

【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 5 年 1 月 26 日 (2023.1.26)

【公開番号】 特開 2022-84710 (P2022-84710A)
【公開日】 令和 4 年 6 月 7 日 (2022.6.7)
【年通号数】 公開公報 (特許) 2022-101
【出願番号】 特願 2022-34078 (P2022-34078)
【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

10

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/17 Z Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/573

20

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

G 0 1 N 33/53 Y

【手続補正書】

【提出日】 令和 5 年 1 月 17 日 (2023.1.17)

【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

30

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における疾患または状態を処置するための医薬の製造のための、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現する遺伝子操作された T 細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質の使用：

ここで、

該対象は、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象であり；

40

該試料は、遺伝子操作された T 細胞の投与を受ける前に該対象から取得され；および腫瘍負荷量の体積測定は、直径の積の和 (SPD) であり、炎症マーカーは乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) である。

【請求項 2】

対象における疾患または状態を処置する方法に用いるための、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現する遺伝子操作された T 細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質を含む組成物：

ここで、

該対象は、該対象からの試料における腫瘍負荷量の体積測定値または炎症マーカーのレベル、量または濃度が閾値レベル以上である対象であり；

50

該試料は、遺伝子操作されたT細胞の投与を受ける前に該対象から取得され；および腫瘍負荷量の体積測定は、直径の積の和（SPD）であり、炎症マーカーは乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）である。

【請求項 3】

前記作用物質が、遺伝子操作されたT細胞の該用量の投与を開始する前の、または開始するの同時の投与のために製剤化される、請求項1記載の使用、または、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

前記方法が、前記遺伝子操作された細胞の該用量を投与する工程をさらに含む、請求項3記載の組成物。

【請求項 5】

前記作用物質の使用前、前記対象が、遺伝子操作されたT細胞の該用量の投与後の毒性発症の危険性があるとして同定される、請求項1～4のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 6】

SPDが、対象についてコンピューター断層撮影法（CT）、陽電子放射断層撮影法（PET）および/または磁気共鳴画像法（MRI）を使用して測定される、請求項1～5のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 7】

前記試料が、血液試料、血漿試料もしくは血清試料である、または血液試料、血漿試料もしくは血清試料を含む、請求項1～6のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 8】

前記閾値が、

i) 複数例の対照対象におけるSPDまたはLDHの平均値を25%の範囲内、20%の範囲内、15%の範囲内、10%の範囲内、もしくは5%の範囲内で上回る値、かつ/または複数例の対照対象におけるSPDまたはLDHの平均値を標準偏差の範囲内で上回る値；

ii) 複数例の対照対象からの少なくとも1例の対象において測定されるSPDまたはLDHの最高値を上回る値；ならびに/あるいは

iii) 複数例の対照対象からの75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超、または98%超の対象において測定された場合のSPDまたはLDHの最高値を上回る値である、請求項1～7のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 9】

SPDの閾値が 30cm^2 もしくは約 30cm^2 であるか、 40cm^2 もしくは約 40cm^2 であるか、 50cm^2 もしくは約 50cm^2 であるか、 60cm^2 もしくは約 60cm^2 であるか、または 70cm^2 もしくは約 70cm^2 である、請求項1～8のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 10】

LDHの閾値が300ユニット/リットルもしくは約300ユニット/リットルであるか、400ユニット/リットルもしくは約400ユニット/リットルであるか、500ユニット/リットルもしくは約500ユニット/リットルであるか、または600ユニット/リットルもしくは約600ユニット/リットルである、請求項1～9のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 11】

SPDまたはLDHのレベル、量、もしくは濃度が、前記遺伝子操作されたT細胞の投与開始前1日、2日、3日、4日、6日、8日、12日、16日、20日、24日、28日またはそれ以上の範囲内で前記対象において測定される、請求項1～10のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 12】

SPDまたはLDHのレベル、量、もしくは濃度が、対象へのリンパ球枯渇療法の投与前に対象において測定される、請求項1～11のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項 13】

対象における疾患または状態を処置するための医薬の製造のための、キメラ抗原受容体

10

20

30

40

50

(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞の拡大または増殖を低下させることができる作用物質の使用：

ここで、

(a) 対象の血液が、遺伝子操作されたT細胞の存在についてモニターされ、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価され、ここで、疾患または状態を処置するための遺伝子操作されたT細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、および

(b) 遺伝子操作されたT細胞が治療範囲の範囲内でない場合、該作用物質が該対象に投与される、

ここで、該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作されたT細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている；または

(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である；または

(iii) 2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【請求項14】

対象における疾患または状態を処置する方法に用いるための、キメラ抗原受容体(CAR)を発現する遺伝子操作されたT細胞を調節することができる作用物質を含む組成物：

ここで、該方法は以下を含む：

(a) 対象の血液中の、遺伝子操作されたT細胞の存在をモニターして、該細胞が治療範囲の範囲内であるかを評価する工程であって、疾患または状態を処置するための遺伝子操作されたT細胞のある用量が以前に該対象に投与されたことがある、工程、および

(b) 遺伝子操作されたT細胞が治療範囲の範囲内でない場合、該作用物質を該対象に投与する工程：

ここで該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作されたT細胞を用いて以前に処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている；または

(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である；または

(iii) 2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【請求項15】

前記遺伝子操作されたT細胞の用量が、それぞれが両端の値を含めて 1×10^5 個～ 5×10^8 個もしくは約 1×10^5 個～ 5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^6 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^6 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^6 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞、 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個もしくは約 1×10^7 個～ 2.5×10^8 個の総CAR発現T細胞、 5×10^7 個～ 1×10^8 個もしくは約 5×10^7 個～ 1×10^8 個の総CAR発現T細胞を含む、請求項1～14のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項16】

対象における疾患または状態を処置するための医薬の製造のための、遺伝子操作されたT細胞の準最適な用量を以前に投与されたことがある対象においてCAR+細胞の拡大また

10

20

30

40

50

は増殖を強化させる作用物質の使用：

ここで、

遺伝子操作された細胞の準最適な用量がキメラ抗原受容体（CAR）を用いて操作されたT細胞を含み、かつ、決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または遺伝子操作されたT細胞が投与された対象の大多数において、または遺伝子操作されたT細胞が投与された対象の75%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作されたT細胞を含み、

該作用物質は、遺伝子操作されたT細胞の投与後に、対象へ投与するために製剤化され、かつ、

治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために、該作用物質は、CAR+細胞の拡大または増殖を対象において強化する、

ここで、該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作されたT細胞を以前に投与された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている；または

(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である；または

(iii) 2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【請求項17】

対象における疾患または状態を処置する方法において使用するための、キメラ抗原受容体（CAR）で操作されたT細胞を含む遺伝子操作された細胞の準最適な用量を以前に投与された対象におけるCAR+細胞の拡大または増殖を強化する作用物質を含む組成物であって、該方法が以下の工程を含む：

(a) 遺伝子操作されたT細胞の準最適な用量を対象に投与し、ここで準最適な用量は、対象において決定された治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+細胞を、該対象において、または、遺伝子操作されたT細胞が投与された対象の大多数において、または遺伝子操作されたT細胞が投与された対象の75%超において達成するために不十分である数の遺伝子操作されたT細胞を含み； および

(b) 遺伝子操作されたT細胞を投与した後に、治療範囲の範囲内の血液中ピークCAR+T細胞を達成するために、対象においてCAR+細胞の拡大または増殖を促進する作用物質を投与すること、

ここで、該治療範囲が、

(i) 65%超もしくは約65%超の応答推定確率、および30%未満もしくは約30%の毒性推定確率に関連する、該遺伝子操作されたT細胞を用いて以前に投与処置された1例もしくは複数例の対象における血液中のピークCD3+CAR+T細胞もしくはそのCD8+CAR+T細胞サブセットの範囲に基づいている；または

(ii) 10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルもしくは約10細胞/マイクロリットル～500細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD3+CAR+T細胞である；または

(iii) 2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルもしくは約2細胞/マイクロリットル～200細胞/マイクロリットルである、該遺伝子操作されたT細胞を投与した後の血液中のピークCD8+CAR+T細胞である。

【請求項18】

前記遺伝子操作されたT細胞の準最適な用量が、 1×10^7 個未満または約 1×10^7 個未満のCAR発現細胞、 5×10^6 個未満または約 5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^6 個未満または約 2.5×10^6 個未満のCAR発現細胞、 1×10^6 個未満または約 1×10^6 個未満のCAR発現細胞、

10

20

30

40

50

6×10^5 個未満のCAR発現細胞、 5×10^5 個未満または約 5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 2.5×10^5 個未満または約 2.5×10^5 個未満のCAR発現細胞、 1×10^5 個未満または約 1×10^5 個未満のCAR発現細胞である、請求項16記載の使用、または請求項17記載の組成物。

【請求項19】

前記作用物質が、CAR+T細胞の拡大または増殖を低下させることができ、かつ、該作用物質がステロイドである、請求項1～15のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項20】

ステロイドがコルチコステロイドである、請求項19記載の使用または組成物。

【請求項21】

ステロイドがデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロンである、請求項19または20記載の使用または組成物。

【請求項22】

ステロイドが、それぞれが両端の値を含めて1.0 mg～40 mgもしくは約1.0 mg～約40 mg、1.0 mg～20 mgもしくは約1.0 mg～約20 mg、2.0 mg～20 mgもしくは約2.0 mg～約20 mg、5.0 mg～25.0 mgもしくは約5.0 mg～約25.0 mg、10 mg～20 mgもしくは約10 mg～約20 mgのデキサメタゾンまたはその同等物である量での投与のために製剤化される、請求項19～21のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項23】

前記作用物質が、CAR+T細胞の拡大、任意でCAR特異的拡大を増大させることができる、請求項13～18のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項24】

前記作用物質が、CARに対して特異的な抗イディオタイプ抗体もしくはその抗原結合フラグメント、免疫チェックポイント阻害剤、代謝経路の調節剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、抗TGFβ抗体もしくは抗TGFβR抗体、またはサイトカインである、請求項23記載の使用または組成物。

【請求項25】

前記毒性が、

何らかの神経毒性もしくはサイトカイン放出症候群（CRS）；

重篤な毒性もしくはグレード3以上の毒性；

重篤なCRSもしくはグレード3以上のCRS；または

重篤な神経毒性、グレード2以上の神経毒性もしくはグレード3以上の神経毒性から選択される、請求項5～15および23～24のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項26】

ピークCAR+T細胞が、対象の血液における1マイクロリットルあたりのCAR+T細胞の個数として求められる、請求項13～18のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項27】

疾患または状態が癌である、請求項1～26のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項28】

癌がB細胞悪性腫瘍である、請求項27記載の使用または組成物。

【請求項29】

癌が、肉腫、癌腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および骨髄腫からなる群より選択される、請求項28記載の使用または組成物。

【請求項30】

CARが、疾患もしくは状態に関連する抗原、かつ/または疾患もしくは状態に関連する細胞において発現される抗原に特異的に結合する、請求項1～29のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項31】

10

20

30

40

50

CARが、該疾患または状態に関連する、および/または、該疾患または状態に関連する細胞において発現した抗原に特異的に結合する細胞外抗原認識ドメインと、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、請求項1～30のいずれか一項記載の使用または組成物。

【請求項32】

前記細胞内シグナル伝達ドメインがCD3ゼータ（CD3ζ）鎖の細胞内ドメインを含む、請求項31記載の使用または組成物。

【請求項33】

キメラ抗原受容体（CAR）が共刺激性のシグナル伝達領域をさらに含む、請求項31または32記載の使用または組成物。

【請求項34】

共刺激性のシグナル伝達領域がCD28または4-1BBのシグナル伝達ドメインを含む、請求項33記載の使用または組成物。

【請求項35】

前記遺伝子操作されたT細胞がCD4+またはCD8+である、請求項1～34のいずれか一項記載の使用または組成物。

10

20

30

40

50