

【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 3 年 1 月 28 日 (2021.1.28)

【公表番号】特表 2020-500903 (P2020-500903A)

【公表日】令和 2 年 1 月 16 日 (2020.1.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-002

【出願番号】特願 2019-530645 (P2019-530645)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/54 (2006.01)

C 1 2 N 15/55 (2006.01)

C 1 2 N 15/53 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 35/17 Z

C 1 2 N 5/10 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/155

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/54

C 1 2 N 15/55

C 1 2 N 15/53

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月8日(2020.12.8)

【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つのペクターを含む T細胞であって、前記少なくとも1つのペクターは、キメラ抗原受容体(CAR)および生存因子および任意選択でストレス誘発性抗原受容体の発現を導き、前記CARは、クロロトキシンまたは配列番号1と少なくとも約90%の配列相同性を有するクロロトキシンの機能的変異体を含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび少なくとも1つの細胞内シグナル伝達ドメインを含み、前記生存因子は、化学療法剤に対する耐性を付与するポリペプチドである、 T細胞。

【請求項2】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3ゼータ、MB1鎖、B29、FcRII、FcRI、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1に記載の T細胞。

【請求項3】

前記膜貫通ドメインが、T細胞受容体アルファ鎖、T細胞受容体ベータ鎖、T細胞受容体ゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1、ICOS、4-1BB、GITR、CD40、BAFFR、HVEM、SLAMF7、NKP80、CD160、CD19、IL2R、IL2R、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1、SLAMF4、CD84、CD96、CEACAM1、CRTAM、Ly9、CD160、PSGL1、CD100、SLAMF6、SLAM、BLAME、SELPLG、LTBR、PAG/Cbp、NKP44、NKP30、NKP46、NKG2D、およびNKG2Cからなる群から選択される、請求項1および2のいずれか一項に記載の T細胞。

【請求項4】

前記CARが、共刺激ドメインをさらに含む、請求項2または請求項3に記載の T細胞。

【請求項5】

前記共刺激ドメインが、CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CD5、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKP80(KLRF1)、CD160、CD19、CD4、CD8、CD8、IL2R、IL2R、IL7R、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)

、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPG-3)、BLAME (SLAMF8)、SELP LG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、およびNKGD2Dからなる群から選択されるポリペプチドの機能的シグナル伝達ドメインを含む、請求項4に記載のT細胞。

【請求項6】

前記CARが、細胞外スペーサーをさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のT細胞。

【請求項7】

前記細胞外スペーサーが、ヒトIgDまたはヒトIgG1のヒンジ領域の全部または一部、および任意選択でヒトIgG1由来の免疫グロブリン重鎖定常領域の全部または一部を含む、請求項6に記載のT細胞。

【請求項8】

前記CARが、柔軟性リンカーをさらに含む、請求項1に記載のT細胞。

【請求項9】

前記柔軟性リンカーが、1～10コピー存在する、配列番号2の配列を有する、請求項8に記載のT細胞。

【請求項10】

前記少なくとも1つのベクターが、ストレス誘発性抗原受容体をコードする遺伝子の発現を導く、請求項1～9のいずれか一項に記載のT細胞。

【請求項11】

前記T細胞が、ストレス誘発性抗原受容体を天然に発現する、請求項1～10のいずれか一項に記載のT細胞。

【請求項12】

前記ストレス誘発性抗原受容体が、NKGD2D受容体である、請求項11に記載のT細胞。

【請求項13】

前記生存因子が、前記化学療法剤により作成される処置環境において前記T細胞が生存することを可能にする、請求項1～12のいずれか一項に記載のT細胞。

【請求項14】

前記化学療法剤が、トリメトトレキセート、テモゾロミド、ラルチトレキセド、S-(4-ニトロベンジル)-6-チオイノシン、6-ベンジグアニジン(6-benzylguanidine)、ニトロソウレア、フォテムスチン、シタラビン、カンプトテシン、ドキソルピシン、メルファラン、ニトロソウレアおよびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項13に記載のT細胞。

【請求項15】

前記生存因子が、O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ、多剤耐性タンパク質1、5'ヌクレオチダーゼII、ジヒドロ葉酸還元酵素およびチミジル酸シンターゼからなる群から選択され、前記ストレス誘発性抗原受容体が、NKGD2D受容体である、請求項1～14のいずれか一項に記載のT細胞。

【請求項16】

前記T細胞が、単離されている、請求項1に記載のT細胞。

【請求項17】

T細胞、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記T細胞は、少なくとも1つのベクターを含み、前記少なくとも1つのベクターは、キメラ抗原受容体(CAR)および生存因子の発現を導き、前記CARは、クロロトキシシンまたは配列番号1と少なくとも約90%の配列相同性を有するクロロトキシシンの機能的変異体を含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび任意選択で少なくとも1つの細胞内シグナル伝達ドメインを含み、前記生存因子は、化学療法剤に対する耐性を付与するポリペプチドで

ある、医薬組成物。

【請求項 18】

前記 T 細胞が、フローサイトメトリーによって決定されるとき、前記組成物の全細胞集団の 60% 以上で存在する、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記 CAR が、2 つ以上のクロロトキシンまたは 2 つ以上の機能的変異体を含む、請求項 1 に記載の T 細胞。

【請求項 20】

前記細胞外ドメインがクロロトキシンを含み、前記生存因子が O<sup>6</sup> - メチルグアニン - DNA メチルトランスフェラーゼである、請求項 15 に記載の T 細胞。

【請求項 21】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが存在し、CD3 である、請求項 20 に記載の T 細胞。

【請求項 22】

前記 T 細胞がストレス誘発性抗原受容体を天然に発現し、前記ストレス誘発性抗原受容体が NKGD 受容体である、請求項 20 または 21 のいずれか一項に記載の T 細胞。

【請求項 23】

前記細胞外ドメインがクロロトキシンを含み、前記生存因子が O<sup>6</sup> - メチルグアニン - DNA メチルトランスフェラーゼである、請求項 17 または 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

がんの処置において使用するための、請求項 17、18 および 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記化学療法剤と同時に、もしくは前記化学療法剤の投与後、またはそれらの任意の組み合わせで投与するための医薬組成物。

【請求項 25】

がんが、神経膠腫、黒色腫、神経芽細胞腫、髄芽腫または小細胞肺癌からなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

がんが髄芽腫である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記化学療法剤がテモゾロミドである、請求項 23 に記載の医薬組成物。