

【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 4 年 1 月 25 日(2022.1.25)

【公開番号】特開 2021-72827(P2021-72827A)

【公開日】令和 3 年 5 月 13 日(2021.5.13)

【年通号数】公開・登録公報 2021-022

【出願番号】特願 2021-10816(P2021-10816)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 1 月 14 日(2022.1.14)

【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】

30

改変型 T リンパ球であって：

a) 第一の抗原を結合する第一の細胞外抗原結合ドメインと、第一の細胞内シグナルドメインとを含む、第一のポリペプチドであって、該第一の抗原が、腫瘍細胞上の抗原、腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原であり、該第一のポリペプチドが、共刺激性ドメインを含まない、前記第一のポリペプチド；及び

b) 第二の抗原を結合する第二の細胞外抗原結合ドメイン、又は該第二の抗原を結合する受容体と、1 以上の共刺激性ドメインを含む第二の細胞内シグナルドメインとを含む、第二のポリペプチドを含み、

該第二の抗原が、腫瘍微環境に関連し、かつ成長因子、サイトカイン、又はインターロイキンであり；かつ

40

該改変型 T リンパ球が、該第一のシグナルドメイン及び該第二のシグナルドメインの両方がそれぞれ該第一の抗原及び該第二の抗原により活性化された場合にのみ、最大の細胞傷害性を呈するようになる、前記改変型 T リンパ球。

【請求項 2】

前記第一の抗原結合ドメイン又は前記第二の抗原結合ドメインのいずれか又は両方が、s cFv 抗体断片である、請求項 1 記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 3】

前記第一の抗原が、腫瘍細胞上の抗原である、請求項 1 又は 2 記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 4】

前記腫瘍細胞が、固形腫瘍中の細胞である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の改変型 T

50

リンパ球。

【請求項 5】

前記第一の抗原が、腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原である、請求項 1 又は 2 記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 6】

前記腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原が、Her2、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、PSMA、BCMA、アルファ-フェトプロテイン (AFP)、癌胎児性抗原 (CEA)、癌抗原-125 (CA-125)、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、上皮性膜タンパク質 (EMA)、上皮性腫瘍抗原 (ETA)、チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原 (MAGE)、CD34、CD45、CD99、CD117、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維酸性タンパク質 (GFAP)、肉眼的嚢胞性疾患液体タンパク質 (GCDPF-15)、HMB-45 抗原、タンパク質メラニン-A (T リンパ球に認識されるメラノーマ抗原; MART-1)、myo-D1、筋特異的アクチン (MSA)、ニューロフィラメント、神経特異的エノラーゼ (NSE)、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシス、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、ビルビン酸キナーゼイソ酵素タイプ M2 の二量体形 (腫瘍 M2-PK)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、GD2 (ガングリオシド G2)、EGFRvIII (表皮性成長因子バリアント III)、精子タンパク質 17 (Sp17)、メソセリン、PAP (前立腺酸性ホスファターゼ)、プロステイン、TARP (T 細胞受容体ガンマオルターネイトリーディングフレームタンパク質)、Trp-p8、STEAP1 (プロステイト 1 の 6 回膜貫通型上皮性抗原)、異常 ras タンパク質、又は異常 p53 タンパク質である、請求項 5 記載の改変型 T リンパ球。

10

20

【請求項 7】

前記第一の抗原が、インテグリン  $\alpha$  3 (CD61)、ガラクチン、K-Ras (V-Ki-ras2 キルステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子)、又は Ral-B である、請求項 1 又は 2 記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 8】

前記第二の抗原が、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、肝細胞増殖因子 (HGF)、インスリン様成長因子 (IGF)、及びインターロイキン-8 (IL-8) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の改変型 T リンパ球。

30

【請求項 9】

前記第二の抗原が、bFGF、PDGF、HGF、IGF、トランスフォーミング成長因子 (TGF- $\beta$ )、インターロイキン-4 (IL-4)、IL-8、インターロイキン-10 (IL-10)、及びインターロイキン-13 (IL-13) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 10】

前記第一の細胞内シグナルドメインが、CD3 シグナルドメインである、又はそれを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の改変型 T リンパ球。

【請求項 11】

前記 1 以上の共刺激性ドメインが、共刺激性 CD27 ポリペプチド配列、共刺激性 CD28 ポリペプチド配列、共刺激性 OX40 (CD134) ポリペプチド配列、共刺激性 4-1BB (CD137) ポリペプチド配列、及び共刺激性誘導性 T 細胞共刺激性 (ICOS) ポリペプチド配列のうちの 1 以上を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の改変型 T リンパ球。

40

【請求項 12】

改変型 T リンパ球であって：

a) 第一の抗原を結合する第一の細胞外抗原結合ドメインと、1 以上の共刺激性ドメインを含む第一の細胞内シグナルドメインとを含む、第一のポリペプチドであって、該第一の抗原が腫瘍細胞上の抗原、腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原である、前記第一のポリペプチド；及び

b) 第二の抗原を結合する第二の細胞外抗原結合ドメイン、又は該第二の抗原を結合する受容体と、第二の細胞内シグナルドメインとを含む、第二のポリペプチドであって、該第

50

二のポリペプチドが、共刺激性ドメインを含まない、前記第二のポリペプチドを含み、該第二の抗原が、腫瘍微環境に関連し、かつ成長因子、サイトカイン、又はインターロイキンであり；かつ

該改変型Ｔリンパ球が、該第一のシグナルドメイン及び該第二のシグナルドメインの両方がそれぞれ該第一の抗原及び該第二の抗原により活性化された場合にのみ、最大の細胞傷害性を呈するようになる、前記改変型Ｔリンパ球。

【請求項 13】

前記第一の抗原結合ドメイン又は前記第二の抗原結合ドメインのいずれか又は両方が、s cFv抗体断片である、請求項12記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 14】

前記第一の抗原が、腫瘍細胞上の抗原である、請求項12又は13記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 15】

前記腫瘍細胞が、固形腫瘍中の細胞である、請求項12～14のいずれか一項記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 16】

前記第一の抗原が、腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原である、請求項12又は13記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 17】

前記腫瘍関連抗原又は腫瘍特異的抗原が、Her2、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、PSMA、BCMA、アルファ-フェトプロテイン（AFP）、癌胎児性抗原（CEA）、癌抗原-125（CA-125）、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、上皮性膜タンパク質（EMA）、上皮性腫瘍抗原（ETA）、チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原（MAGE）、CD34、CD45、CD99、CD117、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維酸性タンパク質（GFAP）、肉眼的嚢胞性疾患液体タンパク質（GCDFP-15）、HMB-45抗原、タンパク質メラニン-A（Ｔリンパ球に認識されるメラノーマ抗原；MART-1）、myo-D1、筋特異的アクチン（MSA）、ニューロフィラメント、神経特異的エノラーゼ（NSE）、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシス、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、ビルビン酸キナーゼイソ酵素タイプM2の二量体形（腫瘍M2-PK）、CD19、CD22、CD27、CD30、CD70、GD2（ガングリオシドG2）、EGFRvIII（表皮性成長因子バリアントIII）、精子タンパク質17（Sp17）、メソセリン、PAP（前立腺酸性ホスファターゼ）、プロステイン、TARP（Ｔ細胞受容体ガンマオルターネイトリーディングフレームタンパク質）、Trp-p8、STEAP1（プロステイト1の6回膜貫通型上皮性抗原）、異常rasタンパク質、又は異常p53タンパク質である、請求項16記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 18】

前記第一の抗原が、インテグリン  $\alpha_3$ （CD61）、ガラクトシン、K-Ras（V-Ki-ras2キルステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子）、又はRal-Bである、請求項12又は13記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 19】

前記第二の抗原が、塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、肝細胞増殖因子（HGF）、インスリン様成長因子（IGF）、及びインターロイキン-8（IL-8）からなる群から選択される、請求項12～18のいずれか一項記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 20】

前記第二の抗原が、bFGF、PDGF、HGF、IGF、トランスフォーミング成長因子（TGF- $\beta$ ）、インターロイキン-4（IL-4）、IL-8、インターロイキン-10（IL-10）、及びインターロイキン-13（IL-13）からなる群から選択される、請求項12～18のいずれか一項記載の改変型Ｔリンパ球。

【請求項 21】

前記第二の細胞内シグナルドメインが、CD3シグナルドメインである、又はそれを含

10

20

30

40

50

む、請求項12～20のいずれか一項記載の改変型Tリンパ球。

【請求項22】

前記1以上の共刺激性ドメインが、共刺激性CD27ポリペプチド配列、共刺激性CD28ポリペプチド配列、共刺激性OX40(CD134)ポリペプチド配列、共刺激性4-1BB(CD137)ポリペプチド配列、又は共刺激性誘導性T細胞共刺激性(ICOS)ポリペプチド配列のうちの1以上を含む、請求項12～21のいずれか一項記載の改変型Tリンパ球。

【請求項23】

T細胞生存モチーフをさらに含む、請求項1～22のいずれか一項記載の改変型Tリンパ球。

【請求項24】

前記T細胞生存モチーフが、IL-7受容体(IL-7R)の細胞内シグナルドメイン、IL-12受容体の細胞内シグナルドメイン、IL-15受容体の細胞内シグナルドメイン、IL-21受容体の細胞内シグナルドメイン、もしくはTGF $\beta$ 受容体の細胞内シグナルドメインであるか、又はそれらに由来する、請求項23記載の改変型Tリンパ球。

【請求項25】

請求項1～24のいずれか一項記載の改変型Tリンパ球を含む、その必要がある個体の腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項26】

前記腫瘍が、リンパ腫、肺癌、乳癌、前立腺癌、副腎皮質癌、甲状腺癌、上咽頭癌、メラノーマ、悪性メラノーマ、皮膚癌、結腸癌、膵臓腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、内分泌腫瘍、ユーイング肉腫、末梢性原始神経外胚葉腫瘍、固形胚細胞腫瘍、肝芽細胞腫、神経芽細胞腫、非横紋筋肉腫軟部組織肉腫、骨肉腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、神経膠芽細胞腫、粘液腫、線維腫、又は脂肪腫である、請求項25記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記腫瘍が、リンパ腫であり、該リンパ腫が、慢性リンパ性白血病(小型リンパ性リンパ腫)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾臓周辺帯リンパ腫、形質細胞性骨髓腫、形質細胞腫、節外周辺帯B細胞リンパ腫、MALTリンパ腫、節周辺帯B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫、Tリンパ球前リンパ球性白血病、Tリンパ球大型顆粒リンパ球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成人Tリンパ球白血病/リンパ腫、節外性NK/Tリンパ球リンパ腫、鼻型、腸疾患型Tリンパ球リンパ腫、肝脾Tリンパ球リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽球性Tリンパ球リンパ腫、末梢性Tリンパ球リンパ腫(不特定)、未分化大細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫である、請求項25記載の医薬組成物。

【請求項28】

その必要がある個体の腫瘍を治療するための医薬の製造のための、請求項1～24のいずれか一項記載の改変型Tリンパ球の使用。

【請求項29】

前記腫瘍が、リンパ腫、肺癌、乳癌、前立腺癌、副腎皮質癌、甲状腺癌、上咽頭癌、メラノーマ、悪性メラノーマ、皮膚癌、結腸癌、膵臓腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、内分泌腫瘍、ユーイング肉腫、末梢性原始神経外胚葉腫瘍、固形胚細胞腫瘍、肝芽細胞腫、神経芽細胞腫、非横紋筋肉腫軟部組織肉腫、骨肉腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、神経膠芽細胞腫、粘液腫、線維腫、又は脂肪腫である、請求項28記載の使用。

【請求項30】

前記腫瘍が、リンパ腫であり、該リンパ腫が、慢性リンパ性白血病(小型リンパ性リンパ腫)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾臓周辺帯リンパ腫、形質細胞性骨髓腫、形質細胞腫、節外周辺帯B細胞リンパ腫、MALTリンパ腫、節周辺帯B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル

10

20

30

40

50

細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫、Tリンパ球前リンパ球性白血病、Tリンパ球大型顆粒リンパ球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成人Tリンパ球白血病/リンパ腫、節外性NK/Tリンパ球リンパ腫、鼻型、腸疾患型Tリンパ球リンパ腫、肝脾Tリンパ球リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽球性Tリンパ球リンパ腫、末梢性Tリンパ球リンパ腫（不特定）、未分化大細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫である、請求項28記載の使用。

10

20

30

40

50