

【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11月12日 (2020.11.12)

【公表番号】特表2020-503841 (P2020-503841A)

【公表日】令和2年2月6日 (2020.2.6)

【年通号数】公開・登録公報2020-005

【出願番号】特願2019-519313 (P2019-519313)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/078 (2010.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 35/15 (2015.01)

A 6 1 P 5/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 1 2 N 5/078

A 6 1 K 35/17

A 6 1 K 35/15

A 6 1 P 5/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月23日(2020.9.23)

【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】

少なくとも1つの細胞外標的受容体結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内ドメインとを含み、前記細胞内ドメインがいかなるシグナルも伝達することができないキメラ膜貫通ポリペプチドを含む、改変細胞と、薬学的に許容される担体、賦形剤または補助剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記改変細胞がリガンドとしての役割を果たし、それにより標的細胞の標的受容体によるシグナル伝達を調節する、標的細胞の標的受容体によるシグナル伝達の調節に使用するための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

標的細胞による前記シグナル伝達が、前記標的細胞内でのシグナル伝達カスケードを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記調節することが、誘導すること、または阻害することを含み、かつ

a. 前記シグナル伝達を誘導することが、前記標的受容体のシグナル伝達ドメイン内の残基のリン酸化を含む；

b. 前記シグナル伝達を誘導することが、前記標的受容体の下流標的のレベルの上方制御を含む；

c. 前記シグナル伝達を阻害することが、前記標的受容体の下流標的のレベルの下方制御を含む

のうちの少なくとも1つである、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記標的受容体が疾患または障害に関連するものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記標的受容体が、GHR、GLP1R、TrkBおよびPD-1から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記改変細胞が、

a. 免疫細胞であり、任意で、前記免疫細胞が、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、B細胞、骨髄性細胞、マクロファージ、単球、好中球、抗原提示細胞および樹状細胞から選択される；

b. ヒトドナー由来の初代ヒト細胞に由来するものであり、前記改変初代ヒト細胞が、ヒトの治療に使用するのに適している；そして

c. 体内の標的部位または細胞にホーミングすることができる細胞である
のうちの少なくとも1つである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記標的細胞が培養されているものである、または対象内に存在するものである、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記標的受容体に関連する疾患または障害の治療に罹患している対象の治療に使用される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

前記細胞が、前記疾患または障害の部位にホーミングすることができる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記細胞が、

a . 前記対象に対して自家性である；

b . 前記対象に対して異種性である；

c . 免疫細胞であり、任意で、前記免疫細胞が、T 細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、B 細胞、骨髄性細胞、マクロファージ、単球、好中球、抗原提示細胞および樹状細胞から選択される；

d . ヒトドナー由来の初代ヒト細胞に由来するものであり、前記改変初代ヒト細胞が、ヒトの治療に使用するのに適している；

e . 体内の標的部位または細胞にホーミングすることができる；そして

f . 前記対象から抽出された初代細胞である

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 9 または 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記対象の細胞上の前記標的受容体の活性化によって前記疾患もしくは障害を治療し、前記細胞外受容体結合ドメインが前記標的受容体のアゴニストを含む、または前記対象の細胞上の前記受容体の阻害によって前記疾患もしくは障害を治療し、前記細胞外受容体結合ドメインが前記標的受容体のアンタゴニストを含む、請求項 9 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記標的受容体が、

a . G H R、G L P 1 R、T r k B および P D - 1 から選択される；

b . T r k B であり、かつ前記疾患または障害が神経疾患または神経障害であり、任意で、前記神経疾患または神経障害が、アルツハイマー病、うつ病、記憶喪失、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癲癇および脳腫瘍から選択される；

c . G L P 1 R であり、かつ前記疾患または障害が、代謝疾患もしくは代謝障害または心血管疾患もしくは心血管障害であり、任意で、前記代謝疾患または代謝障害が、糖尿病、肥満、糖原病、パーキンソン病およびミトコンドリア性ミオパチーから選択されるか、前記心血管疾患または心血管障害が、脳卒中、心筋梗塞、心虚血および冠動脈疾患から選択される；

d . G H R であり、かつ前記疾患または障害が成長疾患または成長障害であり、任意で、前記成長疾患または成長障害が、先端巨大症、成長ホルモン分泌不全症、癌、ターナー症候群およびプラダー・ウィリー症候群から選択される；そして

e . P D - 1 であり、かつ前記疾患または障害が、免疫疾患もしくは免疫障害または癌であり、任意で、前記免疫疾患または免疫障害が、狼瘡、関節リウマチ、乾癬、グレーブス病、免疫介在性炎症およびセリアック病から選択されるか、前記疾患または障害が癌であり、前記標的受容体結合ドメインが P D - 1 アンタゴニストを含む

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 9 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記シグナルが、

a . 前記細胞内ドメインのシグナル伝達ドメイン内の残基のリン酸化を含み；

b . 免疫細胞のエフェクター機能の活性化を誘導し；

c . 前記改変細胞からの少なくとも 1 つのサイトカインの分泌を誘導し、任意で、前記サイトカインがインターロイキン 2（IL - 2）であり；そして

d . Z A P - 7 0 キナーゼの活性化を誘導する、

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記組成物が少なくとも100万個の改変細胞を含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記キメラ膜貫通ポリペプチドが、

- a. 異なるタンパク質に由来する細胞外ドメインおよび細胞内ドメイン；
- b. 前記標的受容体のアゴニストまたはアンタゴニストを含む細胞外ドメイン；
- c. 免疫グロブリン可変重鎖ドメイン（VH）および免疫グロブリン可変軽鎖ドメイン（VL）を含む標的受容体結合ドメイン；
- d. 1回膜貫通ドメインである膜貫通ドメイン；
- e. CD3膜貫通ドメインを含む膜貫通ドメイン；
- f. 細胞外膜近位ドメインヒンジ領域であり、任意で、前記ヒンジ領域がCD-8ヒンジ領域を含む；
- g. 前記改変細胞の表面での検出可能な前記キメラ膜貫通ポリペプチドの発現を可能にするのに十分な長さおよび電荷の人工アミノ酸配列を含む細胞内ドメインであり、任意で、前記改変細胞の表面での前記キメラ膜貫通ポリペプチドの検出がFACSを含む；
- h. 前記改変免疫細胞の膜内での前記キメラ膜貫通ポリペプチドの移動を可能にするのに十分な長さおよび電荷の人工アミノ酸配列を含む細胞内ドメイン；
- i. CD3、CD28、OX-40、CD80、CD86およびT細胞受容体（TCR）以外の任意の膜貫通タンパク質の細胞内ドメインを含む細胞内ドメイン；
- j. 活性化シグナルを伝達することができないよう変異したCD3ゼータ鎖を含む細胞内ドメインであり、任意で、前記CD3ゼータ鎖の少なくとも1つのチロシンが変異しているか、前記CD3ゼータ鎖のすべてのチロシンが変異しており、任意で、前記少なくとも1つのチロシンまたはすべてのチロシンがフェニルアラニンに変異している；
- k. 前記改変細胞が前記標的細胞に対して有害となるいかなるシグナルも伝達することができない細胞内ドメイン；
- l. 不活性である細胞内ドメイン；そして
- m. タグであり、任意で、前記タグがGFPTagおよびMyctagから選択されるうちの少なくとも1つを含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。