

【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2年4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-515648(P2019-515648A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-545380(P2018-545380)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/741 (2015.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/725

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/741

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 35/76

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/574 D

C 1 2 Q 1/04

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月27日(2020.2.27)

【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】

抗体又はその抗原結合性断片であって、以下のCDR：

- そのアミノ酸配列が、配列番号：14のEffi3-VH3-CDR1である、VH-CDR1；
- そのアミノ酸配列が、配列番号：16のEffi3-VH3-CDR2である、VH-CDR2；
- そのアミノ酸配列が、配列番号：18のEffi3-VH3-CDR3配列である、VH-CDR3；
- そのアミノ酸配列が、配列番号：22のEffi3-VL3-CDR2である、VL-CDR2；
- そのアミノ酸配列が、配列番号：24のEffi3-VL3-CDR3である、VL-CDR3；並びに、
- そのアミノ酸配列が、配列番号：20のEffi3-VL3-CDR1であるか、又はそのアミノ酸配列が、配列番号：26のEffi3-VL4-CDR1である、VL-CDR1：を含み、

ここで、この抗体又はその抗原結合性断片が、ヒトCD127の細胞外ドメインへ特異的に結合し、且つCD127のアンタゴニストではない、前記抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項2】

下記の特徴の一つ以上：

- 該抗体又は断片は、IL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のヒトIL-7誘導したリン酸化を阻害しないこと；
- 該抗体又は断片は、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのヒトTSLP-刺激した分泌を阻害しないこと；
- 該抗体又は断片は、ヒトCD127のアゴニストではないこと；
- 該抗体又は断片は、IL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のヒトIL-7誘導したリン酸化を増大しないこと；
- 該抗体又は断片は、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのヒトTSLP-刺激した分泌を増大しないこと：を有する、請求項1記載の抗体又は断片。

【請求項3】

前記抗体又はその抗原結合性断片が、重鎖及び軽鎖を含み、ここで：

- 重鎖は、配列番号：14のVH-CDR1、配列番号：16のVH-CDR2、配列番号：18のVH-CDR3を含み；並びに
- 軽鎖は、配列番号：20又は26のVL-CDR1、配列番号：22のVL-CDR2、配列番号：24のVL-CDR3を含む、請求項1又は2記載の抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項4】

前記重鎖及び／又は軽鎖が、それらのフレームワーク内に、1又は複数の下記のアミノ酸残基を、並びに特に下記のアミノ酸残基の全て：

- VH配列において：位置3に残基Q、位置15に残基G、位置16に残基G、位置21に残基T、位置80に残基T、位置87に残基S、位置91に残基E、位置95に残基T、位置118に残基L、及び／又は

- VL配列において：位置7に残基S、位置9に残基S、位置11に残基L、位置12に残基P、位置18に残基P、位置47に残基Q、位置50に残基K、位置68に残基S、位置73に残基Gもしくは残基E、好ましくは残基E、位置82に残基R、位置85に残基A、位置90に残基T；

を、Kabat付番体系に関して同定された位置に含む、請求項3記載の抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項5】

請求項3又は4記載の抗体又はその抗原結合性断片であって、それが：

- (i) 前記軽鎖が、配列番号：26のVL4-CDR1を含み、且つ位置73に残基Gであるアミノ酸残基を有する、重鎖及び軽鎖、又は
- (ii) 好ましくは、前記軽鎖が、配列番号：20のVL3-CDR1を含み、且つ位置73に残基Eであるアミノ酸残基を有する、重鎖及び軽鎖：を含む、抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 6】

前記重鎖及び/又は軽鎖が、それらのフレームワーク内に、下記のアミノ酸残基の全て

:

- VH配列において：位置3に残基Q、位置15に残基G、位置16に残基G、位置21に残基T、位置80に残基T、位置87に残基S、位置91に残基E、位置95に残基T、位置118に残基L、及び/又は

- VL配列において：位置7に残基S、位置9に残基S、位置11に残基L、位置12に残基P、位置18に残基P、位置47に残基Q、位置50に残基K、位置68に残基S、位置73に残基E、位置82に残基R、位置85に残基A、位置90に残基T：

を含む、請求項4記載の抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 7】

請求項1~4のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片であって、それが：

- そのアミノ酸配列が配列番号：2の配列であるEffi3-VH3の配列を含むか又はこれからなる重鎖；並びに

- そのアミノ酸配列が配列番号：4の配列であるEffi3-VL3の配列、又はそのアミノ酸配列が配列番号：6の配列であるEffi3-VL4の配列を含むか又はこれからなる軽鎖；

を含むか又はこれらからなる、抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 8】

CD127-陽性細胞、特にヒトCD127-陽性細胞に対し、細胞傷害活性、特にADCC活性を有し、且つ、任意に、前記抗体又はその抗原結合性断片のCD127への結合後にFc受容体を発現しているエフェクター免疫細胞を動員し、該動員がFc-依存性である、請求項1~7のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 9】

下記の断片の一つ：

- 疎水性相互作用により一緒に会合された、VL鎖及びVH鎖からなるFv断片；

- VH：VLヘテロ二量体が、ジスルフィド結合によって安定化されている、dsFv断片；

- VL鎖及びVH鎖が、可動性ペプチドリンカーにより互いに接続され、その結果一本鎖タンパク質を形成している、scFv断片；

- ジスルフィド結合を介して一緒に結合された、全L鎖、及びH鎖のVH-CH1断片を含む単量体断片である、Fab断片；

- Fab'断片；

- 2個のFab'断片、及び追加的に抗体のヒンジ領域の一部を含む、F(ab')₂断片；

である、請求項1~8のいずれか一項記載の抗体の抗原結合性断片。

【請求項 10】

配列番号：55の配列を持つエピトープからなるか又はこれを含むポリペプチドを認識し、且つ任意に該ポリペプチドに対して生じる、請求項1~9のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 11】

前記抗体が、以下を含むか又はこれらからなるヒト化モノクローナル抗体：

- そのアミノ酸配列が配列番号：28の配列であるIgG1m-E333Aの定常領域を含む重鎖、特にそのアミノ酸配列が配列番号：42の配列であるEffi3-VH3-IgG1m-E333Aの重鎖；並びに

- そのアミノ酸配列が配列番号：34の配列であるCL 定常領域を含む軽鎖、特にそのアミノ酸配列が配列番号：50の配列であるEffi3-VL3-CL、又はそのアミノ酸配列が配列番号：48の配列であるEffi3-VL4-CL の軽鎖；

である、請求項1~10のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 12】

前記抗体が、以下を含むか又はこれらからなるヒト化モノクローナル抗体：

- そのアミノ酸配列が配列番号：30の配列であるIgG4m-S228Pの定常領域、又はそのアミノ酸配列が配列番号：32の配列であるIgG2bの定常領域を含む重鎖；並びに

- そのアミノ酸配列が配列番号：34の配列であるCL 定常領域、又はそのアミノ酸配列が配列番号：36の配列であるCL 定常配列を含む、軽鎖：
である、請求項1～11のいずれか一項記載の抗体。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又はその断片を含むキメラ分子であって、それが、

該分子へ、認識、結合、アンカリング、シグナル伝達の機能を集合的に提供する、複数の機能性ドメインを有する複合分子であり、

該複合分子が、特に、(i)請求項1～12のいずれか一項記載の該抗体又は抗原結合性断片のscFv断片由来であるか又はそのようなscFv断片である、エクドメイン、(ii)細胞膜へのアンカリングのための、膜貫通ドメイン、並びに(iii)少なくとも1つの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、エンドドメインを含む、キメラ抗原受容体(CAR)であり、

(i)、(ii)及び(iii)が、1以上の関係づけられた組換え分子(複数可)、特に、1以上の融合タンパク質(複数可)である、キメラ分子。

【請求項14】

下記の特徴の少なくとも一つ：

- CD3 細胞質ドメインにより提供されるような、T細胞活性化の開始；

- T細胞媒介性細胞傷害性；

- T細胞活性化シグナルの増幅、又は4-1BB、CD28もしくはICOSもしくはOX40などの受容体から誘導された同時刺激エレメントにより提供されるような、該シグナルの同時刺激：を集合的に可能にする、少なくとも2、有利には少なくとも3のシグナル伝達ドメインを含む、請求項13記載のキメラ抗原受容体。

【請求項15】

請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又は抗原結合性断片をコードしている、ポリヌクレオチド、特に単離されたポリヌクレオチド、特に請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又は抗原結合性断片をコードしているポリヌクレオチドを挿入断片として含むベクターである、前記ポリヌクレオチド。

【請求項16】

配列番号：13、15、17、19、21及び23の配列、又は配列番号：13、15、17、25、21及び23の配列を含む、特に配列番号：1及び3の配列又は配列番号：1及び5の配列を含む、特に配列番号：41及び47の配列又は配列番号：41及び49の配列を含む、請求項15記載のポリヌクレオチド。

【請求項17】

請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又は抗原結合性断片、あるいは請求項13記載のキメラ分子、あるいは請求項14記載のキメラ抗原受容体、あるいは請求項15又は16記載のポリヌクレオチドを含む、細胞、特にT細胞。

【請求項18】

キメラ抗原受容体(CAR)の調製の方法であって、それが：

a. 請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片、特にscFv断片をコードしているポリヌクレオチドを提供する工程；

b. 工程a)の該ポリヌクレオチドをそのC-末端で、膜貫通ドメイン、及び細胞、特にT細胞、より特定するとヒトT細胞へ、刺激シグナル(複数可)を提供するのに適した少なくとも1つの、特に2つの細胞内シグナル伝達ドメイン(複数可)を、N-からC-末端へコードしているポリヌクレオチドにより組換える工程；

c. 工程b)において得られた組換え分子を、細胞において、特にT細胞において、より特定するとヒトT細胞において、発現させる工程；

d. 任意に、生成されたキメラ抗原受容体を、ヒトCD127を発現している細胞と接触させた後、これをその特性について選択する工程：
を含む、前記方法。

【請求項19】

活性成分として、請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片、請求項13記載のキメラ分子、請求項14記載のキメラ抗原受容体、請求項17記載の細胞、あるいは請求項15又は16記載のポリヌクレオチドを含有する、医薬組成物。

【請求項20】

活性成分として：

- 請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片、請求項13記載のキメラ分子、請求項14記載のキメラ抗原受容体、請求項17記載の細胞、あるいは請求項15又は16記載のポリヌクレオチド、並びに

- 化学療法薬、放射線治療薬、手術用薬剤、免疫治療薬、プロバイオティクス及び抗生物質の群から選択された、少なくとも1種の更なる治療薬：

を含む、組み合わせ治療手段、特に組み合わせ製品であって、

ここで該活性成分が、個別治療、同時治療又は併用治療のために、特に組合せ使用又は逐次使用のために、製剤化される、組み合わせ治療手段。

【請求項21】

それを必要とするヒト患者への投与に適しており、且つ活性成分として：(i) 請求項1～12のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合性断片、請求項13記載のキメラ分子、請求項14記載のキメラ抗原受容体、請求項17記載の細胞、あるいは、請求項15又は16記載のポリヌクレオチド、並びに、(ii) 追加の免疫治療薬、特に請求項13又は14記載のCAR分子、あるいは、細胞受容体又はCD19、CD20、CD52もしくはHer2などの抗原を標的化するCAR分子を生じるT細胞などの、T細胞に關与する免疫治療薬：を含有する、請求項20記載の組み合わせ治療手段。

【請求項22】

癌、特にCD127+細胞に關連した癌、より特定するとCD127陽性細胞の増殖及び/又はCD127陽性細胞の浸潤に關連した癌の治療における使用のための、請求項19記載の医薬組成物、あるいは請求項20又は21記載の組み合わせ治療手段。

【請求項23】

乳癌、腎臓癌、膀胱癌、肺癌、膵臓癌の群から選択された癌の治療における使用のための、又はセザリーリンパ腫などのT細胞皮膚リンパ腫の治療のための、又はIL7-R/TSLP経路の獲得型変異を有する急性リンパ芽球様白血病及び中皮腫の治療のための、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】

配列番号：55の配列を持つエピトープからなるポリペプチドに対し、非-ヒト動物、特に非-ヒト哺乳動物を免疫化すること、並びに特に該免疫化した非-ヒト動物から得られる血清を収集し、該ポリペプチドに対する抗体を得ることを含み、

CD127の細胞外ドメインに特異的に結合し、且つ下記の特徴の少なくとも一つ：

- これは、CD127のアンタゴニストではなく、且つIL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のIL-7誘導したリン酸化を阻害しない、並びに/又は

- これは、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのTSLP-刺激した分泌を阻害しない、並びに/又は

- これは、IL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のIL-7誘導したリン酸化を増大しない、並びに/又は

- これは、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのTSLP-刺激した分泌を増大しない

：

を示す抗体を選択する工程を更に含む、請求項1～12のいずれか一項記載の抗体の製造方法。

【請求項25】

前記抗体が、下記の特徴：

- これは、CD127の細胞外ドメインに特異的に結合する、並びに

- これは、CD127のアンタゴニストではない、並びに

- これは、IL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のIL-7誘導したリン酸化を阻害しな

い、並びに

- これは、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのTSLP-刺激した分泌を阻害しない

、並びに

- これは、CD127のアゴニストではない、並びに

- これは、IL7-Rを発現している細胞におけるSTAT5のIL-7誘導したリン酸化を増大しない

い、並びに

- これは、TSLP-Rを発現している細胞におけるTARCのTSLP-刺激した分泌を増大しない

：

を有する、請求項24記載の方法。

【請求項26】

請求項1～12のいずれか一項記載の抗-CD127抗体又はその抗原結合性断片、あるいは請求項13記載のキメラ分子、あるいは請求項14記載のキメラ抗原受容体が、先に対象から得られた試料中のCD127+細胞の検出のために及び任意にCD127の発現の定量のために使用される、インビトロ又はエクスピボ診断方法、特に個別化医療における、より特定するとコンパニオン診断における使用に適した診断方法。

【請求項27】

診断試験における使用、特に個別化医療における又はコンパニオン診断試験における使用に適した医薬品の製造における、請求項1～12のいずれか一項記載の抗-CD127抗体又はその抗原結合性断片、あるいは請求項13記載のキメラ分子、あるいは請求項14記載のキメラ抗原受容体の使用。

【請求項28】

治療に対する対象の反応、特に癌と診断された対象の反応を予測するバイオマーカーとしてCD127の存在を決定することを含む、先に対象から得られた試料中のCD127+細胞の存在を決定する、インビトロ又はエクスピボ方法であって、該方法が：

- 請求項1～12のいずれか一項記載の抗-CD127抗体又はその抗原結合性断片、あるいは請求項13記載のキメラ分子、あるいは請求項14記載のキメラ抗原受容体を使用し、対象の腫瘍試料中のCD127の発現レベルを決定すること、並びに

- このCD127の発現レベルを、無反応対象集団におけるCD127の発現レベルの代表値と比較すること：を含み、

ここで対象の腫瘍試料中のより高いCD127の発現レベルは、該治療に反応する対象の指標である、方法。