

【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 9 月 30 日 (2021.9.30)

【公表番号】特表 2020-532969 (P2020-532969A)

【公表日】令和 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-047

【出願番号】特願 2020-511383 (P2020-511383)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/86 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 14/725 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 15/85 Z

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 K 35/17

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月17日(2021.8.17)

【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】

i) CXCケモカイン受容体5型(CXCR5)タンパク質に結合する抗体または抗体フラグメントを含む細胞外抗原結合ドメインと、

ii) 膜貫通ドメインと、

iii) 細胞内ドメイン

を含むキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項2】

前記細胞外抗原結合ドメインが、

- 配列番号1(GFTFSTSG)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域1(H-CDR1)、

- 配列番号2(ISSSSSGFV)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域2(H-CDR2)、および

- 配列番号3(ARSEAAF)と配列が少なくとも80%一致する重鎖相補性決定領域3(H-CDR3)

を含む可変重鎖(VH)と、

- 配列番号4(KSRLSRMGITP)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域1(L-CDR1)、

- 配列番号5(RMS)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域2(L-CDR2)、および

- 配列番号6(AQFLEYPT)と配列が少なくとも80%一致する軽鎖相補性決定領域3(L-CDR3)

を含む可変軽鎖(VL)とを含む、請求項1に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項3】

配列番号1、配列番号2および配列番号3のCDR配列を含むVHドメインと、配列番号4、配列番号5および配列番号6のCDR配列を含むVLドメインとを含む、請求項1または2に記載のキメラ抗原受容体(CAR)ポリペプチド。

【請求項4】

配列番号7：

【化1】

EVQLVESGGGLVQPGX1SLX2LSCX3ASGFTFSTSGMX4W
FRQAPGKGLX5WVX6YISSSSSGFVYADX7VKGRFTISRDN
AQN^{X8}LYLQX9NSLX10X11EDTAX12YYCARSEAAFWGQ
GTLVTVSS

(ただしX1はGまたはKであり；X2はRまたはKであり；X3はAまたはSであり；X4はNまたはHであり；X5はEまたはDであり；X6はSまたはAであり；X7はSまたはAであり；X8はSまたはTであり；X9はMまたはLであり；X10はRまたはKであり；X11はAまたはSであり；X12はVまたはIである)

と配列が少なくとも80%一致するVHドメインと、

配列番号8：

【化 2】

DIVLTQX1PRSX2PVTPGEX3ASISCRSX4KSRLSRMGIT
 PLNWYLQKPGX5SPQLLIYRMSN6ASGVDPDRFSGSGSX7
 TDFTLKI SKVETEDVGVYYCAQFLEYPPTFGSGTKLEIK

(ただし X 1 は S または A であり ; X 2 は L または V であり ; X 3 は P または S であり ; X 4 は S または N であり ; X 5 は Q または K であり ; X 6 は R または L であり ; X 7 は G または E である)

と配列が少なくとも 80 % 一致する V L ドメインとを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 5】

配列番号 9 (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTSG
 MNWFRQAPGKGLEWVSYISSSSGFFVYADSVKGRFTISRDN
 AQNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSEAAFWGQGTLVTVSS
)、または

配列番号 10 (EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCSASGFTTFSTSG
 GMHWFRQAPGKGLDWVAYISSSSGFFVYADAVKGRFTISRDN
 AQNTLYLQLNSLKSEDTAIYYCARSEAAFWGQGTLVTVSS
) に従う V H ドメインと、

配列番号 11 (DIVLTQSPRSLPVTPGEPASISCRSSSKSRLSR
 MGITPLNWYLQKPGQSPQLLIYRMSNRA SGVPDRFSGSGS
 GTDFTLKI SKVETEDVGVYYCAQFLEYPPTFGSGTKLEIK
)、または

配列番号 12 (DIVLTQAPRSVSVTPGESASISCRSNKSRLSR
 MGITPLNWYLQKPGKSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGS
 ETDFTLKI SKVETEDVGVYYCAQFLEYPPTFGSGTKLEIK
) に従う V L ドメインとを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 6】

前記 CAR が、遺伝子を改変された免疫細胞の中で発現するとき、前記免疫細胞が、C X C R 5 を発現している細胞の表面の C X C R 5 に結合して活性化されることにより、前記 C X C R 5 を発現している細胞に対する細胞傷害活性を誘導する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 7】

前記 C X C R 5 を発現している細胞が、DOHH - 2 細胞系、OCI - Ly 7 細胞系、SU - DHL 4 細胞系、JeKo - 1 細胞系、JVM - 3 細胞系、MEC - 1 細胞系、または SC - 1 細胞系である、請求項 6 に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 8】

- 前記細胞外抗原結合ドメインが、前記 V H ドメインと前記 V L ドメインの間に位置するリンカーポリペプチドを含んでいて、前記リンカーが、Whitlow リンカー (配列番号 13 : GSTSGSGKPGSGEGSTKG)、Gly - Ser リンカー (配列番号 14 : SSGGGGSGGGGSGGGGS)、あるいは配列番号 13 または 14 と配列が少なくとも 80 % 一致するリンカーから選択される ; および / または

- 前記細胞外抗原結合ドメインと前記膜貫通ドメインの間に位置するスパーサポリペプチドを追加して含み、ここで前記スパーサが、

a . IgG1 スパーサ (配列番号 15 ; PAEPKSPDKTHTCPPCPAPP
 VAGPSVFLFPPKPKDTLMIA RTPEVTCVVDVSHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSC SVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGKKDPK)

b. IgG1 スペーサ (配列番号 16; PAEPKSPDKTHTCPPCPAP
PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSC SVMHEALH
NHYTQKSLSSLSLSPGKK)

c. IgG4 (Hi-CH2-CH3) スペーサ (配列番号 17; ESKYGPPC
PPCPAPEFEFGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSC
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK);

d. IgG4 (Hi-CH3) スペーサ (配列番号 18; ESKYGPPCPCPPCP
GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFS CSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK);

e. IgG4 (Hi) スペーサ (配列番号 19; ESKYGPPCPCPPCP); また
は

f. 配列番号 15 ~ 19 のいずれか 1 つと配列が少なくとも 80% 一致するスペーサ
から選択される、および / または

- 前記膜貫通ドメインが、CD8 ドメイン (配列番号 20; IYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYC)、CD28 ドメイン (配列番号 21; FWVLVVVG
GVLA CYSLLVTVAFIIFWV)、あるいは配列番号 20 または 21 と配列が
少なくとも 80% 一致する膜貫通ドメインから選択される; および / または

- 前記細胞内ドメインが、4-1BB 共刺激ドメイン (配列番号 22; KRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL)、CD
28 共刺激ドメイン (配列番号 23; RSKRSRL LHS DYMNMTPRRPGPT
RKHYQPYAPPRDFAA YRSL)、4-1BB (配列番号 22) と CD28 共
刺激ドメイン (配列番号 23) の両方を隣接した配置で含む共刺激ドメイン、あるいは配
列番号 22 または 23 と配列が少なくとも 80% 一致する共刺激ドメインから選択される
共刺激ドメインを含む; および / または

- シグナル伝達ドメイン (活性化ドメイン) を追加して含み、前記シグナル伝達ド
メインが、CD3 (4-1BB または CD28) シグナル伝達ドメイン (配列番号 24;
LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVL DKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSE IGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR)、または配列
番号 24 と配列が少なくとも 80% 一致するシグナル伝達ドメインである、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチド。

【請求項 9】

配列番号 25、26、27、28、または 29 のいずれか 1 つに従う配列を含むか、そ
の配列からなる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリ
ペプチド。

【請求項 10】

単離された核酸分子であって、

a) 以下：

- 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) ポリペプチドをコードする、
- 細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞内ドメインをコードしていて、前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 37、53 または 38 の少なくとも 1 つの配列と、配列番号 39、54 または 40 の少なくとも 1 つの配列によってコードされている、または
- 配列番号 31、32、33、34、または 35 に従うヌクレオチド配列を含む核酸分子；および / または

b) a) に記載のヌクレオチド配列と相補的な核酸分子；および / または

c) 遺伝暗号の帰結として、縮重により a) ~ b) に記載のヌクレオチド配列になる核酸分子

からなるグループから選択される、単離された核酸分子。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の核酸分子を含む、および / または請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の CAR を発現する遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 12】

前記免疫細胞が T リンパ球と NK 細胞からなるグループから選択される、請求項 11 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 13】

前記 T リンパ球が細胞傷害性 T リンパ球である、請求項 12 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 14】

CXCR5 を発現する病原性細胞の存在に係る医学的障害の治療における使用のための、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 15】

前記病原性細胞が、病原性の成熟 B 細胞および / または記憶 B 細胞、および / または病原性の T 細胞および / または T 濾胞性ヘルパー細胞である、請求項 14 に記載の使用のための、遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 16】

前記医学的障害が成熟 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) である、薬として利用するための請求項 14 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 17】

前記医学的障害が、白血病腫瘍細胞播種を伴う、または伴わない T 細胞非ホジキンリンパ腫である、薬として利用するための請求項 14 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 18】

前記医学的障害が、

- 急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) からなるグループから選択される B 細胞由来リンパ増殖性障害；または
 - 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、および白血病性播種を伴う T 細胞リンパ腫からなるグループから選択される T 細胞由来リンパ増殖性障害
- である、薬として利用するための請求項 14 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 19】

前記医学的障害が自己抗体依存性自己免疫疾患である、薬として利用するための請求項 14 に記載の遺伝子改変免疫細胞。

【請求項 20】

前記医学的障害が全身性ループスエリテマトーデス (SLE) または関節リウマチから選択される、薬として利用するための請求項 19 に記載の遺伝子改変免疫細胞。