

【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 3 年 2 月 12 日 (2021.2.12)

【公表番号】特表 2019-534044 (P2019-534044A)

【公表日】令和 1 年 11 月 28 日 (2019.11.28)

【年通号数】公開・登録公報 2019-048

【出願番号】特願 2019-545717 (P2019-545717)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/86 (2006.01)

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 15/861 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

C 1 2 N 15/863 (2006.01)

C 1 2 N 15/869 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 35/768 (2015.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 35/763 (2015.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/863 Z

C 1 2 N 15/869 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 35/768

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 35/763

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年12月28日(2020.12.28)

## 【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

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) それぞれが相補性決定領域1(CDR1)、CDR2およびCDR3を含む重鎖可変ドメイン(VH)と軽鎖可変領域(VL)を含む、抗ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原4(抗hCTLA4)抗体であって、

配列番号3、4、5、8、9および10；配列番号3、13、5、16、9および17；配列番号3、20、21、16、9および17；配列番号3、24、25、28、9および17；配列番号3、31、5、34、9および17；配列番号3、37、5、40、9および10；配列番号3、43、5、28、9および17；配列番号3、46、47、50、9および17；配列番号3、31、5、55、9および56；配列番号3、59、5、40、9および62；配列番号3、65、21、16、9および62；または配列番号3、70、21、73、9および62のアミノ酸配列をそれぞれ含むVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、

hCTLA4とヒトBリンパ球活性化抗原B7-1(hB7-1)および/またはヒトBリンパ球活性化抗原B7-2(hB7-2)との相互作用を抑制する、抗ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原4(抗hCTLA4)抗体、

(b) それぞれがCDR1、CDR2およびCDR3を含むVHとVLを含む、抗ヒトプログラム細胞死1(抗hPD1)抗体であって、

配列番号88、89、90、93、94および95；配列番号98、89、99、102、94および95；配列番号105、89、90、93、108および95；配列番号105、111、112、115、94および95；配列番号105、111、90、120、94および95；配列番号88、89、112、102、108および95；配列番号88、89、127、130、108および131；配列番号88、89、134、137、94および131；配列番号98、89、90、142、94および131；配列番号98、111、112、130、94および131；配列番号149、150、112、130、94および131；配列番号105、111、90、142、94および131；配列番号149、89、127、115、94および95；配列番号88、89、112、93、94および95；または配列番号105、89、127、102、108および95のアミノ酸配列をそれぞれ含むVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、

hPD1とヒトプログラム細胞死1リガンド1(hPDL1)との相互作用を抑制する、

抗ヒトプログラム細胞死1(抗hPD1)抗体、または

(c) (a)の抗hCTLA4抗体と(b)の抗hPD1抗体とを含む混合物、を含む抗体または抗体の混合物。

【請求項2】

(a) 前記抗hCTLA4 VHが、配列番号2、12、19、23、30、36、42、45、52、58、64、および69からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、および/または、前記抗hCTLA4 VLが、配列番号7、15、27、33、39、49、54、61

、67、および72からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、および/または

(b) 前記抗hPD1 VHが、配列番号87、97、104、110、117、122、126、133、139、144、148、154、158、162、および166からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、および/または前記抗hPD1 VLが、配列番号92、101、107、114、119、124、129、136、141、146、152、156、160、164、および168からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の抗体または混合物。

【請求項3】

(a) 前記抗hCTLA4 VHが、配列番号2、12、19、23、30、36、42、45、52、58、64、および69からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し2つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗hCTLA4 VLが、配列番号7、15、27、33、39、49、54、61、67、および72からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し2つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、および/または

(b) 前記抗hPD1 VHが、配列番号87、97、104、110、117、122、126、133、139、144、148、154、158、162、および166からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し2つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗hPD1 VLが、配列番号92、101、107、114、119、124、129、136、141、146、152、156、160、164、および168からなる群より選択されるアミノ酸配列に対し2つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む、請求項2に記載の抗体または混合物。

【請求項4】

(a) 前記抗hCTLA4 VHが、配列番号2、12、19、23、30、36、42、45、52、58、64、および69からなる群より選択される配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗hCTLA4 VLが、配列番号7、15、27、33、39、49、54、61、67、および72からなる群より選択される配列と同一であるアミノ酸配列を含み、および/または

(b) 前記抗hPD1 VHが、配列番号87、97、104、110、117、122、126、133、139、144、148、154、158、162、および166からなる群より選択される配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗hPD1 VLが、配列番号92、101、107、114、119、124、129、136、141、146、152、156、160、164、および168からなる群より選択される配列と同一であるアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の抗体または混合物。

【請求項5】

前記抗hCTLA4抗体のVHおよびVLがそれぞれ、2つの配列と一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記2つの配列の内の1つが、1対の配列の内の1つの配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記2つの配列の内のもう一方が前記1対の配列の内のもう一方の配列に対し4つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記1対の配列が、配列番号2(VH)および7(VL)；配列番号12(VH)および15(VL)；配列番号19(VH)および15(VL)；配列番号23(VH)および27(VL)；配列番号30(VH)および33(VL)；配列番号36(VH)および39(VL)；配列番号42(VH)および27(VL)；配列番号45(VH)および49(VL)；配列番号52(VH)および54(VL)；配列番号58(VH)および61(VL)；配列番号64(VH)および67(VL)；および配列番号69(VH)および72(VL)からなる群より選択され、および/または

前記抗hPD1抗体のVHおよびVLがそれぞれ、2つの配列と一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記2つの配列の内の1つが、1対の配列の内の1つの配列に対し4つ以下の

アミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列に対し 4 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 1 対の配列が、配列番号 8 7 (V H) および 9 2 (V L) ; 配列番号 9 7 (V H) および 1 0 1 (V L) ; 配列番号 1 0 4 (V H) および 1 0 7 (V L) ; 配列番号 1 1 0 (V H) および 1 1 4 (V L) ; 配列番号 1 1 7 (V H) および 1 1 9 (V L) ; 配列番号 1 2 2 (V H) および 1 2 4 (V L) ; 配列番号 1 2 6 (V H) および 1 2 9 (V L) ; 配列番号 1 3 3 (V H) および 1 3 6 (V L) ; 配列番号 1 3 9 (V H) および 1 4 1 (V L) ; 配列番号 1 4 4 (V H) および 1 4 6 (V L) ; 配列番号 1 4 8 (V H) および 1 5 2 (V L) ; 配列番号 1 5 4 (V H) および 1 5 6 (V L) ; 配列番号 1 5 8 (V H) および 1 6 0 (V L) ; 配列番号 1 6 2 (V H) および 1 6 4 (V L) ; および配列番号 1 6 6 (V H) および 1 6 8 (V L) からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体または混合物。

【請求項 6】

( a ) 前記抗 h C T L A 4 抗体の V H および V L がそれぞれ、2 つの配列を一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 1 対の配列が、配列番号 2 (V H) および 7 (V L) ; 配列番号 1 2 (V H) および 1 5 (V L) ; 配列番号 1 9 (V H) および 1 5 (V L) ; 配列番号 2 3 (V H) および 2 7 (V L) ; 配列番号 3 0 (V H) および 3 3 (V L) ; 配列番号 3 6 (V H) および 3 9 (V L) ; 配列番号 4 2 (V H) および 2 7 (V L) ; 配列番号 4 5 (V H) および 4 9 (V L) ; 配列番号 5 2 (V H) および 5 4 (V L) ; 配列番号 5 8 (V H) および 6 1 (V L) ; 配列番号 6 4 (V H) および 6 7 (V L) ; および配列番号 6 9 (V H) および 7 2 (V L) からなる群より選択され、および / または

( b ) 前記抗 h P D 1 抗体の V H および V L がそれぞれ、2 つの配列を一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であり、前記 1 対の配列が、配列番号 8 7 (V H) および 9 2 (V L) ; 配列番号 9 7 (V H) および 1 0 1 (V L) ; 配列番号 1 0 4 (V H) および 1 0 7 (V L) ; 配列番号 1 1 0 (V H) および 1 1 4 (V L) ; 配列番号 1 1 7 (V H) および 1 1 9 (V L) ; 配列番号 1 2 2 (V H) および 1 2 4 (V L) ; 配列番号 1 2 6 (V H) および 1 2 9 (V L) ; 配列番号 1 3 3 (V H) および 1 3 6 (V L) ; 配列番号 1 3 9 (V H) および 1 4 1 (V L) ; 配列番号 1 4 4 (V H) および 1 4 6 (V L) ; 配列番号 1 4 8 (V H) および 1 5 2 (V L) ; 配列番号 1 5 4 (V H) および 1 5 6 (V L) ; 配列番号 1 5 8 (V H) および 1 6 0 (V L) ; 配列番号 1 6 2 (V H) および 1 6 4 (V L) ; および配列番号 1 6 6 (V H) および 1 6 8 (V L) からなる群より選択される、請求項 5 に記載の抗体または混合物。

【請求項 7】

( a ) 前記抗 h C T L A 4 抗体の V H および V L がそれぞれ、2 つの配列を一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列を含む配列と同一であり、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列を含む配列と同一であり、前記 1 対の配列が、配列番号 2 (V H) および 7 (V L) ; 配列番号 1 2 (V H) および 1 5 (V L) ; 配列番号 1 9 (V H) および 1 5 (V L) ; 配列番号 2 3 (V H) および 2 7 (V L) ; 配列番号 3 0 (V H) および 3 3 (V L) ; 配列番号 3 6 (V H) および 3 9 (V L) ; 配列番号 4 2 (V H) および 2 7 (V L) ; 配列番号 4 5 (V H) および 4 9 (V L) ; 配列番号 5 2 (V H) および 5 4 (V L) ; 配列番号 5 8 (V H) および 6 1 (V L) ; 配列番号 6 4 (V H) および 6 7 (V L) ; および配列番号 6 9 (V H) および 7 2 (V L) からなる群より選択され、および / または

(b) 前記抗 h P D 1 抗体の V H および V L がそれぞれ、2 つの配列を一緒に含むアミノ酸配列を含み、前記 2 つの配列の内の 1 つが、1 対の配列の内の 1 つの配列を含む配列と同一であり、前記 2 つの配列の内のもう一方が前記 1 対の配列の内のもう一方の配列を含む配列と同一であり、前記 1 対の配列が、配列番号 8 7 ( V H ) および 9 2 ( V L ) ; 配列番号 9 7 ( V H ) および 1 0 1 ( V L ) ; 配列番号 1 0 4 ( V H ) および 1 0 7 ( V L ) ; 配列番号 1 1 0 ( V H ) および 1 1 4 ( V L ) ; 配列番号 1 1 7 ( V H ) および 1 1 9 ( V L ) ; 配列番号 1 2 2 ( V H ) および 1 2 4 ( V L ) ; 配列番号 1 2 6 ( V H ) および 1 2 9 ( V L ) ; 配列番号 1 3 3 ( V H ) および 1 3 6 ( V L ) ; 配列番号 1 3 9 ( V H ) および 1 4 1 ( V L ) ; 配列番号 1 4 4 ( V H ) および 1 4 6 ( V L ) ; 配列番号 1 4 8 ( V H ) および 1 5 2 ( V L ) ; 配列番号 1 5 4 ( V H ) および 1 5 6 ( V L ) ; 配列番号 1 5 8 ( V H ) および 1 6 0 ( V L ) ; 配列番号 1 6 2 ( V H ) および 1 6 4 ( V L ) ; および配列番号 1 6 6 ( V H ) および 1 6 8 ( V L ) からなる群より選択される、請求項 6 に記載の抗体または混合物。

【請求項 8】

抗 h C T L A 4 V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 が、それぞれ、配列番号 3、6 5、2 1、1 6、9、および 6 2 を含み、

抗 h P D 1 V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 が、それぞれ、配列番号 8 8、8 9、9 0、9 3、9 4、および 9 5 のアミノ酸配列を含む、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または混合物。

【請求項 9】

前記抗 h C T L A 4 V H が、配列番号 6 4 のアミノ酸配列に対し 4 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗 h C T L A 4 V L が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列に対し 4 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む、および / または

前記抗 h P D 1 V H が、配列番号 8 7 のアミノ酸配列に対し 4 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗 h P D 1 V L が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列に対し 4 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む

、  
請求項 8 に記載の抗体または混合物。

【請求項 10】

前記抗 h C T L A 4 V H が、配列番号 6 4 のアミノ酸配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗 h C T L A 4 V L が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む、および / または

前記抗 h P D 1 V H が、配列番号 8 7 のアミノ酸配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含み、前記抗 h P D 1 V L が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列に対し 2 つ以下のアミノ酸変化を含む配列と同一であるアミノ酸配列を含む

、  
請求項 9 に記載の抗体または混合物。

【請求項 11】

前記抗 h C T L A 4 抗体および / または前記抗 h P D 1 抗体が、ヒト、ヒト化、または霊長類 I g G 抗体である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体または混合物。

【請求項 12】

前記抗 C T L A 4 抗体および / または前記抗 h P D 1 抗体が、独立に、I g G 1 抗体、4 0 9 R を含む I g G 1 抗体、または I g G 4 抗体である、請求項 11 に記載の抗体または混合物。

【請求項 13】

(a) 前記抗 h C T L A 4 抗体および / または前記抗 h P D 1 抗体の重鎖 ( H C ) およ

び軽鎖（LC）が、44R/K（HC）および100D/E（LC）；44D/E（HC）および100R/K（LC）；105R/K（HC）および43D/E（LC）；105D/E（HC）および43R/K（LC）；147R/K（HC）および131D/E（LC）；147D/E（HC）および131R/K（LC）；168R/K（HC）および174D/E（LC）；168D/E（HC）および174R/K（LC）；181R/K（HC）および178D/E（LC）；ならびに181D/E（HC）および178R/K（LC）、からなる群より選択される1つまたは複数の電荷対を含み、および/または

（b）前記抗hCTLA4抗体および/または前記抗hPD1抗体のHCおよびLCが、126C（HC）および121Cまたは124C（LC）；128C（HC）および118C（LC）；133C（HC）および117Cまたは209C（LC）；134Cまたは141C（HC）および116C（LC）；168C（HC）および174C（LC）；170C（HC）および162Cまたは176C（LC）；173C（HC）および160C（LC）；ならびに183C（HC）および176C（LC）からなる群より選択される1つまたは複数の接触システイン対を含む、  
請求項1～12のいずれか1項に記載の抗体または混合物。

【請求項14】

（a）IgG1抗体である抗hCTLA4抗体であって、（1）それぞれが配列番号3、65、21、16、9および72のアミノ酸配列を含む、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3と、（2）配列番号64のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号67のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含むVLと、を含み、以下のアミノ酸変化：

その重鎖（HC）中の147Dおよびその軽鎖中の131K；そのHC中の位置170と173およびそのLC中の位置160と162におけるシステイン置換；そのHC中の255K；ならびにそのHC中の399Rおよび409E；  
を含む、抗hCTLA4抗体；および

（b）IgG4抗体である抗PD1抗体であって、（1）それぞれが88、89、90、93、94および95を含む、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3と、（2）配列番号87のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含むVH、および配列番号92のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含むVLと、を含む、抗PD1抗体；  
を含む抗体混合物。

【請求項15】

請求項1～13のいずれか1項に記載の抗体または混合物あるいは請求項14に記載の抗体混合物をコードする、1つまたは複数のポリヌクレオチド。

【請求項16】

請求項15に記載のポリヌクレオチドを含む、1つまたは複数のベクター。

【請求項17】

ウイルスベクターである、請求項16に記載のベクター。

【請求項18】

レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）、ワクシニアウイルス、改変ワクシニアウイルスアンカラ（MVA）、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、麻疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ニューカッスル病ウイルス、レオウイルス、またはボックスウイルスベクターである、請求項17に記載のベクター。

【請求項19】

請求項1～13のいずれか1項に記載の抗体または混合物あるいは請求項14に記載の抗体混合物、請求項15に記載のポリヌクレオチド、または請求項16～18のいずれか1項に記載のベクターを含む、医薬組成物。

【請求項20】

請求項 15 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 16 に記載のベクターが導入されている、宿主細胞。

【請求項 21】

CHO 細胞またはマウス骨髄腫細胞である請求項 20 に記載の宿主細胞。

【請求項 22】

請求項 20 または 21 に記載の宿主細胞を培養すること、および前記抗体または混合物を前記培地または細胞集団から回収するステップを含む、抗体または混合物の製造方法。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の抗体または混合物あるいは請求項 14 に記載の抗体混合物、請求項 15 に記載のポリヌクレオチド、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のベクター、または請求項 19 に記載の医薬組成物を含む、固形腫瘍または血液悪性腫瘍の患者の (1) 免疫応答を誘導または高めるおよび / または (2) その患者を治療する方法における使用のための医薬組成物。

【請求項 24】

前記患者が、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胃癌、膀胱癌、腎明細胞癌、ホジキンリンパ腫、または頭頸部扁平上皮細胞癌を有する、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 23 または 24 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、前記医薬組成物の投与の前に、後に、および / またはそれと同時に、追加の療法剤を投与することをさらに含み、前記追加の療法剤が、免疫調節性分子、照射、化学療法剤、標的化生物製剤、標的化阻害剤、および / または腫瘍溶解性ウイルスからなる群より選択される、医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の抗体または混合物あるいは請求項 14 に記載の抗体混合物、請求項 15 に記載のポリヌクレオチド、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のベクター、または請求項 19 に記載の医薬組成物を含む、感染症の患者を治療する方法における使用のための医薬組成物。