

【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】平成31年4月11日 (2019.4.11)

【公表番号】特表2016-530889(P2016-530889A)

【公表日】平成28年10月6日 (2016.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2016-058

【出願番号】特願2016-542337(P2016-542337)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/46 Z N A

C 0 7 K 16/08

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 39/395 S

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/20

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 37/04

C 1 2 P 21/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成31年2月27日 (2019.2.27)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 9 6】

図面によって本発明を説明する。

【図 1】s c F v 断片は 2 つの可変ドメインを融合して得た。融合には、可変ドメインそれぞれの構造と干渉しないまたは実質的に干渉しない柔軟なペプチドリンカーを使用する。

【図 2】ジスルフィド結合の形成による、本発明のポリペプチド 2 つの二量体化。各ポリペプチドはそれぞれ二重特異性二価抗体を含む。産生細胞の小胞体における自然抗体の二量体化により、2 つの二重特異性二価抗体が同時に発現した場合、二重特異性四価抗体、

または三重もしくは四重特異性四価抗体が形成される場合がある（図示せず）。

【図3】一重特異性抗体のみ投与した場合と、2種類のCTL特異的二重特異性抗体または2種類のNK細胞特異的二重特異性抗体を同時投与した場合の相乗効果とにおける、肝癌標的細胞を産生するHBV表面抗原特異的な排除の比較。セルタイター・ブルー（Cell Titer - Blue）細胞生存率アッセイを使用した。

【図4A】本発明の二重特異性抗体の存在下における免疫エフェクター細胞活性化の指標となるサイトカインの分泌。前述の二重特異性抗体の存在下または非存在下で、HBV感染HepaRG細胞をPBMCと共培養した。

【図4B】免疫エフェクター細胞と二重特異性抗体との共培養におけるHBV感染標的細胞特異的な排除。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5A】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD3の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5B】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD3 [Fc ADC]の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5C】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD28の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5D】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD28 [Fc ADC]の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5E】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD3の刺激の効果（A）とHBs x CD28の刺激の効果（C）を集約したグラフ。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図5F】各HBs反応性二重特異性抗体存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性一本鎖抗体は標的細胞の溶解を媒介する。HBs x CD3 [Fc ADC]の刺激の効果（B）とHBs x CD28 [Fc ADC]の刺激の効果（D）を集約したグラフ。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7親肝癌細胞を示す。エクセリジェンス（xCELLigence）リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

イを使用する。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図6A】HBs反応性二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性抗体の併用により標的細胞は大量に死滅する。HBs x CD3およびHBs x CD28の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図6B】HBs反応性二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性抗体の併用により標的細胞は大量に死滅する。HBs x CD3 [Fc ADCC]およびHBs x CD28 [Fc ADCC]の刺激の効果。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図6C】HBs反応性二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性抗体の併用により標的細胞は大量に死滅する。HBs x CD3およびHBs x CD28の刺激の効果。二重特異性抗体単体の効果と併用した場合の効果の比較。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図6D】HBs反応性二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。二重特異性抗体の併用により標的細胞は大量に死滅する。HBs x CD3およびHBs x CD28の刺激の効果。二重特異性抗体単体の効果と併用した場合の効果の比較。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図7A】異なる濃度の二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。HBs x CD3抗体を含んでいる上清の50 μ lとHBs x CD28抗体を含んでいる上清50 μ lの混合液。標的細胞の溶解が25 μ l / 25 μ l混合液より早く誘発されたことから、効果が投与量に依存することが分かった。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図7B】異なる濃度の二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養した標的細胞の生存率。HBs x CD3 [Fc ADCC]抗体を含んでいる上清の50 μ lとHBs x CD28 [Fc ADCC]抗体を含んでいる上清50 μ lの混合液。標的細胞の溶解が25 μ l / 25 μ l混合液より早く誘発されたことから、効果が投与量に依存することが分かった。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図8】HBs x CD3とHBs x CD28の混合液の存在下で異なる量のPBMCと共培養した標的細胞の生存率。2 x 10⁵個のPBMCは1 x 10⁵個のPBMCより有意に早くHuH7-S細胞を排除する。矢印はPBMCおよび二重特異性抗体の添加を示す。丸で表した曲線はHBsを導入したHuH7-S細胞を示し、菱形で表した曲線はHuH7細胞を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図9】HBs x CD3 / HBs x CD28の混合液の存在下で様々な期間、PBMCと共培養した標的細胞の生存率。図示した刺激期間経過後、二重特異性抗体を含んでいる上清を除去した。4時間の刺激では、標的細胞生存率がわずかに減少しただけであった（試験終了時の生存率78.5%）。PBMCを二重特異性抗体で8時間以上刺激したところ、標的細胞の排除が誘発された。8時間および12時間刺激後の標的細胞の死滅は、24時間または48時間の刺激に比べてゆるやかであり、このことから、活性化が持続し、エフェクター細胞が再標的化されることが示唆された。しかし、48時間刺激したHuH7-Sの試験終了時の生存率は、比較に価するものだった：8時間刺激：14.7

%、12時間刺激：11.7%、24時間刺激：5.1%、48時間刺激：3.2%）。矢印はPBM Cおよび二重特異性構築物の添加を示す。HuH7-S細胞の生存率動態を示す。0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図10A】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養したPBM Cの、様々な時点におけるIL-2、IFN- およびTNF- 分泌。IL-2濃度は時間と共に増加し、24時間後に濃度約1550 pg / mlでプラトーに達した。

【図10B】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養したPBM Cの、様々な時点におけるIL-2、IFN- およびTNF- 分泌。IFN- の分泌は共培養後8時間～12時間の間に始まり、12000 pg / mlまで増加した（48時間）。

【図10C】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養したPBM Cの、様々な時点におけるIL-2、IFN- およびTNF- 分泌。TNF- の産生は4時間後にはすでに検出可能で、その後継続的に増加し、24時間後にピークに達し（1700 pg / ml）、48時間後には1400 pg / mlに低下した。HBsがなくても（HuH7細胞）TNF- の高いバックグラウンド分泌が検出され、これは4時間後に最高濃度に達し（およそ70 pg / ml）共培養48時間後に9 pg / mlまで減少した。

【図11A】PBM Cを二重特異性抗体の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養した後のLAMP-1染色。HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下でHuH7-S（黒線）またはHuH7（灰色の線）細胞と共培養した後、エンドソームの脱顆粒マーカーLAMP-1の表面発現をCD4⁺T細胞上で検出した。

【図11B】PBM Cを二重特異性抗体の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養した後のLAMP-1染色。HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC]の存在下でHuH7-S（黒線）またはHuH7（灰色の線）細胞と共培養した後、エンドソームの脱顆粒マーカーLAMP-1の表面発現をCD4⁺T細胞上で検出した。

【図11C】PBM Cを二重特異性抗体の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養した後のLAMP-1染色。HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下でHuH7-S（黒線）またはHuH7（灰色の線）細胞と共培養した後、エンドソームの脱顆粒マーカーLAMP-1の表面発現をCD8⁺T細胞上で検出した。

【図11D】PBM Cを二重特異性抗体の存在下でHuH7-S / HuH7細胞と共培養した後のLAMP-1染色。HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC]の存在下でHuH7-S（黒線）またはHuH7（灰色の線）細胞と共培養した後、エンドソームの脱顆粒マーカーLAMP-1の表面発現をCD8⁺T細胞上で検出した。

【図12A】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下で8時間、12時間および24時間、HuH7-SまたはHuH7細胞と共培養したPBM CのFACS解析。IFN⁺ / IL-2⁺ / TNF⁺ / CD154⁺CD4⁺T細胞の割合。

【図12B】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下で8時間、12時間および24時間、HuH7-SまたはHuH7細胞と共培養したPBM CのFACS解析。IFN⁺ / IL-2⁺ / TNF⁺ / CD154⁺CD8⁺T細胞の割合。

【図12C】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下で8時間、12時間および24時間、HuH7-SまたはHuH7細胞と共培養したPBM CのFACS解析。IFN⁺、IL-2⁺および / またはTNF⁺CD4⁺T細胞のプール組み合わせゲート。

【図12D】HBs x CD3 / HBs x CD28の存在下で8時間、12時間および24時間、HuH7-SまたはHuH7細胞と共培養したPBM CのFACS解析。IFN⁺、IL-2⁺および / またはTNF⁺CD8⁺T細胞のプール組み合わせゲート。

【図13A】 HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC] の存在下で24時間および48時間、固定化HBsAgまたは可溶性HBsAgと共培養したPBMCのFACS解析。IFN⁺ / IL-2⁺ / TNF⁺ / CD154⁺ CD4⁺ T細胞の割合。

【図13B】 HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC] の存在下で24時間および48時間、固定化HBsAgまたは可溶性HBsAgと共培養したPBMCのFACS解析。IFN⁺ / IL-2⁺ / TNF⁺ / CD154⁺ CD8⁺ T細胞の割合。

【図13C】 HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC] の存在下で24時間および48時間、固定化HBsAgまたは可溶性HBsAgと共培養したPBMCのFACS解析。IFN⁺、IL-2⁺および/またはTNF⁺ CD4⁺ T細胞のプール組み合わせゲート。

【図13D】 HBs x CD3 [Fc ADCC] / HBs x CD28 [Fc ADCC] の存在下で24時間および48時間、固定化HBsAgまたは可溶性HBsAgと共培養したPBMCのFACS解析。IFN⁺、IL-2⁺および/またはTNF⁺ CD8⁺ T細胞のプール組み合わせゲート。

【図14】 HuH7-S細胞(110.8 S/CO)、HepG2.2.15細胞(41.7 S/CO)、およびHBV感染HepaRG細胞(16.5 S/CO)の上清におけるHBsAg。

【図15A】二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養したHBV感染/非感染HepaRG細胞の生存率。HBs x CD3は有意に標的細胞の溶解を媒介する。未処理細胞の試験終了時の生存率は65.9%(HBV+)および62.9%(HBV-)である。矢印はPBMCおよび二重特異性構築物の添加を示す。丸で表した曲線はHBV感染HepaRG細胞を示し、菱形で表した曲線は非感染HepaRG細胞を示す。エクセリジェンスアッセイの0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図15B】二重特異性抗体の存在下でPBMCと共培養したHBV感染/非感染HepaRG細胞の生存率。HBs x CD3 / HBs x CD28は有意に標的細胞の溶解を媒介する。未処理細胞の試験終了時の生存率は65.9%(HBV+)および62.9%(HBV-)である。矢印はPBMCおよび二重特異性構築物の添加を示す。丸で表した曲線はHBV感染HepaRG細胞を示し、菱形で表した曲線は非感染HepaRG細胞を示す。エクセリジェンスアッセイの0時間を基準として細胞指数を正規化した。

【図16】二重特異性抗体で処置した動物における腫瘍サイズの減少。HBV陽性のHepG2.2.15皮下腫瘍を有するマウスを、ヒトPBMCおよび、HBs x CD3とHBs x CD28二重特異性抗体の混合液で4日間連続して処置した。マウスを屠殺し、腫瘍サイズを分析した。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 第一の抗原に結合するよう構成された6個の相補性決定領域(CDR)の第一の組、および

(b) (ba) 第二の抗原に結合するよう構成された6個のCDRの第二の組、または
(bb) 第二の抗原に結合可能なりガンド、
を含むポリペプチドであって、

前記6個のCDRの第一の組が配列番号1~6、又は7~12の配列を有し、および前記6個のCDRの第二の組が配列番号19~24、25~30、31~36または37~42の配列を有し、ここで、6個のCDRの組のそれぞれにおけるCDRの順番が重鎖C

D R 1、重鎖 C D R 2、重鎖 C D R 3、軽鎖 C D R 1、軽鎖 C D R 2、および軽鎖 C D R 3 であり、

前記 C D R は、免疫グロブリンドメインの一部である、ポリペプチド。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のポリペプチドであって、(a) 前記 6 個の C D R の第一の組が第一の s c F v 断片に含まれ、および / または

(b) (b a) 前記 6 個の C D R の第二の組が第二の s c F v 断片に含まれ、もしくは (b b) 前記リガンドが免疫リガンドである、ポリペプチド。

【請求項 3】

前記免疫リガンドは、N K G 2 D、N K p 3 0 / N C R 3、4 - 1 B B または O X 4 0 に結合可能である、請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドであって、二量体化領域をさらに含み、前記二量体化領域は、共有結合二量体化および / または非共有結合二量体化のために提供される、ポリペプチド。

【請求項 5】

請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドであって、前記ポリペプチドがスペーサー領域をさらに含み、前記スペーサー領域が、

(i) 前記第一の s c F v 断片と、

(i i) 前記第二の s c F v 断片または前記ポリペプチドのアミノ酸配列中の前記リガンドとの間に位置する、ポリペプチド。

【請求項 6】

前記スペーサー領域が C H 2 ドメインおよび C H 3 ドメインを含む、請求項 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記 C H 2 ドメインおよび / または C H 3 ドメインの 1 つ以上の位置を変異させて F c 受容体への結合の減少または消失を起こさせる、請求項 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドであって、前記ポリペプチドが配列番号 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 つのアミノ酸配列または配列番号 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 つと少なくとも 9 5 % の同一性を示すアミノ酸配列を含むか、またはそのようなアミノ酸配列からなり、前記 C D R には置換が位置しない、ポリペプチド。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 10】

第一のポリペプチドおよび第二のポリペプチドを含むか、またはそれらからなる複合体であって、ここで、前記第一のポリペプチドおよび第二のポリペプチドが請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドであり、

(a) 前記第一のポリペプチドと前記第二のポリペプチドの間に少なくとも 1 つの共有結合があるか、または

(b) 前記第一のポリペプチドおよび第二のポリペプチドが互いに非共有結合されている、複合体。

【請求項 11】

前記第一のポリペプチドの C y s 残基と前記第二のポリペプチドの C y s 残基との間に少なくとも 1 つのジスルフィド架橋がある、請求項 10 に記載の複合体。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを 1 つ以上および / または請求項 10 または 11 に記載の複合体を 1 つ以上含むか、またはそれらからなる組成物であって、ただし、前記組成物は少なくとも 2 つのポリペプチドを含み、前記 2 つのポリペプチドが、それらが結合する前記第一の抗原および / または前記第二の抗原の点で互いに異なって

いる、組成物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の組成物であって、前記 2 つのポリペプチドが
(a) (i) H B V 小型表面抗原および C D 3 に結合するポリペプチド、および
(i i) H B V 小型表面抗原および C D 2 8 に結合するポリペプチド、または
(b) (i) H B V 小型表面抗原および C D 1 6 に結合するポリペプチド、および
(i i) H B V 小型表面抗原および C D 5 6 に結合するポリペプチドであり、
前記 H B V 小型表面抗原は、H B V の外被 (エンベロープ) の小型表面タンパク質である
前記組成物。

【請求項 14】

請求項 10 または 11 に記載の複合体であって、前記複合体が、二重特異性、三重特異性または四重特異性である四価抗体を含む、または、なる、複合体。

【請求項 15】

請求項 12 または 13 に記載の組成物であって、前記組成物が、二重特異性、三重特異性または四重特異性である四価抗体を含む、または、なる、組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを 1 つ以上、請求項 10、11 または 14 に記載の複合体を 1 つ以上、および / または請求項 12、13 または 15 に記載の組成物を 1 つ以上含むか、またはそれらからなる医薬組成物。

【請求項 17】

H B V 感染および / または前記 H B V 感染に起因する症状を治療または予防する方法において使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上のポリペプチドであって、前記 H B V 感染に起因する症状が肝硬変、肝細胞癌、および肝臓癌から選択され、前記肝臓癌が 1 つ以上の H B V 表面抗原の発現によって特徴付けられる、ポリペプチド。

【請求項 18】

H B V 感染および / または前記 H B V 感染に起因する症状を治療または予防する方法において使用するための、請求項 10、11 または 14 に記載の 1 つ以上の複合体であって、前記 H B V 感染に起因する症状が肝硬変、肝細胞癌、および肝臓癌から選択され、前記肝臓癌が 1 つ以上の H B V 表面抗原の発現によって特徴付けられる、複合体。

【請求項 19】

H B V 感染および / または前記 H B V 感染に起因する症状を治療または予防する方法において使用するための、請求項 12、13 または 15 に記載の 1 つ以上の組成物であって、前記 H B V 感染に起因する症状が肝硬変、肝細胞癌、および肝臓癌から選択され、前記肝臓癌が 1 つ以上の H B V 表面抗原の発現によって特徴付けられる、組成物。

【請求項 20】

インビトロまたはエキソビボ免疫エフェクター細胞であって、前記免疫エフェクター細胞の表面抗原に結合した請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドまたは請求項 10、11 または 14 に記載の複合体を有する、インビトロまたはエキソビボ免疫エフェクター細胞。