

【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】WO2022/012683  
 【公表番号】特表2023-546764(P2023-546764A)  
 【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2023-502585(P2023-502585)

【国際特許分類】

10

- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 0 7 K 16/28(2006.01)
- C 0 7 K 16/18(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 16/46(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- A 6 1 K 47/68(2017.01)
- 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 P 37/06(2006.01)
- A 6 1 P 29/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

【F I】

- C 1 2 N 15/13                    Z N A
- C 0 7 K 16/28
- C 0 7 K 16/18
- 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 16/46
- C 1 2 N 15/63                    Z
- C 1 2 N 5/10
- A 6 1 K 47/68
- A 6 1 K 35/17
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 35/02
- A 6 1 P 37/06
- A 6 1 P 29/00
- A 6 1 K 39/395                    N

30

40

【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

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】

抗CD19単ドメイン抗体 ( s d A b ) であって、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i i ) 配列番号 2 2 もしくは 1 0 8 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i v ) 配列番号 2 3 もしくは 1 0 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v i ) 配列番号 2 4 もしくは 1 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v 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 1 1 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v i i i ) 配列番号 2 5 もしくは 1 1 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i x ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x ) 配列番号 2 6 もしくは 1 1 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i ) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i i ) 配列番号 2 7 もしくは 1 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i i i ) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i v ) 配列番号 2 8 もしくは 1 1 4 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または

( x v ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または

( x v i ) 配列番号 2 2 もしくは 1 0 8 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、前記抗CD19 s d A b。

【請求項 2】

抗CD19単ドメイン抗体 ( s d A b ) であって、

( i ) 配列番号 4 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、

( i i ) 配列番号 4 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、

( i i i ) 配列番号 4 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、

( i v ) 配列番号 4 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

20

30

40

50

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

(vi) 配列番号 48 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(vii) 配列番号 49 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(viii) 配列番号 51 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(ix) 配列番号 52 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(x) 配列番号 53 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(xi) 配列番号 54 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(xii) 配列番号 55 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、

(xiii) 配列番号 56 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3、または、

(xiv) 配列番号 104 に記載の CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 のアミノ酸配列をそれぞれ有する CDR 1、CDR 2、及び CDR 3

を含む、前記抗 CD 19 s d A b。

【請求項 3】

前記 CDR 1、CDR 2、または CDR 3 が、Kabat ナンバリングスキーム、IMGT ナンバリングスキーム、AbM ナンバリングスキーム、Chothia ナンバリングスキーム、Contact 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 CD 19 s d A b。

【請求項 4】

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 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、及び/または配列番号 104 に記載の 1 つ以上の FR 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 CD 19 s d A b。

【請求項 5】

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 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、または配列番号 104 のアミノ酸配列を含む、または、

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 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、または配列番号 104 の配列と少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、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 CD 19 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 CD 19 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 CD 19 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 CD 19 s d A b を含む細胞外抗原結合ドメイン；

10

20

30

40

50

(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 (CAR)。

【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 (複数可) をさらに含み、ここで、任意で、前記1つ以上の追加の抗原結合ドメイン (複数可) が、CD20、CD22、CD33、CD38、BCMA、CS1、ROR1、GPC3、CD123、IL-13R、CD138、c-Met、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1、MAGE A3、及び糖脂質F77からなる群より選択される1つ以上の抗原に結合する、請求項8に記載のCAR。

10

【請求項 10】

前記膜貫通ドメインが、CD8、CD4、CD28、CD137、CD80、CD86、CD152、及びPD1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、CD8に由来する、請求項8または9に記載のCAR。

【請求項 11】

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、CD3に由来する、請求項8~10のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項 12】

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、CD137に由来する、請求項11に記載のCAR。

20

【請求項 13】

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、CD8に由来する、請求項8~12のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項 14】

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に由来する、請求項8~13のいずれか1項に記載のCAR。

30

【請求項 15】

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、及び配列番号105からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、キメラ抗原受容体 (CAR)。

【請求項 16】

請求項8~15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 17】

請求項16に記載の単離核酸を含む、ベクター。

【請求項 18】

請求項8~15のいずれか1項に記載のCAR、請求項16に記載の単離核酸、または請求項17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。

40

【請求項 19】

T細胞またはB細胞である、請求項18に記載の操作された免疫エフェクター細胞。

【請求項 20】

請求項1~7のいずれか1項に記載の抗CD19 s d A b、請求項18もしくは請求項19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17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 21】

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

50

1 項に記載の抗 C D 1 9 s d A b、または、請求項 1 8 もしくは請求項 1 9 に記載の操作された免疫エフェクター細胞の使用であって、ここで、任意で、前記疾患または障害が、B 細胞関連疾患もしくは障害及び/または C D 1 9 関連疾患もしくは障害である、使用。

【請求項 2 2】

前記疾患または障害が、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 2 1 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】0 0 2 2

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 2】

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、方法は、有効量の本明細書で提供される抗 C D 1 9 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、C D 1 9 関連の疾患または障害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、B 細胞関連の疾患または障害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、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）、パーキットリンパ腫、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。

20

30

[本発明 1 0 0 1]

抗 C D 1 9 単一ドメイン抗体（s d A b）であって、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i i ) 配列番号 2 2 もしくは 1 0 8 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i v ) 配列番号 2 3 もしくは 1 0 9 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

40

( v ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v i ) 配列番号 2 4 もしくは 1 1 0 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v 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 1 1 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( v i i i ) 配列番号 2 5 もしくは 1 1 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( i x ) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を

50

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 ) 配列番号 26 もしくは 112 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 i ) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 20 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i i ) 配列番号 27 もしくは 113 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 41 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i i i ) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 21 のアミノ酸配列を含む C D R 3、

( x i v ) 配列番号 28 もしくは 114 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 42 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または

( x v ) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 50 のアミノ酸配列を含む C D R 3、または

( x v i ) 配列番号 22 もしくは 108 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 103 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 36 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、前記抗 C D 19 s d A b。

[本発明 1002]

抗 C D 19 単一ドメイン抗体 ( s d A b ) であって、

( 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 i ) 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、

( i i i ) 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、

( i v ) 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 ) 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 ) 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、

( v i i ) 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、

( v i i 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 52 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 53 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 54 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 ) 配列番号 55 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 56 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 i v ) 配列番号 104 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 を含む、前記抗 C D 19 s d A b。

[本発明 1003]

前記 C D R 1、C D R 2、または C D R 3 が、K a b a t ナンパリングスキーム、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 1 0 0 2 の抗 C D 1 9 s d A b。

[本発明 1 0 0 4]

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 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、及び/または配列番号 1 0 4 に記載の 1 つ以上の F R 領域をさらに含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 のいずれかの抗 C D 1 9 s d A b。

[本発明 1 0 0 5]

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 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、または配列番号 1 0 4 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 1 9 s d A b。

[本発明 1 0 0 6]

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 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、または配列番号 1 0 4 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 1 9 s d A b。

[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 1 9 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 1 9 s d A b。

[本発明 1 0 0 9]

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、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 8 のいずれかの抗 C D 1 9 s d A b。

[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 1 9 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。

[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、本発明 1 0 1 1 の C A R。

[本発明 1 0 1 3]

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 4]

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 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 3 のいずれかの C A R。

[本発明 1 0 1 5]

10

20

30

40

50

前記膜貫通ドメインが、CD 8、CD 4、CD 28、CD 137、CD 80、CD 86、CD 152、及びPD 1からなる群より選択される分子に由来する、本発明1010～1014のいずれかのCAR。

[本発明1016]

前記膜貫通ドメインが、CD 8に由来する、本発明1015のCAR。

[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、CD 3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、CD 27、CD 28、CD 137、OX 40、CD 30、CD 40、CD 3、LFA - 1、CD 2、CD 7、LIGHT、NKG 2C、B7 - H 3、CD 83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、CD 137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、CD 8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、CD 8に由来する、本発明1024のCAR。

[本発明1026]

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、及び配列番号105からなる群より選択され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CD 19 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1029の単離核酸を含む、ベクター。

[本発明1031]

本発明1010～1026のいずれかのCAR、本発明1029の単離核酸、または本発明1030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1032]

T細胞またはB細胞である、本発明1031の操作された免疫エフェクター細胞。

[本発明1033]

10

20

30

40

50

本発明 1001 ~ 1009 のいずれかの抗 CD19 s d A b、本発明 1031 もしくは本発明 1032 の操作された免疫エフェクター細胞、または本発明 1028 もしくは本発明 1030 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 1034]

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 1001 ~ 1009 のいずれかの抗 CD19 s d A b、本発明 1031 もしくは本発明 1032 の操作された免疫エフェクター細胞、または本発明 1033 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 1035]

前記疾患または障害が、B細胞関連疾患もしくは障害及び/または CD19 関連疾患もしくは障害である、本発明 1034 の方法。

10

[本発明 1036]

前記疾患または障害が、がんである、本発明 1035 の方法。

[本発明 1037]

前記疾患または障害が、B細胞悪性腫瘍である、本発明 1036 の方法。

[本発明 1038]

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 1037 の方法。

[本発明 1039]

前記疾患または障害が、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（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、本発明 1034 の方法。

20

[本発明 1040]

前記疾患または障害が、自己免疫及び/または炎症性疾患である、本発明 1034 の方法。

30

[本発明 1041]

前記自己免疫及び/または炎症性疾患が、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 1040 の方法。

40

50