

【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7月11日(2024.7.11)

【国際公開番号】WO2022/012680
【公表番号】特表2023-546765(P2023-546765A)
【公表日】令和5年11月8日(2023.11.8)
【年通号数】公開公報(特許)2023-210
【出願番号】特願2023-502588(P2023-502588)
【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 15/12(2006.01)
C 1 2 N 15/62(2006.01)
C 0 7 K 14/725(2006.01)
C 0 7 K 19/00(2006.01)
C 0 7 K 14/705(2006.01)
C 1 2 N 15/63(2006.01)
C 1 2 N 5/10(2006.01)
A 6 1 K 39/395(2006.01)
A 6 1 K 35/17(2015.01)
A 6 1 K 35/76(2015.01)
A 6 1 K 35/12(2015.01)
A 6 1 K 31/7088(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 P 35/02(2006.01)
A 6 1 P 29/00(2006.01)
A 6 1 P 37/06(2006.01)
C 1 2 N 5/0781(2010.01)
C 1 2 N 5/0783(2010.01)

20

30

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A
C 0 7 K 16/28
C 1 2 N 15/12
C 1 2 N 15/62 Z
C 0 7 K 14/725
C 0 7 K 19/00
C 0 7 K 14/705
C 1 2 N 15/63 Z
C 1 2 N 5/10
A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 35/17
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 35/12
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02

40

50

A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06
C 1 2 N 5/0781
C 1 2 N 5/0783

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月3日(2024.7.3)

【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

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗CD20単一ドメイン抗体(s d A b)であって、

(i) 配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR3、

(ii) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR3、

(iii) 配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号7のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR3、

20

(iv) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3、

(v) 配列番号11もしくは196のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号12のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR3、

(vi) 配列番号13のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3、

(vii) 配列番号14もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

(viii) 配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

30

(ix) 配列番号20もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号21のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

(x) 配列番号22のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号23のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xi) 配列番号24もしくは198のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号25のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号26のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xii) 配列番号27のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号28のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号29のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xiii) 配列番号14もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号30のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

40

(xiv) 配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号31のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xv) 配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号32のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xvi) 配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xvii) 配列番号20もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号34のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

(xviii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号35のアミノ酸

50

配列を含む C D R 2、及び配列番号 19 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x i x) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x i) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x i i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 39 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x i i i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 40 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x i v) 配列番号 165 もしくは 199 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 166 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 167 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x v) 配列番号 168 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 169 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 170 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x v i) 配列番号 171 もしくは 200 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 172 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 173 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x v i i) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 175 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 176 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

(x x v i i i) 配列番号 177 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 178 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 179 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または

(x x i x) 配列番号 180 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 181 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 182 のアミノ酸配列を含む C D R 3、を含む、前記抗 C D 20 s d A b。

【請求項 2】

抗 C D 20 単一ドメイン抗体 (s d A b) であって、

(i) 配列番号 41 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(i i) 配列番号 42 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(i i i) 配列番号 43 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(i v) 配列番号 44 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(v) 配列番号 45 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(v i) 配列番号 46 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(v i i) 配列番号 47 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(v i i i) 配列番号 48 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(i x) 配列番号 49 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x) 配列番号 50 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x i) 配列番号 51 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそ

10

20

30

40

50

れぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x i i) 配列番号 5 2 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x i i i) 配列番号 5 3 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x i v) 配列番号 5 4 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x v) 配列番号 5 5 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x v i) 配列番号 5 6 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、 10

(x v i i) 配列番号 5 7 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x v i i i) 配列番号 5 8 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x i x) 配列番号 5 9 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x x) 配列番号 6 0 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x x i) 配列番号 6 1 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、 20

(x x i i) 配列番号 6 2 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x x i i i) 配列番号 6 3 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x x i v) 配列番号 1 8 3 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

(x x v) 配列番号 1 8 4 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、または

(x x v i) 配列番号 1 8 5 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 30
を含む、前記抗 C D 2 0 s d A b。

【請求項 3】

前記 C D R 1、C D R 2、または C D R 3 が、K a b a t ナンバリングスキーム、I M G T ナンバリングスキーム、A b M ナンバリングスキーム、C h o t h i a ナンバリングスキーム、C o n t a c t ナンバリングスキーム、またはそれらの組み合わせに従って決定される、請求項 2 に記載の抗 C D 2 0 s d A b。

【請求項 4】

配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、及び／または配列番号 1 8 5 に記載の 1 つ以上の F R 領域をさらに含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の抗 C D 2 0 s d A b。 40

【請求項 5】

配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、または配列番号 1 8 5 のアミノ酸配列を含む、ま 50

たは

配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、または配列番号 1 8 5 の配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる、
請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の抗 C D 2 0 s d A b。

【請求項 6】

ラクダ科動物の s d A b である、または、ヒト化 s d A b である、請求項 1 または請求項 2 に記載の抗 C D 2 0 s d A b。

【請求項 7】

薬剤に遺伝子的に融合されているかまたは化学的にコンジュゲートされている、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C D 2 0 s d A b。

【請求項 8】

(a) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の抗 C D 2 0 s d A b を含む細胞外抗原結合ドメイン；

(b) 膜貫通ドメイン；及び

(c) 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む、キメラ抗原受容体 (C A R) 。

【請求項 9】

前記細胞外抗原結合ドメインが、1 つ以上の追加の抗原結合ドメインをさらに含む、請求項 8 に記載の C A R 。

【請求項 1 0】

前記 1 つ以上の追加の抗原結合ドメイン (複数可) が、C D 2 0、C D 1 9、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 8、B C M A、C S 1、R O R 1、G P C 3、C D 1 2 3、I L - 1 3 R、C D 1 3 8、c - M e t、E G F R v I I I、G D - 2、N Y - E S O - 1、M A G E A 3、及び糖脂質 F 7 7 からなる群より選択される 1 つ以上の抗原 (複数可) に結合する、請求項 8 または 9 に記載の C A R 。

【請求項 1 1】

前記細胞外抗原結合ドメインが、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の抗 C D 2 0 s d A b のうちの 2 つまたは 3 つを含む、請求項 8 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 1 2】

前記膜貫通ドメインが、C D 8 α、C D 4、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 5 2、及び P D 1 からなる群より選択される分子に由来し、ここで、任意で、前記膜貫通ドメインが、C D 8 α に由来する、請求項 8 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 1 3】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、免疫エフェクター細胞の一次細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ここで、任意で、前記一次細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 3 ζ に由来する、請求項 8 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

【請求項 1 4】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含み、ここで、任意で、前記共刺激シグナル伝達ドメインが C D 1 3 7 に由来する、請求項 1 3 に記載の C A R 。

【請求項 1 5】

前記細胞外抗原結合ドメインの C 末端と前記膜貫通ドメインの N 末端との間に位置するヒンジドメインをさらに含み、ここで、任意で、前記ヒンジドメインが C D 8 α に由来する、請求項 8 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の C A R 。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

ポリペプチドのN末端に位置するシグナルペプチドをさらに含み、ここで、任意で、前記シグナルペプチドがCD8 α に由来する、請求項8～15のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項 17】

(i) 配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号189、配列番号190、及び配列番号191からなる群より選択されるアミノ酸配列、または

10

(ii) 配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号189、配列番号190、もしくは配列番号191の配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列

20

を含む、キメラ抗原受容体(CAR)。

【請求項 18】

請求項8～17のいずれか1項に記載のCARをコードする核酸配列を含む、単離核酸。

【請求項 19】

請求項18に記載の単離核酸を含む、ベクター。

【請求項 20】

請求項8～17のいずれか1項に記載のCAR、請求項18に記載の単離核酸、または請求項19に記載のベクターを含む、操作された免疫エフェクター細胞。

【請求項 21】

T細胞またはB細胞である、請求項20に記載の操作された免疫エフェクター細胞。

30

【請求項 22】

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗CD20 s d A b、請求項20もしくは請求項21に記載の操作された免疫エフェクター細胞、または請求項19に記載のベクターと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 23】

対象の疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗CD20 s d A b、請求項20もしくは請求項21に記載の操作された免疫エフェクター細胞、または請求項22に記載の医薬組成物の使用であって、ここで、任意で、前記疾患または前記障害が、B細胞関連疾患もしくは障害及び／またはCD20関連疾患もしくは障害である、使用。

40

【請求項 24】

前記疾患または前記障害が、B細胞悪性腫瘍であり、ここで、任意で、前記B細胞悪性腫瘍が、B細胞白血病またはB細胞リンパ腫である、請求項23に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

さらに別の態様では、対象の疾患または障害を処置する方法が本明細書で提供され、方

50

法は、有効量の本明細書で提供される抗CD20 s d A b、操作された免疫エフェクター細胞、または医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、B細胞関連疾患もしくは障害及び／またはCD20関連疾患もしくは障害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。他の実施形態では、疾患または障害は、B細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、B細胞白血病またはB細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、辺縁帯リンパ腫（例えば、脾辺縁帯リンパ腫）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫（PMBL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、バーキットリンパ腫、原発性眼内リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、有毛細胞白血病（HCL）、前駆Bリンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、高悪性度B細胞リンパ腫（HGBL）、及び多発性骨髄腫（MM）からなる群より選択される。他の実施形態では、疾患または障害は、自己免疫及び／または炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫及び／または炎症性疾患は、不適切なまたは増加したB細胞数及び／または活性化と関連する。

[本発明1001]

抗CD20単ドメイン抗体（s d A b）であって、

（i）配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR3、

（i i）配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR3、

（i i i）配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号7のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR3、

（i v）配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3、

（v）配列番号11もしくは196のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号12のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR3、

（v i）配列番号13のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR3、

（v i i）配列番号14もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

（v i i i）配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号18のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

（i x）配列番号20もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号21のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x）配列番号22のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号23のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x i）配列番号24もしくは198のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号25のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号26のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x i i）配列番号27のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号28のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号29のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x i i i）配列番号14もしくは197のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号30のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x i v）配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号31のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x v）配列番号1もしくは195のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号32のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR3、

（x v i）配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号33のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR3、

(x v i i) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x v i i i) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 19 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x i x) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x i) 配列番号 20 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 16 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x i i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 39 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x i i i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 40 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x i v) 配列番号 165 もしくは 199 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 166 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 167 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x v) 配列番号 168 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 169 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 170 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x v i) 配列番号 171 もしくは 200 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 172 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 173 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x v i i) 配列番号 174 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 175 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 176 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
(x x v i i i) 配列番号 177 もしくは 197 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 178 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 179 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または
(x x i x) 配列番号 180 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 181 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 182 のアミノ酸配列を含む C D R 3、
を含む、前記抗 C D 20 s d A b。
[本発明 1002]
抗 C D 20 単ドメイン抗体 (s d A b) であって、
(i) 配列番号 41 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(i i) 配列番号 42 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(i i i) 配列番号 43 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(i v) 配列番号 44 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(v) 配列番号 45 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(v i) 配列番号 46 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(v i i) 配列番号 47 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(v i i i) 配列番号 48 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、
(i x) 配列番号 49 に記載の C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する C D R 1、C D R 2、及び C D R 3、

10

20

30

40

50

(x) 配列番号50に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xi) 配列番号51に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xii) 配列番号52に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xiii) 配列番号53に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xiv) 配列番号54に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xv) 配列番号55に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xvi) 配列番号56に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xvii) 配列番号57に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xviii) 配列番号58に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xix) 配列番号59に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xx) 配列番号60に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xxi) 配列番号61に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xxii) 配列番号62に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xxiii) 配列番号63に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xxiv) 配列番号183に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、

(xxv) 配列番号184に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3、または

(xxvi) 配列番号185に記載のCDR1、CDR2、及びCDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR1、CDR2、及びCDR3

を含む、前記抗CD20 s d A b。

[本発明1003]

前記CDR1、CDR2、またはCDR3が、K a b a tナンバリングスキーム、I M G Tナンバリングスキーム、A b Mナンバリングスキーム、C h o t h i aナンバリングスキーム、C o n t a c tナンバリングスキーム、またはそれらの組み合わせに従って決定される、本発明1002の抗CD20 s d A b。

[本発明1004]

配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号183、配列番号184、及び／または配列番号185に記載の1つ以上のFR領域をさらに含む、本発明1001～1003のいずれかの抗CD20 s d A b。

[本発明1005]

配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列

10

20

30

40

50

番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、または配列番号 1 8 5 のアミノ酸配列を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 4 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b。

[本発明 1 0 0 6]

配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、または配列番号 1 8 5 の配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 4 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b。

10

[本発明 1 0 0 7]

ラクダ科動物の s d A b である、本発明 1 0 0 1 または本発明 1 0 0 2 の抗 C D 2 0 s d A b。

[本発明 1 0 0 8]

ヒト化 s d A b である、本発明 1 0 0 1 または本発明 1 0 0 2 の抗 C D 2 0 s d A b。

[本発明 1 0 0 9]

薬剤に遺伝的に融合されているかまたは化学的にコンジュゲートされている、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 8 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b。

20

[本発明 1 0 1 0]

(a) 本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 9 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b を含む細胞外抗原結合ドメイン；

(b) 膜貫通ドメイン；及び

(c) 細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

[本発明 1 0 1 1]

前記細胞外抗原結合ドメインが、1 つ以上の追加の抗原結合ドメイン (複数可) をさらに含む、本発明 1 0 1 0 の C A R。

30

[本発明 1 0 1 2]

前記細胞外抗原結合ドメインが、1 つの追加の抗原結合ドメインをさらに含むか、または、前記細胞外抗原結合ドメインが、2 つの追加の抗原結合ドメインをさらに含む、本発明 1 0 1 1 の C A R。

[本発明 1 0 1 3]

前記 1 つ以上の追加の抗原結合ドメイン (複数可) が、C D 2 0、C D 1 9、C D 2 2、C D 3 3、C D 3 8、B C M A、C S 1、R O R 1、G P C 3、C D 1 2 3、I L - 1 3 R、C D 1 3 8、c - M e t、E G F R v I I I、G D - 2、N Y - E S O - 1、M A G E A 3、及び糖脂質 F 7 7 からなる群より選択される 1 つ以上の抗原 (複数可) に結合する、本発明 1 0 1 1 ~ 1 0 1 2 のいずれかの C A R。

40

[本発明 1 0 1 4]

前記細胞外抗原結合ドメインが、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 9 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b のうちの 2 つまたは 3 つを含む、本発明 1 0 1 1 ~ 1 0 1 3 のいずれかの C A R。

[本発明 1 0 1 5]

前記膜貫通ドメインが、C D 8 α、C D 4、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 5 2、及び P D 1 からなる群より選択される分子に由来する、本発明 1 0 1 0 ~ 1 0 1 4 のいずれかの C A R。

[本発明 1 0 1 6]

前記膜貫通ドメインが、C D 8 α に由来する、本発明 1 0 1 5 の C A R。

50

[本発明 1017]

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、免疫エフェクター細胞の一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む、本発明 1010～1016 のいずれかの CAR。

[本発明 1018]

前記一次細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ζ に由来する、本発明 1017 の CAR。

[本発明 1019]

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、本発明 1017 または本発明 1018 の CAR。

[本発明 1020]

前記共刺激シグナル伝達ドメインが、CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、LFA-1、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83 のリガンド、及びその組み合わせからなる群より選択される共刺激分子に由来する、本発明 1019 の CAR。

[本発明 1021]

前記共刺激シグナル伝達ドメインが、CD137 に由来する、本発明 1020 の CAR。

[本発明 1022]

前記細胞外抗原結合ドメインの C 末端と前記膜貫通ドメインの N 末端との間に位置するヒンジドメインをさらに含む、本発明 1010～1021 のいずれかの CAR。

[本発明 1023]

前記ヒンジドメインが、CD8α に由来する、本発明 1022 の CAR。

[本発明 1024]

ポリペプチドの N 末端に位置するシグナルペプチドをさらに含む、本発明 1010～1023 のいずれかの CAR。

[本発明 1025]

前記シグナルペプチドが、CD8α に由来する、本発明 1024 の CAR。

[本発明 1026]

(i) 配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 189、配列番号 190、及び配列番号 191 からなる群より選択されるアミノ酸配列、または (ii) 配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 189、配列番号 190、もしくは配列番号 191 の配列と少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、キメラ抗原受容体 (CAR)。

[本発明 1027]

本発明 1001～1009 のいずれかの抗 CD20 s d A b をコードする核酸配列を含む、単離核酸。

[本発明 1028]

本発明 1027 の単離核酸を含む、ベクター。

[本発明 1029]

本発明 1010～1026 のいずれかの CAR をコードする核酸配列を含む、単離核酸。

[本発明 1030]

本発明 1 0 2 9 の単離核酸を含む、ベクター。

[本発明 1 0 3 1]

本発明 1 0 1 0 ～ 1 0 2 6 のいずれかの C A R、本発明 1 0 2 9 の単離核酸、または本発明 1 0 3 0 のベクターを含む、操作された免疫エフェクター細胞。

[本発明 1 0 3 2]

T 細胞または B 細胞である、本発明 1 0 3 1 の操作された免疫エフェクター細胞。

[本発明 1 0 3 3]

本発明 1 0 0 1 ～ 1 0 0 9 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b、本発明 1 0 3 1 もしくは本発明 1 0 3 2 の操作された免疫エフェクター細胞、または本発明 1 0 2 8 もしくは本発明 1 0 3 0 のベクターと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

[本発明 1 0 3 4]

対象の疾患または障害を処置する方法であって、有効量の、本発明 1 0 0 1 ～ 1 0 0 9 のいずれかの抗 C D 2 0 s d A b、本発明 1 0 3 1 もしくは本発明 1 0 3 2 の操作された免疫エフェクター細胞、または本発明 1 0 3 3 の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

[本発明 1 0 3 5]

前記疾患または前記障害が、B 細胞関連疾患もしくは障害及び／または C D 2 0 関連疾患もしくは障害である、本発明 1 0 3 4 の方法。

[本発明 1 0 3 6]

前記疾患または前記障害が、がんである、本発明 1 0 3 5 の方法。

[本発明 1 0 3 7]

前記疾患または前記障害が、B 細胞悪性腫瘍である、本発明 1 0 3 6 の方法。

[本発明 1 0 3 8]

前記 B 細胞悪性腫瘍が、B 細胞白血病または B 細胞リンパ腫である、本発明 1 0 3 7 の方法。

[本発明 1 0 3 9]

前記疾患または前記障害が、辺縁帯リンパ腫（例えば、脾辺縁帯リンパ腫）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、原発性中枢神経系（C N S）リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（P M B L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）、B 細胞前リンパ球性白血病（B - P L L）、濾胞性リンパ腫（F L）、バーキットリンパ腫、原発性眼内リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、有毛細胞白血病（H C L）、前駆 B リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫（N H L）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（H G B L）、及び多発性骨髄腫（M M）からなる群より選択される、本発明 1 0 3 4 の方法。

[本発明 1 0 4 0]

前記疾患または前記障害が、自己免疫及び／または炎症性疾患である、本発明 1 0 3 4 の方法。

[本発明 1 0 4 1]

前記自己免疫及び／または前記炎症性疾患が、不適切なまたは増加した B 細胞数及び／または活性化と関連する、本発明 1 0 4 0 の方法。

10

20

30

40

50