

【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4年8月12日(2022.8.12)

【国際公開番号】WO2020/043683

【公表番号】特表2021-535149(P2021-535149A)

【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【出願番号】特願2021-510824(P2021-510824)

【国際特許分類】

A 61K 39/395(2006.01)

10

A 61K 38/16(2006.01)

A 61K 45/00(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61P 35/04(2006.01)

A 61P 37/04(2006.01)

C 07K 16/46(2006.01)

C 07K 16/30(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

20

【F I】

A 61K 39/395 T

A 61K 38/16 Z N A

A 61K 45/00

A 61P 35/00

A 61P 43/00 1 2 1

A 61K 39/395 N

A 61P 35/04

A 61P 37/04

C 07K 16/46

30

C 07K 16/30

C 12N 15/13

C 12N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月3日(2022.8.3)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a)(i)SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii)SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii)SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、CD137/HER2二重特異性物質と、

(b)PD-1系阻害物質  
とを組み合わせてなる、対象においてがんを治療するための医薬。

50

**【請求項 2】**

対象においてがんを治療するための医薬であって、

(a) CD137/HER2二重特異性物質を含み、PD-1系阻害物質も対象に与えられ、その結果、対象が両方による治療を受けるまたは

(b) PD-1系阻害物質を含み、CD137/HER2二重特異性物質も対象に与えられ、その結果、対象が両方による治療を受け、

該 CD137/HER2二重特異性物質が、(i) SEQ ID NO: 64 に示す配列を有する重鎖可変領域の CDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii) SEQ ID NO: 65 に示す配列を有する軽鎖可変領域の CDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii) SEQ ID NO: 21 ~ 39 のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、

10

該医薬。

**【請求項 3】**

(a) PD-1系阻害物質と組み合わせて使用される、CD137/HER2二重特異性物質を含むまたは

(b) CD137/HER2二重特異性物質と組み合わせて使用される、PD-1系阻害物質を含む、対象においてがんを治療するための医薬であって、

該 CD137/HER2二重特異性物質が、(i) SEQ ID NO: 64 に示す配列を有する重鎖可変領域の CDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii) SEQ ID NO: 65 に示す配列を有する軽鎖可変領域の CDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii) SEQ ID NO: 21 ~ 39 のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、該医薬。

20

**【請求項 4】**

前記がんが HER2陽性かつ/または PD-L1 陽性である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 5】**

前記 CD137/HER2二重特異性物質および前記 PD-1 系阻害物質が連続的または同時に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 6】**

前記 CD137/HER2二重特異性物質が、約 0.05 mg/kg、約 0.15 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 5.0 mg/kg、または約 8.0 mg/kg の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の医薬。

30

**【請求項 7】**

前記 CD137/HER2二重特異性物質が、約 1 mg/kg ~ 約 8 mg/kg の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 8】**

前記 PD-1 系阻害物質が抗 PD-L1 抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 9】**

前記抗 PD-L1 抗体が、SEQ ID NO: 76 および SEQ ID NO: 77 に示す配列を有する、請求項 8 記載の医薬。

40

**【請求項 10】**

前記抗 PD-L1 抗体が約 1200 mg の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 8 または 9 記載の医薬。

**【請求項 11】**

前記 PD-1 系阻害物質が抗 PD-1 抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 12】**

前記 PD-1 系阻害物質が、SEQ ID NO: 72 および SEQ ID NO: 73 にまたは SEQ ID NO: 74 および SEQ ID NO: 75 に示す配列を有する抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項 13】**

50

前記PD-1系阻害物質が、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、チスレリズマブ、またはセミプリマブである、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項14】**

前記CD137/HER2二重特異性物質および前記PD-1系阻害物質が、以下の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～6または8～13のいずれか一項記載の医薬：

(a) 約0.05mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(b) 約0.15mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(c) 約0.5mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(d) 約1.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(e) 約2.5mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(f) 約5.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、または

(g) 約8.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質。

**【請求項15】**

少なくとも1回の投与サイクル、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、10サイクル、15サイクル、20サイクル、25サイクル、および30サイクルで前記CD137/HER2二重特異性物質および前記PD-1系阻害物質が投与され、該サイクルが約3週間の期間であるように、前記医薬が用いられることを特徴とする、請求項1～14のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項16】**

前記CD137/HER2二重特異性物質が、CD137に特異的なリポカリンムテインを含み、該リポカリンムテインが、N末端においてリンカーを介して抗HER2抗体の各重鎖のC末端に融合されており、CD137に特異的な該リポカリンムテインが、SEQ ID NO: 22に示す配列を有する、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項17】**

前記抗HER2抗体が、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 80に示す配列を有する、請求項16記載の医薬。

**【請求項18】**

前記CD137/HER2二重特異性物質が、SEQ ID NO: 81およびSEQ ID NO: 80に、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 82に、SEQ ID NO: 83およびSEQ ID NO: 80に、またはSEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 84に示す配列を有する、請求項1～17のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項19】**

前記がんが、進行性または転移性のHER2陽性固体腫瘍である、請求項1～18のいずれか一項記載の医薬。

**【請求項20】**

CD137/HER2二重特異性物質およびPD-1系阻害物質を含み、該CD137/HER2二重特異性物質抗体が、(i)SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii)SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii)SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、組合せであって、

10

20

30

40

50

該組合せが、少なくとも1回のサイクルにおいて対象に投与されるのに適しており、各サイクルについて、該CD137/HER2二重特異性物質が、約0.05mg/kg～約8mg/kg、約0.05mg/kg、約0.15mg/kg、約0.5mg/kg、約1.0mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、または約8.0mg/kgの用量で投与され、かつ該抗PD-1系阻害物質が約1200mgの用量で投与される、

該組合せ。

#### 【請求項21】

各サイクルについて、前記CD137/HER2二重特異性物質が約1mg/kg～約8mg/kgの用量で投与される、請求項20記載の組合せ。

#### 【請求項22】

(a) CD137/HER2二重特異性物質を含み、該CD137/HER2二重特異性物質抗体が、(i)SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii)SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii)SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、薬学的組成物；ならびに

(b) PD-1系阻害物質を含む薬学的組成物を含む、キット・オブ・パーツ。

#### 【請求項23】

前記CD137/HER2二重特異性物質が、約0.05mg/kg～約8mg/kg、約0.05mg/kg、約0.15mg/kg、約0.5mg/kg、約1.0mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、または約8.0mg/kgの単位投与量で存在し、かつ前記抗PD-1系阻害物質が約1200mgの単位投与量で存在する、請求項22記載のキット・オブ・パーツ。

#### 【請求項24】

前記CD137/HER2二重特異性物質が、約1mg/kg～約8mg/kgの単位投与量で存在する、請求項22または23記載のキット・オブ・パーツ。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

本明細書において使用される場合、「約(about)」または「約(approximately)」という用語とは、所与の値または範囲から20%以内、好ましくは15%以内、好ましくは10%以内、およびより好ましくは5%以内を意味する。また、その実際の数も含む。すなわち、「約20」には、20という数も含まれる。

#### [本発明1001]

(a)(i) SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii) SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii) SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、CD137/HER2二重特異性物質、ならびに

(b) PD-1系阻害物質

を対象に投与する段階を含む、該対象においてがんを治療する方法。

#### [本発明1002]

(a) 対象にCD137/HER2二重特異性物質を投与する段階であって、PD-1系阻害物質も対象に与えられ、その結果、対象が両方による治療を受ける、該段階、または

(b) 対象にPD-1系阻害物質を投与する段階であって、CD137/HER2二重特異性物質も対象に与えられ、その結果、対象が両方による治療を受ける、該段階を含む、該対象においてがんを治療する方法であって、

該CD137/HER2二重特異性物質が、(i) SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変

10

20

30

40

50

領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii)SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii)SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、該方法。

[本発明1003]

前記がんがHER-2陽性かつ/またはPD-L1陽性である、本発明1001または1002の方  
法。

[本発明1004]

増強された抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1001～1003のいずれかの方  
法。

10

[本発明1005]

単独の前記CD137/HER2二重特異性物質または前記PD-1系阻害物質と比べて、相加  
的な抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

単独の前記CD137/HER2二重特異性物質または前記PD-1系阻害物質と比べて、相乗  
的な抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記抗腫瘍効果が、

20

(a)腫瘍に関係する免疫応答の刺激；

(b)IL-2分泌の増大；

(c)腫瘍微小環境におけるIL-2分泌の増大；

(d)IFN- $\gamma$ 分泌の増大；

(e)腫瘍微小環境におけるIFN- $\gamma$ 分泌の増大；

(f)CD4 $\pm$ T細胞の増殖；

(g)腫瘍微小環境におけるCD4 $\pm$ T細胞の増殖；

(h)CD8 $\pm$ T細胞の増殖；

(i)腫瘍微小環境におけるCD8 $\pm$ T細胞の増殖；

(j)腫瘍浸潤リンパ球の増殖；

(k)NK細胞の活性化、および抗体依存性細胞媒介性細胞障害(ADCC)の増大；

30

(l)腫瘍微小環境における、NK細胞の活性化およびADCCの増大；

(m)腫瘍微小環境におけるCD4レベルの上昇；

(n)腫瘍微小環境におけるCD4レベルの低下；

(o)腫瘍微小環境におけるCD8レベルの上昇；

(p)腫瘍微小環境におけるCD8レベルの低下；

(q)腫瘍微小環境におけるPD-L1レベルの上昇；

(r)腫瘍微小環境におけるPD-L1レベルの低下；

(s)腫瘍微小環境におけるKi67レベルの上昇；

(t)腫瘍微小環境におけるKi67レベルの低下；

(u)腫瘍微小環境におけるCD137レベルの上昇；

40

(v)腫瘍微小環境におけるCD137レベルの低下；

(w)腫瘍微小環境におけるHER2レベルの上昇；

(x)腫瘍微小環境におけるHER2レベルの低下；

(y)腫瘍微小環境におけるIL-8レベルの上昇；

(z)腫瘍微小環境におけるIL-8レベルの低下；

(aa)腫瘍微小環境におけるFoxP3レベルの上昇；

(ab)腫瘍微小環境におけるFoxP3レベルの低下；

(ac)腫瘍サイズの縮小；

(ad)腫瘍増殖の抑制；

(ae)腫瘍転移の抑制；

50

(af)再発の遅延；または

(ag)全生存期間の改善

からなる群より選択される、本発明1004～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

少なくとも1回の投与サイクルを含み、該サイクルが約3週間の期間であり、該少なくとも1回のサイクルのそれについて、少なくとも1用量の前記CD137/HER2二重特異性物質が投与され、かつ少なくとも1用量の前記PD-1系阻害物質が投与される、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記CD137/HER2二重特異性物質および前記PD-1系阻害物質が連続的または同時に投与される、本発明1001～1008のいずれかの方法。

10

[本発明1010]

前記CD137/HER2二重特異性物質が、約0.05mg/kg、約0.15mg/kg、約0.5mg/kg、約1.0mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、または約8.0mg/kgの用量で投与される、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

前記PD-1系阻害物質が抗PD-L1抗体である、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

前記抗PD-L1抗体が、SEQ ID NO: 76およびSEQ ID NO: 77に示す配列を有する、本発明1011の方法。

20

[本発明1013]

前記抗PD-L1抗体が約1200mgの用量で投与される、本発明1011または1012の方法

—

[本発明1014]

前記PD-1系阻害物質が抗PD-1抗体である、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1015]

前記PD-1系阻害物質が、SEQ ID NO: 72およびSEQ ID NO: 73にまたはSEQ ID NO: 74およびSEQ ID NO: 75に示す配列を有する抗体である、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1016]

前記PD-1系阻害物質が、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、チスレリズマブ、またはセミプリマブである、本発明1001～1010のいずれかの方法。

30

[本発明1017]

前記CD137/HER2二重特異性物質および前記PD-1系阻害物質が、以下の用量で投与される、本発明1001～1016のいずれかの方法：

(a)約0.05mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(b)約0.15mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(c)約0.5mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(d)約1.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(e)約2.5mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、

(f)約5.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質、または

(g)約8.0mg/kgのCD137/HER2二重特異性物質および約1200mgのPD-1系阻害物質。

40

[本発明1018]

50

少なくとも1回の投与サイクル、例えば、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、10サイクル、15サイクル、20サイクル、25サイクル、および30サイクルを含み、該サイクルが約3週間の期間である、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

1用量の前記CD137/HER2二重特異性物質および1用量の前記PD-1系阻害物質を互いに連続的に、各3週間サイクルの1日目に投与する段階を含む、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

1用量の前記CD137/HER2二重特異性物質および1用量の前記PD-1系阻害物質を互いに連続的に、30回の3週間サイクルの間、各サイクルの1日目に投与する段階を含む、本発明1001～1019のいずれかの方法。

10

[本発明1021]

前記CD137/HER2二重特異性物質が、CD137に特異的なリポカリンムテインを含み、該リポカリンムテインが、N末端においてリンカーを介して抗HER2抗体の各重鎖のC末端に融合されている、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

CD137に特異的な前記リポカリンムテインが、SEQ ID NO: 22に示す配列を有する、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記抗HER2抗体が、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 80に示す配列を有する、本発明1022の方法。

20

[本発明1024]

前記CD137/HER2二重特異性物質が、SEQ ID NO: 81およびSEQ ID NO: 80に、SEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 82に、SEQ ID NO: 83およびSEQ ID NO: 80に、またはSEQ ID NO: 79およびSEQ ID NO: 84に示す配列を有する、本発明1001～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記がんが、進行性または転移性のHER-2陽性固形腫瘍である、本発明1001～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記対象が以前に治療されている、本発明1001～1025のいずれかの方法。

30

[本発明1027]

前記対象が抗HER2療法によって以前に治療されている、本発明1001～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記対象がPD-1系阻害物質療法によって以前に治療されている、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

前記治療が、腫瘍特異的免疫応答の刺激、腫瘍サイズの縮小、腫瘍細胞増殖の抑制、転移の抑制、完全寛解、部分寛解、疾患の安定、再発前の期間の延長、生存期間の延長、完全奏功、および部分奏功より選択される少なくとも1つの効果をもたらす、本発明1001～1028のいずれかの方法。

40

[本発明1030]

CD137/HER2二重特異性物質抗体およびPD-1系阻害物質を含み、該CD137/HER2二重特異性物質抗体が、(i)SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii)SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii)SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、組合せであって、

該組合せが、少なくとも1回のサイクルにおいて対象に投与されるのに適しており、

50

各サイクルについて、該CD137/HER2二重特異性物質が、約0.05mg/kg、約0.15mg/kg、約0.5mg/kg、約1.0mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、または約8.0mg/kgの用量で投与され、かつ該抗PD-L1系阻害物質が約1200mgの用量で投与される、該組合せ。

[本発明1031]

前記CD137/HER2二重特異性物質および前記抗PD-L1抗体が連続的または同時に投与される、本発明1030の組合せ。

[本発明1032]

HER2陽性かつ/またはPD-L1陽性の腫瘍を治療するために使用することができる、本発明1030または1031の組合せ。

10

[本発明1033]

増強された抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1030～1032のいずれかの組合せ。

[本発明1034]

単独の前記CD137/HER2二重特異性物質または前記PD-1系阻害物質と比べて、相加的な抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1030～1033のいずれかの組合せ。

[本発明1035]

単独の前記CD137/HER2二重特異性物質または前記PD-1系阻害物質と比べて、相乗的な抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1030～1033のいずれかの組合せ。

20

[本発明1036]

(a) CD137/HER2二重特異性物質抗体を含み、該CD137/HER2二重特異性物質抗体が、(i) SEQ ID NO: 64に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメイン、CDR3ドメイン、(ii) SEQ ID NO: 65に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1ドメイン、CD2ドメイン、CDR3ドメイン、および(iii) SEQ ID NO: 21～39のいずれか1つに示す配列を有するリポカリンムテインを含む、薬学的組成物；ならびに

(b) PD-1系阻害物質を含む薬学的組成物

を含む、キット・オブ・パーツ。

[本発明1037]

前記CD137/HER2二重特異性物質が、約0.05mg/kg、約0.15mg/kg、約0.5mg/kg、約1.0mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、または約8.0mg/kgの単位投与量で存在し、かつ前記抗PD-L1系阻害物質が約1200mgの単位投与量で存在する、本発明1036のキット・オブ・パーツ。

30

[本発明1038]

CD137/HER2二重特異性物質を含む前記薬学的組成物、およびPD-1系阻害物質を含む前記薬学的組成物が、相加的または相乗的な抗腫瘍効果をもたらすことができる、本発明1036または1037のキット・オブ・パーツ。

40

50