

【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6年8月13日(2024.8.13)

【国際公開番号】WO2022/032004

【公表番号】特表2023-537002(P2023-537002A)

【公表日】令和5年8月30日(2023.8.30)

【年通号数】公開公報(特許)2023-163

【出願番号】特願2023-507973(P2023-507973)

【国際特許分類】

C 12N 15/13(2006.01)

C 07K 16/30(2006.01)

C 07K 16/46(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 1/15(2006.01)

C 12N 1/19(2006.01)

C 12N 1/21(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

C 12N 15/63(2006.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61K 51/10(2006.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 35/17(2015.01)

A 61K 45/00(2006.01)

A 61K 48/00(2006.01)

A 61K 38/18(2006.01)

A 61K 38/19(2006.01)

A 61K 38/22(2006.01)

A 61K 38/43(2006.01)

A 61K 31/337(2006.01)

A 61K 31/663(2006.01)

G 01N 33/53(2006.01)

C 12P 21/08(2006.01)

G 01T 1/161(2006.01)

10

20

30

40

50

【F I】

C 12N 15/13

C 07K 16/30 Z N A

C 07K 16/46

C 12N 15/62 Z

C 12N 1/15

C 12N 1/19

C 12N 1/21

C 12N 5/10

C 12N 15/63 Z

A 61K 39/395 N

A 61P 43/00 1 2 1

A 61P 35/00

A 61K 39/395 U

A 6 1 K 39/395	D	
A 6 1 K 51/10 200		
A 6 1 K 47/68		
A 6 1 K 39/395	L	
A 6 1 K 35/17		
A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 48/00		
A 6 1 K 38/18		
A 6 1 K 38/19		
A 6 1 K 38/22		10
A 6 1 K 38/43		
A 6 1 K 31/337		
A 6 1 K 31/663		
G 0 1 N 33/53	D	
C 1 2 P 21/08		
G 0 1 T 1/161	E	

【手続補正書】**【提出日】**令和6年8月2日(2024.8.2)

20

【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】**

重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)及び軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)を含む、抗体又はその抗原結合断片であって、

(a) 前記V_Hが、配列番号6のV_H-CDR1配列、配列番号7のV_H-CDR2配列、及び配列番号8のV_H-CDR3配列を含み、かつ/又は前記V_Lが、配列番号9のV_L-CDR1配列、配列番号10若しくは配列番号155のV_L-CDR2配列、及び配列番号11のV_L-CDR3配列を含むか、

(b) 前記V_Hが、配列番号12のV_H-CDR1配列、配列番号13のV_H-CDR2配列、及び配列番号14のV_H-CDR3配列を含み、かつ/又は前記V_Lが、配列番号15のV_L-CDR1配列、配列番号16若しくは配列番号156のV_L-CDR2配列、及び配列番号17のV_L-CDR3配列を含むか、

(c) 前記V_Hが、配列番号18のV_H-CDR1配列、配列番号19のV_H-CDR2配列、及び配列番号20のV_H-CDR3配列を含み、かつ/又は前記V_Lが、配列番号21のV_L-CDR1配列、配列番号22のV_L-CDR2配列、及び配列番号23のV_L-CDR3配列を含むか、

(d) 前記V_Hが、配列番号24のV_H-CDR1配列、配列番号25のV_H-CDR2配列、及び配列番号26のV_H-CDR3配列を含み、かつ/又は前記V_Lが、配列番号27のV_L-CDR1配列、配列番号28のV_L-CDR2配列、及び配列番号29のV_L-CDR3配列を含むか、あるいは

(e) 前記V_Hが、配列番号30のV_H-CDR1配列、配列番号31のV_H-CDR2配列、及び配列番号32のV_H-CDR3配列を含み、かつ/又は前記V_Lが、配列番号33のV_L-CDR1配列、配列番号34のV_L-CDR2配列、及び配列番号35のV_L-CDR3配列を含む、抗体又はその抗原結合断片。

【請求項2】

(a) 前記V_Hが、配列番号36、38、40、42、44、46~49、若しくは5

50

4 ~ 5 7 のうちのいずれか 1 つの V_H 配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み、かつ / 又は前記 V_L が、配列番号 37、39、41、43、45、50 ~ 53、若しくは 58 ~ 61 のうちのいずれか 1 つの V_L 配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含むか、あるいは (b) 前記 V_H が、配列番号 36、38、40、42、44、46 ~ 49、若しくは 54 ~ 57 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、かつ / 又は (b) 前記 V_L が、配列番号 37、39、41、43、45、50 ~ 53、若しくは 58 ~ 61 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 3】

(a) 配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、若しくは 1 つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリエントを含む重鎖 (H C) アミノ酸配列、及び / 又は配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69 若しくは 1 つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリエントを含む軽鎖 (L C) アミノ酸配列；

(b) 配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、若しくは配列番号 68 に存在する H C 配列と少なくとも 95 % 同一である H C アミノ酸配列、及び / 又は配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、若しくは配列番号 69 に存在する L C 配列と少なくとも 95 % 同一である L C アミノ酸配列；あるいは

(c) それぞれ、配列番号 62 及び配列番号 63、配列番号 64 及び配列番号 65、配列番号 66 及び配列番号 67、並びに配列番号 68 及び配列番号 69 からなる群から選択される、H C アミノ酸配列並びに L C アミノ酸配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 4】

前記抗体又は抗原結合断片が、細胞外ループ 1 (E L 1) 配列を含む C L D N 18 . 2 ポリペプチドに結合し、前記細胞外ループ 1 (E L 1) 配列が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含むか、又は前記 C L D N 18 . 2 ポリペプチドが、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 5】

(a) 前記抗原結合断片が、F a b、F (a b')₂、F a b'、s c F v、及び F v からなる群から選択される。

(b) 前記抗体が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、I g A 2、I g M、I g D、及び I g E からなる群から選択されるアイソタイプの F c ドメインを更に含む。

(c) モノクローナル抗体、キメラ抗体、若しくはヒト化抗体、及び / 又は

(d) 単一特異性抗体、二重特異性抗体、若しくは多重特異性抗体、並びに / あるいは

(e) 前記抗体が、- 1, 6 - フコース修飾を欠く、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 6】

(a) N 2 9 7 A、K 3 2 2 A、L 2 3 4 A、及び L 2 3 5 A からなる群から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む I g G 1 定常領域、又は

(b) S 2 2 8 P 変異を含む I g G 4 定常領域 を含む、請求項 5 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 7】

第 1 のポリペプチド鎖、第 2 のポリペプチド鎖、第 3 のポリペプチド鎖、及び第 4 のポリペプチド鎖を含む二重特異性抗体であって、前記第 1 及び第 2 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第 2 及び第 3 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第 3 及び第 4 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖及び前記第 4 のポリペプチド鎖の各々が、N 末端から C 末端方向に、

(i) 第 1 のエピトープに特異的に結合することができる第 1 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメインと、

10

20

30

40

50

(i i) 前記第 1 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメインと、
 (i i i) アミノ酸配列 (G G G G S)₃ を含むフレキシブルペプチドリンカーと、
 (i v) 第 2 の免疫グロブリンの相補的重鎖可変ドメインに連結されている前記第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン、又は第 2 の免疫グロブリンの相補的重鎖可変ドメインに連結されている前記第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインであって、前記第 2 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインが、第 2 のエピトープに特異的に結合することができ、前記アミノ酸配列 (G G G G S)₆ を含むフレキシブルペプチドリンカーを介して一緒に連結して、単鎖可変断片を形成する、軽鎖可変ドメイン又は重鎖可変ドメインと、を含み、

(b) 前記第 2 のポリペプチド鎖及び前記第 3 のポリペプチド鎖の各々が、N 末端から C 末端方向に、

(i) 前記第 1 のエピトープに特異的に結合することができる前記第 1 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインと、

(i i) 前記第 1 の免疫グロブリンの重鎖定常ドメインと、を含み、
 前記第 1 の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメイン又は前記第 2 の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、(i) 配列番号 36、38、40、42、44、46～49、若しくは 54～57 のうちのいずれか 1 つ、又は (i i) 配列番号 99～102、若しくは配列番号 157 のうちのいずれか 1 つから選択され、かつ / あるいは前記第 1 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン若しくは前記第 2 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、(i) 配列番号 37、39、41、43、45、50～53、若しくは 58～61 のうちのいずれか 1 つ、又は (i i) 配列番号 103 若しくは配列番号 158 から選択される、二重特異性抗体。

【請求項 8】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含むクローディン 18.2 エピトープに結合する第 1 の抗原結合部分と、第 2 のエピトープに結合する第 2 の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体分子であって、前記第 1 の抗原結合部分が、第 1 の重鎖免疫グロブリン可変ドメイン (V_H) 及び第 1 の軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン (V_L) を含み、前記第 2 の抗原結合部分が、第 2 の V_H 及び第 2 の V_L を含む、二重特異性抗体分子。

【請求項 9】

前記第 2 の抗原結合部分が、CD3 に結合し、
 (a) 前記第 2 の V_H が、配列番号 97、99、100、101、102、若しくは 157 のうちのいずれか 1 つの V_H 配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；かつ / 又は (b) 前記第 2 の V_L が、配列番号 98、103、若しくは 158 のうちのいずれか 1 つの V_L 配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含むか；
 (b) 前記第 2 の V_H が、配列番号 97、99、100、101、102、若しくは 157 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み；かつ / 又は (b) 前記第 2 の V_L が、配列番号 98、103、若しくは 158 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含むか、

(c) (i) 前記第 1 の V_H 配列が、配列番号 36、38、40、42、44、46～49、若しくは 54～57 のうちのいずれか 1 つの V_H 配列と少なくとも 95 % 同一であり、(i i) 前記第 1 の V_L 配列が、配列番号 37、39、41、43、45、50～53、若しくは 58～61 のうちのいずれか 1 つの V_L 配列と少なくとも 95 % 同一であり、(i i i) 前記第 2 の V_H が、配列番号 97、99、100、101、102、若しくは 157 のうちのいずれか 1 つの V_H 配列と少なくとも 95 % 同一であり、かつ / 又は (i v) 前記第 2 の V_L が、配列番号 98、103、若しくは 158 のうちのいずれか 1 つの V_L 配列と少なくとも 95 % 同一であるか、あるいは

(d) (i) 前記第 1 の V_H が、配列番号 36、38、40、42、44、46～49、若しくは 54～57 のうちのいずれか 1 つの V_H 配列のアミノ酸配列を含み、(i i) 前記第 1 の V_L 配列が、配列番号 37、39、41、43、45、50～53、若しくは

10

20

30

40

50

58～61のうちのいずれか1つのV_L配列のアミノ酸配列を含み、(i i i)前記第2のV_Hが、配列番号97、99、100、101、102、若しくは157のうちのいずれか1つのV_H配列のアミノ酸配列を含み、かつ/又は(i v)前記第2のV_Lが、配列番号98、103、若しくは158のうちのいずれか1つのV_L配列のアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項10】

前記第2の抗原結合部分が、CD3に結合し、前記抗体又は抗原結合断片が、
 (a)配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号159、配列番号161のうちのいずれか1つの重鎖(HC)配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖(HC)、及び/又は配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号160、配列番号162のうちのいずれか1つの軽鎖(LC)配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖(LC)、

(b)配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号159、配列番号161のうちのいずれか1つのアミノ酸配列、若しくは1つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリエントを含むHC、及び/又は配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号160、配列番号162のうちのいずれか1つのアミノ酸配列、若しくは1つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリエントを含むLC、あるいは

(c)それぞれ、配列番号62及び配列番号63、配列番号64及び配列番号65、配列番号66及び配列番号67、配列番号68及び配列番号69、配列番号81及び配列番号82、配列番号83及び配列番号84、配列番号85及び配列番号86、配列番号87及び配列番号88、配列番号89及び配列番号90、配列番号91及び配列番号92、配列番号93及び配列番号94、配列番号95及び配列番号96、配列番号159及び配列番号160、並びに配列番号161及び配列番号162からなる群から選択される、HCアミノ酸配列並びにLCアミノ酸配列

を含む、請求項8又は9に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項11】

前記抗体又は抗原結合断片が、細胞外ループ1(EL1)配列を含むCLDN18.2ポリペプチドに結合し、任意選択的に前記細胞外ループ1(EL1)配列が、配列番号2のアミノ酸配列を含むか、又は前記CLDN18.2ポリペプチドが、配列番号4のアミノ酸配列を含む、請求項8～10のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項12】

前記抗体又は抗原結合断片が、T細胞、B細胞、骨髓細胞、形質細胞、又は肥満細胞に結合する、請求項8～11のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項13】

前記第2のエピトープが、CD3、CD4、CD8、CD20、CD19、CD21、CD23、CD46、CD80、HLA-DR、CD74、CD22、CD14、CD15、CD16、CD123、TCRガンマ/デルタ、NKp46、KIR、又は低分子Dotaハプテンである、請求項8～12のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項14】

重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)及び軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)を含む、抗CD3抗体又はその抗原結合断片であって、

(a)前記V_Hが、配列番号99～102、若しくは配列番号157のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むか、

(b)前記V_Lが、配列番号103若しくは配列番号158のアミノ酸配列を含むか、

10

20

30

40

50

又は

(c) 前記V_H並びにV_Lが、それぞれ、配列番号101及び配列番号103、並びに配列番号157及び配列番号158からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、抗CD3抗体又はその抗原結合断片。

【請求項15】

請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片をコードする、組換え核酸配列。

【請求項16】

請求項15に記載の組換え核酸配列を含む、宿主細胞又はベクター。

【請求項17】

請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物であって、前記抗体又は抗原結合断片が、任意選択的に、同位体、色素、クロマゲン、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、成長因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNA、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される薬剤にコンjugateされている、医薬組成物。

【請求項18】

前記医薬組成物が、同位体、色素、クロマゲン(chromagen)、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、成長因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNA、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される薬剤を更に含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための組成物であって、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片を含み、前記抗体又は抗原結合断片が、CLDN18.2に特異的に結合する、組成物。

【請求項20】

前記がんが、

(a) 固形腫瘍である、及び／又は

(b) 胃がん、食道がん、膵臓がん、肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、卵巣がん、結腸がん、肝臓がん、頭頸部がん、及び胆嚢がんからなる群から選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物が、前記対象に、追加の治療剤と、別々に、連続して、又は同時に投与されることを特徴とする、請求項19又は20に記載の組成物。

【請求項22】

前記追加の治療剤が、

(a) アルキル化剤、白金剤、タキサン、ピンカ剤、抗エストロゲン薬、アロマターゼ阻害剤、卵巣抑制剤、VEGF/VEGFR阻害剤、EGF/EGFR阻害剤、PARP阻害剤、細胞増殖抑制アルカロイド、細胞傷害性抗生物質、抗代謝剤、内分泌／ホルモン剤、及びビスホスホネート療法剤のうちの1つ以上である、並びに／又は

(b) 免疫調節／刺激抗体であり

任意選択的に前記免疫調節／刺激抗体が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIM3抗体、抗4-1BB抗体、抗CD73抗体、抗GITR抗体、又は抗LAG-3抗体である、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

対象におけるがんをインピボで検出するための方法において使用するための、請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む組成物であって、前記方法が、

(a) 前記対象に、前記組成物を投与することであって、前記抗体又は抗原結合断片が、CLDN18.2を発現するがん細胞に局在化するように構成されており、放射性同

10

20

30

40

50

位体で標識されている、投与することと、

(b) 参照値よりも高い前記抗体又は抗原結合断片によって放出された放射性レベルを検出することによって、前記対象における腫瘍の存在を検出することと、を含む、組成物。

【請求項 24】

前記対象が、ヒトである、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

生体試料における C L D N 1 8 . 2 タンパク質発現レベルを検出するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む組成物であって、前記方法が、前記生体試料を、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と接触させることと、前記生体試料における C L D N 1 8 . 2 タンパク質との結合を検出することと、を含む、組成物。

10

【請求項 26】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の C A R を含む人工免疫細胞であって、任意選択的に、前記人工免疫細胞が、B 細胞、T 細胞、又はナチュラルキラー (N K) 細胞である、人工免疫細胞。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の人工免疫細胞を含む、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための組成物。

20

【請求項 29】

前記がんが、

(a) 固形腫瘍であるか、又は

(b) 胃がん、食道がん、膵臓がん、肺がん、非小細胞肺がん (N S C L C) 、卵巣がん、結腸がん、肝臓がん、頭頸部がん、及び胆嚢がんからなる群から選択される、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記抗体が二重特異性抗体又は抗原結合断片であり、任意選択的に、前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、C D 3 、及び G P A 3 3 、 H E R 2 / n e u 、 G D 2 、 M A G E - 1 、 M A G E - 3 、 B A G E 、 G A G E - 1 、 G A G E - 2 、 M U M - 1 、 C D K 4 、 N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、 p 1 5 、 g p 7 5 、 ベータ - カテニン、 E r b B 2 、がん抗原 1 2 5 (C A - 1 2 5) 、がん胎児性抗原 (C E A) 、 R A G E 、 M A R T (メラノーマ抗原) 、 M U C - 1 、 M U C - 2 、 M U C - 3 、 M U C - 4 、 M U C - 5 a c 、 M U C - 1 6 、 M U C - 1 7 、チロシナーゼ、 P m e l 1 7 (g p 1 0 0) 、 G n T - V イントロン V 配列 (N - アセチルグルコアミニルトランスフェラーゼ V イントロン V 配列) 、前立腺がん p s m 、 P R A M E (メラノーマ抗原) 、 - カテニン、 E B N A (エプスタイン・バーウイルス核抗原) 1 ~ 6 、 L M P 2 、 p 5 3 、肺抵抗性タンパク質 (L R P) 、 B c 1 - 2 、前立腺特異性抗原 (P S A) 、 K i - 6 7 、 C E A C A M 6 、結腸特異的抗原 - p (C S A p) 、 H L A - D R 、 C D 4 0 、 C D 7 4 、 C D 1 3 8 、 E G F R 、 E G P - 1 、 E G P - 2 、 V E G F 、 P I G F 、インスリン様成長因子 (I L G F) 、テネイシン、血小板由来成長因子、 I L - 6 、 C D 2 0 、 C D 1 9 、 P S M A 、 C D 3 3 、 C D 1 2 3 、 M E T 、 D L L 4 、 A n g - 2 、 H E R 3 、 I G F - 1 R 、 C D 3 0 、 T A G - 7 2 、 S P E A P 、 C D 4 5 、 L 1 - C A M 、ルイス Y (L e Y) 抗原、 E - カドヘリン、 V - カドヘリン、 G P C 3 、 E p C A M 、 C D 4 、 C D 8 、 C D 2 1 、 C D 2 3 、 C D 4 6 、 C D 8 0 、 H L A - D R 、 C D 7 4 、 C D 2 2 、 C D 1 4 、 C D 1 5 、 C D 1 6 、 C D 1 2 3 、 T C R ガンマ / デルタ、 N K p 4 6 、 K I R 、 C D 5 6 、 D L L 3 、 P D - 1 、 P D - L 1 、 C D 2 8 、 C D 1 3 7 、 C D 9 9 、 G l o b o H 、 C D 2 4 、 S T E A P 1 、 B 7 H 3 、ポリシリアル酸、 O X 4 0 、 O X 4 0 - リガンド、ペプチド M H C 複合体 (T P 5 3 、 K R A S 、 M Y C 、 E B N A 1 ~ 6 、 P R A M E 、

30

40

40

50

M A R T、チロンシナーゼ、M A G E A 1 ~ A 6、p m e l 1 7、L M P 2、又はW T 1に由来するペプチドを有する）、又は低分子D O T Aハプテンに結合する、請求項14に記載の抗C D 3抗体又は抗原結合断片。

【請求項31】

請求項30に記載の抗C D 3二重特異性抗体又は抗原結合断片によってエクスピボで武装化されている、T細胞。

【請求項32】

治療用T細胞を作製するエクスピボ方法であって、請求項30に記載の抗C D 3二重特異性抗体若しくは抗原結合断片を、T細胞に結合することを含み、前記T細胞が、任意選択的にヒトT細胞であり、前記結合することが、非共有結合である、エクスピボ方法。

10

【請求項33】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための組成物であって、請求項31に記載のT細胞を含む、組成物。

【請求項34】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための医薬品の製造における、請求項1~14のいずれか1項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項31に記載のT細胞の使用。

20

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 9】

本明細書に言及又は引用される全ての特許、特許出願、仮出願、及び刊行物は、本明細書の明示的な教示と矛盾しない限り、全ての図及び表を含む、それらの全体が参照により組み込まれる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

クローディン18.2エピトープに結合する第1の抗原結合部分と、第2のエピトープに結合する第2の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片であって、前記第1の抗原結合部分が、第1の重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)及び第1の軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)を含み、前記第2の抗原結合部分が、第2の V_H 及び第2の V_L を含み、

30

(a) 前記第1の V_H が、配列番号6の V_H -CDR1配列、配列番号7の V_H -CDR2配列、及び配列番号8の V_H -CDR3配列を含み、かつ/又は前記第1の V_L が、配列番号9の V_L -CDR1配列、配列番号10若しくは配列番号155の V_L -CDR2配列、及び配列番号11の V_L -CDR3配列を含むか、

(b) 前記第1の V_H が、配列番号12の V_H -CDR1配列、配列番号13の V_H -CDR2配列、及び配列番号14の V_H -CDR3配列を含み、かつ/又は前記第1の V_L が、配列番号15の V_L -CDR1配列、配列番号16若しくは配列番号156の V_L -CDR2配列、及び配列番号17の V_L -CDR3配列を含むか、

40

(c) 前記第1の V_H が、配列番号18の V_H -CDR1配列、配列番号19の V_H -CDR2配列、及び配列番号20の V_H -CDR3配列を含み、かつ/又は前記第1の V_L が、配列番号21の V_L -CDR1配列、配列番号22の V_L -CDR2配列、及び配列番号23の V_L -CDR3配列を含むか、

(d) 前記第1の V_H が、配列番号24の V_H -CDR1配列、配列番号25の V_H -CDR2配列、及び配列番号26の V_H -CDR3配列を含み、かつ/又は前記第1の V_L が、配列番号27の V_L -CDR1配列、配列番号28の V_L -CDR2配列、及び配列番号29の V_L -CDR3配列を含むか、あるいは

(e) 前記第1の V_H が、配列番号30の V_H -CDR1配列、配列番号31の V_H

50

- C D R 2 配列、及び配列番号 3 2 の V_H - C D R 3 配列を含み、かつ / 又は前記第 1 の V_L が、配列番号 3 3 の V_L - C D R 1 配列、配列番号 3 4 の V_L - C D R 2 配列、及び配列番号 3 5 の V_L - C D R 3 配列を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片。

(項目 2)

クローディン 18 . 2 エピトープに結合する第 1 の抗原結合部分と、第 2 のエピトープに結合する第 2 の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片であって、前記第 1 の抗原結合部分が、第 1 の重鎖免疫グロブリン可変ドメイン (V_H) 及び第 1 の軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン (V_L) を含み、前記第 2 の抗原結合部分が、第 2 の V_H 及び第 2 の V_L を含み、前記第 1 の V_H が、配列番号 3 6、3 8、4 0、4 2、4 4、4 6 ~ 4 9、若しくは 5 4 ~ 5 7 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、かつ / 又は (b) 前記第 1 の V_L が、配列番号 3 7、3 9、4 1、4 3、4 5、5 0 ~ 5 3、若しくは 5 8 ~ 6 1 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、二重特異性抗体又はその抗原結合断片。

10

(項目 3)

前記第 2 の V_H が、配列番号 9 7、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、若しくは 1 5 7 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含み、かつ / 又は (b) 前記第 2 の V_L が、配列番号 9 8、1 0 3、若しくは 1 5 8 のうちのいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 又は 2 に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

20

(項目 4)

Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、Ig G 4、Ig A 1、Ig A 2、Ig M、Ig D、及び Ig E からなる群から選択されるアイソタイプの Fc ドメインを更に含む、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

20

(項目 5)

N 2 9 7 A、K 3 2 2 A、L 2 3 4 A、及び L 2 3 5 A からなる群から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む Ig G 1 定常領域を含むか、又は S 2 2 8 P 変異を含む Ig G 4 定常領域を含む、項目 4 に記載の二重特異性抗体。

30

(項目 6)

前記抗原結合断片が、Fab、F(ab')₂、Fab'、sc Fv、及び Fv からなる群から選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合断片。

30

(項目 7)

クローディン 18 . 2 エピトープに結合する第 1 の抗原結合部分と、第 2 のエピトープに結合する第 2 の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体であって、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 1、若しくは 1 つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリアントを含む重鎖 (HC) アミノ酸配列、及び / 又は配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 2、若しくは 1 つ以上の保存的アミノ酸置換を有するそのバリアントを含む軽鎖 (LC) アミノ酸配列を含む、二重特異性抗体。

40

(項目 8)

それぞれ、配列番号 6 2 及び配列番号 6 3、配列番号 6 4 及び配列番号 6 5、配列番号 6 6 及び配列番号 6 7、配列番号 6 8 及び配列番号 6 9、配列番号 8 1 及び配列番号 8 2、配列番号 8 3 及び配列番号 8 4、配列番号 8 5 及び配列番号 8 6、配列番号 8 7 及び配列番号 8 8、配列番号 8 9 及び配列番号 9 0、配列番号 9 1 及び配列番号 9 2、配列番号 9 3 及び配列番号 9 4、配列番号 9 5 及び配列番号 9 6、配列番号 1 5 9 及び配列番号 1 6 0、並びに配列番号 1 6 1 及び配列番号 1 6 2 からなる群から選択される、HC アミノ酸配列並びに LC アミノ酸配列を含む、項目 7 に記載の二重特異性抗体。

40

(項目 9)

クローディン 18 . 2 エピトープに結合する第 1 の抗原結合部分と、第 2 のエピトープ

50

に結合する第2の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体であって、前記第1の抗原結合部分が、第1の重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)及び第1の軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)を含み、前記第2の抗原結合部分が、第2の V_H 及び第2の V_L を含み、(a)第1の V_L 配列が、配列番号37、39、41、43、45、50～53、若しくは58～61のうちのいずれか1つの軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列と少なくとも95%同一であり、かつ/又は(b)第1の V_H 配列が、配列番号36、38、40、42、44、46～49、若しくは54～57のうちのいずれか1つの重鎖免疫グロブリン可変ドメイン配列と少なくとも95%同一であり、任意選択的に、前記第2の V_H が、配列番号97、99、100、101、102、若しくは157のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含み、かつ/又は(b)前記第2の V_L が、配列番号98、103、若しくは158のうちのいずれか1つから選択されるアミノ酸配列を含む、二重特異性抗体。

(項目10)

クローディン18.2エピトープに結合する第1の抗原結合部分と、第2のエピトープに結合する第2の抗原結合部分と、を含む、二重特異性抗体であって、

(a)配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号160、若しくは配列番号162に存在するLC配列と少なくとも95%同一であるLC配列、及び/又は

(b)配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号159、若しくは配列番号161に存在するHC配列と少なくとも95%同一であるHC配列を含む、二重特異性抗体。

(項目11)

前記抗体が、N297A、K322A、L234A、及びL235Aからなる群から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含むIgG1定常領域を含む、項目7～10のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

(項目12)

第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖、及び第4のポリペプチド鎖を含む二重特異性抗体であって、前記第1及び第2のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第2及び第3のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第3及び第4のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、

(a)前記第1のポリペプチド鎖及び前記第4のポリペプチド鎖の各々が、N末端からC末端方向に、

(i)第1のエピトープに特異的に結合することができる第1の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメインと、

(ii)前記第1の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメインと、

(iv)第2の免疫グロブリンの相補的重鎖可変ドメインに連結されている前記第2の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン、又は第2の免疫グロブリンの相補的軽鎖可変ドメインに連結されている前記第2の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインであって、前記第2の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインが、第2のエピトープに特異的に結合することができ、前記アミノ酸配列(GGGGS)₆を含むフレキシブルペプチドリンカーを介して一緒に連結して、単鎖可変断片を形成する、軽鎖可変ドメイン又は重鎖可変ドメインと、を含み、

(b)前記第2のポリペプチド鎖及び前記第3のポリペプチド鎖の各々が、N末端からC末端方向に、

(i)前記第1のエピトープに特異的に結合することができる前記第1の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインと、

(ii)前記第1の免疫グロブリンの重鎖定常ドメインと、を含み、

10

20

30

40

50

前記第1の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメイン又は前記第2の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号36、38、40、42、44、46～49、若しくは54～57のうちのいずれか1つから選択され、かつ／又は前記第1の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン若しくは前記第2の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号37、39、41、43、45、50～53、若しくは58～61のうちのいずれか1つから選択される、二重特異性抗体。

(項目13)

前記第1の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号36、38、40、42、44、46～49、又は54～57のうちのいずれか1つから選択され、前記第1の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号37、39、41、43、45、50～53、又は58～61のうちのいずれか1つから選択され、前記第2の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号97、99、100、101、102、又は157のうちのいずれか1つから選択され、前記第2の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号98、103、又は158のうちのいずれか1つから選択される、項目12に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

10

(項目14)

前記第1の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号97、99、100、101、102、又は157のうちのいずれか1つから選択され、前記第1の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号98、103、又は158のうちのいずれか1つから選択され、前記第2の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号36、38、40、42、44、46～49、又は54～57のうちのいずれか1つから選択され、前記第2の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号37、39、41、43、45、50～53、又は58～61のうちのいずれか1つから選択される、項目12に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

20

(項目15)

前記抗体又は抗原結合断片が、細胞外ループ1(EL1)配列を含むCLDN18.2ポリペプチドに結合する、項目1～14のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

30

(項目16)

前記細胞外ループ1(EL1)配列が、配列番号2のアミノ酸配列を含むか、又は前記CLDN18.2ポリペプチドが、配列番号4のアミノ酸配列を含む、項目15に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

(項目17)

前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、又はヒト化抗体である、項目1～16のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

(項目18)

前記抗体が、-1,6-フコース修飾を欠く、項目1～5又は7～17のいずれか一項に記載の二重特異性抗体。

(項目19)

前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、T細胞、B細胞、骨髄細胞、形質細胞、又は肥満細胞に結合する、項目1～18のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

40

(項目20)

前記第2のエピトープが、CD3、CD4、CD8、CD20、CD19、CD21、CD23、CD46、CD80、HLA-DR、CD74、CD22、CD14、CD15、CD16、CD123、TCRガンマ/デルタ、NKp46、KIR、又は低分子DOTAハプテンである、項目1～19のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

(項目21)

項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片をコードする、

50

組換え核酸配列。

(項目22)

項目21に記載の組換え核酸配列を含む、宿主細胞又はベクター。

(項目23)

項目1~20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

(項目24)

前記医薬組成物が、同位体、色素、クロマゲン(chromagen)、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、成長因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNA、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される薬剤を更に含む、項目23に記載の医薬組成物。
10

(項目25)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、前記対象に、有効量の、項目1~20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体若しくは抗原結合断片、又は項目23若しくは24に記載の医薬組成物を投与することを含み、前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、CLDN18.2に特異的に結合する、方法。

(項目26)

前記がんが、固形腫瘍である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記がんが、胃がん、食道がん、膵臓がん、肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、卵巣がん、結腸がん、肝臓がん、頭頸部がん、及び胆嚢がんからなる群から選択される、項目25又は26に記載の方法。
20

(項目28)

前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、前記対象に、追加の治療剤と、別々に、連続して、又は同時に投与される、項目25~27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記追加の治療剤が、アルキル化剤、白金剤、タキサン、ピンカ剤、抗エストロゲン薬、アロマターゼ阻害剤、卵巣抑制剤、VEGF/VEGFR阻害剤、EGF/EGFR阻害剤、PARP阻害剤、細胞増殖抑制アルカロイド、細胞傷害性抗生物質、抗代謝剤、内分泌/ホルモン剤、T細胞、及びビスホスホネート療法剤のうちの1つ以上である、項目28に記載の方法。
30

(項目30)

前記追加の治療剤が、免疫調節/刺激抗体である、項目28に記載の方法。

(項目31)

前記免疫調節/刺激抗体が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIM3抗体、抗4-1BB抗体、抗CD73抗体、抗GITR抗体、又は抗LAG-3抗体である、項目30に記載の方法。

(項目32)

対象におけるがんをインビオで検出するための方法であって、

(a) 前記対象に、有効量の項目1~20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片を投与することであって、前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、CLDN18.2を発現するがん細胞に局在化するように構成されており、放射性同位体で標識されている、投与することと、
40

(b) 参照値よりも高い二重特異性抗体又は抗原結合断片によって放出された放射性レベルを検出することによって、前記対象における腫瘍の存在を検出することと、を含む方法。

(項目33)

前記対象が、がんと診断されているか、又はがんを有することが疑われる、項目32に記載の方法。

(項目34)

10

20

30

40

50

前記二重特異性抗体又は抗原結合断片によって放出された前記放射性レベルが、陽電子放射断層撮影又は単一光子放射コンピュータ断層撮影を使用して検出される、項目32又は33に記載の方法。

(項目35)

前記対象に、放射性核種にコンジュゲートされた項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片を含む、有効量の免疫コンジュゲートを投与することを更に含む、項目32～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記がんが、固形腫瘍である、項目32～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記がんが、胃がん、食道がん、膵臓がん、肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、卵巣がん、結腸がん、肝臓がん、頭頸部がん、及び胆嚢がんからなる群から選択される、項目32～36のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目38)

前記対象が、ヒトである、項目25～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片と、使用のための説明書と、を含む、キット。

20

(項目40)

前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、放射性標識、蛍光標識、及び発色性標識からなる群から選択される少なくとも1つの検出可能な標識に結合されている、項目39に記載のキット。

(項目41)

項目1～20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片に特異的に結合する二次抗体を更に含む、項目39又は40に記載のキット。

(項目42)

生体試料におけるCLDN18.2タンパク質発現レベルを検出するための方法であって、前記生体試料を、項目1～20のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と接触させることと、前記生体試料におけるCLDN18.2タンパク質との結合を検出することと、を含む、方法。

30

(項目43)

重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)及び軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)を含む抗CD3抗体又はその抗原結合断片であって、(a)前記 V_H が、配列番号99～102、若しくは配列番号157のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含み、かつ/又は(b)前記 V_L が、配列番号103若しくは配列番号158のアミノ酸配列を含む、抗CD3抗体又はその抗原結合断片。

(項目44)

それぞれ、配列番号101及び配列番号103、並びに配列番号157及び配列番号158からなる群から選択される、重鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_H)並びに軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン(V_L)アミノ酸配列を含む、項目43に記載の抗CD3抗体又は抗原結合断片。

40

(項目45)

前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、又は多重特異性抗体である、項目43又は44に記載の抗CD3抗体又は抗原結合断片。

(項目46)

$IgG1$ 、 $IgG2$ 、 $IgG3$ 、 $IgG4$ 、 $IgA1$ 、 $IgA2$ 、 IgM 、 IgD 、及び IgE からなる群から選択されるアイソタイプのFcドメインを更に含む、項目43～45のいずれか一項に記載の抗CD3抗体又は抗原結合断片。

(項目47)

$N297A$ 、 $L234A$ 、 $L235A$ 、及び $K322A$ からなる群から選択される1つ

50

以上のアミノ酸置換を含む I g G 1 定常領域を含む、項目 4 6 に記載の抗 C D 3 抗体。

(項目 4 8)

S 2 2 8 P 変異を含む I g G 4 定常領域を含む、項目 4 6 に記載の抗 C D 3 抗体。

(項目 4 9)

前記抗体が、 - 1 , 6 - フコース修飾を欠く、項目 4 3 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗体。

(項目 5 0)

前記抗原結合断片が、 F a b 、 F (a b ')₂ 、 F a b ' 、 s c F_v 、及び F_v からなる群から選択される、項目 4 3 ~ 4 5 又は 4 9 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 抗原結合断片。

10

(項目 5 1)

第 1 のポリペプチド鎖、第 2 のポリペプチド鎖、第 3 のポリペプチド鎖、及び第 4 のポリペプチド鎖を含む抗 C D 3 多重特異性抗体であって、前記第 1 及び第 2 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第 2 及び第 3 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、前記第 3 及び第 4 のポリペプチド鎖が、互いに共有結合しており、

(a) 前記第 1 のポリペプチド鎖及び前記第 4 のポリペプチド鎖の各々が、 N 末端から C 末端方向に、

(i) 第 1 のエピトープに特異的に結合することができる第 1 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメインと、

20

(i i) 前記第 1 の免疫グロブリンの軽鎖定常ドメインと、

(i i i) アミノ酸配列 (G G G G S)₃ を含むフレキシブルペプチドリンカーと、

(i v) 第 2 の免疫グロブリンの相補的重鎖可変ドメインに連結されている前記第 2 の免疫グロブリンの軽鎖可変ドメイン、又は第 2 の免疫グロブリンの相補的軽鎖可変ドメインに連結されている前記第 2 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインであって、前記第 2 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインが、第 2 のエピトープに特異的に結合することができ、アミノ酸配列 (G G G G S)₆ を含むフレキシブルペプチドリンカーを介して一緒に連結して、単鎖可変断片を形成する、軽鎖可変ドメイン又は重鎖可変ドメインと、を含み、

(b) 前記第 2 のポリペプチド鎖及び前記第 3 のポリペプチド鎖の各々が、 N 末端から C 末端方向に、

30

(i) 前記第 1 のエピトープに特異的に結合することができる前記第 1 の免疫グロブリンの重鎖可変ドメインと、

(i i) 前記第 1 の免疫グロブリンの重鎖定常ドメインと、を含み、

前記第 1 の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメイン若しくは前記第 2 の免疫グロブリンの前記重鎖可変ドメインが、配列番号 9 9 ~ 1 0 2 、若しくは配列番号 1 5 7 のうちのいずれか 1 つを含み、かつ / 又は前記第 1 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメイン若しくは前記第 2 の免疫グロブリンの前記軽鎖可変ドメインが、配列番号 1 0 3 若しくは配列番号 1 5 8 を含む、抗 C D 3 多重特異性抗体。

(項目 5 2)

前記多重特異性抗体又は抗原結合断片が、 T 細胞、 B 細胞、骨髄細胞、形質細胞、又は肥満細胞に結合する、項目 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 多重特異性抗体。

(項目 5 3)

40

前記多重特異性抗体又は抗原結合断片が、 C D 3 、 G P A 3 3 、 H E R 2 / n e u 、 G D 2 、 M A G E - 1 、 M A G E - 3 、 B A G E 、 G A G E - 1 、 G A G E - 2 、 M U M - 1 、 C D K 4 、 N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、 p 1 5 、 g p 7 5 、ベータ - カテニン、 E r b B 2 、がん抗原 1 2 5 (C A - 1 2 5) 、がん胎児性抗原 (C E A) 、 R A G E 、 M A R T (メラノーマ抗原) 、 M U C - 1 、 M U C - 2 、 M U C - 3 、 M U C - 4 、 M U C - 5 a c 、 M U C - 1 6 、 M U C - 1 7 、チロシナーゼ、 P m e 1 1 7 (g p 1 0 0) 、 G n T - V イントロン V 配列 (N - アセチルグルコアミニルトランスフェラーゼ V イントロン V 配列) 、前立腺がん p s m 、 P R A M E (メラノーマ抗原)

50

カテニン、EBNA(エプスタイン・バーウイルス核抗原)1~6、LMP2、p53、肺抵抗性タンパク質(LRP)、Bc1-2、前立腺特異性抗原(PSA)、Ki-67、CEACAM6、結腸特異的抗原-p(CSAP)、HLA-DR、CD40、CD74、CD138、EGFR、EGP-1、EGP-2、VEGF、PIGF、インスリン様成長因子(ILGF)、テネイシン、血小板由来成長因子(IL-6、CD20、CD19、PSMA、CD33、CD123、MET、DLL4、Ang-2、HER3、IGF-1R、CD30、TAG-72、SPEAP、CD45、L1-CAM、ルイスY(Ley)抗原、E-カドヘリン、V-カドヘリン、GPC3、EpCAM、CD4、CD8、CD21、CD23、CD46、CD80、HLA-DR、CD74、CD22、CD14、CD15、CD16、CD123、TCRガンマ/デルタ、NKP46、KIR、CD56、DLL3、PD-1、PD-L1、CD28、CD137、CD99、GlobH、CD24、STEAP1、B7H3、ポリシリアル酸、OX40、OX40-リガンド、ペプチドMHC複合体(TP53、KRAS、MYC、EBNA1~6、PRAME、MART、チロンシナーゼ、MAGEA1~A6、pme117、LMP2、又はWT1に由来するペプチドを有する)、又は低分子DOTAハプテンに結合する、項目45~52のいずれか一項に記載の抗CD3多重特異性抗体又は抗原結合断片。

(項目54)

項目43~53のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む組成物であって、前記抗体又は抗原結合断片が、任意選択的に、同位体、色素、クロマゲン、造影剤、薬物、毒素、サイトカイン、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、成長因子、放射性核種、金属、リポソーム、ナノ粒子、RNA、DNA、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される薬剤にコンジュゲートされている、組成物。

(項目55)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、前記対象に、有効量の項目45~53のいずれか一項に記載の多重特異性抗CD3抗体若しくは抗原結合断片又は項目54に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目56)

項目45~53のいずれか一項に記載の抗CD3多重特異性抗体又は抗原結合断片によってエクスピボで武装化されている、T細胞。

(項目57)

前記二重特異性抗体又は抗原結合断片が、T細胞及び/又はCD3に結合する、項目1~20のいずれか一項に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片。

(項目58)

項目57に記載の二重特異性抗体又は抗原結合断片によってエクスピボで武装化されている、T細胞。

(項目59)

治療用T細胞を作製するエクスピボ方法であって、(a)項目57に記載の二重特異性抗体若しくは抗原結合断片、又は(b)項目45~53のいずれか一項に記載の抗CD3多重特異性抗体若しくは抗原結合断片を、T細胞に結合することを含み、前記T細胞が、任意選択的にヒトT細胞であり、前記結合することが、非共有結合である、エクスピボ方法。

(項目60)

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、前記対象に、有効量の項目56又は58に記載のT細胞を投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50