

【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12月9日(2024.12.9)

【公開番号】特開2024-91656(P2024-91656A)
【公開日】令和6年7月5日(2024.7.5)
【年通号数】公開公報(特許)2024-125
【出願番号】特願2024-59450(P2024-59450)
【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28(2006.01)

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 5/10

30

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/15

C 1 2 P 21/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/12

40

A 6 1 K 35/76

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月29日(2024.11.29)

【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】

50

【請求項 1】

C T L A - 4 に特異的に結合する抗体分子であって、当該抗体分子が：

配列番号 2 2 の V H - C D R 1、
配列番号 2 3 の V H - C D R 2、
配列番号 2 4 の V H - C D R 3、
配列番号 1 0 の V L - C D R 1、
配列番号 2 5 の V L - C D R 2、及び
配列番号 2 6 の V L - C D R 3、
を有する、抗体分子。

【請求項 2】

イピリムマブと比較して、C T L A - 4 陽性細胞又は C T L A - 4 陽性かつ C D 4 陽性細胞に対する改善された枯渇効果を有する、請求項 1 に記載の抗体分子。

【請求項 3】

イピリムマブと比較して、T r e g に対する改善された枯渇効果を有する、請求項 1 または 2 に記載の抗体分子。

【請求項 4】

前記抗体分子が、

(i) C D 1 6 - 1 5 8 V 対立遺伝子を G F P とともに発現するように安定的にトランスフェクトされた N K - 9 2 細胞株を使用して実行されるインビトロ A D C C 試験であって、前記 A D C C 試験が、以下の連続したステップ：

1) 健康なドナーの末梢血から単離された標的細胞としての、C T L A - 4 陽性細胞、C D 4 陽性細胞、または T r e g を提供するステップ、

2) 次に、前記標的細胞を C D 3 / C D 2 8 および r h I L - 2 で刺激するステップ、

3) 次に、前記標的細胞を前記抗体分子とプレインキュベートし、次いで N K 細胞と混合するステップ、

4) 次に、前記標的細胞を、1つの H E P E S バッファー、ピルビン酸ナトリウム、および F B S 低 I g G を含有する R P M I 1 6 4 0 + G l u t a M A X (登録商標) 培地でインキュベートするステップ、

5) 溶解をフローサイトメトリーによって決定するステップ、

6) ステップ 3 で前記抗体分子の代わりに使用されるイピリムマブを用いて、ステップ 1 ~ 5 を繰り返すか、または並行して実行するステップ、

7) 前記抗体分子の前記溶解の結果をイピリムマブの溶解の結果と比較し、イピリムマブと比較して前記抗体分子の改善された溶解が、前記抗体分子が、C T L A - 4 陽性細胞、C D 4 陽性細胞および / または T r e g に対する改善した枯渇効果を有することを示しているステップ、を含む、インビトロ A D C C 試験、ならびに / あるいは

(i i) P B M C - N O G / S C I D モデルにおけるインビボ試験であって、前記インビボ試験は以下の連続したステップ：

1) 単離されたヒト P B M C を洗浄し、滅菌 P B S に再懸濁するステップ、

2) N O G マウスにステップ 1) からの細胞懸濁液を静脈内注射するステップ、

3) 前記 N O G マウスから脾臓を単離し、単一細胞懸濁液にするステップ、

4) ステップ 3) からの前記細胞懸濁液を滅菌 P B S に再懸濁するステップ、

5) S C I D マウスにステップ 4) からの懸濁液を腹腔内注射するステップ、

6) 次に、前記 S C I D マウスを前記抗体分子、イピリムマブ、またはアイソタイプ対照モノクローナル抗体のいずれかで処理するステップ、

7) 処理された前記 S C I D マウスの腹腔内液を収集するステップ、

8) ヒト T 細胞サブセットを、次のマーカー：C D 4 5、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 1 2 7 を使用して F A C S によって同定および定量化するステップ、

9) 前記抗体分子で処理された前記マウスからの前記 T 細胞サブセットの同定および定量化の結果を、イピリムマブで処理された前記マウスからの前記 T 細胞サブセットの同

10

20

30

40

50

定および定量化の結果、ならびにアイソタイプ対照モノクローナル抗体で処理された前記マウスからの前記T細胞サブセットの同定および定量化の結果と比較し、イピリムマブで処理されたマウスの前記腹腔内液中のCTLA-4陽性細胞、CD4陽性細胞および／またはTregの数と比較して試験対象の前記抗体分子で処理されたマウスの前記腹腔内液中のCTLA-4陽性細胞、CD4陽性細胞、および／またはTregの数が少ないことが、前記抗体分子がイピリムマブと比較してCTLA-4陽性細胞、CD4陽性細胞および／またはTregに対する改善した枯渇効果を有することを示しているステップ、を含む、PBMC-NOG/SCIDモデルでのインビボ試験、において改善された枯渇が示される場合に、イピリムマブと比較して、CTLA-4陽性細胞、CD4陽性細胞および／またはTregに対する改善された枯渇効果を有するとみなされる、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗体分子。

10

【請求項5】

前記抗体分子が、配列番号27の可変重鎖ならびに／または配列番号28の可変軽鎖を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項6】

前記抗体分子が、配列番号43の重鎖定常領域および／または配列番号44の軽鎖定常領域を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項7】

前記抗体分子が、フルサイズ抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、Fab、Fv、scFv、Fab'、および(Fab')₂からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体分子。

20

【請求項8】

ヒトCTLA-4(hCTLA-4)に、および／またはカニクイザルCTLA-4(cmCTLA-4)に、および／またはマウスCTLA-4(mCTLA-4)に、結合する、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項9】

ヒトCD28に結合しない、請求項1～8のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項10】

前記抗体分子が、ヒトIgG抗体、ヒト化IgG抗体、およびヒト由来のIgG抗体からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の抗体分子。

30

【請求項11】

前記抗体分子がヒトIgG1抗体である、請求項1～10のいずれか1項に記載の抗体分子。

【請求項12】

前記抗体分子がモノクローナル抗体である、請求項1～11のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の抗体分子をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項14】

配列番号47～48からなる群から選択される配列を含む、またはそれからなる、請求項13に記載の単離されたポリヌクレオチド。

40

【請求項15】

請求項13または14に記載のポリヌクレオチドを含む、プラスミド。

【請求項16】

請求項13もしくは14に記載のポリヌクレオチド、または請求項15に記載のプラスミドを含む、ウイルス。

【請求項17】

前記ウイルスが腫瘍溶解性ウイルスである、請求項16に記載のウイルス。

【請求項18】

50

前記ウイルスが腫瘍溶解性ポックスウイルスである、請求項 1 6 に記載のウイルス。

【請求項 1 9】

前記腫瘍溶解性ポックスウイルスが、コードポックスウイルス（Chordopoxviridae）亜科に属する、請求項 1 8 に記載のウイルス。

【請求項 2 0】

前記腫瘍溶解性ポックスウイルスが、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、エクトロメリアウイルスおよび粘液腫ウイルスからなる群から選択される、オルソポックスウイルス属に属する、請求項 1 8 に記載のウイルス。

【請求項 2 1】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、チミジンキナーゼ（TK）および／またはリボヌクレオチドレダクターゼ（RR）の両方の活性に欠陥があり、配列番号 2 7 および配列番号 2 8、または配列番号 5 3 および配列番号 5 4 をコードするヌクレオチド配列を含む、ワクシニアウイルスである、請求項 1 7 に記載のウイルス。

【請求項 2 2】

前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスが、GM-CSF をコードするヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 2 1 に記載のウイルス。

【請求項 2 3】

前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスが、ヒト GM-CSF 又はマウス GM-CSF をコードするヌクレオチド配列、をさらに含む、請求項 2 1 に記載のウイルス。

【請求項 2 4】

前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスが、配列番号 5 5 もしくは配列番号 5 6 を有するヒト GM-CSF；または配列番号 5 7 もしくは配列番号 5 8 を有するマウス GM-CSF；をコードするヌクレオチド配列、をさらに含む、請求項 2 1 に記載のウイルス。

【請求項 2 5】

重鎖をコードするカセットが、J 2 R 遺伝子座に挿入され、軽鎖をコードするカセットが、I 4 L 遺伝子座に挿入される、請求項 1 6 ～ 2 4 のいずれか一項に記載のウイルス。

【請求項 2 6】

請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、または請求項 1 5 に記載のプラスミド、または請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルスを含む、細胞。

【請求項 2 7】

医薬において使用するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 5 に記載のプラスミド、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルス、または請求項 2 6 に記載の細胞。

【請求項 2 8】

癌の治療において使用するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 5 に記載のプラスミド、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルス、または請求項 2 6 に記載の細胞。

【請求項 2 9】

癌の治療において使用するための薬学的組成物の製造のための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 5 に記載のプラスミド、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルス、または請求項 2 6 に記載の細胞の使用。

【請求項 3 0】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 5 に記載のプラスミド、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルスまたは請求項 2 6 に記載の細胞、ならびに任意選択で、薬学的に許容される希釈剤、担体、ビヒクルおよび／または賦形剤を含むかまたはそれらからなる薬学的組成物。

【請求項 3 1】

癌の治療において使用するための請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

癌の治療のための薬学的組成物であって、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項 1 3 もしくは 1 4 に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 5 に記載のプラスミド、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載のウイルス、又は請求項 2 6 に記載の細胞を治療有効量含む、薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記癌が固形癌である、請求項 2 8 に記載の使用のための抗体分子、請求項 2 8 に記載の使用のためのポリヌクレオチド、請求項 2 8 に記載の使用のためのプラスミド、請求項 2 8 に記載の使用のためのウイルス、請求項 2 8 に記載の使用のための細胞、又は請求項 3 1 又は 3 2 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 3 4】

前記癌が固形癌である、請求項 2 9 に記載の使用。

20

30

40

50