

【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3年5月27日(2021.5.27)

【公表番号】特表2020-516276(P2020-516276A)

【公表日】令和2年6月11日(2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2020-023

【出願番号】特願2019-555484(P2019-555484)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (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 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/19 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/19

C 0 7 K 14/52

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月16日(2021.4.16)

【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】

異種核酸分子を含むキメラ抗原受容体（CAR）T細胞であって、前記異種核酸分子は、

（a）抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする第1のポリヌクレオチドと、

（b）治療物質をコードする第2のポリヌクレオチドとを含む、キメラ抗原受容体（CAR）T細胞。

【請求項2】

前記治療物質は、抗体試薬を含む、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項3】

前記抗体試薬は、一本鎖抗体又は単ドメイン抗体を含む、請求項2に記載のCAR T細胞。

【請求項4】

前記抗体試薬は、二重特異性抗体試薬を含む、請求項2に記載のCAR T細胞。

【請求項5】

前記二重特異性抗体試薬は、二重特異性T細胞誘導抗体（BiTE）を含む、請求項4に記載のCAR T細胞。

【請求項6】

前記単ドメイン抗体は、ラクダ科抗体を含む、請求項3に記載のCAR T細胞。

【請求項7】

前記治療物質は、サイトカインを含む、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項8】

前記CAR及び前記治療物質は、別々のCAR及び治療物質分子を生成するために切断されるポリタンパク質の形態で作製される、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項9】

前記ポリタンパク質は、前記CARと前記治療物質との間に切断可能部分を含む、請求項8に記載のCAR T細胞。

【請求項10】

前記切断可能部分は、2Aペプチドを含む、請求項9に記載のCAR T細胞。

【請求項11】

前記2Aペプチドは、P2A又はT2Aを含む、請求項10に記載のCAR T細胞。

【請求項12】

前記CAR及び前記治療物質は、それぞれ構成的に発現される、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項13】

前記CAR及び前記治療物質の発現は、伸長因子1-（EF1）プロモーターによって駆動される、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項14】

前記治療物質は、任意選択的にT細胞受容体又はCARシグナル伝達によって誘導可能である誘導性プロモーターの制御下で発現される、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項15】

前記誘導性プロモーターは、NFATプロモーターを含む、請求項14に記載のCAR T細胞。

【請求項16】

前記CARは、構成的プロモーターの制御下で発現され、且つ前記治療物質は、任意選択的にT細胞受容体又はCARシグナル伝達によって誘導可能である誘導性プロモーターの制御下で発現される、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項17】

前記CARは、1つ以上の同時刺激ドメインをさらに含む、請求項1に記載のCAR T細胞。

【請求項18】

前記 C A R の前記抗原結合ドメインは、抗体、一本鎖抗体、単一ドメイン抗体又はリガンドを含む、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 19】

前記 C A R の前記膜貫通ドメインは、任意選択的に配列番号 4、10、16、22、28、37、46、58 及び 66 のいずれか 1 つの配列又はその変異体を含む C D 8 ヒンジ / 膜貫通ドメインを含む、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 20】

前記細胞内シグナル伝達ドメインは、任意選択的に配列番号 6、12、18、24、30、39、48、60 及び 68 のいずれか 1 つの配列又はその変異体を含む C D 3 細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 21】

任意選択的に配列番号 5、11、17、23、29、38、47、59 及び 67 のいずれか 1 つの配列又はその変異体を含む 4 - 1 B B 同時刺激ドメインを含む、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 22】

前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質は、前記治療物質が抗体試薬を含むとき、腫瘍関連抗原に結合する、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 23】

前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質が結合する前記腫瘍関連抗原は、固形腫瘍関連抗原である、請求項 22 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 24】

前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質が結合する前記腫瘍関連抗原は、上皮成長因子受容体変異体 I I I (E G F R v I I I)、E G F R、C D 19、前立腺特異膜抗原 (P S M A) 又は I L - 13 受容体 2 (I L - 13 R 2) を含み、且つ任意選択的に、前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質は、配列番号 21、27、33、36、42、45、51、55、57、63、65 及びそれらの変異体からなる群から選択される配列を含む、請求項 22 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 25】

前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質は、前記治療物質が抗体試薬を含むとき、T r e g 関連抗原に結合する、請求項 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 26】

前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質が結合する前記 T r e g 関連抗原は、反復優位糖タンパク質 A (G A R P)、潜在関連ペプチド (L A P)、C D 25 及び細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 - 4 (C T L A - 4) からなる群から選択され、且つ任意選択的に、前記 C A R 抗原結合ドメイン又は前記治療物質は、配列番号 3、9、15、25 及びその変異体からなる群から選択される配列を含む、請求項 25 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 27】

C A R をコードするポリヌクレオチドを含む C A R T 細胞であって、前記 C A R は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含み、且つ前記抗原結合ドメインは、T r e g 関連抗原に結合する、C A R T 細胞。

【請求項 28】

前記 T r e g 関連抗原は、G A R P、L A P、C D 25 及び C T L A - 4 からなる群から選択される、請求項 27 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 29】

前記 C A R は、1 つ以上の同時刺激ドメインをさらに含む、請求項 27 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 30】

前記 C A R の前記抗原結合ドメインは、任意選択的に配列番号 3、9、15、25 及びその変異体からなる群から選択される配列を含む s c F v 又は単一ドメイン抗体を含む、請求項 27 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 3 1】

配列番号 2 6、配列番号 3 5、配列番号 4 4、配列番号 5 3、配列番号 6 1、配列番号 1 9、配列番号 1、配列番号 7 及び配列番号 1 3 のいずれか 1 つのアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする異種核酸分子を含む C A R T 細胞。

【請求項 3 2】

配列番号 2 6、配列番号 3 5、配列番号 4 4、配列番号 5 3、配列番号 6 1、配列番号 1 9、配列番号 1、配列番号 7 及び配列番号 1 3 のいずれか 1 つのアミノ酸配列をコードする異種核酸分子を含む、請求項 3 1 に記載の C A R T 細胞。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の (i) C A R ポリペプチド又は (i i) C A R ポリペプチド及び治療物質を含むポリタンパク質をコードする核酸分子。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の C A R ポリペプチド又は C A R ポリペプチド及び治療物質を含むポリタンパク質。

【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の 1 つ以上の C A R T 細胞、又はその核酸分子、C A R ポリペプチド若しくはポリタンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 3 6】

癌を有する患者を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の 1 つ以上の C A R T 細胞又はその核酸分子、C A R ポリペプチド若しくはポリタンパク質を含む医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 3 7】

全身毒性は、腫瘍微小環境を標的にすることによって低下される、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記癌は、1 つ以上の固形腫瘍の存在によって特徴付けられる、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記癌は、腫瘍浸潤性 T r e g によって特徴付けられる、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記癌は、神経膠芽腫である、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

癌を有する患者を治療するための組成物であって、腫瘍毒性抗体又はサイトカインを分泌するように遺伝子組換えされた C A R T 細胞産物を含み、全身毒性は、癌の毒性を腫瘍微小環境に局所的に誘導することによって低下される、組成物。

【請求項 4 2】

前記 C A R T 細胞は、C T L A 4、C D 2 5、G A R P、L A P、I L 1 5、C S F 1 R 若しくは E G F R に対する抗体又は前記腫瘍微小環境に対する二重特異性抗体を送達するように遺伝子組換えされる、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記二重特異性抗体は、E G F R 及び C D 3 に対して向けられる、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

疾患又は病理を治療するために治療物質を患者における組織又は臓器に送達するための組成物であって、治療抗体、毒素又は作用剤を分泌するように遺伝子組換えされた C A R T 細胞を含み、前記治療抗体、毒素又は作用剤は、単独では前記組織又は臓器に侵入又は浸透することができないであろう、組成物。

【請求項 4 5】

前記組織又は臓器は、神経系におけるものである、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記神経系は、中枢神経系である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記中枢神経系は、脳である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記疾患又は病理は、神経膠芽腫である、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記治療抗体は、抗 E G F R（抗上皮成長因子受容体）又は抗 E G F R v I I I I である、請求項 4 4 に記載の組成物。