、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41または42記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項44】

移植片対宿主病(GVHD)の予防、症状進展抑制、再発抑制および/または治療のための、請求項1～40の何れか一項記載の医薬組成物の使用。

50