

【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5月28日(2020.5.28)

【公表番号】特表2018-520667(P2018-520667A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2017-564407(P2017-564407)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/07 (2006.01)

C 0 7 K 16/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/07 1 0 0

C 0 7 K 16/08 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月10日(2020.4.10)

【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】

EBV-LMP2 / HLAペプチド複合体に結合するヒト抗体剤であって、前記ヒト抗体剤は、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDRを含み、

前記CDRは、各々、

(a) 配列番号43の重鎖CDR1、配列番号45の重鎖CDR2、及び配列番号47の重鎖CDR3、  
ならびに配列番号85の軽鎖CDR1、配列番号87の軽鎖CDR2、及び配列番号89の軽鎖CDR3、

(b) 配列番号31の重鎖CDR1、配列番号33の重鎖CDR2、及び配列番号35の重鎖CDR3、  
ならびに配列番号73の軽鎖CDR1、配列番号75の軽鎖CDR2、及び配列番号77の軽鎖CDR3、

(c) 配列番号37の重鎖CDR1、配列番号39の重鎖CDR2、及び配列番号41の重鎖CDR3

、ならびに配列番号 7 9 の軽鎖CDR1、配列番号 8 1 の軽鎖CDR2、及び配列番号 8 3 の軽鎖CDR3、

(d) 配列番号 4 9 の重鎖CDR1、配列番号 5 1 の重鎖CDR2、及び配列番号 5 3 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 9 1 の軽鎖CDR1、配列番号 9 3 の軽鎖CDR2、及び配列番号 9 5 の軽鎖CDR3、

(e) 配列番号 5 5 の重鎖CDR1、配列番号 5 7 の重鎖CDR2、及び配列番号 5 9 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 9 7 の軽鎖CDR1、配列番号 9 9 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 0 1 の軽鎖CDR3、

(f) 配列番号 6 1 の重鎖CDR1、配列番号 6 3 の重鎖CDR2、及び配列番号 6 5 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 1 0 3 の軽鎖CDR1、配列番号 1 0 5 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 0 7 の軽鎖CDR3、又は

(g) 配列番号 6 7 の重鎖CDR1、配列番号 6 9 の重鎖CDR2、及び配列番号 7 1 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 1 0 9 の軽鎖CDR1、配列番号 1 1 1 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 1 3 の軽鎖CDR3

と同一であるか又は 1 つのアミノ酸置換により異なる配列を含有する、前記ヒト抗体剤。

【請求項 2】

前記ヒト抗体剤は、約 2.0 ~ 約 170nM の  $K_D$  を有する、請求項 1 に記載のヒト抗体剤。

【請求項 3】

前記EBV-LMP2ペプチドは、CLGGLLTMV (配列番号 1) であるか、又はCLGGLLTMV (配列番号 1) を含有するアミノ酸配列を有する、請求項 1 又は 2 に記載のヒト抗体剤。

【請求項 4】

前記ヒト抗体剤は、EBV-LMP2ペプチドにおいて、1位、5位、8位、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される位置の 1 つ以上で、アミノ酸残基と直接相互作用する、請求項 3 に記載のヒト抗体剤。

【請求項 5】

前記ヒト抗体剤が、配列番号 4 3 の配列を含む重鎖CDR1、配列番号 4 5 の配列を含む重鎖CDR2、配列番号 4 7 の配列を含む重鎖CDR3、配列番号 8 5 の配列を含む軽鎖CDR1、配列番号 8 7 の配列又はKabatに従ってナンバリングされるS52G及びP55Hから選択される 1 つのアミノ酸置換により配列番号 8 7 と異なる配列を含む軽鎖CDR2、並びに配列番号 8 9 の配列又はKabatに従ってナンバリングされるN95Iである 1 つのアミノ酸置換により配列番号 8 9 と異なる配列を含む軽鎖CDR3を含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のヒト抗体剤。

【請求項 6】

前記ヒト抗体剤が、以下を含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のヒト抗体剤：

(a) 配列番号 5、9、13、17、21、25 及び 29 のいずれか 1 つに示される重鎖可変領域配列に対し、少なくとも 95% 同一の配列を有する重鎖可変領域、及び

(b) 配列番号 3、7、11、15、19、23 及び 27 のいずれか 1 つに示される軽鎖可変領域配列に対し、少なくとも 95% 同一の配列を有する軽鎖可変領域。

【請求項 7】

前記ヒト抗体剤が、以下を含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のヒト抗体剤：

(a) 配列番号 1 1 の軽鎖可変領域、及び配列番号 1 3 の重鎖可変領域、

(b) 配列番号 3 の軽鎖可変領域、及び配列番号 5 の重鎖可変領域、

(c) 配列番号 7 の軽鎖可変領域、及び配列番号 9 の重鎖可変領域、

(d) 配列番号 1 5 の軽鎖可変領域、及び配列番号 1 7 の重鎖可変領域、

(e) 配列番号 1 9 の軽鎖可変領域、及び配列番号 2 1 の重鎖可変領域、

(f) 配列番号 2 3 の軽鎖可変領域、及び配列番号 2 5 の重鎖可変領域、又は

(g) 配列番号 2 7 の軽鎖可変領域、及び配列番号 2 9 の重鎖可変領域。

【請求項 8】

前記ヒト抗体剤は、脱フコシル化されている、及び/又は末端のマノース、N-アセチルグルコース、もしくはグルコースでグリコシル化されているヒトモノクローナル抗体である、請求項1～7のいずれか1項に記載のヒト抗体剤。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載のヒト抗体剤であって、前記ヒト抗体剤は、EBV-LMP2/HLAペプチド複合体に対するアフィニティを増大させるアミノ酸置換を1つ以上含有し、及び前記ヒト抗体剤は、以下により特徴づけられる、前記ヒト抗体剤：

- (a) 基準ペプチド/HLA複合体に対するアフィニティよりも、少なくとも約1.6倍高いアフィニティのKA、及び/又は
- (b) 基準ペプチド/HLA複合体に対する交差反応性がないこと。

【請求項10】

前記ヒト抗体剤は、48位、66位、及びそれらの組み合わせのアミノ酸のうちのいずれかで1つ以上のアミノ酸置換を含有する軽鎖可変領域を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載のヒト抗体剤。

【請求項11】

前記1つ以上のアミノ酸置換が、I48V、K66R、又はそれらの組み合わせである、請求項1～6のいずれか1項に記載のヒト抗体剤。

【請求項12】

前記ヒト抗体剤は、5位、10位、26位、78位、及びそれらの組み合わせのアミノ酸のうちのいずれかで、アミノ酸置換を1つ以上含有する重鎖可変領域を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載のヒト抗体剤。

【請求項13】

前記1つ以上のアミノ酸置換が、V5E、E10D、G26E、又はV78Aである、請求項12に記載のヒト抗体剤。

【請求項14】

前記ヒト抗体剤は、ヒトモノクローナル抗体又はその断片である、請求項1～13のいずれか1項に記載のヒト抗体剤。

【請求項15】

前記ヒトモノクローナル抗体は、IgG1である、請求項14に記載のヒト抗体剤。

【請求項16】

前記ヒトモノクローナル抗体断片は、scFvである、請求項14に記載のヒト抗体剤。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか1項に記載のヒト抗体剤の全部または一部をコードする単離核酸分子。

【請求項18】

EBV-LMP2/HLAペプチド複合体に結合する第一の抗原結合部位、及び第二の抗原結合部位を含有する二特異性抗体であって、前記第一の抗原結合部位が、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDRを含み、

前記CDRは、各々、

- (a) 配列番号43の重鎖CDR1、配列番号45の重鎖CDR2、及び配列番号47の重鎖CDR3、ならびに配列番号85の軽鎖CDR1、配列番号87の軽鎖CDR2、及び配列番号89の軽鎖CDR3、
- (b) 配列番号31の重鎖CDR1、配列番号33の重鎖CDR2、及び配列番号35の重鎖CDR3、ならびに配列番号73の軽鎖CDR1、配列番号75の軽鎖CDR2、及び配列番号77の軽鎖CDR3、
- (c) 配列番号37の重鎖CDR1、配列番号39の重鎖CDR2、及び配列番号41の重鎖CDR3、ならびに配列番号79の軽鎖CDR1、配列番号81の軽鎖CDR2、及び配列番号83の軽鎖CDR3、
- (d) 配列番号49の重鎖CDR1、配列番号51の重鎖CDR2、及び配列番号53の重鎖CDR3、ならびに配列番号91の軽鎖CDR1、配列番号93の軽鎖CDR2、及び配列番号95の軽鎖

CDR3、

(e) 配列番号 5 5 の重鎖CDR1、配列番号 5 7 の重鎖CDR2、及び配列番号 5 9 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 9 7 の軽鎖CDR1、配列番号 9 9 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 0 1 の軽鎖CDR3、

(f) 配列番号 6 1 の重鎖CDR1、配列番号 6 3 の重鎖CDR2、及び配列番号 6 5 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 1 0 3 の軽鎖CDR1、配列番号 1 0 5 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 0 7 の軽鎖CDR3、又は

(g) 配列番号 6 7 の重鎖CDR1、配列番号 6 9 の重鎖CDR2、及び配列番号 7 1 の重鎖CDR3、ならびに配列番号 1 0 9 の軽鎖CDR1、配列番号 1 1 1 の軽鎖CDR2、及び配列番号 1 1 3 の軽鎖CDR3

と同一であるか又は 1 つのアミノ酸置換により異なる配列を含有する、前記二特異性抗体

【請求項 1 9】

前記二特異性抗体は、EBV-LMP2ペプチドのCLGGLTMMV（配列番号 1）でパルスされたT2細胞における、約0.2～約135pMのEC<sub>50</sub>により特徴づけられる、請求項 1 8 に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 0】

前記第一、及び/又は第二の抗原結合部位は、イムノグロブリン分子、scFv、scFab、Fab、Fv又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 1】

前記第一及び第二の抗原結合部位は、それらが 1 つのポリペプチド鎖を形成するように構成される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 2】

前記第一及び第二の抗原結合部位は、各々scFvである、請求項 2 1 に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 3】

前記第二の抗原結合部位は、T細胞、B細胞、NK細胞、樹状細胞、単球、マクロファージ、好中球、間葉系幹細胞、及び神経幹細胞からなる群から選択される免疫細胞に結合する、請求項 1 8 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 4】

前記第二の抗原結合部位は、T細胞上のCD3に結合する、請求項 2 3 に記載の二特異性抗体。

【請求項 2 5】

請求項 1 8 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の二特異性抗体の全部または一部をコードする単離核酸分子。

【請求項 2 6】

EBV-LMP2 / HLAペプチド複合体を発現する標的細胞を殺傷するT細胞を誘導するための組成物であって、前記組成物が、請求項 2 4 に記載の二特異性抗体を含み、前記組成物は、前記二特異性抗体が結合されたT細胞が、前記標的細胞の殺傷を介在するために十分な条件下、及び十分な時間にわたって、EBV-LMP2 / HLAペプチド複合体を発現する 1 つ以上の標的細胞と接触させられることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 2 7】

前記第一の抗原結合部位は、配列番号 4 3 の配列を含む重鎖CDR1、配列番号 4 5 の配列を含む重鎖CDR2、配列番号 4 7 の配列を含む重鎖CDR3、配列番号 8 5 の配列を含む軽鎖CDR1、配列番号 8 7 の配列又はKabatに従ってナンバリングされるS52G及びP55Hから選択される 1 つのアミノ酸置換により配列番号 8 7 と異なる配列を含む軽鎖CDR2、並びに配列番号 8 9 の配列又はKabatに従ってナンバリングされるN95Iである 1 つのアミノ酸置換により配列番号 8 9 と異なる配列を含む軽鎖CDR3を含有する、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記二特異性抗体の前記第一の抗原結合部位は、EBV-LMP2ペプチドにおいて、1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるもう一つの位置で、アミノ酸残基と直接相互作用する、請求項26又は27に記載の組成物。

【請求項29】

前記第一の抗原結合部位は、HLA-A02分子により提示されるEBV-LMP2ペプチドのCLGGLLT MV (配列番号1) に結合するscFvを含有し、前記二特異性抗体は、EBV-LMP2ペプチドでパルスされたT2細胞における約0.2～約135pMのEC<sub>50</sub>により特徴づけられる、請求項18～24のいずれか一項に記載の二特異性抗体。

【請求項30】

前記第一の抗原結合部位が、以下を含有する、請求項18～24および29のいずれか1項に記載の二特異性抗体：

- (a) 配列番号11の軽鎖可変領域、及び配列番号13の重鎖可変領域、
- (b) 配列番号3の軽鎖可変領域、及び配列番号5の重鎖可変領域、
- (c) 配列番号7の軽鎖可変領域、及び配列番号9の重鎖可変領域、
- (d) 配列番号15の軽鎖可変領域、及び配列番号17の重鎖可変領域、
- (e) 配列番号19の軽鎖可変領域、及び配列番号21の重鎖可変領域、
- (f) 配列番号23の軽鎖可変領域、及び配列番号25の重鎖可変領域、又は
- (g) 配列番号27の軽鎖可変領域、及び配列番号29の重鎖可変領域。

【請求項31】

前記HLA-A02分子が、HLA-A\*02:01、HLA-A\*02:02、HLA-A\*02:03、HLA-A\*02:04、HLA-A\*02:05、及びHLA-A\*02:06から選択される、請求項29に記載の二特異性抗体。

【請求項32】

前記二特異性抗体の第一のscFvは、前記EBV-LMP2ペプチドの少なくとも5位と直接相互作用する、請求項29～31のいずれか1項に記載の二特異性抗体。

【請求項33】

請求項1～13のいずれか1項に記載のヒト抗体剤の抗原結合部位を含有するキメラ抗原受容体。

【請求項34】

EBV-LMP2/HLAペプチド複合体の発現により特徴づけられる対象における医学的状態を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項1～16のいずれか1項に記載のヒト抗体剤、請求項18～24のいずれか1項に記載の二特異性抗体、又は請求項33に記載のキメラ抗原受容体を含む、前記組成物。

专利名称(译)	对由人HLA呈递的EBV潜伏感染性膜蛋白2A肽特异的T细胞受体样抗体剂		
公开(公告)号	<a href="#">JP2018520667A5</a>	公开(公告)日	2020-05-28
申请号	JP2017564407	申请日	2016-06-09
[标]申请(专利权)人(译)	纪念斯隆-凯特琳癌症中心		
[标]发明人	チュンナイコンプライ アーメッドマヒディン ロベスアルバイテロアドレス リューチェン リューホン シャンジンイー ヤンスー		
发明人	チュン, ナイ-コン プイ. アーメッド, マヒディン ロベス-アルバイテロ, アンドレス リュー, チェン リュー, ホン シャン, ジンイー ヤン, スー		
IPC分类号	C12N15/07 C07K16/08 C07K16/28 C07K16/46 A61K39/395 A61K38/00 A61P35/00 G01N33/50 G01N33/15 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P31/22 A61P35/00 C07K16/085 C07K16/2809 C07K2317/21 C07K2317/31 C07K2317/32 C07K2317/34 C07K2317/56 C07K2317/732 C07K2317/92 A61K2039/572 C07K16/468 C07K2317/33 C07K2317/40 C07K2317/41 C07K2317/565 C07K2317/622 G01N33/6854		
FI分类号	C12N15/07.100 C07K16/08.ZNA C07K16/28 C07K16/46 A61K39/395.N A61K38/00 A61P35/00 G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB02 2G045/DA36 2G045/DA78 2G045/FA14 2G045/FB03 4C084/AA01 4C084/AA07 4C084/DA45 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/DD62 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA15 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA22 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	62/173330 2015-06-09 US		
其他公开文献	JP2018520667A		

#### 摘要(译)

如本文所用，结合的抗体，其片段和多特异性结合剂描述HLA I类分子，Epstein-Barr病毒尤其由HLA-A02 ( EBV ) 潜伏感染膜蛋白2 ( LMP2 ) 呈现。另外，本文中的病症，其特征在于由HLA-A02，特别是伯基特淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤呈现EBV-LMP2肽的表达，并检测鼻咽癌，预防和/或治疗性治疗以上，其片段和多特异性结合剂，并且提出了使用这些组合物的方法。

