

【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1年7月25日(2019.7.25)

【公表番号】特表2018-522907(P2018-522907A)

【公表日】平成30年8月16日(2018.8.16)

【年通号数】公開・登録公報2018-031

【出願番号】特願2018-506346(P2018-506346)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/725 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/55 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/09 1 0 0

C 1 2 N 15/09 1 1 0

C 1 2 N 15/55

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月24日(2019.6.24)

【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】**

図8に図示したようなV₁、V₂、およびV₃より選択されるポリペプチド構造のうち1つを有する抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)であって、

該構造が、モノクローナル抗CD38抗体に由来するV_HおよびV_Lを含む細胞外リガンド結合ドメイン、ヒンジ、膜貫通ドメイン、CD3 ζ シグナル伝達ドメインおよび4-1BB由来共刺激ドメインを含む細胞質ドメインを含み、

該V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.14および10(25A10)、SEQ ID NO.62および58(28F5)、SEQ ID NO.54および50(13F11)、SEQ ID NO.30および26(16B5)、SEQ ID NO.38および34(10F7)、SEQ ID NO.46および42(27B6)、またはSEQ ID NO.22および18(29B4)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、

抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 2】

V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.14および10(25A10)またはSEQ ID NO.62および58(28F5)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、請求項1記載の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 3】

V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.15~17およびSEQ ID NO.11~13;それぞれ、SEQ ID NO.63~65およびSEQ ID NO.59~62;それぞれ、SEQ ID NO.55~57およびSEQ ID NO.51~53;それぞれ、SEQ ID NO.31~33およびSEQ ID NO.27~29;それぞれ、SEQ ID NO.39~42およびSEQ ID NO.35~37;それぞれ、SEQ ID NO.47~49およびSEQ ID NO.43~45;それぞれ、SEQ ID NO.23~25およびSEQ ID NO.19~22のCDR配列を含む、請求項1または2記載の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 4】

SEQ ID NO.82~84(25A10)、SEQ ID NO.100~102(28F5)、SEQ ID NO.97~99(13F11)、SEQ ID NO.88~90(16B5)、SEQ ID NO.91~93(10F7)、SEQ ID NO.94~96(27B6)、およびSEQ ID NO.85~87(29B4)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 5】

SEQ ID NO.82(25A10-v1)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、請求項4記載のCD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 6】

細胞外結合ドメインが少なくとも1つのmAb特異的エピトープをさらに含む、請求項1~5のいずれか一項記載の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

【請求項 7】

病的細胞に対する免疫療法用の免疫細胞、好ましくは、T細胞を調製する方法であって、以下の工程を含む、方法:

(a)免疫細胞において、CD38抗原マーカーの発現または提示に関与する、CD38遺伝子をコードする遺伝子を遺伝子不活化するか、または変異させる工程であって、該CD38抗原マーカーが該免疫細胞の表面と病的細胞の表面の両方に存在する、工程;

(b)該免疫細胞の中で、該病的細胞の表面に存在する該CD38抗原マーカーに対して作られた請求項1~6のいずれか一項記載のキメラ抗原受容体をコードするトランスジーンを発現させる工程。

【請求項 8】

工程(a)がレアカットエンドヌクレアーゼ、例えばTAL-ヌクレアーゼ、またはRNAガイドエンドヌクレアーゼを用いて行われる、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

T細胞受容体(TCR)の成分、例えばTCR α をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、請求項7または8記載の方法。

【請求項 10】

HLAの成分をコードする遺伝子、または $\beta 2m$ をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、請求項7～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

CTLA4、PPP2CA、PPP2CB、PTPN6、PTPN22、PDCD1、LAG3、HAVCR2、BTLA、CD160、TIGIT、CD96、CRTAM、LAIR1、SIGLEC7、SIGLEC9、CD244、TNFRSF10B、TNFRSF10A、CASP8、CASP10、CASP3、CASP6、CASP7、FADD、FAS、TGFBRII、TGFRBRI、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMAD10、SKI、SKIL、TGIF1、IL10RA、IL10RB、HMOX2、IL6R、IL6ST、EIF2AK4、CSK、PAG1、SIT1、FOXP3、PRDM1、BATF、GUCY1A2、GUCY1A3、GUCY1B2、およびGUCY1B3より選択される免疫チェックポイントタンパク質をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む；ならびに／あるいは

化学療法または免疫抑制薬物に対する免疫細胞の感受性を付与する遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、請求項7～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

請求項1～6のいずれか一項記載の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)を発現し、内因性CD38遺伝子が遺伝子不活化または変異されている、操作された免疫細胞(好ましくは、T細胞)。

【請求項 13】

請求項7～11のいずれか一項記載の方法によって入手可能な、操作された免疫細胞。

【請求項 14】

がん、免疫疾患、または感染症の処置を必要とする患者におけるがん、免疫疾患、または感染症の処置における使用のための医用薬剤の調製における、請求項12または13の操作された免疫細胞の使用。

【請求項 15】

請求項12または13記載の少なくとも2個の操作された免疫細胞を含む、免疫細胞集団。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本発明による好ましい免疫細胞は、治療製品として使用するための、好ましくは、同種異系治療製品として使用するための、表現型[CAR CD38]⁺[CD38]⁻になり、好ましくは、[TCR]ネガティブにもなる免疫細胞である。

[本発明1001]

図8に図示したようなV1、V2、およびV3より選択されるポリペプチド構造のうち1つを有する抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)であって、

該構造が、モノクローナル抗CD38抗体に由来するVHおよびVLを含む細胞外リガンド結合ドメイン、ヒンジ、膜貫通ドメイン、CD3 ζ シグナル伝達ドメインおよび4-1BB由来共刺激ドメインを含む細胞質ドメインを含み、

該V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.14および10(25A10)、SEQ ID NO.62および58(28F5)、SEQ ID NO.54および50(13F11)、SEQ ID NO.30および26(16B5)、SEQ ID NO.38および34(10F7)、SEQ ID NO.46および42(27B6)、またはSEQ ID NO.22および18(29B4)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、
抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1002]

膜貫通ドメインが、SEQ ID NO.79(CD8 α TM)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1001の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1003]

V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.14および10(25A10)、SEQ ID NO.62および58(28F5)、SEQ ID NO.54および50(13F11)、またはSEQ ID NO.30および26(16B5)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1001または本発明1002の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1004]

V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.14および10(25A10)またはSEQ ID NO.62および58(28F5)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1001～1003のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1005]

V_HおよびV_Lが、それぞれ、SEQ ID NO.15～17およびSEQ ID NO.11～13;それぞれ、SEQ ID NO.63～65およびSEQ ID NO.59～62;それぞれ、SEQ ID NO.55～57およびSEQ ID NO.51～53;それぞれ、SEQ ID NO.31～33およびSEQ ID NO.27～29;それぞれ、SEQ ID NO.39～42およびSEQ ID NO.35～37;それぞれ、SEQ ID NO.47～49およびSEQ ID NO.43～45;それぞれ、SEQ ID NO.23～25およびSEQ ID NO.19～22のCDR配列を含む、本発明1001～1004のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1006]

SEQ ID NO.82～84(25A10)、SEQ ID NO.100～102(28F5)、SEQ ID NO.97～99(13F11)、SEQ ID NO.88～90(16B5)、SEQ ID NO.91～93(10F7)、SEQ ID NO.94～96(27B6)、およびSEQ ID NO.85～87(29B4)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1001～1005のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1007]

SEQ ID NO.82～84(25A10)、SEQ ID NO.100～102(28F5)、SEQ ID NO.97～99(13F11)、およびSEQ ID NO.88～90(16B5)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1006の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1008]

SEQ ID NO.82～84(25A10)およびSEQ ID NO.100～102(28F5)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1006または本発明1007の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1009]

SEQ ID NO.82(25A10-v1)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すポリペプチド配列を含む、本発明1006～1008のいずれかのCD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1010]

細胞外結合ドメインが少なくとも1つのmAb特異的エピトープをさらに含む、本発明1001～1009のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1011]

少なくとも1つのmAb特異的エピトープが、SEQ ID 114～121からなる群において選択されるアミノ酸配列を有する、本発明1010の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1012]

細胞外リガンド結合ドメインに、SEQ ID NO.114の2つのCD20ミモトープが挿入されている、本発明1010または本発明1011の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1013]

細胞外リガンド結合ドメインのヒンジに、SEQ ID NO.114の2つのCD20ミモトープが挿入されている、本発明1010の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1014]

細胞外リガンド結合ドメインに、SEQ ID NO.114の3つのCD20ミモトープと、SEQ ID NO.122または123のうち1つのCD34エピトープが挿入されている、本発明1010の抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1015]

そのポリペプチドがSEQ ID NO.76(Fc ϵ R111 α)、SEQ ID NO.77(CD8 α)、およびSEQ ID NO.78(IgG1)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すヒンジを含む、本発明1001~1014のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1016]

そのポリペプチドがSEQ ID NO.77(CD8 α)と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示すヒンジを含む、本発明1001~1015のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1017]

そのポリペプチドがSEQ ID NO.76(Fc ϵ R111 α)より選択されるものと少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を示す膜貫通ドメインを含む、本発明1001~1015のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)。

[本発明1018]

病的細胞に対する免疫療法用の免疫細胞、好ましくは、T細胞を調製する方法であって、以下の工程を含む、方法:

(a)免疫細胞において、CD38抗原マーカーの発現または提示に関与する、CD38遺伝子をコードする遺伝子を遺伝子不活化するか、または変異させる工程であって、該CD38抗原マーカーが該免疫細胞の表面と病的細胞の表面の両方に存在する、工程;

(b)該免疫細胞の中で、該病的細胞の表面に存在する該CD38抗原マーカーに対して作られた本発明1001~1017のいずれかのキメラ抗原受容体をコードするトランスジーンを発現させる工程。

[本発明1019]

工程(a)がレアカットエンドヌクレアーゼを用いて行われる、本発明1018の方法。

[本発明1020]

工程(a)がTAL-ヌクレアーゼを用いて行われる、本発明1019の方法。

[本発明1021]

TAL-ヌクレアーゼがSEQ ID NO.1、4、または7の配列を標的とする、本発明1020の方法。

[本発明1022]

TAL-ヌクレアーゼがSEQ ID NO.4の配列(CD38-1標的)を標的とする、本発明1021の方法。

[本発明1023]

CD38抗原の不活化が、SEQ ID NO.2~3、5~6、または8~9のTALE-ヌクレアーゼを用いることによって行われる、本発明1019~1021のいずれかの方法。

[本発明1024]

CD38抗原の不活化が、SEQ ID NO.5~6のTALE-ヌクレアーゼを用いることによって行われる、本発明1023の方法。

[本発明1025]

免疫細胞を活性化および増殖させる、さらなる工程を含む、本発明1018~1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

細胞表面にマーカー抗原を提示する細胞を排除することによって、結果として生じた免

疫細胞を精製する、さらなる工程を含む、本発明1018～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

ドナーから免疫細胞を獲得する、先行する工程を含む、本発明1018～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

病的細胞の発生による影響を受けている患者から免疫細胞を獲得する、先行する工程を含む、本発明1018～1026のいずれかの方法。

[本発明1029]

免疫細胞が初代幹細胞、iPS、またはhES細胞に由来する、本発明1018～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

免疫細胞が、病的細胞の発生による影響を受けている患者から得られたiPS細胞に由来する、本発明1029の方法。

[本発明1031]

工程(a)がRNAガイドエンドヌクレアーゼを用いて行われる、本発明1018～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

RNAガイドエンドヌクレアーゼがCas9である、本発明1031の方法。

[本発明1033]

RNAガイドエンドヌクレアーゼが少なくとも2つのポリペプチドに分割され、1つのポリペプチドがRuvCを含み、別のポリペプチドがHNHを含む、本発明1032の方法。

[本発明1034]

エンドヌクレアーゼが、トランスフェクトされたmRNAから発現される、本発明1018～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

T細胞受容体(TCR)の成分をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、本発明1018～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

T細胞受容体の成分がTCR α である、本発明1035の方法。

[本発明1037]

HLAの成分をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、本発明1018～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

$\beta 2m$ をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、本発明1018～1036のいずれかの方法。

[本発明1039]

CTLA4、PPP2CA、PPP2CB、PTPN6、PTPN22、PDCD1、LAG3、HAVCR2、BTLA、CD160、TIGIT、CD96、CRTAM、LAIR1、SIGLEC7、SIGLEC9、CD244、TNFRSF10B、TNFRSF10A、CASP8、CASP10、CASP3、CASP6、CASP7、FADD、FAS、TGFBRII、TGFBRI、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMAD10、SKI、SKIL、TGIF1、IL10RA、IL10RB、HMOX2、IL6R、IL6ST、EIF2AK4、CSK、PAG1、SIT1、FOXP3、PRDM1、BATF、GUCY1A2、GUCY1A3、GUCY1B2、およびGUCY1B3より選択される免疫チェックポイントタンパク質をコードする遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、本発明1018～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

遺伝子座がPD1遺伝子またはCTLA-4遺伝子の発現に関与する、本発明1039の方法。

[本発明1041]

化学療法または免疫抑制薬物に対する免疫細胞の感受性を付与する遺伝子を不活化する、さらなる工程を含む、本発明1018～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

さらなる遺伝子がCD52をコードする、本発明1041の方法。

[本発明1043]

さらなる遺伝子がヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) である、本発明1041の方法。

[本発明1044]

さらなる遺伝子がグルココルチコイド受容体 (GR) をコードする、本発明1041の方法。

[本発明1045]

さらなる遺伝子がDCK調節経路、特にDCK発現に関与する、本発明1041の方法。

[本発明1046]

工程(a)の免疫細胞が炎症性Tリンパ球、細胞傷害性Tリンパ球、制御性Tリンパ球、またはヘルパーTリンパ球に由来する、本発明1018～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

T細胞がCD4+Tリンパ球および/またはCD8+Tリンパ球に由来する、本発明1046の方法。

[本発明1048]

形質転換された免疫細胞がインビトロで増殖される、本発明1018～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

形質転換された免疫細胞がインビボで増殖される、本発明1018～1047のいずれかの方法。

[本発明1050]

病的細胞が悪性細胞または感染細胞より選択される、本発明1018～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

医用薬剤として用いられる免疫細胞を調製するための、本発明1018～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

がん、免疫疾患、または感染症の処置を必要とする患者におけるがん、免疫疾患、または感染症を処置するための免疫細胞を調製するための、本発明1051の方法。

[本発明1053]

医用薬剤がCD38⁺血液悪性腫瘍の処置用に用いられる、本発明1052の方法。

[本発明1054]

医用薬剤が、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(B細胞ALL)、および/または慢性リンパ性白血病(CLL)、さらに具体的には多発性骨髄腫(MM)の処置用に用いられる、本発明1053の方法。

[本発明1055]

医用薬剤が多発性骨髄腫(MM)の処置用に用いられる、本発明1054の方法。

[本発明1056]

医用薬剤が、難治性/再発性多発性骨髄腫(RRMM)であるMMサブタイプの処置用に用いられる、本発明1055の方法。

[本発明1057]

医用薬剤が急性リンパ芽球性白血病(ALL)の処置用に用いられる、本発明1054の方法。

[本発明1058]

医用薬剤が、マンツル細胞白血病(MCL)などのB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)患者の処置用に用いられる、本発明1054の方法。

[本発明1059]

病的細胞が固形腫瘍細胞である、本発明1018～1053のいずれかの方法。

[本発明1060]

本発明1001～1017のいずれかの抗CD38特異的キメラ抗原受容体(抗CD38 CAR)を発現し、内因性CD38遺伝子が遺伝子不活化または変異されている、操作された免疫細胞(好ましくは、T細胞)。

[本発明1061]

内因性CD38遺伝子およびTCR遺伝子が遺伝子不活化または変異されている、本発明1060の操作された免疫細胞。

[本発明1062]

内因性CD38遺伝子、TCR遺伝子、およびdCK遺伝子が遺伝子不活化または変異されている、本発明1060または本発明1061の操作された免疫細胞。

[本発明1063]

CD38遺伝子と、さらなる遺伝子が、特異的レアカットエンドヌクレアーゼを用いたノックアウト(KO)によって不活化されている、本発明1060～1062のいずれかの操作された免疫細胞。

[本発明1064]

本発明1018～1059のいずれかの方法によって入手可能な、操作された免疫細胞。

[本発明1065]

表現型[CAR CD38]⁺[CD38]⁻という結果になる、本発明1060の操作された免疫細胞。

[本発明1066]

本発明1060～1065のいずれかの少なくとも2個の操作された免疫細胞を含む、免疫細胞集団。

[本発明1067]

患者を処置するための方法であって、以下の工程を含む、方法：

(a)免疫細胞と共通して見られる特定のCD38抗原マーカーを提示する病的細胞の存在について該患者を診断する工程；

(b)本発明1060～1065のいずれかの操作された免疫細胞の集団を調製する工程、または本発明1018～1059のいずれかの方法に従って、操作された免疫細胞の集団を調製する工程；および

(c)該操作された免疫細胞を、該病的細胞について診断された該患者に投与する工程。