

【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】平成29年4月20日(2017.4.20)

【公表番号】特表2016-515810(P2016-515810A)  
 【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)  
 【年通号数】公開・登録公報2016-034  
 【出願番号】特願2016-502317(P2016-502317)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 5/22 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/22  
 C 1 2 N 15/00 A  
 C 1 2 N 15/00 Z N A  
 A 6 1 K 35/17 A  
 A 6 1 K 39/395 G  
 A 6 1 K 39/395 U  
 A 6 1 K 39/395 E  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 0 7  
 C 0 7 K 14/47

【手続補正書】  
 【提出日】平成29年3月13日(2017.3.13)

【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】

アポトーシス誘導ドメインを含む人工細胞死ポリペプチドを含むTリンパ球であって、該ポリペプチドが二量体化因子を用いて二量体化可能であり、該二量体化因子がFK506結合タンパク質(FKBP)リガンドではなく、及び該二量体化因子が該ポリペプチドを二量体化させたとき、アポトーシス誘導シグナルが該Tリンパ球で生成する、前記Tリンパ球。

【請求項2】

前記人工細胞死ポリペプチドが、エピトープ又はミモトープを含む細胞外ドメインと、膜貫通ドメインと、前記アポトーシス誘導ドメインを含む細胞内ドメインとを含む膜貫通タンパク質である、請求項1記載のTリンパ球。

**【請求項3】**

前記ポリペプチドの前記アポトーシス誘導ドメインが、カスパーゼ3、カスパーゼ8若しくはカスパーゼ9であるか、又は、カスパーゼ3、カスパーゼ8若しくはカスパーゼ9を含む、請求項2記載のTリンパ球。

**【請求項4】**

前記二量体化因子が、前記エピトープ又はミモトープに結合する抗体である、請求項2記載のTリンパ球。

**【請求項5】**

前記抗体が、任意の用途について米国食品医薬品局による承認を受けている、請求項4記載のTリンパ球。

**【請求項6】**

前記抗体がリツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該リツキシマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がトシツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該トシツムマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がイブリツモマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該イブリツモマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がオフアツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該オフアツムマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がアレムツズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該アレムツズマブに結合するCD52エピトープ又はCD52ミモトープを含むか；

前記抗体がバシリキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該バシリキシマブに結合するCD25エピトープ又はCD25ミモトープを含むか；

前記抗体がダクリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ダクリズマブに結合するCD25エピトープ又はCD25ミモトープを含むか；

前記抗体がブレンツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ブレンツキシマブに結合するCD30エピトープ又はCD30ミモトープを含むか；

前記抗体がベリムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ベリムマブに結合するB細胞活性化因子(BAFF)エピトープ又はBAFFミモトープを含むか；

前記抗体がセツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該セツキシマブに結合する上皮成長因子受容体(EGFR)エピトープ又はEGFRミモトープを含むか；

前記抗体がパニツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該パニツムマブに結合する上皮成長因子受容体(EGFR)エピトープ又はEGFRミモトープを含むか；

前記抗体がエファリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該エファリズマブに結合するCD11aのエピトープ又はCD11aのミモトープを含むか；

前記抗体がイピリムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該イピリムマブに結合するCD152エピトープ又はCD152ミモトープを含むか；又は

前記抗体がナタリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ナタリズマブに結合する 4インテグリンのエピトープ又は 4インテグリンのミモトープを含む、請求項4記載のTリンパ球。

**【請求項7】**

前記抗体が少なくとも2つの前記ポリペプチド上の前記エピトープに結合したとき、該ポリペプチドの細胞内ドメインが二量体化し、前記Tリンパ球を死滅させるのに十分な集会的アポトーシス誘導シグナルを生成する、請求項4記載のTリンパ球。

**【請求項8】**

Tリンパ球を死滅させるための医薬組成物であって、

該Tリンパ球が、アポトーシス誘導ドメインを各々含む複数の人工細胞死ポリペプチドを含み、

該ポリペプチドが、FK506結合タンパク質(FKBP)リガンドではない二量体化因子を用いて二量体化可能であり、及び該二量体化因子が該ポリペプチドを二量体化させたとき、ア

ポトーシス誘導シグナルが該Tリンパ球で生成することを特徴とし、

該複数の人工細胞死ポリペプチドが二量体化し、該Tリンパ球を死滅させるのに十分な集合的アポトーシス誘導シグナルを生成させるのに十分な量の該二量体化因子を含む、前記医薬組成物。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが、エピトープ又はミモトープを含む細胞外ドメインと、膜貫通ドメインと、前記アポトーシス誘導ドメインを含む細胞内ドメインとを含む膜貫通タンパク質である、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記ポリペプチドの前記アポトーシス誘導ドメインが、カスパーゼ3、カスパーゼ8若しくはカスパーゼ9であるか、又は、カスパーゼ3、カスパーゼ8若しくはカスパーゼ9を含む、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記二量体化因子が、前記エピトープ又はミモトープに結合する抗体である、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記抗体が、任意の用途について米国食品医薬品局による承認を受けている、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記抗体がリツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該リツキシマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がトシツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該トシツムマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がイブリツモマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該イブリツモマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がオフアツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該オフアツムマブに結合するCD20エピトープ又はCD20ミモトープを含むか；

前記抗体がアレムツズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該アレムツズマブに結合するCD52エピトープ又はCD52ミモトープを含むか；

前記抗体がバシリキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該バシリキシマブに結合するCD25エピトープ又はCD25ミモトープを含むか；

前記抗体がダクリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ダクリズマブに結合するCD25エピトープ又はCD25ミモトープを含むか；

前記抗体がブレンツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ブレンツキシマブに結合するCD30エピトープ又はCD30ミモトープを含むか；

前記抗体がベリムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ベリムマブに結合するB細胞活性化因子(BAFF)エピトープ又はBAFFミモトープを含むか；

前記抗体がセツキシマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該セツキシマブに結合する上皮成長因子受容体(EGFR)エピトープ又はEGFRミモトープを含むか；

前記抗体がパニツムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該パニツムマブに結合する上皮成長因子受容体(EGFR)エピトープ又はEGFRミモトープを含むか；

前記抗体がエファリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該エファリズマブに結合するCD11aのエピトープ又はCD11aのミモトープを含むか；

前記抗体がイピリムマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該イピリムマブに結合するCD152エピトープ又はCD152ミモトープを含むか；又は

前記抗体がナタリズマブであり、かつ、前記細胞外ドメインが、該ナタリズマブに結合する4インテグリンのエピトープ又は4インテグリンのミモトープを含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 14】

腫瘍細胞上の抗原を認識するキメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む、請求項1記載のTリ

ンパ球。

【請求項15】

前記腫瘍細胞が固形腫瘍の細胞である、請求項14記載のTリンパ球。

【請求項16】

前記腫瘍細胞が血液癌の細胞である、請求項14記載のTリンパ球。

【請求項17】

前記抗原が、Her2、前立腺幹細胞抗原、 $\alpha$ -フェトタンパク質、癌胎児性抗原、癌抗原-125、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、上皮膜タンパク質、上皮腫瘍抗原、チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原、CD34、CD45、CD99、CD117、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維性酸性タンパク質、肉眼的嚢胞性疾患液タンパク質、HMB-45抗原、タンパク質メラニン-A、myo-D1、筋特異的アクチン、ニューロフィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシス(synaptophysin)、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、二量体形態のピルビン酸キナーゼアイソザイムM2型、異常なrasタンパク質、又は異常なp53タンパク質である、請求項14記載のTリンパ球。

【請求項18】

前記Tリンパ球が、腫瘍細胞上の抗原を認識するキメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記抗原が、Her2、前立腺幹細胞抗原、 $\alpha$ -フェトタンパク質、癌胎児性抗原、癌抗原-125、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、上皮膜タンパク質、上皮腫瘍抗原、チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原、CD34、CD45、CD99、CD117、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維性酸性タンパク質、肉眼的嚢胞性疾患液タンパク質、HMB-45抗原、タンパク質メラニン-A、myo-D1、筋特異的アクチン、ニューロフィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシス(synaptophysin)、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、二量体形態のピルビン酸キナーゼアイソザイムM2型、異常なrasタンパク質、又は異常なp53タンパク質である、請求項18記載の医薬組成物。