

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【公表番号】特表 2019-532633 (P2019-532633A)

【公表日】令和 1 年 11 月 14 日 (2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-046

【出願番号】特願 2019-515405 (P2019-515405)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	9/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	9/00	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 17 日 (2020.9.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 1 のアミノ酸配列に含まれるエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片は、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の少なくとも 3 つのアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片は、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 の少なくとも 3 つのアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記抗原結合断片が Fab 、 $F(ab')_2$ 、 Fab' 、 $scFv$ または $ds c F v$ である、請求項 1 に記載の抗原結合断片。

【請求項 3】

前記抗体が、モノクローナル抗体、好ましくは IgG 型モノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 4】

前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 のすべてを含む、および/または、
前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 のすべてを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 110 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 111 のアミノ酸配列を含み、
好ましくは、前記抗体の軽鎖が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖が、配列番号 16 のアミノ酸配列を含み、
好ましくは、前記抗体が、ウサギ抗体またはウサギ由来の抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 6】

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能な標識にさらに結合されており、好ましくは、前記検出可能な標識が、酵素、フルオロフォアまたは放射性同位体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

試料中の配列番号 1 に含まれるエピトープの存在または発現の検出に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

試料中のヒト PD-L1 または配列番号 1 のアミノ酸配列を含むその任意の断片の存在または発現を検出する方法であって、前記試料を請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と接触させるステップ、および結合した抗体またはその抗原結合断片の存在を検出するステップを含む方法。

【請求項 9】

前記試料が、がんを有するまたはがんのリスクがある対象、T細胞機能不全を有する対象、急性または慢性感染症を有する対象、または、腫瘍免疫のリスクがあるかまたはそれを示す対象に由来する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 8 または 9 に記載の方法における請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 13】

請求項 5 に記載の抗体の製造における請求項 12 に記載の発現ベクターの使用であって、前記抗体が、配列番号 15 および配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、発現ベクターの使用。

【請求項 14】

請求項 12 に記載の少なくとも 1 つの発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体の製造における請求項 14 に記載の宿主細胞

の使用であって、前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含み、

好ましくは、前記抗体の軽鎖が、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 8】

さらに、図 5 に示されるように、本発明の抗体を用いて得られた染色結果の実験間変動は、 $r = 0.99$ の相関効率によって示されるように驚くほど低く、そのため、IHC 染色、および本明細書に開示される FFPET 腫瘍組織における PD-L1 発現の得られたスコアリングは、異なる染色実験間で同等である。したがって、本発明の抗体は、一般的に使用される 2 つの IHC プラットフォーム（例えば、Discovery XT（登録商標）System、Ventana および Autostainer Link、Dako）上で、病理学において日常的に使用される FFPET 腫瘍組織試料（例えば、生検由来）における PD-L1 発現を確実に検出することができる抗 PD-L1 抗体の満たされていない必要性を満たす。

また、本発明は以下を提供する。

[1]

配列番号 1 のアミノ酸配列に含まれるエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片は、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 の少なくとも 3 つのアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片は、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 の少なくとも 3 つのアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合断片。

[2]

前記抗原結合断片が Fab である、[1] に記載の抗原結合断片。

[3]

前記抗原結合断片が、F(ab')₂ である、[1] に記載の抗原結合断片。

[4]

前記抗原結合断片が、Fab' である、[1] に記載の抗原結合断片。

[5]

前記抗原結合断片が、scFv である、[1] に記載の抗原結合断片。

[6]

前記抗原結合断片が、ジ scFv である、[1] に記載の抗原結合断片。

[7]

前記抗体が、モノクローナル抗体である、[1] に記載の抗体。

[8]

前記モノクローナル抗体が、IgG 型モノクローナル抗体である、[7] に記載の抗体。

[9]

前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 のすべてを含む、[2] ~ [8] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[10]

前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 のすべてを含む、[2] ~ [9] のいずれ

か一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[1 1]

前記抗体の重鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の軽鎖またはその抗原結合断片が、配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を含む、[1] ~ [8] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[1 2]

前記抗体の軽鎖が、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖が、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、[1 1] に記載の抗体。

[1 3]

前記抗体の軽鎖が、配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み、前記抗体の重鎖が、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む、[1 1] に記載の抗体。

[1 4]

前記抗体が、ウサギ抗体である、[1 3] に記載の抗体。

[1 5]

前記抗体が、ウサギ由来の抗体である、[1 3] に記載の抗体。

[1 6]

前記抗体またはその抗原結合断片が、検出可能な標識にさらに結合されている、[1] ~ [1 5] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[1 7]

前記検出可能な標識が、酵素である、[1 6] に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[1 8]

前記検出可能な標識が、フルオロフォアである、[1 6] に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[1 9]

前記検出可能な標識が、放射性同位体である、[1 6] に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[2 0]

試料中の配列番号 1 に含まれるエピトープの存在または発現の検出に使用するための、[1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

[2 1]

前記試料が、生物学的試料である、[2 0] に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 2]

前記生物学的試料が、組織試料である、[2 1] に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 3]

前記試料が、固定された組織試料である、[2 1] に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 4]

前記試料が、ホルムアルデヒド固定されたパラフィン包埋 (F F P E) 組織である、[2 1] に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 5]

前記組織試料が、腫瘍組織に由来する、[2 0] ~ [2 4] のいずれか一項に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 6]

前記検出が、フローサイトメトリーによって行われる、[2 0] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 7]

前記検出が、E L I S A によって行われる、[2 0] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 8]

前記検出が、ウェスタンブロッティングによって行われる、[2 0] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[2 9]

前記検出が、免疫組織化学 (I H C) によって行われる、[2 0] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の使用のための抗体またはその抗原結合断片。

[3 0]

試料中のヒト P D - L 1 または配列番号 1 のアミノ酸配列を含むその任意の断片の存在または発現を検出する方法であって、前記試料を [1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と接触させるステップ、および結合した抗体またはその抗原結合断片の存在を検出するステップを含む方法。

[3 1]

前記試料が、生物学的試料である、[3 0] に記載の方法。

[3 2]

前記生物学的試料が、組織試料である、[3 1] に記載の方法。

[3 3]

前記生物学的試料が、固定された組織試料である、[3 1] に記載の方法。

[3 4]

前記固定された組織試料が、ホルムアルデヒド固定されたパラフィン包埋 (F F P E) 組織試料である、[3 3] に記載の方法。

[3 5]

前記固定された組織試料が、ホルムアルデヒド固定されたパラフィン包埋 (F F P E) 腫瘍組織試料である、[3 3] に記載の方法。

[3 6]

前記試料が、がんを有するまたはがんのリスクがある対象に由来する、[3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の方法。

[3 7]

前記試料が、T細胞機能不全を有する対象に由来する、[3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の方法。

[3 8]

前記試料が、急性または慢性感染症を有する対象に由来する、[3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の方法。

[3 9]

前記試料が、腫瘍免疫のリスクがあるかまたはそれを示す対象に由来する、[3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の方法。

[4 0]

[3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載の方法における [1] ~ [1 8] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の使用。

[4 1]

[1] ~ [1 5] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする単離されたポリヌクレオチド。

[4 2]

[4 1] に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[4 3]

[1 1] ~ [1 5] のいずれか一項に記載の抗体の製造における [4 2] に記載の発現ベクターの使用であって、前記抗体が、配列番号 1 5 および配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、発現ベクターの使用。

[4 4]

[4 1] に記載の少なくとも 1 つの発現ベクターを含む宿主細胞。

[4 5]

[1 2] に記載の抗体の製造における [4 3] に記載の宿主細胞の使用。

[4 6]

患者におけるがんを治療する方法であって、

(i) 試料中の [3 0] ~ [3 5] のいずれか一項に記載のヒト P D - L 1 の存在または発現を検出するステップ、および

(i i) (i) からの前記 P D - L 1 発現の結果を参照試料と比較するステップ、および

(i i i) ステップ (i) で検出された試料中の前記 P D - L 1 発現が前記参照試料と比較して増加している場合、免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与するステップを含む方法。

[4 7]

前記参照試料が、がん罹患していない健康な対象に由来するまたはそれから得られる、 [4 6] に記載の方法。

[4 8]

前記患者に投与される工程 (i i i) の前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗 P D - L 1 抗体、または抗 P D - 1 抗体である、 [4 6] または [4 7] に記載の方法。

[4 9]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、約 5 m g / k g 体重から約 3 0 m g / k g 体重の用量で投与される、 [4 6] ~ [4 8] のいずれか一項に記載の方法。

[5 0]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、毎週 5 0 0 ~ 8 0 0 m g 、または 2 週間毎に 9 0 0 ~ 1 6 0 0 m g 、または 3 週間毎に 1 2 5 0 ~ 2 4 0 0 m g の固定投薬レジメンで投与される、 [4 5] ~ [4 7] のいずれか一項に記載の方法。