

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、単離された二重特異性モノクローナル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、および
 - (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/または
 - (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／または

(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、単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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のVH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のVHにおける、VH-CDR1、VH-CDR2およびVH-CDR3から選択される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、請求項1記載の単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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、
(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 記載の単離 PD-1 / CD3 二重特異性モノクローナル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 記載の単離 PD-1 / CD3 二重特異性モノクローナル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 記載の単離 PD-1 / CD3 二重特異性モノクローナル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 V H - C D R 2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 3 を有する
、請求項 1 または 2 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項7]

(i) P D - 1 に特異的に結合する第一アームの V H が、
(a) 配列番号 18 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 1 、
(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 2 および
(c) 配列番号 20 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 3 を有し、
(i i) C D 3 に特異的に結合する第二アームの V H が、
(a) 配列番号 37 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 1 、
(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 2 および
(c) 配列番号 39 のアミノ酸配列からなる V H - C D R 3 を有する
、請求項 1 または 2 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項8]

P D - 1 に特異的に結合する第一アームの V H の F R 1 、 F R 2 および F R 3 領域が、生殖細胞系列型 V 遺伝子 I G H V 7 - 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 J H 6 c 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、V H - C D R 3 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単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項9]

P D - 1 に特異的に結合する第一アームの V H 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 V H 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単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項10] C D 3 に特異的に結合する第二アームの V H が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列、または当該 V H のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 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単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項11] P D - 1 に特異的に結合する第一アームの V H 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、C D 3 に特異的に結合する第二アームの V H が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項12] P D - 1 に特異的に結合する第一アームにおける V H が、配列番号 1 のアミノ酸配列からなり、C D 3 に特異的に結合する第二アームにおける V H 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 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項13] P D - 1 に特異的に結合する第一アームにおける V H が、配列番号 2 のアミノ酸配列からなり、C D 3 に特異的に結合する第二アームにおける V H 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 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項14] P D - 1 に特異的に結合する第一アームにおける V H が、配列番号 3 のアミノ酸配列からなり、C D 3 に特異的に結合する第二アームにおける V H 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 記載の単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項15] P D - 1 に特異的に結合する第一アームにおける V H が、配列番号 4 のアミノ酸配列からなり、C D 3 に特異的に結合する第二アームにおける V H 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記載の単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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36のアミノ酸配列からなる、請求項1または7記載の単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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25のアミノ酸配列からなるVLを有する、請求項1～16の何れか一項に記載の単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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、単離されたPD-1／CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片であって、

(A) 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、ならびに

(B) 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を有する、CD3に特異的に結合する第二アームを含む、単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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、単離されたPD-1／CD3二重特異性モノクローナル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

V Lを有する、P D-1に特異的に結合する第一アームのP D-1への結合もしくは(2)当該V HおよびV LからなるP D-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P D-1への結合に交差競合する、単離P D-1 / C D 3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項20] P D-1に特異的に結合する第一アームおよびC D 3に特異的に結合する第二アームを有する、単離されたP D-1 / C D 3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片であって、当該P D-1に特異的に結合する第一アームによるP D-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V Hならびに配列番号25のアミノ酸配列からなるV Lを有する、P D-1に特異的に結合する第一アームもしくは(2)当該V HおよびV LからなるP D-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る、単離P D-1 / C D 3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項21] さらに、当該C D 3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V Hおよび配列番号25のアミノ酸配列からなるV Lを有する、C D 3に特異的に結合する第二アームのC D 3への結合または(2)当該V HおよびV LからなるC D 3に特異的に結合するモノクローナル抗体の可変領域のC D 3への結合に交差競合する、請求項19または20記載の単離P D-1 / C D 3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項22] P D-1に特異的に結合する第一アームがP D-1およびP D-L 1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単離P D-1 / C D 3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

[請求項23] 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

に記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル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記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項25] 単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体が、IgG抗体である請求項1～24の何れか一項に記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項26] IgG₁抗体またはIgG₄抗体である請求項25記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項27] IgG₁抗体である請求項25記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項28] Fc受容体への結合が消失あるいは減弱された請求項27記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項29] PD-1/CD3二重特異性モノクローナルIgG₁抗体の2個の重鎖定常領域中のEUNan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28記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項30] 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EUNan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27～29の何れか一項に記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。

- [請求項31] 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27～29の何れか一項に記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項32] PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体の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27～31の何れか一項に記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片。
- [請求項33] 単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル抗体がIgG₄抗体であって、その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228番目のセリンが各々プロリンに置換された請求項26記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル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23のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～28の何れか一項記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル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24のアミノ酸配列からなる重鎖定常領域を含む、請求項1～28および34の何れか一項記載の単離PD-1/CD3二重特異性モノクローナル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単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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単離された二重特異性モノクローナル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23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24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、単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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単離PD-1／CD3二重特異性モノクローナル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。

[請求項40] 自己免疫疾患が、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、慢性円板状エリテマトーデス、多発性硬化症、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋

炎、結節性動脈周囲炎、大動脈炎症候群、悪性関節リウマチ、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、脊椎関節炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、成人スティル病、血管炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、過敏性血管炎、リウマトイド血管炎、大型血管炎、ANCA関連血管炎、コーガン症候群、RS3PE、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、線維筋痛症、抗リン脂質抗体症候群、好酸球性筋膜炎、IgG4関連疾患、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、慢性萎縮性胃炎、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、原発性胆汁性肝硬変、グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性副腎機能不全、原発性甲状腺機能低下症、アジソン病、特発性アジソン病、Ⅰ型糖尿病、緩徐進行性Ⅰ型糖尿病、限局性強皮症、乾癬、乾癬性関節炎、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、類天疱瘡、妊娠性疱疹、線状IgA水疱性皮膚症、後天性表皮水疱症、円形脱毛症、白斑、尋常性白斑、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、サルコイドーシス、巨細胞性動脈炎、筋萎縮性側索硬化症、原田病、自己免疫性視神経症、特発性無精子症、習慣性流産、炎症性腸疾患、セリアック病、強直性脊椎炎、重症喘息、慢性蕁麻疹、移植免疫、家族性地中海熱、好酸球性副鼻腔炎、拡張型心筋症、全身性肥満細胞症または封入体筋炎である請求項39記載の剤。

[請求項41] インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速攻型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド製剤、インスリン抵抗性改善薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、糖尿病性神経症治療薬、GLP-1アナログ製剤、DPP-4阻害剤、ステロイド薬、インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、クラドリピン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチコトロピン、

ミゾリビン、タクロリムス、フィンゴリモド、アレムツズマブ、免疫抑制剤、ベリムマブ、抗リウマチ薬、抗サイトカイン薬およびアバタセプトから選択される何れか一以上の薬剤とともに投与されることを特徴とする、請求項 39 または 40 記載の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。

[請求項 42] 請求項 1 ～ 37 の何れかから選択される単離 P D - 1 / C D 3 二重特異性モノクローナル抗体またはその抗体断片を有効成分として含む、移植片対宿主病（G V H D）の予防、症状進展抑制、再発抑制および／または治療剤。