

【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30日(2020.4.30)

【公表番号】特表2019-515652(P2019-515652A)

【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2018-548420(P2018-548420)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/04	

A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/04

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月17日(2020.3.17)

【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】

C D 2 0 に特異的に結合することができる融合タンパク質をコードする単離されたポリヌクレオチドであって、前記ポリヌクレオチドは、以下：

(a) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列と少なくとも 8 0 % の同一性を有するか；

(b) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列と少なくとも 8 0 % の同一性を有するか；

(c) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列を含むか；

(d) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列を含むか；

(e) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列からなるか；または

(f) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列からなる、
ポリヌクレオチド。

【請求項2】

請求項1に記載のポリヌクレオチドによりコードされる融合タンパク質。

【請求項3】

(a) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質と少なくとも 9 0 % の同一性を有するか；

(b) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質で構成されるか；

(c) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質からなるか；

(d) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するか；

(e) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で構成されるか；または

(f) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列からなる、

請求項2に記載の融合タンパク質。

【請求項4】

請求項1に記載のポリヌクレオチドを含み、請求項2または3に記載の融合タンパク質を発現することができる宿主細胞。

【請求項5】

前記ポリヌクレオチドがコドン最適化されている、請求項4に記載の宿主細胞。

【請求項6】

T細胞または被験体の自己T細胞である、請求項4または5に記載の宿主細胞。

【請求項7】

前記T細胞が、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、またはその両方である、請求項6に記載の宿主細胞。

【請求項8】

前記T細胞が、T細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリー細胞もしくはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、請求項7に記載の宿主細胞。

【請求項9】

請求項4から8までのいずれか一項に記載の宿主細胞およびCD20特異的結合分子を含む組成物。

【請求項10】

前記CD20特異的結合分子が抗体である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記抗体が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

CD20発現に関連する疾患または障害を有するまたは有する疑いがある被験体におけるCD20発現に関連する疾患または障害を処置するための組成物であって、請求項4から8までのいずれか一項に記載の宿主細胞を含む、組成物。

【請求項13】

前記宿主細胞が、T細胞または前記被験体の自己T細胞である、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記T細胞が、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、またはその両方である、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記T細胞が、T細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリー細胞もしくはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、請求項13または14に記載の組成物。

【請求項16】

B細胞の数を減少させるか、または異常なB細胞活性に関連する疾患または障害を処置する、請求項12から15までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

前記CD20発現に関連する障害または疾患が、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)(バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(PLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫を含む)、ヘアリーセル白血病、ワルデンシュトトレームマクログロブリン血症、B細胞性前リンパ球性白血病、CD37⁺樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、粘膜関連(MALT)リンパ組織型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性滲出性リンパ腫などのB細胞リンパ腫または白血病；特発性炎症性ミオパチー、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブス病、1型糖尿病、抗糸球体基底膜抗体病、急速進行性糸球体腎炎、ベルジエ病(IgA腎症)、全身性エリテマトーデス(SEL)、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはワルデンシュトトレーム高ガンマグロブリン血症などの、自己抗体の產生を特徴とする疾患；B細胞経路に関連する不適切なT細胞刺激を特徴とする疾患；多発性骨髄腫；あるいは黒色

腫である、請求項 12 から 16 までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記被験体が C D 2 0 特異的結合分子を用いて前処置されており、任意選択で、前記 C D 2 0 特異的結合分子が、1 . 5 . 3、1 F 5、L e u 1 6、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 12 から 17 までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

C D 2 0 特異的結合分子が、前記組成物と並行して、同時に、またはその後に前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 12 から 18 までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 C D 2 0 特異的結合分子が抗体である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗体が、1 . 5 . 3、1 F 5、L e u 1 6、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、およびウブリツキシマブからなる群より選択されるか、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

被験体において C D 2 0 発現に関連する疾患または障害を処置するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、C D 2 0 特異的結合分子、および融合タンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドを含む宿主細胞を含み、前記融合タンパク質が、疎水性部分によって連結された細胞外成分と細胞内成分とを含み、前記細胞外成分が C D 2 0 に特異的に結合する結合ドメインを含み、前記細胞内成分がエフェクタードメインを含む、組み合わせ物。

【請求項 23】

前記 C D 2 0 特異的結合分子が抗体である、請求項 22 に記載の組み合わせ物。

【請求項 24】

前記抗体が、1 . 5 . 3、1 F 5、L e u 1 6、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 23 に記載の組み合わせ物。

【請求項 25】

前記融合タンパク質がキメラ抗原受容体である、請求項 22 から 24 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 26】

前記 C D 2 0 に特異的な結合ドメインが s c F v または s c T C R である、請求項 22 から 25 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 27】

前記融合タンパク質が、1 . 5 . 3、1 F 5、L e u 1 6、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせに由来する s c F v を含む、請求項 22 から 26 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 28】

前記 s c F v が、以下：

(a) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む 1 . 5 . 3 s c F v を含み、前記 s c F v の各 C D R は、独立して、C D 2 0 に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応する C D R と比較して変化がないか、または最大で 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つもしくは 6 つの変化を含むように改変されており、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、C D 2 0 に改変されていない s c F v または対応する親モノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；

(b) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる 1 . 5 . 3 s c F v を

含むか；

(c) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む 1 F 5 s c F v を含み、前記 s c F v の各 C D R は、 C D 2 0 に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応する C D R と比較して変化がないか、または最大で 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つもしくは 6 つの変化を含むように改変されており、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、 C D 2 0 に改変されていない s c F v または対応する親モノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；あるいは

(d) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる 1 F 5 s c F v を含むか；

(e) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む L e u 1 6 s c F v を含み、前記 s c F v の各 C D R は、 C D 2 0 に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応する C D R と比較して変化がないか、または最大で 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つもしくは 6 つの変化を含むように改変されており、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、 C D 2 0 に改変されていない s c F v または対応する親モノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；あるいは

(f) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる L e u 1 6 s c F v を含む、

請求項 2 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 9】

前記 s c F v が、以下：

(a) 配列番号 6 7 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、前記 s c F v の各 C D R をコードする前記ポリヌクレオチド配列は、 C D 2 0 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 s c F v をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1 つ～ 6 つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、 C D 2 0 に親 s c F v または対応するモノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 6 7 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチド；

(c) 配列番号 6 9 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、前記 s c F v の各 C D R をコードする前記ポリヌクレオチド配列は、 C D 2 0 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 s c F v をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1 つ～ 6 つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、 C D 2 0 に親 s c F v または対応するモノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；

(d) 配列番号 6 9 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチド；

(e) 配列番号 6 8 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、前記 s c F v の各 C D R をコードする前記ポリヌクレオチド配列は、 C D 2 0 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 s c F v をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1 つ～ 6 つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1 つまたは複数の改変された C D R を含有する前記 s c F v は、 C D 2 0 に親 s c F v または対応するモノクローナル抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；あるいは

(f) 配列番号 6 8 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチドによりコードされる、請求項 2 7 または 2 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 0】

前記融合タンパク質が、配列番号 2 6 ～ 4 3 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 90 % の同一性を有するキメラ抗原受容体である、請求項 2 2 から 2 9 までのいずれか

一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 1】

前記疎水性部分が膜貫通ドメインを含む、請求項 2 2 から 3 0 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 2】

前記膜貫通ドメインが C D 4 膜貫通ドメイン、 C D 8 膜貫通ドメイン、 C D 2 8 膜貫通ドメインまたは C D 2 7 膜貫通ドメインである、請求項 3 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 3】

前記エフェクタードメインもしくはその機能的部分が、 4 - 1 B B (C D 1 3 7)、 C D 3 、 C D 3 、 C D 3 、 C D 2 5 、 C D 2 7 、 C D 2 8 、 C D 7 9 A 、 C D 7 9 B 、 C A R D 1 1 、 D A P 1 0 、 F c R 、 F c R 、 F c R 、 F y n 、 H V E M 、 I C O S 、 L c k 、 L A G 3 、 L A T 、 L R P 、 N K G 2 D 、 N O T C H 1 、 N O T C H 2 、 N O T C H 3 、 N O T C H 4 、 O X 4 0 (C D 1 3 4)、 R O R 2 、 R y k 、 S L A M F 1 、 S l p 7 6 、 p T 、 T C R 、 T C R 、 T R I M 、 Z a p 7 0 、 P T C H 2 、 またはその任意の組み合わせである、請求項 2 2 から 3 2 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 4】

前記細胞内成分が、以下：

(a) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 C D 2 8 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および 4 - 1 B B (C D 1 3 7) 共刺激ドメインもしくはその一部；

(b) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 C D 2 8 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および O X 4 0 (C D 1 3 4) 共刺激ドメインもしくはその一部；

(c) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 C D 2 7 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および 4 - 1 B B (C D 1 3 7) 共刺激ドメインもしくはその一部；

(d) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 C D 2 7 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および O X 4 0 (C D 1 3 4) 共刺激ドメインもしくはその一部；

(e) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 C D 2 7 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および C D 2 8 共刺激ドメインもしくはその一部；あるいは

(f) C D 3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、 4 - 1 B B (C D 1 3 7) 共刺激ドメインもしくはその機能的部分および O X 4 0 (C D 1 3 4) 共刺激ドメインもしくはその一部

を含む、請求項 2 2 から 3 3 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 5】

前記 C D 2 0 特異的結合分子および前記融合タンパク質をコードする異種核酸分子を含む前記宿主細胞が、同時に、逐次的に、または並行して投与されることを特徴とする、請求項 2 2 から 3 4 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 6】

前記宿主細胞が T 細胞または前記被験体の自己 T 細胞である、請求項 2 2 から 3 5 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 7】

前記 T 細胞が C D 8 ⁺ T 細胞、 C D 4 ⁺ T 細胞、またはその両方である、請求項 3 6 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 8】

前記 T 細胞が、 T 細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリー細胞またはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、請求項 3 6 または 3 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 9】

B 細胞の数を減少させるか、または異常な B 細胞活性に関連する疾患または障害を処置する、請求項 2 2 から 3 8 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 0】

前記 C D 2 0 発現に関連する障害または疾患が、B 細胞非ホジキンリンパ腫 (N H L) (バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫を含む)、ヘアリーセル白血病、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、B 細胞性前リンパ球性白血病、C D 3 7 + 樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、粘膜関連 (M A L T) リンパ組織型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、および原発性滲出性リンパ腫などの B 細胞リンパ腫または白血病；特発性炎症性ミオパチー、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブス病、1型糖尿病、抗糸球体基底膜抗体病、急速進行性糸球体腎炎、ベルジェ病 (I g A 腎症)、全身性エリテマトーデス (S L E)、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはワルデンシュトローム高ガンマグロブリン血症などの、自己抗体の産生を特徴とする疾患；B 細胞経路に関連する不適切な T 細胞刺激を特徴とする疾患；多発性骨髄腫；あるいは黒色腫である、請求項 2 2 から 3 9 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 1】

前記宿主細胞が、自殺形質導入マーカーをコードする異種ポリヌクレオチドを含む、請求項 1 2 から 2 1 までのいずれか一項に記載の組成物または請求項 2 2 から 4 0 までのいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 2】

前記自殺形質導入マーカーに特異的に結合し、それにより前記融合タンパク質を発現する前記宿主細胞に対する細胞傷害効果を引き起こすことができる細胞傷害性抗体、抗体-薬物コンジュゲート、または他の細胞傷害性薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 4 1 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 3】

前記自殺形質導入マーカーが、切断された E G F R ポリペプチドを含む、請求項 4 1 または 4 2 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 4】

前記切断された E G F R ポリペプチドが配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 3 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 5】

前記細胞傷害性薬剤が抗 E G F R 抗体を含む、請求項 4 3 または 4 4 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 6】

前記抗 E G F R 抗体がセツキシマブである、請求項 4 5 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 7】

前記自殺形質導入マーカーが、切断された C D 1 9 ポリペプチドを含む、請求項 4 1 または 4 2 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 8】

前記切断された C D 1 9 ポリペプチドが配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 7 に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項 4 9】

前記細胞傷害性薬剤が、ブリナツモマブ、コルツキシマブ・ラブタンシン、M O R 2 0 8、M E D I - 5 5 1、デニンツズマブ・マホドチン、Merck patent 抗 C D

19、タプリツモマブパクトクス、XmAb 5871、MDX-1342、SAR34
19、SGN-19A、およびAFM11からなる群より選択される、請求項47または
48に記載の組成物または組み合わせ物。

【請求項50】

被験体においてCD20発現に関連する疾患または障害を処置するための組成物であつて、前記組成物は、CD20特異的結合分子を含み、前記組成物は、融合タンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドを含む宿主細胞と組み合わせて投与されることを特徴とし、前記融合タンパク質が、疎水性部分によって連結された細胞外成分と細胞内成分とを含み、前記細胞外成分がCD20に特異的に結合する結合ドメインを含み、前記細胞内成分がエフェクタードメインを含む、組成物。

【請求項51】

被験体においてCD20発現に関連する疾患または障害を処置するための組成物であつて、前記組成物は、融合タンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドを含む宿主細胞を含み、前記融合タンパク質は、疎水性部分によって連結された細胞外成分と細胞内成分とを含み、前記細胞外成分がCD20に特異的に結合する結合ドメインを含み、前記細胞内成分がエフェクタードメインを含む、前記組成物は、CD20特異的結合分子と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項52】

配列番号44～47のいずれか1つのポリヌクレオチド配列と少なくとも85%の同一性を有する、請求項1に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項53】

請求項1に記載のポリヌクレオチドを含むベクターであつて、必要に応じて、前記ベクターは、ウイルスベクターであり、さらに必要に応じて、前記ウイルスベクターは、レンチウイルスベクターである、ベクター。

【請求項54】

配列番号44のポリヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項55】

配列番号26のアミノ酸配列を含む、請求項2に記載の融合タンパク質。

【請求項56】

請求項54に記載のポリヌクレオチドを含むか、または請求項55に記載の融合タンパク質を発現する宿主細胞であつて、必要に応じてT細胞である、宿主細胞。

【請求項57】

非ホジキンリンパ腫(NHL)および/または慢性リンパ球性白血病(CLL)を有するまたは有する疑いがある被験体を処置するための、請求項4から8までまたは56のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む組成物。

【請求項58】

がんを有するまたは有する疑いがある被験体を処置するための、請求項4から8までまたは56のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む組成物。

【請求項59】

異常なB細胞活性と関連するがんを有するまたは有する疑いがある被験体を処置するための、請求項4から8までまたは56のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む組成物。

【請求項60】

非ホジキンリンパ腫(NHL)および/または白血病を有するまたは有する疑いがある被験体を処置するための、請求項4から8までまたは56のいずれか一項に記載の宿主細胞を含む組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

現在、免疫療法の分野では、がん（例えば、白血病、リンパ腫）を含めた様々な疾患を対象とする追加的または代替的な免疫療法のための組成物および方法が依然として必要とされている。本明細書で開示される実施形態は、この必要性に対処し、他の関連する利点をもたらすものである。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

C D 2 0 に特異的に結合することができる融合タンパク質をコードする単離されたポリヌクレオチドであって、前記ポリヌクレオチドは、以下：

(a) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列と少なくとも 8 0 % 同一であるか；

(b) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列と少なくとも 8 0 % 同一であるか；

(c) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列を含むか；

(d) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列を含むか；

(e) 配列番号 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列からなるか；または

(f) 配列番号 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 つのポリヌクレオチド配列からなる、ポリヌクレオチド。

(項目2)

項目1に記載のポリヌクレオチドによりコードされる融合タンパク質。

(項目3)

(a) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質と少なくとも 9 0 % 同一であるか；

(b) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質で構成されるか；

(c) t C D 1 9 形質導入マーカーが除去された配列番号 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む成熟融合タンパク質からなるか；

(d) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一であるか；

(e) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で構成されるか；または

(f) 配列番号 2 6 ~ 2 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列からなる、

項目2に記載の融合タンパク質。

(項目4)

項目1に記載のポリヌクレオチドを含み、項目2または3に記載の融合タンパク質を発現することができる宿主細胞。

(項目5)

前記ポリヌクレオチドがコドン最適化されている、項目4に記載の宿主細胞。

(項目6)

T細胞または被験体の自己T細胞である、項目4または5に記載の宿主細胞。

(項目7)

前記T細胞が、C D 8⁺ T細胞、C D 4⁺ T細胞、またはその両方である、項目6に記載の宿主細胞。

(項目8)

前記T細胞が、T細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリーカー細胞もしくはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、項目7に記

載の宿主細胞。

(項目9)

項目4から8までのいずれか一項に記載の宿主細胞およびCD20特異的結合分子を含む組成物。

(項目10)

前記CD20特異的結合分子が抗体である、項目9に記載の組成物。

(項目11)

前記抗体が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせである、項目10に記載の組成物。

(項目12)

CD20発現に関連する疾患または障害を有するまたは有する疑いがある被験体におけるCD20発現に関連する疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の項目4から8までのいずれか一項に記載の宿主細胞を投与するステップを含む、方法。

(項目13)

前記宿主細胞が、T細胞または前記被験体の自己T細胞である、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記T細胞が、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、またはその両方である、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記T細胞が、T細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリー細胞もしくはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、項目13または14に記載の方法。

(項目16)

B細胞の数を減少させるか、または異常なB細胞活性に関連する疾患または障害を処置する、項目12から15までのいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記CD20発現に関連する障害または疾患が、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)(バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫を含む)、ヘアリーセル白血病、ワルデンシュトトレームマクログロブリン血症、B細胞性前リンパ球性白血病、CD37⁺樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、粘膜関連(MALT)リンパ組織型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性滲出性リンパ腫などのB細胞リンパ腫または白血病；特発性炎症性ミオパチー、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブス病、1型糖尿病、抗糸球体基底膜抗体病、急速進行性糸球体腎炎、ベルジェ病(IgA腎症)、全身性エリテマトーデス(SLE)、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはワルデンシュトトレーム高ガンマグロブリン血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)などの、自己抗体の産生を特徴とする疾患；B細胞経路に関連する不適切なT細胞刺激を特徴とする疾患；多発性骨髄腫；あるいは黒色腫である、項目12から16までのいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記被験体がCD20特異的結合分子を用いて前処置されており、任意選択で、前記CD20特異的結合分子が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせである、項目12から17までのいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記被験体に、治療有効量のCD20特異的結合分子を前記宿主細胞と並行して、同時に、またはその後に投与する、項目12から18までのいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記CD20特異的結合分子が抗体である、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記抗体が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

CD20発現に関連する疾患または障害を処置する方法であって、CD20発現に関連する疾患または障害を有するまたは有する疑いがある被験体に、治療有効量のCD20特異的結合分子、および融合タンパク質をコードする異種ポリヌクレオチドを含む治療有効量の宿主細胞を投与するステップを含み、前記融合タンパク質が、疎水性部分によって連結された細胞外成分と細胞内成分とを含み、前記細胞外成分がCD20に特異的に結合する結合ドメインを含み、前記細胞内成分がエフェクタードメインを含む、方法。

(項目23)

前記CD20特異的結合分子が抗体である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記抗体が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせである、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記融合タンパク質がキメラ抗原受容体である、項目22から24までのいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記CD20に特異的な結合ドメインがscFvまたはscTCRである、項目22から25までのいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記融合タンパク質が、1.5.3、1F5、Leu16、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、またはそれらの任意の組み合わせに由来するscFvを含む、項目22から26までのいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記scFvが、以下：

(a) 配列番号64のアミノ酸配列と少なくとも90%同一なアミノ酸配列を含む1.5.3 scFvであり、前記scFvの各CDRは、CD20に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応するCDRと比較して変化がないかまたは最大で1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つの変化を含み、ただし1つまたは複数の改変されたCDRを含有するscFvは、CD20に野生型scFvまたは対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；

(b) 配列番号64のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる1.5.3 scFvであるか；

(c) 配列番号66のアミノ酸配列と少なくとも90%同一なアミノ酸配列を含む1F5 scFvであり、前記scFvの各CDRは、CD20に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応するCDRと比較して変化がないかまたは最大で1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つの変化を含み、ただし1つまたは複数の改変されたCDRを含有するscFvは、CD20に野生型scFvまたは対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；

(d) 配列番号66のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる1F5 scFvであるか；

(e) 配列番号 65 のアミノ酸配列と少なくとも 90 % 同一なアミノ酸配列を含む Leu16 scFv であり、前記 scFv の各 CDR は、CD20 に特異的に結合する親モノクローナル抗体またはその断片もしくは誘導体の対応する CDR と比較して変化がないかまたは最大で 1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは 6つの変化を含み、ただし 1つまたは複数の改変された CDR を含有する scFv は、CD20 に野生型 scFv または対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合するか；あるいは

(f) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる Leu16 scFv である。

項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記 scFv が、以下：

(a) 配列番号 67 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、scFv の各 CDR をコードするポリヌクレオチド配列は、CD20 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 scFv をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1つ～6つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1つまたは複数の改変された CDR を含有する scFv は、CD20 に野生型 scFv または対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 67 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチド；

(c) 配列番号 69 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、scFv の各 CDR をコードするポリヌクレオチド配列は、CD20 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 scFv をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1つ～6つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1つまたは複数の改変された CDR を含有する scFv は、CD20 に野生型 scFv または対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；

(d) 配列番号 69 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチド；

(e) 配列番号 68 の核酸分子の配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有するポリヌクレオチドであって、scFv の各 CDR をコードするポリヌクレオチド配列は、CD20 に特異的に結合するモノクローナル抗体に由来する親 scFv をコードするポリヌクレオチドと比較して変化がないかまたは最大で 1つ～6つのヌクレオチドの変化を含み、ただし 1つまたは複数の改変された CDR を含有する scFv は、CD20 に野生型 scFv または対応する抗体に類似した親和性で特異的に結合する、ポリヌクレオチド；あるいは

(f) 配列番号 68 の核酸分子の配列を含むまたはそれからなるポリヌクレオチドによりコードされる、項目 27 または 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記融合タンパク質が、配列番号 26～43 のいずれか 1つのアミノ酸配列と少なくとも 90 % 同一であるキメラ抗原受容体である、項目 22 から 29 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

前記疎水性部分が膜貫通ドメインである、項目 22 から 30 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記膜貫通ドメインが CD4 膜貫通ドメイン、CD8 膜貫通ドメイン、CD28 膜貫通ドメインまたは CD27 膜貫通ドメインである、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記エフェクタードメインもしくはその機能的部分が、4-1BB (CD137)、CD3、CD3、CD3、CD25、CD27、CD28、CD79A、CD79B、CARD11、DAP10、FcR、FcR、FcR、Fyn、HVEM、ICOS、Lck、LAG3、LAT、LRP、NKG2D、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、OX40 (CD134)、ROR2、Ryk、SLAMF

1、S1p76、pT、TCR、TCR、TRIM、Zap70、PTCH2、またはその任意の組み合わせである、項目22から32までのいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記細胞内成分が、以下：

(a) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、CD28共刺激ドメインもしくはその機能的部分および4-1BB(CD137)共刺激ドメインもしくはその一部；

(b) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、CD28共刺激ドメインもしくはその機能的部分およびOX40(CD134)共刺激ドメインもしくはその一部；

(c) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、CD27共刺激ドメインもしくはその機能的部分および4-1BB(CD137)共刺激ドメインもしくはその一部；

(d) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、CD27共刺激ドメインもしくはその機能的部分およびOX40(CD134)共刺激ドメインもしくはその一部；

(e) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、CD27共刺激ドメインもしくはその機能的部分およびCD28共刺激ドメインもしくはその一部；あるいは

(f) CD3 エフェクタードメインもしくはその機能的部分、4-1BB(CD137)共刺激ドメインもしくはその機能的部分およびOX40(CD134)共刺激ドメインもしくはその一部

を含む、項目22から33までのいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記CD20特異的結合分子および前記融合タンパク質をコードする異種核酸分子を含む前記宿主細胞を同時に、逐次的に、または並行して投与する、項目22から34までのいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記宿主細胞がT細胞または前記被験体の自己T細胞である、項目22から35までのいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記T細胞がCD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、またはその両方である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記T細胞が、T細胞のバルク集団または亜集団であり、任意選択でセントラルメモリ-細胞またはセントラルメモリー細胞およびナイーブ細胞の亜集団である、項目36または37に記載の方法。

(項目39)

B細胞の数を減少させるか、または異常なB細胞活性に関連する疾患または障害を処置する、項目22から38までのいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

前記CD20発現に関連する障害または疾患が、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)(バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫を含む)、ヘアリーセル白血病、ワルデンシュトトレームマクログロブリン血症、B細胞性前リンパ球性白血病、CD37⁺樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫、粘膜関連(MALT)リンパ組織型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性滲出性リンパ腫などのB細胞リンパ腫または白血病；特発性炎症性ミオパチー、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブス病、1型糖尿病、抗糸球体基底膜抗体病、

急速進行性糸球体腎炎、ベルジェ病（IgA腎症）、全身性エリテマトーデス（SLE）、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはワルデンシュトローム高ガンマグロブリン血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）などの、自己抗体の產生を特徴とする疾患；B細胞経路に関連する不適切なT細胞刺激を特徴とする疾患；多発性骨髄腫；あるいは黒色腫である、項目22から39までのいずれか一項に記載の方法。

（項目41）

前記宿主細胞が、自殺形質導入マーカーをコードする異種ポリヌクレオチドを含む、項目12から40までのいずれか一項に記載の方法。

（項目42）

前記形質導入マーカーに特異的に結合し、それにより前記融合タンパク質を発現する前記宿主細胞に対する細胞傷害効果を引き起こすことができる細胞傷害性抗体、抗体-薬物コンジュゲート、または他の細胞傷害性薬剤を投与するステップをさらに含む、項目41に記載の方法。

（項目43）

前記自殺形質導入マーカーが、切断されたEGFRポリペプチドを含む、項目41または42に記載の方法。

（項目44）

前記切断されたEGFRポリペプチドが配列番号25のアミノ酸配列を含む、項目43に記載の方法。

（項目45）

前記細胞傷害性薬剤が抗EGFR抗体を含む、項目43または44に記載の方法。

（項目46）

前記抗EGFR抗体がセツキシマブである、項目45に記載の方法。

（項目47）

前記自殺形質導入マーカーが、切断されたCD19ポリペプチドを含む、項目41または42に記載の方法。

（項目48）

前記切断されたCD19ポリペプチドが配列番号24のアミノ酸配列を含む、項目47に記載の方法。

（項目49）

前記細胞傷害性薬剤が、ブリナツモマブ、コルツキシマブ・ラブタンシン、MOR208、MED1-551、デニンツズマブ・マホドチン、Merck parent抗CD19、タブリツモマブパプトクス、XmAb 5871、MDX-1342、SAR3419、SGN-19A、またはAFM11からなる群より選択される、項目47または48に記載の方法。