

【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1年6月13日(2019.6.13)

【公表番号】特表2018-520993(P2018-520993A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2017-557938(P2017-557938)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (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 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/405 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/531 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 15/13 Z N A
 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 0 7 K 16/46
 C 1 2 P 21/08

A 6 1 K	39/395		D
A 6 1 K	39/395		N
A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	43/00	1 0 7	
A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	13/08		
A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	39/00		H
A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	17/00		
A 6 1 K	31/4245		
A 6 1 K	31/405		
A 6 1 K	31/41		
A 6 1 K	31/4188		
A 6 1 K	31/47		
G 0 1 N	33/53		D
G 0 1 N	33/531		A
C 1 2 N	15/63		Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月7日(2019.5.7)

【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

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、(a)重鎖可変領域であって、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1(CDR1)と、配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む重鎖可変領域と、(b)軽鎖可変領域であって、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3とを含む軽鎖可変領域とを含む単離抗体。

【請求項2】

(a)前記重鎖可変領域が配列番号16のアミノ酸配列を含む；及び/又は(b)前記軽鎖可変領域が配列番号15のアミノ酸配列を含む、

請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

(a) 前記抗体が、配列番号 2 1、2 3、5 1、5 2 及び 6 0 ~ 6 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖配列を含む；及び / 又は

(b) 前記抗体が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含み、前記重鎖可変領域が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む；及び又は前記軽鎖可変領域が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む、単離抗体。

【請求項 5】

前記抗体が、

(a) (i) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(b) (i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(c) (i) 配列番号 5 1 又は 5 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(d) (i) 配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(e) (i) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；あるいは

(f) (i) 配列番号 6 2 又は 6 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

- 重鎖定常領域をさらに含み、必要に応じて、前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁、及び I g A₂ からなる群から選択され、必要に応じて、

(a) 前記 I g G₁ が非フコシル化 I g G₁ である；

(b) 前記 I g G₁ のアミノ酸配列が N 2 9 7 A 突然変異、又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む；

(c) 前記 I g G₁ のアミノ酸配列が N 2 9 7 Q 突然変異を含む；

(d) 前記 I g G₄ のアミノ酸配列が S 2 2 8 P 突然変異を含む；

(e) 前記 I g G₂ のアミノ酸配列が C 1 2 7 S 突然変異を含む；

(f) 前記重鎖定常領域が、配列番号 6 4 ~ 7 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む；又は

(g) 前記 I g G₁ のアミノ酸配列が N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異、又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、並びに / あるいは

- 軽鎖定常領域をさらに含み、必要に応じて、前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G からなる群から選択される、

請求項 1、2 または請求項 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体と同じヒト O X 4 0 のエピトープに結合する単離抗体。

【請求項 8】

- 前記抗体が、ヒト抗体である、並びに / あるいは

- (a) 前記抗体が、アゴニスト性である；

(b) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 の活性を活性化するか、増強するか、又は誘導する；

(c) 前記抗体が、抗CD3刺激末梢血単核細胞(PBMC)によるTNF、TNF、IFN、GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、又はこれらの組み合わせの産生を誘導し、必要に応じて、

(i) 前記TNF、TNF、IFN、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生が前記抗体の前記濃度の実質的増加関数である；又は

(ii) 前記TNF、TNF、IFN、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生がシグモイド用量反応曲線を示す；

(d) 前記抗体が、SEA刺激PBMCによるIL-2産生を誘導し、且つSEA刺激PBMCによるIL-10産生を抑制する；

(e) 前記抗体が、SEA刺激PBMCによるIL-2産生を誘導し、前記IL-2産生が前記抗体の前記濃度の実質的増加関数である；

(f) 前記抗体が、SEA刺激PBMCによるIL-2産生を誘導し、前記IL-2産生がシグモイド用量反応曲線を示す；

(g) 前記抗体が、調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を軽減する；及び/又は

(h) 前記抗体が、エフェクターT細胞と調節性T細胞との共培養によるIL-2産生を誘導し、且つエフェクターT細胞と調節性T細胞との共培養によるIL-10産生を抑制する、並びに/あるいは

- 前記抗体がCD4+ T細胞増殖を誘導し、必要に応じて、

(a) 前記CD4+ T細胞増殖が前記抗体の濃度の実質的増加関数である；又は

(b) 前記CD4+ T細胞増殖がシグモイド用量反応曲線を示す；並びに/あるいは - 前記抗体が検出可能標識を更に含む、請求項1~7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項9】

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、

(a) 前記抗体と変異OX40との間の結合が、前記抗体と配列番号55のヒトOX40配列との間の結合と比べて実質的に弱まり、前記変異OX40が、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異を除いて、配列番号55の配列を含む；

(b) 前記抗体と変異OX40との間の結合が、前記抗体と配列番号55のヒトOX40配列との間の結合と比べて実質的に弱まり、前記変異OX40が、アミノ酸突然変異W58A、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、及びP115Aを除いて、配列番号55の配列を含む；

(c) 前記抗体が、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する； (d) 前記抗体が、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、アミノ酸突然変異W58A、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、及びP115Aの存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する；

(e) 前記抗体が、60、62、80、88、93、99、115、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号55の残基を含むヒトOX40配列のエピトープに特異的に結合する；

(f) 前記抗体が、配列番号55の残基58、60、62、80、88、93、99、及び115を含むヒトOX40配列のエピトープに特異的に結合する；

(g) 前記抗体が、60、62、80、88、93、99、115、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号55の少なくとも1つの残基に特異的に結合する；又は

(h) 前記抗体が、配列番号55の残基58、60、62、80、88、93、99、及び115に特異的に結合し、

好ましくは、前記抗体は、ヒト免疫グロブリンIgG1重鎖定常領域を含み、前記Ig

G 1 重鎖定常領域のアミノ酸配列は、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異、又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A 及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、抗体。

【請求項 1 0】

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、

(a) 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含み、前記抗体が、F a b、F a b'、F (a b')₂、及び s c F v 断片からなる群から選択される；又は

(b) 1 つの重鎖及び 1 つの軽鎖を含み、前記重鎖及び軽鎖が、それぞれ請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含み、

好ましくは、ヒト免疫グロブリン I g G₁ 重鎖定常領域を更に含み、前記 I g G₁ 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、抗体。

【請求項 1 1】

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体が、

(a) (i) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメイン；及び

(i i) ヒト免疫細胞によって発現される抗原に特異的に結合しない第 2 の抗原結合ドメイン；又は

(b) (i) 第 1 の重鎖と軽鎖とを含む、ヒト O X 4 0 に特異的に結合する抗原結合ドメイン；及び

(i i) 第 2 の重鎖又はその断片を含み、ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む V H 相補性決定領域 (C D R) 1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 と、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 とを含む第 1 の重鎖可変ドメイン (V H) と、

(b) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 と、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 と、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 とを含む第 1 の軽鎖可変ドメイン (V L) と

を含み、好ましくは、

(a) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V L を含む抗体と同じヒト O X 4 0 のエピトープに特異的に結合する；

(b) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 5 5 のヒト O X 4 0 配列への結合と比較して、N 6 0 A、R 6 2 A、R 8 0 A、L 8 8 A、P 9 3 A、P 9 9 A、P 1 1 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号 5 5 と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する；

(c) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが V H と V L とを含み、前記 V H が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む；又は

(d) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが V H と V L とを含み、前記 V L が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含み、

より好ましくは、

(a) 前記第 2 の抗原結合ドメインが非ヒト抗原に特異的に結合する；

(b) 前記第 2 の抗原結合ドメインがウイルス抗原に特異的に結合し、必要に応じて、前記ウイルス抗原が H I V 抗原である；又は

前記第 2 の抗原結合ドメインがニワトリアルブミン又は鶏卵リゾチームに特異的に結合し、

さらにより好ましくは、

(a) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 6 のアミ

ノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、又は99%同一のアミノ酸配列を含むVHを含む；

(b) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号16のアミノ酸配列を含むVHを含む；

(c) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒトIGHV3-73生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含むVHを含む；

(d) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、又は99%同一のアミノ酸配列を含むVLを含む；

(e) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号3のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む；

(f) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列を含むVLを含む；

(g) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む；

(h) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む；

(i) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒトIGKV2-28生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含むVLを含む；

(j) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、それぞれ配列番号16及び15に示されるVH及びVL配列を含む；

(k) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号60のアミノ酸配列を含む重鎖を含む；

(l) 前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、N297A、N297Q、D265A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又はD265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む；並びに/あるいは

(m) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメイン及び前記第2の重鎖又はその断片が、N297A、N297Q、D265A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又はD265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む、抗体。

【請求項12】

OX40に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体が、

(a) 第1の重鎖と軽鎖とを含む、ヒトOX40に特異的に結合する抗原結合ドメインと、

(b) 第2の重鎖又はその断片とを含み、

(i) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号4のアミノ酸配列を含むVH相補性決定領域(CDR)1と、配列番号5のアミノ酸配列を含むVH-CDR2と、配列番号6のアミノ酸配列を含むVH-CDR3とを含む第1の重鎖可変ドメイン(VH)と、配列番号1のアミノ酸配列を含むVL-CDR1と、配列番号2のアミノ酸配列を含むVL-CDR2と、配列番号3のアミノ酸配列を含むVL-CDR3とを含む第1の軽鎖可変ドメイン(VL)とを含む；

(i i) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号16のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号15のアミノ酸配列を含むVLを含む抗体と同じヒトOX40のエピトープに特異的に結合する；

(i i i) ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如

を呈する；

(i v) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが V H と V L とを含み、前記 V H が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む；

(v) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが V H と V L とを含み、前記 V L が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含み、必要に応じて、前記第 2 の重鎖の前記断片が F c 断片であり、

好ましくは、

(a) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、又は 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む V H を含む；

(b) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V H を含む；

(c) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒト I G H V 3 - 7 3 生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含む V H を含む；

(d) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 5 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、又は 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含む V L を含む；

(e) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む；

(f) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V L を含む；

(g) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む；

(h) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む；

(i) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒト I G K V 2 - 2 8 生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含む V L を含む；

(j) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、それぞれ配列番号 1 6 及び 1 5 に示される V H 及び V L 配列を含む；

(k) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む；

(l) 前記第 1 の抗原結合ドメイン及び前記第 2 の抗原結合ドメインが、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む；及び / 又は

(m) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメイン及び前記第 2 の重鎖又はその断片が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む、抗体。

【請求項 1 3】

(a) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 に対してアンタゴニスト性である；

(b) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 の活性を不活性化するか、低下させるか、又は阻害する；

(c) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 のヒト O X 4 0 リガンドへの結合を阻害するか又は低下させる；

(d) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 シグナル伝達を阻害するか又は低下させる；

(e) 前記抗体が、ヒト O X 4 0 リガンドによって誘導されるヒト O X 4 0 シグナル伝達を阻害するか又は低下させる；及び / 又は

(f) 前記抗体が、検出可能標識を更に含む、

請求項 1、2、4、6 ~ 7、又は 9 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 14】

(a) 請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体の前記重鎖可変領域又は重鎖及び / 又は (b) 請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体の前記軽鎖可変領域又は軽鎖をコードする単離核酸分子であって、好ましくは、

(i) 前記核酸分子が、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をコードする；及び / 又は

(ii) 前記核酸分子が、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をコードする、核酸分子、あるいは

前記核酸分子を含む単離ベクター。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の核酸分子、請求項 14 に記載のベクター、又は請求項 14 (a) 若しくは 14 (i) に記載の核酸を含む第 1 のベクター及び請求項 14 (b) 若しくは 14 (ii) に記載の核酸を含む第 2 のベクターを含む宿主細胞であって、必要に応じて、前記宿主細胞が、大腸菌 (E. coli)、シュードモナス属 (Pseudomonas)、バチルス属 (Bacillus)、ストレプトミセス属 (Streptomyces)、酵母、CHO、YB/20、NS0、PER-C6、HEK-293T、NIH-3T3、HeLa、BHK、Hep G2、SP2/0、R1.1、B-W、L-M、COS1、COS7、BSC1、BSC40、BMT10 細胞、植物細胞、昆虫細胞、及び組織培養下のヒト細胞からなる群から選択される、宿主細胞。

【請求項 16】

ヒト OX40 に結合する抗体を作製する方法であって、請求項 15 に記載の宿主細胞を、前記核酸分子が発現され、及び前記抗体が産生されるように培養するステップを含む方法。

【請求項 17】

ヒト OX40 に特異的に結合し、且つ請求項 14 に記載の単離核酸分子によってコードされる単離抗体。

【請求項 18】

(a) (i) 請求項 1 ~ 13 又は 17 のいずれか一項に記載の抗体；

(ii) 請求項 14 に記載の核酸分子；

(iii) 請求項 14 に記載のベクター；又は

(iv) 請求項 15 に記載の宿主細胞と、

(b) 薬学的に許容可能な賦形剤と

を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 13 又は 17 のいずれか一項に記載の抗体、請求項 14 に記載の核酸分子、請求項 14 に記載のベクター、又は請求項 15 に記載の宿主細胞を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の医薬組成物であって、

- 対象の免疫応答を調節する方法において使用するためのものであり、必要に応じて、前記免疫応答を調節する方法が、前記対象の前記免疫応答を増強又は誘導する方法を含む；

又は

- 対象の T 細胞拡大及び T 細胞エフェクター機能を増強する方法において使用するためのものである；又は

- 対象の癌を治療する方法において使用するためのものであって、必要に応じて、前記癌が、黒色腫、腎癌、前立腺癌、結腸癌、及び肺癌からなる群から選択され、好ましくは、

(a) インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) の阻害薬であって、必要に応じて、前記阻害薬が、エパカドスタット、F001287、インドキシモド、及び NLG919 からなる群から選択される、阻害薬；

(b) ワクチンであって、必要に応じて、抗原ペプチドと複合体を形成している熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体 (HSPPC) を含み、必要に応じて、(i) 前記熱ショックタンパク質が gp96 タンパク質であり、且つ腫瘍関連

抗原ペプチドと複合体を形成しており、前記HSPPCが、対象から得られた腫瘍に由来する、又は(i i)前記熱ショックタンパク質がhsp70又はhsc70タンパク質であり、且つ腫瘍関連抗原ペプチドと複合体を形成している、ワクチン；又は

(c)チェックポイントターゲティング剤であって、必要に応じて、前記チェックポイントターゲティング剤が、アンタゴニスト抗PD-1抗体、アンタゴニスト抗PD-L1抗体、アンタゴニスト抗PD-L2抗体、アンタゴニスト抗CTLA-4抗体、アンタゴニスト抗TIM-3抗体、アンタゴニスト抗LAG-3抗体、アンタゴニスト抗CEACAM1抗体、アゴニスト抗GITR抗体、アゴニスト抗CD137抗体、及びアゴニスト抗OX40抗体からなる群から選択される、チェックポイントターゲティング剤が前記組成物又は前記医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする；又は

- 対象の自己免疫性又は炎症性疾患又は障害を治療する方法において使用するためのものであり、必要に応じて、前記疾患又は障害が、移植片拒絶反応、脈管炎、喘息、関節リウマチ、皮膚炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、及びループスからなる群から選択される；又は

- 対象の感染症の治療において使用するためのものであり、
好ましくは、前記対象がヒトである、組成物又は医薬組成物。

【請求項20】

試料中のOX40を検出する方法であって、請求項1～13又は請求項17のいずれか一項に記載の抗体に前記試料を接触させるステップを含む方法。

【請求項21】

請求項1～13又は請求項17のいずれか一項に記載の抗体又は請求項18に記載の医薬組成物と、a)検出試薬、b)OX40抗原、c)ヒト投与への使用若しくは販売の認可を反映する通知、又はd)これらの組み合わせを含むキットであって、好ましくは、前記キットは、対象の免疫応答の調節において使用するためのものであるか、あるいは癌又は自己免疫性又は炎症性疾患又は障害の治療において使用するためのものである、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0506

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0506】

他の実施形態が以下の特許請求の範囲内にある。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、

(a)重鎖可変領域であって、

GSAMH(配列番号4)のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1(CDR1)と

、
RIRSKANSYATAYAAASVKG(配列番号5)のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、

GIYDSSGYDY(配列番号6)のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3と
を含む重鎖可変領域と、

(b)軽鎖可変領域であって、

RSSQSLLHSNGYNYLD(配列番号1)のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1
と、

LGSNRAS(配列番号2)のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、

MQALQTPLT(配列番号3)のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と
を含む軽鎖可変領域と

を含む単離抗体。

(項目 2)

前記重鎖可変領域が配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

配列番号 60 ~ 63 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖配列を含む、項目 1 又は 2 に記載の抗体。

(項目 4)

前記軽鎖可変領域が配列番号 15 のアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 5)

配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 6)

ヒト OX40 に特異的に結合する単離抗体であって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含み、前記重鎖可変領域が配列番号 16 のアミノ酸配列を含む、単離抗体。

(項目 7)

ヒト OX40 に特異的に結合する単離抗体であって、重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 15 のアミノ酸配列を含む、単離抗体。

(項目 8)

ヒト OX40 に特異的に結合する単離抗体であって、

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、

(b) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と

を含む単離抗体。

(項目 9)

(a) 配列番号 60 のアミノ酸配列を含む重鎖と、

(b) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖と

を含む、項目 8 に記載の抗体。

(項目 10)

(a) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖と、

(b) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖と

を含む、項目 8 に記載の抗体。

(項目 11)

(a) 配列番号 62 又は 63 のアミノ酸配列を含む重鎖と、

(b) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖と

を含む、項目 8 に記載の抗体。

(項目 12)

重鎖及び/又は軽鎖定常領域を更に含む、項目 1、2、4、又は 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 13)

前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁、及び I g A₂ からなる群から選択される、項目 12 に記載の抗体。

(項目 14)

前記 I g G₁ が非フコシル化 I g G₁ である、項目 13 に記載の抗体。

(項目 15)

I g G₁ のアミノ酸配列が N297A 突然変異又は D265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、項目 13 に記載の抗体。

(項目 16)

I g G₁ のアミノ酸配列が N297Q 突然変異を含む、項目 13 に記載の抗体。

(項目 17)

I g G₄ のアミノ酸配列が S228P 突然変異を含む、項目 13 に記載の抗体。

(項目18)

I g G₂のアミノ酸配列がC127S突然変異を含む、項目13に記載の抗体。

(項目19)

前記重鎖定常領域が、配列番号64~71からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目13に記載の抗体。

(項目20)

前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンI g G₂及びI g G₁からなる群から選択される、項目12~19のいずれか一項に記載の抗体。

(項目21)

ヒト抗体である、項目1~20のいずれか一項に記載の抗体。

(項目22)

項目1~21のいずれか一項に記載の抗体と同じヒトOX40のエピトープに結合する単離抗体。

(項目23)

アゴニスト性である、項目1~22のいずれか一項に記載の抗体。

(項目24)

ヒトOX40の活性を活性化するか、増強するか、又は誘導する、項目1~23のいずれか一項に記載の抗体。

(項目25)

CD4⁺ T細胞増殖を誘導する、項目1~24のいずれか一項に記載の抗体。

(項目26)

前記CD4⁺ T細胞増殖が前記抗体の濃度の実質的増加関数である、項目25に記載の抗体。

(項目27)

前記CD4⁺ T細胞増殖がシグモイド用量反応曲線を示す、項目25に記載の抗体。

(項目28)

抗CD3刺激末梢血単核細胞(PBMC)によるTNF α 、TNF β 、IFN γ 、GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、又はこれらの組み合わせの産生を誘導する、項目1~27のいずれか一項に記載の抗体。

(項目29)

抗CD3刺激PBMCによるTNF α 、TNF β 、IFN γ 、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生を誘導し、前記TNF α 、TNF β 、IFN γ 、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生が前記抗体の前記濃度の実質的増加関数である、項目1~28のいずれか一項に記載の抗体。

(項目30)

抗CD3刺激PBMCによるTNF α 、TNF β 、IFN γ 、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生を誘導し、前記TNF α 、TNF β 、IFN γ 、GM-CSF、IL-2、IL-10、又はIL-13の産生がシグモイド用量反応曲線を示す、項目1~28のいずれか一項に記載の抗体。

(項目31)

SEA刺激末梢血単核細胞(PBMC)によるIL-2産生を誘導し、且つSEA刺激PBMCによるIL-10産生を抑制する、項目1~30のいずれか一項に記載の抗体。

(項目32)

SEA刺激PBMCによるIL-2産生を誘導し、前記IL-2産生が前記抗体の前記濃度の実質的増加関数である、項目1~31のいずれか一項に記載の抗体。

(項目33)

SEA刺激PBMCによるIL-2産生を誘導し、前記IL-2産生がシグモイド用量反応曲線を示す、項目1~31のいずれか一項に記載の抗体。

(項目34)

調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を軽減する、項目1~33のいずれか一

項に記載の抗体。

(項目35)

エフェクターT細胞と調節性T細胞との共培養によるIL-2産生を誘導し、且つエフェクターT細胞と調節性T細胞との共培養によるIL-10産生を抑制する、項目1~34のいずれか一項に記載の抗体。

(項目36)

検出可能標識を更に含む、項目1~35のいずれか一項に記載の抗体。

(項目37)

項目1~36のいずれか一項に記載の抗体の前記重鎖可変領域又は重鎖をコードする単離核酸分子。

(項目38)

項目1~36のいずれか一項に記載の抗体の前記軽鎖可変領域又は軽鎖をコードする単離核酸分子。

(項目39)

項目1~36のいずれか一項に記載の抗体の前記重鎖可変領域又は重鎖と、項目1~36のいずれか一項に記載の抗体の前記軽鎖可変領域又は軽鎖とをコードする単離核酸分子。

(項目40)

配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をコードする、項目37又は39に記載の単離核酸分子。

(項目41)

配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をコードする、項目38又は39に記載の単離核酸分子。

(項目42)

項目37~41のいずれか一項に記載の核酸分子を含む単離ベクター。

(項目43)

項目37~41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、又は項目37若しくは40に記載の核酸を含む第1のベクター及び項目38若しくは41に記載の核酸を含む第2のベクターを含む宿主細胞。

(項目44)

大腸菌(E.coli)、シュードモナス属(Pseudomonas)、バチルス属(Bacillus)、ストレプトミセス属(Streptomyces)、酵母、CHO、YB/20、NS0、PER-C6、HEK-293T、NIH-3T3、HeLa、BHK、Hep G2、SP2/0、R1.1、B-W、L-M、COS1、COS7、BSC1、BSC40、BMT10細胞、植物細胞、昆虫細胞、及び組織培養下のヒト細胞からなる群から選択される、項目43に記載の宿主細胞。

(項目45)

ヒトOX40に結合する抗体を作製する方法であって、項目43又は44に記載の宿主細胞を、前記核酸分子が発現され、及び前記抗体が産生されるように培養するステップを含む方法。

(項目46)

ヒトOX40に特異的に結合し、且つ項目37~41のいずれか一項に記載の単離核酸分子によってコードされる単離抗体。

(項目47)

項目1~36又は46のいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目48)

項目1~36又は46のいずれか一項に記載の抗体、項目37~41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、又は項目43若しくは44に記載の宿主細胞と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目49)

対象の免疫応答を調節する方法であって、項目1～36若しくは46のいずれか一項に記載の抗体、項目37～41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、項目43若しくは44に記載の宿主細胞、又は項目47若しくは48に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目50)

免疫応答を調節することが、前記対象の前記免疫応答を増強又は誘導することを含む、項目49に記載の方法。

(項目51)

対象のT細胞拡大及びT細胞エフェクター機能を増強する方法であって、項目1～36若しくは46のいずれか一項に記載の抗体、項目37～41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、項目43若しくは44に記載の宿主細胞、又は項目47若しくは48に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目52)

対象の癌を治療する方法であって、項目1～36若しくは46のいずれか一項に記載の抗体、項目37～41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、項目43若しくは44に記載の宿主細胞、又は項目47若しくは48に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目53)

前記癌が、黒色腫、腎癌、前立腺癌、結腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、項目52に記載の方法。

(項目54)

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の阻害薬を前記対象に投与するステップを更に含む、項目52又は53に記載の方法。

(項目55)

前記阻害薬が、エパカドスタット、F001287、インドキシモド、及びNLG919からなる群から選択される、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記阻害薬がエパカドスタットである、項目55に記載の方法。

(項目57)

前記阻害薬がF001287である、項目55に記載の方法。

(項目58)

前記阻害薬がインドキシモドである、項目55に記載の方法。

(項目59)

前記阻害薬がNLG919である、項目55に記載の方法。

(項目60)

前記対象にワクチンを投与するステップを更に含む、項目52又は53に記載の方法。

(項目61)

前記ワクチンが、抗原ペプチドと複合体を形成している熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体(HSPPC)を含む、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記熱ショックタンパク質がgp96タンパク質であり、且つ腫瘍関連抗原ペプチドと複合体を形成しており、前記HSPPCが、対象から得られた腫瘍に由来する、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記熱ショックタンパク質がhsp70又はhsc70タンパク質であり、且つ腫瘍関連抗原ペプチドと複合体を形成している、項目61に記載の方法。

(項目64)

前記対象がヒトである、項目49～63のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

試料中のOX40を検出する方法であって、項目1～36又は46のいずれか一項に記載の抗体に前記試料を接触させるステップを含む方法。

(項目66)

項目1～36若しくは46のいずれか一項に記載の抗体、項目37～41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、項目43若しくは44に記載の宿主細胞、又は項目47若しくは48に記載の医薬組成物と、a)検出試薬、b)OX40抗原、c)ヒト投与への使用若しくは販売の認可を反映する通知、又はd)これらの組み合わせとを含むキット。

(項目67)

ヒト免疫グロブリンIgG₁重鎖定常領域を含み、前記IgG₁重鎖定常領域のアミノ酸配列が、N297A、N297Q、D265A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異又はD265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、項目12、13、20～22、36、又は46のいずれか一項に記載の抗体。

(項目68)

前記抗体と変異OX40との間の結合が、前記抗体と配列番号55のヒトOX40配列との間の結合と比べて実質的に弱まり、前記変異OX40が、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異を除いて、配列番号55の配列を含む、項目1～36又は46のいずれか一項に記載の抗体。

(項目69)

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体と変異OX40との間の結合が、前記抗体と配列番号55のヒトOX40配列との間の結合と比べて実質的に弱まり、前記変異OX40が、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異を除いて、配列番号55の配列を含む、単離抗体。

(項目70)

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体と変異OX40との間の結合が、前記抗体と配列番号55のヒトOX40配列との間の結合と比べて実質的に弱まり、前記変異OX40が、アミノ酸突然変異W58A、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、及びP115Aを除いて、配列番号55の配列を含む、単離抗体。

(項目71)

配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する、項目1～36又は46のいずれか一項に記載の抗体。

(項目72)

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する単離抗体。

(項目73)

ヒトOX40に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、アミノ酸突然変異W58A、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、及びP115Aの存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する単離抗体。

(項目74)

60、62、80、88、93、99、115、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号55の残基を含むヒトOX40配列のエピトープに特異的に結合す

る、項目 1 ~ 3 6 又は 4 6 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 7 5)

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、6 0、6 2、8 0、8 8、9 3、9 9、1 1 5、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号 5 5 の残基を含むヒト O X 4 0 配列のエピトープに特異的に結合する単離抗体。

(項目 7 6)

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号 5 5 の残基 5 8、6 0、6 2、8 0、8 8、9 3、9 9、及び 1 1 5 を含むヒト O X 4 0 配列のエピトープに特異的に結合する単離抗体。

(項目 7 7)

6 0、6 2、8 0、8 8、9 3、9 9、1 1 5、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号 5 5 の少なくとも 1 つの残基に特異的に結合する、項目 1 ~ 3 6 又は 4 6 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 7 8)

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、6 0、6 2、8 0、8 8、9 3、9 9、1 1 5、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される配列番号 5 5 の少なくとも 1 つの残基に特異的に結合する単離抗体。

(項目 7 9)

配列番号 5 5 の残基 5 8、6 0、6 2、8 0、8 8、9 3、9 9、及び 1 1 5 に特異的に結合する、項目 1 ~ 3 6 又は 4 6 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 8 0)

ヒト免疫グロブリン I g G₁ 重鎖定常領域を含み、前記 I g G₁ 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、項目 6 8 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 8 1)

項目 1、2、4、6 ~ 8、2 1、2 2、又は 6 8 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含む、ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、F a b、F a b'、F (a b')₂、及び s c F v 断片からなる群から選択される単離抗体。

(項目 8 2)

1 つの重鎖及び 1 つの軽鎖を含む、ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、前記重鎖及び軽鎖が、それぞれ項目 1、2、4、6 ~ 8、2 1、2 2、又は 6 8 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含む、単離抗体。

(項目 8 3)

ヒト免疫グロブリン I g G₁ 重鎖定常領域を更に含み、前記 I g G₁ 重鎖定常領域のアミノ酸配列が、N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、D 2 6 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異又は D 2 6 5 A、P 3 2 9 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を含む、項目 8 2 に記載の抗体。

(項目 8 4)

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、
 (a) ヒト O X 4 0 に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、
 (b) ヒト免疫細胞によって発現される抗原に特異的に結合しない第 2 の抗原結合ドメインと
 を含む単離抗体。

(項目 8 5)

ヒト O X 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、
 (a) G S A M H (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む V H 相補性決定領域 (C D R) 1 と、R I R S K A N S Y A T A Y A A S V K G (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 と、G I Y D S S G Y D Y (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む V H - C D

R 3 とを含む第 1 の重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 1 と、 LGSNRAS (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 2 と、 M QALQTPLT (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 3 とを含む第 1 の軽鎖可変ドメイン (VL) と

を含む、項目 8 4 に記載の抗体。

(項目 8 6)

ヒト OX 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む VL を含む抗体と同じヒト OX 4 0 のエピトープに特異的に結合する、項目 8 4 に記載の抗体。

(項目 8 7)

ヒト OX 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号 5 5 のヒト OX 4 0 配列への結合と比較して、N 6 0 A、R 6 2 A、R 8 0 A、L 8 8 A、P 9 3 A、P 9 9 A、P 1 1 5 A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号 5 5 と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する、項目 8 4 に記載の抗体。

(項目 8 8)

ヒト OX 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが VH と VL とを含み、前記 VH が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む、項目 8 4 に記載の抗体。

(項目 8 9)

ヒト OX 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが VH と VL とを含み、前記 VL が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む、項目 8 4 に記載の抗体。

(項目 9 0)

前記第 2 の抗原結合ドメインが非ヒト抗原に特異的に結合する、項目 8 4 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 9 1)

前記第 2 の抗原結合ドメインがウイルス抗原に特異的に結合する、項目 8 4 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 9 2)

前記ウイルス抗原が HIV 抗原である、項目 9 1 に記載の抗体。

(項目 9 3)

前記第 2 の抗原結合ドメインがニワトリアルブミン又は鶏卵リゾチームに特異的に結合する、項目 8 4 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 9 4)

OX 4 0 に特異的に結合する単離抗体であって、

(a) 第 1 の重鎖と軽鎖とを含む、ヒト OX 4 0 に特異的に結合する抗原結合ドメインと、

(b) 第 2 の重鎖又はその断片と

を含む単離抗体。

(項目 9 5)

ヒト OX 4 0 に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、

(a) GSAMH (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む VH 相補性決定領域 (CDR) 1 と、 RIRSKANSYATAYAAASVKG (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む VH - CDR 2 と、 GIYDSSGYDY (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む VH - CDR 3 とを含む第 1 の重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 1 と、 LGSNRAS (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 2 と、 M QALQTPLT (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む VL - CDR 3 とを含む第 1 の軽鎖可変ドメイン (VL) と

を含む、項目 9 4 に記載の抗体。

(項目96)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号16のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号15のアミノ酸配列を含むVLを含む抗体と同じヒトOX40のエピトープに特異的に結合する、項目94に記載の抗体。

(項目97)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号55のヒトOX40配列への結合と比較して、N60A、R62A、R80A、L88A、P93A、P99A、P115A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸突然変異の存在を除いて、配列番号55と同一のタンパク質への結合の低下又は欠如を呈する、項目94に記載の抗体。

(項目98)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインがVHとVLとを含み、前記VHが配列番号16のアミノ酸配列を含む、項目94に記載の抗体。

(項目99)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインがVHとVLとを含み、前記VLが配列番号15のアミノ酸配列を含む、項目94に記載の抗体。

(項目100)

前記第2の重鎖の前記断片がFc断片である、項目94～99のいずれか一項に記載の抗体。

(項目101)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、又は99%同一のアミノ酸配列を含むVHを含む、項目84～100のいずれか一項に記載の抗体。

(項目102)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号16のアミノ酸配列を含むVHを含む、項目84～101のいずれか一項に記載の抗体。

(項目103)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒトIGHV3-73生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含むVHを含む、項目84～101のいずれか一項に記載の抗体。

(項目104)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、又は99%同一のアミノ酸配列を含むVLを含む、項目84～103のいずれか一項に記載の抗体。

(項目105)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号3のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、項目84～104のいずれか一項に記載の抗体。

(項目106)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号15のアミノ酸配列を含むVLを含む、項目84～105のいずれか一項に記載の抗体。

(項目107)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目84～106のいずれか一項に記載の抗体。

(項目108)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、項目84～107のいずれか一項に記載の抗体。

(項目109)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、ヒトIGKV2-28生殖系列配列に由来するアミノ酸配列を含むVLを含む、項目84～103のいずれか一項に記載の抗体。

(項目110)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、それぞれ配列番号16及び15に示されるVH及びVL配列を含む、項目84～102のいずれか一項に記載の抗体。

(項目111)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメインが、配列番号60のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目84～110のいずれか一項に記載の抗体。

(項目112)

前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、N297A、N297Q、D265A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又はD265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む、項目84～93又は101～111のいずれか一項に記載の抗体。

(項目113)

ヒトOX40に特異的に結合する前記抗原結合ドメイン及び前記第2の重鎖又はその断片が、N297A、N297Q、D265A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異又はD265A、P329A、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される同一の突然変異を含む、項目94～111のいずれか一項に記載の抗体。

(項目114)

ヒトOX40に対してアンタゴニスト性である、項目67又は80～113のいずれか一項に記載の抗体。

(項目115)

ヒトOX40の活性を不活性化するか、低下させるか、又は阻害する、項目67又は80～114のいずれか一項に記載の抗体。

(項目116)

ヒトOX40のヒトOX40リガンドへの結合を阻害するか又は低下させる、項目67又は80～115のいずれか一項に記載の抗体。

(項目117)

ヒトOX40シグナル伝達を阻害するか又は低下させる、項目67又は80～116のいずれか一項に記載の抗体。

(項目118)

ヒトOX40リガンドによって誘導されるヒトOX40シグナル伝達を阻害するか又は低下させる、項目67又は80～117のいずれか一項に記載の抗体。

(項目119)

検出可能標識を更に含む、項目67又は80～118のいずれか一項に記載の抗体。

(項目120)

項目67又は80～119のいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目121)

対象の免疫応答を調節する方法であって、項目1～36若しくは46、67若しくは80～119のいずれか一項に記載の抗体又は項目120に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目122)

免疫応答を調節することが、前記対象の前記免疫応答を低下させるか又は阻害することを含む、項目120に記載の方法。

(項目123)

対象の自己免疫性又は炎症性疾患又は障害を治療する方法であって、項目1～36若しくは46、67若しくは80～119のいずれか一項に記載の抗体又は項目118に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目124)

前記疾患又は障害が、移植片拒絶反応、脈管炎、喘息、関節リウマチ、皮膚炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、及びループスからなる群から選択される、項目123に記載の方法

°
(項目125)

前記対象がヒトである、項目121～124のいずれか一項に記載の方法。

(項目126)

対象の感染症を治療する方法であって、項目1～36若しくは46、67若しくは80～119のいずれか一項に記載の抗体、項目37～41のいずれか一項に記載の核酸分子、項目42に記載のベクター、項目43若しくは44に記載の宿主細胞、又は項目47、48若しくは120のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

(項目127)

チェックポイントターゲティング剤を前記対象に投与するステップを更に含む、項目52又は53に記載の方法。

(項目128)

前記チェックポイントターゲティング剤が、アンタゴニスト抗PD-1抗体、アンタゴニスト抗PD-L1抗体、アンタゴニスト抗PD-L2抗体、アンタゴニスト抗CTLA-4抗体、アンタゴニスト抗TIM-3抗体、アンタゴニスト抗LAG-3抗体、アンタゴニスト抗CEACAM1抗体、アゴニスト抗GITR抗体、アゴニスト抗CD137抗体、及びアゴニスト抗OX40抗体からなる群から選択される、項目127に記載の方法

°
(項目129)

試料中のOX40を検出する方法であって、項目67又は80～119のいずれか一項に記載の抗体に前記試料を接触させるステップを含む方法。

(項目130)

項目67若しくは80～119のいずれか一項に記載の抗体又は項目118に記載の医薬組成物と、a)検出試薬、b)OX40抗原、c)ヒト投与への使用若しくは販売の認可を反映する通知、又はd)これらの組み合わせとを含むキット。

专利名称(译)	抗OX40抗体及其使用方法		
公开(公告)号	JP2018520993A5	公开(公告)日	2019-06-13
申请号	JP2017557938	申请日	2016-05-06
[标]申请(专利权)人(译)	一个公司杰纳斯 世界テュートフォーキャンサーリサーチエルティーディー晶须注册葡萄酒 纪念斯隆-凯特琳癌症中心		
申请(专利权)人(译)	Ajenasu公司 Rudouigu癌症研究所厄尔尼诺迪茶		
[标]发明人	ファンダイクマルク ブレオスニストロムエカテリーナ シーベルトフォルカー リッターゲルト スカエルデイビッド ヒルシュホルンサイマーマンダニエル メルゴウブタハ タンハオ サヴィツキーデイビッドエー ワイトジェレミー ウィルソンニコラスエス		
发明人	ファン ダイク, マルク ブレオス-ニストロム, エカテリーナ シーベルト, フォルカー リッター, ゲルト スカエル, デイビッド ヒルシュホルン-サイマーマン, ダニエル メルゴウブ, タハ タン, ハオ サヴィツキー, デイビッド エー. ワイト, ジェレミー ウィルソン, ニコラス エス.		
IPC分类号	C07K16/28 C12N15/13 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/395 A61P37/02 A61P43/00 A61P35/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P13/08 A61K45/00 A61K39 /00 A61P37/06 A61P11/06 A61P29/00 A61P19/02 A61P1/04 A61P17/00 A61K31/4245 A61K31/405 A61K31/41 A61K31/4188 A61K31/47 G01N33/53 G01N33/531 C12N15/63		
CPC分类号	A61P1/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/08 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P29/00 C07K16/2875 C07K2317/21 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/41 C07K2317/524 C07K2317/70 C07K2317/71 C07K2317/74 C07K2317/75 C07K2317/92 A61K31/4245 A61K39/3955 A61K45/06 A61K2039/505 A61P35/00 C07K16/2878 C07K2317/565 G01N33/6863 G01N2333/70578 C07K2317 /51 C07K2317/515 C07K2317/56		
FI分类号	C07K16/28 C12N15/13.ZNA C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/46 C12P21/08 A61K39 /395.D A61K39/395.N A61P37/02 A61P43/00.107 A61P35/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P13/08 A61K45/00 A61K39/00.H A61P37/06 A61P11/06 A61P29/00.101 A61P19/02 A61P1/04 A61P17/00 A61K31/4245 A61K31/405 A61K31/41 A61K31/4188 A61K31/47 G01N33/53.D G01N33 /531.A C12N15/63.Z		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B065/AA01X 4B065/AA26X 4B065/AA41X 4B065/AA50X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA88X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01		

4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA19 4C084/NA05 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC202 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/BB11 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC13 4C086/BC28 4C086/BC71 4C086/CB03 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26

代理人(译)

夏木森下

优先权

62/158515 2015-05-07 US
62/161198 2015-05-13 US
62/262373 2015-12-02 US
62/323458 2016-04-15 US

其他公开文献

JP2018520993A

摘要(译)

本公开提供了特异性结合人OX40受体 (OX40) 的抗体和包含此类抗体的组合物。在一个具体实施方案中，抗体特异性结合人OX40并调节OX40活性，例如，增强，激活或诱导OX40活性，或降低OX40活性。或者灭活或抑制。本公开还通过特异性结合人OX40和调节OX40活性来描述诸如癌症的病症，例如通过施用增强，激活或诱导OX40活性的抗体。还提供了治疗方法。此外，通过施用特异性结合人OX40并调节OX40活性的抗体，例如减少，失活或抑制OX40活性，自身免疫或炎性疾病。或者还提供了治疗疾病的方法。