

【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 6 年 4 月 12 日(2024.4.12)

【公開番号】特開 2023-164900(P2023-164900A)

【公開日】令和 5 年 11 月 14 日(2023.11.14)

【年通号数】公開公報(特許)2023-214

【出願番号】特願 2023-139792(P2023-139792)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

10

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

20

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/66(2017.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

30

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 5/0784(2010.01)

C 1 2 N 5/0775(2010.01)

C 1 2 N 5/0789(2010.01)

G 0 1 N 33/53(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 38/02

40

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 35/768

A 6 1 K 35/17

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/66

50

A 6 1 K 48/00  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 37/04  
C 0 7 K 19/00  
C 1 2 N 15/62 Z  
C 1 2 N 15/63 Z  
C 1 2 N 15/86 Z  
C 1 2 N 5/10  
C 1 2 N 5/0783  
C 1 2 N 5/0784  
C 1 2 N 5/0775  
C 1 2 N 5/0789  
G 0 1 N 33/53 D

10

## 【手続補正書】

【提出日】令和6年4月3日(2024.4.3)

## 【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

20

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

T細胞の集団を分化させる方法であって、インターフェロンガンマ（IFN）発現の増加をもたらす条件下で、T細胞の集団をIL12と接触させ、それによりT細胞の前記集団を分化させて、分化したT細胞の集団を提供することを含み、前記接触がin vitroまたはex vivoで行われる、方法。

【請求項2】

前記接触がin vitroで行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記接触が、T細胞の前記集団を0.01～1000ng/mLのIL12と接触させることを含む、請求項1または2に記載の方法。

30

【請求項4】

前記IL12が不安定化ドメイン（DD）に作動可能に連結されている、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

前記DDが、親タンパク質、または前記親タンパク質と比較して1個、2個、3個、もしくはそれ以上のアミノ酸変異を有する変異タンパク質に由来し、前記親タンパク質が、配列番号3のアミノ酸配列を含むヒトタンパク質FKBP、

配列番号1のアミノ酸配列を含むヒトDHFR（hDHFR）、

40

配列番号2のアミノ酸配列を含む大腸菌DHFR（ecDHFR）、

配列番号4のアミノ酸配列を含むPDE5、

配列番号5のアミノ酸配列を含むPPAR、

配列番号6のアミノ酸配列を含むCA2、および

配列番号7のアミノ酸配列を含むNQO2

から選択される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記親タンパク質がhDHFRであり、前記DDが、

hDHFR（I17V）、hDHFR（F59S）、hDHFR（N65D）、hDHFR（K81R）、hDHFR（A107V）、hDHFR（Y122I）、hDHFR

50

(N127Y)、hDHFR(M140I)、hDHFR(K185E)、hDHFR(N186D)、hDHFR(M140I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; N127Y)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; I17V)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Y122I)、およびhDHFR(野生型のアミノ酸2～187; K185E)から選択される単一変異;

hDHFR(C7R、Y163C)、hDHFR(A10V、H88Y)、hDHFR(Q36K、Y122I)、hDHFR(M53T、R138I)、hDHFR(T57A、I72A)、hDHFR(E63G、I176F)、hDHFR(G21T、Y122I)、hDHFR(L74N、Y122I)、hDHFR(V75F、Y122I)、hDHFR(L94A、T147A)、DHFR(V121A、Y22I)、hDHFR(Y122I、A125F)、hDHFR(H131R、E144G)、hDHFR(T137R、F143L)、hDHFR(Y178H、E18IG)、hDHFR(Y183H、K185E)、hDHFR(E162G、I176F) hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; I17V、Y122I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Y122I、M140I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; N127Y、Y122I)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; E162G、I176F)、およびhDHFR(野生型のアミノ酸2～187; H131R、E144G)、およびhDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Y122I、A125F)から選択される二重変異;

10

hDHFR(V9A、S93R、P150L)、hDHFR(I8V、K133E、Y163C)、hDHFR(L23S、V121A、Y157C)、hDHFR(K19E、F89L、E181G)、hDHFR(Q36F、N65F、Y122I)、hDHFR(G54R、M140V、S168C)、hDHFR(V110A、V136M、K177R)、hDHFR(Q36F、Y122I、A125F)、hDHFR(N49D、F59S、D153G)、hDHFR(G21E、I72V、I176T)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Q36F、Y122I、A125F)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Y122I、H131R、E144G)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; E31D、F32M、V116I)、およびhDHFR(野生型のアミノ酸2～187; Q36F、N65F、Y122I)から選択される三重変異;

20

または  
hDHFR(V2A、R33G、Q36R、L100P、K185R)、hDHFR(野生型のアミノ酸2～187; D22S、F32M、R33S、Q36S、N65S)、hDHFR(I17N、L98S、K99R、M112T、E151G、E162G、E172G)、hDHFR(G16S、I17V、F89L、D96G、K123E、M140V、D146G、K156R)、hDHFR(K81R、K99R、L100P、E102G、N108D、K123R、H128R、D142G、F180L、K185E)、hDHFR(R138G、D142G、F143S、K156R、K158E、E162G、V166A、K177E、Y178C、K185E、N186S)、hDHFR(N14S、P24S、F35L、M53T、K56E、R92G、S93G、N127S、H128Y、F135L、F143S、L159P、L160P、E173A、F180L)、hDHFR(F35L、R37G、N65A、L68S、K69E、R71G、L80P、K99G、G117D、L132P、I139V、M140I、D142G、D146G、E173G、D187G)、hDHFR(L28P、N30H、M38V、V44A、L68S、N73G、R78G、A97T、K99R、A107T、K109R、D111N、L134P、F135V、T147A、I152V、K158R、E172G、V182A、E184R)、hDHFR(V2A、I17V、N30D、E31G、Q36R、F59S、K69E、I72T、H88Y、F89L、N108D、K109E、V110A、I115V、Y122D、L132P、F135S、M140V、E144G、T147A、Y157C、V170A、K174R、N186S)、hDHFR(L100P、E102G、Q103R、P104S、E105G、N108D、

30

40

50

V 1 1 3 A、W 1 1 4 R、Y 1 2 2 C、M 1 2 6 I、N 1 2 7 R、H 1 2 8 Y、L 1 3 2 P、F 1 3 5 P、I 1 3 9 T、F 1 4 8 S、F 1 4 9 L、I 1 5 2 V、D 1 5 3 A、D 1 6 9 G、V 1 7 0 A、I 1 7 6 A、K 1 7 7 R、V 1 8 2 A、K 1 8 5 R、N 1 8 6 S)、および h D H F R ( A 1 0 T、Q 1 3 R、N 1 4 S、N 2 0 D、P 2 4 S、N 3 0 S、M 3 8 T、T 4 0 A、K 4 7 R、N 4 9 S、K 5 6 R、I 6 1 T、K 6 4 R、K 6 9 R、I 7 2 A、R 7 8 G、E 8 2 G、F 8 9 L、D 9 6 G、N 1 0 8 D、M 1 1 2 V、W 1 1 4 R、Y 1 2 2 D、K 1 2 3 E、I 1 3 9 V、Q 1 4 1 R、D 1 4 2 G、F 1 4 8 L、E 1 5 1 G、E 1 5 5 G、Y 1 5 7 R、Q 1 7 1 R、Y 1 8 3 C、E 1 8 4 G、K 1 8 5 d e l、D 1 8 7 N) から選択される四重またはそれ以上の変異

を有する変異タンパク質を含む、請求項 5 に記載の方法。

10

【請求項 7】

T 細胞の前記集団を抗 C D 3 抗体および抗 C D 2 8 抗体と接触させることをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記抗 C D 3 抗体および抗 C D 2 8 抗体が磁気ビーズに結合している、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

T 細胞の前記集団を前記抗 C D 3 抗体および前記抗 C D 2 8 抗体と接触させることを少なくとも 1 回行われる、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

20

T 細胞の前記集団を前記抗 C D 3 抗体および前記抗 C D 2 8 抗体と接触させることが *i n v i t r o* で行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

T 細胞の前記集団を前記抗 C D 3 抗体および前記抗 C D 2 8 抗体と接触させることが、T 細胞の前記集団を I L 1 2 と接触させる前および / または後に行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

分化した T 細胞を収集することをさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

30

癌の治療に使用するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法によって得られた T 細胞の前記集団を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

末梢血から T 細胞を収集する方法であって、  
請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法によって、前記末梢血から単離された T 細胞の集団を分化させること  
を含む、方法。

【請求項 15】

前記末梢血が単核球を含み、T 細胞の前記集団が前記単核球から単離される、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 16】

癌を有する被験体を治療するための、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法によって産生された分化した T 細胞の前記集団を含む組成物。

【請求項 17】

T 細胞の集団を増大する方法であって、配列番号 7 8 5 および 8 0 3 を含む膜結合 I L 1 5 および I L 1 5 受容体 サブユニット ( I L 1 5 / I L 1 5 R a 複合体 ) を発現するように T 細胞の集団を改変することを含み、前記改変が I F N の増加した発現をもたらし、それにより T 細胞の前記集団を増大して T 細胞の増大した集団を提供し、前記方法が *i n v i t r o* または *e x v i v o* で行われる、方法。

【請求項 18】

50

外来性 I L 2 の非存在下で増大が生じる、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 I L 15 / I L 15 R a 複合体が不安定化ドメイン (D D) に作動可能に連結されている、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 D D が、親タンパク質、または親タンパク質と比較して 1 個、2 個、3 個、もしくはそれ以上のアミノ酸変異を有する変異タンパク質に由来し、前記親タンパク質が、

配列番号 3 のアミノ酸配列を含むヒトタンパク質 F K B P、

配列番号 1 のアミノ酸配列を含む h D H F R、

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む e c D H F R、

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む P D E 5、

配列番号 5 のアミノ酸配列を含む P P A R、

配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C A 2、および

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む N Q O 2

から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記親タンパク質が h D H F R であり、前記 D D が、

h D H F R ( I 17 V )、h D H F R ( F 59 S )、h D H F R ( N 65 D )、h D H F R ( K 81 R )、h D H F R ( A 107 V )、h D H F R ( Y 122 I )、h D H F R ( N 127 Y )、h D H F R ( M 140 I )、h D H F R ( K 185 E )、h D H F R ( N 186 D )、h D H F R ( M 140 I )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; N 127 Y )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; I 17 V )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Y 122 I )、および h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; K 185 E ) から選択される単一変異；

h D H F R ( C 7 R、Y 163 C )、h D H F R ( A 10 V、H 88 Y )、h D H F R ( Q 36 K、Y 122 I )、h D H F R ( M 53 T、R 138 I )、h D H F R ( T 57 A、I 72 A )、h D H F R ( E 63 G、I 176 F )、h D H F R ( G 21 T、Y 122 I )、h D H F R ( L 74 N、Y 122 I )、h D H F R ( V 75 F、Y 122 I )、h D H F R ( L 94 A、T 147 A )、D H F R ( V 121 A、Y 22 I )、h D H F R ( Y 122 I、A 125 F )、h D H F R ( H 131 R、E 144 G )、h D H F R ( T 137 R、F 143 L )、h D H F R ( Y 178 H、E 18 I G )、h D H F R ( Y 183 H、K 185 E )、h D H F R ( E 162 G、I 176 F )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; I 17 V、Y 122 I )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Y 122 I、M 140 I )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; N 127 Y、Y 122 I )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; E 162 G、I 176 F )、および h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; H 131 R、E 144 G )、および h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Y 122 I、A 125 F ) から選択される二重変異；

h D H F R ( V 9 A、S 93 R、P 150 L )、h D H F R ( I 8 V、K 133 E、Y 163 C )、h D H F R ( L 23 S、V 121 A、Y 157 C )、h D H F R ( K 19 E、F 89 L、E 181 G )、h D H F R ( Q 36 F、N 65 F、Y 122 I )、h D H F R ( G 54 R、M 140 V、S 168 C )、h D H F R ( V 110 A、V 136 M、K 177 R )、h D H F R ( Q 36 F、Y 122 I、A 125 F )、h D H F R ( N 49 D、F 59 S、D 153 G )、h D H F R ( G 21 E、I 72 V、I 176 T )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Q 36 F、Y 122 I、A 125 F )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Y 122 I、H 131 R、E 144 G )、h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; E 31 D、F 32 M、V 116 I )、および h D H F R ( 野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; Q 36 F、N 65 F、Y 122 I ) から選択される三重変異；または

h D H F R ( V 2 A、R 33 G、Q 36 R、L 100 P、K 185 R )、h D H F R (

10

20

30

40

50

野生型のアミノ酸 2 ~ 187 ; D 2 2 S、F 3 2 M、R 3 3 S、Q 3 6 S、N 6 5 S)、  
h D H F R ( I 1 7 N、L 9 8 S、K 9 9 R、M 1 1 2 T、E 1 5 1 G、E 1 6 2 G、E  
1 7 2 G)、h D H F R ( G 1 6 S、I 1 7 V、F 8 9 L、D 9 6 G、K 1 2 3 E、M 1  
4 0 V、D 1 4 6 G、K 1 5 6 R)、h D H F R ( K 8 1 R、K 9 9 R、L 1 0 0 P、E  
1 0 2 G、N 1 0 8 D、K 1 2 3 R、H 1 2 8 R、D 1 4 2 G、F 1 8 0 L、K 1 8 5 E  
)、h D H F R ( R 1 3 8 G、D 1 4 2 G、F 1 4 3 S、K 1 5 6 R、K 1 5 8 E、E 1  
6 2 G、V 1 6 6 A、K 1 7 7 E、Y 1 7 8 C、K 1 8 5 E、N 1 8 6 S)、h D H F R  
( N 1 4 S、P 2 4 S、F 3 5 L、M 5 3 T、K 5 6 E、R 9 2 G、S 9 3 G、N 1 2 7  
S、H 1 2 8 Y、F 1 3 5 L、F 1 4 3 S、L 1 5 9 P、L 1 6 0 P、E 1 7 3 A、F 1  
8 0 L)、h D H F R ( F 3 5 L、R 3 7 G、N 6 5 A、L 6 8 S、K 6 9 E、R 7 1 G  
、L 8 0 P、K 9 9 G、G 1 1 7 D、L 1 3 2 P、I 1 3 9 V、M 1 4 0 I、D 1 4 2 G  
、D 1 4 6 G、E 1 7 3 G、D 1 8 7 G)、h D H F R ( L 2 8 P、N 3 0 H、M 3 8 V  
、V 4 4 A、L 6 8 S、N 7 3 G、R 7 8 G、A 9 7 T、K 9 9 R、A 1 0 7 T、K 1 0  
9 R、D 1 1 1 N、L 1 3 4 P、F 1 3 5 V、T 1 4 7 A、I 1 5 2 V、K 1 5 8 R、E  
1 7 2 G、V 1 8 2 A、E 1 8 4 R)、h D H F R ( V 2 A、I 1 7 V、N 3 0 D、E 3  
1 G、Q 3 6 R、F 5 9 S、K 6 9 E、I 7 2 T、H 8 8 Y、F 8 9 L、N 1 0 8 D、K  
1 0 9 E、V 1 1 0 A、I 1 1 5 V、Y 1 2 2 D、L 1 3 2 P、F 1 3 5 S、M 1 4 0 V  
、E 1 4 4 G、T 1 4 7 A、Y 1 5 7 C、V 1 7 0 A、K 1 7 4 R、N 1 8 6 S)、h D  
H F R ( L 1 0 0 P、E 1 0 2 G、Q 1 0 3 R、P 1 0 4 S、E 1 0 5 G、N 1 0 8 D、  
V 1 1 3 A、W 1 1 4 R、Y 1 2 2 C、M 1 2 6 I、N 1 2 7 R、H 1 2 8 Y、L 1 3 2  
P、F 1 3 5 P、I 1 3 9 T、F 1 4 8 S、F 1 4 9 L、I 1 5 2 V、D 1 5 3 A、D 1  
6 9 G、V 1 7 0 A、I 1 7 6 A、K 1 7 7 R、V 1 8 2 A、K 1 8 5 R、N 1 8 6 S)  
、および h D H F R ( A 1 0 T、Q 1 3 R、N 1 4 S、N 2 0 D、P 2 4 S、N 3 0 S、  
M 3 8 T、T 4 0 A、K 4 7 R、N 4 9 S、K 5 6 R、I 6 1 T、K 6 4 R、K 6 9 R、  
I 7 2 A、R 7 8 G、E 8 2 G、F 8 9 L、D 9 6 G、N 1 0 8 D、M 1 1 2 V、W 1 1  
4 R、Y 1 2 2 D、K 1 2 3 E、I 1 3 9 V、Q 1 4 1 R、D 1 4 2 G、F 1 4 8 L、E  
1 5 1 G、E 1 5 5 G、Y 1 5 7 R、Q 1 7 1 R、Y 1 8 3 C、E 1 8 4 G、K 1 8 5 d  
e l、D 1 8 7 N) から選択される四重またはそれ以上の変異  
を有する変異タンパク質を含む、請求項 20 に記載の方法。

10

20

30

## 【請求項 22】

癌の治療に使用するための医薬組成物であって、請求項 18 ~ 21 のいずれかに記載の  
方法によって得られた T 細胞の前記集団を含む、医薬組成物。

## 【請求項 23】

癌を有する被験体を治療するための、請求項 18 ~ 22 のいずれかに記載の方法によっ  
て産生された増大した T 細胞の前記集団を含む組成物。

40

50