

【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6年6月7日(2024.6.7)

【国際公開番号】WO2022/016190

【公表番号】特表2023-534959(P2023-534959A)

【公表日】令和5年8月15日(2023.8.15)

【年通号数】公開公報(特許)2023-152

【出願番号】特願2023-502897(P2023-502897)

【国際特許分類】

C 07K 16/30(2006.01)

C 07K 16/46(2006.01)

C 07K 16/28(2006.01)

C 07K 19/00(2006.01)

C 07K 14/47(2006.01)

C 12N 5/10(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 35/02(2006.01)

A 61P 35/04(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61K 39/395(2006.01)

A 61K 45/00(2006.01)

A 61K 47/68(2017.01)

A 61K 39/00(2006.01)

C 12N 15/62(2006.01)

C 12N 15/13(2006.01)

C 12N 15/12(2006.01)

10

20

【F I】

C 07K 16/30

C 07K 16/46 Z N A

30

C 07K 16/28

C 07K 19/00

C 07K 14/47

C 12N 5/10

A 61P 35/00

A 61P 35/02

A 61P 35/04

A 61P 43/00 1 2 1

A 61K 39/395 E

A 61K 39/395 T

40

A 61K 45/00

A 61K 47/68

A 61K 39/00 G

C 12N 15/62 Z

C 12N 15/13

C 12N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月29日(2024.5.29)

【手続補正1】

50

【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】

SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C細胞外ドメイン (MUC1-C/ECD) に選択的に結合する抗体またはそのフラグメントであって、該抗体が、可変重鎖および可変軽鎖を含み、

(a) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17のフレームワーク領域およびCDRを含み、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18のフレームワーク領域およびCDRを含むか、または

(b) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17に対して80%、85%、90%、95%、もしくは99%以上の相同性を有し、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18に対して80%以上の相同性を有する、前記抗体またはそのフラグメント。

【請求項 2】

それぞれ、SEQ ID NO: 27、21、または23に対して70%以上の相同性を有する核酸によってコードされる可変重鎖、およびSEQ ID NO: 28、29、30、22、または24に対して70%、85%、90%、95%、または99%以上の相同性を有する核酸によってコードされる可変軽鎖を含む、請求項1記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 3】

前記抗体が、単鎖抗体、單一ドメイン抗体、二重特異性抗体、もしくはキメラ抗体である、

前記抗体フラグメントがFabフラグメントである、

前記抗体が、MUC1-C/ECDおよび個別のがん細胞表面抗原に対する特異性を有する組換え抗体である、

前記抗体が、IgGなどのマウス抗体である、または

前記抗体が、IgGなどのヒト化抗体である、

請求項1記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 4】

前記抗体もしくはそのフラグメントが、ペプチドタグ、酵素、磁性粒子、発色団、蛍光分子、化学発光分子、もしくは色素などの標識をさらに含むか、または

前記抗体が、それに連結された、毒素、ラジオアイソトープ、サイトカイン、もしくは酵素などの抗腫瘍薬物をさらに含み、例えば該抗腫瘍薬物が、光解離性リンカーを介して、もしくは酵素的に切断されるリンカーを介して、前記抗体もしくはそのフラグメントに連結されている、

請求項1記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 5】

ナノ粒子またはリポソームにコンジュゲートされている、請求項1記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項記載の抗体またはそのフラグメントを含む、対象におけるがんを処置するための薬学的組成物であって、該抗体またはそのフラグメントが該対象におけるMUC1陽性がん細胞と接触するように使用されることを特徴とする、前記薬学的組成物。

【請求項 7】

前記MUC1陽性がん細胞が固体腫瘍細胞であり、該固体腫瘍細胞が、肺がん細胞、脳腫瘍細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、肝臓がん細胞（肝細胞がんなど）、脾臓がん細胞、胃がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、子宮がん細胞、子宮頸がん

10

20

30

40

50

細胞、卵巣がん細胞、精巣がん細胞、皮膚がん細胞、もしくは食道がん細胞であるか、前記MUC1陽性がん細胞が、急性骨髓性白血病細胞、慢性骨髓性白血病細胞、もしくは多発性骨髓腫細胞などの、白血病細胞もしくは骨髓腫細胞であるか、または前記がん細胞が、ヒトパピローマウイルスによって引き起こされる子宮頸がん細胞、もしくはH.ピロリ(H. pylori)によって引き起こされる胃がん細胞である、請求項6記載の薬学的組成物。

#### 【請求項8】

第二の抗がん剤または処置と組み合わせて使用されることを特徴とする、請求項6記載の薬学的組成物であって、例えば、該第二の抗がん剤もしくは処置が、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、もしくは毒素療法であるか、または該第二の抗がん剤もしくは処置が、細胞内MUC1機能を阻害する、前記薬学的組成物。

10

#### 【請求項9】

前記MUC1陽性がん細胞が、転移性がん細胞、多剤(multiply drug)耐性がん細胞、または再発がん細胞である、請求項6記載の薬学的組成物。

#### 【請求項10】

対象由来の細胞含有サンプルと、請求項1～5のいずれか一項記載の抗体またはそのフラグメントとを接触させる工程を含む、対象由来の細胞含有サンプルにおけるMUC1陽性がんを検出する方法。

20

#### 【請求項11】

前記細胞含有サンプルが、生検などの固形組織サンプルであるか、または前記細胞含有サンプルが、尿、精液、喀痰、唾液、乳頭吸引液、もしくは血液などの、体液サンプルである、請求項10記載の方法。

#### 【請求項12】

請求項1～5のいずれか一項記載の抗体またはそのフラグメント、および薬学的に許容される担体、緩衝剤、または希釈剤を含み、任意でアジュバントをさらに含む、薬学的製剤。

#### 【請求項13】

(i) SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C細胞外ドメイン(MUC1-C/ECD)に選択的に結合する第一の单鎖抗体であって、該抗体が、可変重鎖および可変軽鎖を含み

30

(a) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17のフレームワーク領域およびCDRを含み、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18のフレームワーク領域およびCDRを含むか、または

(b) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17に対して85%、90%、95%、もしくは99%以上の相同意を有し、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18に対して85%、90%、95%、もしくは99%以上の相同意を有する、

第一の单鎖抗体；ならびに

(ii) TまたはB細胞に結合する、第二の单鎖抗体を含む、融合タンパク質またはそれを発現する細胞。

40

#### 【請求項14】

前記第二の单鎖抗体が、CD3、CD16、PD1、PD-L1、CD33、Her-2、EGFR、CTL-A-4、OX40、Fc RI(CD64)、Fc RIIia(CD16A)、Fc RI(CD89)、CD163、CD68、CD89 Mabに結合する、かつ/または

前記融合タンパク質が、標識もしくは治療用部分をさらに含む、かつ/または前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 27、21、もしくは23、およびSEQ ID NO: 28、29、30、22、もしくは24に対して、85%、90%、95%、もしくは99%の相同意を有する核酸によってコードされる、

請求項13記載の融合タンパク質。

50

**【請求項 15】**

(i) SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C/細胞外ドメイン (MUC1-C/ECD) に選択的に結合する单鎖抗体可変領域を含むエクトドメインであって、該单鎖抗体可変領域のC末端に付着した可動性ヒンジを伴い、

該抗体が、可変重鎖および可変軽鎖を含み、

(a) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17のフレームワーク領域およびCDRを含み、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18のフレームワーク領域およびCDRを含むか、または

(b) 該可変重鎖が、SEQ ID NO: 19、15、もしくは17に対して85%、90%、95%、もしくは99%以上の相同意を有し、かつ該可変軽鎖が、SEQ ID NO: 20、25、26、16、もしくは18に対して85%、90%、95%、もしくは99%以上の相同意を有する、

エクトドメイン；

(ii) 膜貫通ドメイン；ならびに

(iii) エンドドメインであって、該单鎖抗体可変領域がMUC1と係合した場合のシグナル伝達機能を含む、エンドドメイン

を含む、キメラ抗原受容体またはそれを発現する細胞。

**【請求項 16】**

前記膜貫通およびエンドドメインが、同じ分子に由来する、

該エンドドメインが、CD3- ドメインもしくは高アフィニティ-Fc RIを含む、

前記可動性ヒンジが、CD8 もしくはIg由来である、かつ/または

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 27、21、もしくは23、およびSEQ ID NO: 28、29、30、22、もしくは24に対して、85%、90%、95%、もしくは99%の相同意を有する核酸によってコードされる、

請求項15記載のキメラ抗原受容体。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

[本発明1001]

SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C細胞外ドメイン (MUC1-C/ECD) に選択的に結合する抗体またはそのフラグメントであって、

該抗体が、それぞれ、SEQ ID NO: 3、4、および5、または6、7、および8のCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変重鎖、ならびにSEQ ID NO: 9、10、および11、または12、13、および14を含むCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変軽鎖を含む、

前記抗体またはそのフラグメント。

[本発明1002]

それぞれ、SEQ ID NO: 15、17、または19に対して80%以上の相同意を有する可変重鎖、およびSEQ ID NO: 16、18、または20/25/26に対して80%以上の相同意を有する可変軽鎖を含む、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1003]

それぞれ、SEQ ID NO: 21、23、または27に対して70%以上の相同意を有する核酸によってコードされる可変重鎖、およびSEQ ID NO: 22、24、または28/29/30に対して70%以上の相同意を有する核酸によってコードされる可変軽鎖を含む、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1004]

前記抗体が、单鎖抗体、單一ドメイン抗体、二重特異性抗体、またはキメラ抗体である

10

20

30

40

50

、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1005]

前記抗体フラグメントがFabフラグメントである、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1006]

前記抗体が、MUC1-C/ECDおよび個別のがん細胞表面抗原に対する特異性を有する組換え抗体である、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1007]

前記抗体がマウス抗体である、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1008]

前記マウス抗体がIgGである、本発明1007の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1009]

抗体がヒト化抗体である、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1010]

前記ヒト化抗体がIgGである、本発明1009の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1011]

標識をさらに含む、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1012]

前記標識が、ペプチドタグ、酵素、磁性粒子、発色団、蛍光分子、化学発光分子、または色素である、本発明1011の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1013]

前記抗体が、それに連結された抗腫瘍薬物をさらに含む、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1014]

前記抗腫瘍薬物が、光解離性リンカーを介して前記抗体またはそのフラグメントに連結されている、本発明1013の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1015]

前記抗腫瘍薬物が、酵素的に切断されるリンカーを介して前記抗体またはそのフラグメントに連結されている、本発明1013の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1016]

前記抗腫瘍薬物が、毒素、ラジオアイソトープ、サイトカイン、または酵素である、本発明1013の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1017]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 15、17、または19、およびSEQ ID NO: 16、18、または20/25/26に対して85%、90%、95%、または99%の相同意を有する、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1018]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 21、23、または27、およびSEQ ID NO: 22、24、または28/29/30に対して85%、90%、95%、または99%の相同意を有する核酸によってコードされる、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1019]

ナノ粒子またはリポソームにコンジュゲートされている、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1020]

細胞死の誘導が、抗体依存性細胞性細胞傷害または補体介在性細胞傷害を含む、本発明1001の抗体またはそのフラグメント。

[本発明1021]

対象におけるMUC1陽性がん細胞と、本発明1001～1020のいずれかの抗体またはそのフラグメントとを接触させる工程を含む、がんを処置する方法。

[本発明1022]

10

20

30

40

50

前記MUC1陽性がん細胞が固形腫瘍細胞である、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記固形腫瘍細胞が、肺がん細胞、脳腫瘍細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、皮膚がん細胞、肝臓がん細胞（肝細胞がんなど）、膵臓がん細胞、胃がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、子宮がん細胞、子宮頸がん細胞、卵巣がん細胞、精巣がん細胞、皮膚がん細胞、または食道がん細胞である、本発明1022の方法。

[本発明1024]

前記MUC1陽性がん細胞が、急性骨髓性白血病細胞、慢性骨髓性白血病細胞、または多発性骨髓腫細胞などの、白血病細胞または骨髓腫細胞である、本発明1021の方法。

[本発明1025]

前記がん細胞が、ヒトパピローマウイルスによって引き起こされる子宮頸がん細胞、またはH.ピロリ（H. pylori）によって引き起こされる胃がん細胞である、本発明1021の方法。

[本発明1026]

前記MUC1陽性がん細胞と、第二の抗がん剤または処置とを接触させる工程をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1027]

前記第二の抗がん剤または処置が、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、または毒素療法である、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記第二の抗がん剤または処置が、細胞内MUC1機能を阻害する、本発明1026の方法。

[本発明1029]

前記第二の抗がん剤または処置が、前記第一の物質と同時に与えられる、本発明1026の方法。

[本発明1030]

前記第二の抗がん剤または処置が、前記第一の物質の前および/または後に与えられる、本発明1026の方法。

[本発明1031]

前記MUC1陽性がん細胞が、転移性がん細胞、多剤（multiply drug）耐性がん細胞、または再発がん細胞である、本発明1021の方法。

[本発明1032]

前記抗体が単鎖抗体である、本発明1021の方法。

[本発明1033]

前記抗体が單一ドメイン抗体である、本発明1021の方法。

[本発明1034]

前記抗体がキメラ抗体である、本発明1021の方法。

[本発明1035]

前記抗体フラグメントがFabフラグメントである、本発明1021の方法。

[本発明1036]

前記抗体が、MUC1-C/ECDおよび個別のがん細胞表面抗原に対する特異性を有する組換え抗体である、本発明1021の方法。

[本発明1037]

対象または対象由来の細胞含有サンプルと、本発明1001～1020のいずれかの抗体またはそのフラグメントとを接触させる工程を含む、対象におけるMUC1陽性がんを診断する方法。

[本発明1038]

前記MUC1陽性がんが固形腫瘍がんである、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記固形腫瘍がんが、肺がん、脳腫瘍、頭頸部がん、乳がん、皮膚がん、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、結腸がん、直腸がん、子宮がん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、皮膚がんである、本発明1037の方法。

10

20

30

40

50

膚がん、または食道がんである、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記MUC1陽性がんが、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、または多発性骨髓腫などの、白血病または骨髓腫である、本発明1037の方法。

[本発明1041]

前記MUC1陽性がんが、肝細胞がん、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる子宮頸がんである、本発明1037の方法。

[本発明1042]

前記対象に抗がん剤または処置を投与する工程をさらに含む、本発明1037の方法。

[本発明1043]

前記抗がん剤または処置が、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、または毒素療法である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記MUC1陽性がん細胞が、転移性がん、多剤耐性がん、または再発がんである、本発明1037の方法。

[本発明1045]

前記細胞含有サンプルが、生検などの固形組織サンプルである、本発明1037の方法。

[本発明1046]

前記細胞含有サンプルが、尿、精液、喀痰、唾液、乳頭吸引液、または血液などの、体液サンプルである、本発明1037の方法。

[本発明1047]

本発明1001～1020のいずれかの抗体またはそのフラグメント、および薬学的に許容される担体、緩衝剤、または希釈剤を含む、薬学的製剤。

[本発明1048]

任意でアジュバントをさらに含む、がんワクチン製剤である、本発明1047の薬学的製剤。

[本発明1049]

免疫組織化学試薬または放射線イメージング剤である、本発明1047の薬学的製剤。

[本発明1050]

追加の治療剤をさらに含む、本発明1047～1049のいずれかの薬学的製剤。

[本発明1051]

(i) SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C/細胞外ドメイン(ECD)に選択的に結合する第一の単鎖抗体であって、該抗体が、それぞれ、SEQ ID NO: 3、4、および5、または6、7、および8のCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変重鎖、ならびにSEQ ID NO: 9、10、および11、または12、13、および14を含むCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変軽鎖を含む、第一の単鎖抗体；ならびに

(ii) TまたはB細胞に結合する、第二の単鎖抗体を含む、融合タンパク質。

[本発明1052]

前記第二の単鎖抗体が、CD3、CD16、PD1、PD-L1、CD33、Her-2、EGFR、CTL-A-4、OX40、Fc RI(CD64)、Fc RIIia(CD16A)、Fc RI(CD89)、CD163、CD68、CD89 Mabに結合する、本発明1051の融合タンパク質。

[本発明1053]

標識または治療用部分をさらに含む、本発明1051の融合タンパク質。

[本発明1054]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 15、17、または19、およびSEQ ID NO: 16、18、または20/25/26に対して85%、90%、95%、または99%の相同意を有する、本発明1051の融合タンパク質。

[本発明1055]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 21、23、または27、およびSEQ ID NO: 22、24、または28/29/30に対して85%、90%、95%、または99%の相同意を有する、本発明1051の融合タンパク質。

10

20

30

40

50

NO: 22、24、または28/29/30に対して85%、90%、95%、または99%の相同性を有する核酸によってコードされる、本発明1051の融合タンパク質。

[本発明1056]

(i) SEQ ID NO: 1によって規定されるMUC1-C/細胞外ドメイン(MUC1-C/ECD)に選択的に結合する単鎖抗体可変領域を含むエクトドメインであって、該抗体が、それぞれ、SEQ ID NO: 3、4、および5、または6、7、および8のCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変重鎖、ならびにSEQ ID NO: 9、10、および11、または12、13、および14を含むCDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む可変軽鎖を含み、該単鎖抗体可変領域のC末端に付着した可動性ヒンジを伴う、エクトドメイン；

(ii) 膜貫通ドメイン；ならびに

(iii) エンドドメイン

を含む、キメラ抗原受容体であって、

該エンドドメインが、該単鎖抗体可変領域がMUC1と係合した場合のシグナル伝達機能を含む、

前記キメラ抗原受容体。

[本発明1057]

前記膜貫通およびエンドドメインが、同じ分子に由来する、本発明1056の受容体。

[本発明1058]

前記エンドドメインが、CD3-ドメインまたは高アフィニティ-Fc RIを含む、本発明1056の受容体。

[本発明1059]

前記可動性ヒンジが、CD8 または Ig由来である、本発明1056の受容体。

[本発明1060]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 15、17、または19、およびSEQ ID NO: 16、18、または20/25/26に対して85%、90%、95%、または99%の相同性を有する、本発明1056の受容体。

[本発明1061]

前記重鎖および軽鎖が、それぞれ、SEQ ID NO: 21、23、または27、およびSEQ ID NO: 22、24、または28/29/30に対して85%、90%、95%、または99%の相同性を有する核酸によってコードされる、本発明1056の受容体。

[本発明1062]

本発明1056、1060、または1061のいずれかのキメラ抗原受容体を発現する、細胞。

[本発明1063]

前記膜貫通およびエンドドメインが、同じ分子に由来する、本発明1062の細胞。

[本発明1064]

前記エンドドメインが、CD3-ドメインまたは高アフィニティ-Fc RIを含む、本発明1062の細胞。

[本発明1065]

前記可動性ヒンジが、CD8 または Ig由来である、本発明1062の細胞。

本開示の他の目的、特質、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、この詳細な説明から、本開示の精神および範囲の内での様々な変化および改変が当業者に明らかになるであろうため、詳細な説明および具体的な例は、本開示の具体的な態様を示すと同時に、単なる例証として与えられることが理解されるべきである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

10

20

30

40

50

【配列表】

2022016190000001.app

10

20

30

40

50