

【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 4 年 10 月 28 日(2022.10.28)

【国際公開番号】WO2020/092467

【公表番号】特表 2022-512891(P2022-512891A)

【公表日】令和 4 年 2 月 7 日(2022.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2022-022

【出願番号】特願 2021-523839(P2021-523839)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/28(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)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

20

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 1/19

30

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/86 Z

A 6 1 K 35/17 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

40

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 L

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 10 月 20 日(2022.10.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

50

【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】

単離されたモノクローナル抗体であって、ここで、前記抗体は、C D 7 9 b に特異的に結合し、以下を含有する、モノクローナル抗体：

( I )：

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 2 8 と同一であり；
- ( e ) 第 2 の  $V_L$  C D R は、配列番号 2 9 と同一であり；及び
- ( f ) 第 3 の  $V_L$  C D R は、配列番号 3 0 と同一である；

10

( I I )

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 8 と同一であり；
- ( e ) 第 2 の  $V_L$  C D R は、配列番号 9 と同一であり；及び
- ( f ) 第 3 の  $V_L$  C D R は、配列番号 1 0 と同一である；又は

20

( I I I )：

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 1 8 と同一であり；
- ( e ) 第 2 の  $V_L$  C D R は、配列番号 1 9 と同一であり；及び
- ( f ) 第 3 の  $V_L$  C D R は、配列番号 2 0 と同一である。

【請求項 2】

操作された C D 7 9 b C A R 又は T C R であって、以下を含有する、C A R 又は T C R：

30

( I )：

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 2 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 2 8 と同一であり；
- ( e ) 第 2 の  $V_L$  C D R は、配列番号 2 9 と同一であり；及び
- ( f ) 第 3 の  $V_L$  C D R は、配列番号 3 0 と同一である；

( I I )

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 8 と同一であり；
- ( e ) 第 2 の  $V_L$  C D R は、配列番号 9 と同一であり；及び
- ( f ) 第 3 の  $V_L$  C D R は、配列番号 1 0 と同一である；又は

40

( I I I )：

- ( a ) 第 1 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 3 と同一であり；
- ( b ) 第 2 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 4 と同一であり；
- ( c ) 第 3 の  $V_H$  C D R は、配列番号 1 5 と同一であり；
- ( d ) 第 1 の  $V_L$  C D R は、配列番号 1 8 と同一であり；

50

(e) 第2のV<sub>L</sub>CDRは、配列番号19と同一であり；及び

(f) 第3のV<sub>L</sub>CDRは、配列番号20と同一である。

【請求項3】

請求項1のモノクロナル抗体又は請求項2の操作されたCD79b CAR又はTCRであって、

(I) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号22のV<sub>H</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号27のV<sub>L</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む；

(II) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号2のV<sub>H</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号7のV<sub>L</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む；又は

(III) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号12のV<sub>H</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号17のV<sub>L</sub>ドメインと少なくとも約80%同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む

モノクロナル抗体又は操作されたCD79b CAR又はTCR。

【請求項4】

請求項1のモノクロナル抗体又は請求項2の操作されたCD79b CAR又はTCRであって、

(I) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号22のV<sub>H</sub>ドメインと同一のV<sub>H</sub>ドメイン、及び配列番号27のV<sub>L</sub>ドメインと同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む；、

(II) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号2のV<sub>H</sub>ドメインと同一のV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号7のV<sub>L</sub>ドメインと同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む；又は、

(III) 前記抗体又はCD79b CAR又はTCRが、配列番号12のV<sub>H</sub>ドメインと同一のV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号17のV<sub>L</sub>ドメインと同一のV<sub>L</sub>ドメインを含む

モノクロナル抗体又は操作されたCD79b CAR又はTCR。

【請求項5】

請求項1又は3のモノクロナル抗体であって、

(a) 該抗体は、組換え抗体であり、

(b) 該抗体は、IgG、IgM、IgA又はそれらの抗原結合フラグメントであり、

(c) 該抗体は、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab')<sub>3</sub>、一価のscFv、二価のscFv又は単ドメイン抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体又は脱免疫化抗体であり、及び/又は

(d) 該抗体は、造影剤、化学療法剤、トキシン又は放射性核種に結合体化されている、モノクロナル抗体。

【請求項6】

(I) クローン45のV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号23、24及び25）及びクローン45のV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号28、29及び30）を含む抗体V<sub>H</sub>ドメイン；

(II) クローン14のV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号3、4及び5）及びクローン14のV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号8、9及び10）を含む抗体V<sub>H</sub>ドメイン；又は

(III) クローン16aのV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号13、14及び15）及びクローン16aのV<sub>H</sub>ドメインのCDR1～3（配列番号18、19及び20）を含む抗体V<sub>H</sub>ドメイン

を含む、組換えポリペプチド。

【請求項7】

請求項1、3、及び4のいずれか1項に記載の抗体又は請求項5に記載のポリペプチドをコードする核酸配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項8】

請求項1、3、及び4のいずれか1項に記載の抗体又は請求項5に記載の組換えポリペ

10

20

30

40

50

プチドをコードする 1 つ以上のポリヌクレオチド分子を含む、宿主細胞。

【請求項 9】

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞、酵母細胞、細菌細胞、繊毛細胞又は昆虫細胞である、請求項 8 に記載の宿主細胞。

【請求項 10】

癌を有する被験体を処置するための方法に用いる為の請求項 1, 3, 及び 4 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む組成物であって、該方法は、有効量の該抗体を被験体に投与する工程を含む、組成物。

【請求項 11】

(a) 前記癌が、B 細胞悪性腫瘍である；  
 (b) 前記抗体が、薬学的に許容され得る組成物中に存在する；  
 (c) 前記抗体が、全身投与される；  
 (d) 前記抗体が、静脈内に、皮内に、腫瘍内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、又は局所的に投与される；又は  
 (e) 前記方法が、少なくとも第 2 の抗癌療法を前記被験体に投与する工程をさらに含み、(i) 該第 2 の抗癌療法が、外科的療法、化学療法、放射線療法、寒冷療法、ホルモン療法、免疫療法又はサイトカイン療法である、又は (ii) 前記第 2 の抗癌療法が、養子 T 細胞療法を含む、

請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

CD3、CD28、4-1BB 及び/又は OX40 シグナル伝達ドメインを含む、操作された CD79b 標的化キメラ抗原レセプター (CAR) であって、請求項 2 又は 3 に記載の抗原結合ドメインを有する、CAR。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の CAR であって、

(a) 該 CAR が、(i) CD3 シグナル伝達ドメイン及び CD28 シグナル伝達ドメイン、(ii) CD3 シグナル伝達ドメイン及び 4-1BB シグナル伝達ドメイン、又は (iii) CD3 シグナル伝達ドメイン及び OX-40 シグナル伝達ドメインを含む；  
 (b) 該 CAR が、レンチウイルスベクターによってコードされる、  
 (c) 該 CAR が、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fab、Fv 及び scFv からなる群より選択される抗原結合ドメインを含む、  
 (d) 該 CAR が、請求項 1、3、及び 4 のいずれか 1 項に記載の抗体又はそのフラグメントを含む抗原結合ドメインを含む；  
 (e) 該 CAR が、配列番号 31、32、又は 33 のアミノ酸配列と少なくとも 90% 同一性のある scFv を含む抗原結合ドメインを含む；  
 (f) 該 CAR が、リンカーによって VL ドメインに連結された VH ドメインを含む抗原結合ドメインを含み、  
 (i) 該リンカーが、リンカー 1 (配列番号 44 又は 45)、リンカー 2 (配列番号 46 又は 47)、リンカー 3 (配列番号 48 又は 49) 又はリンカー 4 (配列番号 50 又は 51) であるか、又は  
 (ii) 前記 CAR が、VL-リンカー 1-VH、VL-リンカー 2-VH、VL-リンカー 3-VH、VL-リンカー 4-VH、VH-リンカー 1-VL、VH-リンカー 2-VL、VH-リンカー 3-VL 又は VH-リンカー 4-VL を含む；  
 (g) 前記 CAR が、ヒンジを含み、  
 該ヒンジが、CD8 ヒンジ 1 (配列番号 52 又は 53)、CD8 ヒンジ 2 (配列番号 54 又は 55)、CD8 ヒンジ 3 (配列番号 56 又は 57)、CD28 ヒンジ (配列番号 58 又は 59)、IgG4 ヒンジ (配列番号 60 又は 61)、IgG4CH2 (配列番号 62 又は 63)、IgG4CH2CH3 (配列番号 64 又は 65) 又は IgG4CH1CH2CH3 (配列番号 66 又は 67) であり、

10

20

30

40

50

(h) 該 C A R が、膜貫通ドメインを含み、該膜貫通ドメインが、C D 8 T M 1 (配列番号 6 8 又は 6 9)、C D 8 T M 2 (配列番号 7 0 又は 7 1) 又は C D 2 8 T M (配列番号 7 2 又は 7 3) であり、

(i) 該 C A R が、配列番号 3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、8 6、8 7 又は 8 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含み；及び / 又は

(j) 該 C A R が、第 2 の抗原結合ドメインをさらに含み、

該第 2 の抗原結合ドメインが、C D 1 9 抗原結合ドメイン、C D 2 0 抗原結合ドメイン又は C D 2 2 抗原結合ドメインである、

C A R。

#### 【請求項 1 4】

形質導入マーカー及び / 又は安全スイッチをさらに含む、請求項 1 2 又は 1 3 のいずれかに記載の C A R であって、

(a) 該形質導入マーカーが、高感度緑色蛍光タンパク質 (e G F P) であり、該 e G F P が、配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する；

(b) 該形質導入マーカー及び / 又は安全スイッチが、切断型の上皮成長因子 (E G F R) であり、該 E G F R が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有する；又は、

(c) 該形質導入マーカー及び / 又は安全スイッチが、切断ペプチドによって前記 C A R に連結されており、該切断ペプチドが、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有する、2 A ペプチド、T 2 A ペプチド、又は T 2 A ペプチドである。

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R 又は T C R をコードする発現ベクター。

#### 【請求項 1 6】

C D 7 9 b C A R 又は C D 7 9 b T C R を発現するように操作された宿主細胞であって、

(a) 該細胞が、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R を発現するように操作されている；

(b) 該宿主細胞が、免疫細胞である；

(c) 該宿主細胞が、T 細胞であり、該 T 細胞は、自己又は同種異系である；

(d) 該宿主細胞が、初代ヒト T 細胞、T I L、C D 4 + T 細胞又は C D 8 + T 細胞である；

(e) 該宿主細胞が、初代ヒト T 細胞であり、健康ドナーから得られる；又は

(f) 該細胞が、C R I S P R システム又はトランスポザーゼシステムを用いて操作されている、

C A R。

#### 【請求項 1 7】

(i) 請求項 1、3 又は 4 の抗体を薬学的に許容される担体を含むか、

(i i) C D 7 9 b C A R T 細胞及び薬学的に許容される担体を含み、該 C D 7 9 b C A R T 細胞は、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R を発現するように操作されている、医薬組成物。

#### 【請求項 1 8】

被検体の癌を処置する為の方法に使用する為の、C D 7 9 b C A R T 細胞を含む組成物であって、該方法は、被検体に有効量の C D 7 9 b C A R T 細胞を投与するものであり、

(a) 該 C D 7 9 b C A R T 細胞は、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R を発現するように操作されている；

(b) 該癌が、B 細胞悪性腫瘍であり、該 B 細胞悪性腫瘍が、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫又は慢性リンパ性白血病である；

(c) 該被験体が、以前に C D 1 9 C A R 療法を投与されたことがあり、該被検体は、

C D 1 9 C A R 療法に抵抗性である；

( d ) 該被験体が、以前に C D 1 9 C A R 療法を投与されたことがあり、該被検体は、C D 1 9 C A R 療法に抵抗性であり、C D 1 9 抗原を喪失しており、該被検体は、C D 1 9 陰性腫瘍を再発している；

( e ) 該 C D 7 9 b C A R T 細胞が、静脈内に、皮内に、腫瘍内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、又は局所的に投与される；

( f ) 該方法が、少なくとも第 2 の抗癌療法を前記被験体に投与する工程をさらに含み、該第 2 の抗癌療法が、外科的療法、化学療法、放射線療法、寒冷療法、ホルモン療法、免疫療法又はサイトカイン療法である；又は

( g ) 該癌が、C D 7 9 b を発現している癌である、  
組成物。

10

20

30

40

50