

【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1年5月9日(2019.5.9)

【公表番号】特表2018-518151(P2018-518151A)

【公表日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2017-550485(P2017-550485)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/48 (2006.01)
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 0 7 K 16/28
 C 0 7 K 16/46
 C 0 7 K 14/725
 C 0 7 K 14/705
 C 0 7 K 19/00
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 N 5/0783
 G 0 1 N 33/574 A
 G 0 1 N 33/574 D
 G 0 1 N 33/53 Y
 G 0 1 N 33/48 M
 G 0 1 N 33/48 P
 A 6 1 K 35/17 Z
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月25日(2019.3.25)

【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】

重鎖（HC）免疫グロブリン可変ドメイン配列と、軽鎖（LC）免疫グロブリン可変ドメイン配列とを含む単離抗体であって、アミノ酸配列：

I G E D G I L S C T F E P D I K L S D I V I Q W L K E G V L G L V H E F K E G K
 D E L S E Q D E M F R G R T A V F A D Q V I V G N A S L R L K N V Q L T D A G T
 Y K C Y I I T S K G K G N A N L E Y K T G A F S M P E V N V D Y N A S S E T L R
 C E A P R W F P Q P T V V W A S Q V D Q G A N F S E V S N T S F E L N S E N V T
 M K V V S V L Y N V T I N N T Y S C M I E N D I A K A T G D I K V T E S E I K R
 R S H L Q L L N S K A（配列番号43）、または抗原結合性断片、またはそれらの各々の同等物を含む、ヒトB7-H4のエピトープに結合する、単離抗体。

【請求項2】

前記HCが、

（a）アミノ酸配列GFTFSSFG（配列番号2）、GFTFSSYG（配列番号3）、もしくはGYTFTDY（配列番号4）、もしくはそれらの各々の同等物を含むHC CDRH1；および/または

（b）アミノ酸配列ISSGSSTL（配列番号6）、ISSSNSTI（配列番号7）、もしくはINPNNGGT（配列番号8）、もしくはそれらの各々の同等物を含むHC CDRH2；および/または

（c）アミノ酸配列ARPLYYYGSVMDY（配列番号10）もしくはARPLYYYGSSYDY（配列番号11）、もしくはそれらの各々の同等物を含むHC CDRH3

を含み；かつ/あるいは

前記LCが、

（a）アミノ酸QSIVHRNGNTY（配列番号19）、QSIVHSNGNTY（配列番号20）、もしくはENIGSY（配列番号21）、もしくはそれらの各々の同等物を含むLC CDR L1；および/または

（b）アミノ酸配列KVS（配列番号22）もしくはAAT（配列番号23）、もしくはそれらの各々の同等物を含むLC CDR L2；および/または

（c）アミノ酸配列FQGSYVPPT（配列番号25）、FQGSYHVPPLT（配列番号26）、QHYYSTLVT（配列番号27）、もしくはそれらの各々の同等物を含むLC CDR L3

を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

前記HCが、

（a）アミノ酸配列GFTFSSYG（配列番号3）を含むHC CDRH1；および/または

（b）アミノ酸配列ISSSNSTI（配列番号7）を含むHC CDRH2；および/または

（c）アミノ酸配列ARPLYYYGSVMDY（配列番号10）を含むHC CDRH3

あるいはそれらの各々の同等物を含み；かつ/あるいは

前記 LC が、

(a) アミノ酸 Q S I V H S N G N T Y (配列番号 2 0) を含む LC C D R L 1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 K V S (配列番号 2 2) を含む LC C D R L 2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 F Q G S H V P L T (配列番号 2 6) を含む LC C D R L 3

あるいはそれらの各々の同等物を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

前記 HC が、

(a) アミノ酸配列 G F T F S S F G (配列番号 2) を含む HC C D R H 1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 I S S G S S T L (配列番号 6) を含む HC C D R H 2

あるいはそれらの各々の同等物を含み ; かつ / あるいは

前記 LC が、

(a) アミノ酸 Q S I V H R N G N T Y (配列番号 1 9) を含む LC C D R L 1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 K V S (配列番号 2 2) を含む LC C D R L 2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 F Q G S Y V P P T (配列番号 2 5) を含む LC C D R L 3

あるいはそれらの各々の同等物を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記 HC 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 1 3、1 5、もしくは 1 7 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含み、かつ / あるいは、前記 LC 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 2 9、3 1、もしくは 3 3 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 6】

前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体の群から選択され、かつ / あるいは、前記抗原結合性断片が、F a b、F (a b ') 2、F a b '、s c F_v、および F_v からなる群より選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 7】

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも 8 0 % のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含み、高ストリンジエンシーの条件が、約 2 5 ~ 約 3 7 のインキュベーション温度 ; 約 6 倍濃度の S S C ~ 約 1 0 倍濃度の S S C のハイブリダイゼーション緩衝液濃度 ; 約 0 % ~ 約 2 5 % のホルムアミド濃度 ; および約 4 倍濃度の S S C ~ 約 8 倍濃度の S S C の洗浄溶液を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体、および任意選択で、検出可能な標識を含む、単離 e x v i v o 複合体。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の複合体を含む単離 e x v i v o 細胞。

【請求項 1 0】

生物学的試料中の B 7 - H 4 を検出する i n v i t r o 方法であって、前記試料を、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップと、前記抗体または前記抗原結合性断片の、B 7 - H 4 への結合により形成された複合体を検出するステップとを含む、方法。

【請求項 1 1】

前記試料が、細胞試料または組織試料を含み、任意選択で、がんを有すると診断されているか、がんを有すると疑われているか、またはがんを有する危険性がある対象から得られる、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記がんが、充実性腫瘍がん、任意選択で、乳がん、結腸がん、絨毛癌、前立腺がん、または卵巣がんから選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

対象、任意選択で哺乳動物から単離された試料中の病的細胞を検出する方法であって、(a) 請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体の、前記試料中の B 7 - H 4 への結合により形成された複合体を検出することにより、前記対象に由来する生物学的試料中の B 7 - H 4 のレベルを検出するステップであって、任意選択で、前記生物学的試料が、充実性腫瘍、任意選択で、乳がん、結腸がん、絨毛癌、前立腺がん、または卵巣がんから単離された試料のうちの 1 または複数を含む、ステップと；

(b) ステップ (a) において観察された B 7 - H 4 のレベルを、対照の生物学的試料中で観察される B 7 - H 4 のレベルと比較するステップとを含み、

B 7 - H 4 のレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇する場合に、前記病的細胞が検出され、B 7 - H 4 のレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇しない場合に、前記病的細胞が検出されない、方法。

【請求項 1 4】

前記検出が、免疫組織化学 (IHC)、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、または ELISA のうちの 1 または複数を含む、請求項 1 0 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記生物学的試料を、前記対象から単離するステップをさらに含む、請求項 1 3 または 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記哺乳動物が、マウス、ネコ科動物、イヌ科動物、ヒツジ、ウシ、サル、およびヒトの群より選択される、請求項 1 3 から 1 5 のいずれか一項 に記載の方法。

【請求項 1 7】

B 7 - H 4 を検出するためのキットであって、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体と、使用のための指示とを含むキット。

【請求項 1 8】

腫瘍試料中の B 7 - H 4 を検出する in vitro 方法であって、

(a) 前記試料を、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体と接触させるステップと；

(b) 前記抗体または前記抗原結合性断片の、B 7 - H 4 への結合により形成された複合体を検出するステップとを含む、方法。

【請求項 1 9】

(a) 抗 B 7 - H 4 抗体の抗原結合性ドメイン；(b) CD 8 ヒンジドメイン；(d) CD 2 8 共刺激性シグナル伝達領域および / または 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達領域；ならびに (e) CD 3 ゼータ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 2 0】

前記抗 B 7 - H 4 抗体が、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体である、請求項 1 9 に記載の CAR。

【請求項 2 1】

検出可能なマーカーまたは精製マーカーをさらに含む、請求項 1 9 または 2 0 に記載の CAR。

【請求項 2 2】

請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の CAR をコードする単離核酸配列またはその相補体またはそれらの各々の同等物。

【請求項 2 3】

抗 B 7 - H 4 抗体の抗原結合性ドメインまたは B 7 - H 4 リガンドの上流に配置された、K o z a k コンセンサス配列、ならびに / あるいは抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 2 2 に記載の単離核酸。

【請求項 2 4】

その同等物が、前記核酸に対して少なくとも 8 0 % の核酸同一性を有するポリヌクレオチド、または前記核酸の相補体もしくは前記核酸と、高ストリンジェンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを含み、高ストリンジェンシーの条件が、約 2 5 ~ 約 3 7 のインキュベーション温度；約 6 倍濃度の S S C ~ 約 1 0 倍濃度の S S C のハイブリダイゼーション緩衝液濃度；約 0 % ~ 約 2 5 % のホルムアミド濃度；および約 4 倍濃度の S S C ~ 約 8 倍濃度の S S C の洗浄溶液を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の単離核酸。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の単離核酸配列を含むベクター、任意選択で、プラスミドまたはレンチウイルスベクター。

【請求項 2 6】

請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の C A R ；および / または請求項 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載の単離核酸；および / または請求項 2 5 に記載のベクターを含む単離細胞。

【請求項 2 7】

T 細胞 または N K 細胞 である、請求項 2 6 に記載の単離細胞。

【請求項 2 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の単離抗体をコードする単離核酸またはその相補体。

【請求項 2 9】

担体と、請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の C A R を含む単離細胞；および / または請求項 2 2 から 2 4 もしくは 2 8 のいずれか一項に記載の単離核酸；および / または請求項 2 5 に記載のベクター；および / または請求項 9、2 6 もしくは 2 7 のいずれか一項に記載の単離細胞；および / または請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体；および / または請求項 8 に記載の複合体のうちの 1 または複数とを含む組成物。

【請求項 3 0】

B 7 - H 4 C A R 発現細胞を作製する方法であって、

(i) 単離細胞、任意選択で T 細胞または N K 細胞 の集団に、請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の C A R をコードする核酸配列を形質導入するステップと；

(i i) ステップ (i) の前記核酸配列の形質導入に成功した、前記単離細胞の亜集団を選択し、これにより、B 7 - H 4 C A R 発現細胞を作製するステップとを含む、方法。

【請求項 3 1】

腫瘍の増殖の阻害を必要とする対象、任意選択でヒト対象 における腫瘍の増殖を阻害する、および / または患者、任意選択でヒト患者におけるがんを処置するための組成物 であって、請求項 2 6 または 2 7 に記載の単離細胞を含む、組成物。

【請求項 3 2】

前記単離細胞が、処置される前記対象 または患者 に対して自家である、請求項 3 1 に記載の 組成物。

【請求項 3 3】

前記腫瘍が、充実性腫瘍、任意選択で、乳癌、結腸癌、または絨毛癌である、および / または前記がんが、乳癌、結腸癌、または絨毛癌である、請求項 3 1 または 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

腫瘍細胞 またはがん細胞 が、B 7 - H 4 を発現または過剰発現させる、請求項 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 35】

患者が、B7-H4 CAR療法に应答する可能性が高いのか、高くないのかを決定するための、抗B7-H4抗体を含む組成物であって、前記組成物が、前記患者から単離された腫瘍試料と接触させられ、前記腫瘍試料に結合した任意の抗体の存在が検出されることを特徴とし、前記腫瘍試料に結合した抗体の存在は、前記患者が、前記B7-H4 CAR療法に应答する可能性が高いことを指し示し、前記腫瘍試料に結合した抗体の非存在は、前記患者が、前記B7-H4療法に应答する可能性が高くないことを指し示す、組成物。

【請求項 36】

前記B7-H4 CAR療法が、前記B7-H4 CAR療法に应答する可能性が高いと決定された前記患者へと投与されることを特徴とする、請求項35に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本開示のさらなる態様は、担体と、本明細書で開示される実施形態において記載される生成物のうちの1または複数とを含む組成物に関する。一部の態様では、本開示は、担体と、B7-H4抗体；および/またはB7-H4 CAR；および/またはB7-H4抗体もしくはB7-H4 CARをコードする単離核酸；および/またはB7-H4抗体もしくはB7-H4 CARをコードする単離核酸配列を含むベクター；および/またはB7-H4 CARを含む単離細胞のうちの1または複数とを含む組成物を提示する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

重鎖(HC)免疫グロブリン可変ドメイン配列と、軽鎖(LC)免疫グロブリン可変ドメイン配列とを含む単離抗体であって、アミノ酸配列：

I G E D G I L S C T F E P D I K L S D I V I Q W L K E G V L G L V H E F K E G K
D E L S E Q D E M F R G R T A V F A D Q V I V G N A S L R L K N V Q L T D A G T
Y K C Y I I T S K G K G N A N L E Y K T G A F S M P E V N V D Y N A S S E T L R
C E A P R W F P Q P T V V W A S Q V D Q G A N F S E V S N T S F E L N S E N V T
M K V V S V L Y N V T I N N T Y S C M I E N D I A K A T G D I K V T E S E I K R
R S H L Q L L N S K A (配列番号 43)、またはその同等物を含む、ヒトB7-H4の
エピトープに結合する、単離抗体。

(項目 2)

(a) 前記HCが、CDRH3配列ARPLYYYGSSVMDY(配列番号10)もしくはARPYYYGSSYDY(配列番号11)、またはそれらの同等物を含むか；あるいは

(b) 前記LCが、CDRL3配列FQGSYVPPT(配列番号25)、FQGSYHVPPT(配列番号26)、QHYYSTLVT(配列番号27)、またはそれらの各々の同等物を含むか；あるいは

(c) 前記HCが、CDRH3配列ARPLYYYGSSVMDY(配列番号10)またはARPYYYGSSYDY(配列番号11)を含み、かつ、前記LCが、CDRL3配列FQGSYVPPT(配列番号25)、FQGSYHVPPT(配列番号26)、QHYYSTLVT(配列番号27)、またはそれらの各々の同等物を含む、
項目1に記載の抗体。

(項目 3)

前記HCが、CDRH2配列ISSGSSSTL(配列番号6)、ISSSNSTI(配

列番号 7)、もしくは INPNNGGT (配列番号 8)、またはそれらの各々の同等物をさらに含む、項目 1 または 2 に記載の抗体。

(項目 4)

前記 HC が、CDRH1 配列 GFTFSSFG (配列番号 2)、GFTFSSYG (配列番号 3)、もしくは GYTFTDY (配列番号 4)、またはそれらの各々の同等物をさらに含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 5)

前記 LC が、CDRL2 配列 KVS (配列番号 22) もしくは AAT (配列番号 23)、またはそれらの各々の同等物をさらに含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 6)

前記 LC が、CDRL1 配列 QSIVHRNGNTY (配列番号 19)、QSIVHSNGNTY (配列番号 20)、もしくは ENIGSY (配列番号 21)、またはそれらの各々の同等物をさらに含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 7)

前記 HC が、

(a) アミノ酸配列 GFTFSSFG (配列番号 2)、GFTFSSYG (配列番号 3)、もしくは GYTFTDY (配列番号 4)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 ISSGSSTL (配列番号 6)、ISSSNSTI (配列番号 7)、もしくは INPNNGGT (配列番号 8)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 ARPLYYYGSVMDY (配列番号 10) もしくは ARPYYYGSSYDY (配列番号 11)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH3 を含み ; かつ / あるいは

前記 LC が、

(a) アミノ酸配列 QSIVHRNGNTY (配列番号 19)、QSIVHSNGNTY (配列番号 20)、もしくは ENIGSY (配列番号 21)、もしくはそれらの各々の同等物を含む LC CDR1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 KVS (配列番号 22) もしくは AAT (配列番号 23)、もしくはそれらの各々の同等物を含む LC CDR2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 FQGSYVPT (配列番号 25)、FQGSYVPLT (配列番号 26)、QHYYSTLVT (配列番号 27)、もしくはそれらの各々の同等物を含む LC CDR3

を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 8)

前記 HC が、

(a) アミノ酸配列 GFTFSSFG (配列番号 2)、GFTFSSYG (配列番号 3)、もしくは GYTFTDY (配列番号 4)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 ISSGSSTL (配列番号 6)、ISSSNSTI (配列番号 7)、もしくは INPNNGGT (配列番号 8)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 ARPLYYYGSVMDY (配列番号 10) もしくは ARPYYYGSSYDY (配列番号 11)、もしくはそれらの各々の同等物を含む HCCDRH3

を含み ; かつ / あるいは

前記 LC が、

(a) アミノ酸 QSIVHRNGNTY (配列番号 19)、QSIVHSNGNTY (配列番号 20)、もしくは ENIGSY (配列番号 21)、もしくはそれらの各々の同等

物を含む LC CDR L 1 ; および / または

(b) アミノ酸配列 K V S (配列番号 2 2) もしくは A A T (配列番号 2 3) 、 もしくはそれらの各々の同等物を含む LC CDR L 2 ; および / または

(c) アミノ酸配列 F Q G S Y V P P T (配列番号 2 5) 、 F Q G S H V P L T (配列番号 2 6) 、 Q H Y Y S T L V T (配列番号 2 7) 、 もしくはそれらの各々の同等物を含む LC CDR L 3

を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 9)

前記 H C 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 1 3 、 1 5 、 もしくは 1 7 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 0)

前記 L C 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 2 9 、 3 1 、 もしくは 3 3 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 1)

前記 H C 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 1 3 、 1 5 、 もしくは 1 7 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含み、かつ、前記 L C 免疫グロブリン可変ドメイン配列が、配列番号 2 9 、 3 1 、 もしくは 3 3 のアミノ酸配列、またはそれらの各々の同等物を含む、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 2)

モノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体の群より選択される、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗体。

(項目 1 3)

F a b 、 F (a b ') 2 、 F a b ' 、 s c F _v 、 および F _v からなる群より選択される、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の抗体の抗原結合性断片。

(項目 1 4)

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも 8 0 % のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含み、高ストリンジエンシーの条件が、約 2 5 ~ 約 3 7 のインキュベーション温度 ; 約 6 倍濃度の S S C ~ 約 1 0 倍濃度の S S C のハイブリダイゼーション緩衝液濃度 ; 約 0 % ~ 約 2 5 % のホルムアミド濃度 ; および約 4 倍濃度の S S C ~ 約 8 倍濃度の S S C の洗浄溶液を含む、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目 1 5)

項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の抗体、または項目 1 3 に記載の抗原結合性断片、および任意選択で、検出可能な標識を含む、単離 e x v i v o 複合体。

(項目 1 6)

項目 1 5 に記載の複合体を含む単離 e x v i v o 細胞。

(項目 1 7)

生物学的試料中の B 7 - H 4 を検出する方法であって、前記試料を、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の抗体、または項目 1 3 に記載の抗原結合性断片と接触させるステップと、前記抗体または前記抗原結合性断片の、 B 7 - H 4 への結合により形成された複合体を検出するステップとを含む、方法。

(項目 1 8)

前記試料が、細胞試料または組織試料を含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記試料を、がんを有すると診断されているか、がんを有すると疑われているか、またはがんを有する危険性がある対象から得る、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記がんが、充実性腫瘍がん、任意選択で、乳がん、結腸がん、絨毛癌、前立腺がん、または卵巣がんから選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記検出が、免疫組織化学 (IHC)、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、または ELISA のうちの 1 または複数を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 22)

対象から単離された試料中の病的細胞を検出する方法であって、

(a) 項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片の、前記試料中の B7 - H4 への結合により形成された複合体を検出することにより、前記対象に由来する生物学的試料中の B7 - H4 のレベルを検出するステップと；

(b) ステップ (a) において観察された B7 - H4 のレベルを、対照の生物学的試料中で観察される B7 - H4 のレベルと比較するステップと
を含み、

B7 - H4 のレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇する場合に、前記病的細胞が検出され、B7 - H4 のレベルが、前記対照の生物学的試料中で観察されるレベルと比較して上昇しない場合に、前記病的細胞が検出されない、
方法。

(項目 23)

前記対象の生物学的試料が、充実性腫瘍、任意選択で、乳がん、結腸がん、絨毛癌、前立腺がん、または卵巣がんから単離された試料のうちの 1 または複数を含む、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記検出が、免疫組織化学 (IHC)、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、または ELISA のうちの 1 または複数を含む、項目 22 に記載の方法。

(項目 25)

前記生物学的試料を、前記対象から単離するステップをさらに含む、項目 22 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記対象が、哺乳動物である、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記哺乳動物が、マウス、ネコ科動物、イヌ科動物、ヒツジ、ウシ、サル、およびヒトの群より選択される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の抗体と同じエピトープ特異性を有する B7 - H4 特異的抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 29)

B7 - H4 を検出するためのキットであって、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の抗体、または項目 13 に記載の抗原結合性断片と、使用のための指示とを含むキット。

(項目 30)

腫瘍試料中の B7 - H4 を検出する方法であって、

(a) 前記試料を、抗体または前記抗体の抗原結合性断片と接触させるステップであって、前記抗体は、重鎖 (HC) 免疫グロブリン可変ドメイン配列と、軽鎖 (LC) 免疫グロブリン可変ドメイン配列とを含み、前記抗体は、

前記 HC が、

(i) アミノ酸配列 GFTFSFG (配列番号 2)、GFTFSYG (配列番号 3)、もしくは GYTFDY (配列番号 4)、またはそれらの各々の同等物を含む HC CDRH1；および

(ii) アミノ酸配列 ISSGSSTL (配列番号 6)、ISSNSTI (配列番号 7)、もしくは INPNNGGT (配列番号 8)、またはそれらの各々の同等物を含む HC CDRH2；および

(i i i) アミノ酸配列 A R P L Y Y Y G S V M D Y (配列番号 1 0) もしくは A R P Y Y Y G S S Y D Y (配列番号 1 1)、またはそれらの各々の同等物を含む H C C D R H 3

を含み；

前記 L C が、

(i) アミノ酸 Q S I V H R N G N T Y (配列番号 1 9)、Q S I V H S N G N T Y (配列番号 2 0)、もしくは E N I G S Y (配列番号 2 1)、またはそれらの各々の同等物を含む L C C D R L 1 ；および

(i i) アミノ酸配列 K V S (配列番号 2 2) もしくは A A T (配列番号 2 3)、またはそれらの各々の同等物を含む L C C D R L 2 ；および

(i i i) アミノ酸配列 F Q G S Y V P P T (配列番号 2 5)、F Q G S H V P L T (配列番号 2 6)、Q H Y Y S T L V T (配列番号 2 7)、またはそれらの各々の同等物を含む L C C D R L 3

を含む

アミノ酸配列を含み、ヒト B 7 - H 4 のエピトープに結合する、ステップと；

(b) 前記抗体または前記抗原結合性断片の、B 7 - H 4 への結合により形成された複合体を検出するステップと

を含む、方法。

(項目 3 1)

(a) 抗 B 7 - H 4 抗体の抗原結合性ドメイン；(b) C D 8 ヒンジドメイン；(c) C D 8 膜貫通ドメイン；(d) C D 2 8 共刺激性シグナル伝達領域および / または 4 - 1 B B 共刺激性シグナル伝達領域；ならびに (e) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメインを含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

(項目 3 2)

抗 B 7 - H 4 重鎖可変領域、および前記抗 B 7 - H 4 抗体の前記抗原結合性ドメインを含む抗 B 7 - H 4 軽鎖可変領域を含む、項目 3 1 に記載の C A R。

(項目 3 3)

前記抗 B 7 - H 4 重鎖可変領域と、前記抗 B 7 - H 4 軽鎖可変領域との間に配置されたリンカーポリペプチドをさらに含む、項目 3 2 に記載の C A R。

(項目 3 4)

前記抗 B 7 - H 4 重鎖可変領域が、配列番号 1 ~ 1 1 またはそれらの同等物のうちのいずれか 1 つを含む C D R 領域を含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の C A R。

(項目 3 5)

前記抗 B 7 - H 4 重鎖可変領域が、配列番号 1 2 ~ 1 7 またはそれらの同等物のうちのいずれか 1 つを含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の C A R。

(項目 3 6)

前記抗 B 7 - H 4 軽鎖可変領域が、配列番号 1 8 ~ 2 7 またはそれらの同等物のうちのいずれか 1 つを含む C D R 領域を含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の C A R。

(項目 3 7)

前記抗 B 7 - H 4 軽鎖可変領域が、配列番号 2 8 ~ 3 3 またはそれらの同等物のうちのいずれか 1 つを含む C D R 領域を含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の C A R。

(項目 3 8)

前記抗 B 7 - H 4 重鎖可変領域および軽鎖可変領域が、グリシン - セリンリンカーによって接続される、項目 3 2 から 3 7 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 9)

検出可能なマーカーまたは精製マーカーをさらに含む、前記項目のいずれかに記載の C A R。

(項目 4 0)

同等物が、ポリペプチドに対して少なくとも 8 0 % のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体と、高ストリンジ

エンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含み、高ストリンジェンシーの条件が、約 25 ~ 約 37 のインキュベーション温度；約 6 倍濃度の SSC ~ 約 10 倍濃度の SSC のハイブリダイゼーション緩衝液濃度；約 0 % ~ 約 25 % のホルムアミド濃度；および約 4 倍濃度の SSC ~ 約 8 倍濃度の SSC の洗浄溶液を含む、項目 34 から 39 のいずれか一項に記載の CAR。

(項目 41)

項目 31 から 40 のいずれか一項に記載の CAR をコードする単離核酸配列またはその相補体またはそれらの各々の同等物。

(項目 42)

抗 B7 - H4 抗体の抗原結合性ドメインまたは B7 - H4 リガンドの上流に配置された、Kozak コンセンサス配列をさらに含む、項目 41 に記載の単離核酸。

(項目 43)

抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 41 または 42 に記載の単離核酸配列。

(項目 44)

その同等物が、前記核酸に対して少なくとも 80 % の核酸同一性を有するポリヌクレオチド、または前記核酸の相補体もしくは前記核酸と、高ストリンジェンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを含み、高ストリンジェンシーの条件が、約 25 ~ 約 37 のインキュベーション温度；約 6 倍濃度の SSC ~ 約 10 倍濃度の SSC のハイブリダイゼーション緩衝液濃度；約 0 % ~ 約 25 % のホルムアミド濃度；および約 4 倍濃度の SSC ~ 約 8 倍濃度の SSC の洗浄溶液を含む、項目 41 から 43 のいずれか一項に記載の単離核酸。

(項目 45)

項目 41 から 43 のいずれか一項に記載の単離核酸配列を含むベクター。

(項目 46)

プラスミドである、項目 45 に記載のベクター。

(項目 47)

レンチウイルスベクターである、項目 45 に記載のベクター。

(項目 48)

項目 31 から 40 のいずれか一項に記載の CAR；および / または項目 41 から 43 のいずれか一項に記載の単離核酸；および / または項目 44 から 47 のいずれか一項に記載のベクターを含む単離細胞。

(項目 49)

T 細胞である、項目 48 に記載の単離細胞。

(項目 50)

NK 細胞である、項目 48 に記載の単離細胞。

(項目 51)

項目 1 から 30 のいずれか一項に記載の単離抗体をコードする単離核酸またはその相補体。

(項目 52)

担体と、項目 31 から 40 のいずれか一項に記載の CAR を含む単離細胞；および / または項目 41 から 43 もしくは 51 のいずれか一項に記載の単離核酸；および / または項目 44 から 47 のいずれか一項に記載のベクター；および / または項目 48 から 50 もしくは 16 のいずれか一項に記載の単離細胞；および / または項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の抗体；および / または項目 13 に記載の抗原結合性断片；および / または項目 15 に記載の複合体のうちの 1 または複数とを含む組成物。

(項目 53)

B7 - H4 CAR 発現細胞を作製する方法であって、

(i) 単離細胞の集団に、項目 31 から 51 のいずれか一項に記載の CAR をコードする核酸配列を形質導入するステップと；

(i i) ステップ (i) の前記核酸配列の形質導入に成功した、前記単離細胞の亜集団を選択し、これにより、B 7 - H 4 C A R 発現細胞を作製するステップとを含む、方法。

(項目 5 4)

前記単離細胞が、T細胞およびNK細胞からなる群より選択される、項目53に記載の方法。

(項目 5 5)

腫瘍の増殖の阻害を必要とする対象における腫瘍の増殖を阻害する方法であって、前記対象へと、有効量の、項目48から50のいずれかに記載の単離細胞を投与するステップを含む、方法。

(項目 5 6)

前記単離細胞が、処置される前記対象に対して自家である、項目55に記載の方法。

(項目 5 7)

前記腫瘍が、充実性腫瘍、任意選択で、乳癌、結腸癌、または絨毛癌である、項目55または56に記載の方法。

(項目 5 8)

腫瘍細胞が、B 7 - H 4 を発現または過剰発現させる、項目55から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

処置を必要とするがん患者を処置する方法であって、対象へと、有効量の、項目48から50のいずれか一項に記載の単離細胞を投与するステップを含む、方法。

(項目 6 0)

前記単離細胞が、処置される前記対象に対して自家である、項目59に記載の方法。

(項目 6 1)

腫瘍が、充実性腫瘍、任意選択で、乳癌、結腸癌、または絨毛癌である、項目59または60に記載の方法。

(項目 6 2)

がん細胞が、B 7 - H 4 を発現または過剰発現させる、項目59から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記対象が、ヒト患者である、項目59から62のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

患者が、B 7 - H 4 C A R 療法に応答する可能性が高いのか、高くないのかを決定するための方法であって、前記患者から単離された腫瘍試料を、有効量の抗B 7 - H 4 抗体と接触させるステップと、前記腫瘍試料に結合した任意の抗体の存在を検出するステップとを含み、前記腫瘍試料に結合した抗体の存在は、前記患者が、前記B 7 - H 4 C A R 療法に応答する可能性が高いことを指し示し、前記腫瘍試料に結合した抗体の非存在は、前記患者が、前記B 7 - H 4 療法に応答する可能性が高くないことを指し示す、方法。

(項目 6 5)

有効量の前記B 7 - H 4 C A R 療法を、前記B 7 - H 4 C A R 療法に応答する可能性が高いと決定された前記患者へと投与するステップをさらに含む、項目64に記載の方法。

专利名称(译)	用于治疗表达B7-H4实体瘤的CAR T细胞		
公开(公告)号	JP2018518151A5	公开(公告)日	2019-05-09
申请号	JP2017550485	申请日	2016-03-25
[标]申请(专利权)人(译)	南加利福尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	南加州大学		
当前申请(专利权)人(译)	南加州大学		
[标]发明人	エプスタインアランエル フーベシエン		
发明人	エプスタイン, アラン エル. フー, ベシエン		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C07K16/46 C07K14/725 C07K14/705 C07K19/00 C12N5/10 C12N5/0783 G01N33/574 G01N33/53 G01N33/48 A61K35/17 A61K38/16 A61K48/00 A61K35/76 A61K39/395 A61P35/00 C12N15/63 C12P21/08		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P35/00 C07K14/7051 C07K16/2827 C07K2317/622 C07K2317/73 C07K2319/00 G01N33/57415 G01N33/57419 G01N33/57434 G01N33/57449 G01N2333/70532 A61K35/17 C07K14 /70517 C07K14/70521 C07K2317/24 C07K2319/30 G01N33/57492		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/28 C07K16/46 C07K14/725 C07K14/705 C07K19/00 C12N5/10 C12N5/0783 G01N33/574.A G01N33/574.D G01N33/53.Y G01N33/48.M G01N33/48.P A61K35/17.Z A61K38/16 A61K48/00 A61K35/76 A61K39/395.T A61P35/00 C12N15/63.Z C12P21/08		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA24 2G045/AA25 2G045/AA26 2G045/BA13 2G045 /BA14 2G045/BB20 2G045/BB24 2G045/CA01 2G045/CA17 2G045/CA18 2G045/CA19 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB03 2G045/CB08 2G045/CB09 2G045/DA13 2G045 /DA14 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/FA11 2G045/FA16 2G045/FA29 2G045/FA34 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/FB13 2G045/GC10 2G045 /GC15 2G045/GC16 2G045/GC20 4B064/AG27 4B064/CA01 4B064/CA12 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA94X 4B065/AA94Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065 /BA02 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA01 4C084/CA53 4C084/DA27 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA60 4C084/MA66 4C084 /NA14 4C084/ZB26 4C085/AA14 4C085/BB31 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG08 4C085/GG10 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB65 4C087 /BC83 4C087/CA12 4C087/MA52 4C087/MA55 4C087/MA66 4C087/NA14 4C087/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/BA70 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045 /EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/139592 2015-03-27 US		
其他公开文献	JP2018518151A		

摘要(译)

靶向人B7-H4的CAR细胞和抗体在许多人类癌症中表达，包括但不限于乳腺癌，卵巢癌和肾癌，被描述为癌症治疗的新方法。提出B7-H4 CAR细胞在患者中是安全有效的，并且可用于治疗表达B7-H4表面蛋白的人肿瘤。在一个方面，提供了分离的抗体，其包含

重链 (HC) 免疫球蛋白可变域序列和轻链 (LC) 免疫球蛋白可变域序列，其中所述抗体包含SEQ ID NO : 43的氨基酸序列或其等同物。对人B7-H4的表位。