

【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 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、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)。

【請求項 2】

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 C A R。

【請求項 3】

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、および / あるいは前記抗 H L A - D R 軽鎖可変領域が、配列番号 1 1 ~ 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、請求項 1 または 2 に記載の C A R。

【請求項 4】

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、 (i i) 配列番号 8 もしくは配列番号 1 0 を含むポリペプチド、または (i i i) 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 H L A - D R 軽鎖可変領域が、 (i) 配列番号 1 7 もしくは 1 9 によってコードされるポリペプチド、 (i i) 配列番号 1 8 もしくは配列番号 2 0 を含むポリペプチド、または (i i i) 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 C A R。

【請求項 5】

前記等価物が、配列番号 1 ~ 2 0 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 8 0 % 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 ~ 2 0 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ェ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 C A R。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の C A R 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 H L A - D R 抗体または H L A - D R 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 C D R 領域を含む重鎖 (H C) 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 1 1 ~ 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 C D R 領域を含む軽鎖 (L C) 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 H C 可変ドメイン配列が、配列番号 7 ~ 1 0 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 L C 可変ドメイン配列が、配列番号 1 7 ~ 2 0 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 I g A、I g D、I g E、I g G または I g 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、I g A、I g D、I g E、I g G、I g G 1、I g カッパまたは I g 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 C A R を含む単離された細胞、任意選択で T 細胞または N K 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 C A R、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 C A R 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 C A R 発現細胞を産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 N K 細胞の集団に、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の C A R 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 C A R 発現細胞を産生するステップと
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 C A R 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 1 4 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 C A R 療法以外の抗腫瘍療法と組み合わせ投与される、組成物。

【請求項 2 1】

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 H L A - D R 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 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

H L A - D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R C A R 療法に応答する可能性が低いことが示され、任意選択で、H L A - D R に選択的に結合する前記作用物質が、抗 H L A D R 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 H L A D R 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 2 3】

対象から単離された腫瘍またはがん試料中の H L A - D R ポリペプチドの発現レベルを、前記対象が H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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 H L A - D R ポリペプチドの発現上昇によって、前記対象が前記 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 療法に応答する可能性が低いことが示され、任意選択で、H L A - D R 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 (P C R) を含む方法によって決定される、方法。

【請求項 2 4】

前記患者が前記 H L A - D R C A R 療法に応答する可能性が高い場合、前記患者が前記 H L A - D R C A R 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 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

H L A - D R C A R 療法を受ける対象において H L A - D R C A R 療法をモニタリングするための、H L A - D R 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、H L A - D R に選択的に結合する前記作用物質が、抗 H L A D R 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 H L A D R 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 2 6】

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 2 2 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

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カー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、(i i) 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(i i i) 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、(i i) 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(i i i) 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 1 0)

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、項目 2 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 1 1)

H L A - D R 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 C A R を含む複合体。

(項目 1 2)

項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の C A R 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 1 3)

前記抗 H L A - D R 抗体または H L A - D R 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 1 2 に記載の単離された核酸。

(項目 1 4)

抗生物質耐性ポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 2 または 1 3 に記載の単離された核酸配列。

(項目 1 5)

項目 1 2 から 1 4 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 1 6)

プラスミドである、項目 1 5 に記載のベクター。

(項目 1 7)

レンチウイルスベクターである、項目 1 5 に記載のベクター。

(項目 1 8)

項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の C A R を含む単離された細胞；および / または項目 1 2 から 1 4 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 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載のベクター。

(項目 1 9)

T 細胞または N K 細胞である、項目 1 8 に記載の単離された細胞。

(項目 2 0)

検出可能な標識をさらに含む、項目 1 8 から 1 9 のいずれかに記載の単離された細胞。

(項目 2 1)

H L A - D R を発現する細胞に結合している、項目 1 8 から 2 0 のいずれかに記載の単離された細胞を含む複合体。

(項目 2 2)

担体と、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の C A R を含む単離された細胞；および / または項目 1 2 から 1 4 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 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載のベクター；および / または項目 1 8 から 2 0 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 2 3)

H L A - D R C A R 発現細胞を産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 1 0 のいずれか一項に記載の C A R 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 C A R 発現細胞を産生するステップと

を含む方法。

(項目 2 4)

前記細胞が T 細胞または N K 細胞である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

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 H L A - D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R C A R 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)

H L A - D R に選択的に結合する前記作用物質が、抗 H L A D R 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 H L A D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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 H L A - D R ポリペプチドの発現上昇によって、前記対象が前記 H L A - D R C A R 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 H L A - D R 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)

H L A - D R 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 (P C R) 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)

H L A - D R C A R 療法を受ける対象においてモニタリング H L A - D R C A R 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、H L A - D R 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)

H L A - D R に選択的に結合する前記作用物質が、抗 H L A D R 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 H L A D R 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 H L A - D R C A R 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 H L A - D R C A R 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)

H L A - D R C A R 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 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、項目 5 0 に記載のキット。