

請求の範囲

- [請求項1] PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する、二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片であって、PD-1に特異的に結合する第一アームが、
- (A) (a) 配列番号6のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号7のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 - (c) 配列番号8のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
 - (B) (a) 配列番号9のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号10のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 - (c) 配列番号11のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
 - (C) (a) 配列番号12のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号13のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 - (c) 配列番号14のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、
 - (D) (a) 配列番号15のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号16のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 - (c) 配列番号17のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVH、ならびに
 - (E) (a) 配列番号18のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号19のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および
 - (c) 配列番号20のアミノ酸配列からなるVH-CDR3を有するVHから選択される何れか一つのVH、ならびに
 - (F) (a) 配列番号26のアミノ酸配列からなるVL-CDR1、
 - (b) 配列番号27のアミノ酸配列からなるVL-CDR2および
 - (c) 配列番号28のアミノ酸配列からなるVL-CDR3を有するVLを含み、
- CD3に特異的に結合する第二アームが、
- (A) (a) 配列番号37のアミノ酸配列からなるVH-CDR1、
 - (b) 配列番号38のアミノ酸配列からなるVH-CDR2および

(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH ならびに

- (B) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
- (b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
- (c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含み、

ここで、当該 IgG₁ 抗体の 2 個の重鎖定常領域中の (1) EU ナンバリングシステムにおける 252 番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2) EU ナンバリングシステムにおける 434 番目のアスパラギンがロイシンに、および/または (3) EU ナンバリングシステムにおける 438 番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されており、

さらに、PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 の何れか一つまたは複数の CDR において、各々その任意の 1~5 個のアミノ酸残基が保存的アミノ酸に置換されていてもよく、および/または、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける、VH-CDR1、VH-CDR2 および VH-CDR3 の何れか一つまたは複数の CDR において、各々その任意の 1~5 個のアミノ酸残基が保存的アミノ酸に置換されていてもよい、当該二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 2]

PD-1 に特異的に結合する第一アームが、

- (A) (a) 配列番号 6 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
- (b) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
- (c) 配列番号 8 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
- (B) (a) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
- (b) 配列番号 10 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
- (c) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
- (C) (a) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
- (b) 配列番号 13 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 14 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、
(D) (a) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 16 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 17 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、な
らびに
(E) (a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH から
選択される何れか一つの VH、ならびに
(F) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
(b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
(c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含
み、
CD3 に特異的に結合する第二アームが、
(A) (a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する VH、な
らびに
(B) (a) 配列番号 26 のアミノ酸配列からなる VL-CDR1、
(b) 配列番号 27 のアミノ酸配列からなる VL-CDR2 および
(c) 配列番号 28 のアミノ酸配列からなる VL-CDR3 を有する VL を含
む、請求項 1 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項3]

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 7 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 8 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
(i i) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求
項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項4]

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 10 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 11 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
(ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求
項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項5]

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
(a) 配列番号 12 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 13 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 14 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
(ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求
項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項6]

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
(a) 配列番号 15 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 16 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 17 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
(ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および

(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項7]

(i) PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、
(a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有し、
(ii) CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる VH-CDR1、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる VH-CDR2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる VH-CDR3 を有する、請求項 1 または 2 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項8]

PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH の FR1、FR2 および FR3 領域が、生殖細胞系列型 V 遺伝子 IGHV7-4-1 の体細胞突然変異を受けた当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列に各々対応し、フレームワーク 4 領域が、生殖細胞系列型 J 遺伝子 JH6c の体細胞突然変異を受けた当該遺伝子にコードされるアミノ酸配列（但し、VH-CDR3 領域に含まれるアミノ酸配列を除く。）からなる、請求項 1 ～ 7 の何れか一項記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項9]

PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列、または当該 VH のアミノ酸配列と少なくとも 80% 同一なアミノ酸配列からなる、請求項 1 ～ 8 の何れか一項に記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項10]

CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、配列番号 36 のアミノ酸配列、または当該 VH のアミノ酸配列と少なくとも 80% 同一なアミノ酸配列からなる、請求項 1 ～ 9 の何れか一項に記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項11]

PD-1 に特異的に結合する第一アームの VH が、配列番号 1、配列番号 2

、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームの VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 12] PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける VH が、配列番号 1 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 3 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 13] PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける VH が、配列番号 2 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 4 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 14] PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける VH が、配列番号 3 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 5 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 15] PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける VH が、配列番号 4 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 6 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 16] PD-1 に特異的に結合する第一アームにおける VH が、配列番号 5 のアミノ酸配列からなり、CD3 に特異的に結合する第二アームにおける VH が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 または 7 記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

[請求項 17] PD-1 に特異的に結合する第一アームおよび／または CD3 に特異的に結合する第二アームが、各々、配列番号 2 5 のアミノ酸配列からなる VL を有する、請求項 1 ～ 1 6 の何れか一項に記載の二重特異性 IgG₁ 抗体またはその抗体断片。

- [請求項18] PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する、二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片であって、
- 、
- (A) PD-1に特異的に結合する第一アームが、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有し、ならびに
- (B) CD3に特異的に結合する第二アームが、配列番号36のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有し、当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中の(1) EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2) EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および／または(3) EUナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項19] PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する、二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームが、(1) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームのPD-1への結合もしくは(2) 当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のPD-1への結合に交差競合し、当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中の(1) EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、(2) EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および／または(3) EU

ナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

- [請求項20] PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する、二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片であって、当該PD-1に特異的に結合する第一アームによるPD-1への結合が、（１）配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４および配列番号５から選択される何れか一のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号２５のアミノ酸配列からなるVLを有する、PD-1に特異的に結合する第一アームもしくは（２）当該VHおよびVLからなるPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域によって交差競合され、当該IgG₁抗体の２個の重鎖定常領域中の（１）EUナンバリングシステムにおける252番目のメチオニンがグルタミン酸、プロリン、アルギニンもしくはアスパラギン酸に、（２）EUナンバリングシステムにおける434番目のアスパラギンがロイシンに、および／または（３）EUナンバリングシステムにおける438番目のグルタミンがグルタミン酸に各々置換されている、当該二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項21] さらに、当該CD3に特異的に結合する第二アームが、（１）配列番号３６のアミノ酸配列からなるVHおよび配列番号２５のアミノ酸配列からなるVLを有する、CD3に特異的に結合する第二アームのCD3への結合または（２）当該VHおよびVLからなるCD3に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のCD3への結合に交差競合する、請求項１９または２０記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項22] PD-1に特異的に結合する第一アームがPD-1およびPD-L1間の相互作用を許容する、請求項１～２１の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項23] 投与中あるいは投与してから24時間以内におけるサイトカイン産生が十分に低減された、請求項１～２２の何れか一項に記載の二重特異性

- IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項24] サイトカインが、少なくともIL-2、IFN- γ またはTNF- α である、請求項23記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項25] 当該二重特異性IgG₁抗体のFc受容体への結合が消失あるいは減弱された請求項1～24の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項26] 当該IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステムにおける235番目のロイシンが各々グリシンに置換され、および／または236番目のグリシンが各々アルギニンに置換された請求項25記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項27] PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUナンバリングシステムによる351番目のロイシンがリシンに置換され、かつ366番目のスレオニンがリシンに置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換された請求項1～26の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項28] PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖における定常領域中のEUナンバリングシステムによる351番目のロイシンがアスパラギン酸に置換され、かつ368番目のロイシンがグルタミン酸に置換され、CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖における定常領域中の351番目のロイシンがリシンに置換され、かつ366番目のスレオニンがリシンに置換された請求項1～26の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項29] 当該二重特異性IgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステムによる447番目のリシンが各々欠如している、請求項1～28の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項30] 当該IgG₁抗体における2個の重鎖定常領域中のEUナンバリングシステ

ムにおける252番目のメチオニンがアスパラギン酸に置換された請求項1～29の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項31] 胎児性Fc受容体への結合が消失あるいは減弱した請求項1～30の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項32] 請求項1～31の何れか一項記載のIgG₁抗体の血液中での半減期が、当該アミノ酸置換されていないもとの抗体に比べ短縮された特徴を有する、請求項1～31の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項33] 請求項1～32の何れか一項記載のIgG₁抗体の血液中での半減期が、当該アミノ酸置換されていないもとの抗体に比べ、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%短縮された特徴を有する、請求項1～32の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項34] PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46および配列番号47から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～33の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項35] CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52および配列番号53から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～34の何れか一項記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

[請求項36] PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖および／またはCD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、請求項1～35の何れか一項に記載の二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。

- [請求項37] PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片であって、
- (A) PD-1に特異的に結合する第一アームのVHを有する重鎖が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4および配列番号5から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46および配列番号47から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、
- (B) PD-1に特異的に結合する第一アームのVLを有する軽鎖が、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含み、
- (C) CD3に特異的に結合する第二アームのVHを有する重鎖が、配列番号36のアミノ酸配列からなるVHならびに配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52および配列番号53から選択される何れか一つのアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含み、および
- (D) CD3に特異的に結合する第二アームのVLを有する軽鎖が、配列番号25のアミノ酸配列からなるVLおよび配列番号29のアミノ酸配列からなる軽鎖定常領域を含む、当該二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片。
- [請求項38] 請求項1～37の何れかから選択される、PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。
- [請求項39] 請求項1～37の何れかから選択される、PD-1に特異的に結合する第一アームおよびCD3に特異的に結合する第二アームを有する二重特異性IgG₁抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、自己免疫疾患の予防、症状進展抑制、再発抑制および／または治療剤。