

【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】平成30年4月5日(2018.4.5)

【公開番号】特開2018-27952(P2018-27952A)

【公開日】平成30年2月22日(2018.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2018-007

【出願番号】特願2017-166294(P2017-166294)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(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 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	51/10	(2006.01)
A 6 1 K	50/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/18	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/00	A
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	L
A 6 1 K	39/395	N

A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	51/10	1 0 0
A 6 1 K	50/00	1 0 0
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	5/18	
C 1 2 P	21/08	

**【手続補正書】****【提出日】**平成30年2月16日(2018.2.16)**【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】**

抗CTLA-4モノクローナル抗体またはその抗原結合部分と組み合わせて用いられる、それを必要とする対象における腫瘍細胞の増殖の阻害における使用のための、抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む医薬であって、該抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、PD-L1への結合に関して、以下を含む参照抗体と交差競合し、

(a)SEQ ID NO : 1に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 11に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(b)SEQ ID NO : 2に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 12に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(c)SEQ ID NO : 6に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 16に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(d)SEQ ID NO : 7に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 17に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(e)SEQ ID NO : 8に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 18に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(f)SEQ ID NO : 9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO :

19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；または

(g) SEQ ID NO : 10に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 20に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

かつ、該抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下の特性のうち1つまたは複数を示す、医薬：

(a)  $10^{-9}M$ もしくはそれ未満の $K_D$ でヒトPD-L1に高親和性で結合する；

(b) PD-L1のPD-1受容体への結合を阻害する；

(c) MLRアッセイ法においてT細胞増殖、IFN- $\gamma$ 産生、およびIL-2分泌を増加させる；

(d) 抗体応答を刺激する；ならびに

(e) T細胞エフェクター細胞および/もしくは樹状細胞に対する調節性T細胞の抑制作用を逆転させる。

#### 【請求項2】

それを必要とする対象における腫瘍細胞の増殖の阻害における使用のための、抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分と、抗CTLA-4モノクローナル抗体またはその抗原結合部分とを組み合わせてなる医薬であって、該抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、PD-L1への結合に関して、以下を含む参照抗体と交差競合し、

(a) SEQ ID NO : 1に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 11に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(b) SEQ ID NO : 2に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 12に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(c) SEQ ID NO : 6に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 16に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(d) SEQ ID NO : 7に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 17に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(e) SEQ ID NO : 8に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 18に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；

(f) SEQ ID NO : 9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；または

(g) SEQ ID NO : 10に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 20に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、

かつ、該抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下の特性のうち1つまたは複数を示す、医薬：

(a)  $10^{-9}M$ もしくはそれ未満の $K_D$ でヒトPD-L1に高親和性で結合する；

(b) PD-L1のPD-1受容体への結合を阻害する；

(c) MLRアッセイ法においてT細胞増殖、IFN- $\gamma$ 産生、およびIL-2分泌を増加させる；

(d) 抗体応答を刺激する；ならびに

(e) T細胞エフェクター細胞および/もしくは樹状細胞に対する調節性T細胞の抑制作用を逆転させる。

#### 【請求項3】

(a) 抗PD-L1モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分が、抗CTLA-4モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分の投与より前に対象に投与されるか、または

(b) 抗CTLA-4モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分が、抗PD-L1モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分の投与より前に対象に投与される、

請求項1または2記載の医薬。

#### 【請求項4】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分と抗CTLA-4モノクローナル抗体またはその抗原結合部分とが対象に同時投与される、請求項1または2記載の医薬。

#### 【請求項5】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬：

- (a) ヒトV<sub>H</sub>1-18生殖系列配列に由来する重鎖可変領域；および  
(b) ヒトV<sub>k</sub>L6生殖系列配列に由来する軽鎖可変領域。

【請求項6】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬：

- (a) ヒトV<sub>H</sub>1-69生殖系列配列に由来する重鎖可変領域；および  
(b) ヒトV<sub>k</sub>L6生殖系列配列に由来する軽鎖可変領域。

【請求項7】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、以下を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬：

- (a) ヒトV<sub>H</sub>1-3生殖系列配列に由来する重鎖可変領域；および  
(b) ヒトV<sub>k</sub>L15生殖系列配列に由来する軽鎖可変領域。

【請求項8】

参照抗体が、SEQ ID NO：2に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO：12に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項9】

腫瘍細胞が、黒色腫、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、骨癌、胰臓癌、皮膚癌、頭部または頸部の癌、皮膚または眼内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、慢性または急性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、リンパ球性リンパ腫、T細胞リンパ腫、幼児期の固形腫瘍、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎う瘻、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎腫瘍、脳幹神経膠腫、脳下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、アスペストによって誘発されるものを含む環境的に誘発される癌、転移性癌、および前記癌の組合せからなる群より選択される癌のものである、請求項1～8のいずれか一項記載の医薬。

【請求項10】

腫瘍細胞が、黒色腫、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭部または頸部の癌、前立腺癌、および乳癌からなる群より選択される癌のものである、請求項1～8のいずれか一項記載の医薬。

【請求項11】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、ヒトIgG1、ヒトIgG2、ヒトIgG3、またはヒトIgG4アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む、請求項1～10のいずれか一項記載の医薬。

【請求項12】

重鎖定常領域が、ヒトIgG1アイソタイプのものであり、かつ、抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分の1つまたは複数のエフェクター機能を変更するために少なくとも1アミノ酸残基を別のアミノ酸残基に置換することにより改変されている、請求項1～1記載の医薬。

【請求項13】

抗CTLA-4モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、ヒトIgG1アイソタイプまたはヒトIgG2アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬。

【請求項14】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が以下を含む、請求項1～13のいずれか一項記載の医薬：

- (a) SEQ ID NO：22に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖CDR1；  
(b) SEQ ID NO：32に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖CDR2；

- (c) SEQ ID NO : 42に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖CDR3；
- (d) SEQ ID NO : 52に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖CDR1；
- (e) SEQ ID NO : 62に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖CDR2；および
- (f) SEQ ID NO : 72に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖CDR3。

【請求項 1 5】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が以下を含む、請求項1～14のいずれか一項記載の医薬：

- (a) SEQ ID NO : 1に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 11に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- (b) SEQ ID NO : 2に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 12に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- (c) SEQ ID NO : 6に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 16に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- (d) SEQ ID NO : 7に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 17に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- (e) SEQ ID NO : 8に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 18に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；
- (f) SEQ ID NO : 9に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 19に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域；または
- (g) SEQ ID NO : 10に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、およびSEQ ID NO : 20に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域。

【請求項 1 6】

抗PD-L1モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、SEQ ID NO : 2に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO : 12に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬。