

【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 10 月 24 日(2023.10.24)

【国際公開番号】WO2021/111003
【公表番号】特表 2023-505318(P2023-505318A)
【公表日】令和 5 年 2 月 8 日(2023.2.8)
【年通号数】公開公報(特許)2023-025
【出願番号】特願 2022-534370(P2022-534370)
【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)
C 0 7 K 16/46(2006.01)
C 0 7 K 16/28(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)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 K 39/395(2006.01)

【F I】

20

C 1 2 N 15/13 Z N A
C 0 7 K 16/46
C 0 7 K 16/28
C 1 2 N 1/15
C 1 2 N 1/19
C 1 2 N 1/21
C 1 2 N 5/10
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 39/395 N

30

【手続補正書】
【提出日】令和 5 年 10 月 16 日(2023.10.16)
【手続補正 1】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】0007
【補正方法】変更
【補正の内容】
【0007】

本明細書において、「抗体ベースの結合性タンパク質」は、免疫グロブリン以外の成分や抗体に由来しない成分中に、抗体由来の少なくとも 1 つの VH 免疫グロブリンドメイン、VL 免疫グロブリンドメインまたは CH 免疫グロブリンドメインを含むあらゆるタンパク質を指してもよい。このような抗体ベースのタンパク質として、(i) 結合性タンパク質と Fc 部分との融合タンパク質（例えば、免疫グロブリンを構成するすべての CH ドメインもしくはその一部を含む受容体もしくは受容体構成要素）、(ii) VH ドメインおよび / もしくは VL ドメインが別の分子足場に結合された結合性タンパク質、または (iii) 天然の抗体や抗体断片では通常見られない様式で、免疫グロブリンの VH ドメイン、VL ドメインおよび / もしくは CH ドメインが組み合わされた分子、ならびに / もしくはこれらのドメインから構築された分子が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【手続補正 2】
【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 0 3 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 5 】

好ましい一実施形態において、本発明の抗体はIgG1抗体である。免疫グロブリンのFc領域は、様々な種類のFcγ受容体(FcγR)および補体タンパク質(例えばC1q)と相互作用し、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)または補体依存性細胞傷害(CDC)を介して、免疫系のエフェクター機能(標的細胞の排除など)を担っている。Fc領域に関連するエフェクター機能を増強または抑制すると、治療用途に有益である場合がある。免疫グロブリンの種類(IgA、IgD、IgE、IgG、IgM)は、これらの公知の活性を考慮に入れて、Fcドメインと関連した抗体の所望のエフェクター機能に応じて選択してもよい。また、合成免疫グロブリンを使用してもよく、例えば、IgG2の118～260番目のアミノ酸残基とIgG4の261～447番目のアミノ酸残基とを含む免疫グロブリンや、IgG4由来の点変異(例えば、H268Q/V309L/A30S/P331S)を導入したIgG2バリエーションなどを使用してもよい。このような合成免疫グロブリンは、抗体のエフェクター機能が低下している。また、抗体のエフェクター機能を調節するために、Fc領域を組換えた免疫グロブリンを使用してもよい。このようなFc領域の遺伝子組換えの一例を表2に示す。さらに、抗体の薬物動態を調節するために、フコシル化糖鎖を組換えたタンパク質産生細胞株から発現させることによってFcγ受容体への結合に影響を与えてもよい。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2: 抗体のエフェクター機能を調節する改変の例 (特に記載がない限り、IgG1 サブクラスにおける変異を示す (Wang、Mathieu および Brezski、2018))

遺伝子組換えとその意図する機能	変異	参考文献
ADCC の増強		
Fc γ R11a への結合の増加	- F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L - S239D/I332E - S298A/E333A/K334A - 一方の重鎖において: L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A, もう一方の重鎖において: D270E/K326D/A330M/K334E	(Stavenhagen ら, 2007) (Lazar ら, 2006) (Shields ら, 2001) (Mimoto ら, 2013)
Fc γ R11a への結合の増加, Fc γ R11b への結合の減少	S239D/I332E/A330L	(Lazar ら, 2006)
ADCP の増強		
Fc γ R11a への結合の増加, Fc γ R11a への結合の増加	G236A/S239D/I332E	(Richards ら, 2008)
CDC の増強		
C1q への結合の増加	- K326W/E333S - S267E/H268F/S324T - IgG1/IgG3 サブクラス間での組換え	(Idusogie ら, 2001) (Moore ら, 2010) (Natsume ら, 2008)
六量体化	E345R/E430G/S440Y	(Diebolder ら, 2014)
エフェクター機能の低下		
脱グリコシル化	N297A または N297Q または N297G	(Bolt ら, 1993; Leabman ら, 2013; Tao および Morrison, 1989; Walker ら, 1989)
Fc γ R および C1q への結合の減少	- L235E - IgG1: L234A/L235A または L234A/L235A/P329G - IgG4: F234A/L235A - IgG2/IgG4 アイソタイプ間での組換え - IgG2: H268Q/V309L/A330S/P331S - IgG2: V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S	(Alegre ら, 1992) (Xu ら, 2000; Lo ら, 2017) (Xu ら, 2000) (Rother ら, 2007) (An ら, 2009) (Vafa ら, 2014)
半減期の延長		
pH 6.0 における FcRn への結合の増加	- M252Y/S254T/T256E - M428L/N434S	(Dall'Acqua ら, 2002) (Zalevsky ら, 2010)
同時関与の増加		
Fc γ R11b への結合の増加	S267E/L328F	(Chu ら, 2008)
Fc γ R11a への結合の増加, Fc γ R11a への結合の減少	N325S/L328F	(Shang ら, 2014)

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

インビボでの抗体の半減期を調節してもよい。Fcドメインは、抗体の安定性および血清中半減期において中心的な役割を果たしている。治療用途では、Fcドメインを除去した抗体断片またはFcドメインを一部切断した抗体断片を使用することによって、抗体の

半減期を短縮してもよく、このような抗体断片として、 $F(ab)_2$ 、 Fv 、 $scFv$ 、 $IgGACH2$ 、 $F(ab')_2$ 、 $scFvCH3$ 、 Fab 、 VL 、 VH 、 $scFv4$ 、 $scFv3$ 、 $scFv2$ 、 $dsFv$ 、 Fv 、 $scFv-Fc$ 、 $(scFv)_2$ などが挙げられる。本発明の抗体は、ダイアボディまたは二価抗体の形態であってもよい。ダイアボディまたは二価抗体を使用することによって、標的に対する親和性を増加させ、用量を低く抑えてもよい。 Fc ドメインを除去した機能性断片または Fc ドメインを一部切断した機能性断片は、キメラ抗原受容体 T 細胞（ $CAR T$ 細胞）や二重特異性 T 細胞誘導抗体（ $BiTE$ ）などの、別の治療方法の開発に使用してもよい。 CAR コンストラクトでは、通常、短いペプチドリinkerを介して1つの VH ドメインと1つの VL ドメインとが連結されて、一本鎖可変領域断片（ $scFv$ ）を形成しており、この $scFv$ 断片は、膜貫通ドメインと細胞質内の T 細胞免疫受容体活性化チロシンモチーフ（例えば $CD3\zeta$ に由来する活性化チロシンモチーフ）にさらに連結され、この活性化チロシンモチーフは、共刺激分子ドメイン（例えば、 $CD28$ 、 $4-1BB$ （ $CD127$ ）または $OX40$ に由来する共刺激分子ドメイン）にさらに連結されている（ChangおよびChen、2017）。この $scFv$ 断片において使用される VH ドメインおよび VL ドメインは、表3に記載の抗体のいずれかであってもよい。 $BiTE$ は、通常、2種の抗体に由来する2つの $scFv$ が融合されたものである。このうち、一方の $scFv$ ドメインは、表3に記載の、 $CLDN18.2$ に結合する単離された抗体のいずれかに由来するものであってもよく、もう一方の $scFv$ ドメインは、例えば、 $CD3$ 、 $CD16$ 、 $NKG2D$ 、 $NKp46$ 、 $CD2$ 、 $CD28$ または $CD25$ に結合する抗体に由来するものであってもよい。 T 細胞に標的指向性を付与する目的で使用される $BiTE$ 抗体フォーマットや、その他の二重特異性抗体フォーマットに関する詳細なガイドラインは、Diego Ellerman（2019）による総説論文を参照してもよい。

10

20

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

別の一実施形態において、本発明は、前記抗体またはその断片をコードする核酸を提供する。この核酸配列は、別の構成要素をコードしてもよく、 $CLDN18.2$ に結合するキメラ抗原受容体（ CAR ）の一部をコードしてもよい。 $CAR T$ 細胞の構築に関する詳細なガイドランスは、ChangおよびChenによる文献（2017）またはJuneおよびSadelainによる文献（2018）に記載されている。一実施形態において、本発明は、人工 T 細胞受容体を産生するように遺伝子組換えされた T 細胞であって、該人工 T 細胞受容体が、 $CLDN18.2$ に結合する本発明の抗体またはその機能性断片を含むことを特徴とする T 細胞を提供する。好ましい一実施形態において、前記 CAR コンストラクトは $CLDN18.1$ に結合しない。

30

40

50