

【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1年6月13日(2019.6.13)

【公表番号】特表2018-524973(P2018-524973A)

【公表日】平成30年9月6日(2018.9.6)

【年通号数】公開・登録公報2018-034

【出願番号】特願2017-562598(P2017-562598)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)

【F I】

C 1 2 N	15/12	Z N A
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	5/0783	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	35/17	
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	P
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/09	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月30日(2019.4.30)

【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】

(a) 任意選択で抗HLA-DR重鎖可変領域および抗HLA-DR軽鎖可変領域を含む、抗HLA-DR抗体の抗原結合性ドメイン；(b) CD8 ヒンジドメイン；(c) CD8 膜貫通ドメイン；(d) CD28 同時刺激シグナル伝達領域および/または4-1BB 同時刺激シグナル伝達領域；ならびに(e) CD3 ゼータシグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体(CAR)。

【請求項2】

前記抗HLA-DR重鎖可変領域と前記抗HLA-DR軽鎖可変領域との間に位置するリンカーポリペプチド、任意選択でグリシン-セリンリンカー、および/または検出可能なマーカーもしくは精製マーカーをさらに含む、請求項1に記載のCAR。

【請求項3】

前記抗HLA-DR重鎖可変領域が、配列番号1～6またはその各々の等価物のうちの1つまたは複数を含むCDR領域を含む、および/あるいは前記抗HLA-DR軽鎖可変領域が、配列番号11～16、またはその各々の等価物のうちの1つまたは複数を含むCDR領域を含む、請求項1または2に記載のCAR。

【請求項4】

前記抗HLA-DR重鎖可変領域が、(i)配列番号7もしくは配列番号9によってコードされるポリペプチド、(ii)配列番号8もしくは配列番号10を含むポリペプチド、または(iii)その各々の等価物のうちの1つまたは複数を含む、および/あるいは前記抗HLA-DR軽鎖可変領域が、(i)配列番号17もしくは19によってコードされるポリペプチド、(ii)配列番号18もしくは配列番号20を含むポリペプチド、または(iii)その各々の等価物のうちの1つまたは複数を含む、請求項1または2に記載のCAR。

【請求項5】

前記等価物が、配列番号1～20によってコードされるポリペプチドに対して少なくとも80%のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または配列番号1～20によってコードされるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体に対して高ストリンジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む、請求項3または4に記載のCAR。

【請求項6】

請求項1から5のいずれか一項に記載のCARまたはその相補体もしくはその各々の等価物をコードする単離された核酸配列であって、任意選択で、前記抗HLA-DR抗体またはHLA-DRリガンドの前記抗原結合性ドメインの上流に位置するコザックコンセンサス配列、および/または抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、単離された核酸配列。

【請求項7】

a. 配列番号1～6もしくはその各々の等価物のうちの1つもしくは複数を含むCDR領域を含む重鎖(HC)免疫グロブリン可変ドメイン配列、および/または
b. 配列番号11～16もしくはその各々の等価物のうちの1つもしくは複数を含むCDR領域を含む軽鎖(LC)免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むペプチドまたは抗体。

【請求項8】

前記HC可変ドメイン配列が、配列番号7～10もしくはその各々の等価物のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む；および/または前記LC可変ドメイン配列が、配列番号17～20もしくはその各々の等価物のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項7に記載のペプチドまたは抗体。

【請求項 9】

前記抗体が Ig A、Ig D、Ig E、Ig G または Ig M 抗体である、請求項 7 または 8 に記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が定常領域を含む、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 11】

前記定常領域が、Ig A、Ig D、Ig E、Ig G、Ig G1、Ig カッパまたは Ig M 定常領域を含む、請求項 10 に記載の抗体。

【請求項 12】

請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチドまたは抗体をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 13】

請求項 6 または 12 に記載の単離された核酸配列を含むベクター、任意選択でプラスミドまたはレンチウイルスベクター。

【請求項 14】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の CAR を含む単離された細胞、任意選択で T 細胞または NK 細胞；および / または請求項 6 または 12 に記載の単離された核酸；および / または請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチドもしくは抗体；および / または請求項 13 に記載のベクターであって、任意選択で検出可能な標識をさらに含む、単離された細胞、および / または単離された核酸、および / またはペプチドもしくは抗体、および / またはベクター。

【請求項 15】

H L A - D R を発現する細胞に結合している、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の CAR 、および / または請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチドもしくは抗体、および / または請求項 14 に記載の単離された細胞を含む複合体。

【請求項 16】

担体と、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の CAR を含む単離された細胞；および / または請求項 6 もしくは 12 に記載の単離された核酸；および / または請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載のペプチドもしくは抗体；および / または請求項 13 に記載のベクター；および / または請求項 14 に記載の単離された細胞のうちの 1 つまたは複数とを含む組成物。

【請求項 17】

H L A - D R CAR 発現細胞を產生する方法であって、

(i) 単離された細胞、任意選択で T 細胞または NK 細胞の集団に、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の CAR をコードする核酸配列を形質導入するステップと、

(i i) ステップ (i) の前記核酸配列を形質導入することに成功した前記単離された細胞の小集団を選択するステップであって、それによって H L A - D R CAR 発現細胞を产生するステップと

を含む方法。

【請求項 18】

腫瘍の増殖の阻害を必要とする対象において腫瘍の増殖を阻害するための、請求項 14 に記載の単離された細胞を含む組成物であって、任意選択で前記組成物が、H L A - D R CAR 療法以外の抗腫瘍療法と組み合わせて投与される、組成物。

【請求項 19】

前記単離された細胞が、処置される前記対象に対して自己由来または同種異系であり；および / あるいは前記腫瘍ががん性であり；および / あるいは前記腫瘍が、正常な非がん性の対応細胞と比較して H L A - D R を過剰発現し；および / あるいは前記対象が哺乳動物であり；および / あるいは前記腫瘍が B 細胞リンパ腫腫瘍または白血病腫瘍である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

処置を必要とするがん患者を処置するための、請求項14に記載の単離された細胞を含む組成物であって、任意選択で前記組成物が、HLA - DR CAR療法以外の抗腫瘍療法と組み合わせて投与される、組成物。

【請求項21】

前記単離された細胞が、処置される前記対象に対して自己由来または同種異系であり、任意選択で第1選択、第2選択、第3選択、第4選択または第5選択の療法であり；および／あるいは前記がんの細胞が、正常な非がん性の対応細胞と比較してHLA - DRを発現するか、または過剰発現し；および／あるいは前記対象が哺乳動物であり；および／あるいは前記がんがB細胞リンパ腫または白血病である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

HLA - DRに選択的に結合する作用物質の患者から単離された腫瘍またはがん試料への結合を、前記患者がHLA - DR CAR療法に応答する可能性が高いか否かの指標とする方法であって、前記方法は、前記患者から単離された腫瘍またはがん試料をHLA - DRに選択的に結合する前記作用物質と接触させるステップを含み、前記腫瘍またはがん試料に結合した前記作用物質の存在によって、前記対象が前記HLA - DR CAR療法に応答する可能性が高いことが示され、前記腫瘍またはがん試料に結合した前記作用物質の非存在によって、前記対象が前記HLA - DR CAR療法に応答する可能性が低いことが示され、任意選択で、HLA - DRに選択的に結合する前記作用物質が、抗HLA DR抗体またはその抗原結合性断片であり、および／あるいは前記作用物質または抗HLA DR抗体またはその抗原結合性断片が検出可能に標識される、方法。

【請求項23】

対象から単離された腫瘍またはがん試料中のHLA - DRポリペプチドの発現レベルを、前記対象がHLA - DR CAR療法に応答する可能性が高いか否かの指標とする方法であって、前記方法は、前記対象から単離された腫瘍またはがん試料中のHLA - DRポリペプチドの発現レベルを決定するステップを含み、正常な対応試料と比較した前記HLA - DRポリペプチドの発現上昇によって、前記対象が前記HLA - DR CAR療法に応答する可能性が高いことが示され、発現の上昇がないことによって、前記対象が前記HLA - DR療法に応答する可能性が低いことが示され、任意選択で、HLA - DRポリペプチドの前記発現レベルが、免疫組織化学またはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を含む方法によって決定される、方法。

【請求項24】

前記患者が前記HLA - DR CAR療法に応答する可能性が高い場合、前記患者が前記HLA - DR CAR療法が施されるべきであることが示され、任意選択で、前記療法が、第1選択、第2選択、第3選択、第4選択または第5選択の療法である、請求項22または23に記載の方法。

【請求項25】

HLA - DR CAR療法を受ける対象においてHLA - DR CAR療法をモニタリングするための、HLA - DRに選択的に結合する作用物質を含む組成物であって、前記組成物が、前記対象から単離された試料と接触させられ、前記試料に結合した任意の作用物質の存在が決定されることを特徴とし、任意選択で、HLA - DRに選択的に結合する前記作用物質が、抗HLA DR抗体またはその抗原結合性断片であり；および／あるいは前記作用物質または抗HLA DR抗体またはその抗原結合性断片が、検出可能に標識され；および／あるいは前記がんまたは腫瘍が、癌腫、肉腫または白血病の群から選択される、組成物。

【請求項26】

前記試料が、痰、血清、血漿、リンパ液、囊胞液、尿、糞便、脳脊髄液、腹水、血液、または組織のうちの1つまたは複数を含む、請求項22から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記試料が、痰、血清、血漿、リンパ液、囊胞液、尿、糞便、脳脊髄液、腹水、血液、

または組織のうちの1つまたは複数を含む、請求項25に記載の組成物。

【請求項28】

H L A - D R C A R 療法および指示書を備えるキットであって、任意選択で、対象から単離された試料におけるH L A - D R の存在を検出するための試薬および指示書をさらに備える、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本開示のさらなる態様は、担体と、本明細書に開示される実施形態で記載される生成物のうちの1つまたは複数とを含む組成物に関する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

(a) 抗H L A - D R 抗体の抗原結合性ドメイン；(b) C D 8 ヒンジドメイン；(c) C D 8 膜貫通ドメイン；(d) C D 2 8 同時刺激シグナル伝達領域および/または4-1 B B 同時刺激シグナル伝達領域；ならびに(e) C D 3 ゼータシグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体(C A R)。

(項目2)

前記抗H L A - D R 抗体の抗原結合性ドメインを含む、抗H L A - D R 重鎖可変領域および抗H L A - D R 軽鎖可変領域を含む、項目1に記載のC A R。

(項目3)

前記抗H L A - D R 重鎖可変領域と前記抗H L A - D R 軽鎖可変領域との間に位置するリンクアポリペプチドをさらに含む、項目2に記載のC A R。

(項目4)

前記抗H L A - D R 重鎖可変領域が、配列番号1～6またはその各々の等価物のうちの1つまたは複数を含むC D R 領域を含む、項目2または3に記載のC A R。

(項目5)

前記抗H L A - D R 重鎖可変領域が、(i)配列番号7もしくは配列番号9によってコードされるポリペプチド、(ii)配列番号8もしくは配列番号10を含むポリペプチド、または(iii)その各々の等価物のうちの1つまたは複数を含む、項目2または3に記載のC A R。

(項目6)

前記抗H L A - D R 軽鎖可変領域が、配列番号11～16、またはその各々の等価物のうちの1つまたは複数を含むC D R 領域である、項目2または3に記載のC A R。

(項目7)

前記抗H L A - D R 軽鎖可変領域が、(i)配列番号17もしくは19によってコードされるポリペプチド、(ii)配列番号18もしくは配列番号20を含むポリペプチド、または(iii)その各々の等価物のうちの1つまたは複数を含む、C D R 領域である、項目2または3に記載のC A R。

(項目8)

前記抗H L A - D R 重鎖可変領域および軽鎖可変領域が、リンカー、任意選択で、グリシン-セリンリンカーによって連結されている、項目2から7のいずれか一項に記載のC A R。

(項目9)

検出可能なマーカーまたは精製マーカーをさらに含む、前記項目のいずれかに記載のC A R。

(項目10)

等価物が、ポリペプチドに対して少なくとも80%のアミノ酸同一性を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの相補体に対して高ストリッジエンシーの条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む、項目2から9のいずれか一項に記載のCAR。

(項目11)

HLA-DRを発現する細胞に結合している、前記項目のいずれかに記載のCARを含む複合体。

(項目12)

項目1から10のいずれか一項に記載のCARまたはその相補体もしくはその各々の等価物をコードする単離された核酸配列。

(項目13)

前記抗HLA-DR抗体またはHLA-DRリガンドの前記抗原結合性ドメインの上流に位置するコザックコンセンサス配列をさらに含む、項目12に記載の単離された核酸。

(項目14)

抗生素質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目12または13に記載の単離された核酸配列。

(項目15)

項目12から14のいずれか一項に記載の単離された核酸配列を含むベクター。

(項目16)

プラスミドである、項目15に記載のベクター。

(項目17)

レンチウイルスベクターである、項目15に記載のベクター。

(項目18)

項目1から10のいずれか一項に記載のCARを含む単離された細胞；および／または項目12から14のいずれか一項に記載の単離された核酸；および／または項目15から17のいずれか一項に記載のベクター。

(項目19)

T細胞またはNK細胞である、項目18に記載の単離された細胞。

(項目20)

検出可能な標識をさらに含む、項目18から19のいずれかに記載の単離された細胞。

(項目21)

HLA-DRを発現する細胞に結合している、項目18から20のいずれかに記載の単離された細胞を含む複合体。

(項目22)

担体と、項目1から10のいずれか一項に記載のCARを含む単離された細胞；および／または項目12から14のいずれか一項に記載の単離された核酸；および／または項目15から17のいずれか一項に記載のベクター；および／または項目18から20のいずれか一項に記載の単離された細胞のうちの1つまたは複数とを含む組成物。

(項目23)

HLA-DR CAR発現細胞を产生する方法であって、

(i) 単離された細胞の集団に、項目1から10のいずれか一項に記載のCARをコードする核酸配列を形質導入するステップと、

(ii) ステップ(i)の前記核酸配列を形質導入することに成功した前記単離された細胞の小集団を選択するステップであって、それによってHLA-DR CAR発現細胞を产生するステップと

を含む方法。

(項目24)

前記細胞がT細胞またはNK細胞である、項目23に記載の方法。

(項目25)

それを必要とする対象において腫瘍の増殖を阻害する方法であって、前記対象に有効量の項目18から20に記載の単離された細胞を投与するステップを含む方法。

(項目26)

前記単離された細胞が、処置される前記対象に対して自己由来または同種異系である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記腫瘍ががん性である、項目25または26に記載の方法。

(項目28)

前記腫瘍が、正常な非がん性の対応細胞と比較してHLA-DRを過剰発現する、項目25から27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記対象が哺乳動物である、項目25から28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記腫瘍がB細胞リンパ腫腫瘍または白血病腫瘍である、項目25から29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記対象にHLA-DR CAR療法以外の抗腫瘍療法を施すステップをさらに含む、項目25から30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

それを必要とするがん患者を処置する方法であって、前記対象に有効量の項目18から20に記載の単離された細胞を投与するステップを含む方法。

(項目33)

前記単離された細胞が、処置される前記対象に対して自己由来または同種異系であり、任意選択で第1選択、第2選択、第3選択、第4選択または第5選択の療法である、項目32に記載の方法。

(項目34)

前記がんの細胞が、正常な非がん性の対応細胞と比較してHLA-DRを発現するか、または過剰発現する、項目32または33に記載の方法。

(項目35)

前記対象が哺乳動物である、項目32から34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記がんがB細胞リンパ腫または白血病である、項目32から35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記対象にHLA-DR CAR療法以外の抗腫瘍療法を施すステップをさらに含む、項目32から36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

対象がHLA-DR CAR療法に応答する可能性が高いか否かを決定する方法であって、患者から単離された腫瘍またはがん試料をHLA-DRに選択的に結合する作用物質と接触させるステップを含み、前記腫瘍またはがん試料に結合した前記作用物質の存在によって、前記対象が前記HLA-DR CAR療法に応答する可能性が高いことが示され、前記腫瘍またはがん試料に結合した前記作用物質の非存在によって、前記対象が前記HLA-DR CAR療法に応答する可能性が低いことが示される、方法。

(項目39)

HLA-DRに選択的に結合する前記作用物質が、抗HLA-DR抗体またはその抗原結合性断片である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記作用物質または抗HLA-DR抗体またはその抗原結合性断片が検出可能に標識される、項目38または39に記載の方法。

(項目41)

対象が HLA - DR CAR 療法に応答する可能性が高いか否かを決定する方法であって、前記対象から単離された腫瘍またはがん試料中の HLA - DR ポリペプチドの発現レベルを決定するステップを含み、正常な対応試料と比較した前記 HLA - DR ポリペプチドの発現上昇によって、前記対象が前記 HLA - DR CAR 療法に応答する可能性が高いことが示され、発現の上昇がないことによって、前記対象が前記 HLA - DR 療法に応答する可能性が低いことが示される、方法。

(項目 4 2)

HLA - DR ポリペプチドの前記発現レベルが、免疫組織化学またはポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を含む方法によって決定される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

HLA - DR CAR 療法を受ける対象においてモニタリング HLA - DR CAR 療法をモニタリングする方法であって、患者から単離された試料を、HLA - DR に選択的に結合する作用物質と接触させるステップと、前記試料に結合した任意の作用物質の存在を決定するステップとを含む方法。

(項目 4 4)

HLA - DR に選択的に結合する前記作用物質が、抗 HLA DR 抗体またはその抗原結合性断片である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記作用物質または抗 HLA DR 抗体またはその抗原結合性断片が、検出可能に標識される、項目 4 3 または 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記がんまたは腫瘍が、癌腫、肉腫または白血病の群から選択される、項目 3 8 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

したがって、前記試料が、痰、血清、血漿、リンパ液、囊胞液、尿、糞便、脳脊髄液、腹水、血液、または組織のうちの 1 つまたは複数を含む、項目 3 8 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 HLA - DR CAR 療法に応答する可能性が高いと判定された患者に有効量の HLA - DR CAR 療法を施すステップをさらに含む、項目 3 8 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記療法が、第 1 選択、第 2 選択、第 3 選択、第 4 選択または第 5 選択の療法である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

HLA - DR CAR 療法および指示書を備えるキット。

(項目 5 1)

対象から単離された試料における HLA - DR の存在を検出するための試薬および指示書をさらに備える、項目 5 0 に記載のキット。