

【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5年6月21日(2023.6.21)

【国際公開番号】WO2020/252471
 【公表番号】特表2022-536370(P2022-536370A)
 【公表日】令和4年8月15日(2022.8.15)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-148
 【出願番号】特願2021-573797(P2021-573797)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)
 C 0 7 K 16/28(2006.01)
 C 1 2 N 15/63(2006.01)
 C 1 2 N 15/62(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)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)

20

C 0 7 K 16/46(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 K 45/00(2006.01)
 A 6 1 K 38/19(2006.01)
 A 6 1 K 31/713(2006.01)
 A 6 1 K 35/12(2015.01)
 A 6 1 K 35/17(2015.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)

30

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 C 0 7 K 14/52(2006.01)
 C 0 7 K 19/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13
 C 0 7 K 16/28 Z N A
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 15/62 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
 C 1 2 N 5/0783
 C 0 7 K 16/46
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 38/19
 A 6 1 K 31/713
 A 6 1 K 35/12

40

50

A 6 1 K 35/17 A
 A 6 1 K 48/00
 C 1 2 N 15/113 Z
 C 0 7 K 14/52
 C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月13日(2023.6.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

【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】

重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、ヒトプログラム細胞死1(PD-1)タンパク質に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、

G - (X₁) - TF - (X₂X₃) - Y - (X₄) (配列番号81)、G - (X₅) - TF - (X₆X₇X₈) - A (配列番号82)、GDSVSSDNYF (配列番号43)

20

、またはGYTFNRFNG (配列番号55)を含む、CDR1、

ISWNSGSI (配列番号19)、IYPDDSDT (配列番号33)、VYYNGNT (配列番号45)、TNPYNGNT (配列番号57)、またはISYDGSNK (配列番号69)を含む、CDR2、

ASDYGDKYYYYGMDV (配列番号21)、AFWGA S GAPVNGFDI (配列番号35)、AETPTPTS Y FNSGPFDS (配列番号47)、ARVVA VNGMDV (配列番号59)、ASQTVAGSDY (配列番号71)、またはASDYGDKYSYYYGMDV (配列番号79)を含む、CDR3、

またはそれらのCDRの組み合わせ

を含み、かつ

30

前記軽鎖は、

SSNIGSNT (配列番号24)、SSNIGAGYV (配列番号37)、SNNVGAHG (配列番号49)、SGSIAAYY (配列番号61)、またはNIGSKS (配列番号73)を含む、CDR1、

(X₉) - DN (配列番号83)、(X₁₀) - NN (配列番号84)、またはDDSD (配列番号75)を含む、CDR2、

AAWDGGLNGRGV (配列番号28)、AAWDDSLNAPV (配列番号41)、SSWDSSL S GYV (配列番号53)、QSYDSSNLWV (配列番号65)

、またはQVWH S VSDQGV (配列番号77)を含む、CDR3、

またはそれらのCDRの組み合わせ

40

を含む、

単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

完全ヒトであるか、またはヒト化されている、または、

単一特異性、二重特異性、または多重特異性である、または、

単鎖抗体である、または、

少なくとも 1×10^{-6} Mの結合親和性を有する、または、

重鎖定常領域、軽鎖定常領域、Fc領域、またはそれらの組み合わせをさらに含む、または、

X₁、X₄、X₅、またはX₈は、非極性アミノ酸残基であり、任意で、X₁、X₄、X₅

50

、または X₈ は、チロシン (Y)、フェニルアラニン (F)、またはアラニン (A)である、または、

X₂、X₃、X₄、X₆、X₇、または X₈ は、極性アミノ酸残基である、任意で、X₂、X₃、X₄、X₆、X₇、または X₈ は、アスパラギン酸 (D)、スレオニン (T)、セリン (S)、またはトリプトファン (W)である、または、

X₁ は、フェニルアラニン (F)またはチロシン (Y)である、または、

X₂ は、アスパラギン酸 (D)、スレオニン (T)、セリン (S)である、または、

X₃ は、アスパラギン酸 (D)、スレオニン (T)、セリン (S)である、または、

X₄ は、アラニン (A)またはトリプトファン (W)である、または、

X₅ は、フェニルアラニン (F)またはチロシン (Y)である、または、

X₆ は、アスパラギン酸 (D)またはセリン (S)である、または、

X₇ は、アスパラギン酸 (D)またはセリン (S)である、または、

X₈ は、フェニルアラニン (F)またはチロシン (Y)である、または、

X₉ は、極性親水性アミノ酸残基であり、任意で、X₉ は、グルタミン酸 (E)、アスパラギン (N)、またはアスパラギン酸 (D)である、または、

X₁₀ は、極性親水性アミノ酸残基であり、任意で、X₁₀ は、セリン (S)またはアルギニン (R)である、

請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの抗体を含む抗体組成物であって、前記少なくとも 1 つの抗体は、2 つの重鎖および 2 つの軽鎖を含み、

前記重鎖の C D R は、配列番号 1 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 119；または配列番号 3 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 119；または配列番号 5 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 121；または配列番号 7 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 115；または配列番号 9 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 114；または配列番号 12 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 119；または配列番号 13 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 119；または配列番号 15 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 119に見出される参照生殖系列 C D R と同一であるが、前記重鎖 C D R の少なくとも 1 つは、その参照 C D R と比較して単一アミノ酸置換によって異なり、かつ

前記軽鎖の C D R は、配列番号 2 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 116；または配列番号 4 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 115；または配列番号 6 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 115；または配列番号 8 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 114；または配列番号 10 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 115；または配列番号 11 の I M G T ナンバリングによる残基 27 ~ 38、残基 56 ~ 65、および残基 105 ~ 116に見出される参照生殖系列 C D R と同一であるが、前記軽鎖 C D R の少なくとも 1 つは、その参照 C D R と比較して単一アミノ酸置換によって異なり、かつ

前記抗体組成物は、F C C'鎖によって生成される P D - 1 面内のアミノ残基を含むエピトープに結合するが、配列番号 X X 中の非隣接アミノ酸を含む P D - 1 の C' D ループと接触しない、抗体組成物。

【請求項 4】

ヒトプログラム細胞死 1 (P D - 1) タンパク質に結合する単離された抗体またはその

10

20

30

40

50

断片であって、

(a) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(b) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 39 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 41 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(c) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 45 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 49 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 53 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(d) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 59 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 65 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(e) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 73 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(f) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(g) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(h) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(i) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または、

(j) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3

を含む、単離された抗体またはその断片。

【請求項 5】

配列番号 1、3、5、7、9、12、13、および 15 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 2、4、6、8、10、および 11 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、ヒト P D - 1 タンパク質に結合する単離された抗体またはその断片。

【請求項 6】

重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、P D - 1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 1 と約 95% 同一

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 2 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 3 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 4 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 5 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 6 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 7 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 8 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 9 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 10 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 11 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 12 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 2 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 13 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 2 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 13 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 11 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片、または
 重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含む、PD-1 に結合する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖は、配列番号 15 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖は、配列番号 11 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含む、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

請求項 1、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、または 35 に記載の断片と、免疫細胞上の分子に対する特異性を有する第 2 の抗原結合断片とを含む、単離された二重特異性抗体。

【請求項 8】

前記分子は、B7H3、B7H4、CD27、CD28、CD40、CD40L、CD47、CD122、CTLA-4、GITR、GITRL、ICOS、ICOSL、LAG-3、LIGHT、OX-40、OX40L、PD-1、TIM3、4-1BB、TIGIT、VISTA、HEVM、BTLA、および KIR からなる群から選択される、または
 前記断片および第 2 の断片のそれぞれは、Fab 断片、単鎖可変断片 (scFv)、または

F c 断片をさらに含む、

請求項 7 に記載の二重特異性抗体。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体をコードする、または請求項 7 ~ 8 のいずれか一項に記載二重特異性抗体をコードする、核酸。

【請求項 10】

i) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、または、ii) 請求項 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含み、任意で、前記治療剤は、毒素、放射性標識、s i R N A、小分子、またはサイトカインである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

i) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチド、または

ii) 請求項 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体またはその断片をコードする 1 つ以上のポリヌクレオチド

を含む、単離された細胞。

【請求項 13】

請求項 9 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 14】

請求項 13 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 15】

請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの抗体組成物、対象に少なくとも 1 つの抗体を投与するための注射器、針、またはアプリーター、および使用説明書を含む、キット。

【請求項 16】

キメラ抗原受容体を含む操作された細胞であって、前記キメラ抗原受容体は、癌細胞の表面上の抗原に特異的な細胞外リガンド結合ドメインを含み、前記抗原は P D - 1 を含む、操作された細胞。

【請求項 17】

前記細胞外リガンド結合ドメインは、抗体またはその断片を含み、任意で前記抗体は、表 12 の C D R 1、C D R 2、および / または C D R 3、またはそれらの任意の組み合わせを含む、または

前記抗体は、表 1 ~ 11 による V H および / または V L、またはそれらの任意の組み合わせを含む、または

前記操作された細胞は、T 細胞、N K 細胞、または N K T 細胞を含み、任意で、前記 T 細胞は、C D 4 +、C D 8 +、C D 3 + p a n T 細胞、またはそれらの任意の組み合わせである、

請求項 16 に記載の操作された細胞。

【請求項 18】

治療有効量の、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体、請求項 10 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項 16 ~ 17 のいずれか一項に記載の操作された細胞を含む、対象における癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 19】

前記癌は P D - 1 を発現する、または

前記癌は、非小細胞肺癌、黒色腫、卵巣癌、リンパ腫、または腎細胞癌を含む、または化学療法剤をさらに含む、

請求項 18 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50