

【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2年4月9日(2020.4.9)

【公開番号】特開2020-10699(P2020-10699A)

【公開日】令和2年1月23日(2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-003

【出願番号】特願2019-166068(P2019-166068)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/12	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	5/0783	

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月26日(2020.2.26)

【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】

C D 1 2 3 キメラ抗原受容体 (C D 1 2 3 C A R) であって、

(a) 抗 C D 1 2 3 s c F v 領域、

(b) 7 9 位における N から Q へのアミノ酸置換および 1 7 位における L から E へのアミノ酸置換を有しており、1 0 位における S から P へのアミノ酸置換を有していてもよい、配列番号 1 3 を含む修飾 I g G 4 ヒンジ領域、

(c) 膜貫通ドメイン、

(d) 共刺激シグナル伝達ドメイン、および

(e) T 細胞受容体ゼータ鎖シグナル伝達ドメインを含む、前記 C D 1 2 3 C A R 。

【請求項2】

修飾ヒンジ領域が、10位におけるSからPへのアミノ酸置換を含む、請求項1に記載のCD123CAR。

【請求項3】

抗CD123scFv領域が、ヒト化されている、請求項1または2に記載のCD123CAR。

【請求項4】

抗CD123scFv領域が、組換え免疫毒素26292のVLおよび VHドメインまたは組換え免疫毒素32716のVLおよび VHドメインを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項5】

共刺激シグナル伝達ドメインが、CD27共刺激シグナル伝達ドメイン、CD28共刺激シグナル伝達ドメイン、4-1BB共刺激シグナル伝達ドメイン、およびOX40共刺激シグナル伝達ドメインからなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項6】

膜貫通ドメインが、CD28膜貫通ドメインまたは、配列番号10の残基530～531に対応するアミノ酸残基においてロイシン-ロイシン(LL)からグリシン-グリシン(GG)への置換を有する修飾CD28膜貫通ドメインである、請求項1～5のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項7】

scFvのVLドメインとVHドメインとの間にG4Sリンクをさらに含む、請求項1～6のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項8】

抗CD123scFv領域が、組換え免疫毒素26292のVLおよび VHドメインを含み、膜貫通ドメインが、配列番号10の残基530～531に対応するアミノ酸残基においてロイシン-ロイシン(LL)からグリシン-グリシン(GG)への置換を有する修飾CD28膜貫通ドメインであり、かつ共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28共刺激シグナル伝達ドメインである、請求項1～7のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項9】

配列番号12のアミノ酸残基23～259のアミノ酸配列を含む、請求項8に記載のCD123CAR。

【請求項10】

抗CD123scFv領域が、組換え免疫毒素32716のVLおよび VHドメインを含み、膜貫通ドメインが、配列番号10の残基530～531に対応するアミノ酸残基においてロイシン-ロイシン(LL)からグリシン-グリシン(GG)への置換を有する修飾CD28膜貫通ドメインであり、かつ共刺激シグナル伝達ドメインが、CD28共刺激シグナル伝達ドメインである、請求項1～7のいずれか一項に記載のCD123CAR。

【請求項11】

配列番号11のアミノ酸残基23～266のアミノ酸配列を含む、請求項10に記載のCD123CAR。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載のCD123CARを発現する、T細胞集団。

【請求項13】

急性骨髓性白血病(AML)の治療における使用のための、請求項12に記載のT細胞集団を含む、医薬組成物。

【請求項14】

治療が、非経口注射によりAMLを有する対象に該T細胞集団を投与することを含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

該T細胞集団が、該AMLを有する対象にとって自己である、請求項13に記載の医薬

組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

【化5】

receptor in ovarian cancer xenograft model. *Cancer Gene Ther.* 2009. 16(6): p. 489-97.

50. Strohl, W.R., Optimization of Fc-mediated effector functions of monoclonal antibodies. *Curr Op Biotech.* 2009. 20:685-691.

発明の態様

[1] C D 1 2 3 キメラ抗原受容体 (C D 1 2 3 C A R) 遺伝子であって、S 2 2 8 P アミノ酸置換および L 2 3 5 E アミノ酸置換をコードするヌクレオチド配列を含む修飾 I g G 4 ヒンジ領域と、

T 細胞受容体 (T C R) ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインと
にインフレームで融合した抗 C D 1 2 3 s c F v 領域を含む、前記遺伝子。

[2] 修飾 I g G 4 ヒンジ領域が、N 2 9 7 Q 置換をコードするヌクレオチド配列をさらに含む、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[3] 抗 C D 1 2 3 s c F v 領域が、組換え免疫毒素 2 6 2 9 2 または 3 2 7 1 6 の V H ドメインおよび V L ドメインをコードする、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[4] 抗 C D 1 2 3 s c F v 領域が、ヒト化されている、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[5] C D 2 7 共刺激シグナル伝達ドメイン、C D 2 8 共刺激シグナル伝達ドメイン、4-1 B B 共刺激シグナル伝達ドメイン、O X 4 0 共刺激シグナル伝達ドメイン、またはこれらの任意の組合せから選択される少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[6] 配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4から選択されるヌクレオチド配列を含む、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[7] 遺伝子が、配列番号9、配列番号10、配列番号11、または配列番号12を含むアミノ酸配列をコードする、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[8] 遺伝子が、ウイルスベクター内に挿入された発現力セットの一部である、態様1に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[9] 発現力セットが、切断型上皮成長因子受容体 (E G F R t) 、切断型 C D 1 9 (C D 1 9 t) 遺伝子、または誘導性カスパーゼ9遺伝子から選択されるアクセサリー遺伝子をさらに含む、態様7に記載の C D 1 2 3 C A R 遺伝子。

[10] C D 1 2 3 C A R 遺伝子を含む発現力セットを含むウイルスベクターにより形質導入されたヒトT細胞集団であって、該遺伝子は、

S 2 2 8 P アミノ酸置換および L 2 3 5 E アミノ酸置換をコードするヌクレオチド配列を含む修飾 I g G 4 ヒンジ領域と、

少なくとも1つの共刺激シグナル伝達ドメインと、
T 細胞受容体 (T C R) ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインと
にインフレームで融合した抗 C D 1 2 3 s c F v 領域を含み、
C D 1 2 3 C A R 遺伝子を発現する、前記ヒトT細胞集団。

[11] 修飾 I g G 4 ヒンジ領域が、N 2 9 7 Q アミノ酸置換をコードするヌクレオチド配列をさらに含む、態様10に記載のヒトT細胞集団。

[12] C D 1 2 3 C A R 遺伝子が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列

番号 4 から選択されるヌクレオチド配列を含む、態様 10 に記載のヒト T 細胞集団。

[13] 遺伝子が、配列番号 9 、配列番号 10 、配列番号 11 、または配列番号 12 を含むアミノ酸配列をコードする、態様 9 に記載のヒト T 細胞集団。

[16] 対象における A M L を処置する方法であって、第 1 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が形質導入された第 1 の T 細胞集団を対象に投与するステップを含み、第 1 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が、

S 2 2 8 P 置換、 L 2 3 5 E 置換、および N 2 9 7 Q 置換をコードするヌクレオチド配列を含む修飾 I g G 4 ヒンジ領域と、

少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達ドメインと、

T 細胞受容体 (T C R) ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインと
にインフレームで融合した抗 C D 1 2 3 s c F v 領域を含む、前記方法。

[17] 第 1 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が、配列番号 3 または配列番号 4 から選択されるヌクレオチド配列を含む、態様 16 に記載の方法。

[18] 第 1 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が形質導入された第 1 の T 細胞集団を、第 2 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が形質導入された第 2 の T 細胞集団と組み合わせて、対象に投与するステップをさらに含み、第 2 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が、

S 2 2 8 P 置換、 L 2 3 5 E 置換、および N 2 9 7 Q 置換を含む修飾 I g G 4 ヒンジ領域と、

少なくとも 1 つの共刺激シグナル伝達ドメインと、

T 細胞受容体 (T C R) ゼータ鎖のシグナル伝達ドメインと
にインフレームで融合した抗 C D 1 2 3 s c F v 領域を含む、態様 17 に記載の方法。

[19] 第 2 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が、配列番号 3 または配列番号 4 から選択されるヌクレオチド配列を含み、第 2 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子のヌクレオチド配列が、態様 17 で選択されたヌクレオチド配列と同じではない、態様 18 に記載の方法。

[20] 第 1 の C D 1 2 3 C A R 遺伝子が形質導入された第 1 の T 細胞集団を、幹細胞移植、放射線療法、手術による切除、化学療法剤、免疫療法剤、標的化治療剤、またはこれらの組合せから選択される 1 種または複数の抗がん治療と組み合わせて投与するステップをさらに含む、態様 16 に記載の方法。