

【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3月7日(2022.3.7)

【国際公開番号】WO2019/220109
 【公表番号】特表2021-522844(P2021-522844A)
 【公表日】令和3年9月2日(2021.9.2)
 【出願番号】特願2020-564248(P2020-564248)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/62(2006.01)

10

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/63(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 35/12(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

20

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

30

A 6 1 K 35/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月25日(2022.2.25)

【手続補正1】

40

【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】

抗原結合ドメインであって、以下：

a) 以下の配列：

【化 6 7】

CDR1 - NFAMA (配列番号 93)

CDR2 - SISTGGGNTYYRDSVKG (配列番号 94)

CDR3 - QRNYDGSYDYEGYTMDA (配列番号 95);

を有する相補性決定領域 (C D R) を有する重鎖可変領域 (V H) ; および
b) 以下の配列 :

【化 6 8】

CDR1 - RSSQDIGNYLT (配列番号 96)

10

CDR2 - GAIKLED (配列番号 97)

CDR3 - LQSIQYP (配列番号 98)

を有する相補性決定領域 (C D R) を有する軽鎖可変領域 (V L)
を含む、抗原結合ドメイン。

【請求項 2】

配列番号 6 5 として示した配列を有する V H ドメイン ; および配列番号 6 6 として示した配列を有する V L ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗原結合ドメイン。

20

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の抗原結合ドメインを含む抗体。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の抗体を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート (A D C) または二重特異性 T 細胞エンゲージャー (B i T E) 。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の抗原結合ドメインを含む、キメラ抗原受容体 (C A R) 。

【請求項 6】

F a b C A R である、請求項 5 に記載の C A R 。

【請求項 7】

s c F v C A R である、請求項 5 に記載の C A R 。

30

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載の抗原結合ドメイン、および請求項 3 に記載の抗体、請求項 4 に記載の A D C もしくは B i T E、または請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の C A R をコードする核酸配列。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の C A R をコードし、G C 含量が少なくとも 6 0 % である、請求項 8 に記載の核酸配列。

【請求項 1 0】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の C A R をコードし、G C 含量が約 6 4 % である、請求項 8 に記載の核酸配列。

40

【請求項 1 1】

伸長因子 - 1 アルファ (E F 1) プロモーターを含む、請求項 8 ~ 1 0 のいずれかに記載の核酸配列。

【請求項 1 2】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の C A R をコードする請求項 8 ~ 1 1 のいずれかに記載の第 1 の核酸配列および抗 C D 1 9 C A R をコードする第 2 の核酸配列を含む、核酸構築物。

【請求項 1 3】

前記抗 C D 1 9 C A R の前記抗原結合ドメインが、以下 :

a) 以下の配列 :

50

【化 6 9】

CDR1 – GYAFSSS (配列番号 69);

CDR2 – YPGDED (配列番号 70)

CDR3 – SLLYGDYLDY (配列番号 71)

を有する相補性決定領域 (C D R) を有する重鎖可変領域 (V H) ; および
b) 以下の配列 :

【化 7 0】

CDR1 – SASSSVSYMH (配列番号 72);

CDR2 – DTSKLAS (配列番号 73)

CDR3 – QQWNINPLT (配列番号 74)

を有する C D R を有する軽鎖可変領域 (V L)
を含む、請求項 1 2 に記載の核酸構築物。

【請求項 1 4】

前記抗 C D 1 9 C A R の前記抗原結合ドメインが、配列番号 7 5 に示した V H ドメイン
および配列番号 7 6 に示した V L ドメインを含む、請求項 1 3 に記載の核酸構築物。

【請求項 1 5】

前記抗 C D 2 2 C A R が F a b 形式である請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸
構築物であって、前記核酸構築物が、以下の一般構造 :

V H - C H - s p a c e r 1 - T M 1 - e n d o 1 - c o e x p r 1 - V L - C L - c
o e x p r 2 - A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 ;

V L - C L - s p a c e r - T M 1 - e n d o 1 - c o e x p r 1 - V H - C H - c o
e x p r 2 - A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 ;

A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 - V H - C H - s p a c e r 1 - T M
1 - e n d o 1 - c o e x p r 2 - V L - C L ;

A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 - c o e x p r 1 - V L - C L - s p
a c e r - T M 1 - e n d o 1 - c o e x p r 2 - V H - C H

V L - C L - c o e x p r 1 - V H - C H - s p a c e r 1 - T M 1 - e n d o 1 -
c o e x p r 2 - A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 ;

V H - C H - c o e x p r 1 - V L - C L - s p a c e r - T M 1 - e n d o 1 - c o
e x p r 2 - A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 ;

A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 - V L - C L - c o e x p r 2 - V H
- C H - s p a c e r 1 - T M 1 - e n d o 1 ; または

A g B D - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 - c o e x p r 1 - V H - C H - c o
e x p r 2 - V L - C L - s p a c e r - T M 1 - e n d o 1

を有し、ここで、

V H は、前記第 1 の C A R の重鎖可変領域をコードする核酸配列であり ;

C H は、前記第 1 の C A R の重鎖定常領域をコードする核酸配列であり ;

s p a c e r 1 は、前記第 1 の C A R のスペーサーをコードする核酸配列であり ;

T M 1 は、前記第 1 の C A R の膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり ;

e n d o 1 は、前記第 1 の C A R のエンドドメインをコードする核酸配列であり ;

c o e x p r 1 および c o e x p r 2 は、同一でも異なっていてもよく、前記第 1 の C
A R ; および前記第 2 の C A R の前記第 1 および第 2 のポリペプチドの共発現が可能な核
酸配列であり ;

V L は、前記第 1 の C A R の軽鎖可変領域をコードする核酸配列であり ;

C L は、前記第 1 の C A R の軽鎖定常領域をコードする核酸配列であり ;

A g B D は、前記第 2 の C A R の抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり ;

10

20

30

40

50

s p a c e r 2 は、前記第 2 の C A R のスペーサーをコードする核酸配列であり；
T M 2 は、前記第 2 の C A R の膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；
e n d o 2 は、前記第 2 の C A R のエンドドメインをコードする核酸配列である、核酸
構築物。

【請求項 1 6】

前記抗 C D 2 2 C A R が S c F v 形式である請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の核酸
構築物であって、前記核酸構築物が、以下の一般構造：

A g B D 1 - s p a c e r 1 - T M 1 - e n d o 1 - c o e x p r - A g B D 2 - s p
a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 ; または

A g B D 2 - s p a c e r 2 - T M 2 - e n d o 2 - c o e x p r - A g B D 1 - s p
a c e r 1 - T M 1 - e n d o 1

を有し、ここで、

A g B D 1 は、前記第 1 の C A R の抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

s p a c e r 1 は、前記第 1 の C A R のスペーサーをコードする核酸配列であり；

T M 1 は、前記第 1 の C A R の膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

e n d o 1 は、前記第 1 の C A R のエンドドメインをコードする核酸配列であり、

c o e x p r は、前記第 1 および第 2 の C A R の共発現が可能な核酸配列であり；

A g B D 2 は、前記第 2 の C A R の抗原結合ドメインをコードする核酸配列であり；

s p a c e r 2 は、前記第 2 の C A R のスペーサーをコードする核酸配列であり；

T M 2 は、前記第 2 の C A R の膜貫通ドメインをコードする核酸配列であり；

e n d o 2 は、前記第 2 の C A R のエンドドメインをコードする核酸配列である、核酸
構築物。

【請求項 1 7】

請求項 8 ~ 1 1 のいずれかに記載の核酸配列または請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれかに記載
の核酸構築物を含む、ベクター

【請求項 1 8】

請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれかに定義の第 1 の核酸配列を含む第 1 のベクター；および請
求項 1 2 ~ 1 6 のいずれかに定義の第 2 の核酸配列を含む第 2 のベクターを含む、ベク
ターのキット。

【請求項 1 9】

レトロウイルスベクター（複数可）である、請求項 1 7 または 1 8 に記載のベクターま
たはベクターのキット。

【請求項 2 0】

レンチウイルスベクター（複数可）である、請求項 1 7 または 1 8 に記載のベクターま
たはベクターのキット。

【請求項 2 1】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の C A R を発現する細胞。

【請求項 2 2】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の第 1 の C A R および抗 C D 1 9 C A R である第 2 の
C A R を共発現する細胞。

【請求項 2 3】

前記抗 C D 1 9 C A R の前記抗原結合ドメインが、以下：

a) 以下の配列：

【化 7 1】

CDR1 – GYAFSSS (配列番号 69);

CDR2 – YPGDED (配列番号 70)

CDR3 – SLLYGDYLDY (配列番号 71)

を有する相補性決定領域（ C D R ）を有する重鎖可変領域（ V H ）；および

10

20

30

40

50

b) 以下の配列:

【化72】

CDR1 – SASSSVSYM (配列番号 72);

CDR2 – DTSKLAS (配列番号 73)

CDR3 – QQWNINPLT (配列番号 74)

を有するCDRを有する軽鎖可変領域(VL)

を含む、請求項22に記載の細胞。

【請求項24】

前記抗CD19 CARの前記抗原結合ドメインが、配列番号75に示したVHドメインおよび配列番号76に示したVLドメインを含む、請求項23に記載の細胞。

【請求項25】

請求項8～11のいずれかに記載のCARをコードする核酸配列; 請求項12～16のいずれかに記載の核酸構築物または請求項17～20のいずれかに記載のベクターもしくはベクターのキットを細胞にex vivoで導入するステップを含む、請求項21～24のいずれかに記載の細胞を作製する方法。

【請求項26】

請求項21～24のいずれかに記載の細胞の複数を、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項27】

がんを処置するための、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記がんがB細胞白血病またはリンパ腫である、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

がんの処置で使用するための、請求項21～24のいずれかに記載の細胞を含む組成物。

【請求項30】

がんを処置するための医薬組成物の製造における請求項21～24のいずれかに記載の細胞の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

したがって、大きいか嵩高い標的抗原を発現する標的細胞を死滅させることができる代替のCAR T細胞アプローチが必要である。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される:

(項目1)

嵩高い細胞外ドメインを有する標的抗原に結合するキメラ抗原受容体(CAR)であって、前記CARがFab抗原結合ドメインを含む、キメラ抗原受容体(CAR)。

(項目2)

前記標的抗原が、少なくとも約150の細胞外ドメインを有する、項目1に記載のCAR。

(項目3)

前記標的抗原が、少なくとも約400個のアミノ酸の細胞外ドメインを有する、項目1または2に記載のCAR。

(項目4)

前記標的抗原が、CD22、CD21、CEACAM5、MUC1、またはFcRL5である、前記項目のいずれかに記載のCAR。

10

20

30

40

50

(項目 5)

前記標的抗原が C D 2 2 である、項目 4 に記載の C A R。

(項目 6)

前記抗原結合ドメインが、

a) 以下の配列を有する相補性決定領域 (C D R) を有する重鎖可変領域 (V H)

【化 8 1】

CDR1 - NFAMA (配列番号 93)

CDR2 - SISTGGGNTYYRDSVKG (配列番号 94)

CDR3 - QRNYDGSYDYEGYTMDA (配列番号 95);

10

および

b) 以下の配列を有する相補性決定領域 (C D R) を有する軽鎖可変領域 (V L) :

【化 8 2】

CDR1 - RSSQDIGNYLT (配列番号 96)

CDR2 - GAIKLED (配列番号 97)

CDR3 - LQSIQYP (配列番号 98)

を含む、項目 5 に記載の C A R。

20

(項目 7)

配列番号 6 5 として示した配列を有する V H ドメイン ; および配列番号 6 6 として示した配列を有する V L ドメインを含む、項目 6 に記載の C A R。

(項目 8)

前記抗原結合ドメインが、 a) 以下の配列を有する相補性決定領域 (C D R) を有する重鎖可変領域 (V H) :

【化 8 3】

CDR1 - TSGMGVG (配列番号 101)

CDR2 - NIWWDDDKNYNPSLKN (配列番号 102)

CDR3 - IAHYFDGYYYVMDV (配列番号 103);

30

および

b) 以下の配列を有する相補性決定領域 (C D R) を有する軽鎖可変領域 (V L) :

【化 8 4】

CDR1 - LASGGISNDLA (配列番号 104)

CDR2 - AASRLQD (配列番号 105)

CDR3 - QQSYKYPY (配列番号 106)

40

を含む、項目 5 に記載の C A R。

(項目 9)

配列番号 9 9 として示した配列を有する V H ドメイン ; および配列番号 1 0 0 として示した配列を有する V L ドメインを含む、項目 6 に記載の C A R。

(項目 1 0)

前記項目のいずれかに記載の C A R をコードする核酸配列。

(項目 1 1)

以下の一般構造 :

V H - C H - s p a c e r - T M - e n d o - c o e x p r - V L - C L

を有し、

50

ここで、

VHは、第1のポリペプチドの重鎖可変ドメインをコードする核酸配列であり；

CHは、前記第1のポリペプチドの重鎖定常ドメインをコードする核酸配列であり；

spacerは、前記第1のポリペプチドのスペーサーをコードする核酸配列であり；

TMは、前記第1のポリペプチドの膜貫通領域をコードする核酸配列であり；

endoは、前記第1のポリペプチドのエンドドメインをコードする核酸配列であり；

VLは、第2のポリペプチドの軽鎖可変ドメインをコードする核酸配列であり；

CLは、前記第2のポリペプチドの軽鎖定常ドメインをコードする核酸配列であり；

cosexprは、前記第1および第2のポリペプチドの共発現が可能な核酸配列である、項目10に記載の核酸配列。

10

(項目12)

項目10または11に記載の第1の核酸配列、およびドメイン抗体(dAb)抗原結合ドメインまたはscFv抗原結合ドメインを有する第2のキメラ抗原受容体をコードする第2の核酸配列を含む、核酸構築物。

(項目13)

項目10または11に記載の第1の核酸配列；ドメイン抗体(dAb)抗原結合ドメインを有する第2のキメラ抗原受容体をコードする第2の核酸配列；およびscFv抗原結合ドメインを有する第3のCARをコードする第3の核酸配列を含む、核酸構築物。

(項目14)

前記第1の核酸配列が抗CD22 Fab CARをコードし；前記第2の核酸配列が抗CD79 dAb CARをコードし；前記第3の核酸配列が抗CD19 scFv CARをコードする、項目13に記載の核酸構築物。

20

(項目15)

項目10または11に記載の核酸配列または項目12～14のいずれかに記載の核酸構築物を含む、ベクター。

(項目16)

項目1～9のいずれかに記載のCARを発現する細胞。

(項目17)

項目1～9のいずれかに記載の第1のCAR、およびドメイン抗体(dAb)抗原結合ドメインまたはscFv抗原結合ドメインを有する第2のキメラ抗原受容体を発現する細胞

30

(項目18)

項目1～9のいずれかに記載の第1のCAR、およびドメイン抗体(dAb)抗原結合ドメインを有する第2のCAR；およびscFv抗原結合ドメインを有する第3のCARを発現する細胞。

(項目19)

前記第1のCARが抗CD22 Fab CARであり；前記第2のCARが抗CD79 dAb CARであり；前記第3のCARが抗CD19 scFv CARである、項目16に記載の細胞。

(項目20)

項目10または11に記載の核酸配列；項目12～14のいずれかに記載の核酸構築物；または項目15に記載のベクターを細胞にex vivoで導入するステップを含む、項目16～19のいずれかに記載の細胞を作製する方法。

40

(項目21)

項目16～19のいずれかに記載の細胞の複数を、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤と共に含む、医薬組成物。

(項目22)

項目19に記載の医薬組成物を被験体に投与するステップを含む、がんを処置する方法。

(項目23)

前記がんがB細胞リンパ腫または白血病である、項目22に記載の方法。

50

(項目 2 4)

がんの処置で使用するための項目 2 1 に記載の医薬組成物。

(項目 2 5)

がんを処置するための医薬組成物の製造における項目 1 6 ~ 1 9 のいずれかに記載の細胞の使用。

10

20

30

40

50