

【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 3 年 10 月 7 日 (2021.10.7)

【公表番号】特表 2020-532537 (P2020-532537A)

【公表日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【年通号数】公開・登録公報 2020-046

【出願番号】特願 2020-512453 (P2020-512453)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/69

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/06

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 27 日 (2021.8.27)

【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】

キメラ抗原受容体 (C A R) 導入免疫細胞を受けている、受けた、又は受ける予定のがん患者に、R A R アゴニストである少なくとも 1 種類の分化誘導性レチノイン酸受容体 (R A R) 活性剤を投与することを含む、C A R 導入免疫細胞がん免疫治療法を増強する方法のための医薬であって、前記 C A R 導入免疫細胞を含む医薬。

【請求項 2】

キメラ抗原受容体 (C A R) 導入免疫細胞を受けている、受けた、又は受ける予定のがん患者に、R A R アゴニストである少なくとも 1 種類の分化誘導性レチノイン酸受容体 (R A R) 活性剤を投与することを含む、C A R 導入免疫細胞がん免疫治療法を増強する方法のための医薬であって、前記分化誘導性 R A R 活性剤を含む医薬。

【請求項 3】

キメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞を受けている、受けた、又は受ける予定のがん患者に、RAR アゴニストである少なくとも1種類の分化誘導性レチノイン酸受容体（RAR）活性剤を投与することを含む、CAR導入免疫細胞がん免疫治療法を増強する方法のための医薬であって、前記方法は、免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含み、前記免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、TIM-3、LAG-3、PD-L1リガンド、B7-H3、B7-H4、BTLAの少なくとも1種類の阻害剤である、又は、ICOS若しくはOX40アゴニストである、前記免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬。

【請求項4】

がん免疫治療を必要とする対象にキメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞と、RAR アゴニストである少なくとも1種類の分化誘導性レチノイン酸受容体（RAR）活性剤とを投与することを含む、がん免疫治療方法のための医薬であって、前記CAR導入免疫細胞を含む医薬。

【請求項5】

がん免疫治療を必要とする対象にキメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞と、RAR アゴニストである少なくとも1種類の分化誘導性レチノイン酸受容体（RAR）活性剤とを投与することを含む、がん免疫治療方法のための医薬であって、前記分化誘導性RAR活性剤を含む医薬。

【請求項6】

がん免疫治療を必要とする対象にキメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞と、RAR アゴニストである少なくとも1種類の分化誘導性レチノイン酸受容体（RAR）活性剤とを投与することを含む、がん免疫治療方法のための医薬であって、前記方法は、免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含み、前記免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、TIM-3、LAG-3、PD-L1リガンド、B7-H3、B7-H4、BTLAの少なくとも1種類の阻害剤である、又は、ICOS若しくはOX40アゴニストである、前記免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬。

【請求項7】

前記分化誘導性RAR活性剤は、前記CAR導入免疫細胞が前記対象内に存在するインターバルの前及び/又はその間に投与される、請求項4から6のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項8】

キメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞の毒性を減らす方法であって、それを必要とする患者に、併せた結果、前記CAR導入免疫細胞を単独で投与する場合と比べより低い用量の前記CAR導入免疫細胞が効力を減少させずに投与されるように、前記CAR導入免疫細胞と併せて、少なくとも1種類のRAR アゴニストを投与することを含む、方法のための医薬であって、前記CAR導入免疫細胞を含む医薬。

【請求項9】

キメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞の毒性を減らす方法であって、それを必要とする患者に、併せた結果、前記CAR導入免疫細胞を単独で投与する場合と比べより低い用量の前記CAR導入免疫細胞が効力を減少させずに投与されるように、前記CAR導入免疫細胞と併せて、少なくとも1種類のRAR アゴニストを投与することを含む、方法のための医薬であって、前記RAR アゴニストを含む医薬。

【請求項10】

キメラ抗原受容体（CAR）導入免疫細胞の毒性を減らす方法であって、それを必要とする患者に、併せた結果、前記CAR導入免疫細胞を単独で投与する場合と比べより低い用量の前記CAR導入免疫細胞が効力を減少させずに投与されるように、前記CAR導入免疫細胞と併せて、少なくとも1種類のRAR アゴニストを投与することを含む、方法のための医薬であって、前記方法は、免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含み、前記免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-1、TIM-3、LAG-3、PD-L1リガンド、B7-H3、B7-H4、BTLAの少なくとも1種類

の阻害剤である、又は、ICOS若しくはOX40アゴニストである、前記免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬。

【請求項 1 1】

前記CAR導入免疫細胞の単独投与に比べて安全性が同じ又は増加している、請求項8から10のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 1 2】

前記RAR アゴニストは選択的RAR アゴニストである、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 1 3】

前記RAR アゴニストはCYP26代謝耐性RAR アゴニストである、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬。

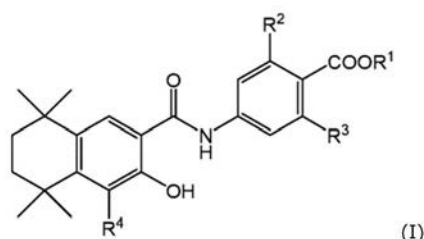
【請求項 1 4】

前記CYP26代謝耐性RAR アゴニストは選択的RAR アルファアゴニストである、請求項13に記載の医薬。

【請求項 1 5】

前記RAR アゴニストは下記の一般式(I)の化合物である、請求項1から14のいずれか1項に記載の医薬。

【化 1】



(ただし、R¹は、H又はC₁ - 6アルキルであり、R²及びR³は、独立して、H又はFであり、R⁴は、ハロゲンである。)

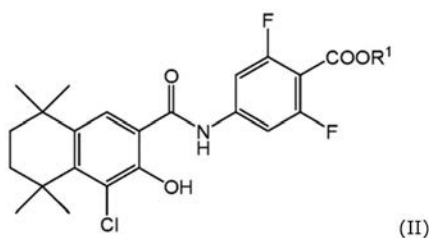
【請求項 1 6】

R⁴は、F、Cl、Br、又はIである、請求項15に記載の医薬。

【請求項 1 7】

前記RAR アゴニストは下記の一般式(II)の構造を有する化合物である、請求項15に記載の医薬。

【化 2】

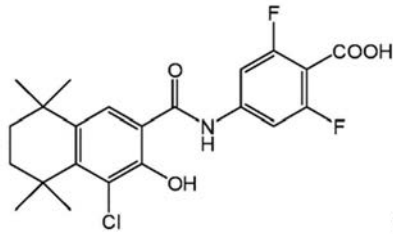


(ただし、R¹は、H又はC₁ - 6アルキルである。)

【請求項 1 8】

前記RAR アゴニストは下記の一般式(III)の構造を有する化合物である、請求項17に記載の医薬。

【化 3】



(III)(IRX5183)

【請求項 19】

前記 RAR アゴニストはタミパロテン (AM80; 4 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルバモイル] 安息香酸) である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 20】

前記 RAR アゴニストは AM580 (4 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルボキサミド] 安息香酸) である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 21】

前記 RAR アゴニストは Re80 (4 - [1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - プロペニル] 安息香酸) である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 22】

前記 CAR 導入免疫細胞は CAR 導入 T 細胞である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 23】

前記 CAR 導入免疫細胞は CAR 導入 NK 細胞である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 24】

前記 CAR 導入免疫細胞は CAR 導入貪食細胞である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 25】

がんは血液悪性腫瘍である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 26】

前記血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病 (CML)、移行期 CML、CML 急性転化期 (CML - BP)、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、骨髄異形成症候群 (MDS)、不応性貧血 (RA)、環状鉄芽球を伴う RA、芽球増加を伴う RA (RAEB)、移行期の RAEB、又は骨髄増殖症候群である、請求項 25 に記載の 医薬。

【請求項 27】

前記血液悪性腫瘍は急性骨髄性白血病である、請求項 25 に記載の 医薬。

【請求項 28】

前記血液悪性腫瘍は多発性骨髄腫である、請求項 25 に記載の 医薬。

【請求項 29】

がんは固形腫瘍である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の 医薬。

【請求項 30】

前記がんは骨に転移し得る固形腫瘍であり、前記固形腫瘍は、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん (転移性乳がんを含む)、前立腺がん (アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む)、腎がん、転移性腎細胞がん、肝細胞がん、肺がん

、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、気管支肺癌（BAC）、及び肺の腺がん、卵巣がん、進行性上皮性がん、原発性腹膜がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、頭頸部の扁平上皮細胞がん、黒色腫、神経内分泌がん、転移性神経内分泌腫瘍、脳腫瘍、神経膠腫、退形成性乏突起膠腫、成人多形性膠芽腫、成人未分化星細胞腫、骨がん、及び軟部肉腫である、請求項29に記載の医薬。

【請求項31】

前記RAR アゴニストの投与は微小残存病変を前記CAR導入免疫細胞に感受性にし、これにより、前記CAR導入免疫細胞との前記RAR アゴニストの併用は無病生存を改善することとなる、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項32】

前記RAR アゴニストは、前記CAR導入免疫細胞の投与の前に、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週、少なくとも2週、少なくとも3週、又は少なくとも1ヶ月にわたり、投与される、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項33】

前記RAR アゴニストの投与は前記CAR導入免疫細胞の投与の前に中止される、請求項1から11のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項34】

前記RAR アゴニストは式（III）（IRX5183）である、請求項33に記載の医薬。

【請求項35】

前記方法はボルテゾミブの投与をさらに含む、請求項34に記載の医薬。

【請求項36】

がんは多発性骨髄腫である、請求項35に記載の医薬。

【請求項37】

請求項1に記載の医薬の製造方法であって、前記CAR導入免疫細胞を少なくとも1種類の分化誘導性レチノイン酸受容体（RAR）活性剤を含む培養培地中で培養することを含む、製造方法。