

【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 9 日(2022.5.9)

【国際公開番号】WO2019/213610

【公表番号】特表 2021-522798(P2021-522798A)

【公表日】令和 3 年 9 月 2 日(2021.9.2)

【出願番号】特願 2020-561821(P2020-561821)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

10

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

20

C 0 7 K 14/54(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

30

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/00

【手続補正書】

40

【提出日】令和 4 年 4 月 25 日(2022.4.25)

【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】

(1) キメラ抗原受容体(CAR)及び/又は T 細胞受容体(TCR)と

(2) ヒト IL-15(hIL-15)とを発現し、

50

本質的に C I S H を発現しないように操作された単離ナチュラルキラー ( N K ) 細胞。

【請求項 2】

臍帯血、末梢血、骨髓、C D 3 4 + 細胞、又は i P S C に由来する、請求項 1 に記載の N K 細胞。

【請求項 3】

前記臍帯血が事前凍結されている、請求項 2 に記載の N K 細胞。

【請求項 4】

前記 C A R 及び / 又は T C R が、C D 1 9、C D 3 1 9 / C S 1、R O R 1、C D 2 0、C D 5、C D 7、C D 2 2、C D 7 0、C D 3 0、B C M A、C D 2 5、N K G 2 D リガンド、M I C A / M I C B、がん胎児性抗原、アルファフェトプロテイン、C A - 1 2 5、M U C - 1、上皮腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、変異 p 5 3、変異 r a s、H E R 2 / N e u、E R B B 2、葉酸結合タンパク質、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質 g p 1 2 0、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質 g p 4 1、G D 2、C D 1 2 3、C D 3 3、C D 3 0、C D 5 6、c - M e t、メソテリン、G D 3、H E R V - K、I L - 1 1 R a l p h a、カップ鎖、ラムダ鎖、C S P G 4、E R B B 2、W T - 1、E G F R v I I I、T R A I L / D R 4、及び / 又は V E G F R 2 に対して抗原特異性を有する、請求項 1 に記載の N K 細胞。

10

【請求項 5】

第 2 のサイトカインをさらに発現する、請求項 1 に記載の N K 細胞。

【請求項 6】

前記サイトカインが I L - 2 1 又は I L - 1 2 である、請求項 5 に記載の N K 細胞。

20

【請求項 7】

活性化した哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 ( m T O R ) シグナリングを有する、及び / 又は増加した J A K / S T A T シグナリングを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の N K 細胞。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の N K 細胞を作製する方法であって、

- ( a ) N K 細胞の開始集団を取得すること、
- ( b ) 前記 N K 細胞の開始集団を人工提示細胞 ( A P C ) の存在下で培養すること、
- ( c ) C A R 及び / 又は T C R 発現ベクターを前記 N K 細胞に導入すること、
- ( d ) 前記 N K 細胞を A P C の存在下で増殖させ、それによって増殖した N K 細胞を得ること、ならびに
- ( e ) 増殖した N K 細胞において C I S H の発現を破壊すること、を含む方法。

30

【請求項 9】

前記 A P C が 4 1 B B 及び I L - 2 1 を発現するように操作されている、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 A P C がユニバーサル A P C ( u A P C ) であり、前記 u A P C が、( 1 ) C D 4 8 及び / 又は C S 1 ( C D 3 1 9 )、( 2 ) 膜結合インターロイキン - 2 1 ( m b I L - 2 1 )、及び ( 3 ) 4 1 B B リガンド ( 4 1 B B L ) を発現するように操作されている、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記 N K 細胞と A P C とが 1 : 2 の比率で存在する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ ( b ) 及び ( d ) の N K 細胞が、I L - 2 の存在下でさらに増殖される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 N K 細胞が同種異系又は自己由来である、請求項 8 に記載の方法。

50

## 【請求項 14】

前記CAR及び/又はTCRが、CD19、CD319/CS1、ROR1、CD20、CD5、CD7、CD22、CD70、CD30、BCMA、CD25、NKG2Dリガンド、MICA/MICB、がん胎児性抗原、アルファフェトプロテイン、CA-125、MUC-1、上皮腫瘍抗原、メラノーマ関連抗原、変異p53、変異ras、HER2/Neu、ERBB2、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、GD2、CD123、CD23、CD30、CD56、c-Met、メソテリン、GD3、HERV-K、IL-11Ra1pha、カップ鎖、ラムダ鎖、CSPG4、ERBB2、WT-1、EGFRvIII、TRAIL/DR4、及び/又はVEGFR2に対して抗原特異性を有する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記CAR及び/又はTCR発現構築体がサイトカインをさらに発現する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記サイトカインがIL-15、IL-21又はIL-12である、請求項15に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記増殖したNK細胞の集団を凍結保存することをさらに含む、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 18】

請求項1～6のいずれか一項に記載のNK細胞の集団、又は請求項8～17のいずれか一項に記載の方法により作製されたNK細胞の集団と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 19】

対象の疾患又は障害の治療に使用するための、請求項1～6のいずれか一項に記載のNK細胞、又は請求項8～17のいずれか一項に記載の方法によって作製されたNK細胞の有効量を含む、組成物。

## 【請求項 20】

対象の免疫関連障害の治療のための、請求項19に記載の組成物。

## 【請求項 21】

前記免疫関連障害が、がん、自己免疫障害、移植片対宿主病、同種移植片拒絶、又は炎症状態である、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記免疫関連障害が炎症状態であり、前記免疫細胞が本質的にグルココルチコイド受容体の発現を有さない、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記対象がステロイド療法を投与されていたか、又は投与されている、請求項22に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記NK細胞が自己由来又は同種異系である、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記免疫関連障害ががんである、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 26】

前記本質的にCISHを発現しないNK細胞が、CISHを発現するNK細胞と比較して増強された機能を有する、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記増強された機能が、IFN- 及びTNF- の細胞内染色、CD107a脱顆粒、及び51Cr放出アッセイによる腫瘍殺滅によって測定される、請求項26に記載の組成物。

## 【請求項 28】

10

20

30

40

50

前記増強された機能が、グランザイム - b、パーフォリン、T R A I L、C D 3 z、E o m e s、T - b e t、D A P 1 2、D N A M、C D 2 5 及び / 又は K i 6 7 の発現の増加によって測定される、請求項 2 6 に記載の組成物。

10

20

30

40

50