

【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4年5月16日(2022.5.16)

【国際公開番号】WO2019/222796

【公表番号】特表2021-524248(P2021-524248A)

【公表日】令和3年9月13日(2021.9.13)

【出願番号】特願2020-565274(P2020-565274)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

20

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 35/12(2015.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 16/28

30

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

40

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/17 Z

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月6日(2022.5.6)

【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

50

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

機能不全 P2X7 受容体を認識する抗原認識ドメイン、膜貫通ドメインおよびリンカードメインを含むキメラ抗原受容体であって、リンカードメインが 12 ~ 228 個のアミノ酸、好ましくは 30 ~ 228 個のアミノ酸、からなる、キメラ抗原受容体。

【請求項2】

リンカードメインが、

- a) 50 ~ 200 個のアミノ酸；
- b) 70 ~ 180 個のアミノ酸；
- c) 90 ~ 160 個のアミノ酸；
- d) 110 ~ 130 個のアミノ酸；
- e) 115 ~ 125 個のアミノ酸；
- f) 117 ~ 121 個のアミノ酸；または
- g) 約 119 個のアミノ酸

からなる、請求項1に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項3】

リンカードメインが、免疫グロブリンヒンジ領域に相同なアミノ酸配列を含み、好ましくは、リンカードメインが、IgG、IgD、IgAの免疫グロブリンヒンジ領域、またはIgMもしくはIgEの定常重鎖(CH)2領域に、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、93%、96%または99%同一であるアミノ酸配列を含み、

より好ましくは、リンカードメインが、IgGアイソタイプ免疫グロブリン由来のヒンジ領域に、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、93%、96%または99%同一であるアミノ酸配列を含み、

最も好ましくは、リンカードメインが、免疫グロブリンのIgG1、IgG2またはIgG4サブクラスのヒンジ領域に、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、93%、96%または99%同一であるアミノ酸配列を含む、

請求項1または2に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項4】

リンカードメインが、CXXCモチーフを含むIgGアイソタイプ免疫グロブリン由来のヒンジ領域に相同なアミノ酸配列を含み、任意選択で、CXXCモチーフが、CPPC、CPRCまたはCPSCの群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項5】

リンカードメインが、

- a) 免疫グロブリンの定常重鎖(CH)領域；
- b) 免疫グロブリンのCH1領域、CH2領域、CH3領域および/もしくはCH4領域；または
- c) IgGアイソタイプ免疫グロブリンのCH2領域および/もしくはCH3領域

に、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、93%、96%または99%同一である1つ以上のアミノ酸配列を含む、請求項1~4のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項6】

リンカードメインが、

- a) 免疫グロブリンの1つ以上の免疫グロブリンヒンジ領域および/または1つ以上のCH領域；
- b) IgGヒンジ領域、および免疫グロブリンの1つ以上のCH領域；または
- c) IgGヒンジ領域、および/または免疫グロブリンのCH2もしくはCH3領域

からなる、請求項1~5のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

リンカードメインが、配列番号 9 ~ 17 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 9 ~ 17 のいずれか 1 つに少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 % もしくは 96 % 同一である配列を含み、
 好ましくは、リンカードメインが、配列番号 9 ~ 13 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 9 ~ 13 のいずれか 1 つに少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 % もしくは 96 % 同一である配列を含む、
 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 8】

キメラ抗原受容体が、実質的に Fc 受容体に結合するリンカードメイン中のアミノ酸配列を含まない、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。 10

【請求項 9】

機能不全 P2X7 受容体が、完全に機能的な P2X7 受容体の ATP 結合能力と比較して、低下した ATP を結合する能力を有し、好ましくは、機能不全 P2X7 受容体が、受容体を機能障害にする立体構造変化を有し、
 任意選択で、立体構造変化が、トランス - 立体構造からシス - 立体構造へのアミノ酸の変化であり、
 任意選択で、トランス - 立体構造からシス - 立体構造に変化したアミノ酸が、機能不全 P2X7 受容体のアミノ酸位置 210 におけるプロリンである、
 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。 20

【請求項 10】

抗原認識ドメインが、機能不全 P2X7 受容体のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位に結合したエピトープを認識し、
 任意選択で、抗原認識ドメインが、機能不全 P2X7 受容体のアミノ酸位置 200 のグリシンからアミノ酸位置 216 のシステインにわたる 1 つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープを認識し、好ましくは、抗原認識ドメインが、機能不全 P2X7 受容体のアミノ酸位置 210 におけるプロリンを含むエピトープを認識する、
 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 11】

抗原認識ドメインが、機能不全 P2X7 受容体に結合する抗体の抗原結合ドメインのアミノ酸配列に相同なアミノ酸配列を含むか、または抗原認識ドメインが、機能不全 P2X7 受容体に結合する抗体の重鎖および/もしくは軽鎖の相補性決定領域を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。 30

【請求項 12】

膜貫通ドメインが、CD8 または CD28 の膜貫通ドメインの全部または一部を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子または構築物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体または請求項 13 に記載の核酸分子もしくは構築物を含む遺伝子修飾された細胞であって、任意選択で、細胞が、白血球、末梢血単核細胞 (PBMC)、リンパ球、T 細胞 (CD4+ T 細胞、または CD8+ T 細胞またはガンマデルタ T 細胞など)、ナチュラルキラー細胞 (ナチュラルキラー T 細胞を含む)、およびマクロファージから選択される、遺伝子修飾された細胞。 40

【請求項 15】

細胞が CD8+ T 細胞であり、
 好ましくは、CD8+ T 細胞が、30 : 1 またはそれより高い CAR を発現する CD8+ T 細胞 : 標的細胞の比率で、少なくとも 20 % の機能不全 P2X7 受容体を発現する標的細胞に対してインビトロで細胞傷害性を有し、 50

より好ましくは、CD8+ T細胞が、少なくとも2個の異なる癌タイプ、少なくとも3個の異なる癌タイプ、少なくとも4個の異なる癌タイプ、少なくとも5個の異なる癌タイプ、少なくとも6個の異なる癌タイプ、少なくとも7個の異なる癌タイプ、少なくとも8個の異なる癌タイプ、少なくとも9個の異なる癌タイプ、少なくとも10個の異なる癌タイプに対して活性を示す、

請求項14に記載の遺伝子修飾された細胞。

【請求項16】

癌の治療を必要とする対象における癌の治療における使用のための、請求項14もしくは15に記載の遺伝子修飾された細胞、または請求項1～12のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体を含む細胞、または請求項13に記載の核酸分子もしくは構築物を含む細胞であって、好ましくは、癌は固形癌である、細胞。

10

【請求項17】

癌を治療するための、請求項14もしくは15に記載の遺伝子修飾された細胞、または請求項1～12のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体を含む細胞、または請求項13に記載の核酸分子もしくは構築物を含む細胞の使用であって、好ましくは、癌は固形癌である、使用。

【請求項18】

機能不全P2X7受容体を発現する細胞を死滅させる方法であって、機能不全P2X7受容体を発現する細胞を、請求項1～12のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体を発現する細胞に曝露するステップ、または機能不全P2X7受容体を発現する細胞を、請求項14もしくは15に記載の遺伝子修飾された細胞または請求項13に記載の核酸分子もしくは構築物を含む細胞に曝露するステップを含み、

20

好ましくは、機能不全P2X7受容体を発現する細胞は、癌細胞であり、

より好ましくは、癌細胞は、固形癌由来の細胞であり、

最も好ましくは、癌細胞は、乳癌細胞、膠芽腫癌細胞、卵巣癌細胞、または黒色腫癌細胞である、方法。

【請求項19】

請求項14もしくは15に記載の遺伝子修飾された細胞または請求項1～12のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体を発現する細胞、または請求項13に記載の核酸分子もしくは構築物を含む細胞、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

30

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0305

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0305】

[0338]また、本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈が既に別のことを指示しない限り、複数の態様を含むことに留意されたい。

発明の態様

40

[態様1]機能不全P2X7受容体を認識する抗原認識ドメイン、膜貫通ドメインおよびリンカードメインを含むキメラ抗原受容体であって、リンカードメインが12～228個のアミノ酸からなる、キメラ抗原受容体。

[態様2]リンカードメインが30～228個のアミノ酸からなる、態様1に記載のキメラ抗原受容体。

[態様3]リンカードメインが50～200個のアミノ酸からなる、態様1に記載のキメラ抗原受容体。

[態様4]リンカードメインが70～180個のアミノ酸からなる、態様1に記載のキメラ抗原受容体。

[態様5]リンカードメインが90～160個のアミノ酸からなる、態様1に記載のキメ

50

ラ抗原受容体。

[態様 6] リンカードメインが 110 ~ 130 個のアミノ酸からなる、態様 1 に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 7] リンカードメインが 115 ~ 125 個のアミノ酸からなる、態様 1 に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 8] リンカードメインが 117 ~ 121 個のアミノ酸からなる、態様 1 に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 9] リンカードメインが約 119 個のアミノ酸からなる、態様 1 に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 10] リンカードメインが、免疫グロブリンヒンジ領域に相同なアミノ酸配列を含む、態様 1 ~ 9 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 10

[態様 11] リンカードメインが、I g G、I g D、I g A の免疫グロブリンヒンジ領域、または I g M もしくは I g E の定常重鎖 (C H) 2 領域に相同なアミノ酸配列、あるいは少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 %、96 % または 99 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 12] リンカードメインが、I g G アイソタイプ免疫グロブリン由来のヒンジ領域に相同なアミノ酸配列、または少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 % もしくは 96 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 11 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 20

[態様 13] リンカードメインが、免疫グロブリンの I g G 1、I g G 2 もしくは I g G 4 サブクラスのヒンジ領域に相同なアミノ酸配列、または少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 % もしくは 93 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 11 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 14] リンカードメインが、C X X C モチーフを含む I g G アイソタイプ免疫グロブリン由来のヒンジ領域に相同なアミノ酸配列を含む、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 15] C X X C モチーフが、C P P C、C P R C または C P S C の群から選択される、態様 14 に記載のキメラ抗原受容体。

[態様 16] リンカードメインが、免疫グロブリンの定常重鎖 (C H) 領域に相同な 1 つ以上のアミノ酸配列、または少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 % もしくは 96 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 15 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 30

[態様 17] リンカードメインが、免疫グロブリンの C H 1 領域、C H 2 領域、C H 3 領域および / もしくは C H 4 領域の 1 つ以上に相同なアミノ酸配列、または少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、93 % もしくは 96 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 16 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 18] リンカードメインが、I g G アイソタイプ免疫グロブリンの C H 2 領域および / もしくは C H 3 領域の 1 つ以上に相同なアミノ酸配列、または少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 % もしくは 99 % の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様 1 ~ 16 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 40

[態様 19] リンカードメインが、免疫グロブリンの 1 つ以上の免疫グロブリンヒンジ領域および / または 1 つ以上の C H 領域からなる、態様 1 ~ 18 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 20] リンカードメインが、I g G ヒンジ領域、および免疫グロブリンの 1 つ以上の C H 領域からなる、態様 1 ~ 19 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 21] リンカードメインが、I g G ヒンジ領域、および / または免疫グロブリンの C H 2 もしくは C H 3 領域からなる、態様 1 ~ 20 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様 22] リンカードメインが、配列番号 9 ~ 17 に記載のアミノ酸配列、または少な 50

くとも50%、60%、70%、80%、90%、93%もしくは96%の配列同一性を有する機能的変異体を含む、態様1~21のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様23] リンカードメインが、配列番号9~13に記載のアミノ酸配列、または少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、93%もしくは96%の配列同一性を有するその機能的変異体を含む、態様1~21のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様24] キメラ抗原受容体が、実質的にFc受容体に結合するリンカードメイン中のアミノ酸配列を含まない、態様1~23のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様25] CD8+ T細胞において発現した場合、30:1またはそれより高いCARを発現するCD8+ T細胞:標的細胞の比率で、少なくとも20%の機能不全P2X7受容体を発現する標的細胞に対してインビトロで細胞傷害性を有する、態様1~24のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 10

[態様26] CD3+ T細胞において発現した場合、T細胞が、少なくとも2個の異なる癌タイプ、少なくとも3個の異なる癌タイプ、少なくとも4個の異なる癌タイプ、少なくとも5個の異なる癌タイプ、少なくとも6個の異なる癌タイプ、少なくとも7個の異なる癌タイプ、少なくとも8個の異なる癌タイプ、少なくとも9個の異なる癌タイプ、少なくとも10個の異なる癌タイプに対して活性を示す、態様1~25のいずれか1項に記載のキメラ抗原受容体。

[態様27] 抗原認識ドメインが、P2X7受容体のアデノシン三リン酸(ATP)結合部位に結合したエピトープを認識する、態様1~26のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 20

[態様28] 機能不全P2X7受容体が、完全に機能的なP2X7受容体のATP結合能力と比較して、低下したATPを結合する能力を有する、態様1~27のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様29] 機能不全P2X7受容体が、受容体を機能障害にする立体構造変化を有する、態様1~28のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様30] 立体構造変化が、トランス-立体構造からシス-立体構造へのアミノ酸の変化である、態様29に記載のキメラ抗原受容体。

[態様31] トランス-立体構造からシス-立体構造に変化したアミノ酸が、機能不全P2X7受容体のアミノ酸位置210におけるプロリンである、態様30に記載のキメラ抗原受容体。 30

[態様32] 抗原認識ドメインが、機能不全P2X7受容体のアミノ酸位置200のグリシンからアミノ酸位置216のシステインにわたる1つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープを認識する、態様1~31のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様33] 抗原認識ドメインが、機能不全P2X7受容体のアミノ酸位置210におけるプロリンを含むエピトープを認識する、態様1~32のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様34] 抗原認識ドメインが、機能不全P2X7受容体に結合する抗体の抗原結合ドメインのアミノ酸配列に相同なアミノ酸配列を含むか、または抗原認識ドメインが、機能不全P2X7受容体に結合する抗体の重鎖および/もしくは軽鎖の相補性決定領域を含む、態様1~33のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。 40

[態様35] 膜貫通ドメインが、CD8またはCD28の膜貫通ドメインの全部または一部を含む、態様1~34のいずれかに記載のキメラ抗原受容体。

[態様36] 態様1~35のいずれかに記載のキメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子。

[態様37] 態様36に記載の核酸分子を含む核酸構築物。

[態様38] 態様1~35のいずれかに記載のキメラ抗原受容体を含む遺伝子修飾された細胞。

[態様39] 態様36に記載の核酸分子または態様37に記載の核酸構築物を含む遺伝子修飾された細胞。

[態様40] 細胞が白血球である、態様38または39に記載の遺伝子修飾された細胞。 50

[態様 4 1] 細胞が末梢血単核細胞 (P B M C) である、態様 3 8 ~ 4 0 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 2] 細胞がリンパ球である、態様 3 8 ~ 4 1 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 3] 細胞が T 細胞である、態様 3 8 ~ 4 2 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 4] T 細胞が C D 4 + T 細胞である、態様 4 3 に記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 5] T 細胞が C D 8 + T 細胞である、態様 4 3 に記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 6] T 細胞がガンマデルタ T 細胞である、態様 4 3 に記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 7] 細胞がナチュラルキラー細胞である、態様 3 8 ~ 4 2 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 8] 細胞がナチュラルキラー T 細胞である、態様 3 8 ~ 4 2 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 4 9] 細胞がマクロファージである、態様 3 8 ~ 4 2 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞。

[態様 5 0] 癌を治療するための、態様 3 8 ~ 4 9 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞、または態様 1 ~ 3 5 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体を発現する細胞の使用。

[態様 5 1] 癌が固形癌である、態様 5 0 に記載の使用。

[態様 5 2] 機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞を死滅させる方法であって、機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞を、態様 1 ~ 3 5 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体を発現する細胞に曝露するステップを含むか、または機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞を、態様 3 8 ~ 4 9 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞に曝露するステップを含む方法。

[態様 5 3] 機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞が癌細胞である、態様 5 2 に記載の方法。

[態様 5 4] 癌細胞が固形癌由来の細胞である、態様 5 3 に記載の方法。

[態様 5 5] 癌細胞が、乳癌細胞、膠芽腫癌細胞、卵巣癌細胞、または黒色腫癌細胞である、態様 5 3 または 5 4 に記載の方法。

[態様 5 6] キメラ抗原受容体を発現する細胞、または遺伝子修飾された細胞が、機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞に対して自家である細胞である、態様 5 2 ~ 5 5 のいずれかに記載の方法。

[態様 5 7] 機能不全 P 2 X 7 受容体を発現する細胞が対象の体内にある、態様 5 2 ~ 5 6 のいずれかに記載の方法。

[態様 5 8] 対象の体内にある細胞が転移性癌由来の細胞である、態様 5 7 に記載の方法。

[態様 5 9] 態様 3 8 ~ 4 9 のいずれかに記載の遺伝子修飾された細胞、態様 3 6 に記載の核酸分子、または態様 3 7 に記載の核酸構築物、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

[態様 6 0] 癌の予防または治療のための薬剤の調製における、態様 1 ~ 3 5 のいずれかに記載のキメラ抗原受容体の使用。

[態様 6 1] 態様 3 6 に記載の核酸分子または態様 3 7 に記載の核酸構築物を含むウイルスベクター。

[態様 6 2] 癌の予防または治療のための細胞の形質導入における、態様 6 1 に記載のウイルスベクターの使用。

[態様 6 3] 細胞の形質導入、形質転換またはトランスフェクションにおける、態様 3 6 に記載の核酸分子または態様 3 7 に記載の核酸構築物の使用。

[態様 6 4] 細胞が、癌の予防または治療のための薬剤の調製において使用される、態様 6 3 に記載の使用

10

20

30

40

50