

【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3部門第2区分

【発行日】令和5年4月18日(2023.4.18)

【国際公開番号】WO2020/146902

【公表番号】特表2022-527144(P2022-527144A)

【公表日】令和4年5月31日(2022.5.31)

【年通号数】公開公報(特許)2022-096

【出願番号】特願2021-540477(P2021-540477)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)

C 07 K 19/00(2006.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

C 12 N 5/0783(2010.01)

C 12 N 5/0784(2010.01)

C 12 N 5/0787(2010.01)

C 12 N 15/62(2006.01)

C 12 N 15/11(2006.01)

C 12 N 15/24(2006.01)

10

20

30

30

40

50

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

C 07 K 19/00

C 12 N 5/10

A 61 P 35/00

A 61 K 39/395 N

C 12 N 5/0783

C 12 N 5/0784

C 12 N 5/0787

C 12 N 15/62 Z

C 12 N 15/11 Z

C 12 N 15/24

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月5日(2023.4.5)

【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】

キメラ抗原受容体(CAR)であって、前記CARは、

(a)

(i)配列番号123のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1(CDR1)、配列番号127のアミノ酸配列を含むH C - CDR2、および配列番号131のアミノ酸配列を含むH C - CDR3を含む重鎖(HC)可変領域と、

(ii)配列番号173のアミノ酸配列を含むLC-CDR1、配列番号177のアミノ酸配列を含むLC-CDR2、および配列番号181のアミノ酸配列を含むLC-CDR3を含む重鎖(HC)可変領域と、

3を含む軽鎖(LC)可変領域と、を含む抗ムチン-1^{*}(MUC1^{*})抗体、ならびに

→(b)免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ(ITAM)の変異を含むCD3ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞質領域、を含み、

ここで、CARは、癌細胞に特異的に結合し、CARは、同じCARであるが前記ITAMの変異がないものと比較して、T細胞シグナル伝達が減少している、

キメラ抗原受容体(CAR)。

【請求項2】

(a)前記重鎖可変領域は、配列番号147のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むフレームワーク領域1(FWR1)、配列番号151のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むHC-FWR2、および配列番号155のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むHC-FWR3を含み、ならびに、

(b)前記軽鎖可変領域は、配列番号197のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むLC-FWR1、配列番号201のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むLC-FWR2、および配列番号205のアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むLC-FWR3を含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項3】

(a)前記重鎖可変領域は、配列番号147のアミノ酸配列を含むHC-FWR1、配列番号151のアミノ酸配列を含むHC-FWR2、および配列番号155のアミノ酸配列を含むHC-FWR3を含み、ならびに、

(b)前記軽鎖可変領域は、配列番号197のアミノ酸配列を含むLC-FWR1、配列番号201のアミノ酸配列を含むLC-FWR2、および配列番号205のアミノ酸配列を含むLC-FWR3を含む、

請求項1に記載のCAR。

【請求項4】

(a)前記重鎖可変領域は、配列番号145のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および、

(b)前記軽鎖可変領域は、配列番号195のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む

請求項1に記載のCAR。

【請求項5】

(a)前記重鎖可変領域は、配列番号145のアミノ酸配列を含み、および、

(b)前記軽鎖可変領域は、配列番号195のアミノ酸配列を含む、

請求項1に記載のCAR。

【請求項6】

前記抗体は、配列番号239のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項7】

前記抗体は配列番号239のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項8】

前記ITAMの変異は、チロシン残基の点変異を含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項9】

前記チロシン残基がフェニルアラニン残基に変異される、請求項8に記載のCAR。

【請求項10】

前記ITAMの変異は、前記CD3ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの1つを超える

10

20

30

40

50

I T A Mへの変異を含む、請求項 9に記載の C A R。

【請求項 11】

前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの 1 つを超える I T A Mへの変異が、2 つの I T A Mへの変異を含む、請求項 10 に記載の C A R。

【請求項 12】

前記 I T A Mの変異が、2 つのチロシン残基がフェニルアラニン残基に変異される 2 つのチロシン残基における 2 点変異を含み、前記 2 点変異は前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの少なくとも 2 つの I T A M にそれぞれ含まれる、請求項 11 に記載の C A R。

【請求項 13】

前記 I T A Mの変異は、2 つのチロシン残基がフェニルアラニン残基に変異される 2 つのチロシン残基における 2 点変異を含み、前記 2 点変異は前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの 2 つの I T A M にそれぞれ含まれる、請求項 11 に記載の C A R。

10

【請求項 14】

前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 3 7 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 13 に記載の C A R。

【請求項 15】

前記細胞質領域は、C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、I C A M - 1、L F A - 1、I C O S、C D 2、C D 5、C D 7、F c 受容体ガンマドメイン、またはそれらの組み合わせに由来する配列を含む共刺激ドメインを含む、請求項 1 に記載の C A R。

20

【請求項 16】

前記共刺激ドメインは、配列番号 3 7 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、配列番号 3 8 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 15 に記載の C A R。

【請求項 17】

前記共刺激ドメインは配列番号 3 7 8 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 3 8 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の C A R。

30

【請求項 18】

前記 C A R は膜貫通ドメインをさらに含む、請求項 1 に記載の C A R。

【請求項 19】

前記膜貫通ドメインは C D 4、C D 8、C D 2 8、4 - 1 B B、または O X 4 0、あるいはこれらの組み合わせに由来する配列を含む、請求項 1 8 に記載の C A R。

【請求項 20】

前記膜貫通ドメインは配列番号 3 6 6、3 6 4、3 6 8、3 7 0、または 3 7 2 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 9 に記載の C A R。

40

【請求項 21】

前記膜貫通ドメインは配列番号 3 6 6、3 6 4、3 6 8、3 7 0、または 3 7 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 0 に記載の C A R。

【請求項 22】

前記膜貫通ドメインは配列番号 3 6 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 1 に記載の C A R。

【請求項 23】

前記 C A R は前記抗体に対する細胞外ドメインの N 末端をさらに含む、請求項 1 に記載の C A R。

【請求項 24】

前記抗体に対する前記細胞外ドメインの N 末端はリーダー配列を含む、請求項 2 3 に記

50

載の C A R。

【請求項 25】

前記リーダー配列は C D 4、C D 8、C D 2 8、および C D 3 3 に由来する配列を含む、請求項 24 に記載の C A R。

【請求項 26】

前記リーダー配列は、配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % または少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % または少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 25 に記載の C A R。

【請求項 27】

前記リーダー配列は配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 26 に記載の C A R。

【請求項 28】

前記リーダー配列は配列番号 3 4 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の C A R。

【請求項 29】

前記 C A R は前記抗体に対する細胞外ドメインの C 末端をさらに含む、請求項 1 に記載の C A R。

【請求項 30】

前記抗体に対する細胞外ドメインの C 末端はヒンジドメインを含む、請求項 29 に記載の C A R。

【請求項 31】

前記ヒンジドメインは C D 4、C D 8、または C 2 8 に由来する配列を含む、請求項 30 に記載の C A R。

【請求項 32】

前記ヒンジドメインは配列番号 3 4 8、3 4 6、または 3 5 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % または少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 31 に記載の C A R。

【請求項 33】

前記ヒンジドメインは配列番号 3 4 8、3 4 6、または 3 5 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 32 に記載の C A R。

【請求項 34】

前記ヒンジドメインは配列番号 3 5 0 のアミノ酸配列を含む、請求項 33 に記載の C A R。

【請求項 35】

前記 C A R はリーダー配列、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激ドメインをさらに含み、前記 C A R は、前記リーダー配列、前記抗 M U C 1 * 抗体、前記ヒンジドメイン、前記膜貫通ドメイン、前記共刺激ドメイン、および前記 I T A M の変異を含む前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの N 末端から C 末端への配置を有する、請求項 1 に記載の C A R。

【請求項 36】

前記リーダー配列は配列番号 3 4 4 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記抗 M U C 1 * 抗体は配列番号 2 3 9 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記ヒンジドメインは配列番号 3 5 0 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記膜貫通ドメインは配列番号 3 6 8 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記共刺激ドメインは配列番号 3 7 8 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、および、前記 I T A M の変異を含む前記 C D 3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 3 7 4 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 35 に記載の C A R。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

前記リーダー配列は配列番号 344 のアミノ酸配列を含み、前記抗 MUC1* 抗体は配列番号 239 のアミノ酸配列を含み、前記ヒンジドメインは配列番号 350 のアミノ酸配列を含み、前記膜貫通ドメインは配列番号 368 のアミノ酸配列を含み、前記共刺激ドメインは配列番号 378 のアミノ酸配列を含み、および、前記 ITAM の変異を含む前記 CD3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 374 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記 ITAM の変異は、2 つのチロシン残基がフェニルアラニン残基に変異される 2 つのチロシン残基における 2 点変異を含み、前記 2 点変異は前記 CD3 ゼータ細胞内シグナル伝達ドメインの 2 つの ITAM にそれぞれ含まれる、請求項 36 に記載の CAR。

【請求項 38】

10

前記 CAR は配列番号 1621 または配列番号 1625 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、または少なくとも 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の CAR。

【請求項 39】

前記 CAR は配列番号 1621 または配列番号 1625 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の CAR。

20

30

40

50