

【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 2018-512153 (P2018-512153A)

【公表日】平成 30 年 5 月 17 日 (2018.5.17)

【年通号数】公開・登録公報 2018-018

【出願番号】特願 2017-553223 (P2017-553223)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/705 Z N A

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 5/0783

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 3 月 28 日 (2019.3.28)

【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】

細胞外リガンド結合ドメイン、第 1 の膜貫通ドメイン、および細胞内シグナリングドメインを含む B 細胞成熟抗原 (B C M A) 特異的キメラ抗原受容体 (C A R) であって、細胞外ドメインは、配列番号 33、112、72、39、76、83、92、25、または 8 に示した配列を含む 3 種の相補性決定領域 (C D R) を含む重鎖可変 (V H) 領域、および配列番号 34、38、73、40、77、84、93、18、または 80 に示した配列を含む 3 種の C D R を含む軽鎖可変 (V L) 領域を含む、単鎖 F v 断片 (s c F v) を

含む、B細胞成熟抗原（BCMA）特異的キメラ抗原受容体（CAR）。

【請求項2】

VH領域が、配列番号150、151、もしくは152に示したアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号153もしくは154に示したアミノ酸配列を含むVH CDR2、および配列番号155に示したアミノ酸配列を含むVH CDR3を含み、ならびに、VL領域が、配列番号209に示した配列を含むVL CDR1、配列番号221に示したアミノ酸配列を含むVL CDR2、および配列番号222に示したアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む、請求項1に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項3】

VH領域が、配列番号33に示したアミノ酸配列を含み、VL領域が、配列番号34に示したアミノ酸配列を含む、請求項2に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項4】

VH領域が、配列番号151、156または157に示したアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号158または159に示したアミノ酸配列を含むVH CDR2、および配列番号155に示したアミノ酸配列を含むVH CDR3を含み、VL領域が、配列番号209に示した配列を含むVL CDR1、配列番号221に示したアミノ酸配列を含むVL CDR2、および配列番号225に示したアミノ酸配列を含むVL CDR3を含む、請求項1に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項5】

VH領域が、配列番号112に示したアミノ酸配列を含み、VL領域が、配列番号38に示したアミノ酸配列を含む、請求項4に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項6】

VH領域が、配列番号33、72、39、76、83、92、25、もしくは8に示した配列、またはCDR内にはない残基中に1個もしくは数個の保存的アミノ酸置換を有するそのバリエーションを含み、かつ/あるいはVL領域が、配列番号34、73、40、77、84、93、18、もしくは80に示したアミノ酸配列、またはCDR内にはないアミノ酸中に1個もしくは数個のアミノ酸置換を有するそのバリエーションを含む、請求項1に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項7】

各CDRが、CDRのKabatt、Chothia、拡張、AbM、接触、またはコンホメーション定義に従って定義されている、請求項1から5のいずれか一項に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項8】

細胞内シグナリングドメインが、CD3シグナリングドメインを含む、請求項1から7のいずれか一項に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項9】

細胞内シグナリングドメインが、4-1BBドメインを含む、請求項1から7のいずれか一項に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項10】

第2の細胞内シグナリングドメインをさらに含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項11】

第2の細胞内シグナリングドメインが、4-1BBドメインを含む、請求項10に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項12】

細胞外リガンド結合ドメインと第1の膜貫通ドメインとの間にストークドメインをさらに含む、請求項1から11のいずれか一項に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項13】

ストークドメインが、ヒトCD8ヒンジ、IgG1ヒンジ、およびFcRIIIヒンジからなる群から選択される、請求項12に記載のBCMA特異的CAR。

【請求項 14】

配列番号 344 に示したアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の B C M A 特異的 C A R

°

【請求項 15】

C D 20 エピトープをさらに含む、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 16】

C D 20 エピトープが、配列番号 397 または配列番号 398 に示したアミノ酸配列を含む、請求項 14 に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 17】

第 1 の膜貫通ドメインが、C D 8 鎖膜貫通ドメインを含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 18】

B C M A に特異的でない別の細胞外リガンド結合ドメインをさらに含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 19】

細胞外リガンド結合ドメイン、第 1 の膜貫通ドメイン、および細胞内シグナリングドメインが、単一ポリペプチド上にある、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 20】

第 2 の膜貫通ドメインをさらに含み、第 1 の膜貫通ドメインおよび細胞外リガンド結合ドメインは、第 1 のポリペプチド上にあり、第 2 の膜貫通ドメインおよび細胞内シグナリングドメインは、第 2 のポリペプチド上にあり、第 1 の膜貫通ドメインは、高親和性 I g E 受容体 (F c R I) の鎖由来の膜貫通ドメインを含み、第 2 の膜貫通ドメインは、F c R I の または 鎖由来の膜貫通ドメインを含む、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 21】

共刺激分子由来の細胞内シグナリングドメインに融合した第 3 の膜貫通ドメインを含む第 3 のポリペプチドをさらに含み、第 3 の膜貫通ドメインは、F c R I の または 鎖由来の膜貫通ドメインを含む、請求項 20 に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 22】

配列番号 318 の配列を有する C D 8 シグナルペプチド、配列番号 33 の配列を有する V H 領域、配列番号 333 の配列を有する G S リンカー、配列番号 34 の配列を有する V L 領域、配列番号 398 の配列を有する C D 20 エピトープ、配列番号 320 の配列を有する C D 8 ヒンジ、配列番号 322 の配列を有する C D 8 膜貫通ドメイン、配列番号 323 の配列を有する 4 - 1 B B 細胞内シグナリングドメイン、および配列番号 324 の配列を有する C D 3 細胞内シグナリングドメインを含む、請求項 1 に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 23】

配列番号 318 の配列を有する C D 8 シグナルペプチド、配列番号 112 の配列を有する V H 領域、配列番号 333 の配列を有する G S リンカー、配列番号 38 の配列を有する V L 領域、配列番号 398 の配列を有する C D 20 エピトープ、配列番号 320 の配列を有する C D 8 ヒンジ、配列番号 322 の配列を有する C D 8 膜貫通ドメイン、配列番号 323 の配列を有する 4 - 1 B B 細胞内シグナリングドメイン、および配列番号 324 の配列を有する C D 3 細胞内シグナリングドメインを含む、請求項 1 に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 24】

配列番号 318 の配列を有する C D 8 シグナルペプチド、配列番号 112 の配列を有する V H 領域、配列番号 333 の配列を有する G S リンカー、配列番号 38 の配列を有する V L 領域、配列番号 320 の配列を有する C D 8 ヒンジ、配列番号 322 の配列を有

する C D 8 膜貫通ドメイン、配列番号 3 2 3 の配列を有する 4 - 1 B B 細胞内シグナリングドメイン、および配列番号 3 2 4 の配列を有する C D 3 細胞内シグナリングドメインを含む、請求項 1 に記載の B C M A 特異的 C A R。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 2 6】

A T C C 受託番号 P T A - 1 2 2 8 3 4 を有するベクターの核酸配列によってコードされる B C M A 特異的 C A R をコードする、請求項 2 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 7】

配列番号 3 9 9 に示した核酸配列を含む、請求項 2 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 8】

請求項 2 5 から 2 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項 2 9】

細胞表面膜において、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R を発現する操作された免疫細胞。

【請求項 3 0】

B C M A に特異的でない別の C A R をさらに含む、請求項 2 9 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 1】

自殺ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、請求項 2 9 または 3 0 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 2】

自殺ポリペプチドが R Q R 8 である、請求項 3 1 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 3】

ナチュラルキラー (N K) 細胞、炎症性 T リンパ球、細胞傷害性 T リンパ球、調節性 T リンパ球、またはヘルパー T リンパ球に由来する、請求項 2 9 から 3 2 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 4】

破壊的な 1 種または複数の内在性遺伝子をさらに含み、該内在性遺伝子が、T C R 、T C R 、C D 5 2、グルココルチコイド受容体 (G R)、デオキシシチジンキナーゼ (d C K)、または例えば、プログラム死 - 1 (P D - 1) などの免疫チェックポイントタンパク質をコードする、請求項 2 9 から 3 3 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 5】

健康ドナーから得られる、請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 6】

患者から得られる、請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 7】

医薬としての使用のための、請求項 2 9 から 3 6 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 3 8】

医薬が、多発性骨髄腫、悪性形質細胞新生物、ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、カーレル病および骨髄腫症、形質細胞白血病、形質細胞腫、B 細胞前リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、B 細胞非ホジキンリンパ腫 (N H L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、急性リンパ球性白血病 (A L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、大細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、骨髄性白血病、ワルデンストレームマクログロブリン血症、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、粘膜

関連リンパ組織リンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（脚型）、高齢者の EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、炎症に関連したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV 8 関連多中心性カストルマン病において生じる大細胞型 B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との間の中間の特徴を有する未分類の B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との間の中間の特徴を有する未分類の B 細胞リンパ腫、ならびに他の B 細胞関連リンパ腫からなる群から選択された B 細胞関連がんの処置における使用のためである、請求項 37 に記載の操作された免疫細胞。

【請求項 39】

免疫細胞を操作する方法であって、

a．免疫細胞を準備することと、

b．請求項 1～24 のいずれか一項に記載の B C M A 特異的 C A R をコードする少なくとも 1 種のポリヌクレオチドを前記細胞内に導入すること

を含む、方法。

【請求項 40】

請求項 39 に記載の免疫細胞を操作する方法であって、

c．B C M A に特異的でない少なくとも 1 種の他の C A R を前記細胞内に導入することを含む、方法。

【請求項 41】

請求項 29 から 36 のいずれか一項に記載の操作された免疫細胞を含む医薬組成物。

【請求項 42】

B C M A を発現する悪性細胞に関連した状態の処置における使用のための、請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

状態が、がんである、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

がんが、多発性骨髄腫、悪性形質細胞新生物、ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、カーレル病および骨髄腫症、形質細胞白血病、形質細胞腫、B 細胞前リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、B 細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、大細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、骨髄性白血病、ワルデンストレーママクログロブリン血症、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、小細胞リンパ球性リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（脚型）、高齢者の EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、炎症に関連したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、HHV 8 関連多中心性カストルマン病において生じる大細胞型 B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫との間の中間の特徴を有する未分類の B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との間の中間の特徴を有する未分類の B 細胞リンパ腫、ならびに他の B 細胞関連リンパ腫からなる群から選択された B 細胞関連がんである、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

B C M Aを発現する悪性細胞を有する対象における腫瘍増殖または進行の阻害における使用のための、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

対象における B C M Aを発現する悪性細胞の転移の阻害における使用のための、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

B C M Aを発現する悪性細胞を有する対象における腫瘍退縮の誘導における使用のための、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記使用が対象にヌクレオシド類似体療法を投与することをさらに含む、請求項 4 2 から 4 7 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 9】

ヌクレオシド類似体が、フルダラビン、シタラビンおよび / またはクロファラビンである、請求項 4 8 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5 0】

対象がヌクレオシド類似体療法を受けたことがあるか、または受けている、請求項 4 3 から 4 8 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5 1】

ヌクレオシド類似体が、フルダラビン、シタラビンおよび / またはクロファラビンである、請求項 5 0 に記載の使用のための医薬組成物。