

【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20日(2023.6.20)

【国際公開番号】WO2020/252478
 【公表番号】特表2022-536913(P2022-536913A)
 【公表日】令和4年8月22日(2022.8.22)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-153
 【出願番号】特願2021-573799(P2021-573799)
 【国際特許分類】

10

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 N 15/63(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

A 6 1 K 38/19(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 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(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 P 35/02(2006.01)

30

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

【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 N 15/63 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
 A 6 1 K 38/19
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/713

40

50

A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 35/17 A
 A 6 1 P 35/02
 C 1 2 N 15/113 Z
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 14/52

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月12日(2023.6.12)

【手続補正1】

10

【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】

ヒトプログラム細胞死1(PD-1)タンパク質およびインターロイキン-12(IL-12)受容体に結合する、単離された多重特異性抗体またはその抗原結合断片であって

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)、もしくはGYTFNRF(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)、もしくはISYDGSNK(配列番号69)を含む、CDR2、

ASDYGDKYYYGMDV(配列番号21)、AFWGA S GAPVNGFDI(配列番号35)、ATETPPTS Y FNSGPFDS(配列番号47)、ARVVA VNGMDV(配列番号59)、ASQTVAGSDY(配列番号71)、もしくはASDYGDKYSY GMDV(配列番号79)を含む、CDR3、

またはそれらのCDRの組み合わせ

30

を含む、重鎖、

SSNIGSNT(配列番号24)、SSNIGAGYV(配列番号37)、SNNVGAHG(配列番号49)、SGSIAAYY(配列番号61)、もしくはNIGSKS(配列番号73)を含む、CDR1、

(X₉)-DN(配列番号83)、(X₁₀)-NN(配列番号84)、もしくはDDS(配列番号75)を含む、CDR2、

AAWDGGLNGRGV(配列番号28)、AAWDDSLNAPV(配列番号41)、SSWDSLSGYV(配列番号53)、QSYDSSNLWV(配列番号65)、もしくは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、軽鎖、または

それらの組み合わせ

を含み、かつ、定常領域と、リンカーと、配列番号129に対して少なくとも90%の同一性を有するIL-12アミノ酸配列とをさらに含む、単離された多重特異性抗体またはその抗原結合断片。

【請求項2】

前記抗体が、二重特異性である、または

前記抗体が、単鎖抗体である、または

前記抗体が、少なくとも 1.0×10^{-6} Mの結合親和性を有する、または

前記定常領域が、重鎖定常領域、軽鎖定常領域、Fc領域、もしくはそれらの組み合わせ

50

せを含む、または

X₁、X₄、X₅もしくはX₈が、非極性アミノ酸残基である、または

X₁、X₄、X₅もしくはX₈が、チロシン(Y)、フェニルアラニン(F)、もしくはアラニン(A)である、または

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

X₁が、フェニルアラニン(F)もしくはチロシン(Y)である、または

X₂が、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が、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が、アラニン(A)もしくはトリプトファン(W)である、または

X₅が、フェニルアラニン(F)もしくはチロシン(Y)である、または

X₆が、アスパラギン酸(D)もしくはセリン(S)である、または

X₇が、アスパラギン酸(D)もしくはセリン(S)である、または

X₈が、フェニルアラニン(F)もしくはチロシン(Y)である、または

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

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

請求項1に記載の抗体。

【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つの抗体が、2つの重鎖および2つの軽鎖を含み、

前記重鎖のCDRが、配列番号1のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と119の間、または配列番号3のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と119の間、または配列番号5のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と121の間、または配列番号7のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と115の間、または配列番号9のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と114の間、または配列番号12のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と119の間、または配列番号13のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と119の間、または配列番号15のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と119の間に存在する参照生殖細胞系列のCDRと同一であり、ただし、前記重鎖のCDRの少なくとも1つが、その参照CDRと比較して単一のアミノ酸置換によって異なり、かつ

前記軽鎖のCDRが、配列番号2のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と116の間、または配列番号4のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と115の間、または配列番号6のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と115の間、または配列番号8のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と114の間、または配列番号10のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と115の間、または配列番号11のIMGTナンバリングによる、残基27と38、残基56と65、および残基105と116の間に存在する参照生殖細胞系列のCDRと同一であり、ただし、前記軽鎖のCDRの少なくとも1つが、その参照CDRと比較して単一のアミノ酸置換によって異なり、

前記抗体組成物が、FCC'鎖によって生成されるPD-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XX中の非隣接アミノ酸を含むPD-1のC'Dループとは接触せず、かつ

10

20

30

40

50

前記抗体が、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL-12 アミノ酸配列とをさらに含む、抗体組成物。

【請求項 4】

ヒトプログラム細胞死 1 (PD-1) タンパク質およびインターロイキン-12 (IL-12) 受容体に結合する、単離された多重特異性抗体またはその断片であって、

(a) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(b) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 39 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 41 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(c) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 45 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 49 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 53 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(d) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 59 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 65 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(e) 配列番号 67 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 73 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 77 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(f) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(g) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(h) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(i) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3、または

(j) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む VH CDR 1、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR 2、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む VH CDR 3、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む VL CDR 1、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む VL CDR 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む VL CDR 3

を含み、かつ、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL-12 アミノ酸配列とをさらに含む、単離された多重特異性抗体またはその断片。

【請求項 5】

10

20

30

40

50

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、ヒト PD - 1 タンパク質に結合し、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み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくははそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 2 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

10

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくははそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 3 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 4 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

20

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくははそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 5 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 6 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくははそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 7 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 8 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

30

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、またはそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 9 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 10 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

40

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくははそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 11 と約 95% 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 12 (IL - 12) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 129 に対して少なくとも 90% の同一性を有する IL - 12 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくははその抗原結合断片であって、前記抗体が、PD - 1

50

に結合し、重鎖、軽鎖、もしくはそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 2 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 2 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片であって、前記抗体が、P D - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくはそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 3 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 2 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片であって、前記抗体が、P D - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくはそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 3 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 1 1 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片、または

単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片であって、前記抗体が、P D - 1 に結合し、重鎖、軽鎖、もしくはそれらの組み合わせを含み、前記重鎖が、配列番号 1 5 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記軽鎖が、配列番号 1 1 と約 9 5 % 同一のアミノ酸配列を含み、かつ前記抗体が、インターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 受容体に結合し、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とを含む、単離された多重特異性抗体もしくはその抗原結合断片。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体をコードする、核酸。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体またはその断片と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、任意で、少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含み、さらに任意で、前記治療剤が、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、薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 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を含む、単離された細胞。

【請求項 9】

請求項 6 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 10】

請求項 9 に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項 11】

請求項 7 に記載の少なくとも 1 つの抗体組成物と、対象に前記少なくとも 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と、使用説明書とを含む、キット。

【請求項 12】

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が、がん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、前記抗原が P D - 1 を含む、操作された細胞、または

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が、がん細胞の表面上の第 1 の抗原および第 2 の抗原に特異的な細胞外リガンド結合ドメインを含み、

10

20

30

40

50

前記第 1 の抗原が C X C R 4 を含み、かつ前記第 2 の抗原が C L D N 4 を含むか、もしくは前記第 1 の抗原が C A I X を含み、かつ前記第 2 の抗原が C D 7 0 を含むか、もしくは前記第 1 の抗原が M U C 1 を含み、かつ前記第 2 の抗原が M s l n を含む、操作された細胞。

【請求項 1 3】

前記細胞外リガンド結合ドメインが、抗体もしくはその断片を含み、任意で、前記抗体が、表 1 ~ 1 1 による V H および / あるいは V L、もしくはそれらの任意の組み合わせを含み、かつ前記抗体が、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とをさらに含む、または

前記抗体が、表 1 2 の C D R 1、C D R 2、および / もしくは C D R 3、またはそれらの任意の組み合わせを含み、かつ前記抗体が、定常領域と、リンカーと、配列番号 1 2 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する I L - 1 2 アミノ酸配列とをさらに含む、請求項 1 2 に記載の操作された細胞。

10

【請求項 1 4】

前記操作された細胞が、T細胞、NK細胞、またはNK T細胞を含み、任意で、前記T細胞が、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 1 2 に記載の操作された細胞。

【請求項 1 5】

がんを治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体、請求項 7 に記載の薬学的組成物、または請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の C A R 組成物を含む組成物。

20

【請求項 1 6】

前記がんが、P D - 1 を発現する、または

前記がんが、非小細胞肺癌、黒色腫、卵巣がん、リンパ腫、B細胞慢性リンパ性白血病 (C L L)、もしくは腎細胞がんを含む、または

前記対象に化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

30

40

50