

【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4年12月26日(2022.12.26)

【国際公開番号】WO2020/132327

【公表番号】特表2022-515194(P2022-515194A)

【公表日】令和4年2月17日(2022.2.17)

【年通号数】公開公報(特許)2022-029

【出願番号】特願2021-536031(P2021-536031)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17(2015.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/17 Z

C 1 2 N 5/10 Z N A

C 0 7 K 14/725

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/09 1 1 0

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/63 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月16日(2022.12.16)

【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

10

20

30

40

50

【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) および変異した内在性CD5遺伝子を含む細胞集団を含む、T細胞の集団

を含む、薬学的組成物。

【請求項2】

前記変異した内在性CD5遺伝子が、CD5のエクソン2に変異を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

10

【請求項3】

前記変異した内在性CD5遺伝子が、エクソン2の欠失を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記集団が、キメラ抗原受容体 (CAR) を含む第1の細胞集団、および変異した内在性CD5遺伝子を含む第2の細胞集団を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記変異した内在性CD5遺伝子を含む細胞集団が、内在性CD5タンパク質の発現が低下している、請求項1～4のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【請求項6】

前記キメラ抗原受容体が、CD5、CD19、CD2、CD7、腫瘍特異抗原 (TSA)、腫瘍関連抗原 (TAA)、グリオーマ関連抗原、癌胎児抗原 (CEA)、 α -ヒト絨毛性ゴナドトロピン、 α -フェトプロテイン (AFP)、レクチン反応性AFP、サイログロブリン、RAGE-1、MN-CA IX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2 (AS)、腸カルボキシエステラーゼ、mut hsp70-2、M-CSF、プロスターゼ (prostase)、前立腺特異抗原 (PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、プロステイン (prostein)、PSMA、Her2/neu、サバイピン、テロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1 (PCTA-1)、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン増殖因子 (IGF) -I、IGF-II、IGF-I受容体、メソテリン、MART-1/メラニンA (MART-I)、gp100 (Pmel 17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、Ras、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、HPV抗原E6、HPV抗原E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 α -カテニン、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、 α -フェトプロテイン、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3 \ CA 27.29 \ BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68 \ P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733 \ EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 \ Mac-2結合タンパク質 \ シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、またはTPSに結合する抗原結合ドメインを含む、請求項1～5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

30

40

【請求項7】

前記キメラ抗原受容体が、CD5に結合する抗原結合ドメインを含む、請求項1～6のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 31～36、43～48、53～58、65～70、83～88、および95～100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項7記載の薬学的組成物。

【請求項9】

50

前記抗原結合ドメインが、SEQ ID NO: 27、28、39、40、50、61、62、73、74、79、80、91、および92からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むsvFvを含む、請求項7記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記CARが、SEQ ID NO: 25、26、37、38、49、59、60、71、72、77、78、89、および90からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1~5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項11】

医薬として使用するための、請求項1~10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項12】

対象におけるがんを処置する方法において使用するための、請求項1~10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

10

【請求項13】

がんが、T細胞リンパ腫またはT細胞白血病である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項14】

がんが、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、または慢性リンパ性白血病(CLL)である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項15】

対象におけるがんを処置するためのキメラ抗原受容体を含むT細胞の効力を増強する方法において使用するための、請求項1~10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

ある態様において、組成物は、薬学的に許容される担体を含む。

[本発明1001]

以下の工程を含む、それを必要とする対象においてがんを処置する方法：

抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むキメラ抗原受容体(CAR)を含む第1の改変細胞を該対象へ投与する工程、および

内在性CD5遺伝子がノックアウトされている第2の改変細胞を該対象へ投与する工程。

[本発明1002]

内在性CD5遺伝子が、CRISPR法を使用してノックアウトされている、本発明1001の方法。

[本発明1003]

CRISPR法がCRISPR/Cas9法である、本発明1002の方法。

[本発明1004]

CRISPR/Cas9法が、SEQ ID NO:23のヌクレオチド配列を含むsgRNAを利用する、本発明1003の方法。

40

[本発明1005]

CARの抗原結合ドメインが、CD5、CD19、CD2、CD7、腫瘍特異抗原(TSA)、腫瘍関連抗原(TAA)、グリオーマ関連抗原、癌胎児抗原(CEA)、 α -ヒト絨毛性ゴナドトロピン、フェトプロテイン(AFP)、レクチン反応性AFP、サイログロブリン、RAGE-1、MN-CA IX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2(AS)、腸カルボキシルエステラーゼ、mut hsp70-2、M-CSF、プロスターゼ(prostase)、前立腺特異抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、プロステイン(prostein)、PSM A、Her2/neu、サバイピン、テロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン増殖因子(IGF)-I

50

、IGF-II、IGF-I受容体、メソテリン、MART-1/メラニンA(MART-1)、gp100(Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、Ras、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBV A、HPV抗原E6、HPV抗原E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、α-カタニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、β-フetoプロテイン、β-HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3、CA27.29、BCAA、CA195、CA242、CA50、CAM43、CD68、P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733、EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、Mac-2結合タンパク質、シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、およびTPSからなる群より選択される抗原と結合することができる、前記本発明のいずれかの方法。

10

[本発明1006]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:31~36、43~48、53~58、65~70、83~88、および95~100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域(CDR)を含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1007]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:29、41、51、63、75、81、および93からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、前記本発明のいずれかの方法。

20

[本発明1008]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:30、42、52、64、76、82、および94からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1009]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:27、28、39、40、50、61、62、73、74、79、80、91、および92からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むscFvを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1010]

CARが、SEQ ID NO:25、26、37、38、49、59、60、71、72、77、78、89、および90からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、前記本発明のいずれかの方法。

30

[本発明1011]

CARが、SEQ ID NO:1~13からなる群より選択される核酸配列によってコードされる、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1012]

CARが自殺遺伝子をさらに含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1013]

自殺遺伝子がiCaspase9である、本発明1012の方法。

[本発明1014]

第1および第2の改変細胞がT細胞である、前記本発明のいずれかの方法。

40

[本発明1015]

がんがT細胞リンパ腫またはT細胞白血病を含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1016]

がんが、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および慢性リンパ性白血病(CLL)からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1017]

以下の工程を含む、それを必要とする対象においてがんを処置する方法：

CD2に結合することができる抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを

50

含むキメラ抗原受容体 (CAR) を含む第1の改変細胞を該対象へ投与する工程、および
内在性CD2遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を該対象へ投与する工程。

[本発明1018]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:31~36、43~48、53~58、および65~
70からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む、本発
明1017の方法。

[本発明1019]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:29、41、51、および63からなる群より選
択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、本発明1018の方法。

[本発明1020]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:30、42、52、および64からなる群より選
択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、本発明1017~1019のいずれかの方
法。

[本発明1021]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:27、28、39、40、50、61、および62か
らなる群より選択されるアミノ酸配列を含むscFvを含む、本発明1018の方法。

[本発明1022]

CARが、SEQ ID NO:25、26、37、38、49、59、および60からなる群より選択さ
れるアミノ酸配列を含む、本発明1018の方法。

[本発明1023]

CARが、SEQ ID NO:1~7からなる群より選択される核酸配列によってコードされる
、本発明1018の方法。

[本発明1024]

以下の工程を含む、それを必要とする対象においてがんを処置する方法：

CD5に結合することができる抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを
含むCARを含む第1の改変細胞を該対象へ投与する工程、および

内在性CD5遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を該対象へ投与する工程。

[本発明1025]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:83~88および95~100からなる群より選
択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 (CDR) を含む、本発明1024の方法。

[本発明1026]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:75、81、および93からなる群より選択さ
れるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、本発明1024の方法。

[本発明1027]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:76、82、および94からなる群より選択さ
れるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、本発明1024の方法。

[本発明1028]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:73、74、79、80、91、および92からな
る群より選択されるアミノ酸配列を含むscFvを含む、本発明1024の方法。

[本発明1029]

CARが、SEQ ID NO:71、72、77、78、89、および90からなる群より選択される
アミノ酸配列を含む、本発明1024の方法。

[本発明1030]

CARが、SEQ ID NO:8~13からなる群より選択される核酸配列によってコードされ
る、本発明1018の方法。

[本発明1031]

以下の工程を含む、それを必要とする対象においてがんを処置する方法：

CD7に結合することができる抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを
含むCARを含む第1の改変細胞を該対象へ投与する工程、および

内在性CD7遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を該対象へ投与する工程。

10

20

30

40

50

[本発明1032]

第1および第2の改変細胞がT細胞である、本発明1017～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

がんがT細胞リンパ腫またはT細胞白血病を含む、本発明1017～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

がんが急性骨髄性白血病(AML)、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および慢性リンパ性白血病(CLL)からなる群より選択される、本発明1017～1032のいずれかの方法。

[本発明1035]

内在性遺伝子が、CRISPR/Cas9法を使用してノックアウトされている、本発明1017～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

CRISPR/Cas9法が、SEQ ID NO:22～24からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含むsgRNAを利用する、本発明1035の方法。

[本発明1037]

CARが自殺遺伝子をさらに含む、本発明1017～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

自殺遺伝子がiCaspase9である、本発明1037の方法。

[本発明1039]

CD2に結合することができる抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むCARを含む核酸。

[本発明1040]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:31～36、43～48、53～58、および65～70からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域(CDR)を含む、本発明1039の核酸。

[本発明1041]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:29、41、51、および63からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、本発明1039の核酸。

[本発明1042]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:30、42、52、および64からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、本発明1039の核酸。

[本発明1043]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:27、28、39、40、50、61、および62からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むscFvを含む、本発明1039の核酸。

[本発明1044]

CARが、SEQ ID NO:25、26、37、38、49、59、および60からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1039の核酸。

[本発明1045]

CARが、SEQ ID NO:1～7からなる群より選択されるヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1039の核酸。

[本発明1046]

CD5に結合することができる抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むCARを含む核酸。

[本発明1047]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:83～88および95～100からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域(CDR)を含む、本発明1046の核酸。

[本発明1048]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:75、81、および93からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、本発明1046の核酸。

10

20

30

40

50

[本発明1049]

抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:76、82、および94からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、本発明1046の核酸。

[本発明1050]

CARの抗原結合ドメインが、SEQ ID NO:73、74、79、80、91、および92からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むscFvを含む、本発明1046の核酸。

[本発明1051]

CARが、SEQ ID NO:71、72、77、78、89、および90からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1046の核酸。

[本発明1052]

CARが、SEQ ID NO:8~13からなる群より選択されるヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1046の核酸。

[本発明1053]

本発明1039~1052のいずれかの核酸を含むベクター。

[本発明1054]

本発明1039~1052のいずれかの核酸または本発明1053のベクターを含む、細胞。

[本発明1055]

CD2を標的とする抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むキメラ抗原受容体(CAR)を含む第1の改変細胞、および内在性CD2遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を含む、組成物。

[本発明1056]

CD5を標的とする抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むキメラ抗原受容体(CAR)を含む第1の改変細胞、および内在性CD5遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を含む、組成物。

[本発明1057]

CD7を標的とする抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むキメラ抗原受容体(CAR)を含む第1の改変細胞、および内在性CD7遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を含む、組成物。

[本発明1058]

抗原結合ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインとを含むキメラ抗原受容体(CAR)を含む第1の改変細胞、および内在性CD5遺伝子がロックアウトされている第2の改変細胞を含む、組成物。

[本発明1059]

抗原結合ドメインが、CD5、CD19、CD2、CD7、腫瘍特異抗原(TSA)、腫瘍関連抗原(TAA)、グリオーマ関連抗原、癌胎児抗原(CEA)、 α -ヒト絨毛性ゴナドトロピン、 α -フェトプロテイン(AFP)、レクチン反応性AFP、サイログロブリン、RAGE-1、MN-CA IX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2(AS)、腸カルボキシシルエステラーゼ、mut hsp70-2、M-CSF、プロスターゼ、前立腺特異抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、プロステイン、PSMA、Her2/neu、サバイピン、テロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン増殖因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受容体、メソテリン、MART-1/メラニンA(MART-I)、gp100(Pmel 17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、Ras、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、EBVA、HPV抗原E6、HPV抗原E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 α -カテニン、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、 α -フェトプロテイン、 α -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\ P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、

10

20

30

40

50

NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 \ Mac-2 結合タンパク質 \ シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、およびTPSからなる群より選択される抗原と結合することができる、本発明1058の組成物。

[本発明1060]

本発明1055～1059のいずれかの組成物および薬学的に許容される担体。

[本発明1061]

CARが、SEQ ID NO:1～13からなる群より選択される核酸配列によってコードされる、本発明1055～1060のいずれかの組成物。

[本発明1062]

CARが、SEQ ID NO:25、26、37、38、49、59、60、71、72、77、78、89、および90からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1055～1060のいずれかの組成物。

10

20

30

40

50