

【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30年8月2日(2018.8.2)

【公表番号】特表2016-538854(P2016-538854A)

【公表日】平成28年12月15日(2016.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2016-068

【出願番号】特願2016-532581(P2016-532581)

【国際特許分類】

C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(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)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	5/0783	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/705	

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月19日(2018.6.19)

【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】

T細胞またはナチュラルキラー(NK)細胞であって、第1のキメラ抗原受容体(CAR)および第2のCARを該細胞表面で共発現し、各CARが、

(i)抗原結合ドメイン

(ii)スペーサー

(iii)膜貫通ドメイン、および

(iv)エンドドメイン

を含み、該第1のCARおよび該第2のCARの該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第1のCARまたは該第2のCARの一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITYAM)含有活性化エンドドメインを含む活性化CARであり、他方のCARが、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITIM)によってリクルートされるSrcホモログ(SH2)ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーション・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性CARであり、ここで、該第1のCARの該スペーサーおよび該第2のCARの該スペーサー

ーは該第1のCARおよび該第2のCARのライゲーションの際に共局在する、T細胞またはNK細胞。

【請求項2】

前記第1のCARまたは前記第2のCARの一方が、活性化エンドドメインを含む活性化CARであり、他方のCARが、ライゲーション・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性CARであり、その阻害性CARが、阻害性CARライゲーションの非存在下では該活性化CARによるT細胞活性化を有意に阻害しないが、該阻害性CARがライゲーションされたときには、該活性化CARによるT細胞活性化を阻害する、請求項1に記載のT細胞またはNK細胞。

【請求項3】

前記ライゲーション・オン阻害性エンドドメインが、PTPN6の全部または一部を含む、請求項1または2に記載のT細胞またはNK細胞。

【請求項4】

第1のキメラ受容体(CAR)および第2のCARをコードする核酸配列であって、各CARが、

(i)抗原結合ドメイン

(ii)スペーサー

(iii)膜貫通ドメイン、および

(iv)エンドドメイン

を含み、該第1のCARおよび該第2のCARの該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第1のCARまたは該第2のCARの一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)含有活性化エンドドメインを含む活性化CARであり、他方のCARが、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITIM)によってリクルートされるSrcホモログ(SH2)ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーション・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性CARであり、ここで、該第1のCARの該スペーサーおよび該第2のCARの該スペーサーは該第1のCARおよび該第2のCARのライゲーションの際に共局在する、核酸配列。

【請求項5】

次の構造：

AgB1-スペーサー1-TM1-エンド1-coexpr-AbB2-スペーサー2-TM2-エンド2

(ここで、

AgB1は、前記第1のCARの前記抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；スペーサー1は、該第1のCARの前記スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM1は、該第1のCARの前記膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド1は、該第1のCARの前記エンドドメインをコードする核酸配列であり；

coexprは、両CARの共発現を可能にする核酸配列であり；

AgB2は、前記第2のCARの前記抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー2は、該第2のCARの前記スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM2は、該第2のCARの前記膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド2は、該第2のCARの前記エンドドメインをコードする核酸配列である)

を有し、T細胞で発現されるときに、該第1のCARおよび該第2のCARが該T細胞表面で共発現されるような、切断部位で切断されるポリペプチドをコードする、請求項4に記載の核酸配列。

【請求項6】

coexprが、自己切斷性ペプチドを含む配列をコードする、請求項5に記載の核酸配列。

【請求項7】

相同組換えを回避するため、代替的コドンが、同じかまたは類似したアミノ酸配列をコードする配列の領域で使用される、請求項5に記載の核酸配列。

#### 【請求項 8】

第 1 のキメラ抗原受容体（CAR）をコードする第 1 の核酸配列、および第 2 の CAR をコードする第 2 の核酸配列を含むキットであって、各 CAR が、

(i) 抗原結合ドメイン

(ii) スペーサー

(iii) 膜貫通ドメイン、および

(iv) エンドドメイン

を含み、該第 1 の CAR および該第 2 の CAR の該抗原結合ドメインが異なる抗原に結合し、

該第 1 の CAR または該第 2 の CAR の一方が、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）含有活性化エンドドメインを含む活性化 CAR であり、他方の CAR が、リン酸化された免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITIM）によってリクルートされる Src ホモログ（SH2）ドメイン含有プロテインチロシンホスファターゼ由来のチロシンホスファターゼドメインを含むライゲーション・オン阻害性エンドドメインを含む阻害性 CAR であり、ここで、該第 1 の CAR の該スペーサーおよび該第 2 の CAR の該スペーサーは該第 1 の CAR および該第 2 の CAR のライゲーションの際に共局在し、

該第 1 の核酸配列は、以下の構造：

AgB1 - スペーサー 1 - TM1 - エンド 1

（ここで、AgB1 は、該第 1 の CAR の該抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 1 は、該第 1 の CAR の該スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM1 は、該第 1 の CAR の該膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 1 は、該第 1 の CAR の該エンドドメインをコードする核酸配列である）を有し、

該第 2 の CAR をコードする該第 2 の核酸配列は、以下の構造：

AgB2 - スペーサー 2 - TM2 - エンド 2

（AgB2 は、該第 2 の CAR の該抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

スペーサー 2 は、該第 2 の CAR の該スペーサーをコードする核酸配列であり；

TM2 は、該第 2 の CAR の該膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

エンド 2 は、該第 2 の CAR の該エンドドメインをコードする核酸配列である）を有する、キット。

#### 【請求項 9】

請求項8に記載の前記第 1 の核酸配列を含む第 1 のベクターおよび請求項8に記載の該第2の核酸配列を含む第 2 のベクターを含む、キット。

#### 【請求項 10】

請求項4に記載の核酸配列を含むベクター。

#### 【請求項 11】

レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターまたはトランスポゾンである、  
請求項10に記載のベクター。

#### 【請求項 12】

請求項4に記載の核酸配列；請求項8に記載の第 1 の核酸配列および第 2 の核酸配列；および / または請求項9に記載の第 1 のベクターおよび第 2 のベクターまたは請求項10または11に記載のベクターを、T 細胞または NK 細胞に導入する工程を含む、請求項1に記載の T 細胞または NK 細胞を製造する方法。

#### 【請求項 13】

前記 T 細胞が被験体から単離された試料に由来する、請求項12に記載の方法。

#### 【請求項 14】

請求項1に記載の複数の T 細胞または NK 細胞を含む医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

疾患を処置および / または予防するための請求項1 4に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

請求項1 5に記載の医薬組成物であって、

前記 T 細胞または N K 細胞が、被験体から単離された T 細胞または N K 細胞含有試料由來の T 細胞または N K 細胞であって、請求項4に記載の核酸配列；請求項8に記載の第 1 の核酸配列および第 2 の核酸配列；または請求項1 0に記載のベクターで形質導入またはトランسفエクションされた T 細胞または N K 細胞であり、

該医薬組成物は、該被験体に投与されることを特徴とする、  
医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

前記疾患ががんである、請求項1 6に記載の医薬組成物。