

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-529970(P2020-529970A)

【公表日】令和2年10月15日(2020.10.15)

【年通号数】公開・登録公報2020-042

【出願番号】特願2019-572373(P2019-572373)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/64	(2017.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	47/65	(2017.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/64	
C 0 7 K	14/725	Z N A
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	47/68	

A 6 1 K	47/65	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	39/395	G

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年6月1日(2021.6.1)

## 【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】

キメラ抗原受容体(CAR)であって、以下：

細胞外リガンド結合ドメイン；

膜貫通ドメイン；

細胞内シグナル伝達ドメイン；及び

ある化合物の存在下でユビキチンリガーゼにより結合され得るユビキチン標的化タンパク質

を含み、

ユビキチン標的化タンパク質はセレブロン結合部位のヘアピンモチーフを含む135未満のアミノ酸長からなる、

前記キメラ抗原受容体。

## 【請求項2】

細胞外リガンド結合ドメインが、抗B細胞成熟抗原(BCMA)一本鎖Fvアミノ酸配列であり、場合により、抗BCMA一本鎖Fvアミノ酸配列が配列番号29を含む、請求項1に記載のCAR。

## 【請求項3】

膜貫通ドメインが、CD4、CD8、CD3又はCD28の膜貫通ドメインから選択され、場合により、CD8 膜貫通ドメインが配列番号17を含む、請求項1又は2に記載のCAR。

## 【請求項4】

細胞内シグナル伝達ドメインが免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ(ITAM)であり、場合により、ITAMが、CD3ゼータ、FcRガンマ、FcRベータ、FcRイプシロン、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79b又はCD66dのITAMから選択され、特に、CD3 シグナル伝達ドメインが配列番号20を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のCAR。

## 【請求項5】

共刺激ドメインをさらに含み、場合により、共刺激ドメインが、CD28、CD27、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、ICOS(CD278)、CD30、CD40、PD-1(CD279)、CD2、CD7、NKG2C(CD94)又はB7-H3(CD276)の共刺激ドメインから選択され、特に、共刺激ドメインが配列番号21を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のCAR。

## 【請求項6】

ユビキチン標的化タンパク質がCARのC末端上にあり、場合により、ユビキチン標的化タンパク質が、リンカーにより細胞内シグナル伝達ドメインから分離されており、例えば、リンカーが、 $(GS)_n$ 及び/又は $(GGGGS)_p$ を含み、ここで $n=1 \sim 10$ 且 $p=1 \sim 3$ であり、特に、

リンカーが、配列番号23～26のいずれか1つを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項7】

化合物が免疫調節イミド薬(IMiD)であり、場合により、IMiDが、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド又はその機能的誘導体若しくは類似体から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項8】

ユビキチン標的化タンパク質が、配列番号6～14及び27からなる群から選択される配列からなる、請求項1～7のいずれか1項に記載のCAR。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載のCARをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項10】

請求項9に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項11】

請求項9に記載のポリヌクレオチド又は請求項10に記載の発現ベクターを含む細胞であって、場合により、免疫調節細胞であり、例えば、T細胞である、細胞。

【請求項12】

治療法において使用するための、請求項11に記載の細胞。

【請求項13】

請求項11に記載の複数の細胞を含む医薬組成物。

【請求項14】

治療法、例えば遺伝子療法の方法において使用するための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

免疫調節細胞を操作する方法であって、以下：

(a) 免疫調節細胞を提供すること；

(b) 請求項9に記載のポリヌクレオチド又は請求項10に記載の発現ベクターを、前記免疫調節細胞に形質導入又はトランスフェクトすること；及び

(c) 前記ポリヌクレオチド又は前記発現ベクターを、免疫調節細胞中で発現させることを含む、前記方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0224

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0224】

本明細書中に記載される実施形態は、本発明の全ての態様に適用され得ることが理解されるであろう。さらに、この明細書中で引用される全ての刊行物、例えば限定するものではないが、特許及び特許出願などは、完全に示されるかのように参照により本明細書中に組み込まれる。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

[実施形態1] ポリペプチド配列のレベルを制御する方法であって、以下：

a) 前記ポリペプチド配列と、セレブロン結合部位のヘアピンモチーフを含む135未満のアミノ酸長からなるユビキチン標的化タンパク質とを含む融合タンパク質を投与すること、及び

b) ユビキチン標的化タンパク質とセレブロンとの結合を媒介する化合物を投与することによりポリペプチド配列のレベルを制御することを含む、前記方法。

[実施形態2] ヘアピンモチーフが、配列番号2～5、又は各アミノ酸配列中に存在するGLY残基を除いて1又は2個のアミノ酸が置換、付加又は欠失されていてもよいその機能的変

異体からなる群から選択される配列を含む、実施形態1に記載の方法。

[実施形態3]ヘアピンモチーフが、配列番号2～5からなる群から選択される配列を含む、実施形態1～2のいずれかに記載の方法。

[実施形態4]ユビキチン標的化タンパク質が、100未満のアミノ酸長からなるポリペプチド配列である、実施形態1～3のいずれかに記載の方法。

[実施形態5]ユビキチン標的化タンパク質が、ユビキチン化部位として機能するリシン残基を含む、実施形態1～4のいずれかに記載の方法。

[実施形態6]ユビキチン標的化タンパク質が、配列番号6～14及び27からなる群から選択される配列を含む、実施形態1～5のいずれかに記載の方法。

[実施形態7]ユビキチン標的化タンパク質とセレブロンとの結合を媒介する化合物を投与することにより制御されるポリペプチド配列が、膜貫通タンパク質である、実施形態1～6のいずれかに記載の方法。

[実施形態8]ユビキチン標的化タンパク質とセレブロンとの結合を媒介する化合物を投与することにより制御されるポリペプチド配列が、キメラ抗原受容体(CAR)である、実施形態1～7のいずれかに記載の方法。

[実施形態9]化合物が免疫調節イミド薬(IMiD)である、実施形態1～8のいずれかに記載の方法。

[実施形態10]IMiDが、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド又はその機能的誘導体若しくは類似体から選択される、実施形態9に記載の方法。

[実施形態11]キメラ抗原受容体(CAR)であって、以下：

細胞外リガンド結合ドメイン；

膜貫通ドメイン；

細胞内シグナル伝達ドメイン；及び

ある化合物の存在下でユビキチンリガーゼにより結合され得る実施形態1～6のいずれかに記載のユビキチン標的化タンパク質

を含む、前記キメラ抗原受容体。

[実施形態12]細胞外リガンド結合ドメインが、抗B細胞成熟抗原(BCMA)一本鎖Fvアミノ酸配列である、実施形態11に記載のCAR。

[実施形態13]抗BCMA一本鎖Fvアミノ酸配列が配列番号29を含む、実施形態12に記載のCAR。

[実施形態14]膜貫通ドメインが、CD4、CD8、CD3又はCD28の膜貫通ドメインから選択される、実施形態11～13のいずれかに記載のCAR。

[実施形態15]CD8 膜貫通ドメインが配列番号17を含む、実施形態14に記載のCAR。

[実施形態16]細胞内シグナル伝達ドメインが免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ(ITAM)である、実施形態11～15のいずれかに記載のCAR。

[実施形態17]ITAMが、CD3ゼータ、FcRガンマ、FcRベータ、FcRイプシロン、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79b又はCD66dのITAMから選択される、実施形態16に記載のCAR。

[実施形態18]CD3 シグナル伝達ドメインが配列番号20を含む、実施形態17に記載のCAR。

[実施形態19]共刺激ドメインをさらに含む、実施形態11～18のいずれかに記載のCAR。

[実施形態20]共刺激ドメインが、CD28、CD27、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、ICOS(CD278)、CD30、CD40、PD-1(CD279)、CD2、CD7、NKG2C(CD94)又はB7-H3(CD276)の共刺激ドメインから選択される、実施形態19に記載のCAR。

[実施形態21]共刺激ドメインが配列番号21を含む、実施形態19～20のいずれかに記載のCAR。

[実施形態22]ユビキチン標的化タンパク質がCARのC末端上にある、実施形態11～21のいずれかに記載のCAR。

[実施形態23]ユビキチン標的化タンパク質が、リンカーにより細胞内シグナル伝達ド

メインから分離されている、実施形態 11～22 のいずれかに記載のCAR。

[実施形態 24] リンカーが、(GS)<sub>n</sub>及び/又は(GGGGS)<sub>p</sub>を含み、ここでn=1～10且つp=1～3である、実施形態 23 に記載のCAR。

[実施形態 25] リンカーが、配列番号 23～26 のいずれか1つを含む、実施形態 24 に記載のCAR。

[実施形態 26] 化合物が免疫調節イミド薬(IMiD)である、実施形態 11～25 のいずれかに記載のCAR。

[実施形態 27] IMiDが、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド又はその機能的誘導体若しくは類似体から選択される、実施形態 26 に記載のCAR。

[実施形態 28] ポリペプチド配列と、セレブロン結合部位のヘアピンモチーフを含む135未満のアミノ酸長からなるユビキチン標的化タンパク質とを含む融合タンパク質。

[実施形態 29] ユビキチン標的化タンパク質が、配列番号6～14及び27からなる群から選択される配列からなる、実施形態 28 に記載の融合タンパク質。

[実施形態 30] 実施形態 1～10 のいずれかに記載のユビキチン標的化タンパク質、実施形態 11～27 のいずれかに記載のCAR、又は実施形態 28～29 のいずれかに記載の融合タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

[実施形態 31] 実施形態 30 に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

[実施形態 32] 実施形態 30 に記載のポリヌクレオチド又は実施形態 31 に記載の発現ベクターを含む細胞。

[実施形態 33] 免疫調節細胞である、実施形態 32 に記載の細胞。

[実施形態 34] T細胞である、実施形態 33 に記載の細胞。

[実施形態 35] 治療法において使用するための、実施形態 32～34 のいずれかに記載の細胞。

[実施形態 36] 実施形態 32～34 のいずれかに記載の複数の細胞を含む医薬組成物。

[実施形態 37] 製薬上許容可能な賦形剤、担体、又は希釈剤をさらに含む、実施形態 36 に記載の医薬組成物。

[実施形態 38] 治療法において使用するための、実施形態 36 又は実施形態 37 に記載の医薬組成物。

[実施形態 39] 治療法が遺伝子療法の方法である、実施形態 38 に記載の医薬組成物。

[実施形態 40] 免疫調節細胞を操作する方法であって、以下：

- (a) 免疫調節細胞を提供すること；
- (b) 実施形態 30 に記載のポリヌクレオチド又は実施形態 31 に記載の発現ベクターを、前記免疫調節細胞に形質導入又はトランスフェクトすること；及び
- (c) 前記ポリヌクレオチド又は前記発現ベクターを、免疫調節細胞中で発現させることを含む、前記方法。